

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО/4',3':4,5/ПИРРОЛО-/2,3-d/ПИРИМИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. С. НОРАВЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН и В. А. АКОПЯН

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

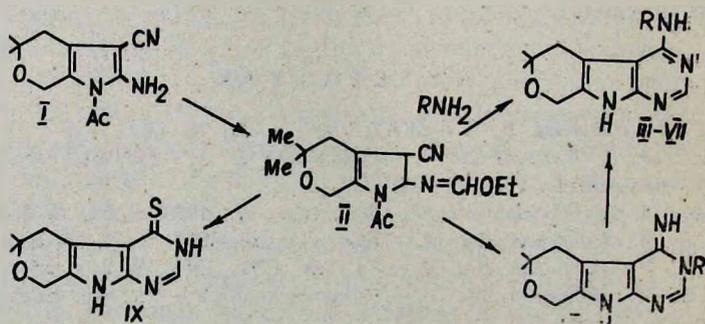
Поступило 27 X 1989

Осуществлен синтез различных производных пирано/4',3':4,5/пирроло-/2,3-d/пиримидинов на основе 2-амино-1-ацетил-5,5-диметил-3-циан-4,5,6,7-тетрагидропирроло/2,3-с/пирана. Изучены противоопухолевая и обезболивающая активности синтезированных соединений.

Табл. 1, библи. ссылки 3.

Производные пирроло/2,3-d/пиримидинов—туберцидин, тоекомицин, сангивамидин, нонапиримин и др. широко применяются в медицине [1].

С целью поиска новых биологически активных веществ этого ряда нами синтезированы производные пирроло/2,3-d/пиримидинов, конденсированные с тетрагидропирановым кольцом. В качестве исходного соединения для синтеза послужил 2-амино-1-ацетил-5,5-диметил-3-циан-4,5,6,7-тетрагидропирроло/2,3-с/пиран (I) [2]. Взаимодействием аминонитрила I с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты получено этоксиметиленпроизводное II, которое затем под действием различных аминов превращено в 4-амины III—VII. Предполагается, что их образование происходит через промежуточные иминосоединения типа VIII. Для подтверждения этого механизма проведено взаимодействие этоксиметиленпроизводного II с гидразингидратом при комнатной температуре. При этом выделено 3-амино-4-иминопроизводное VIII, R = NH<sub>2</sub>, кипячением которого с гидразингидратом в этаноле получено 4-гидразинопроизводное VII.

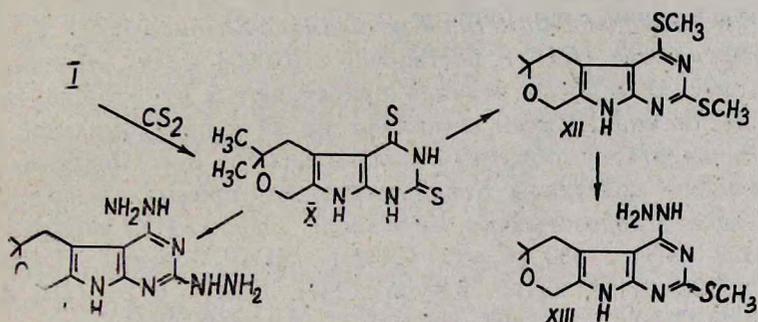


III. R = CH<sub>3</sub>; IV. R = NH<sub>2</sub>; V. R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; VI. R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; VII. R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OH;  
VIII. R = NH<sub>2</sub>.

Физико-химические данные соединений IV и VIII ( $R=NH_2$ ) отличаются. Так, протоны гидразинной группы в ПМР спектре соединения IV проявляются в виде уширенного синглета в области 3,6 м. д. Протон иминогруппы соединения VIII выходит в виде синглета при 5,56 м. д., а  $NH_2$ -группы—в области 4,0 м. д.

Под действием гидросульфида натрия этоксиметиленпроизводное II превращено в пиримидинтион IX.

