

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-Higgens 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.

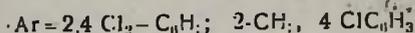
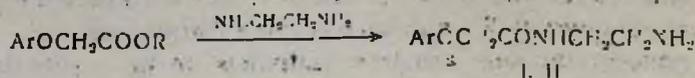
Табл. 3, библиографические ссылки 2.

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].

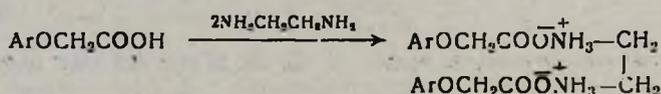
К недостаткам этого способа следует отнести как применение весьма труднодоступных цианметиловых эфиров, так и низкие выходы продуктов аминолиза. Кроме того, указанные амиды, идентифицированные в виде жидкостей, как показали наши повторные опыты, фактически оказались сложной смесью различных продуктов,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

Как доказательство этого, нами было установлено чрезвычайно гладкое протекание аминолиза с алкиловыми эфирами арилоксиуксусных кислот.

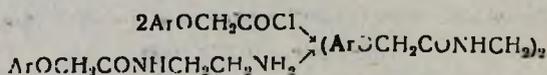
Однозначное направление этой реакции обеспечивает как высокие выходы, так и чистоту полученных продуктов, представляющих собой, вопреки данным литературы [1], кристаллические вещества.



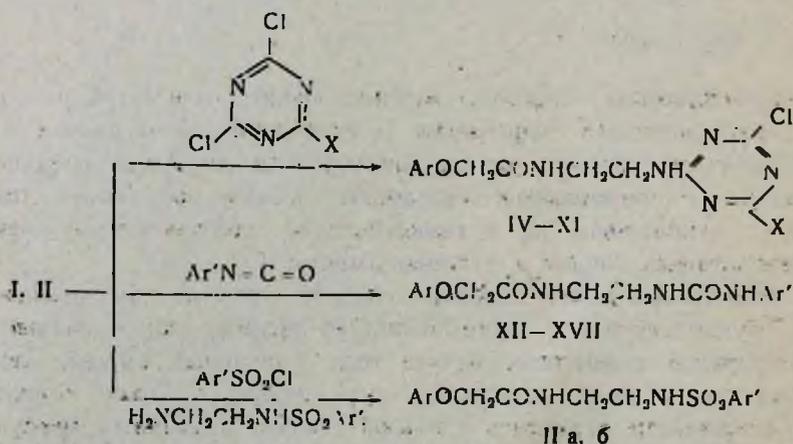
Нами сделана также попытка получения желаемых амидов кислот непосредственно из соответствующих кислот путем их взаимодействия с аминами [2]. С этой целью изучалось действие этилендиамина на арилоксиуксусные кислоты. Было установлено, что при мольных соотношениях реагирующих веществ (1:1) или (1:2), как правило, образуются нейтральные соли.



Полученные таким образом соли при сплавлении или нагревании в высококипящем растворителе весьма устойчивы и не превращаются в ожидаемые амиды. Последние, однако, легко получают ацилированием этилендиамина или аминоэтиламидов хлорангидридами арилоксиуксусных кислот.

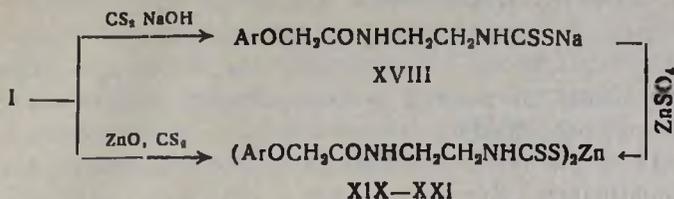


Учитывая высокую гербицидную активность производных сульфамидов, симм-триазинов и мочевины, осуществлены ниже указанные превращения на основе аминоэтиламидов арилоксиуксусных кислот.

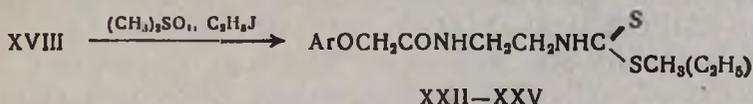


Некоторые из числа полученных сульфамидов III а, б синтезированы также действием хлорангидридов арилоксиуксусных кислот на

аминоэтиламыды арилсульфокислот. Аминоэтиламыды арилоксиуксусных кислот легко реагируют также с сероуглеродом в присутствии едких щелочей или со смесью сероуглерода и окиси цинка, образуя соответствующие соли дитиокарбаминовых кислот.



