

ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 4-ԱԼԿՕԲՍԻ- ԵՎ
3,4-ԴԻԱԼԿՕԲՍԻԲԵՆԶՈՅԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ
Ե Ճ. Ս. ԶԱՍՏՈՒՆՈՎԱ

4-Բուտօքսի- և 3,4-դիմետօքսիբենզոյական թթուների քլորանհիդրիդների
ու տետրահիդրոպիրանային շարքի 4-ամինների փոխազդմամբ սինթեզված
են մի շարք ամիդներ: Վերջիններս վերականգնելով ստացված են համապա-
տասխան ամինները: Ուսումնասիրված են սինթեզված միացությունների կեն-
սաբանական հատկությունները:

SYNTHESIS OF 4-ALKOXY AND 3,4-DIALKOXYBENZOIC ACID
AMIDES AND THEIR CORRESPONDING AMINES CONTAINING
TETRAHYDROPYRAN RINGS

N. S. AROUTYUNIAN, L. A. AKOPIAN, A. O. TOSSOUNIAN,
S. A. VARTANIAN and Zh. S. ZASTUKHOVA

Several amides have been obtained by the interaction of 4-butoxy
and 3,4-dimethoxybenzoic acid chlorides with 4-amines of the tetrahy-
dropyran series. The reduction of these amides with lithium aluminum
hydride yielded the corresponding amines. The pharmacological properties
of the synthesized compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. V. Grignard, C. r., 198, 625 (1934).
2. P. A. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартанян, Арм. хим. ж., 28, 209 (1975).
3. P. A. Куроян, Л. А. Акопян, С. А. Вартанян, Н. А. Апоян, Л. П. Подольская, Хим.-
фарм. ж., 11, 35 (1981).

Армянский химический журнал, т. 37, № 12, стр. 753—759 (1984 г.)

УДК 547.853.7

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,5-ДИМЕТИЛ-7-ХЛОРОКСАЗОЛО[5,4-d]-
ПИРИМИДИНА С НЕКОТОРЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН, Т. А. ХАЧАТУРЯН, В. С. МИРЗОЯН,
Р. М. СТЕПАНЫАН и Ф. Г. АРСЕНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

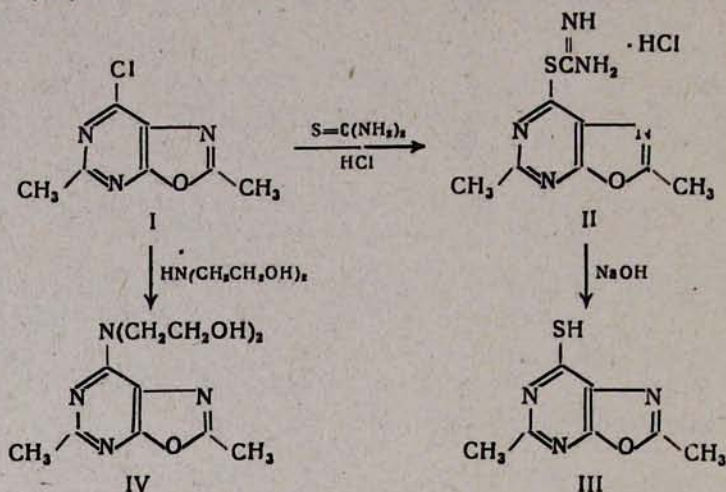
Поступило 23 XI 1983

Осуществлено взаимодействие 2,5-диметил-7-хлороксазола[5,4-d]пиримидина с тио-
мочевиной, диэтаноломином и оксиаминами. Синтезированы некоторые новые О-заме-
щенные производные гидроксилamina. Изучены биологические свойства синтезирова-
нных соединений.

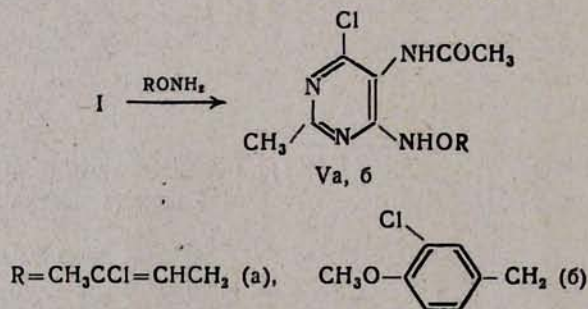
Табл. 5, библи. ссылок 7.

