

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԴԱՇՅԱՆ ՇՈՒՇԱՆԻԿ ՇԱՄԻՐԻ

**ՆՈՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԿՈՆԴԵՆՍԱԿԱՑ ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԸ ԱԼԻՑԻԿԼԻԿ և ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ՀԻՍԱՆ ՎՐԱ**

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

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2017

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

ДАШЯН ШУШАНИК ШАМИРОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ
АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ**

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»

ЕРЕВАН – 2017

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

Գիտական ղեկավարներ՝

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

Ե. Գ. Պարունիկյան
Ա. Ա. Նորավանյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա. Փ. Ենգոյան
Ա. Ա. Հարությունյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2017 թ. դեկտեմբերի 8-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՒՀ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2017 թ. նոյեմբերի 8-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար,
ք.գ.թ.

Գ. Մ. Մակարյան

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

Научный руководители:

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

Ե. Գ. Պարունյան
Ա. Ս. Որավանյան

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор
доктор хим. наук

Ա. Ս. Ենգոյան
Ա. Ա. Արությունյան

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 8-го декабря 2017 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 8-го ноября 2017 г.

Ученый секретарь Специализированного
совета, к.х.н.

Գ.Մ. Մակարյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Поиск новых лекарственных средств является важнейшим направлением в развитии органической и биоорганической химии. Гетероциклические соединения, в частности, пиридин и его конденсированные аналоги, обладают разнообразными видами биологической активности и входят в состав многих лекарственных препаратов, применяемых в медицине.

Особое значение в поиске биологически активных соединений в ряду конденсированных пиридинов приобретают перегруппировки пиридинового кольца и синтез новых гетеросистем, что открывает широкие возможности для получения функционально замещенных пиридинов.

В свете изложенного весьма актуальными представляются исследования, связанные с разработкой простых и удобных методов синтеза производных конденсированных пиридинов и установлением определенных закономерностей между их строением и проявляемой активностью.

Данная работа является частью исследований в области синтеза новых конденсированных гетероциклических систем и изучения связи между структурой и биологической активностью синтезированных соединений, проводимых в лаборатории “Синтеза психотропных соединений” Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА.

Цель работы. Разработка удобных методов синтеза конденсированных пиридинов и новых гетероциклических систем на их основе, изучение физико-химических свойств, поиск новых биологически активных соединений в их ряду, а также изучение связи между строением полученных соединений с их реакционной способностью и биологической активностью.

Научная новизна. В ряду конденсированных пиридинов обнаружена интересная перегруппировка, суть которой заключается в рециклизации пиридинового кольца в конденсированных пиридинтионах под действием гидразингидрата и аминов. Важным достижением этого явился синтез перспективных с точки зрения биологической активности диаминопроизводных конденсированных пиридинов, которые другими способами невозможно получить. Разработаны методы синтеза новых гетероциклических систем – пирано[3,4-с][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, 7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-а]изохинолина, 8-пиразол-1-ил-пирано[3,4-с]пиридина, 1-пиразол-1-ил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. В ходе исследования азид–тетразольной таутомерии в ряду конденсированных пиридинов впервые установлена возможность существования азидопиридинов в кристаллическом состоянии, а также исследована зависимость азид–тетразольной таутомерии от растворителя, температуры и характера заместителей. Разработан метод получения конденсированных 3-цианопиридин-2(1H)-онов из соответствующих тионов. Исследована перегруппировка Смайльса в этих системах, а также подробно изучен механизм перегруппировки. Показано, что в процессе перегруппировки происходит выделение продукта отщепления. Изучена перегруппировка Димрота в пентациклических триазолопиримидинах как в кислой, так и в основной средах. Доказано, что при рециклизации в основной среде одновременно протекает нуклеофильное замещение во втором положении пиримидинового кольца. В результате биологических исследований обнаружены некоторые закономерности связи между строением соединений и их биологической активностью, что стимулирует дальнейший поиск лекарственных средств в ряду исследуемых соединений.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза функцио-

нально замещенных гетероциклических систем – тиено(фуро)[2,3-*b*]пиридинов, пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, триазоло[4,3-*c*]-(1,5-*c*)тиено[3,2-*d*]пиримидинов, конденсированных с пираноном, циклогексаноном и циклопентаноном.

В процессе биологических исследований выявлены несколько соединений, а именно — *N*-изобутил(или 3-метоксипропил)-5-пиперидин-1-ил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-8-амины и *N*-аминопроизводные конденсированных пиридинов с выраженной нейротропной и антимикробной активностью, соответственно.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 19-и статьях и 9-и тезисах докладов конференций.

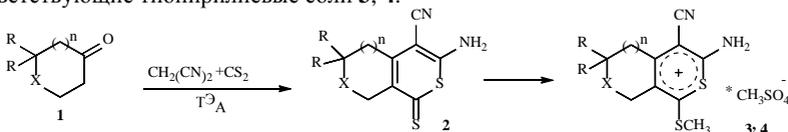
Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на: II - IV Международных конференциях молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2012 г., 2013 г., Ереван, 2014 г.); III Международном научном симпозиуме “New directions in chemistry of heterocyclic compounds” (Пятигорск, 2013 г.); Международной конференции “Frontiers in chemistry, Armenia” (Ереван, 2013 г.); V Международной конференции CBC 2015 “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты” (Санкт-Петербург, 2015 г.); Кластере конференций по органической химии “ОргХим-2016” (Санкт-Петербург, 2016 г.); Кластере конференции по органической химии “DOCC-2016” (Домбай, 2016 г.); IV Международной научной конференции “Advances in synthesis and complexing” (Москва, 2017 г.).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 150 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (264 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 7 рисунков и 79 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез функционально замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и циклопента[*c*]пиридинов

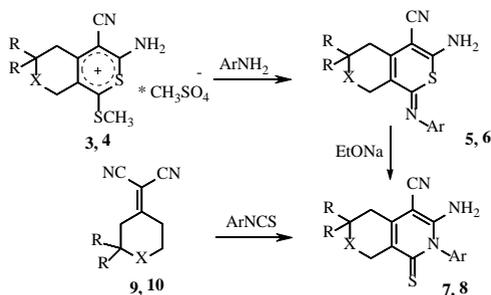
Исследования проводились на базе тетрагидро-4*H*-пиран-4-она, циклогексанола и циклопентанола **1**. Исходными соединениями для синтезов служили полученные ранее тиопирантионы **2**, которые под действием диметилсульфата были переведены в соответствующие тиопирилеиевые соли **3**, **4**.



X = O, CH₂, n = 0, 1, R = H, CH₃.

Последние, благодаря высокой реакционной способности, при взаимодействии с ароматическими аминами легко переведены в иминосоединения **5**, **6**, которые далее под действием этилата натрия подвергнуты перегруппировке типа Димрота с образованием производных 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридинов **7** и 3-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **8** (метод а). Последние получены также встречным синтезом взаимодействием динитрилов **9**, **10** с замещенными фенилизотиоцианатами (метод б). Вто-

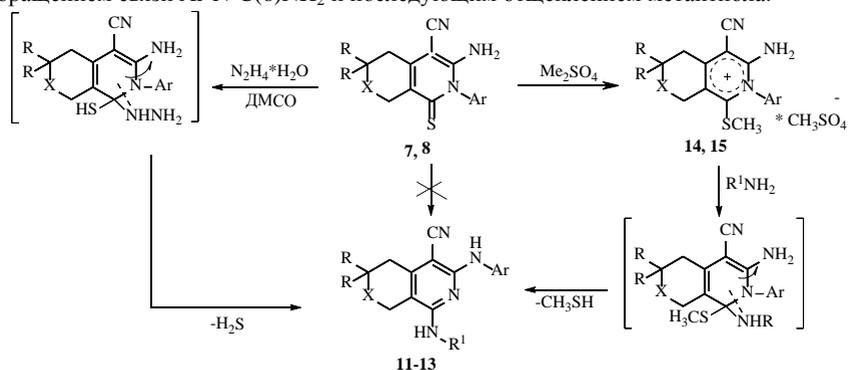
рой путь синтеза соединений **7**, **8** оказался более удобным из-за меньшего числа стадий и более высокого выхода продуктов.



