

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ ԳՈՀԱՐ ՏԻԳՐԱՆԻ

**ՄՏԻՐԻԼ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ ԿԱՄՐՁԱԿԱՅԻՆ
ԱԶՈՏԻ ԱՏՈՄ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ
ՄԵԹԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2018

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

ГУКАСЯН ГОАР ТИГРАНОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА СТИРИЛПРОИЗВОДНЫХ НА БАЗЕ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ МЕТИЛПИРИМИДИНОВ С
МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 - «Органическая химия»

ЕРЕВАН - 2018

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

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ,

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր,

Գ. Հ. Դանագուլյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա. Բ. Մարկոսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Ա. Ա. Աղեկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳՏԿ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2018 թ. դեկտեմբերի 24-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2018 թ. նոյեմբերի 14-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 руководитель:

член-корреспондент НАН РА,

доктор хим. наук., профессор

Г. Г. Данагулян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук

А. И. Маркосян

кандидат хим. наук

А. А. Агемян

Ведущая организация:

НПЦ "Армбиотехнология" НАН РА

Защита диссертации состоится 24-ого декабря 2018 г. в 15⁰⁰ 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 14-ого ноября 2018 г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.х.н.

Г. М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Исследования в области синтеза пиримидинов и их конденсированных систем – один из наиболее динамично развивающихся разделов химии гетероциклических соединений. Интерес к указанным классам соединений обусловлен, прежде всего, основополагающей ролью пиримидинов и конденсированных пиримидинов (пуринов) в природе в качестве структурной основы нуклеиновых кислот всех живых организмов, а также коферментов, переносчиков внутриклеточных сигналов и высокоэнергетических фосфатов и др. Синтетические пиримидины и конденсированные пиримидины, являясь структурными аналогами природных соединений, проявляют широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную, нейротропную, седативную и др., в связи с чем рассматриваются как важные фармакофоры в изыскании новых физиологически активных соединений.

Современная медицина нуждается в разработке новых эффективных, избирательно действующих и малотоксичных лекарственных препаратах с минимизированным побочным действием для лечения различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические, инфекционные, паразитарные, нейродегенеративные и др. Необходимость в создании новых лекарственных препаратов подчеркивается также тем обстоятельством, что имеющиеся средства зачастую не всегда эффективны и селективны, вызывают неблагоприятные побочные эффекты и, кроме того, часто вызывают ослабление фармакологического эффекта при длительном применении препарата, особенно в случае антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых средств.

Интерес к соединениям, содержащим в молекуле мостиковый атом азота, обусловлен особыми электронными свойствами подобных систем. В частности, наличие в молекуле атома азота, по своим свойствам напоминающего четвертичный атома азота катиона аммония, делает систему более склонной к связыванию с рецепторами ферментов в организме, а следовательно, повышается потенциальная биоактивность подобных систем.

Действительно, в медицинской практике нашли применения такие бициклические соединения, содержащие узловой атом азота, как сосудорасширяющий препарат «Рокорнал» и психотропный препарат «Тразодонт». В последние годы в качестве противогриппозного препарата нового поколения в Российской Федерации вошло в практику конденсированное производное ряда триазолотриазина, содержащее узловой атом азота «Триазаверин». Многие бициклические соединения, содержащие узловой атом азота проявляют противотуберкулезные, противовоспалительные, антивирусные, психотропные, анальгетические, антимикробные, противосудорожные свойства, а также иное биологическое действие. Кроме того, в последние годы производные пиримидинов и конденсированных пиримидинов рассматриваются в качестве перспективных кандидатов на создание новых люминесцентных, фотовольтаических и оптических материалов технического применения, а также средств визуализации протеиновых структур в медицинских исследованиях, то есть в качестве важных строительных блоков в синтезе π -сопряженных нелинейно-оптических материалов.

Такая востребованность пиримидинов и конденсированных систем на их основе объясняется не в последнюю очередь, синтетической многосторонностью пиримидинов как класса гетероциклических соединений, которая подразумевает относительную разработанность, доступность и экологичность методов конструирования пири-

мидинового кольца, возможность введения широкого круга заместителей в кольцо и их последующую трансформацию.

