

CYCLIC HYDRAZIDES

I. INTERACTION OF DICARBONIC ACIDS ANHYDRIDES WITH HYDRAZINE AND ITS DERIVATIVES

N. S. BUYUKYAN, S. A. AVETISYAN and L. V. AZARYAN

3 Types of cyclic hydrazides are obtained; 4-*p*-iso-propoxyphenyl-piperidazin-1,4-dion, 4-(*p*-iso-propoxyphenyl)pyrazolidin-3,5-dion and 2,3-dihydro-6-isopropoxyphthalazine-1,4-dion. It has been demonstrated, that the products structures are depending from the stochiometry of the reaction, the nature of substituent in hydrazine and nature of solvent.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Torizo T., Maki J. — *Iakngaku Zasshi*, 1966, v. 86 (12), p. 1168.
2. Jaunin R. — *Chim. Ther.*, 1967, v. 2 (15), p. 317.
3. Vermuth K., Camille G., Leflore — *Chim. Ther.*, 1970, v. 5 (2), p. 141.
4. Mc. Elvain S. M., Clemens D. H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 3915.
5. Hiroshi Kugita Toyonazi Qine, Hizozumi Joon — *J. Med. Chem.*, 1955, v. 8, p. 313.
6. Kamiga Z., Nakamura A. — *Jakugaku Zasshi*, 1966, v. 86 (11), p. 1099.
7. Codin J., Le Berre D. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, v. 10, p. 4210.
8. Baddar F. G., El-Nawaiky M. F., Salem M. R. — *J. Chem. Soc.*, c. 1971, p. 716.
9. Аветисян С. А., Несунц Н. С., Буюкян Н. С., Миджоян О. Л., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян Н. Е. — *Хим.-фарм. ж.*, 1988, № 4, с. 433.
10. Kornet M. J., Henry S. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, v. 61 (II), p. 1781.
11. Каринеян А. А., Буюкян Н. С., Аветисян С. А., Стручков Ю. Т. — *Арм. хим. ж.*, 1986, т. 38, № 11, с. 698.
12. Feur H., Bachnan G. B., White E. H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, v. 73, p. 4716.
13. Аветисян С. А., Миджоян О. Л. — *Арм. хим. ж.*, 1970, т. 23, № 4, с. 354.
14. Киневская С. И., Брюсюнас В. Б. — *ЖОХ*, 1959, т. 29, с. 1930.
15. Edgelle W. F., Parts L. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, v. 77, p. 4899.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 58—65 (1995 г.)

УДК 547.818.1+547.728+547.859+547.792.9+547.796.1

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРО/2,3-d/ПИРИМИДИНОВ

Г. К. НАЛБАНДЯН, А. П. МКРТЧЯН, А. С. НОРАВЯН и Р. А. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 10 IV 1991

На основе 2-амино-5,5-диметил-3-циано-4,5-дигидро-7Н-фуоро-/2,3-с/тиопирана осуществлен синтез 2,4-дитиофуоро/2,3-d/пиримидина, который является исходным соединением для получения триазоло- и тетразолофуоро/2,3-d/пиримидинов, конденсированных с тиопирановым кольцом

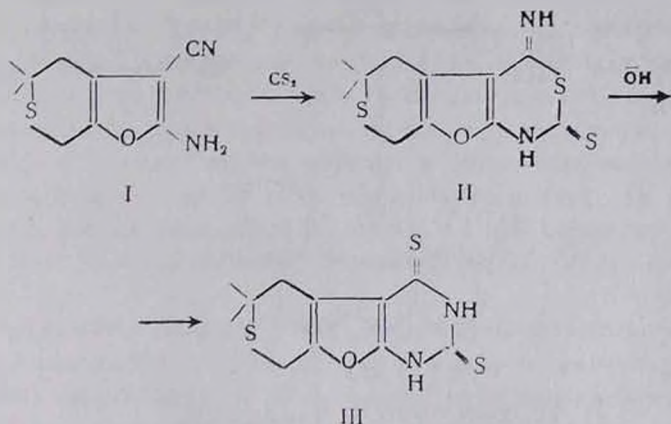
Библ. ссылки 1.