В продолжение исследований реакций 2,5-диметил-7-хлороксазола-[5,4-*d*]пиримидина с нуклеофилами [1, 2] мы осуществили взаимодействие его с тиомочевинной, диэтаноломином, а также с некоторыми О-замещенными гидроксилaminaми.

Установлено, что взаимодействие 2,5-диметил-7-хлороксазола-[5,4-*d*]пиримидина (I) с тиомочевинной в кислой среде приводит к тиюраниевой соли II. Действием на нее водным раствором едкого натра получен 2,5-диметил-7-меркаптооксазола-[5,4-*d*]пиримидин (III). I с диэтанолamiном образует 2,5-диметил-7-(ди-β-оксиэтиламино)оксазола-[5,4-*d*]пиримидин (IV).



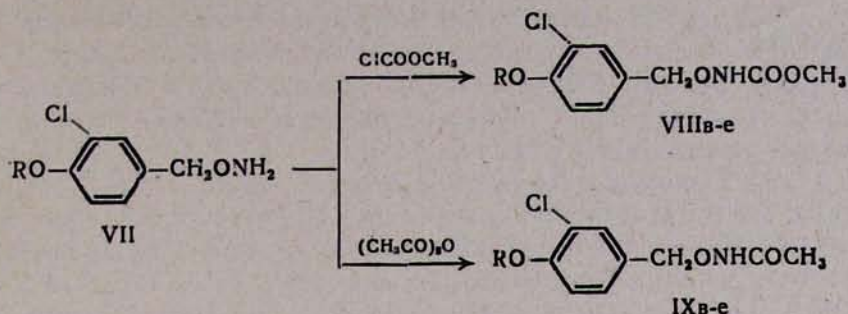
Ранее было установлено, что реакция I с некоторыми первичными аминами протекает с раскрытием цикла оксазола и в результате образуются 4,5-диаминопиримидины [2]. Найдено, что I аналогично взаимодействует с О-замещенными производными гидроксилamina, приводя к 4-алкоксиамино-5-ацетиламинопиримидинам V.



Синтез исходных О-замещенных производных гидроксилamina VII осуществлен гидразинолизом фталимидов VI аналогично [3, 4].

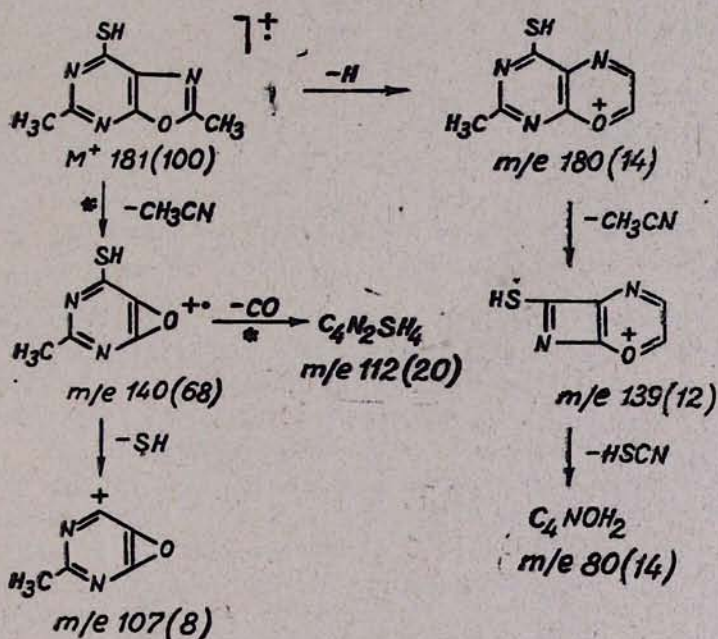
Поскольку ранее полученные нами О-замещенные производные гидроксилamina обладали высокой мутагенной активностью [5], мы нашли целесообразным осуществить синтез некоторых новых производных VII. Взаимодействием VII с метиловым эфиром хлоругольной кислоты получены О-(3-хлор-4-алкоксибензил)-N-карбметоксигидроксилamines (VIII),

а с избытком уксусного ангидрида—О-(3-хлор-4-алкоксибензил)-N-ацетилгидроксиламины (IX).