Другой использованный нами метод получения пирроло/2,3-d/пиримидинов заключается во взаимодействии аминонитрила I с сероуглеродом в пиридине. В результате реакции получен дитион X, который под действием гидразингидрата превращен с 30% выходом в 2,4-дигидразинопирроло/2,3-d/пиримидин (XI). Для повышения выхода XI получено димеркаптометильное производное XII. Однако взаимодействие последнего с гидразингидратом не привело к ожидаемому 2,4-дигидразинопирроло/2,3-d/пиримидину XI, а с высоким выходом был выделен 4-гидразинозамещенный продукт XIII. Это объясняется, по-видимому, затруднением нуклеофильной атаки в положении 2 пиримидинового кольца [3].



Строение соединения XIII доказано с помощью ПМР спектра. В спектре XIII отсутствует синглетный сигнал меркаптометильной группы в положении 4 кольца (при 2,65 м. д.) и появляется уширенный синглет в области 3,7 м. д., соответствующий гидразинной группе.

Изучение противоопухолевой активности показало, что соединения III и VII, обладая выраженной токсичностью ( $LD_{100}=250$  мг/кг), проявляют слабую противоопухолевую активность в отношении саркомы—45, угнетая ее рост на 34 и 36%. Они неэффективны в опытах с карциносаркомой Уокера и асцитной карциномой Эрлиха. Изучение синтезированных соединений показало, что они не обладают центральным обезболивающим действием. Слабая местноанестезирующая активность характерна почти для всех соединений; наиболее активно соединение VII—до 50% по проводниковой анестезии. Противоморфинным действием обладает лишь соединение VII (26%).

#### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на «Varian T-60», масс-спектры—на «MX-1320» с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на

пластинках «Silufol UV-254» в системах ацетон—петролейный эфир, 1:2 (II); пиридин—этанол, 1:3 (III, VII); этанол—хлороформ—эфир, 2:3:2 (IV); хлороформ—эфир, 1:2 (V, VI, IX); этанол—хлороформ, 2:1 (VIII); пиридин—этанол, 1:2 (XI); пиридин—этилацетат, 1:3 (X); пиридин—этанол, 1:4 (XII, XIII). Проявитель—пары йода.

*1-Ацетил-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-3-циан-2-этоксиметиленаминопироло[2,3-с]пиран (II)*. К суспензии 2,3 г (0,01 моля) аммонитрила I в 25 мл ортомуравьиного эфира прибавляют 2 капли уксусного ангидрида. Смесь кипятят 2 ч с обратным холодильником, затем растворитель отгоняют досуха. К остатку прибавляют петролейный эфир. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и сушат. Выход 2,7 г (93,4%), т. пл. 82—83° (петролейный эфир—этанол, 1:3).  $R_f$  0,58. Найдено, %: С 62,29; Н 6,59; N 14,55.  $C_{15}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 62,27; Н 6,62; N 14,52. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2225 (CN); 1720 (CO); 1630 (C=N). ПМР спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 8,23 с (1H, CH), 4,71 т (2H, 7-CH<sub>2</sub>); 4,36 к (2H, J=7 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,6 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2,48 т (2H, 4-CH<sub>2</sub>); 1,4 т (3H, J=7 Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,32 с (6H, 2CH<sub>3</sub>).

*5,6-Дигидро-6,6-диметил-4-метиламино-8H-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин (III)*. К раствору 1 г (0,0034 моля) этоксиметиленпроизводного II в 20 мл этанола прибавляют 5 мл 25% водного раствора метиламина. Смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре и кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3140, 3320 (NH); 1630 (C=C, C=N). ПМР спектр ( $DMCO-D_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,93 с (1H, CH); 5,9 уш. с. (1H, NH); 4,72 т (2H, 8-CH<sub>2</sub>); 3,54 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2,8 т (2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1,17 с (6H, 2CH<sub>3</sub>).