X = O, CH₂; R = H, CH₃.

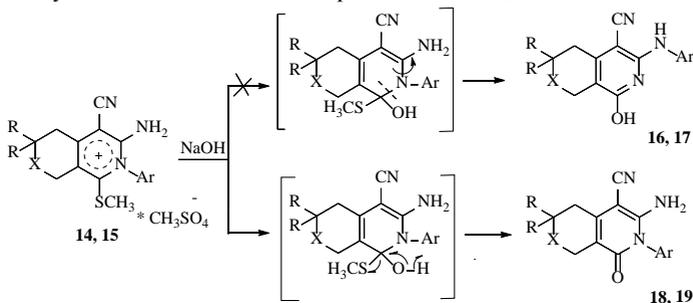
В качестве исходных соединений для синтеза 8-гидразинопирано[3,4-с]пиридинов **11** и 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **12** использованы 6-аминопирано[3,4-с]пиридинтионы **7** и 3-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинтионы **8**. При взаимодействии последних с гидразингидратом происходит раскрытие пиридинового кольца и перегруппировка с выделением сероводорода. В литературе приводится метод получения соединения **11a** кипячением **7a** в гидразингидрате, однако, использование нами ДМСО в качестве растворителя привело к увеличению выходов продуктов (69-79%) и уменьшению продолжительности реакции.

Попытка проведения аналогичной реакции с первичными аминами для получения диаминопроизводных пирано[3,4-с]пиридинов **13** не увенчалась успехом. Потребовалось повышение электрофильности атома С-8 пиридинового кольца путем перехода к пиридиниевым солям **14** взаимодействием тионов **7** с диметилсульфатом. Реакция пиридиниевой соли **14** с первичными аминами сопровождалась перегруппировкой, в результате чего с хорошими выходами получены диаминопроизводные **13**. Предполагается, что амин атакует С-8 пиридинового кольца, разрывается связь С(8)-N-Ar с образованием связи Ar-N-C(6)NH₂ и последующим отщеплением метантиола.



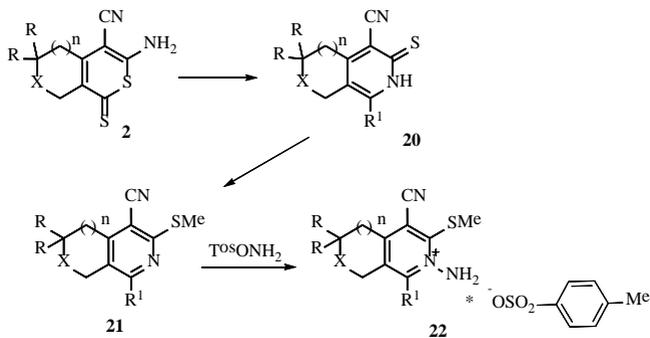
X = O, CH₂; R = H, CH₃; R¹ = NH₂; CH₃; (CH₂)₂N(CH₃)₂; CH₂-2-фурил; (CH₂)₂OCH₃; (CH₂)₃-морфолин-4-ил; (CH₂)₃OCH₃; (CH₂)₃N(CH₃)₂; CH₂-2-тетрагидрофурил; C₄H₉; CH₂Вп; (CH₂)₂-морфолин-4-ил; CH₂-3-пиперидинил.

Исследована реакция взаимодействия *S*-метилпиридиниевых солей **14**, **15** с гидроксидом натрия. Предполагалось, что, как и в случае реакций с гидразингидратом и аминами, взаимодействие приведет к образованию конденсированных 3-ариламинозамещенных пиридинов **16**, **17**. Однако, оказалось, что реакция протекает без перегруппировки пиридинового кольца по механизму нуклеофильного замещения с образованием соответствующих 2-*N*-замещенных пиридин-1-онов **18**, **19**.



X = O, CH₂; R = H, CH₃.

С целью синтеза конденсированных пиридинтионов **20** тиопирантионы **2** введены во взаимодействие с циклическими аминами – пирролидином, морфолином и пиперидином. На основе 4-цианопиридинтионов **20** осуществлен синтез тозилатов *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов. Взаимодействием соединений **20** с йодистым метилом получены тиометильные производные **21**, которые далее превращены в тозилаты *N*-аминопроизводных **22**.

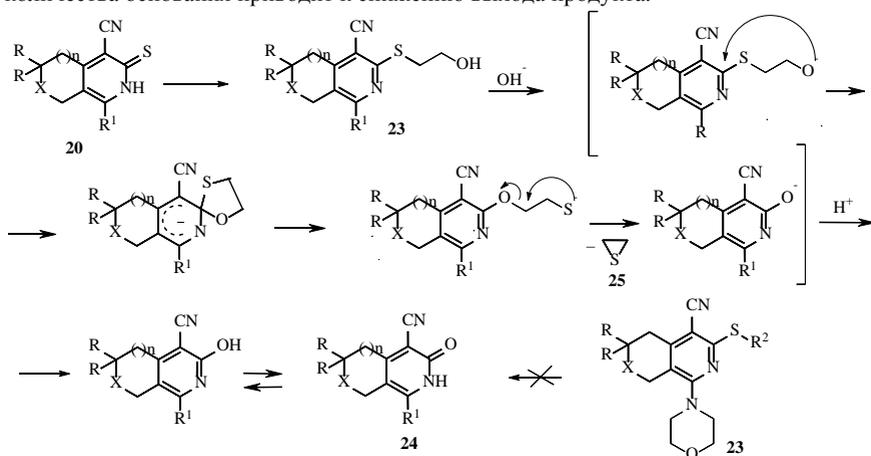


X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = циклоалкиламино.

В качестве аминирующего агента использован *O*-тозилгидроксиламин, который, как известно из литературы, применяется для аминирования пиридинового атома азота. Об образовании *N*-аминопроизводных свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ¹H синглетов протонов аминогруппы при 6.69-6.92 м.д., а также полосы поглощения в ИК-спектрах в области 2220 и 3150-3180 см⁻¹, характерные для CN- и NH₂- групп.

Производные 3-цианопиридин-2(1*H*)-она представляют как теоретический, так и практический интерес. В частности, они являются синтонами для синтеза аннелированных гетероциклических систем. В то же время установлено, что производные 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов проявляют кардиотоническое и инотропное действие и

являются ингибиторами фосфодиэстеразы. С целью введения в пиридиновое кольцо фрагментов циклических аминов нами разработан метод получения конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов, основанный на перегруппировке типа Смайлса. В качестве исходных соединений использованы конденсированные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **20**. Попытки получения производных конденсированных 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов реакцией нуклеофильного замещения *S*-метильных и *S*-бензильных производных 3-цианопиридин-2-(1*H*)-тионов **23** водно-спиртовым раствором гидроксида натрия оказались безуспешными. Впоследствии для осуществления поставленной цели были получены соответствующие 2-гидроксиэтилтиопроизводные **23**, которые под действием гидроксида натрия в аналогичных условиях превращаются в продукты перегруппировки типа Смайлса – 3-цианопиридин-2-(1*H*)-оны **24**. Перегруппировка 2-гидроксиэтилсульфанилпроизводных **23** реализуется в присутствии десятикратного избытка гидроксида натрия с довольно хорошими выходами, достигающими в случае 8-морфолино- или 8-пиперидинозамещённых производных до 85-90%. Уменьшение количества основания приводит к снижению выхода продукта.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = циклоалкиламино; R² = Me, CH₂Ph.

В результате реакции выделяется также продукт отщепления – тиран **25**, который в основной среде полимеризуется. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, в кристаллическом виде соединение **24** существует в пиридонной форме (рис. 1).