R = C₂H₅ (в), C₃H₇ (г), *изо*-C₃H₇ (д), C₄H₉ (е)

Строение III, вытекающее из пути синтеза, подтверждено данными масс-спектрометрии. В масс-спектре присутствуют пик молекулярного иона с m/e 181 и несколько характеристических ионов, которые образуются по следующей схеме:



Изучены токсичность и противоопухолевая активность соединений II—IX по методике [6]. Наиболее токсичными (LD₁₀₀ 250—400 мг/кг) оказались соединения VII. Они проявили умеренную противоопухолевую активность в отношении саркомы 45 и карциносаркомы Уокера. Остальные соединения обладали более низкой токсичностью (II—IV, V) или были практически нетоксичными (VIII, IX), однако уступали соединениям VII по активности. Все испытанные соединения не проявили активности в отношении асцитной карциномы Эрлиха.

Экспериментальная часть

Чистота и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены методами ТСХ и элементарным анализом. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в виде суспензии в вазелиновом масле. Масс-спектр снят на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник, при энергии ионизации 30 эВ и температуре на 30—40° ниже температуры плавления исследуемых веществ.

*Гидрохлорид 2,5-диметил-7-изотиуронийоксазол[5,4-*d*]пиримидина (II).* К 4,2 г (0,055 моля) тиомочевины в смеси 30 мл бензола и 30 мл ацетона добавили при перемешивании 0,05 мл конц. соляной кислоты и 9,1 г (0,05 моля) I. Продолжая перемешивание, смесь кипятили 3—4 ч. Осадок отфильтровали, тщательно промыли ацетоном и высушили (табл. 1).

Таблица 1

2,5-Диметил-7-изотиуроний (меркапто, ди-β-оксиэтиламино)оксазоло-[5,4-*d*]пиримидины

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R _f *	Найдено, %			Вычислено, %		
				Cl	N	S	Cl	N	S
II	94	165—166 (с разлож.)	—	14,0	26,6	11,9	13,6	27,0	12,3
III	77	выше 300	—	—	17,3	22,7	—	17,7	23,2
IV	63	142—143	0,68	—	22,6	—	—	22,2	—

* На силуфоле UV-254 в системе абс.этанол—абс. бензол, 2:1, проявление в УФ лучах.

*2,5-Диметил-7-меркаптооксазоло[5,4-*d*]пиримидин (III).* Смесь 2,6 г (0,01 моля) II и 0,4 г (0,01 моля) едкого натра в 10 мл 50% этанола кипятили 4—5 ч. После охлаждения раствор осторожно подкислили уксусной кислотой до pH 5. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли водой (табл. 1). Мол. вес. 181 (масс-спектрометрически).

*2,5-Диметил-7-(ди-β-оксиэтиламино)оксазоло[5,4-*d*]пиримидин (IV).* Смесь 11,0 г (0,06 моля) I, 6,3 г (0,06 моля) диэтаноламина, 6,1 г (0,06 моля) триэтиламина и 150 мл бензола кипятили 38—40 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали и перекристаллизовали из спирта (табл. 1).

2-Метил-4-хлор-5-ацетиламино-6-(3-хлор-4-метоксибензилокси)- и 6-(γ-хлоркротилокси)аминопиримидины (V а, б). Смесь 1,8 г (0,01 моля) I и 0,01 моля соответствующего О-замещенного гидроксиламина в 50 мл бензола кипятили 4—5 ч. Отфильтровали выпавший осадок и перекристаллизовали из спирта. Ia, выход 82%, т. пл. 175—176°. Найдено %: Cl 23,5; N 18,0. C₁₁H₁₄Cl₂N₄O₂. Вычислено %: Cl 23,2; N 18,4; R_f 0,64 (на силуфоле UV-254 в системе абс. этанол—абс. эфир, 19:1). Мол. вес 304* (масс-спектрометрически). Уб, выход 76%, т. пл. 142—143°. Найдено %: Cl 18,0; N 15,1. C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₂. Вычислено %: Cl 19,1; N 15,1; R_f 0,62. Мол. вес 354* (масс-спектрометрически).