С целью расширения синтетических возможностей 2-амино-5,5-диметил-3-циано-4,5-дигидро-7Н-фууро/2,3-с/тиопирана (I) [1], а также для выявления в ряду его конденсированных производных новых биологически активных соединений мы осуществили ряд синтезов, приводящих к триазоло- и тетразолофууро/2,3-д/пиримидинам.

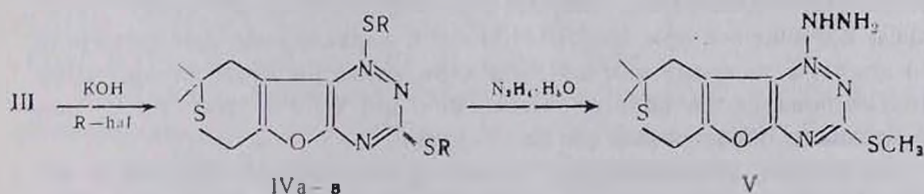
Для получения триазоло- и тетразолофууропиримидинов необходимо было в качестве исходного соединения получить 4-гидразинопроизводное фууро/2,3-д/пиримидина.

Как уже было показано, попытка получить 4-гидразинопиримидин из 3-амино-4-иминопиримидина путем перегруппировки Димрота оказалась безуспешной [1]. Для достижения поставленной цели был избран другой известный путь.

Взаимодействие *o*-аминонитрила I с сероуглеродом в кипящем пиридине приводит к образованию 6,6-диметил-4-имино-2-тио-5,6-дигидро-8Н-тиопирано/4,3':4,5/фууро/3,2-е/-1,3-тиазина (II). При кипячении последнего в водном растворе едкого кали протекает перегруппировка, в результате которой образуется 6,6-диметил-2,4-дитио-5,6-дигидро-8Н-тиопирано/4,3':4,5/фууро/2,3-д/пиримидин (III).



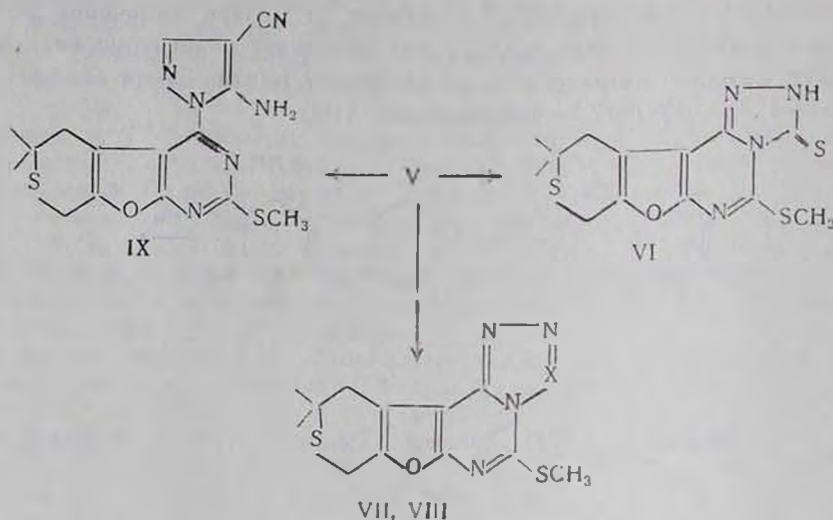
Попытка получить 2,4-дигидразинопиримидин путем воздействия на 2,4-дитиопиримидин III гидразингидратом не удалась. По этой причине вначале были получены некоторые ди-S-алкильные производные 2,4-дитиопиримидина IVa-в взаимодействием 2,4-дитиопиримидина III с алкилгалогенидами в этанольном растворе гидроксида калия.



IVa, R = $-\text{CH}_3$. 6. R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. в. R = $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$.