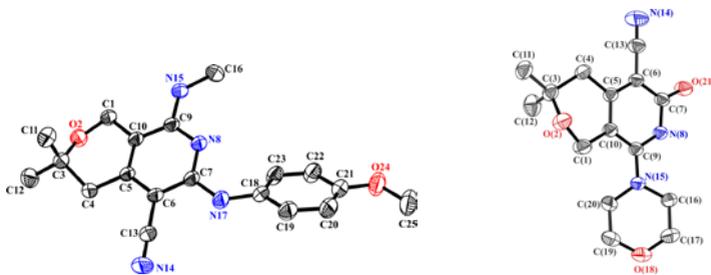
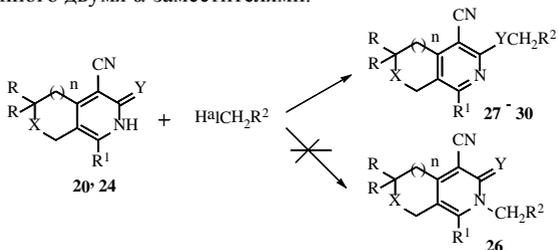


Рис. 1. Молекулярные структуры соединений **15** и **24**.

Осуществлено взаимодействие производных пиридин-2(1*H*)-она(тиона) **20**, **24** с алкилгалогенидами, содержащими активные метиленовые группы, в основной среде. Несмотря на наличие в молекулах соединений **20**, **24** амбидентных анионов (*эндо*-циклический атом азота и атомы кислорода или серы) с высокими выходами нами выделены лишь *O*- или *S*-алкилированные продукты **27-30**. *N*-алкилированные продукты **26** не удалось выделить, что объясняется высокой *эндо*-циклического атома азота, экранированного двумя α -заместителями.



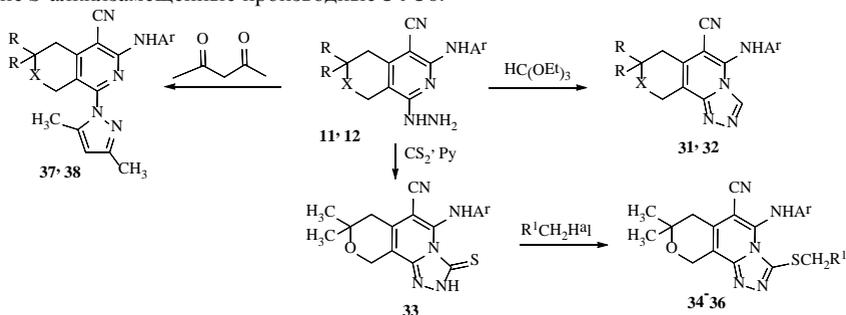
X = CH₂, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = циклоалкиламино; R² = CH=CH₂, C≡CH, COOC₂H₅, CONH-Ar.

2. Превращения замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и циклопента[*c*]пиридинов

Синтезированные нами замещенные конденсированные пиридины содержат удобные функциональные группы, которые дают возможность осуществлять дальнейшие превращения с целью получения производных новых гетероциклических систем.

Трициклические триазолопиранопиридины мало изучены. В литературе имеются лишь две работы по синтезу производных 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пирано[3,2-*e*]пиридина, у которых выявлено антигипертензивное свойство. Производные пирано[3,4-*c*]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина и 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолина в литературе не известны.

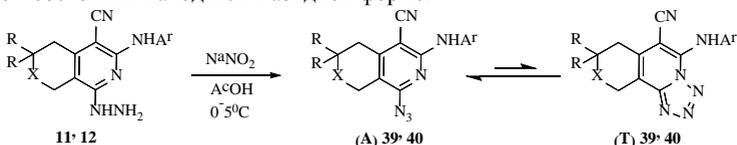
С целью продолжения исследований в этой области нами осуществлены некоторые превращения гидразинопроизводных пиридина **11**, **12**. Так, например, взаимодействием последних с триэтоксиметаном получены триазоло[4,3-*a*]пиридины **31**, **32**, а с сероуглеродом в пиридине синтезированы 3-тиоксотриазоло[4,3-*a*]пиридины **33**, алкилированием которых различными алкилгалогенидами получены соответствующие *S*-алкилзамещенные производные **34-36**.



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

8-Гидразинопирано[3,4-с]пиридины **11** и 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолины **12** введены во взаимодействие также с ацетилацетоном с образованием 8-пирозолипирано[3,4-с]пиридинов **37** и 1-пирозолил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **38**. Структуры конденсированных триазолов **31**, **32** и пиразолов **37**, **38** подтверждены рентгеноструктурным анализом.

Для синтеза производных тетразолопиридинов, конденсированных с циклогексано-вым и пирановым кольцами, гидразинопроизводные **11**, **12** обработаны нитритом натрия в уксусной кислоте при 0-5°С. Выделенные в результате реакции вещества **39**, **40** в твердом состоянии находятся в азидной форме.



X = CH₂, O; R = H, CH₃.

В ИК спектрах этих соединений, снятых в вазелиновом масле, наблюдаются характерные для азидной группы сильные полосы поглощения в виде дуплета в области 2130-2155 см⁻¹. Дуплетные полосы поглощения азидных групп в соединениях **39**, **40** свидетельствуют о наличии в пиридиновом кольце электроакцепторной группы. Стабильность азидной формы в твердом состоянии объясняется электроакцепторным характером нитрильной группы в пиридиновом кольце, а также стерическим влиянием анилиновой группы в положении 3, что делает невозможным замыкание азидной группы по пиридиновому атому азота и образование тетразольного кольца.

Для исследования азид-тетразольного равновесия соединений **39** в растворах нами применен метод ЯМР ¹H спектроскопии. Суть метода состоит на различном влиянии азидной группы и тетразольного кольца на положение сигналов протонов в спектрах ЯМР ¹H исследуемых соединений. Различное влияние объясняется большей (по сравнению с азидной группой) электроотрицательностью тетразольного кольца. В связи с этим сигналы протонов тетразольного таутомера наблюдаются в более слабых полях по сравнению с сигналами протонов азидных таутомеров. Долю азидной и тетразольной форм в соединениях **39** определяли по сигналам химических сдвигов протонов NH, CH₂ и C(CH₃)₂ групп.

В растворах соединений **39** в CDCl₃, ДМСО-*d*₆, ДМСО-*d*₆/CCl₄ (1/3) наблюдается образование изомера тетразольной формы, причем соотношение азидной и тетразольной форм зависит от полярности растворителя, температуры и характера заместителей. В неполярном растворителе CDCl₃ количество тетразольной формы составляет 3-15 % и зависит от характера заместителя в бензольном кольце. В смеси растворителей ДМСО-*d*₆/CCl₄ (1/3) соотношение изомеров не изменяется. В растворе ДМСО-*d*₆ наблюдается увеличение количества тетразольного изомера от 22 до 48%. Сравнение влияния заместителей в бензольном кольце соединений **39** на азид/тетразольную таутомерию показало, что введение в бензольное кольцо электронодонорных групп (R = CH₃, OCH₃) не приводит к заметному изменению азид/тетразольного равновесия по сравнению с незамещенным (R = H). В то же время введение электроакцепторного атома хлора сопровождается увеличением количества тетразольной формы, которое колеблется в зависимости от растворителя от 3 до 22 %.

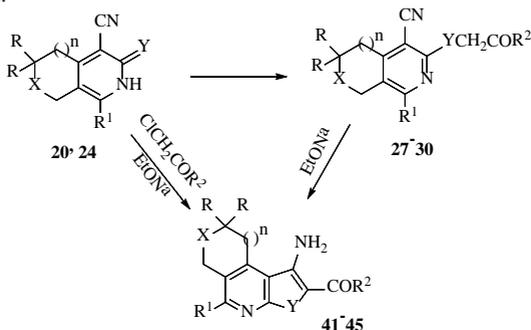
Изучение химических сдвигов NH группы пиридинового кольца азидо- и тетразольных форм соединений **39** в различных растворителях показало, что на положение

сигналов в CDCl_3 NH групп азидо и тетразольных изомеров практически не влияет характер заместителей в бензольном кольце (6.84-7.84 м.д.). В смеси растворов $\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4$ (1/3) и в $\text{DMCO}-d_6$ сигналы NH групп азидного изомера выходят в области 8.68 до 9.32 м.д., а тетразольной формы – 10.44-10.79 м.д., соответственно.