N-(3-Хлор-4-алкоксибензилокси)фталимиды (VI в-е). К 16,3 г (0,1 моля) *N*-оксифталимида в 60 мл диметилформамида добавили 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина и затем 0,11 моля соответствующего 3-хлор-4-алкоксибензилхлорида [7]. Реакционную смесь перемешивали при нагревании на водяной бане 4—5 ч, влили в стакан с 300—400 мл воды и оставили на ночь. Отфильтровали кристаллы и перекристаллизовали из этанола (табл. 2).

Таблица 2

N-(3-Хлор-4-алкоксибензил)оксифталимиды

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %	
				Cl	N	Cl	N
VIв	C ₂ H ₅	78	144—145	10,3	4,7	10,7	4,2
VIг	C ₃ H ₇	86	128—130	10,1	4,5	10,2	4,0
VIд	изо-C ₃ H ₇	87	116—117	9,8	3,9	10,2	4,0
VIе	C ₄ H ₉	87	121—122	9,7	3,9	9,8	3,9

O-(3-Хлор-4-алкоксибензил)гидроксиламины (VII в-е). К 0,1 моля VI в 200 мл этанола добавили при перемешивании 12,4 г (0,2 моля) 80% гидрата гидразина, смесь нагрели на водяной бане 10 мин и оставили на ночь. К осадку прилили 20 мл конц. соляной кислоты, кипятили при перемешивании 1 ч и кипящую реакционную смесь отфильтровывали. Из фильтрата отогнали этанол, к осадку прилили 80—100 мл воды, нейтрализовали содой и затем при охлаждении водой добавили 30% водный раствор едкого кали до pH 9. Экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки высушили, отогнали растворитель и остаток перегнали в вакууме (табл. 3).

ИК спектры VII: 1600, 3070—3030 (аром. кольцо), 3360—3210 см⁻¹ (две полосы поглощений валентных колебаний NH₂).

Таблица 3

O-(3-Хлор-4-алкоксибензил)гидроксиламины

Соединение	R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	R _f	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Найдено, %		Вычислено, %	
							Cl	N	Cl	N
VIIв	C ₂ H ₅	68	137—138/2,5	0,68	1,1777	1,5418	17,3	7,4	17,6	7,0
VIIг	C ₃ H ₇	62	139—143/3	0,69	1,1625	1,5382	16,6	6,2	16,4	6,5
VIIд	изо-C ₃ H ₇	75	124—125/2	0,70	1,1379	1,5358	16,0	6,8	16,4	6,5
VIIе	C ₄ H ₉	67	166—170/4	0,72	1,1446	1,5698	15,0	5,6	14,4	6,1

* На тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе абс. эфир—петролейный эфир, 49:1; проявление в парах йода.

O-(3-Хлор-4-алкоксибензил)-*N*-карбметоксигидроксиламины (VIII в-е). К раствору 0,02 моля VII в 75 мл эфира при перемешивании и ох-

лаждении водой добавили по каплям 2,1 г (0,025 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты и одновременно 15 мл 30% раствора едкого кали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3—4 ч, отделили эфирный слой и высушили. Отогнали растворитель, остаток при стоянии закристаллизовался (табл. 4).

Таблица 4

О-(3-Хлор-4-алкоксибензил)-N-карбметоксигидроксиламины

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f [*]	Найдено, %		Вычислено, %	
					Cl	N	Cl	N
VIIIв	C ₂ H ₅	74	56—57,5	0,62	14,0	5,6	13,6	5,4
VIIIг	C ₃ H ₇	90	53—54	0,64	12,6	4,9	13,0	5,1
VIIIд	изо-C ₃ H ₇	86	41—42	0,66	13,2	5,3	13,0	5,1
VIIIе	C ₄ H ₉	89	49—51	0,69	12,5	5,3	12,3	4,9

* На тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе абс. эфир—петролейный эфир, 4:1; проявление в парах йода.

О-(3-Хлор-4-алкоксибензил) - N - ацетилгидроксиламины (IX в - е)
Смесь 0,01 моля VII и 5 мл уксусного ангидрида нагревали на водяной бане 2—3 ч. По охлаждении влили в стакан с 80—100 мл воды. Отфильтровали образовавшиеся кристаллы и перекристаллизовали из этанола (табл. 5).