Искомый 4-гидразинопиримидин V был получен путем замещения 4-метилтиогруппы в 2,4-диметилтиопиримидине IVa гидразингидратом. При обычном кипячении смеси исходных реагентов в этаноле или *n*-бутаноле реакция не происходит. 4-Гидразинопиримидин V был получен в более жестких условиях реакции нагреванием смеси исходных соединений в этаноле при 150° в автоклаве. В этих условиях можно было бы ожидать образования 2,4-дигидразинопиримидина, однако, как показал эксперимент, замещение метилтиогруппы на гидразиногруппу происходит только в положении 4 пиримидинового кольца.

Конденсация 4-гидразинопиримидина V с сероуглеродом при кипячении в пиридине приводит к образованию 3-тио-1,2,4-триазоло-/4,3-с/пиримидина (VI), обработка же водным раствором нитрита натрия при комнатной температуре в среде уксусной кислоты — к образованию тетразола/4,5-с/пиримидина (VII).

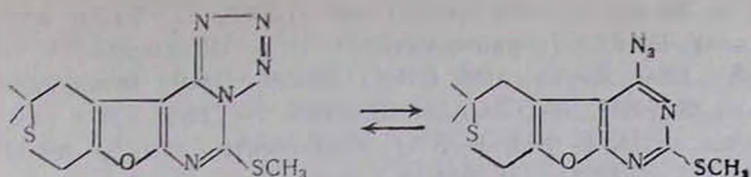


VII. $X=N$, VIIIa, 6. $X=CH, CCH_3$.

В спектре ПМР соединения VII, снятого в хлороформе—D, наблюдается двойной набор сигналов, что свидетельствует о наличии смеси двух изомерных форм: азидной и тетразольной.

Было доказано, что смесь образуется именно при растворении тетразолапиримидина VII в хлороформе, а не в ходе реакции. Так, в ИК спектре этого соединения, снятом в вазелиновом масле, присутствуют полосы поглощения при 1010 и 1100 $см^{-1}$, характерные для тетразольного цикла, в то время как в ИК спектре, снятом в хлороформе, дополнительно появляются полосы поглощения при 2160 и 2250 $см^{-1}$, подтверждающие образование азидной группы.

Соединение VII растворимо только в хлороформе, поэтому в экспериментальной части R_f относится не к чистому тетразолу, а к смеси тетразол-азид. По той же причине в ПМР спектре соединения VII, снятом в $CDCl_3$, приведен один набор сигналов вместо двух.



Циклизация 4-гидразинопириимидина V с триэтиловыми эфирами ортомуравьиной и ортоуксусной кислот или муравьиной и уксусной кислот приводит во всех случаях к триазолопириимидинам VIIa, б, с той лишь разницей, что в случае ортоэфиров выходы относительно высокие.

4-Гидразинопириимидин V оказался удобным исходным соединением и для гетероциклизации в положении 4 пириимидинового кольца. Так, при взаимодействии 4-гидразинопириимидина V с этоксиметиленмалонитрилом был получен 4-(3'-амино-4'-циано-2'-пиразолил)-6,6-диметил-2-метилтио-5,6-дигидро-8H-тиопирано(4',3':4,5)фууро/2,3-d/ пириимидин (IX).

Экспериментальная часть

Тонкослойная хроматография проведена на пластинках марки «Silufol UV-254», проявление—парами йода. ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, а соединение VII—в хлороформном растворе. Масс-спектрометрические анализы проведены на приборе «MX-1303» с прямым вводом образца в область ионизации при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре напуска на 15—20° ниже температуры плавления образца. Спектры ПМР регистрировали на приборе «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт ГМДС.