*4-Гидразино-5,6-дигидро-6,6-диметил-8H-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин (IV)*. А. К раствору 2,9 г (0,01 моля) этоксиметиленпроизводного II в 15 мл этанола прибавляют 5 мл 98% гидразингидрата. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,5 г (62,5%), т. пл. 239—240° (ДМФА). Б. Смесь 2,3 г (0,01 моля) аминонмина VIII, 2 мл 98% гидразингидрата и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из ДМФА (табл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3190, 3290 (NH, NH<sub>2</sub>); 1590 (C=Car.). ПМР спектр ( $DMCO-D_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 8,0 с (1H, CH); 4,48 т (2H, 8-CH<sub>2</sub>); 3,6 уш. с (3H, NHNH<sub>2</sub>); 2,65 т (2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1,1 с (6H, 2CH<sub>3</sub>).

*4-Аминозамещенные 5,6-дигидро-6,6-диметил-8H-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидины (V—VII)*. Смесь 2,9 г (0,01 моля) соединения II, 0,015 моля соответствующего амина в 30 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл.). ПМР спектр V (пиридин- $D_5$ ),  $\delta$ , м. д.: 8,05 с (1H, CH); 7,1—7,7 м (6H, NHС<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,45 с

(2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,83 τ (2H, 8-CH<sub>2</sub>); 2,96 τ (2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1,38 с (6H, 2CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/e, %: 300 (33); 285 (5); 271 (9); 241 (8); 218 (100). ПМР спектр, VII (DMCO-D<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7,9 с (1H, CH); 6,2 уш.с (2H, OH, NH); 4,53 τ (2H, 8-CH<sub>2</sub>); 3,4—3,65 м (2H, NCH<sub>2</sub>); 3,8—4,1 м (2H, OCH<sub>2</sub>); 2,65 τ (2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1,2 с (6H, 2CH<sub>3</sub>).

*3-Амино-5,6-дигидро-6,6-диметил-4-имино-8Н-пирано[4'3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин (VIII)*. К раствору 2,9 г (0,01 моля) соединения II в 15 мл этанола прибавляют 5 мл 98% гидразингидрата. Смесь оставляют при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3130, 3300 (NH, NH<sub>2</sub>); 1640 (C=N). ПМР спектр (DMCO-D<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7,75 с (1H, CH); 5,56 с (1H, NH); 4,5 τ (2H, 8-CH<sub>2</sub>); 4,0 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 2,65 τ (2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1,2 с (6H, 2CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/e, %: 233 (100); 218 (24); 175 (44); 174 (26); 160 (14); 133 (24).

*5,6-Дигидро-6,6-диметил-8Н-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-тион (IX)*. К раствору 2,9 г (0,01 моля) соединения II в 20 мл этанола прибавляют 5,6 г (0,01 моля) гидросульфида натрия в 150 мл этанола. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 ч. Отгоняют этанол, к остатку прибавляют 50 мл воды, фильтруют. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой до нейтральной реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из DMCO (табл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3250 (NH); 1590 (C=Sар.); 1200 (C=S). ПМР спектр, (пиридин-D<sub>5</sub>), δ, м. д.: 8,2 с (1H, CH); 4,82 τ (2H, 8-CH<sub>2</sub>); 3,45 τ (2H, 5-CH<sub>2</sub>); 1,3 с (6H, 2CH<sub>3</sub>).

*5,6-Дигидро-6,6-диметил-8Н-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин-2,4-(1Н,3Н)-дитион (X)*. Смесь 7 г (0,03 моля) аминонитрила, 1,21 мл сероуглерода и 90 мл пиридина кипятят с обратным холодильником 12 ч. Отгоняют избыток сероуглерода и пиридина, к остатку прибавляют раствор 3,4 г (0,06 моля) гидроокиси калия в 100 мл воды. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 20 мин. После охлаждения фильтруют, фильтрат подкисляют 20% соляной кислотой до кислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 6 г (75%), т. пл. 360° (пиридин). R<sub>f</sub> 0,59. Найдено, %: С 49,60; Н 4,90; N 15,49; S 23,81. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49,41; Н 4,90; N 15,71; S 23,98. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3180, 3240, 3320 (NH); 1180 (C=S).

