

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՑԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀՈՎԱԿԻՍՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԱՇՈՏԻ

ԿՈՆԴԵՆՍԱՎԱԾ ՖՈՒՐՈ[2,3-*b*]ՊԻՐԻՐԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ
ԱԿՏԻՎ ԱՍՏԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» և Բ.00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա»
մասնագիտություններով քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման աստեղագրության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2013

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ОВАКИМЯН АНУՇ ԱՇՈՏՈՎՆԱ

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ФУРО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальностям
02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

ЕРЕՎԱՆ – 2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավարներ՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
քիմ. գիտ. թեկնածու

Ա.Ս. Նորայան
Ս.Ն. Միրականյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիմ. գիտ. դոկտոր
քիմ. գիտ. թեկնածու

Գ.Հ. Դանագույան
Ա.Լ. Գյուլբուդաղյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2013 թ. հոկտեմբերի 11-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՆՀ-ի օրգանական քիմիայի Օ10 մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՕՕ14, ք. Երևան, Ազատության 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕՂԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2013 թ. սեպտեմբերի 11-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական
քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ.Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА.

Научные руководители:

член-корр. НАН РА, доктор хим. наук, профессор
канд. хим. наук

А.С. Нораян
С.Н. Сиракянян

Официальные оппоненты:

член-корр. НАН РА, доктор хим. наук
канд. хим. наук

Г.Г. Данагулян
А.Л. Гюльбудагян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 11 октября 2013 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК Օ10 по органической химии, действующего в НТЦ ՕԲԽ НАН РА (ՕՕ14, ք. Երևան, քր. Ազատյան 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ՕԲԽ НАН РА.

Автореферат разослан 11 сентября 2013 г.

Ученый секретарь специализированного
совета, к.х.н.

Գ.Մ. Մակարյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия гетероциклических соединений в последние десятилетия стала одной из наиболее динамично развивающихся областей органической химии. Роль гетероциклических соединений в различных областях науки и техники (химия, медицина, биология, электроника и др.) трудно переоценить. Поскольку большинство используемых гетероциклических соединений выделяют не из природных веществ, а получают методами химического синтеза, создание новых принципов гетероциклизации и разработка на их основе препаративных методов синтеза функциональных производных различных гетероциклических структур представляется весьма актуальной задачей.

Химические и фармакологические свойства производных фууро[2,3-*b*]пиридинов сравнительно мало изучены. Объединение фууро[2,3-*b*]пиридинов с алициклами и шестичленными неароматическими гетероциклами в одной молекуле, каждый из которых несёт в себе комплекс определенных полезных свойств, в ряде случаев приводит к проявлению новых, трудно прогнозируемых видов активности. А это, в свою очередь, открывает широкие возможности для получения новых лекарственных препаратов.

Настоящая работа является частью систематических исследований, проводимых в лаборатории “Синтеза психотропных соединений” ИТОХ им. А.Л. Мнуджояна НТЦ ОФХ НАН РА по синтезу производных новых классов конденсированных гетероциклических систем с целью выявления более эффективных лекарственных средств.

Цель работы. Разработка удобных препаративных методов синтеза аннелированных фууро[2,3-*b*]пиридинов и новых конденсированных полициклических гетероциклических систем на их основе, изучение их физико-химических и химических свойств, а также поиск новых биологически активных соединений в ряду синтезированных веществ и изучение связи между строением полученных соединений и их биологической активностью.

Научная новизна. Впервые установлено, что морфолиновый енамин 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она ацилируется как у пятого так и у третьего атома углерода, что приводит к получению не только основного 3,3-диметилпирано[3,4-*c*]пиридин-6-она, а и неожиданного 1,1-диметилпирано[3,4-*c*]пиридин-6-она. Впервые показано, что синтез 1-амино-2-этоксикарбонил фууро[2,3-*b*]пиридинов очень чувствительна к присутствию следов влаги и её удается проводить лишь в абсолютном этаноле (99.95%). В ходе синтеза аминоксидов конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов открыта и теоретически интерпретирована неожиданная перегруппировка (близкая к перегруппировке Смайла). В результате исследований этой перегруппировки открыты и предложены новые способы получения перспективных с биологической точки зрения соединений – производных аминопиридинов и пиазолопиридинов. Выявлено, что аминоксидосильные производные фууро[2,3-*b*]пиридинов в кислой среде подвергаются декарбоксилации и дезаминированию с образованием фуранонов. Изучена перегруппировка Димрота в случае конденсированных пентациклических триазолов в кислой среде. Рентгенструктурным анализом однозначно доказана структура тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов. Установлено, что тиазоловые и тиазиновые кольца аннелируются по ребру [*b*] конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов.

Синтезирован обширный ряд новых потенциально биологически активных, от двух до пяти циклических гетероциклических соединений с высокой чистотой.

В результате проведенных исследований на основе фууро[2,3-*b*]пиридинов получены производные 31 новой конденсированной гетероциклической системы, включа-

ющей фрагмент фуоро[3,2-*d*]пиримидина, пирроло[1,2-*a*]пиримидина, пиримидо[1,2-*a*]азепина, фуоро[3,2-*d*][1,3]оксазина, триазоло[4,3-*c*]пиримидина, триазоло[1,5-*c*]пиримидина, тетразоло[1,5-*c*]пиримидина, имидазо[1,2-*c*]пиримидина, пиримидо[1,2-*c*]пиримидина, тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазина.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза новых производных фуоро[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с циклоптановым, циклогексановым и 2,2-диметилтетрагидропирановым кольцами.

Оптимизирована методика синтеза 8-бутил-3,3-диметилпирано[3,4-*c*]пиридин-6-она, что дало возможность значительно повысить его выход (22-29%).

Обнаружены некоторые закономерности связи между строением синтезированных соединений и их биологическим действием, что создает возможность дальнейшего целенаправленного синтеза конденсированных фуоро[3,2-*d*]пиримидинов.

В процессе исследования выявлены несколько соединений, а именно – 4-алкил-2,3,7,9,10,11,12,13-октагидро-1*H*-циклопента[4",5"]пиридо[3",2":4',5']фуоро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-*a*]азепин-7-оны, 5-бутил-2,2-диметил-1,4,8,10,11,12,13,14-октагидро-2*H*-пирано[4",3":4',5"]пиридо[3",2":4',5']фуоро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-*a*]азепин-8-он, 12-изопропил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-2*H*-пиримидо[2",1":6',1']пиримидо[4',5':4,5]фуоро[2,3-*c*]изохинолин, 8,8-диметил-11-изобутил-2,3,7,10-тетрагидро-8*H*-имидазо[1,2-*c*]пирано[4",3":4',5"]пиридо[3",2':4,5]фуоро[2,3-*e*]пиримидин и 9,9-диметил-12-изобутил-3,4,8,11-тетрагидро-2*H*,9*H*-пирано[4",3":4',5"]пиридо[3',2':4,5]фуоро[2,3-*e*]пиримидо[1,2-*c*]пиримидин с наиболее выраженной противосудорожной активностью.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 6-и статьях и 6-и тезисах докладов конференций.

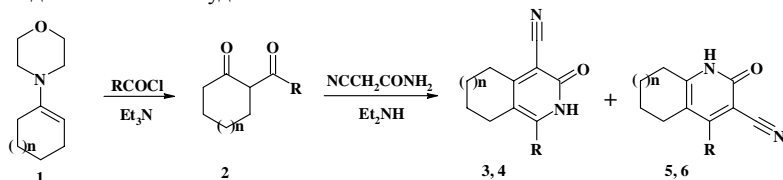
Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались на XXIII Международной научно-технической конференции “Реактив-2010”, (Минск, 2010 г.), II Научной конференции Армянского химического общества “Новые материалы и процессы” (Ереван-Горис, 2010 г.), II Международной конференции “Advances in Heterocyclic Chemistry” (Тбилиси, 2011 г.), III Научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии” (Ереван, 2012 г.), II Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2012 г.), III Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2013 г.).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 150 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 7 таблиц, 3 рисунков, выводов, списка цитируемой литературы (150 наименований) и приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исходными соединениями для синтеза целевых продуктов служили, как ранее уже известные, так и новые 3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-циклопента[*c*]пиридин-3-оны **3**, 2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-3-оны **4** и 3,3-диметилпирано[3,4-*c*]пиридин-6-оны **10**. Синтез соединений **3** и **4** был осуществлен на базе соответствующих морфолиновых енаминов **1**. Взаимодействием последних с хлорангидридами различных кислот в условиях реакции Сторка получены соответствующие β-дикетонные соединения **2**. Исходя из того, что у последних имеются два реакционных центра, при циклизации с цианацетамидом можно было ожидать получение двух изомерных продуктов – как циклопента[*c*]пиридинов **3** и изохинолинов **4** с одной стороны, так и циклопента[*b*]-

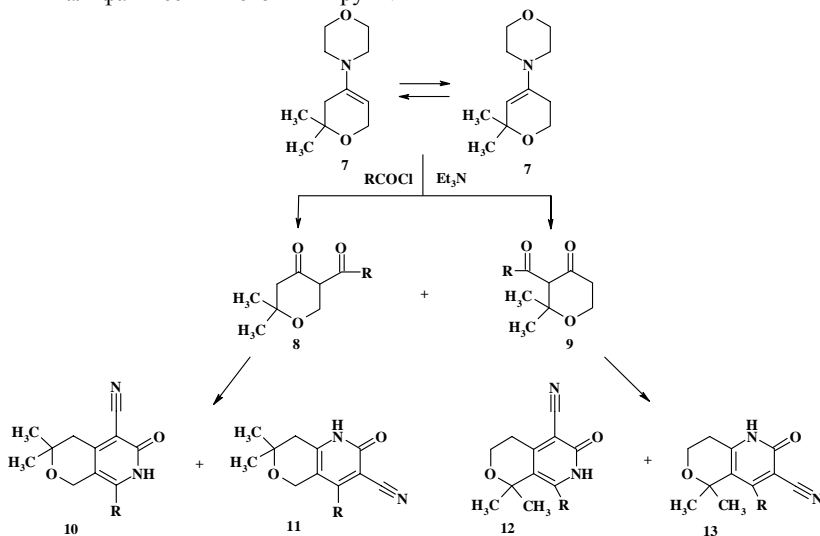
пиридинов **5** и хинолинов **6** с другой. Однако выделить и идентифицировать изомерные соединения **5** и **6** не удалось.