4-Имино-6,6-диметил-2-тио-5,6-дигидро-Н-тиопирано(4',3':4,5-фууро/3,2-с/-1,3-тиазин (II). Смесь 10 г (0,05 моля) о-аминонитрила I и 39,5 г (0,5 моля) сероуглерода в 75 мл сухого пиридина кипятят 30 ч. После охлаждения добавляют 100 мл эфира и выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом, эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход тиазина II 11,3 г (83,0%), т. пл. 244—246° (этанол). R_f 0,63 (пиридин-метанол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1435 (C=S), 1640 (—C=NH), 3165 (NH), спектр ПМР (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,45 с (6H, 6—(CH₃)₂); 3,41 т (2H, 5—CH₂); 4,03 т (2H, 8—CH₂); 6,86 уш. с (2H, NH, =NH). Масс-спектр, m/z , %: 284 (100) M⁺, 269 (18), 251 (80), 210 (38), 211 (30), 192 (40), 166 (25). Найдено, %: N 10,1; S 33,4. C₁₁H₁₂N₂OS₃. Вычислено, %: N 9,8; S 33,7.

6,6-Диметил-2,4-дитио-5,6-дигидро-8H-тиопирано(4',3':4,5/фууро-/2,3-d/пириимидин (III). Смесь 2,8 г (0,01 моля) тиазина II и 1,7 г (0,03 моля) гидроксида калия в 50 мл воды кипятят при перемешивании в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют, фильтрат подкисляют 10% соляной кислотой до кислой реакции, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом и высушивают на

воздухе. Выход 2,4-дитиопиримидина III 2,3 г (82,5%), т. пл. 234—235° (этанол). R_f 0,52 (пиридин-метанол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1460 ($\text{C}=\text{S}$), 1590 ($\text{C}=\text{C}$), 3180 (NH). Спектр ПМР (в пиридине- d_5), δ , м. д.: 1,38 с /6H, 6— $(\text{CH}_3)_2$ /; 3,15 т (2H, 5— CH_2); 3,70 т (2H, 8— CH_2); 11,7 уш.с. (2H, 1—NH, 3—NH). Масс-спектр, m/z , %: 284 (100); M^+ , 210 (47); 269 (22); 251 (95).

6,6-Диметил-2,4-диметилтио-5,6-дигидро-8H-тиопирано-4',3':4,5-фууро/2,3-d/пириимидин (IVa). К раствору 2,8 г (0,01 моля) 2,4-дитиопиримидина III и 1,2 г (0,02 моля) едкого кали в 50 мл этанола при комнатной температуре прибавляют по каплям 3,0 г (0,02 моля) йодистого метила в 10 мл этанола. Перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуум-экскаторе. Выход 2,4-диметилтиопиримидина IVa 2,7 г (85,1%), т. пл. 127° (этанол-вода 2:1). R_f 0,53 (эфир-бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1540, 1575 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, аром.). Спектр ПМР (в пиридине- d_5), δ , м. д.: 1,42 с /6H, 6— $(\text{CH}_3)_2$ /; 2,61 с (6H, 2— SCH_3 , 4— SCH_3); 2,96 т (2H, 5— CH_2); 3,79 г (2H, 8— CH_2). Масс-спектр, m/z (%): 312 (100) M^+ ; 297 (10); 279 (34); 238 (60). Найдено, %: N 8,6; S 30,4, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: N 9,0; S 30,8.

2,4-Диизопропилтио-6,6-диметил-5,6-дигидро-8H-тиопирано-4',3':4,5-фууро/2,3-d/пириимидин (IVб). Из смеси 2,8 г (0,01 моля) 2,4-дитиопиримидина (III), 1,2 г (0,02 моля) едкого кали, 2,5 г (0,02 моля) бромистого изопропила и 60 мл этанола по вышеописанному методу получают 2,8 г (77,0%) 2,4-диизопропилтиопиримидина (IVб), т. пл. 126—127° (этанол-вода, 2:1). R_f 0,47 (эфир-бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1540, 1580 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, аром.). Спектр ПМР (в пиридине- d_5), δ , м. д.: 1,36 д /6H, 4— $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ /; 1,40 с /6H, 6— $(\text{CH}_3)_2$ /; 1,48 д /5H, 2— $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ /; 2,86 т (2H, 5— CH_2); 3,73 т (2H, 8— CH_2); 3,20—4,41 м (2H, 2— SCH , 4— SCH). Найдено, %: N 7,8; S 25,8, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: N 7,6; S 26,1.