*2,4-Дигидразино-5,6-дигидро-6,6-диметил-8Н-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-d]пиримидин (XI)*. Смесь 1,3 г (0,005 моля) дитиона X, 3 мл 98% гидразингидрата и 10 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 20 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,4 г (30,8%), т. пл. 247—248° (DMCO). R<sub>f</sub> 0,72. Найдено, %: С 50,29; Н 6,58; N 37,47. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O. Вычислено, %: С 50,17; Н 6,50; N 37,22. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3100—3300 (NHNH<sub>2</sub>); 1640 (NHдеф.); 1600 (C=Sар): M=263 (масс-спектрометрически).

5,6-Дигидро-2,4-димеркаптометил-6,6-диметил-8Н-пирано/4',3':4,5/-пирроло-1,2,3-д/пиримидин (XII). К раствору этилата натрия, полученного из 0,9 г (0,04 г-ат) натрия и 80 мл этанола, прибавляют 5,4 г (0,02 моля) дитиона X. Смесь перемешивают 10 мин и прибавляют 5,7 г (0,04 моля) йодистого метила, кипятят при перемешивании 2 ч. После охлаждения прибавляют 200 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 5 г (83,9%), т. пл. 308—309° (DMCO).  $R_f$  0,77. Найдено, %: С 52,88; Н 5,74; N 14,31; S 21,61.  $C_{13}H_{17}N_3OS_2$ . Вычислено, %: С 52,85; Н 5,80; N 14,22; S 21,71. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3110 (NH); 1600 (C=Car). ПМР спектр (DMCO- $D_6$ ); 4,7 т (2H, 8- $CH_2$ ); 2,8 т (2H, 5- $CH_2$ ); 2,65 с (3H,  $SCH_3$ ); 2,5 с (3H,  $SCH_3$ ); 1,2 с (6H, 2 $CH_3$ ). Масс-спектр,  $m/e$ , %: 295 (100); 280 (8); 237 (60); 222 (31); 204 (12); 176 (11).

Таблица

Пирано'4',3':4,5/пирроло/2,3-д/пиримидины (III—IX)

Соедине- ния	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %			$R_f$
			С	Н	N		С	Н	N	
III	82	230—231	61,54	6,79	24,00	$C_{12}H_{16}N_4O$	61,51	6,68	23,91	0,59
IV	74	239—240	56,71	6,34	29,89	$C_{11}H_{15}N_5O$	56,65	6,47	30,03	0,66
V	56	240—241	68,94	6,77	18,92	$C_{17}H_{20}N_4O$	68,88	6,80	18,90	0,46
VI	40	197—198	68,01	8,02	18,68	$C_{17}H_{24}N_4O$	67,97	8,05	18,65	0,64
VII	84	262—263	59,62	7,06	31,50	$C_{13}H_{16}N_4O_2$	59,52	6,91	21,36	0,54
VIII	70	298—299	56,54	6,42	30,01	$C_{11}H_{15}N_5O$	56,65	6,47	30,03	0,53
IX	53	273—274	56,20	5,41	17,95	$C_{11}H_{13}N_5O$	56,15	5,57	17,86	0,68