Кроме того, функционализированные пиримидины, помимо самостоятельного интереса, являются ценными исходными соединениями в синтезе различных аннелированных азегетероциклических соединений и являются их составной частью, например, пиридо[1,2-а]пиримидина, хиназолина, имидазо-, бензо[4,5]имидазо- и нафто-[1',2':4,5]имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина, внося специфический вклад в их электронную структуру, что предполагает их возможное последующее практическое применение в биологии, медицине и технике.

Цель работы. Разработка новых и оптимизация известных методов синтеза производных стирилпиримидинов в ряду 2,6-диметилпиримидин-4(3Н)-онов, а также:

1. исследование методов синтеза производных с ненасыщенными связями в боковых цепях би- и тетрациклических пиримидинов, конденсированных с π -дефицитными и π -избыточными гетероциклами, включая пиразоло[1,5-а]пиримидины, пиридо[1,2-а]пиримидины, хиназолины и бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидины;

2. доказательство строения синтезированных соединений с протяженной системой конъюгированных π -связей на основе различных моно- и полициклических азегетероциклов;

3. изучение биологических свойств новых соединений, установление корреляций между строением соединений, рассчитанными на основе компьютерной программы коэффициентом липофильности ($\log P$) и их биологической активностью;

4. систематизация и обобщение полученных результатов, выяснение возможности получения пиримидинов и конденсированных пиримидинов с π -сопряженными боковыми цепями в зависимости от электронных свойств и положения заместителей в кольце и электронных свойств гетероцикла, аннелированного к пиримидиновому кольцу и предложения перспективных направлений в синтезе новых пиримидинов и конденсированных пиримидинов.

Научная новизна. Систематически изучены реакции метильной группы моно-, ди- и тетрациклических азегетероциклов, включающие π -дефицитный пиримидиновый цикл и некоторые конденсированные пиримидины, аннелированные с π -дефицитными и π -избыточными гетероциклами с арил(гетерил)альдегидами и 1-алкилиндолин-2,3-дионами в различных экспериментальных условиях.

Впервые синтезированы 5-(алкил, арилметил)-4-метил-2-[(E)-2-(2-арил(гетарил))-1-этинил]- и 2-[(1E, 3E)-4-арил-1,3-бутадиенил]-5-замещенные-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны, 1-замещенные-3-[1-(5-алкил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинил)-метилен]-2-индолиноны, новые 2-[(E)-2-арил-1-этинил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-оны.

Взаимодействием 2-метил-4Н-3,1-бензоксазина и 6-йод-2-метил-4Н-3,1-бензоксазина с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами по реакции Ниментовского синтезированы новые 3-замещенные-2-метилхиназолин-4(3Н)-оны и их 6-йодпроизводные, а с 1,4-диаминобутаном, 1,6-диаминогексаном и N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином - соответствующие 3,3'-бисхиназолины. Показано, что 2-метильная группа производных пиридо[1,2-а]пиримидина и хиназолина легко вступает в конденсацию с ароматическими и гетероциклическими альдегидами и 1-замещенными изатинами в различных экспериментальных условиях с образованием производных хиназолина и пиридо[1,2-а]пиримидина с ненасыщенными группами в положении 2 кольца.

Впервые изучено взаимодействие метильной группы би- и тетрациклических гетероциклических соединений на основе комбинаций π -избыточных и π -дефицитных гетероциклов с арил(гетерил)альдегидами и 1-алкилиндолин-2,3-дионами в различных экспериментальных условиях.

Установлено, что аннелирование слабо π -избыточного пиразола к π -дефицитному пиримидиновому значительно затрудняет возможность протекания конденсации Клайзена за счет метильной группы пиримидинового кольца. В то же время аналогичная реакция π -дефицитного бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина с различными ароматическими и гетероциклическими альдегидами гладко реализуется. Продемонстрирована химическая неравноценность метильной и метиленовой групп в производных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина и показана возможность селективного проведения реакции по метиленовой группе.