$n = 0, 1$; R = алкил, арил.

Ацилирование морфолинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (**7**) могло привести к смеси двух веществ – 5- и 3-ацилпиран-4-онов **8** и **9**, и, соответственно, при конденсации с цианацетамидом можно было ожидать получение четырех изомерных пиранопиридинов **10-13**.

Следует отметить, что до сих пор не удавалось выделить и идентифицировать 1,1-диметилпирано[3,4-*c*]пиридин-6-оны **12** и 5,5-диметилпирано[4,3-*b*]пиридин-2-оны **13** и поэтому был сделан вывод, что 3-ацилпиран-4-оны **9** не получают из-за пространственных затруднений. В описываемом случае не удалось идентифицировать продукты взаимодействия второго реакционного центра – 7,7-диметилпирано[4,3-*b*]пиридин-2-оны **11**, что был объяснен различной реакционной способностью циклических и алифатических кетонных групп.



8-13, а: R = CH₃; б: R = C₂H₅; в: R = C₃H₇; г: R = *i*-C₃H₇; д: R = C₄H₉; е: R = *i*-C₄H₉; ж: R = 2-фурил.

С целью повышения выходов пирано[3,4-*c*]пиридинов **10** после выделения основного продукта была изучена смолообразная масса, обработкой которого удалось выделить кристаллический остаток. ПМР исследование последнего показало, что он представляет собой смесь двух веществ, один из которых – **10д**. В ПМР спектре четко выделяются пики обоих продуктов и видна разница сигналов метиленовых групп в пирановом фрагменте. Так, если протоны CH₂-групп этого фрагмента у соединения **10д** выходят в виде синглетов в областях 2.68 и 4.47 м.д., то протоны этих же групп у вто-

рого продукта четко выделяются в виде триплетов в областях 2.82 и 3.78 м.д. Такие сигналы характерны для соседствующих CH_2 -групп, т.е. это соединения **12д** или **13д**. Однако, как отмечалось выше, более вероятно получение первого продукта **12д**. Для наглядности ниже приведен ПМР спектр смеси соединений **10д** и **12д** (рис. 1).

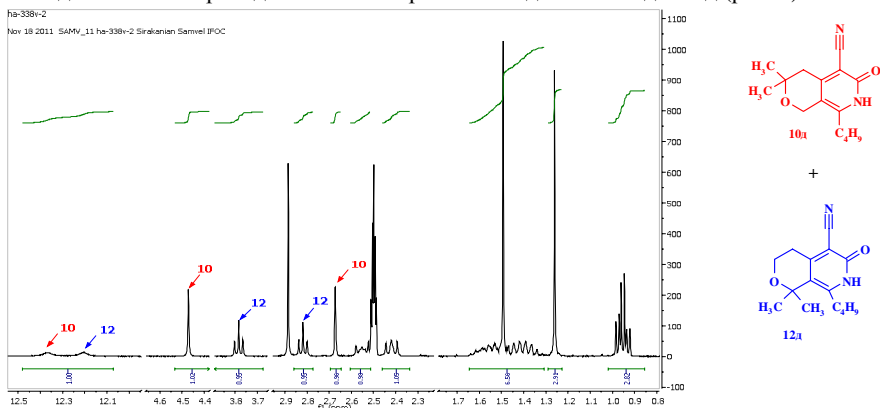


Рисунок 1. ПМР спектр смеси соединений **10д** и **12д**.

Следы вторых продуктов циклизации β -дикарбонильных производных **8**, **9** с цианацетамидом – 7,7-диметилпирано[4,3-*b*]пиридина **11** и 5,5-диметилпирано[4,3-*b*]пиридина **13**, в этом случае нам не удалось обнаружить. Для доказательства структуры соединения **10д** нами был использован также рентгеноструктурный анализ. Как показывает анализ соединения **10д**, пирановое кольцо имеет сильно искаженную конформацию полукресла, а пиридиновое кольцо – плоское (рис. 2).

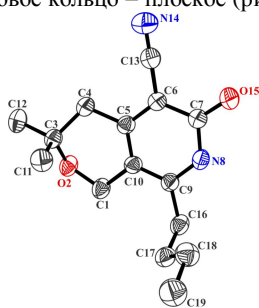
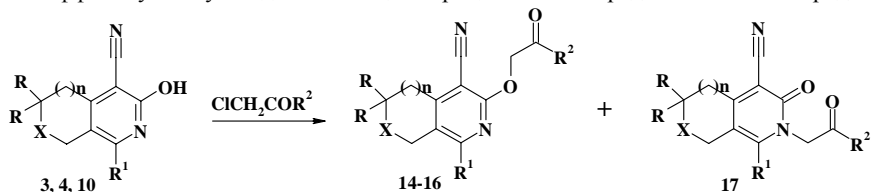


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **10д**.

Как показали биологические испытания, натриевые соли 6-оксопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов **10** проявляют высокую кардиотоническую активность. Поэтому синтез по структуре более близких к этим веществам *O*-алкилированных продуктов **14-16**, как непосредственных синтонов для получения фуро[2,3-*b*]пиридинов **18-20**, был интересен как с биологической, так и с химической точки зрения.

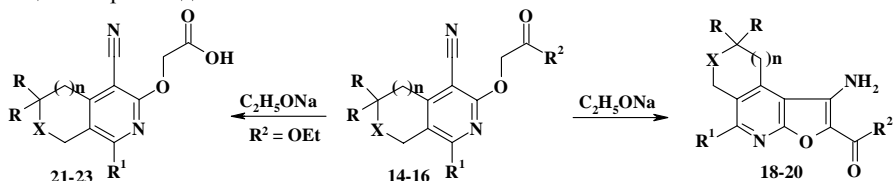
Оксопиридины **3**, **4**, **10** в основной среде дают амбидентные анионы и в ходе алкилирования α -галогенкарбонильными соединениями можно ожидать образование смеси *O*- и *N*-алкилированных продуктов с преобладанием последних (согласно теории ЖМКО). Но алкилирование идет главным образом по атому кислорода, что, по-видимому, можно объяснить влиянием нитрильной группы, которая в результате мезомер-

ного эффекта участвует в делокализации отрицательного заряда на атоме кислорода.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил; R² = OEt, Ph.

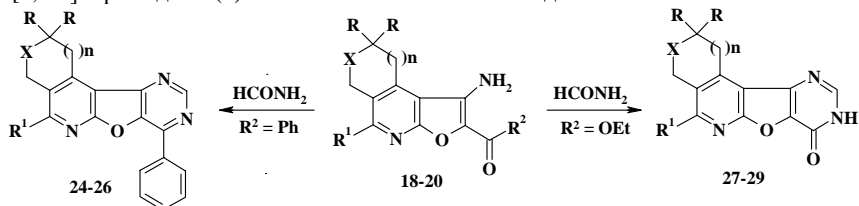
Циклизацией ацетоксипроизводных **14-16** по реакции Торпа-Циглера в основной среде получены искомые фуро[2,3-*b*]пиридины **18-20**. Следует отметить, что в случае этилацетоксипроизводных (R₂=OEt) долгое время не удавалось найти оптимальные условия реакции циклизации. Оказалось, что на этот процесс оказывают большое воздействие и незначительные следы влаги, и время кипячения. В итоге нам удалось осуществить циклизацию лишь в абсолютном этаноле (99.95%), снижая время кипячения до 15-20 минут. А иначе эфирная группа гидролизует до кислотной **21-23** и циклизация не происходит.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил; R² = OEt, Ph.

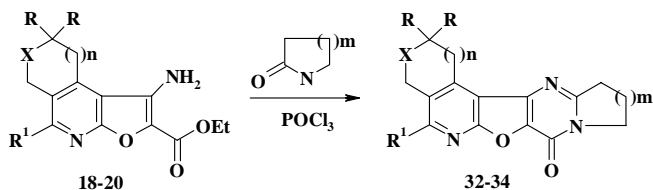
В ИК-спектрах соединений **18-20** отсутствуют полосы поглощения нитрильных групп при 2216-2223 см⁻¹ и присутствуют полосы поглощения NH₂-групп в области 3275-3550 см⁻¹.

Наличие в фурановом кольце удобных вицинальных функциональных групп позволило нам осуществить некоторые реакции циклизации. Конденсация аминокетонов **18-20** с формамидом в присутствии пиперидина и уксусной кислоты приводит к 7(8)-фенилзамещенным фуро[3,2-*d*]пиримидинам **24-26**. Для получения конденсированных пиримидин-7(8)-онов мы исходили уже из соответствующих аминоэфиров **18-20**. Так, конденсация последних с формамидом приводит к образованию целевых фуро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов **27-29** с высокими выходами.