Осуществлено алкилирование полученных натриевых солей в среде ацетона, в качестве алкилирующих агентов—диметилсульфата и этилйодида.



Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-10» в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборе «MX-1303» с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизации 50 эВ. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254», элюент—ацетон-гексан (1:2), проявление—2% AgNO₃ + 2% БФС + 4% лимонной кислоты.

Аминоэтиламид 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (I). К 2,34 г (0,01 моля) метилового эфира 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты прибавляют 5 мл этилендиамина и оставляют при комнатной температуре на ночь. Удаляют избыток этилендиамина при низком давлении, остаток промывают гексаном и отфильтровывают. Выход I 2,2 г (84,6%), т. пл. 83—85°, R_f 0,28 (ацетон—гексан—NH₄OH, 14:5:2). Найдено, %: Cl 26,70; N 10,92. C₁₀H₁₂Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: Cl 26,99; N 10,65. Масс-спектр, m/z, %: 262 (M⁺ 36/12), 204/206 (30/14), 193/195 (22/8), 179/181 (100/36), 163/165 (32/14), 162/164 (26/10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=O), 1580, 1600 (C=Car.), 3140—3170, 3330—3350 (NH, NH₂).

Аналогично получен аминоэтиламид 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты (II) с 62% выходом, т. пл. 94—96°, R_f 0,32. Найдено, %: Cl 13,60; N 11,40. C₁₁H₁₅ClN₂O₂. Вычислено, %: Cl 14,14; N 11,55. Масс-спектр, m/z, %: 242/244 (M⁺ 50/20), 224/226 (28/12), 213/215 (36/14), 199/201 (100/35), 183/185 (24/10), 155/157 (18/6). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1670 (C=O), 1580, 1600 (C=Car.), 3150—3170, 3340—3350 (NH, NH₂).

n-Толуолсульфамидоэтиламид-2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (IIIa). а) К 0,65 г (0,0025 моля) аминоэтиламида-2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в 5—6 мл сухого бензола по каплям прибавляют 0,3 мл (0,0025 моля) триэтиламина, а затем 0,5 г (0,0025 моля) *n*-толуолсульфохлорида. Смесь кипятят 10—12 ч. После удаления

бензола осадок промывают водой, отфильтровывают. Выход IIIa 0,7 г (70%), т. пл. 115—116°, R_f 0,4 ($C_2H_5OH-H_2O-NH_4OH$, 11:1:1). Найдено, %: N 7,10; Cl 17,69. $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: N 6,15; Cl 17,02. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 1580, 1610, (C=Car.), 3330 (NH), 1310—1335 (SO_2).

б) К смеси 2,1 г (0,01 моля) аминоэтиламида *n*-толуолсульфокислоты, 1 г (0,01 моля) триэтиламина в 10 мл абс. бензола при охлаждении льдом по каплям прибавляют 2,3 г (0,01 моля) хлорангидрида 2,4-дихлорфенокснуксусной кислоты. При перемешивании кипятят 10—12 ч, удаляют растворитель, остаток промывают эфиром и отфильтровывают. Выход IIIa 3,8 г (90,4%), т. пл. 115—116°, не дает депрессии температуры плавления в смеси с полученным по методу а.

Аналогично получен *n*-хлорбензолсульфамидоэтиламид-2,4-дихлорфенокснуксусной кислоты (IIIб) с выходом 82%, т. пл. 112—114°, R_f 0,42 ($C_2H_5OH-H_2O-NH_4OH$, 10:1:1). Найдено, %: N 6,73; Cl 24,31. $C_{16}H_{15}Cl_3N_2SO_4$. Вычислено, %: N 6,40; Cl 24,33. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 1505, 1610 (C=Car.), 1310—1335 (SO_2).

2-Хлор-4-алкил(диалкил)амино-6-арилоксиацетиламиноэтиламино-симм-триазины (IV—XI). К раствору 0,005 моля аминоэтиламида арилоксиуксусной кислоты в 10—15 мл ацетона прибавляют 0,005 моля 2,4-дихлор-6-алкил(диалкил)амино-симм-триамина, затем при охлаждении льдом раствор 0,2 г (0,005 моля) едкого натра в 5 мл воды. Смесь нагревают при 40—45° 2—3 ч. Прибавляют 10—15 мл холодной воды и полученные кристаллы отфильтровывают (табл. 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 1570, 1600 (C=Car., C=N), 3300—3170 (NH).