Практическая ценность. Установлено, что процесс конденсации альдегидов с 4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидином сопровождается 1,3-прототропным сдвигом. Обнаруженная реакция может найти практическое применение в синтезе новых биоактивных азаетероциклов.

Разработанные и эффективно реализуемые экологичные препаративные методы синтеза ранее труднодоступных моно-, би- и тетрациклических гетероциклов с протяженной системой конъюгированных π -связей, найдут применение в синтезе люминесцентных веществ и пуш-пульных систем.

Предложенный метод последовательного введения заместителей в тетрациклическое кольцо может стать инструментом для целенаправленного и планируемого создания библиотек полициклических азаетероциклов.

На основании полученных результатов созданы предпосылки для дальнейшего изучения взаимодействий стирилпроизводных конденсированных пиримидинов с биологическими мишенями, а также синтеза органических полупроводников.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 6-и статьях, 4-х тезисах докладов конференций.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на: V научной конференции Армянского химического общества „Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”, Ереван 2017 г.; IV International Scientific Conference of Young Researchers „Biotechnology: Science and Practice”, Yerevan, Armenia 2017; Международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ „От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”, Пермь, 2018.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 108 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы 123 (библиографических ссылок) и приложения. Содержит 4 таблицы, 17 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ¹

Ввиду важности прикладного значения стирилпроизводных пиримидинов и конденсированных пиримидинов в современной фармакологии и медицине (изыскание

¹ «Исследование частично выполнено в рамках субсидии МОН РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности Российско-Армянского университета».

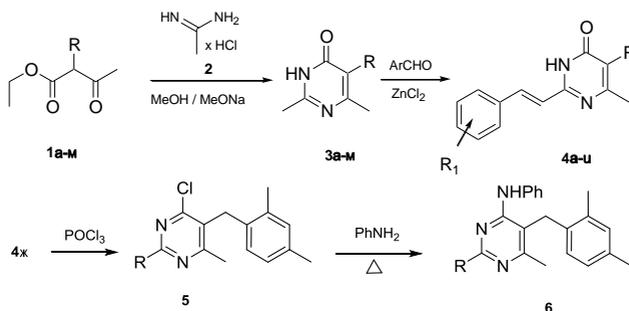
новых более эффективных лекарственных препаратов, флуоресцентных лигандов для ранней диагностики болезней, а также в современной технике при получении новых органических полупроводниковых материалов), реализованы планомерные и целенаправленные исследования по синтезу новых стирилпроизводных пиримидинов и конденсированных систем на их основе.

В соответствии с логикой проведенных исследований, синтеза стирилпроизводных гетероциклов изложены в порядке увеличения числа циклов, начиная от стирилпроизводных пиримидинов с переходом к стирилпроизводным би- и тетрациклических конденсированных пиримидинов.

1. Синтезы 5-замещенных-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинов с ненасыщенными заместителями в положении 2 пиримидинового кольца

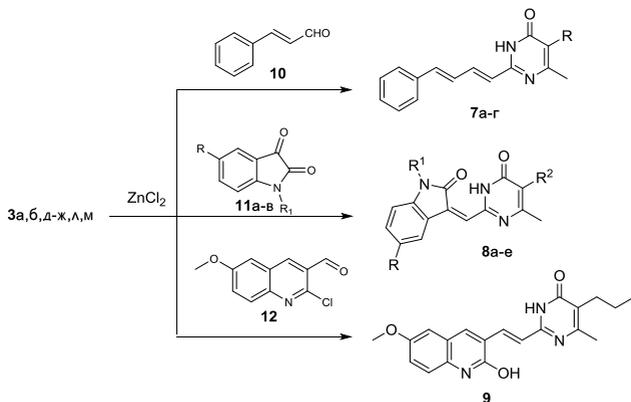
В ходе исследований, были получены ранее неизвестные 5-алкил(арилметил)-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны, осуществлены их конденсации с серией ароматических альдегидов и ряд дальнейших превращений. Взаимодействием 2-замещенных этиловых эфиров 3-оксобутановых кислот **1а-м** с гидрохлоридом ацетамидина **2** в присутствии метилата натрия синтезированы исходные 5-замещенные 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны **3а-м**. Взаимодействием последних с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, в присутствии $ZnCl_2$, в условиях совместного нагревания без растворителей, были получены 2-стирилпиримидиноны **4а-и**. 5-(2,4-Диметилбензил)производное **4ж** реакцией с $POCl_3$ переведено в 4-хлорпроизводное **5** и аминолизом – в 4-фениламинопроизводное **6**. Взаимодействием некоторых 5-замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинов с коричным альдегидом (**10**), N-замещенными изатинами **11** и 6-метокси-2-хлорхинолин-3-карбальдегидом (**12**) в вышеописанных условиях синтезированы 2-замещенные пиримидины **7а-г**, **8а-е**, **9**. Описанные превращения представлены на схемах 1 и 2:

Схема 1



1а-м, **3а-м**: R = Pr (**а**), Bu (**б**), $CH_2C(Me)=CH_2$ (**в**), $(CH_2)_4Me$ (**г**), $(CH_2)_2CHMe_2$ (**д**), $(CH_2)_3Me$ (**е**), Bn (**ж**), 4- $MeOC_6H_4CH_2$ (**з**), 2,4- $Me_2C_6H_3CH_2$ (**и**), 2- $ClC_6H_4CH_2$ (**к**), $CH_2CH=CH_2$ (**л**), $CH(CH_2)_4$ (**м**). **4а-и**: R, R^1 = Pr, 4-NMe₂ (**а**), $(CH_2)_4Me$, 4-Br (**б**), $(CH_2)_4Me$, 4-NO₂ (**в**), $CH_2CH_2CHMe_2$, 4-Br (**г**), Bn, 4-Br (**д**), 4- $MeOC_6H_4CH_2$, 3-Br (**е**), 2,4- $Me_2C_6H_3CH_2$, 4-NO₂ (**ж**), 2- $ClC_6H_4CH_2$, 4-NO₂ (**з**), $(CH_2)_4Me$, 4-NMe₂ (**и**)*. **5**, **6**: R = 4-NO₂C₆H₄CH=CH.

* Выделен в виде пикрата.



7a-г: R = CH₂CH=CH₂ (**a**); (CH₂)₃Me (**б**); CH₂CH₂CHMe₂ (**в**); (CH₂)₅Me (**г**). **8a-e:** R = H, R¹ = Me, R² = (CH₂)₃Me (**a**); R = H, R¹ = Me, R² = CH(CH₂)₄ (**б**); R = H, R¹ = Me, R² = Bn (**в**); R = H, R¹ = Me, R² = CH₂CH₂CHMe₂ (**г**); R = Br, R¹ = Me, R² = Bn (**д**); R = Br, R¹ = Pr, R² = Bn (**е**). **11a-в:** R = H, R¹ = Me (**a**), R = Br, R¹ = Me (**б**), R = Br, R¹ = Pr (**в**).

Лактамная форма 2,4,5-тризамещенных 1,6-дигидро-6-пиримидинов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (РСА) пиримидинов **3б** и **3в**, положение стирильных групп – данными РСА пикрата 2-[(Е)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этенил]-4-метил-5-пентил-1,6-дигидро-6-пиримидинона (**4и**), а в случае соединений **7б**, **8а** и **8в** – спектрами ЯМР 2D NOESY. В соединении **7б** дублетный сигнал при 6.85 м.д. отнесен к H⁴ бутадиеновой группы из-за наличия ЯЭО с *орто*-протонами ароматического кольца.