6,6-Диметил-2,4-диэтоксикарбонилметилтио-5,6-дигидро-8H-тиопирано-4',3':4,5-фууро/2,3-d/пириимидин (IVв). Из смеси 2,8 г (0,01 моля) 2,4-дитиопиримидина, III, 1,2 г (0,02 моля) едкого кали, 3,3 г (0,02 моля) этилового эфира бромуксусной кислоты и 60 мл этанола по вышеописанному методу получают 2,1 г (45,8%) 2,4-диэтоксикарбонилметилтиопиримидина (IVв), т. пл. 124—125° (этанол-вода, 2:1). R_f 0,43 (эфир-бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1555, 1585 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, аром.), 1750 ($\text{C}=\text{O}$, сложноэфирный). Спектр ПМР (в пиридине- d_5), δ , м. д.: 1,06 т (3H, 4— CH_2CH_3); 1,10 т (3H, 2— CH_2CH_3); 1,25 с /6H, 6— $(\text{CH}_3)_2$ /; 2,80 т (2H, 5— CH_2); 3,61 т (2H, 8— CH_2); 4,06 кв (2H, 4— CH_2CH_3); 4,10 кв (2H, 2— CH_2CH_3); 4,11 с (2H, 4— SCH_2), 4,21 с (2H, 2— SCH_2). Найдено, %: N 6,6; S 20,7, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: N 6,1, S 21,0.

4-Гидразино-6,6-диметил-2-метилтио-5,6-дигидро-8H-тиопирано-4',3':4,5-фууро/2,3-d/пириимидин (V). Смесь 6,2 г (0,02 моля) 2,4-диметилтиопиримидина IVa, 10 мл 98% гидразингидрата и 30 мл этанола нагревают

в автоклаве при 150° в течение 20 ч. После охлаждения автоклав открывают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 5,4 г (92,0%) 4-гидразинпириимидина V, т. пл. 218—219° (этанол). R_f 0,49 (эфир-хлороформ, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3250—3330 (NH—NH₂). Спектр ПМР (в пиридине-d₅), δ , м. д.: 1,23 с /6H, 6—(CH₃)₂/; 2,50 с (3H, 2—SCH₃); 2,85 т (2H, 5—CH₂); 3,63 т (2H, 8—CH₂); 4,73 уш. с. (3H, NH—NH₂). Масс-спектр, m/z , %: 296 (100) M⁺; 281 (20); 263 (42); 222 (7). Найдено, %: N 18,6; S 21,3. C₁₂H₁₆N₄OS₂. Вычислено, %: N 18,9; S 21,6.

10,10-Диметил-5-метилтио-3-тио-10,11-дигидро-8H-тиопирано/4',3':4,5-фура/3,2-е/-1,2,4-триазено/4,3-с/пиримидин (VI). Смесь 3,0 г (0,01 моля), 4-гидразинопиримидина V и 7,6 г (0,1 моля) сероуглерода в 20 мл сухого пиридина кипятят при перемешивании в течение 8 ч. После охлаждения добавляют 50 мл эфира, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход соединения VI 3,2 г (95,0%), т. пл. 295—296° (этанол). R_f 0,60 (бутанол-пиридин, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1460 (C=S), 1595 (C=C), 3100—3300 (NH). Спектр ПМР (в ДМСО-d₆), δ , м. д.: 1,40 /6H, 10—(CH₃)₂/; 2,46 с (3H, SCH₃); 2,80 т (2H, 11—CH₂); 3,76 т (2H, 8—CH₂). Масс-спектр, m/z , %: 338 (100) M⁺; 323 (41); 305 (19); 264 (24). Найдено, %: N 16,3; S 28,2. C₁₃H₁₄N₄OS₃. Вычислено, %: N 16,6; S 28,4.