Таблица 1
Арилоксиацетиламиноэтиламино-симм-триазины (IV—XI)

Соединение	X	Выход, %	Т. пл., °C	R_f	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
					Cl	N		Cl	N
IV	$(CH_3)_2N$	50	162—164	0,6	24,18	20,35	$C_{15}H_{17}Cl_3N_6O_2$	25,38	20,02
V	C_2H_5NH	90	132—133	0,5	24,8	20,5	$C_{15}H_{17}Cl_3N_6O_2$	25,38	20,02
VI	<i>s</i> - C_4H_9NH	80	76—78	0,37	23,08	18,3	$C_{17}H_{21}Cl_3N_6O_2$	23,7	18,7
VII	<i>i</i> - C_3H_7NH	65	109—110	0,5	25,2	18,9	$C_{16}H_{19}Cl_3N_6O_2$	24,57	19,37
VIII	$(CH_3)_2N$	87	135—137	0,4	17,2	20,85	$C_{16}H_{20}Cl_2N_6O_2$	17,8	21,05
IX	C_2H_5NH	89	161—162	0,37	18,3	21,34	$C_{16}H_{18}Cl_2N_6O_2$	17,8	21,05
X	<i>s</i> - C_4H_9NH	90	114—116	0,6	16,3	19,28	$C_{18}H_{24}Cl_2N_6O_2$	16,62	19,67
XI	<i>i</i> - C_3H_7NH	90	90—93	0,41	18,87	20,65	$C_{17}H_{22}Cl_2N_6O_2$	17,19	20,33

IV—VII, Ar=2,4- $Cl_2C_6H_3$; VIII—XI, Ar=2- CH_3 , 4- ClC_6H_3 .

Арилкарбамоиламиноэтиламиды арилоксиуксусных кислот (XII—XVII). К 0,0025 моля аминоэтиламида арилоксиуксусной кислоты в 3—4 мл абс. бензола прибавляют 0,0025 моля арилизоцианата,

каплю пиридина и оставляют на ночь при комнатной температуре. Прибавляют 8—10 мл гексана и полученные кристаллы отфильтровывают (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 (C=O), 1570, 1600 (C=Car.), 3070—3100 (NH).

β -N-Арилоксиацетиламиноэтилдитиокарбаматы цинка (XIX—XXI).

а) К раствору 0,08 г (0,002 моля) едкого натра в 2 мл воды прибавляют 0,25 г (0,003 моля) сероуглерода, затем 0,002 моля аминоксуксусной кислоты. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, прибавляют 0,2 г (0,001 моля) ZnSO_4 , растворенного в 1 мл воды. Перемешивают 0,5 ч и отфильтровывают (табл. 3).

Таблица 2

Арилкарбамонламиноэтиламида арилоксиуксусных кислот (XII—XVII)

Соединение	Ar	Выход, %	Т. пл., °C	R_f	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
					Cl	N		Cl	N
XII	C_6H_5	87	162—164	0,6	17,9	11,4	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	18,58	10,99
XIII	4-Cl— C_6H_4	99	196—200	0,65	25,02	10,31	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	25,65	10,07
XIV	3,4-Cl ₂ — C_6H_3	98	107—109	0,5	30,8	9,2	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3$	31,49	9,31
XV	C_6H_5	77	116—118	0,47	9,38	11,17	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$	9,82	11,61
XVI	4-Cl— C_6H_4	63	212—114	0,45	15,8	10,2	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$	15,4	10,4
XVII	3,4-Cl ₂ — C_6H_3	90	89—92	0,44	24,06	9,33	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$	24,65	9,76

XII—XIV, Ar = 2,4-Cl₂— C_6H_3 ; XV—XVII, Ar = 2-CH₃, 4-Cl— C_6H_4

б) Смесь 0,16 г (0,002 моля) окиси цинка, 0,2 мл (0,003 моля) сероуглерода, 0,002 моля аминоксуксусной кислоты в 2 мл воды перемешивают и оставляют на ночь при комнатной температуре. Прибавляют 3—4 мл воды и кристаллический продукт отфильтровывают (табл. 3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 (C=O), 1505, 1600 (C=Car.), 3070—3130 (NH).