В продолжение наших исследований на примере соединения **39a** нами изучено влияние температуры на азид-тетразольное равновесие с помощью ЯМР ^1H спектров с использованием интеграции группы NH пиридинового кольца. Оказалось, что с постепенным повышением температуры от 30 до 80°C количество азидной формы увеличивается, т.е., превращение тетразольной формы в азидную – эндотермический процесс и высокие температуры способствуют смещению равновесия в сторону азидной формы. Зависимость констант равновесия от температуры описывается прямой линией в координатах $\ln K - 1/T$: $\ln K = -(1680 \pm 55) \cdot 1/T + (6.32 \pm 0.17)$; r 0.998, s 0.02. Из угла наклона и свободного члена этой зависимости при помощи общепринятых методов были вычислены термодинамические параметры равновесия тетразольной и азидной форм соединения **39a**: ΔH° 3.3 ккал/моль и, ΔS° 13.5 кал/(моль·К). ΔG° Вычисляли по уравнению $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$. При 303° К $\Delta G^\circ = -0.48$ ккал·моль $^{-1}$, а при повышении температуры замечено уменьшение последнего по линейной регрессии.

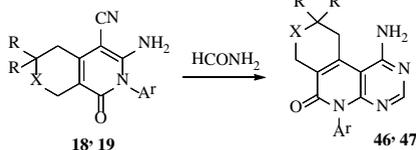
В отличие от соединений **39** в ЯМР ^1H спектрах 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **40**, снятых в CDCl_3 , наблюдается присутствие только азидной формы. В других растворителях – $\text{DMCO}-d_6$ и $\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4$ (1/3), устанавливается азид/тетразольное равновесие.

С целью синтеза производных фуру(тиено)[2,3-*b*]пиридинов **41-45** осуществлена циклизация *O(S)*-алкиламещенных производных пиридина **27-30** по реакции Торпа-Циглера в основной среде. Соединения **42-45** получены также в одну стадию, без выделения промежуточных тиоалкильных производных **28-30**, взаимодействием пиридинтионов **20** с амидами или с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии этилата натрия.



X = CH_2 , O; Y = O, S; R = H, CH_3 ; R^1 = циклоалкиламино; R^2 = COOC_2H_5 , NH_2 , NH-Ar .

На основе конденсированных производных пиридинона, содержащих amino- и нитрильные группы, разработан метод синтеза новых конденсированных систем – производных пиридо[2,3-*d*]пиримидина. Взаимодействием 2-*N*-замещенных пиридин-1-онов **18**, **19** с формамидом синтезированы производные 1-аминопирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидина **46** и 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохинолина **47**.

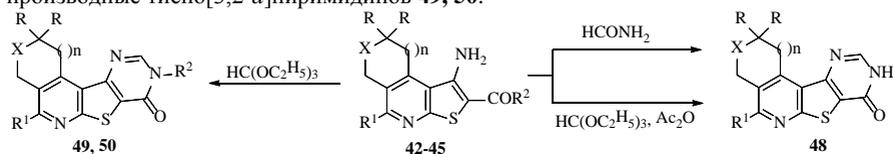


X = CH₂, O; R = H, CH₃;

3. Синтез тетра- и пентациклических конденсированных систем на основе замещенных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиримидинов

Производные пиримидина играют важную роль во многих биологически важных процессах, а синтетические конденсированные производные пиримидина, в частности тиено[3,2-*d*]пиримидины, структурные аналоги пуринов, являются биологически активными веществами. Так, ранее синтезированные функционально замещенные пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидины, конденсированные с пирановым и циклогексановым кольцами, обладают противосудорожным и нейротропным действием.

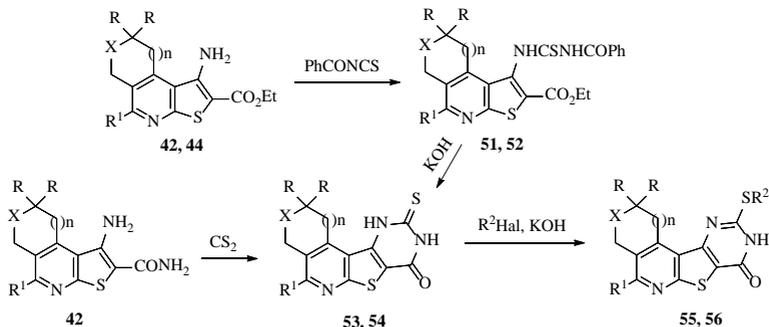
Учитывая вышесказанное, нами осуществлен синтез новых amino-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных пирано[4''',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина, а также их циклогексановых и циклопентановых аналогов. Так, взаимодействием тиофенов **42**, **44**, **45** с формамидом в условиях реакции Ниментовского получены тетрациклические соединения – конденсированные тиено[3,2-*d*]пиримидины **48**. Последние синтезированы также кипячением аминокатидов **42**, **45** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты в присутствии уксусного ангидрида. Конденсацией соединений **43**, **44** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты синтезированы новые производные тиено[3,2-*d*]пиримидинов **49**, **50**.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = циклоалкиламино; R² = COOC₂H₅, NH₂, NH-Ar, арил.

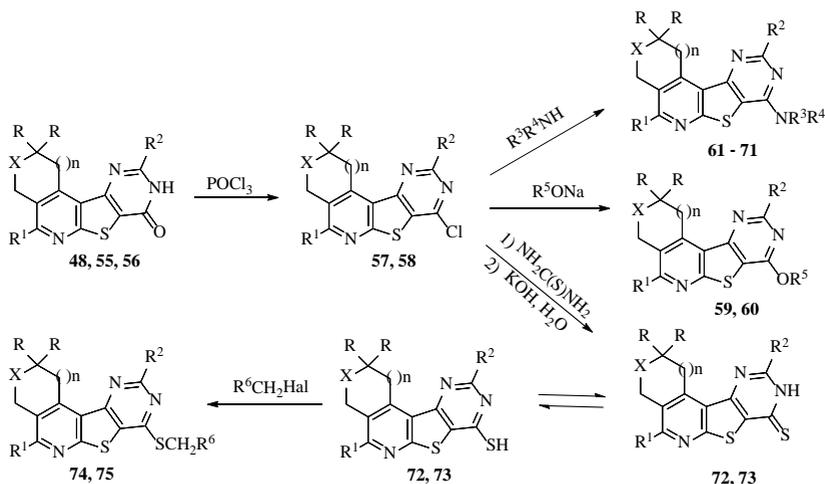
В продолжение исследований по синтезу функционально замещенных тетрациклических тиено[3,2-*d*]пиримидинов изучены методы получения производных соответствующих гетероциклов. Реакцией 1-амино-2-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиримидинов **42**, **44** с бензоилизотиоцианатом получены тиоуреидопроизводные **51**, **52**, которые в водно-спиртовом растворе КОН подвергнуты внутримолекулярной циклизации с образованием калиевых солей, из водных растворов которых при подкислении соляной кислотой выделены 8-оксо-тиено[3,2-*d*]пиримидины **53**, **54**. Однако впоследствии разработан более эффективный одностадийный метод синтеза соединений **55** взаимодействием 1-амино-2-карбамоилтиено[2,3-*b*]пиримидинов с сероуглеродом. Причем, для получения соединения **54** из аминокатиды **42** в качестве основания использован этанольный раствор гидроксида калия, что позволило увеличить выходы целевых продуктов до 90–95%. Выяснилось, что алкилирование 8-оксо-10-тиоксотииено[3,2-*d*]пиримидинов **53**, **54** в водном растворе гидроксида калия и ДМФА при температуре 20–22°C протекает региоселективно с образованием *S*-алкильных производных **55**, **56**. Регио-

селективность реакции объясняется большей поляризуемостью атома серы по сравнению с атомами азота и кислорода.