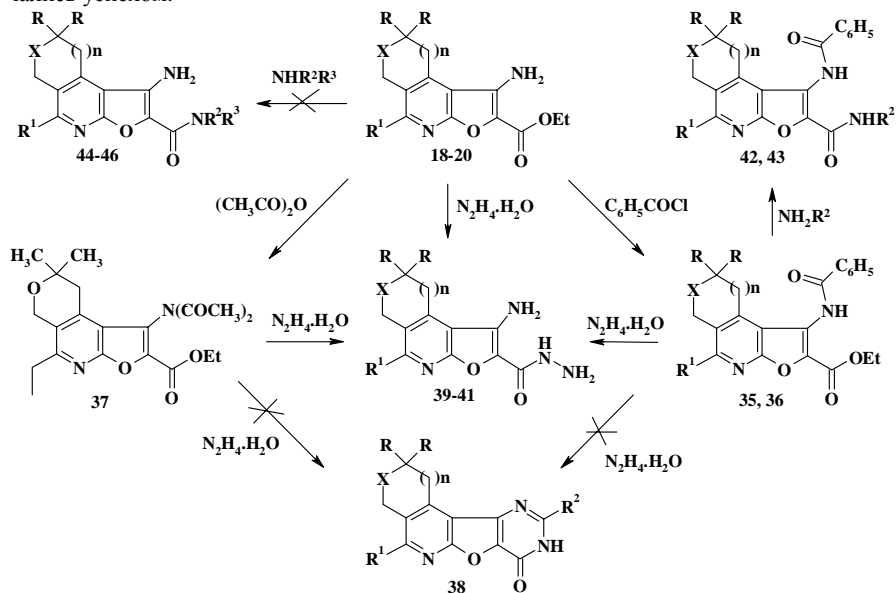
X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил.

Взаимодействие же аминоэфиров **18-20** с некоторыми лактамами в присутствии оксихлорида фосфора привело к замыканию сразу двух циклов. В итоге получены новые гетероциклические системы – пентациклические пирроло[1,2-*a*]пиримидиноны и пиримидо[1,2-*a*]азепины **32-34**. Реакцию схематически можно представить следующим образом:



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил; m = 1, 3.

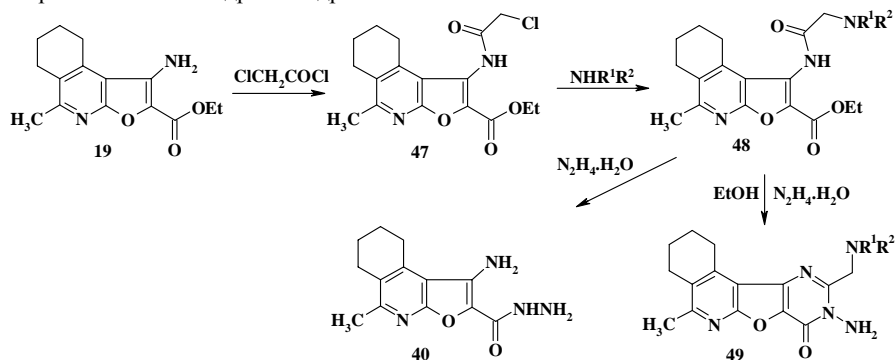
Ацилирование аминогрупп аминоэфиров **18-20** бензоилхлоридом приводит к монозамещенным **35, 36**, а ангидридом уксусной кислоты – дизамещенным **37** производным последних. Попытки циклизации этих продуктов под действием гидразингидрата в конденсированных пириимидины **38** не увенчались успехом. В обоих случаях в результате реакции получились соответствующие аминогидразиды **39-41**. Фактически в ходе реакции идет не только гидразинолиз сложноэфирной группы, но и деацилирование амидной группы. Интересно отметить, что при использовании вместо гидразингидрата первичных аминов происходит только аминолит эфирной группы с получением диамидов **42, 43**. В то же время исследования показали, что если исходные аминоэфиры **18-20**, как и соответствующие амидоэфиры **35, 36**, подвергаются гидразинолизу, то, в отличие от последних, с аминами они уже не реагируют и синтез аминоамидов **44-46**, как интересных объектов для дальнейших превращений, не увенчались успехом.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил; R² = CH₂Ph, 2-фурилметил.

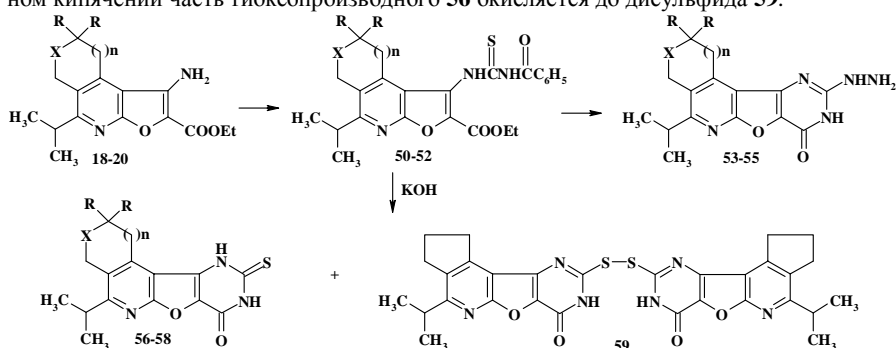
Реакция аминоэфира **19** с хлорангидридом хлоруксусной кислоты (**47**) с дальнейшим замещением активного атома хлора различными аминами позволила расширить ряд синтезированных производных фуоро[2,3-*b*]пиридинов (**48**). Циклизация последних под действием гидразингидрата в этаноле идет гладко и приводит к интересным с биологической точки зрения аминотилпроизводным фуоро[3,2-*d*]пириимидинов **49**. В

этом случае отщепление ацильной группы (**40**) происходит лишь в жестких условиях – при кипячении в гидразингидрате.



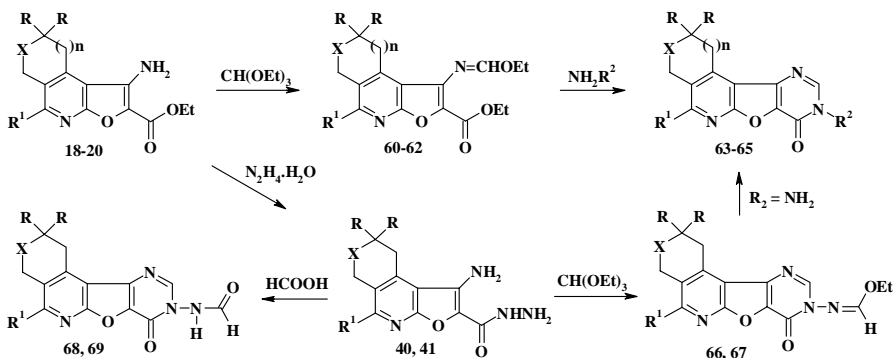
$\text{R}^1 + \text{R}^2 =$ циклоалкил.

Взаимодействием аминоэфиров фуру[2,3-*b*]пиридинового ряда **18-20** с бензоил-изоцианатом получены соответствующие тиоуреидопроизводные **50-52**, которые под действием гидразингидрата и едкого кали подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием гидразино- **53-55** и тиоксо- **56-58** производных конденсированных фуру[3,2-*d*]пиримидинов, соответственно. Следует отметить, что при длительном кипячении часть тиоксопроизводного **56** окисляется до дисульфида **59**.



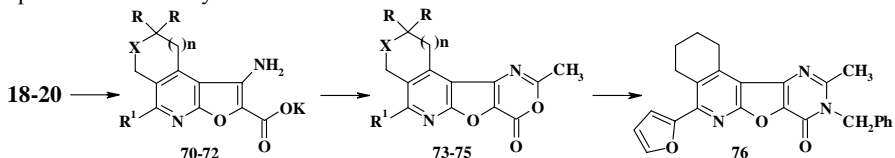
$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}; n = 0, 1; \text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$.

Для синтеза *N*-замещенных производных конденсированных фуру[3,2-*d*]пиримидинов аминоэфиры **18-20** были введены во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром. Полученные таким образом этоксиметиленовые производные фуру[2,3-*b*]пиридинов **60-62** под действием гидразингидрата и бензиламина превращены в искомые *N*-замещенные производные **63-65** с высокими выходами. Аналогичные продукты ($\text{R}_2 = \text{NH}_2$) были получены с обратной последовательностью реакций. Сначала аминоэфиры **18-20** были введены во взаимодействие с гидразингидратом, затем полученные аминокгидразиды **40, 41** – с ортомуравьиным эфиром. Нужно отметить, что в этом случае не удастся исключить получение этоксиметиленовых производных фуру[3,2-*d*]пиримидинов **66, 67** и только повторное воздействие гидразингидратом приводит к искомому продуктам **63-65**. Реакцией промежуточных аминокгидразидов **40, 41** с муравьиной кислотой синтезированы *N*-формаидопродукты **68, 69**.



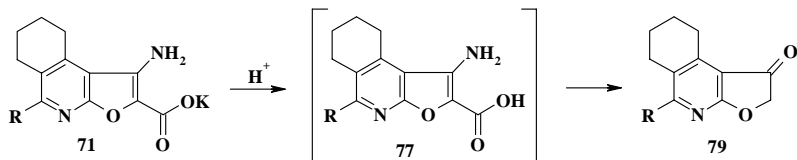
X = CH₂, O; R = H, CH₃; R¹ = алкил; R² = NH₂, CH₂Ph.