2. Синтезы стирилпроизводных конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота (пиразоло[1,5-а]пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов), а также хиназолинов

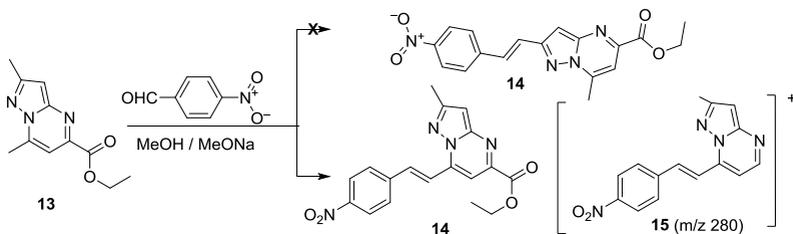
Изучены условия синтеза стирилпроизводных в ряду различных метилпроизводных бициклических конденсированных пиримидинов, включая две системы с узловым атомом азота (пиразоло[1,5-а]пиримидин и пиридо[1,2-а]пиримидин), а также хиназолинов. Их электронное строение достаточно отличается. Так, и в пиразоло[1,5-а]пиримидине, и в пиридо[1,2-а]пиримидине имеется узловой атом азота, однако, в пиразоло[1,5-а]пиримидине электроноизбыточное пиразольное кольцо конденсировано с электронодефицитным пиримидиновым ядром, тогда как в пиридо[1,2-а]пиримидине присутствует сочленение двух электронодефицитных гетероциклов – пиридина и пиримидина. Гетероциклическая система хиназолина может рассматриваться как изомерная системе пиридо[1,2-а]пиримидина, но без узлового атома азота. Поэтому представлялось важным сравнение их реакционной способности и активности в реакциях синтеза кратной связи.

2.1. Пиразоло[1,5-а]пиримидины

Изучены реакции конденсации ряда ароматических альдегидов с этиловым эфиром 2,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (**13**), в котором

имеются две неравноценные в химическом плане метильные группы. Установлено, что реакция с соединением **13** в различных экспериментальных условиях приводит к получению высокоплавких окрашенных соединений, растворимых только в ДМФА и ДМСО с образованием желеобразных суспензий без тенденции к кристаллизации. В связи с невозможностью изучения их спектров ЯМР ^1H , были предприняты попытки установления строения масс-спектрометрически. В частности, изучен масс-спектральный распад производного, полученного взаимодействием исходного пиразоло[1,5-а]пиримидина **13** с 4-нитробензальдегидом в смеси MeOH/MeONa (схема 3):

Схема 3

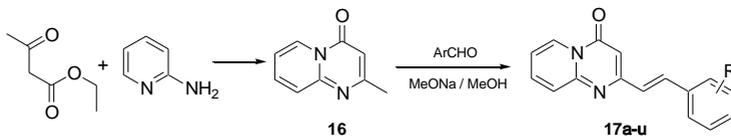


Строение продукта конденсации **14** предложено нами с учетом имеющихся данных о малой реакционной способности метильной группы пиразольного кольца, данных элементного анализа, близких к ожидаемым для соединения **14** и хроматомасс-спектрометрии (GS-MS, прибор Bruker 450-GC-MS, USA). В масс-спектре соединения **14** максимальным является пик с m/z 280, соответствующий соединению **15** и обусловленный, по-видимому, перегруппировкой Мак-Лафферти, протекающей под электронным ударом и характерной для этиловых эфиров кислот.

2.2. Синтез 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина

Синтез целевых стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина осуществлен взаимодействием 2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в присутствии избытка метилата натрия (схема 4):