Таблица 5

О-(3-Хлор-4-алкоксибензил)-N-ацетилгидроксиламины

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f [*]	Найдено, %		Вычислено, %	
					Cl	N	Cl	N
IXв	C ₂ H ₅	90	117—118	0,51	13,8	5,8	14,5	5,8
IXг	C ₃ H ₇	81	87—88	0,57	13,1	4,9	13,8	5,4
IXд	изо-C ₃ H ₇	92	88—89	0,58	13,6	5,4	13,8	5,4
IXе	C ₄ H ₉	84	89—90	0,60	12,9	5,7	13,0	5,2

* На силикагеле „Welm“ в системе абс. эфир—петролейный эфир, 1:1; проявление в парах йода.

2,5-դիմեթիլ-7-քլորօքսուզոլո[5,4-d]գիրիմիդինի փոխազդեցությունը ՌՐՈՇ նոսկրոնիտրի շեժ

Ռ. Գ. Մելիք-ՕՂԱՆՋԱՆՅԱՆ, Բ. Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Վ. Ս. ՄԻՐՋՈՅԱՆ, Ռ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ
և Յ. Գ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ

Իրականացված է 2,5-դիմեթիլ-7-քլորօքսուզոլո[5,4-d]գիրիմիդինի փոխազդեցությունը թիոմիդանոլի, դիէթանոլամինի և օքսիամինների հետ: Սինթեզված են հիդրօքսիլամինի մի քանի նոր Օ-տեղակալված ածանցյալներ:

THE INTERACTION OF 2,5-DIMETHYL-7-CHLOROXAZOLO-[5,4-d]PYRIMIDINE WITH CERTAIN NUCLEOPHILES

R. G. MELIK-OGANJANIAN, T. A. KHACHATRIAN, V. S. MIRZOYAN,
R. M. STEPANIAN and F. G. ARSENIAN

The interaction of 2,5-dimethyl-7-chloroxazolo[5,4-d]pyrimidine with thiourea, diethanolamine and hydroxy amines has been realized. Some new O-substituted derivatives of hydroxylamine have been synthesized and investigated their biological properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. Г. Мелик-Оганджанян, Т. А. Хачатурян, Авт. свид. СССР № 810. 699 (1980), Бюлл. изобр. № 9 (1981).
2. Р. Г. Мелик-Оганджанян, Т. А. Хачатурян, В. С. Мирзоян, Ф. Г. Арсений, ХГС, 1983, 112.
3. А. А. Ароян, Т. А. Хачатурян, Авт. свид. СССР, № 396, 318 (1973), Бюлл. изобр. № 36 (1974).
4. А. А. Ароян, Т. А. Хачатурян, Арм. хим. ж., 26, 758 (1973).
5. Г. М. Пароникян, Э. А. Тумасян, Г. А. Дарбинян, Авт. свид. СССР № 458. 578 (1974), Бюлл. изобр. № 4 (1975).
6. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, М., 1959, стр. 294.
7. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж., 22, 406 (1969).

Армянский химический журнал, т. 37, № 12, стр. 759—763 (1984 г.)

УДК 547.419.4(088.8)

СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ МЕТИЛ- α -РОДАНВИНИЛКЕТОНА С ВИНИЛОВЫМИ МОНОМЕРАМИ

А. А. ДУРГАРЯН, А. С. ГРИГОРЯН и Г. Е. ЕСАЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 10 III 1983

Исследована сополимеризация метил- α -роданвинилкетона (МРК) со стиролом и винилацетатом под действием ДАК при 70°. Определены константы сополимеризации. При сополимеризации МРК со смесью этилстиролов с дивинилбензолами получается сшитый полимер, из которого получен ионит, содержащий меркапто-группы.

Рис. 1, табл. 2, библи. ссылок 14.

Серусодержащие полимеры могут применяться в качестве электролитов, ионитов [1—6] и для других целей [7—10]. Имеются разные методы их получения: модификацией полимеров, не содержащих серу [2—7], и из полимеров, содержащих серу [8—10]. Серусодержащие мономеры, полимеры которых могут быть легко превращены в полимеры с тиольной группой, малочисленны и труднодоступны, поэтому исследова-