X = CH₂, O; R = H, CH₃; R¹ = циклоалкиламино; R² = алкил, CH₂-арил.

С целью синтеза amino-, гидразино-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных тиенопиримидинов нами получены хлорпроизводные тиено[3,2-*d*]пиримидина **57**, **58** взаимодействием конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов **48**, **55**, **56** с хлоркислотой фосфора. Обработкой 4-хлортиено[3,2-*d*]пиримидинов **57**, **58** алкогелятом натрия в соответствующем спирте получены 4-алкоксипроизводные **59**, **60**, а действием аминов в 1-бутаноле – 4-аминопроизводные **61-71**. Взаимодействием соединений **57**, **58** с тиомочевинной и обработкой выделенных изотиоурониевых солей водным раствором гидроксида калия получены тиено[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-тионы **72**, **73**, которые могут существовать в тиолактаминной и тиолактимной формах.



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, CH₃; R¹ = циклоалкиламино; R² = H, SCH₃, SBn; R³, R⁴ = H, алкил; R³ + R⁴ = циклоалкил; R⁵ = CH₃, C₂H₅; R⁶ = алкил, арил.

В ИК спектрах соединений **72**, **73** отсутствуют полосы поглощения SH группы и присутствуют полосы поглощений характерные для C=S и NH групп. В спектрах ЯМР ^1H соединений **72**, **73** сигналы протонов NH групп наблюдаются при 13.78-13.91 м.д. Приведенные спектральные данные свидетельствуют о том, что указанные соединения существуют в тиолактамной форме. Однако, в процессе их взаимодействия с алкилгалогенидами равновесие смещается в сторону тиолактамной формы и с выходами 67.3-96.0% образуются S-алкилпроизводные **74**, **75**. Реакции проводились при комнатной температуре в водно-этанольном растворе КОН. Образование S-алкильных производных **74**, **75** подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Несмотря на то, что в спектре ЯМР ^1H синглетный сигнал протонов метиленовой группы проявляется в области 3.36-5.05 м.д. и не позволяет сделать однозначный выбор между S- или N-алкилированием из-за близости химических сдвигов, в то же время установлено, что сигнал протонов SCH₂ группы проявляется в виде узкого синглета, тогда как в N-алкилированных соединениях сигнал NCH₂ группы обычно несколько уширен из-за квадрупольного момента ядра ^{14}N . Спектры ЯМР ^{13}C более убедительны при выборе между S- или N-производными, так как на примере соединений подобного типа установлено, что сигнал NCH₂ группы наблюдается в области 45-50 м.д., тогда как сигналы протонов SCH₂ группы обычно проявляются в области 30-35 м.д.. На примере соединения **74** показано, что, в то время как протоны метиленовой группы достаточно дезэкранированы (δ 4.78 м.д.), тем не менее, сигнал ^{13}C наблюдается в области 31.6 м.д., что не оставляет сомнений в пользу S-алкилированного продукта. В ИК спектрах соединений **74**, **75** отсутствуют полосы поглощения C=S группы, которые присутствовали бы в случае N-алкилирования.

Согласно литературным данным производные триазолопиримидинов проявляют разнообразное биологическое действие – противоопухолевое, противосудорожное и т.д. Последнее послужило предпосылкой для разработки методов синтеза пентациклических триазолопиримидинов, содержащих пиридопириимидиновый фрагмент. Полученные 4-хлортиено[3,2-d]пиримидины **57** нуклеофильным замещением были превращены в соответствующие гидразиноподобные **76**, нагревание которых с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты или муравьиной кислотой привело к неоднозначным результатам. В первом случае образуются производные триазоло[4,3-c]пиримидина **77**, а во втором – изомерные им триазоло[1,5-c]пиримидины **78** (метод А). Изомеры **77** и **78** различаются по положению сигнала протона триазольного цикла в спектрах ЯМР ^1H . Сигнал триазольного протона соединений **77** смещен в более слабое поле (9.35 и 9.45 м.д.) относительно сигнала триазольного протона соединений **78** (8.40 и 8.47 м.д.), что, вероятно, связано с экранирующим эффектом магнитной анизотропии пиримидинового цикла.

Отметим также, что изомеры **77** имеют более высокие температуры плавления по сравнению с соединениями **78**. В обоих случаях предполагается первоначальное образование соединений **77**, которые впоследствии под действием кислоты перегруппировываются по Димроту с разрывом связи C-N пиримидинового цикла и обращением триазольного кольца в соединения **78**. Это предположение было подтверждено встречным синтезом: кипячением триазоло[4,3-c]пиримидинов **77** в муравьиной кислоте были получены изомеры **78** (метод Б). Перегруппировка Димрота нами осуществлена также в условиях основного катализа. Так, кипячением изомеров **77** в этаноле в присутствии каталитических количеств этилата натрия были получены изомерные триазоло[1,5-c]пиримидины **78** (метод В).

4. Структура и биологическая активность синтезированных соединений

Синтезированные соединения были подвергнуты биологическим исследованиям в лабораториях “Психофармакологии и патогистологии” и “Токсикологии и химиотерапии” ИТОХ НТЦОФХ НАН РА.

Исследование нейротропной активности этих соединений позволило выявить некоторые закономерности связи их строения с биологическим действием. Установлено, что большинство из исследованных производных 6,8-диаминопирано[3,4-с]пиридинов **13** обладают довольно выраженным противосудорожным действием ($ЭД_{50} - 30-56 \text{ мг/кг}$). У этих соединений выявлена также слабая седативная активность. Изучение связи между строением производных 6,8-диаминопирано[3,4-с]пиридинов **13** и их биологической активностью показало, что противосудорожную активность проявляют соединения с метокси группой во 2-ом, 3-ьем и 4-ом положениях анилинового остатка. Наибольшая активность обнаружена у трех соединений, содержащих вместе с метокси группой в 8-ом положении пирано[3,4-с]пиридина метиламинный остаток.

При исследовании противосудорожного действия алкоксипроизводных – пирано[3,4-с]пиридинов **27** было обнаружено, что они обладают выраженным антикоразоловым действием ($ЭД_{50} - 50-80 \text{ мг/кг}$). Противосудорожная активность этих соединений в несколько раз превосходит активность контрольного препарата – этосуксимида, причем наиболее активные из них содержат аллиловые группы, вне зависимости от характера конденсированного с пиридином цикла.

Изучение нейротропной активности производных тетрациклических тиено[3,2-d]-пиримидинов **59, 61, 63, 64** показало, что у производных, содержащих пирановое кольцо, антикоразоловая активность наиболее выражена у соединений **59, 61**, которые по активности не уступают этосуксимиду. При исследовании противосудорожного действия соединений **63, 64**, содержащих циклогексановое и цикlopentanовое кольца, было обнаружено, что все производные в дозе 50 мг/кг обладают антикоразоловой активностью. Однако наиболее выраженная активность обнаружена у соединений **63**, противосудорожный эффект которых наблюдался уже в дозе $16-21 \text{ мг/кг}$. Кроме того, последние оказывают также антитревожное и активирующее действие. Анализируя полученные результаты можно отметить, что производные цикlopента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов **64** в основном не влияли на поведение животных, а пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолины **63** выраженно ослабляли характер поведения и вызывали седативный эффект. Полученные данные позволяют предположить принадлежность новых соединений к потенциально гипноседативным, а не активирующим транквилизаторам.

Исследование противосудорожного действия 2,4-дизамещенных пирано[4',3':4,5]-пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов показало, что соединения **67** и **75** вызывают у мышей выраженный защитный противосудорожный и прогностический антитревожный эффект ($ЭД_{50} - 23-56 \text{ мг/кг}$).

Изучение связи между строением тетрациклических тиено[3,2-d]пиримидинов **59, 61, 63, 64, 67, 75** и их биологической активностью позволило констатировать, что соединения, содержащие пирановое кольцо, уступают по активности их аналогам с циклогексановым и цикlopentanовым кольцами. В то же время, соединения с SCH_3 группой во втором положении пиримидинового кольца менее активны по сравнению с их незамещенными аналогами.