10,10-Диметил-5-метилтио-10,11-дигидро-8H-тиопирано/4',3':4,5-фура/3,2-е/тетразоло/4,5-с/пиримидин (VII). К раствору 3,0 г (0,01 моля) 4-гидразинопиримидина V в 20 мл уксусной кислоты при комнатной температуре и перемешивании прибавляют по каплям раствор 1,0 г (0,015 моля) нитрита натрия в 3 мл воды. Перемешивание продолжают в течение 1 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход тетразолопиримидина VII 2,8 г (92%), т. пл. 134—135°. R_f 0,70 (хлороформ-эфир, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} 1010, 1100 (тетразол), 1535, 1620, 1635 (C=C, C=N, аром.). Спектр ПМР (в CDCl₃), δ , м. д.: 1,43 с/6H, 10—(CH₃)₂/; 2,60 с (3H, SCH₃); 2,85 т (2H, 11—CH₂); 3,76 т (2H, 8—CH₂). Масс-спектр, m/z , %: 307 (100) M⁺; 279 (49); 264 (14), 205 (36). Найдено, %: N 22,5. S 20,5. C₁₂H₁₃N₅OS₂. Вычислено, %: N 22,8; S 20,8.

10,10-Диметил-5-метилтио-10,11-дигидро-8H-тиопирано/4',3':4,5-фура/3,2-е/-1,2,4-триазоло/4,3-с/пиримидин (VIIIa). а) Смесь 3,0 г (0,01 моля) 4-гидразинопиримидина V и 10 мл муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют 1 н раствором гидроксида калия, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход триазолопиримидина VIIIa 2,3 г (75,2%), т. пл. 226—227° (этанол). R_f 0,66 (бутанол-пиридин, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} 1535, 1635 (C=C, C=N, аром.). Спектр ПМР (в ДМСО-d₆), δ , м. д.: 1,45 с /6H, 10—(CH₃)₂/; 2,80 с (3H, 5—SCH₃); 3,00 т (2H, 11—CH₂); 3,85 т (2H, 8—CH₂); 9,30 с (1H, 3—CH). Масс-спектр, m/z , %: 300 (100) M⁺; 291 (20); 273 (25); 232 (39). Найдено, %: N 18,3; S 20,7. C₁₃H₁₄N₄OS₂. Вычислено, %: N 18,3; S 20,9.

б) Смесь 3,0 г (0,01 моля) 4-гидразинопиримидина V и 15 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения добавляют 50 мл эфира, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход триазолопиримидина VIIa 2,8 г (90,3%), идентичен с вышеописанным образцом.

5-Метилтио-3,10,10-триметил-10,11-дигидро-8H-тиопирано[4',3':4,5]-фууро[3,2-с]-1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидин (VIIIb). а) Из смеси 3,0 г (0,01 моля) 4-гидразинопиримидина V и 15 мл уксусной кислоты по вышеописанному методу (а) получают 2,5 г (80,5%) соединения VIIIb, т. пл. 237° (этанол). R_f 0,62 (хлороформ-эфир, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1540, 1630 (C=C, C=N, аром.). Спектр ПМР (в пиридине-D₅), δ, м. д.: 1,26 с /6H, 10—(CH₃)₂/; 2,53 с /3H, 5—SCH₃/; 2,90 с /3H, 3—CH₃/; 3,10 т /2H, 11—CH₂/; 3,76 т /2H, 8—CH₂/). Найдено, %: N 20,0; S 12,0. C₁₃H₁₄N₄OS₂. Вычислено, %: N 20,4; S 11,7.

б) Из смеси 3,0 г (0,01 моля) 4-гидразинопиримидина V и 15 мл триэтилового эфира ортоуксусной кислоты по вышеописанному методу (б) получают 2,8 г (89,6%) соединения VIIIb, идентичного с описанным выше образцом.