С целью получения конденсированных фуру[3,2-*d*][1,3]оксазинов **73-75** сложноэфирная группа подвергнута гидролизу до кислотной водно-спиртовым раствором едкого кали. Дальнейшая циклизация калиевых солей **70-72** идет с трудом и искомые оксазины **73-75** получают с низкими выходами. Поэтому синтез производных замещенных фуру[3,2-*d*]пиримидинов **76** по этой методике оказался не эффективным и применения не получил.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил.

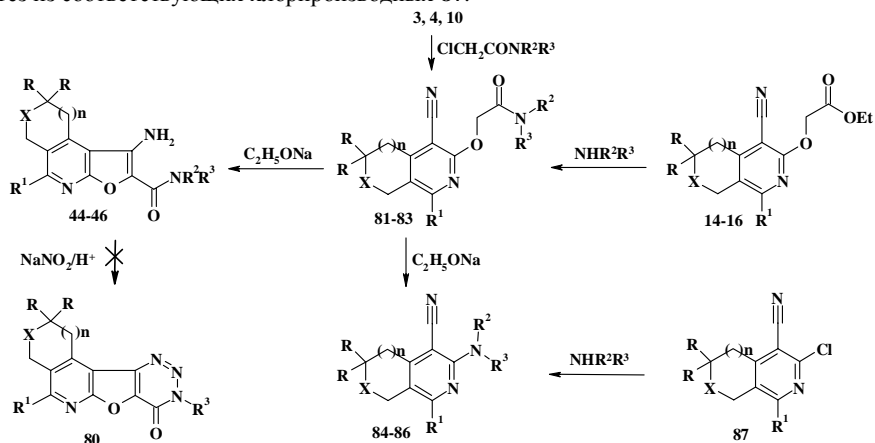
С целью повышения выходов конечных продуктов было решено испробовать в качестве исходных соединений соответствующие аминокислоты **77**. Но при подкислении калиевых солей **71** происходит не только декарбоксилирование кислотной группы, но и гидролиз аминной группы с образованием соответствующих фуранонов **79**.



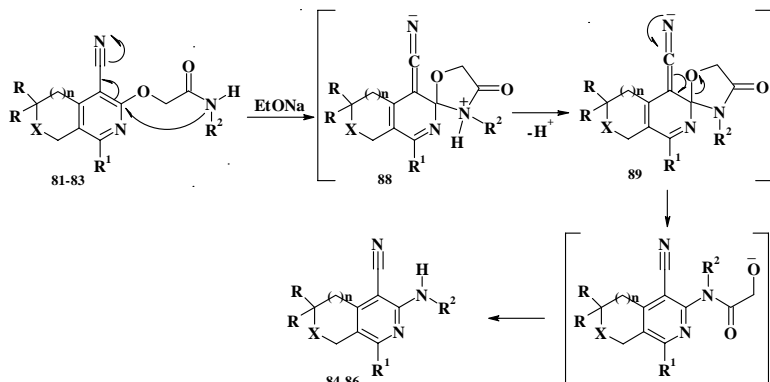
R = алкил, арил.

Как выше уже упоминалось, попытки замены эфирной группы на амидную в 1-амино-2-карбэтоксифуру[2,3-*b*]пиридинах **18-20** с целью синтеза удобных синтонов **44-46** для получения новых конденсированных производных фуру[2,3-*b*]пиридинов, в частности фуру[3,2-*d*][1,2,3]триазинов **80**, не увенчались успехом. Такое замещение было осуществлено до реакции циклизации – взаимодействием эфиров **14-16** с аминами. Однако, оксоацетамиды **81-83** с ароматическими аминами, этим способом не удалось получить. Они были синтезированы прямым алкилированием оксопиридинов **3**, **4**, **10** соответствующими хлорацетидами. Для синтеза целевых аминоксидов **44-46** оксоацетамиды **81-83** были подвергнуты воздействию этилата натрия в этаноле. В от-

личие от эфиров **14-16**, которые в тех же условиях с высокими выходами превращались в аминоэфиры фуру[2,3-*b*]пиридинов **18-20**, циклизация оксоацетамидов идет неоднозначно и конденсированные фураны **44-46** удалось получить лишь в тех случаях, когда в оксоацетамидах аминный фрагмент или ароматический, или циклический. В случае же первичных аминов и аммиака получаются не характерные для этих реакций аминопроизводные **84-86**. Предполагается, что в ходе реакции происходит или атака СН-группы на циано-группу с образованием фуранового кольца или внутримолекулярное нуклеофильное замещение в ароматическом кольце амидным атомом азота (последний процесс известен в литературе как перегруппировка Смайлса). Для доказательства структуры не предвиденных нами аминопроизводных **84-86** использованы физико-химические методы идентификации молекулы, в том числе и встречный синтез из соответствующих хлорпроизводных **87**.

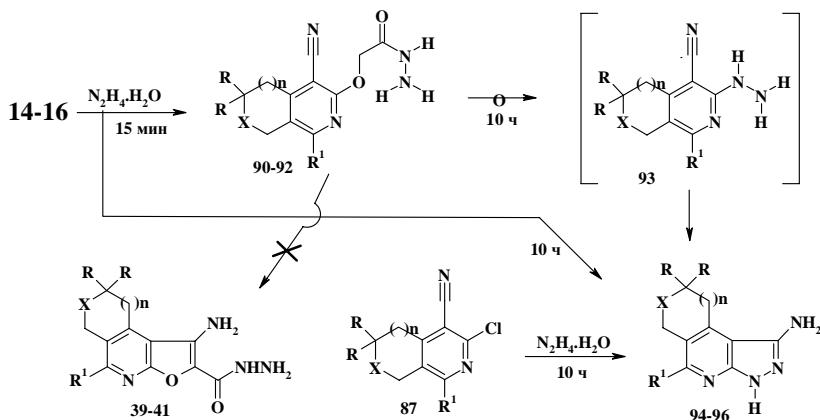


В литературе имеются две гипотезы механизма протекания этой перегруппировки – с ионизацией амидной NH-группы или без нее. Во втором случае реакция идет через образование цвитериона **88**. В обоих случаях в ходе реакции получается промежуточный комплекс Мейзенгеймера **89**. В дальнейшем идет раскрытие оксазолидинового цикла и гидролиз замещенного амида с образованием аминопроизводных **84-86**.



В описываемом нами случае реакция скорее всего идет без ионизации, так как в процессе синтеза гидразинопроизводных **90-92** (промежуточные продукты для синтеза 1-амино-2-карбогидразидофуро[2,3-*b*]пиридинов **39-41**) из соответствующих этилацетоксипроизводных **14-16** вместо искоемых соединений получают пиразоло[3,4-*b*]пиридины **94-96**. Структуры последних доказаны как физико-химическими методами так и встречным синтезом – взаимодействием гидразингидрата и хлорпроизводных **87**. В пользу вышесказанного предположения (о неионном характере реакции) говорит еще и то, что в этом случае перегруппировка протекает без использования сильного ионизирующего агента – этилата натрия. Вышеуказанные промежуточные гидразинопроизводные **90-92** нам удалось получить значительно сокращая время реакции от 10 ч до 15 мин. Интересно отметить, что последние и под действием этилата натрия не превращаются в 1-амино-2-карбогидразидофуро[2,3-*b*]пиридины **39-41**, а перегруппировываются с образованием пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **94-96**.

Следует подчеркнуть и тот факт, что реакция получения пиразолов в ходе перегруппировки является и новым способом получения этих, с биологической точки зрения очень интересных соединений, обеспечивающая довольно высокие выходы продуктов.



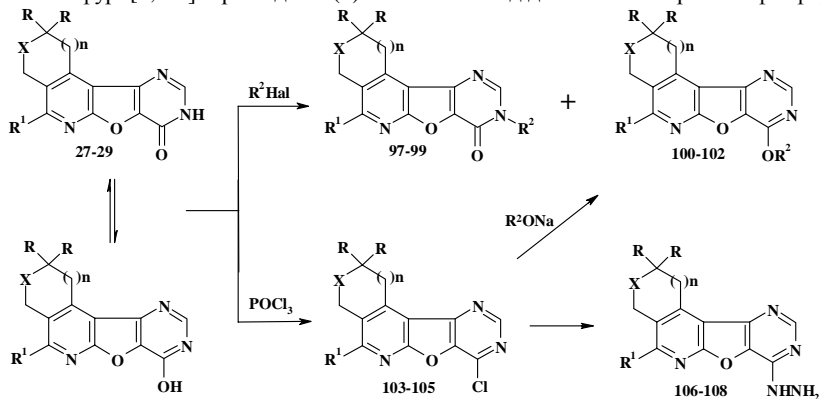
X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R' = алкил.

Используя удобные функциональные группы фууро[3,2-*d*]пиримидинов **27-29**, получены как новые конденсированные производные последних, так и соединения с разнообразными удобными для дальнейших синтезов функциональными группами. Для фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов **27-29** характерна лактам-лактимная таутомерия, но в кристаллическом состоянии последние имеют лактамную форму, о чем свидетельствуют интенсивные полосы поглощения амидного карбонила в области 1650-1670 см⁻¹ и ассоциированных NH-груп при 3120-3350 см⁻¹ в ИК-спектрах.

В основной среде фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-оны **27-29** дают амбидентные анионы и алкилирование различными алкилгалогенидами теоретически может привести к получению N- **97-99** или O- **100-102** замещённых продуктов или же их смеси. Как и ожидалось, алкилирование в основном идет по более “мягкому” атому азота с получением N-замещённых продуктов **97-99**. Нужно отметить, что в ряду CH₃J, C₂H₅J, C₃H₇J, C₄H₉J, *i*-C₃H₇J количество O-замещённых продуктов увеличивается. Так, если при алкилировании фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов **27-29** йодистым метилом количество O-метилпроизводных незначительно, то при взаимодействии с изопропилиодидом ко-

личество последних достигает уже 62.5%.