Изучение нейротропной активности триазоло[4,3-с(1,5-с)]пиримидинов **80-82** показало, что последние также обладают выраженным противосудорожным действием ($ЭД_{50} - 30-56 \text{ мг/кг}$). Следует отметить, что производные триазоло[4,3-с]пиримидинов

80 по противосудорожной активности уступают соответствующим триазоло[1,5-с]пиримидинам **81, 82**, которые проявляют также анксиолитическим действием.

Изучение антимикробного действия синтезированных соединений показало, что диаминопроизводные пирано[3,4-с]пиридина **13** проявляют антимикробную активность с ингибированием зоны между 10-20 мм. Причем, соединения содержащие в 6-ом положении 2-метоксифенильную группу, оказывают выраженную антимикробную активность на *Staphylococcus aureus 209p*. Исследование антимикробной активности *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов **22** показало, что они проявляют выраженную бактериостатическую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 14-25 мм. Однако имеются некоторые различия в активности. Так, соединения, содержащие в структуре морфолиновое или пирролидиновое кольцо, обладают умеренной активностью ($d = 14-20$ мм), а содержащие морфолиновое и циклопентановое кольца – относительно высокой активностью ($d = 15-23$ мм). Соединения, содержащие в структуре пиперидиновое или метилпиперидиновое кольцо, обладают высокой антибактериальной активностью, особенно в отношении стафилококков ($d = 23-25$ мм), по активности не уступая контрольному препарату 5 НОК ($d = 23-26$ мм).

Изучение антимикробной активности новых конденсированных систем – триазоло[4,3-а]пиридинов **31, 32, 34-36** и пиазолопиридинов **37, 38** показало, что исследуемые триазоло[4,3-а]пиридины проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов ($d = 10-18$ мм), а пиазолсодержащие представители **37, 38** оказывают такую же активность только в отношении грамотрицательных штаммов.

Исследование антимикробной активности азидопроизводных **39, 40** показало, что они проявляют умеренную противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов ($d = 10-21$ мм). Нужно отметить, что соединения **40**, содержащие циклогексановое кольцо, менее активны, чем соответствующие производные пирано[3,4-с]пиридинов **39**. Наблюдается также увеличение антимикробной активности при переходе от диаминопроизводных **13** к соответствующим азидопроизводным **39**.

Изучение противоопухолевого действия соединений **19** и **47** показало, что 2-*N*-замещенные пиридин-1-оны **19** наиболее активны в отношении саркомы 180 (48.6-50.5%). Образование пиримидинового цикла (соединения **47**) приводит к уменьшению активности – 35.2-44.8 %. Химиотерапевтические опыты с триазолопиридинами **31, 32, 34, 36** показали, что только соединения **34** проявляют слабую противоопухолевую активность, угнетая рост саркомы 180 на 28.8-34.6% ($p=0.05$). Тетрациклические тиено[3,2-*d*]пиримидины **59, 74, 62** также проявляют противоопухолевую активность (38.0 - 45.3 %).

ВЫВОДЫ

1. Предложены препаративные методы синтеза новых конденсированных три-, тетра-, пентациклических систем – тиено(фуоро)[2,3-*b*]пиридинов, пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов, триазоло[4,3-*c*]([1,5-*c*])-тиено[3,2-*d*]пиримидинов.
2. Впервые обнаружена перегруппировка пиридинового кольца в конденсированных пиридинтионах под действием гидразингидрата и аминов. Синтезированные в результате перегруппировки гидразиноподобные конденсированные пиридины использованы в качестве синтонов для получения новых гетероциклических систем.

3. Установлена азид-тетразольная таутомерия в растворах конденсированных тетразола[1,5-а]пиридинов и возможность существования последних в азидной форме в кристаллическом состоянии.
4. Впервые в ряду конденсированных пиридинов на основе реакции внутримолекулярного замещения 2-гидроксиэтилпроизводных осуществлена S-O перегруппировка Смайлса. Предложен механизм перегруппировки.
5. Показано, что в процессе перегруппировки Димрота в ряду триазолопиримидинов в основной среде одновременно с рециклизацией происходит нуклеофильное замещение во 2-ом положении пиримидинового кольца.
6. В результате биологических испытаний выявлены соединения, обладающие выраженной нейротропной и антимикробной активностью. Обнаружены некоторые закономерности связи между строением синтезированных соединений и их биологическим действием:
 - в ряду диаминопроизводных пирано[3,4-с]пиридинов выраженную нейротропную активность проявляют соединения с метокси группой у анилинового остатка; в ряду аминопроизводных тетрациклических пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов соединения с пирановым кольцом уступают по нейротропной активности их аналогам с алициклическими кольцами;
 - в ряду *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов высокой антимикробной активностью обладают соединения содержащие в структуре пиперидин или метилпиперидин; в ряду азидопроизводных конденсированных пиридинов соединения с циклогексановым кольцом по антимикробной активности уступают соединениям с пирановым кольцом. Наблюдается увеличение антимикробной активности при переходе от аминопроизводных к соответствующим азидопроизводным.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С. Синтез конденсированных производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 3, с. 326-331.
2. 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, НАН РА, 2012, с. 11-19.
3. Sh. Dashyan, E. Paronikyan, A. Noravyan. Synthesis of condensed amino derivatives of thieno[3,2-d]pyrimidines. Second International Conference of young chemists. "ICYS-2012". Tblisi, 2012, p. 42.
4. Пароникян Е. Г., Акопян Ш. Ф., Норавян А. С., Гайош Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. Синтез и антибактериальная активность *N*-аминопроизводных конденсированных пиридинов. Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, № 5, с. 26-28.
5. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Дашян Ш. Ш., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Паносян Г. А. Синтез конденсированных 3-циано-пиридин-2(1*H*)-онов, основанный на перегруппировке Смайлса. ХГС, 2013, № 8, с. 1237-1243.

6. Дашян Ш. Ш. Синтез новых производных тиено[3,2-d]пиримидинов конденсированных с тетрагидропирановым или циклогексановым циклом. Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 3, с. 470-478.
7. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S. Synthesis of condensed pyridopyrimidines with a fused triazolo ring at the pyrimidine ring. 3-rd International Conference of Young Scientists. Tbilisi, 2013, p. 63-64.
8. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S., Dzhagatspanyan I. A., Nazaryan I. M., Akopyan A. G. Synthesis and anticonvulsant activity of amino derivatives of cyclopenta[4',5']pyrimido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines. International Conference "Frontiers in chemistry, Armenia". Yerevan, 2013, <http://www.armchemfront.com>.
9. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г., Норамян А. С. Синтез производных пиримидо-[5',4':2,3]тиено[2,3-с]изохинолинов и цикlopenta[4',5']пиримидо[3',2':4,5]тиено-[3,2-d]пиримидинов. Third International Scientific Symposium "New directions in chemistry of heterocyclic compounds". Ryatigorsk, 2013, p. 175.
10. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норамян А. С., Минасян Н. С. Перегруппировка Димрота в синтезе конденсированных триазолопиримидинов", Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 4, с. 611-617.
11. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G., Noravyan A. S. Smiles rearrangement in the synthesis of the condensed 3-сyano-pyridines. Book of abstracts of 4th International conference of young scientists "Chemistry Today-2014". Yerevan, 2014, p. 65-66.
12. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норамян А. С. Синтез и перегруппировка конденсированных тиено[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидинов и тиено[3,2-е]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидинов. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. М., ICSPF, 2014, т. 1, с. 369-372.
13. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норамян А. С., Минасян Н. С. Синтез производных цикlopenta[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов и пиримидо-[5',4':2,3]тиено[2,3-с]изохинолинов". ХГС, 2014. т. 50, № 8, с. 1286-1292.
14. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норамян А. С., Минасян Н. С. "Синтез (пиперидин-1-ил)тригидропираноциклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d][1,2,4]-триазоло[4,3-с(1,5-с)]пиримидинов". ЖОрХ, 2014, вып. 50, № 12, с. 1847-1851.
15. Paronikyan E. G., Dashyan Sh. Sh., Noravyan A. S., Tamazyan R. A., Ayvazyan A. G., Panosyan H. A. A novel and efficient synthesis of diamino derivatives of pyrano-[3,4-с]pyridines. Tetrahedron, 2015, v. 71, № 40, p. 2686-2691.
16. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Арутюнян А. С., Норамян А. С. Синтез аминозамещенных конденсированных пиридинов и производных 1,2,4-триазоло[1,5-а]-пиридинов". Сб. тезисов V-ой Международной конференции СВС2015 "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". Санкт-Петербург, ICSPF, 2015, с. 224.
17. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норамян А. С., Джагацпанян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность 2,4-дизамещенных пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-в]тиено[3,2-d]пиримидинов. Биоорг. химия, 2015, т. 41, № 6, с. 737-743.
18. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М. Синтез 5,8-диаминозамещенных пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-в]тиено[3,2-d]пиримидинов и пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолинов. ЖОрХ, 2016, т. 52, вып. 4, с. 589-593.
19. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М., Бабаев Е. В. Синтез 10-алкилсульфанилзамещенных производных пирано-, циклогексано- и