4-/3'-амино-4'-циано-2'-пиризолил/-6,6-диметил-5-метилтио-5,6-дигидро-8H-тиопирано[4',3':4,5]-фууро[2,3-d]пиримидина (IX). Смесь 3,0 г (0,01 моля) 4-гидразинопиримидина V и 2,4 г (0,02 моля) этоксиметилмалононитрила в 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход пиразола IX 3,0 (81,9%), т. пл. 268—269° (этанол). R_f 0,59 (метанол-пиридин, 1:1). ИК 3275, 370 (NH₂). Спектр ПМР (в пиридине-D₅), δ, м. д.: 1,30 с спектр, ν, см⁻¹: 1535, 1555, 1580, 1625 (C=C, C=N, аром.), 2235 (C≡N), /6H, 6—(CH₃)₂/; 2,51 с (3H, 2—SCH₃); 3,12 т (2H, 5—CH₂); 3,77 т (2H, 8—CH₂); 4,40 уш. с (2H, NH₂); 7,85 с (1H, 5—CH). Найдено, %: N 22,4; S 17,0. C₁₈H₁₆N₆OS₂. Вычислено, %: N 22,6; S 17,2.

ՖՈՒՐՈ (2,3-d) ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԿՈՆԴԵՆՍԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ:

Գ. Կ. ՆԱԼԲԱՆԻՅԱՆ, Հ. Պ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ Ե Ռ. Ա. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

2-Ամինա, 5,5-դիմեթիլ-3-ցիանո-4,5-դիհիդրո-7H-ֆուրոն (2,3-с) թիոպիրանի հիման վրա սինթեզվել է 2,4-դիթիոֆուրոն (2,3-d) պիրիմիդինը, որը ելանյութ է հանդիսանում թիոպիրանային օղակի հետ կոնդենսված տրիազոլո- և տետրազոլոֆուրոն (2,3-d) պիրիմիդիններ ստանալու համար:

SYNTHESIS OF CONDENSED DERIVATIVES OF FURO/2,3-d/PYRIMIDINES.

G. K. NALBANDIAN, H. P. MKRTCHIAN, A. S. MORAVIAN
and R. A. HAKOPIAN

New condensed derivatives of triazolo- and tetrazolofuro/2,3-d/pyrimidines was synthesized from 2,4-dithiofuro/2,3-d/pyrimidine. The latter was preparation starting from 2-amino-5,5-dimethyl-3-cyano-4,5-dihydro-7H-furo/2,3-c/thiopyran.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Налбандян Г. К., Мкртчян А. П., Акопян Р. А. Вартанян С. А. — ХГС, 1990, № 10, с. 1403.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 65—70 (1995 г.)

УДК 547.854

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГАЛОГЕНОУРАЦИЛИЛ-1- β -ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

А. А. АРУТЮНЯН, Л. В. ХАЖАКЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН,
Э. В. КАЗАРЯН, Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 25 VIII 1993

Взаимодействием 5-галогеноурацилов с этиловым эфиром акриловой кислоты в этаноле в присутствии этилата натрия синтезированы этиловые эфиры 5-фтор-, бром-, йодурацилил-1- β -пропионовых кислот, щелочным гидролизом которых получены соответствующие кислоты. Амидирование 5-фтор-, -бромурацилил-1- β -пропионовых кислот осуществлено по методу дициклогексилкарбодимид-1-гидроксенсукцинимид в системе ДМФ, ГГФ.

Строение синтезированных соединений доказано методами ПМР, ИК и масс-спектрометрии. Изучены противоопухолевые и антибактериальные свойства соединений. Табл. 2, библиографических ссылок 11.

5-Фторурацил и ряд его производных занимают важное место в химиотерапии опухолевых заболеваний, обладая широким спектром биохимического действия, включая ингибирование тимидилатсинтетазы, процессинга ядерной РНК, вызывают разрывы в цепях ДНК и оказывают ряд других цитотоксических эффектов [1].

Среди многочисленных синтетических аналогов 5-фторурацила в последние годы привлекают внимание 2,4-диоксо-5-фторпириимидинил-1- β -пропионовая кислота Ia [2] и продукты ее конденсации с полиэтиленгликолем [3], углеводами [4], аминокислотами [5].