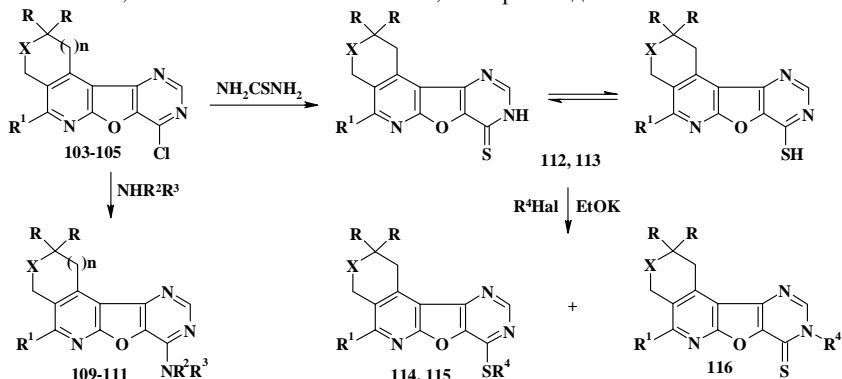
Используя различную растворимость N- и O-замещенных производных фууро[3,2-*d*]пиримидинов в результате перекристаллизации нам удалось отделить в чистом виде N-замещенные **97-99** продукты. Структура соединений доказана ПМР и ИК-спектрами и встречным синтезом. С этой целью некоторые O-замещенные производные **100-102** получены и из соответствующих хлорпроизводных **103-105**. Последние синтезированы из фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов **27-29** под действием хлориды фосфора.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил; R² = алкил.

В ИК-спектрах N-замещенных соединений **97-99** присутствуют характерные полосы поглощений карбонильных групп в области 1670-1690 см⁻¹, которые отсутствуют у соответствующих O-замещенных производных **100-102**. В ПМР спектрах отчетливо видно различие сигналов протонов у углеродных атомов, которые непосредственно соседствуют с атомами азота и кислорода в алкилированных продуктах. Так, если сигналы N-CH₃, N-CH₂ и N-CH протонов выходят в промежутке 3.65-5.33 м.д., то в спектрах O-алкилированных продуктов они значительно перемещены в более слабое поле – 4.70-5.90 м.д..

В продолжение работ по синтезу новых производных конденсированных фуранов в результате нуклеофильного замещения хлорпроизводных **103-105** получены гидразино- **106-108**, амино- **109-111** и тиоксо- **112, 113** производные.

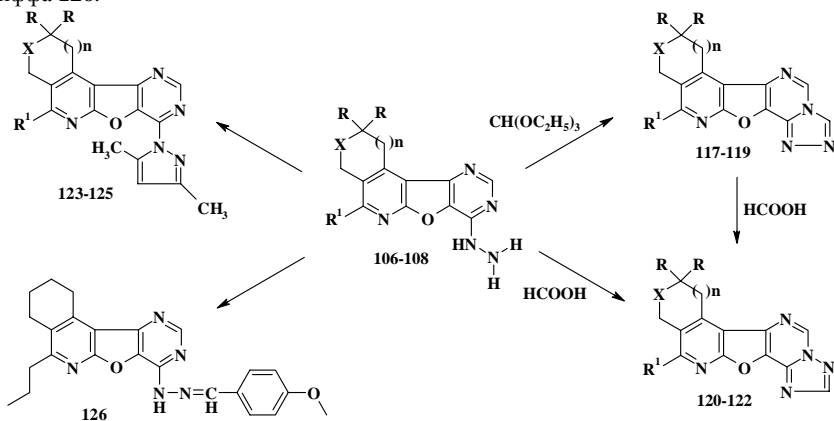


X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил; R², R³ = H, алкил, циклоаликл; R⁴ = алкил.

Следует отметить, что у этих соединений обнаружена высокая биологическая активность и интерес к ним увеличивается день за днем. Выявлено, что конденсированные фууро[3,2-*d*]пиримидины являются ингибиторами фосфодиэстеразы (ФДЭ) и проявляют высокую противоопухолевую активность.

С химической точки зрения интересные данные были получены при изучении тион-тиольной таутомерии у фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-тионов **112**, **113**. Алкилирование последних в тех же условиях, в отличие от фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов, происходит почти региоселективно и приводит преимущественно к *S*-замещенным продуктам **114**, **115**. Доля *N*-замещенных продуктов **116** в этом случае незначительна.

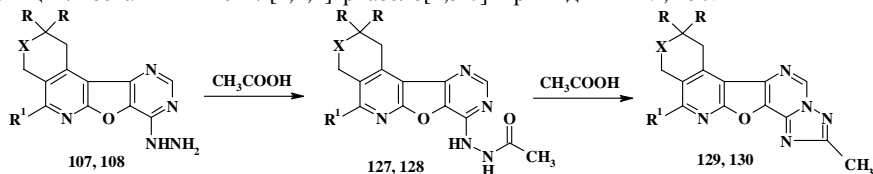
Как с биологической, так и с химической точки зрения было интересно получить новые пентациклические системы, замыкая пятое кольцо по ребру [*c*] пиримидинового кольца. Для достижения этой цели были использованы соответствующие гидразинопроизводные **106-108**, которые под действием ортомуравьиного эфира были превращены в пиридо[3',2':4,5]фууро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидины **117-119**, а под действием муравьиной кислоты – в изомерные пиридо[3',2':4,5]фууро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидины **120-122**. Взаимодействием гидразинопроизводных **106-108** с ацетилацетоном получены перспективные с биологической точки зрения неконденсированные пиразолы **123-125**, а с анисовым альдегидом – соответствующее основание Шиффа **126**.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил, арил.

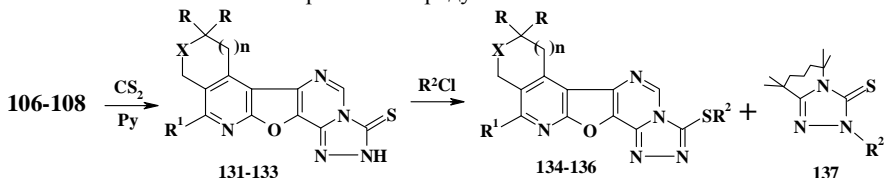
Заслуживает внимание перегруппировка Димрота триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **117-119** в изомерные триазоло[1,5-*c*]пиримидины **120-122**, проведенная в кислой среде.

При взаимодействии гидразинопроизводных **107**, **108** с уксусной кислотой были выделены промежуточные ацетилгидразинопроизводные **127**, **128**, которые далее были циклизованы в 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидины **129**, **130**.



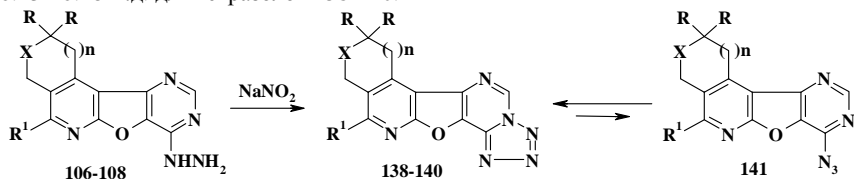
X = CH₂, O; R = H, CH₃; R¹ = алкил.

С целью получения разнообразных конденсированных триазолов гидразинофуоро[3,2-*d*]пиримидины **106-108** были введены во взаимодействие с сероуглеродом в среде пиридина, в результате чего были получены фуоро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин-3-тионы **131-133**. Последние далее были алкилированы алкилгалогенидами в соответствующие тиоалкильные производные **134-136**. Оказалось, что в ходе реакции кроме искомого S-алкилированных производных **134-136**, получается также незначительное количество N-алкилированных продуктов **137**.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹, R² = алкил.

Обработка гидразинопиримидинов **106-108** водным раствором нитрита натрия при комнатной температуре в среде уксусной кислоты приводит к образованию тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов **138-140**. В спектрах ПМР (в ДМСО) наблюдается двойной набор сигналов, что свидетельствует о наличии смеси двух изомерных форм – азидной и тетразольной в соотношении 2 : 3. В спектрах более четко выделяются однопротонные синглеты пиримидиновых СН-групп в области 8.79-8.82 м.д. для азидов **141** и 10.13-10.18 м.д. для тетразолов **138-140**.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил.