4-Гидразино-5,6-дигидро-6,6-диметил-2-меркаптометил-8Н-пирано/4',3':4,5/пирроло/2,3-д/пиримидин (XIII). Смесь 2,9 г (0,01 моля) соединения XII, 20 мл 98% гидразингидрата и 40 мл ДМСО кипятят с обратным холодильником 30 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом, водой и сушат. Выход 2,2 г (78,5%), т. пл. 322—323° (DMCO).  $R_f$  0,7. Найдено, %: С 51,68; Н 6,18; N 24,97; S 11,23.  $C_{12}H_{17}N_5OS$ . Вычислено, %: С 51,58; Н 6,13; N 25,06; S 11,47. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3130, 3260, 3310 (NHNH<sub>2</sub>); 1630 (NHдеф.); 1590 (C=Car). ПМР спектр (DMCO- $D_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 11,3 с (1H, NH); 4,72 т (2H, 8- $CH_2$ ); 3,7 уш. с. (3H, NHNH<sub>2</sub>); 2,8 т (2H, 5- $CH_2$ ); 2,53 с (3H,  $SCH_3$ ); 1,3 с (6H, 2 $CH_3$ ).

**ՊԻՐԱՆՈ (4',3':4,5)ՊԻՐՐՈՒՈ(2,3-d)ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ  
ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Բ. Գ. ՊՆՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Յ. Գ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ և Վ. Ա. ՉԱԿՈՅԱՆ

2-Ամինո-1-ացետիլ-5,5-դիմեթիլ-3-ցիրան-4,5,6,7-տետրահիդրոպիրոլոն (2,3-с) պիրանի հիման վրա սինթեզված են պիրանո (4',3':4,5)պիրոլոն-(2,3-d) պիրիմիդինների տարբեր ածանցյալները: Ուսումնասիրված են սինթեզված միացությունների հակառակոցքային և ցավազրկող ակտիվությունները:

# SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF PYRANO/4',3':4.5/-PYRROLO/2,3-d/PYRIMIDINES

E. G. PARONIKIAN, A. S. NORAVIAN, P. G. ARSENIAN and V. A. HAKOPIAN

The synthesis of different derivatives of pyrano/4',3':4.5/pyrrolo-2,3-d/pyrimidines on the basis of 2-amino-1-acetyl-5,5-dimethyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydropyrrolo/2,3-c/pyran has been carried out.

The cancerolytic and analgetic activities of the synthesized compounds have been studied.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Negwer M. — Organic-chemical drugs and their synonyms, Berlin, Akad. Verlag, 1987, v. 1, p. 356, 405, 420, 645.
2. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Варганян С. А. — ХГС, 1983, № 11, с. 1464.
3. Longuet-Higgins H. C. — J. Chem. Physics, 1950, v. 18, p. 283.

Армянский химический журнал, т. 43, № 9, стр. 581—587 (1990 г.)

УДК 547.491+781.307+547.11

## СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОЭТИЛАМИДОВ АРИЛОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Э. Н. АМБАРЦУМЯН, А. С. ВОРСКАНЯН и В. В. ДОВЛАТЯН

Армянский сельскохозяйственный институт, Ереван

Поступило 10 VII 1989

Показано, что при взаимодействии алкиловых эфиров арилоксиуксусных кислот с этилендиамином образуются аминоэтиламиды арилоксиуксусных кислот.

На основе полученных амидов синтезированы их сульфамидо-, арилкарбамоил-амино-, сим-триазиниламинопроизводные, а также некоторые производные дитиокарбаматов.

Табл. 3, библиографические ссылки 2.

Аминоэтиламиды арилоксиуксусных кислот, несмотря на содержание фитотоксичного фрагмента и свободной аминогруппы, в целенаправленных синтезах новых биологически активных соединений совершенно не применялись. Указанные амиды получают только способом, основанным на взаимодействии цианметиловых эфиров арилоксиуксусных кислот с этилендиамином [1].

К недостаткам этого способа следует отнести как применение весьма труднодоступных цианметиловых эфиров, так и низкие выходы продуктов аминолиза. Кроме того, указанные амиды, идентифицированные в виде жидкостей, как показали наши повторные опыты, фактически оказались сложной смесью различных продуктов, что, по всей вероятности, является результатом взаимодействия исходных эфиров с этилендиамином, не только по месту сложноэфирной, но и циангруппы.