- циклопентаноаннелированных пиридо[4',3':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов. ХГС, 2016, т. 52, № 5, с. 337–345.
20. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Норавян А. С., Джагацпаян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность аминокпроизводных цикlopenta[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов и пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолинов. Хим.-фарм. ж., 2016, т. 50, № 5, с. 24-28.
 21. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Джагацпаян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С., Айвазян А. Г., Тамазян Р. А., Бабаев Е. В. Синтез и нейротропной активности 6,8-диаминопроизводных пирано[3,4-c]пиридинов". Биоорг. химия, 2016, т. 42, № 2, с. 238-246.
 22. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Пароникян Р. Г. Синтез и противосудорожная активность производных 5-пирролидин-1-илпирано[4",3":4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов. Хим.-фарм. ж., 2016, т. 50, № 4, с. 15-18.
 23. Дашян Ш. Ш., Пароникян Е. Г. Перегруппировки в синтезе конденсированных производных пиридинов. Тез. докл. кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016, с. 319-320.
 24. Paronikyan E. G., Dashyan Sh. Sh., Paronikyan R. G. Synthesis and neurotrophic activity of functionalized derivatives of pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,3-b]thieno[3,2-d]pyrimidines. Book of abstracts Dombay Organic Conference cluster DOCC-2016. Dombay, 2016, p. 96.
 25. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М., Айвазян А. Г., Тамазян Р. А. Синтез производных пирано[3,4-c][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинов и 8-(пиразол-1-ил)пирано[3,4-c]пиридинов на основе перегруппировки пиридинового цикла. ХГС, 2016, т. 52, № 12, с. 1078-1086.
 26. Dashyan Sh. Sh., Paronikyan E. G. Synthesis of derivatives of new heterocyclic systems – pyrano[3,4-c][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridines. Book of abst. the fourth international scientific conference "Advances in synthesis and complexing". Moscow, 2017, v. 1, p. 60.
 27. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Минасян Н. С., Степанян Г. М. Азидо-тетразольная таутомерия в производных пирано[3,4-c]пиридинов. ЖОрХ, 2017, т. 53, вып. 6, с. 925-929.
 28. Пароникян Е. Г., Дашян Ш. Ш., Пароникян Р. Г., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г., Минасян Н. С. Синтез и нейротропная активность производных конденсированных триазоло[4,3-c]- и [1,5-c]пиримидинов. Биоорг. химия, 2017, т. 43, № 5, с. 563-571.

ԴԱՇՅԱՆ ՇՈՒՇԱՆԻԿ ՇԱՄԻՐԻ

ՆՈՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԿՈՆԴԵՆՍԱԿԱԾ ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԱԼԻՑԻԿԼԻԿ և ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Ամփոփագիր

Աշխատանքը նվիրված է պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզի և հատկությունների ուսումնասիրությանը, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապի հայտնաբերմանը:

Պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինների և 5,6,7,8-տետրահիդրոպիրիդինների ածանցյալների շարքում հայտնաբերվել է հետաքրքիր վերախմբավորում՝ պիրիդինային օղակի ռեցիկլում տարբեր ամինների և հիդրազինի ազդեցությամբ: Այս մեթոդի կարևոր առանձնահատկությունը կենսաբանական ակտիվության տեսանկյունից հեռանկարային ամինո (հիդրազինո) խումբ պարունակող կոնդենսված պիրիդինների նոր ածանցյալների սինթեզի հնարավորությունն է, ածանցյալներ, որոնք այլ ճանապարհներով հնարավոր չէ ստանալ:

Գտնվել է, որ պիրիդինիումային աղերի մեթիլթիո ածանցյալների փոխազդեցության ռեակցիան NaOH հետ ընթանում են ոչ թե պիրիդինային օղակի վերախմբավորմամբ, այլ նուկլեոֆիլ տեղակայման մեխանիզմով, որի արդյունքում էլ սինթեզվել են համապատասխան 2-*N*-տեղակալված պիրիդին-1-ոնները:

Առաջին անգամ սինթեզվել են գրականության մեջ անհայտ նոր հետերոցիկլիկ համակարգեր՝ 8-պիրազոլ-1-իլ-պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդիններ, 1-պիրազոլ-1-իլ-5,6,7,8-տետրահիդրոպիրիդիններ, ազիդոպիրիդիններ, պիրանոլ[3,4-*c*][1,2,4]-տրիազոլ[4,3-*a*]պիրիդիններ, 7,8,9,10-տետրահիդրոլ[1,2,4]տրիազոլ[4,3-*a*]իզոխինոլինների և դրանց թիօքսոածանցյալները: Վերջիններիս ակտիվամբ տարբեր ակտիվիալոգենիզներով սինթեզվել են S-ակտիլտեղակալված ածանցյալներ:

Կոնդենսված պիրիդինների շարքում ազիդ-տետրազոլային հավասարակշռության ուսումնասիրման արդյունքում առաջին անգամ հաստատվել է, որ անջատված միացությունները պինդ վիճակում գտնվում են ազիդային ձևում: Ազիդային ձևի կայունությունը պինդ վիճակում բացատրվում է պիրիդինային օղակի CN խմբի էլեկտրոնացեպտոր բնույթով և անիլինային խմբի տարածական ազդեցությամբ, ինչը դժվարեցնում է ազիդային խմբի միացումը պիրիդինային ազոտի ատոմի հետ և տետրազոլի օղակի փակումը: Հետազոտվել է նաև ազիդ-տետրազոլային ձևերի միջև հավասարակշռության կախվածությունը լուծիչից, ջերմաստիճանից և տեղակալիչի բնույթից: Պիրանային օղակ պարունակող միացությունների լուծույթներում գրանցվել է տետրազոլային իզոմերի առաջացում, ընդ որում CDCl₃-ում տետրազոլային ձևը կազմել է 3-15%, ԴՄՍO-*d*₆/CCl₄ (1:3) լուծիչների խառնուրդում իզոմերների հարաբերակցությունը գրեթե չի փոխվում, իսկ ԴՄՍO-*d*₆-ում նկատվում է տետրազոլային իզոմերի քանակության ավելացում (22-48%): Ուսումնասիրվել է ջերմաստիճանի ազդեցությունը ազիդ-տետրազոլա-

յին հավասարակշռության վրա, համեմատելով պիրիդինի օղակի NH-խմբերի ազդանշանները ՄՄՌ-՝¹H սպեկտրներում: Պարզվել է, որ ջերմաստիճանի բարձրացումն ուղեկցվում է ազիդային ձևի քանակություն ավելացմամբ, այսինքն տետրազոլից ազիդի անցումը էնդոթերմիկ պրոցես է: Հաշվարկվել են ազիդ-տետրազոլային հավասարակշռության թերմոդինամիկական պարամետրերը (ΔH , ΔS , ΔG), ելնելով $\text{Ln}K = f(10^3/T)$ կախվածության գրաֆիկից: Հաստատվել է, որ ջերմաստիճանը բարձրացնելիս ΔG -ն նվազում է: Գտնվել է, որ ի տարբերություն պիրանային օղակ պարունակող միացությունների, տեղակալված տետրահիդրոպիրիդինի միացությունների CDCl_3 -ի լուծույթում գրանցված ՄՄՌ-՝¹H սպեկտրներում առկա է միայն ազիդային ձևը:

Կոնդենսված պիրիդինների շարքում առաջին անգամ իրականացվել է Սմայլսի տիպի վերախմբավորում 2-հիդրօքսիէթիլածանցյալների ներմուկելուային տեղակալման ռեակցիայի հիման վրա: Ռեակցիայի արդյունքում անջատվել է նաև պոկման ռեակցիայի արգասիքը՝ թիիրանը, ինչը հնարավորություն է տվել առաջարկել վերախմբավորման մեխանիզմը:

Ապացուցվել է, որ տետրացիկլիկ թիենո[3,2-*d*]պիրիմիդին-4(3*H*)-թիոնները գտնվում են թիոլակտամային տաուտոմեր ձևով, սակայն ակիլացման ժամանակ հավասարակշռությունը շեղվում է դեպի թիոլակտիմային ձևը:

Հաստատվել է, որ համակցված պենտացիկլիկ տրիազոլներում Դիմրոտի վերախմբավորումն ընթանում է ինչպես թթվային, այնպես էլ հիմնային միջավայրերում: Ցույց է տրվել, որ հիմնային միջավայրում, տեղակալված պենտացիկլիկ տրիազոլների շարքում Դիմրոտի վերախմբավորումն ուղեկցվում է նուկլոֆիլ տեղակալմամբ պիրիմիդինային օղակի 2-րդ դիրքում:

Կոնդենսված պիրիդինների նոր ածանցյալների կառուցվածքներն հաստատվել են ¹H-, ՄՄՌ-՝¹H և ¹³C սպեկտրոսկոպիայի, մասս - սպեկտրոմետրիայի և ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի մեթոդներով:

Սինթեզված միացությունների կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջիններս ցուցաբերում են հակառուցքային, հակացնցումային և հակամանրէային ակտիվություններ:

Գտնվել են մի շարք օրինաչափություններ սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև: Այսպես, պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինի դիամինո ածանցյալների շարքում արտահայտված հակացնցումային ակտիվությամբ օժտված են այն միացությունները, որոնք անիլինային մնացորդում մեթօքսի խումբ են պարունակում: Պիրանային օղակ պարունակող տետրացիկլիկ պիրիդո[3',2':4,5]թիենո[3,2-*d*]պիրիմիդինների ամինոածանցյալների շարքի միացությունները հակացնցումային ակտիվությամբ զիջում են իրենց ալիցիկլիկ օղակով նմանակներին: Կոնդենսված պիրիդինների ազիդաածանցյալների շարքում պիրանային օղակ պարունակող միացությունները հակամանրէային ակտիվությամբ գերազանցում են ցիկլոհեքսանային օղակ պարունակող միացություններին: Նկատվել է նաև հակամանրէային ակտիվության աճ ամինոածանցյալներից համապատասխան ազիդաածանցյալներին անցում կատարելիս:

DASHYAN SHUSHANIK SHAMIR

SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE CONDENSED PYRIDINES ON THE BASED ALICYCLIC AND HETEROCYCLIC KETONES

Summary

The research is dedicated to the synthesis and the study of the properties of new functional and annelated derivatives of pyridines, as well as to the disclosure of the relationship between the structure and the biological activity of the synthesized compounds.

Among of the derivatives of pyrano[3,4-c]pyridines and 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines an interesting rearrangement has been found – the pyridine ring's recycle under of various amines and hydrazine influence. The important peculiarity of this method, in terms of biological activity, is the possibility synthesized of new derivatives condensed pyridines containing of prospective amino (hydrazine) group, compounds, which are unable to get by other means.

It has been found out that, the reaction of methythio derivatives of pyridinium salts with hydroxide sodium undergo not according to pyridine ring rearrangement, but by the mechanism of nucleophilic substitution, as a result of which, 2-*N*-substitute pyridine-1-ones have been synthesized, respectively.

New heterocyclic systems have been synthesized for the first time in literature unknown such as – 8-pyrazol-1-yl-pyrano[3,4-c]pyridines, 1-pyrazol-1-yl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines, azidopyridines, pyrano[3,4-c][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridines, 7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]isoquinolines and their tioxoderivatives. In alkylated of the latter, *S*-alkylsubstituted derivates have been synthesized by means of various alkylhalogenides.

In a row of condensed pyridines in the course of azido–tetrazole tautomerism research it has been ascertained for the first time that the synthesized compounds in the solid state were identified as azido derivatives.

The stability of azide tautomer in the solid state may be rationalized by electron-withdrawing effect of the cyano group, as well as by steric effect of the aniline group, which hampers tetrazole ring closure through the pyridine nitrogen atom.

Dependency of azido-tetrazole forms on solvent, temperature and character of substitutes has been also studied. The appearance of tetrazol isomers has been detected in the solutions of compounds contained pyranone ring – (CDCl₃, DMSO-*d*₆ and DMSO-*d*₆/CCl₄ (1:3), in CDCl₃ tetrazol form ranged from 3 to 15%, in solutions mixture of DMSO-*d*₆/CCl₄ (1:3) the isomer ratio almost did not change, but in solution DMSO-*d*₆ tetrazole isomer quantity increase is observed (22-48%).

Temperature influence on the azido-tetrazole equilibrium has been studied compared with pyridine ring NH-groups' signals in the NMR ¹H spectrum.

It turned out that temperature rise is followed by azide form quantity increase in

solution DMSO- d_6 , it means, that transfer of tetrazole into azido is an endothermic process.

Thermodynamic parameters (ΔH , ΔS , ΔG) of azido-tetrazole equilibrium have been calculated on the basis of $\text{Ln}K = f(10^3/T)$ diagram dependence. It has been ascertained that temperature while rising ΔG diminishes.

It has been discovered that in contrast to compounds containing pyrane ring the substituted tetrahydroisoquinolines in NMR ^1H spectrum registered in the CDCl_3 solute only azido form exists.

In the row of condensed pyridines has been performed to the type Smiles rearrangement for the first time on the basis of intramolecular substituted reaction of derivatives 2-hydroxyethyles.

As a result of reaction thiirane, as a product of termination reaction, has been separated, which made us possible to propose the rearrangement mechanism.

It has been ascertained that tetracyclic thieno[3,2-*d*]pyrimidines-4(3*H*)-thiones have been in the state of thiolactam tautomer form, however, while alkylation the equilibrium drifts to the thiolactime form.

It has been asserted that the Dimroth rearrangement in condensed pentacyclic triazols proceeds both in acid and in a basic mediums. It has been shown that in a basic medium Dimroth rearrangement in the row of substituted pentacyclic triazoles has been accompanied with the nucleophilic substitution on the second position of pyridine ring.

The structures of the condensed new derivatives pyridines have been confirmed by IR-, NMR ^1H and ^{13}C spectroscopy, mass-spectrometry and X-ray analysis methods.

The biological investigations of the synthesized compounds have shown that the latter display antitumor, anticonvulsant and antimicrobial activities.

A number of correlations between the structure of the synthesized compounds' and their biological activity have been found out. Thus, in diamino derivatives pyrano[3,4-*c*]pyridines row, the compounds that in aniline precipitate contain methoxy group are endowed with obvious anticonvulsant activity.

In the row of tetracyclic aminoderivatives pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines the compounds, containing pyrano ring, regarding anticonvulsant activity are inferior to their alicyclic ring analogues. In the condensed pyridine azidoderivatives row, compounds containing pyrano ring, regarding antimicrobial activity are superior to those containing cyclohexane ring. It has been also observed the increase of antimicrobial activity of aminocompounds into azidocompounds while transition.