В ИК-спектрах вышеуказанных соединений отсутствуют сигналы в области 2100-2200 см⁻¹, характерные для азидной группы. Это свидетельствует о том, что в кристаллическом состоянии эти вещества существуют в виде тетразольных таутомеров. Этот факт однозначно доказан методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

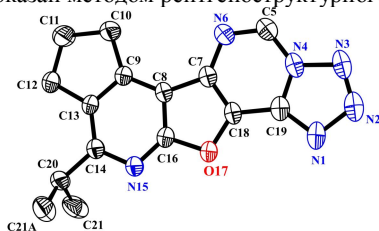
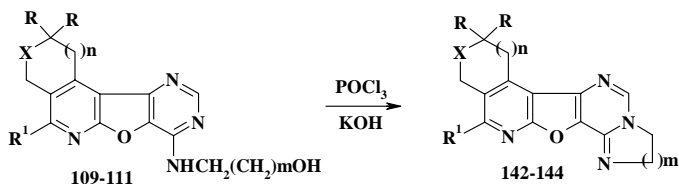


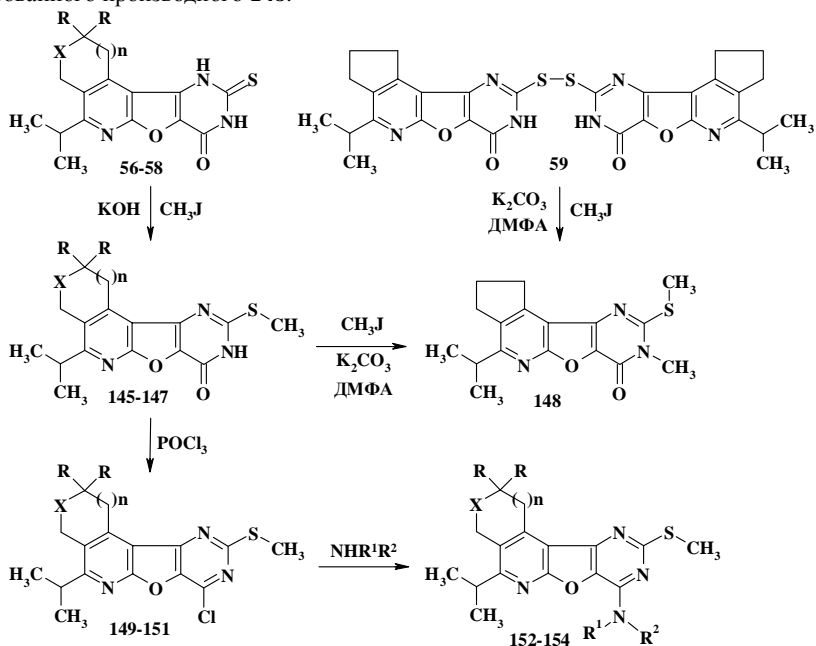
Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **138a**.

С целью синтеза новых конденсированных систем, полученные нами ранее гидоксиэтиламино- **109-111** и гидроксипропиламинопроизводные **110, 111** конденсированных фуоро[3,2-*d*]пиримидинов введены во взаимодействие с хлорокисью фосфора. В итоге получены производные пяти новых пентациклических гетероциклических систем – имидазо[1,2-*c*]пиримидины **142-144** и пиримидо[1,2-*c*]пиримидины **143, 144**.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = алкил; m = 1, 2.

Несомненный интерес представляет изучение направления алкилирования тиоксофуоро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов **56-58**, поскольку в них имеются четыре реакционных центра и в результате реакции могут образоваться продукты четырех типов. В результате проведенных исследований нам удалось осуществить селективное алкилирование, приводящее к *S*-метильным производным **145-147**. Следует отметить, что алкилирование дисульфида **59** приводит к разрыву S-S связи с образованием диалкилированного производного **148**.



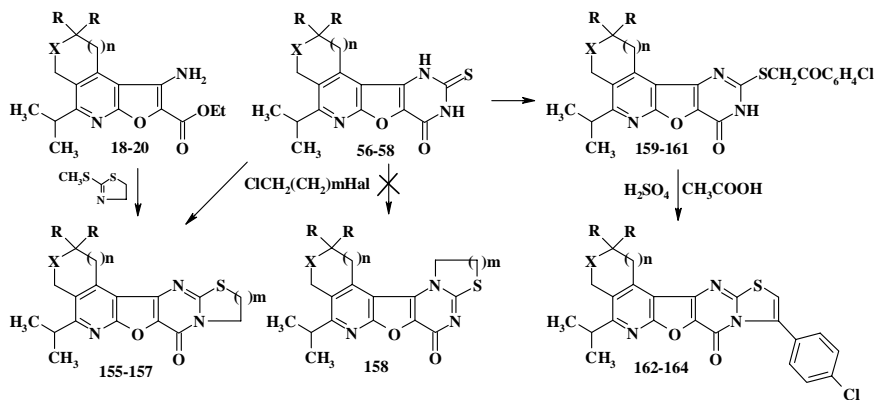
X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹, R² = алкил, циклоалкил.

В связи с тем, что у аминоксидных фуоро[3,2-*d*]пиримидинов **109-111** была обнаружена высокая биологическая активность, был предпринят синтез ряда новых аминоксидных **152-154** исходя из *S*-метильных продуктов **145-147** через соответствующие хлорпроизводные **149-151**.

При *S*-алкилировании 9(10)-тиоксофуоро[3,2-*d*]пиримидинов **56-58** диалогенидами можно было ожидать образование тиазольного и тиазинового циклов как по ребру [b] **155-157**, так и по ребру [a] **158** пиримидинового кольца, но нами были выделены соединения аннелированные только по ребру [b] **155-157**.

При алкилировании 9(10)-тиоксофуоро[3,2-*d*]пиримидинов **56-58** эквимольным

количеством *n*-хлорфенацилбромида удалось выделить *S*-алкилированные производные **159-161**, циклизация которых под действием концентрированной серной кислоты приводит к ароматическим аналогам фууро[3,2-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **162-164**. Структуры новых конденсированных гетероциклических систем – фууро[3,2-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **155-157** были также доказаны встречным синтезом – взаимодействием 1-амино-2-этоксикарбонильных производных **18-20** с 2-метилсульфанил-4,5-дигидро-1,3-тиазолом.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; m = 1, 2; Hal = Cl, Br.

СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Синтезированные соединения были подвергнуты биологическим исследованиям в лабораториях психофармокологии и химиотерапии ИТОХ НАН РА.

В лаборатории химиотерапии проводилось изучение противоопухолевой и антибактериальной активности около 150 представителей различных классов гетероциклических соединений.

Исследование противоопухолевой активности позволило выявить некоторые закономерности связи между строением синтезированных соединений и их биологическим действием. В процессе исследования было установлено, что этилацетоксипроизводные пирано[3,4-*c*]пиримидинов **16** проявляют 20-23% противоопухолевую активность. При замыкании фуранового цикла наблюдается повышение активности до 50%. Самую высокую противоопухолевую активность среди изучаемых соединений проявили производные конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов **99** и **111** от 26 до 59%. При переходе к пентациклическим системам **119**, **122**, **155-157** наблюдается снижение активности в среднем 25-30%.

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что часть соединений полностью лишены противомикробной активности. Остальные проявляют слабую или умеренную активность. Так, например этилацетокси-

производные пирано[3,4-*c*]пиридинов **16** показали слабую активность – 9-12 мм. При переходе к оксоацетидам **83** и кислотам **23** наблюдается повышение активности – 12-15 мм и 16-20 мм соответственно. Производные конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов **18-20, 40, 41** подавляют рост стафилококков в зоне диаметром 9-15 мм. Замыкание пиримидинового цикла **27-29** приводит к некоторому уменьшению активности (9-11 мм). У О- и S- алкилированных производных последних наблюдается повышение активности в среднем на 30%-ов. Введение метиламинного заместителя во второе положение пиримидинового кольца **49** также приводит к повышению активности. У 7(8)-аминопроизводных конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов **109-111** наблюдается большой разброс величины активности. Нужно отметить, что часть этих соединений **111** лишены активности в отношении грамположительных штаммов. Самую высокую активность проявили 8-аминопроизводные 5-(пропил)изопропилпирано[4',3":4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-*d*]пиримидинов.

Из новых гетероциклических систем наиболее активными оказались триазоло[4,3-*c*]- **119**, триазоло[1,5-*c*]- **122** пиримидины и пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазины **155-157**, которые проявили антибактериальную активность только в отношении грамположительных стафилококков, подавляя их рост в зоне диаметром 14-20 мм.

В лаборатории психофармакологии изучена противосудорожная активность около 90 соединений. Как показывало исследование, этилацетоксипроизводные пирано[3,4-*c*]пиридинов **16** проявляют 20-40% активность. У соответствующих кислот **23** наблюдается повышение активности до 50-60%. Приблизительно такую же активность проявили оксоацетиамиды **83**. Циклизация этилацетоксипроизводных в фууро[2,3-*b*]пиридины **18-20** не приводит к изменению активности. Активность также не изменяется при переходе к фууро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)онам **27-29** (20-40%). При алкилировании последних **97-99** происходит незначительное повышение активности. Нужно отметить, что у 8-тиоалкильных производных пирано[4',3":4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-*d*]пиримидина **115** наблюдается такая же активность.

У тетрациклических производных конденсированных фуранов самую высокую активность проявили 7(8)-аминопроизводные **109-111** (50-80%), при этом в ряду циклогексан → циклопентан → пиранон четко наблюдается нарастание активности.

Следует также отметить, что если в соединениях на основе циклопентанона самыми активными оказались те аминопредельные, где в аминном фрагменте присутствует атом кислорода, то у аминопредельных на основе пиранона активность увеличивается при введении в аминный фрагмент второго атома азота.

Значительный интерес в плане биологической активности представляют новые аннелированные пентациклические гетероциклические системы. Исследование противосудорожной активности этих соединений – триазоло[4,3-*c*]- **117-119**, триазоло[1,5-*c*]- **120-122**, тетразоло[1,5-*c*]- **140** пиримидинов и пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **155-157** показало, что они обладают активностью в отношении коразоловых судорог от 20 до 60%, а имидазо[1,2-*c*]-, пиримидо[1,2-*c*]- **143, 144**, пирроло[1,2-*a*]-пиримидины и пиримидо[1,2-*a*]азепиноны **32-34** – 40-80%.