β -N-Арилоксиацетиламиноэтил-N'-алкилдитиокарбаматы (XXII—XXV). Растворяют 0,2 г (0,005 моля) едкого натра в 4 мл воды, прибавляют 0,4 мл (0,006 моля) сероуглерода и 0,005 моля аминоксуксусной кислоты. Перемешивают при комнатной температуре 4—5 ч и оставляют на ночь. Прибавляют 0,005 моля диметилсульфата или 0,06 моля йодистого этила. Нагревают при 40—50° 4—5 ч, охлаждают водой и полученный продукт отфильтровывают (табл. 3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=O), 1505, 1610 (C=Car.), 3070—3180 (NH).

Таблица 3

Соли и N-алкилпроизводные β-N-арилоксанацетиламиноэтилдитиокарбаматов (XIX—XXV)

Соединение	Ar	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
					Cl	N	S		Cl	N	S
XIX	C ₆ H ₅	86	109—111			7,00	21,96	C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₄ S ₅ Zn		6,97	21,26
XX	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	60	132—134		19,72	5,9	16,73	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₄ Zn	19,11	5,6	17,19
XXI	4-Cl-2-CH ₃ -C ₆ H ₃	64	175—177		9,75	7,85	16,27	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₄ Zn	10,4	8,0	16,85
XXII	C ₆ H ₅	64	120—121	0,6		10,21	21,78	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ S ₂ O ₂		10,59	24,25
XXIII	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	60	118—120	0,34	21,2	7,68	17,65	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ S ₂ O ₂	20,7	7,92	18,15
XXIV	C ₆ H ₅	60	112—114	0,45		9,05	22,26	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S ₂ O ₂		9,39	21,85
XXV	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	88	108—110	0,51	7,21	18,95	16,9	C ₁₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ S ₂ O ₂	7,59	19,33	17,45

ԱՐԻԼՈՔՍԻԲԱՑԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՆԱԷԹԻԼԱՄԻՂՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Է. Ն. ՀԱՄԲԱՐՏՈՒՄՅԱՆ, Ա. Ս. ՈՐՍԿԱՆՅԱՆ Ե Վ. Վ. ԴՈՎԼԱԹՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ արիլօքսիբացախաթթուների ալկիլային էթերների և էթիլենդիամինի փոխազդմամբ ստացվում են արիլօքսիբացախաթթուների ամինաէթիլամիդներ: Ստացված ամիդների հիման վրա սինթեզվել են նրանց սուլֆամիդային, արիլկարբամոլիամինային, սիմ-տրիազինիլամինային ածանցյալներ, ինչպես նաև որոշ դիթիոկարբամատային ածանցյալներ:

THE SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF AMINOETHYLAMIDES OF ARYLOXYACETIC ACIDS

E. N. HAMBARTSOUMIAN, A. S. VORSKANIAN and V. V. DOVLATIAN

It has been shown that the reaction of alkyl aryloxyacetates with ethylenediamine results in the formation of corresponding aminoethylamides. On the basis of the amides obtained sulfamido-, arylcarbamoyle-amino, s-triazinylamino-derivatives as well as some dithiocarbamate derivatives have been obtained.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Котелко В., Глинка Р. — Acta pol. pharm., 1973, т. 30, № 2, с. 135. РЖХ, 1973, 20Ж275.
2. Вейганд-Хильгетаг—Методы эксп. в орг. химии. М., Химия, 1969, с. 445.

Армянский химический журнал, т. 43, № 9, стр. 587—592 (1990 г.)

УДК 547.831.722.728.837,

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-(1-ГАЛОГЕНАЛКИЛ)ФУРО/3,2-С/-ХИНОЛИНОВ С НУКЛЕОФИЛАМИ

Л. В. ГЮЛЬБУДАГЯН, И. Л. АЛЕКСАՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

Ереванский государственный университет

Поступило 2 XI 1989

Синтезирован ряд 2,4-диметил- п 2-(1-замещенных этил)-4-метил-фуро/3,2-с/хинолинов взаимодействием 2-бромметил- и 2-(1-хлор-1-бромэтил)-4-метил-2,3-дигидрофу-ро/3,2-с/хинолинов с соответствующими нуклеофилами.

Табл. 4, библи. ссылок 2.

С целью изыскания новых биологически активных химических соединений нами синтезирован ряд 2,4-диметил-(VI—X) и 2-(1-замещенных этил)- (XVII—L) фуро/3,2-с/хинолинов.

Синтез осуществлен взаимодействием 2-замещенных дигидрофу-рохинолинов I—V, XI—XVI с нуклеофилами (ОН; ОР; HNR₂) [1, 2]. Установлено, что в случае 2-бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуоро/-