Интересно, что при переходе от триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **117-119**, к изомерным триазоло[1,5-*c*]пиримидинам **120-122**, противосудорожная активность увеличивается в среднем в 1.5-2 раза.

В ряду пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **155-157** также наблюдалась некоторая закономерность – замена пиранового кольца на циклогексанный и циклопентанный приводит к повышению активности от 20 до 60%.

Среди новых гетероциклических систем наиболее выраженную активность (60-

80%) проявили имидазо[1,2-с]-, пиримидо[1,2-с]- **143**, **144**, пирроло[1,2-а]пиримидины и пиримидо[1,2-а]азепиноны **32-34**. Из них самыми активными оказались пиримидо[1,2-а]азепиноны (80%). Проведенный анализ структуро-противосудорожной активности у последних показал, что противосудорожная активность при замене радикалов пиридинового кольца увеличивается в ряду: $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < i\text{-C}_3\text{H}_7 < i\text{-C}_4\text{H}_9 < \text{C}_4\text{H}_9$.

В процессе исследования выявлено несколько соединений – 4-алкил-2,3,7,9,10,11,12,13-октагидро-1*H*-циклопента[4",5"]пиридо[3',2':4',5']фууро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-а]азепин-7-оны **32**, 5-бутил-2,2-диметил-1,4,8,10,11,12,13,14-октагидро-2*H*-пирано[4",3":4",5"]пиридо[3',2':4',5']фууро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-а]азепин-8-он **34**, 12-изопропил-3,4,8,9,10,11-гексагидро-2*H*-пиримидо[2",1":6',1"]пиримидо[4',5':4,5]фууро[2,3-с]изохинолин **143**, 8,8-диметил-11-изобутил-2,3,7,10-тетрагидро-8*H*-имидазо[1,2-с]пирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[2,3-е]пиримидин **144** и 9,9-диметил-12-изобутил-3,4,8,11-тетрагидро-2*H*,9*H*-пирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин **144**, которые оказывают 80%-ную антикоразоловую активность. Последние малотоксичны, вызывают незначительные побочные явления. В настоящее время их исследования продолжаются.

ВЫВОДЫ

1. Впервые установлено, что морфолиновый енамин 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она ацилируется как у пятого, так и у третьего атома углерода.
2. Выявлено существенное влияние нитрильной группы на направление реакции алкилирования 3(6)-оксопиридинов.
3. Показано, что синтез 1-амино-2-этоксикарбонилфууро[2,3-*b*]пиридинов чувствителен к присутствию следов влаги и осуществляется лишь в абсолютном этаноле.
4. Обнаружено, что циклизация оксоацетамидов идет неоднозначно. В ходе её исследования в ряду конденсированных пиридинов открыта и теоретически интерпретирована неожиданная перегруппировка, являющаяся новым способом получения перспективных с биологической точки зрения соединений – производных аминоксипиридинов и пиразолопиридинов.
5. Обнаружено, что в растворе ДМСО тетразола[1,5-*c*]пиримидины существуют в виде смеси двух изомерных форм – азидной и тетразольной в соотношении 2:3. Рентгенструктурным анализом однозначно доказано, что в кристаллическом состоянии они существуют в тетразольной форме.
6. Изучение связи между строением синтезированных соединений и биологической активностью позволило выявить ряд закономерностей:
 - а. аминоксипроизводные аннелированных тетрациклических фууро[3,2-*d*]пиримидинов проявляют противоопухолевую, антибактериальную и противосудорожную активность;
 - б. противосудорожная активность 4(5)-алкилпроизводных пиримидо[1,2-а]азепинов увеличивается в ряду: $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < i\text{-C}_3\text{H}_7 < i\text{-C}_4\text{H}_9 < \text{C}_4\text{H}_9$.
7. Обнаружение высокой противосудорожной активности у некоторых гетероциклических систем открывает новые перспективы для дальнейших исследований в этой области.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Овакимян А.А., Сиракян С.Н., Норавян А.С. Синтез конденсированных фууро[2,3-*B*]пиридинов. XXIII Международная научно-техническая конференция “Реактив-2010”. Тез. докл., Минск, 2010, с. 49.
2. Овакимян А.А., Сиракян С.Н., Норавян А.С. Усовершенствование метода О-алкилирования 3-оксопирано[3,4-*c*]пиридинов. II Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) “Новые материалы и процессы”. Материалы конференции, Ереван-Горис, 2010, с. 150.
3. Sirakanyan S.N., Novakimyan A.A., Paronikyan E.G., Noravyan A.S. Synthesis of new condensed heterocycles: 11-alkyl-8,8-dimethyl-7,10-dihydro-8*H*-pyrano[4",3":4',5']pyrido[3',2':4,5]furo[2,3-*e*][1,2,3,4]tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidines. 2-nd International conference on organic chemistry “Advances in Heterocyclic Chemistry”. Tbilisi, 2011, p. 169.
4. Сиракян С.Н., Овакимян А.А., Норавян А.С. Синтез новых производных конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов. Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, № 3, с. 401-410.
5. Сиракян С.Н., Овакимян А.А., Норавян А.С., Паносян Г.А., Мерлани М.И. Новые гетероциклические системы на основе конденсированного фууро[3,2-*d*]пиримидина. Хим. ж. Грузии, 2011, т. 11, № 4, с. 395-398.
6. Novakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Noravyan A.S. Synthesis of new amino derivatives and heterocyclic systems on the basis of condensed fuуро[3,2-*d*]pyrimidines. 2-nd International conference of young scientists “Chemistry Today 2012”. Tbilisi, 2012, p. 12-13.
7. Овакимян А.А. Синтез новых аминопроизводных и гетероциклических систем на основе конденсированного фууро[3,2-*d*]пиримидина. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 1, с. 69-76.
8. Сиракян С.Н., Карцев В.Г., Овакимян А.А., Норавян А.С., Шахатуни А.А. Новые гетероциклические системы на основе 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов. ХГС, 2012, № 11, с. 1792-1799.
9. Норавян А.С., Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Акопян Ш.Ф., Овакимян А.А., Арутюнян А.С., Дашян Ш.Ш. Синтез и превращения производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов. Сб. трудов “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”. Ереван, изд. НАН РА, 2012, с. 11-19.
10. Сиракян С.Н., Овакимян А.А., Норавян А.С. Синтез 8-меркаптопроизводных конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов. III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) “Успехи в области органической и фармацевтической химии”. Материалы конференции, Ереван, 2012, с. 75.
11. Сиракян С.Н., Овакимян А.А., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Шахатуни А.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. Синтез и противосудорожная активность 7-аминозамещенных циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-*d*]пиримидинов. Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, № 3, с. 8-11.
12. Novakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Noravyan A.S. New heterocyclic systems based on condensed fuуро[2,3-*b*]pyridines. 3-rd International conference of young scientists “Chemistry Today-2013”. Tbilisi, 2013, p. 22-23.

ՀՈՎԱԿԻՍՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԱՇՈՏԻ

ԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ՖՈՒՐՈՂ[2,3-Յ]ՊԻՐԻՂԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ամփոփագիր

Աշխատանքը նվիրված է ֆուրոլ[2,3-Յ]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզի և հատկությունների ուսումնասիրությանը, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապի հայտնաբերմանը:

Առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ 2,2-դիմեթիլտետրապիրան-4-նի մորֆոլինային ենամինը ացիլացվում է ինչպես 5-րդ, այնպես էլ 3-րդ ածխածնի ատոմի մոտ: Այդ մասին է վկայում 3-ացիլպիրան-4-նի՝ ցիանացետամիդի հետ կոնդենսման ռեակցիայի արգասիք հանդիսացող 1,1-դիմեթիլպիրանոլ[3,4-Շ]պիրիդին-6-նի իդենտիֆիկացումը ռեակցիոն մնացորդում, որն իրենից ներկայացրել է վերջինիս և նպատակային 3,3-դիմեթիլպիրանոլ[3,4-Շ]պիրիդինի 1:2 հարաբերությամբ խառնուրդ: Այս խառնուրդից, կորզելով նպատակային արգասիքի ևս որոշակի քանակ, հաջողվել է նպատակային 3,3-դիմեթիլպիրանոլ[3,4-Շ]պիրիդինի ելքը բարձրացնել 1.5 անգամ: Վերջինիս կառուցվածքը հաստատվել է ինչպես ֆիզիկո-քիմիական, այնպես էլ ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի մեթոդներով:

Մշակվել է համակցված ֆուրոլ[2,3-Յ]պիրիդինների ստացման եղանակ, որի ընթացքում բացահայտվել է ցիան խմբի էական ազդեցությունը 3(6)-օքսիպիրիդինների ակիլացման ռեակցիայի ուղղության վրա: Պարզվել է, որ էթիլացետոքսիածանցյալների ցիկլացումը շատ զգայուն է խոնավության նկատմամբ և հաջողվում է իրականացնել միայն գերբացարձակ միջավայրում:

Բացահայտվել է, որ թթվային միջավայրում ֆուրոլ[2,3-Յ]պիրիդինների ամինոկարբօքսիլային ածանցյալները ենթարկվում են դեկարբօքսիլացման և հիդրոլիզի՝ առաջացնելով ֆուրանոններ:

Գտնվել է, որ ի տարբերություն համապատասխան էսթերների, որոնք նույն պայմաններում բարձր ելքերով ցիկլանում են ֆուրոլ[2,3-Յ]պիրիդինների, օքսաացետամիդների ցիկլացումն ընթանում է ոչ միանշանակ: Այս ռեակցիայի հետազոտության ժամանակ, կոնդենսված պիրիդինների շարքում առաջին անգամ հայտնաբերվել է նոր վերախմբավորում, որը նոր մեթոդ է հանդիսացել կենսաբանական տեսանկյունից հետաքրքիր ամինաածանցյալների և պիրազոլպիրիդինների ստացման համար: Վերջիններիս կառուցվածքը հաստատվել է ինչպես ֆիզիկո-քիմիական մեթոդներով այնպես էլ հանդիպակաց սինթեզի եղանակով՝ ելնելով համապատասխան քլորածանցյալներից:

Ֆուրանային օղակում միաժամանակ երկու ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունը, ինչպես նաև վերջիններիս հետագա ֆունկցիոնալացումը թույլ է տվել իրականացնել մի շարք ցիկլացման ռեակցիաներ: Այսպես, ֆուրոլ[2,3-Յ]պիրիդին-

ներից ելնելով սինթեզվել են 7(8)-ֆենիլ-, 7(8)-օքսո-, 10-մեթիլենամինո-, N-, 9(10)-հիդրոազինո- և 9(10)-թիօքսոտեղակալված ֆուրո[3,2-ժ]պիրիմիդիններ:

Յույց է տրվել, որ ֆուրո[3,2-ժ]պիրիմիդին-7(8)-ոնները հիմնային միջավայրում ակտիվացվում են հիմնականում բերելով N-ակտիվացված արգասիքների առաջացմանը: Օ-տեղակալված միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է հանդիպակաց սինթեզի եղանակով՝ ելնելով ֆուրո[3,2-ժ]պիրիմիդին-7(8)-ոններից սինթեզված համապատասխան քլորածանցյալներից: Վերջիններիս հիման վրա ստացվել են նաև 7(8)-հիդրոազինո-, 7(8)-ամինո- և 7(8)-թիոածանցյալները:

Սինթեզվել են ավելի քան 30 նոր դասի համակցված հետերոցիկլիկ համակարգեր՝ ֆուրո[3,2-ժ]-, պիրոլ[1,2-ձ]-, տրիազոլ[4,3-Շ]-, տրիազոլ[1,5-Շ]-, տետրազոլ[1,5-Շ]-, իմիդազոլ[1,2-Շ]-, պիրիմիդոլ[1,2-Շ]-, թիազոլ[3,2-ձ]պիրիմիդիններ, պիրիմիդոլ[2,1-Յ][1,3]թիազիններ, պիրիմիդոլ[1,2-ձ]ազեպիններ և ֆուրո[3,2-ժ][1,3]-օքսազիններ:

Հաստատվել է, որ համակցված պենտացիկլիկ տրիազոլներում Դիմրոտի վե-րախմբավորումը ընթանում է նաև թթվային միջավայրում:

Նկատվել է, որ ԴՄՍՕ-ի լուծույթում տետրազոլ[1,5-Շ]պիրիմիդինները գտնվում են ազիդային և տետրազոլային իզոմեր ձևերի խառնուրդի տեսքով՝ 2 : 3 հարաբերությամբ: Ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի մեթոդով ցույց է տրվել, որ բյուրեղական վիճակում վերջիններս գտնվում են տետրազոլային ձևում:

Ապացուցվել է, որ թիազոլային և թիազինային օղակների կոնդենսումը տեղի է ունենում պիրիմիդինային օղակի [Յ] կողի վրա:

Սինթեզված միացությունների կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջիններս ցուցաբերում են հակաուռուցքային, հակացնցումային և հակաբակտերիալ ակտիվություն: Հակացնցումային առավել բարձր ակտիվությամբ օժտված միացությունների ուսումնասիրությունները շարունակվում են:

Գտնվել են մի շարք օրինաչափություններ սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև: Այսպես, համակցված տետրացիկլիկ ֆուրո[3,2-ժ]պիրիմիդինների 7(8)-ամինածանցյալները ցուցաբերում են ակտիվության լայն սպեկտր, մասնավորապես հակաուռուցքային, հակաբակտերիալ և հակացնցումային ակտիվություններ: Ընդ որում՝ ցիկլոհեքսան, ցիկլոպենտան, պիրանոն շարքում նկատվել է հակացնցումային ակտիվության աճ: 4(5)-Ալկիլպիրիմիդոլ[1,2-ձ]ազեպինների շարքում ևս հայտնաբերվել է բարձր արտահայտված հակացնցումային ակտիվություն, որը աճում է հետևյալ շարքում՝ $CH_3 < C_2H_5 < i-C_3H_7 < i-C_4H_9 < C_4H_9$:

Նոր հետերոցիկլիկ որոշ համակարգերում հայտնաբերված բարձր կենսաբանական ակտիվությունը նոր հեռանկարներ է բացում այս բնագավառում հետազանպատակային ուսումնասիրությունների համար:

HOVAKIMYAN ANUSH ASHOT

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF CONDENSED FURO[2,3-*b*]PYRIDINES

Summary

The present work is dedicated to the synthesis and the study of the properties of new functional and annelated derivatives of furo[2,3-*b*]pyridines, as well as to the disclosure of the relationship between the structure and the biological activity of the synthesized compounds.

It has been demonstrated for the first time that the morpholinic enamine of 2,2-dimethyl-tetrahydropyran-4-one is acylated both at the 5-th and 3-rd carbon atoms. This fact was evidenced by the identification of 1,1-dimethylpyrano[3,4-*c*]pyridine-6-one, a product of the condensation reaction of 3-acylpyran-4-one with cyanoacetamide in the reaction residue, which is a mixture of the latter and the target 3,3-dimethylpyrano[3,4-*c*]pyridine in a ratio of 1:2. By extracting a certain additional quantity of the target compound from that mixture, we have succeeded in increasing the yield of the desired 3,3-dimethylpyrano[3,4-*c*]pyridine 1.5 times. The structure of the latter has been established by means of physico-chemical and X-ray structural analysis methods.

A method for the preparation of condensed furo[2,3-*b*]pyridines has been elaborated during which the essential influence of the cyano group upon the direction of the alkylation of 3(6)-oxyppyridines has been elucidated. It was ascertained that the cyclization of the ethyl-acetoxy derivatives is very sensitive to humidity and that it can be realized only in a super absolute medium.

It was observed that, in an acidic medium, the aminocarboxylic derivatives of furo[2,3-*b*]pyridines are subjected to decarboxylation and hydrolysis producing furanones.

It has been found out that, in contrast to the corresponding esters which are cyclized to furo[2,3-*b*]pyridines in high yields, the cyclization of oxoacetamides does not proceed in an unambiguous manner. During the investigation of this reaction, a new rearrangement in the series of condensed pyridines has been discovered for the first time, which was subsequently used as a new method for the synthesis of interesting, from the biological point of view, amino derivatives and pyrazolopyridines. The structure of the latter has been confirmed both by physico-chemical methods and by counter-synthesis starting from the corresponding chloro derivatives.

The simultaneous presence of two functional groups in the furan ring, as well as the subsequent functionalization of the latter has provided the possibility for the realization of a number of cyclization reactions. Thus, starting from furo[2,3-*b*]pyridines, 7(8)-phenyl-, 7(8)-oxo-, 10-methylenamino-, N-, 9(10)-hydrazino- and 9(10)-thioxo-substituted furo[3,2-*d*]pyrimidines have been synthesized.

It has been demonstrated that the furo[3,2-*d*]pyrimidine-7(8)-ones are alkylated, in an alkaline medium, predominantly yielding N-alkylated products. The structure of the O-substituted compounds has been confirmed by counter-synthesis starting from the corresponding chloro derivatives of furo[3,2-*d*]pyrimidines. On the basis of the latter, 7(8)-hydrazino, 7(8)-amino and 7(8)-thio derivatives have also been prepared.

More than 30 new classes of condensed heterocyclic systems – furo[3,2-*d*]-, pyrrolo[1,2-*a*]-, triazolo[4,3-*c*]-, triazolo[1,5-*c*]-, tetrazolo[1,5-*c*]-, imidazo[1,2-*c*]-, pyrimido[1,2-*c*]-, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, pyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazines, pyrimido[1,2-*a*]azepines and furo[3,2-*d*][1,3]oxazines have been synthesized.

It has been ascertained that the Dimroth rearrangement in condensed pentacyclic triazoles proceeds also in an acidic medium.

It has been observed that the tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidines are found, in a solution of dimethyl sulfoxide, as a mixture of azido and tetrazolo isomer forms in a ratio of 2:3. It has been shown by the method of X-ray structural analysis that the latter, in crystalline state, are found in the tetrazolo form.

It has been established that the condensation of thiazolo and thiazino rings takes place on the [*b*] side of the pyrimidine ring.

The biological investigations of the synthesized compounds have shown that the latter display antitumor, anticonvulsant and antibacterial activities. The studies of the compounds exhibiting a rather high anticonvulsant activity are in progress.

A number of correlations between the structure of the synthesized compounds and their biological activity have been found out. Thus, the 7(8)-amino derivatives of the condensed tetracyclic furo[3,2-*d*]pyrimidines manifest a wide spectrum of properties, particularly antitumor, antibacterial and anticonvulsant activities, a rise in anticonvulsant activity being observed in the cyclohexane, cyclopentane, pyranone series. A highly pronounced anticonvulsant activity has also been observed in the series of 4(5)-alkylpyrimido[1,2-*a*]azepines, which rises in the following order: $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < i\text{-C}_3\text{H}_7 < i\text{-C}_4\text{H}_9 < \text{C}_4\text{H}_9$.

The high biological activity discovered in certain new heterocyclic systems opens new horizons in this sphere for further target studies.