Схема 4



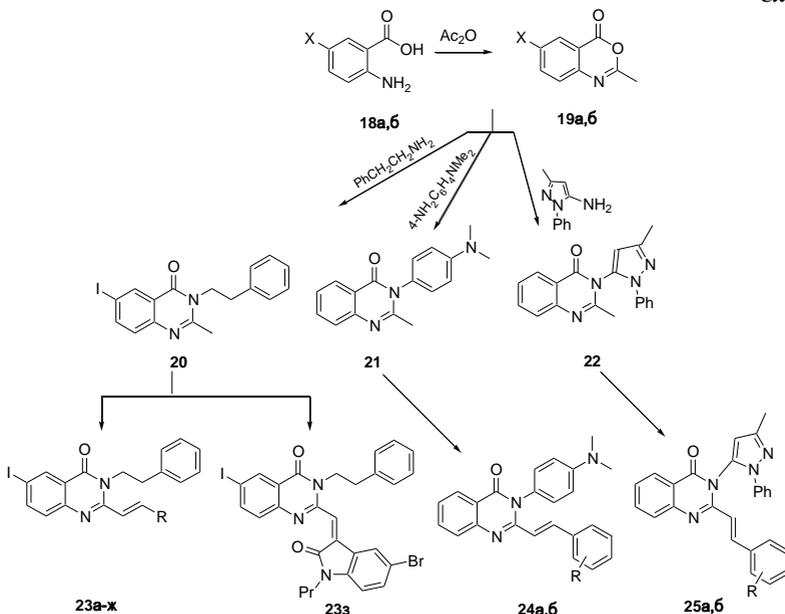
17a-и: R = 4-Br (**а**), 4-Cl (**б**), 4-NO₂ (**в**), 2-F (**г**), 2,4-Cl₂ (**д**), 2-Cl (**е**), 2-фурил (**ж**), 2-тиенил (**з**), 3-пиридил (**и**).

В отличие от отмеченного выше производного 2,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидина в пиридо[1,2-а]пиримидин-4-оне, сочетающим два электронодефицитных гетероцикла, метильная группа в положении 2 гладко реагирует с ароматическими и гетерильными альдегидами в мягких условиях, что, по-видимому, объясняется большей, из-за влияния гетероцикла, кислотностью алкильных протонов. Синтезированные 2-стирилпроизводные пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она имеют *транс*-конфигурацию двойной связи, что подтверждено спектрами ЯМР ^1H .

2.3. Синтез 2-стирилпроизводных замещенных хиназолинов

Учитывая высокую биологическую активность хиназолинов, нами был намечен и реализован план синтеза ряда новых хиназолинов, незамещенных и замещенных в бензольном и пиримидиновом фрагментах бицикла. В синтезе целевых соединений использован классический метод конструирования циклической системы хиназолинов, основанный на взаимодействии производных 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она с различными аминами. В соответствии со структурными особенностями, синтезированные соединения сгруппированы в два различных типа **A** и **B**: 3- и 6-замещенные (незамещенные)-2-метил-4(3Н)-хиназолин-4-оны и их 2-[(*E*)-2-арил(гетарил)винил]производные (тип **A**) и димерные 3,3'-этан-1,2-, бутан-1,4-, гексан-1,6-диилбис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4(3Н)-оны] и 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]-бис(2-метилхиназолин-4(3Н)-оны) (тип **B**). При синтезе хиназолинов типа **A** в наших исследованиях использованы незамещенный в ароматическом кольце 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он и соответствующий 6-идбензоксазин, а в качестве аминов взяты (2-фенилэтил)амин, *N,N*-диметилбензол-1,4-диамин, замещенный пиразол и аминок-бензолсульфонамид (сульфаниламид). Выбор указанных аминов, которые в конечном счете определяют характер заместителя в положении 3 хиназолина, а также 5-нитрофурфура в качестве карбонильного компонента, сделан с учетом широко развиваемой в последнее время концепции молекул-гибридов. Синтезы замещенных хиназолинов типа **A** представлены на схемах 5,6:

Схема 5



18a,b; 19a,b: X = H (**a**), I (**б**). **23a-ж:** R = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**в**), 4-NMe₂C₆H₄ (**г**), 4-NO₂C₆H₄ (**д**), 4-*изо*-PrC₆H₄ (**е**), 1-метилиндол-3-ил (**ж**). **24a,b; 25a,b:** R = 4-Cl (**a**), 2,4-Cl₂ (**б**).

Кипячением 2-аминобензойной или 2-амино-6-иодбензойной кислоты **18a,б** в уксусном ангидриде синтезированы исходные 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (**19a**) и 6-иод-2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (**19б**). Последние, нагреванием с соответствующими аминами (в случае хиназолина **22** в среде полифосфорной кислоты), переведены в 3-алкил(арил)хиназолины **20-22**. Взаимодействие 3-алкил(арил)хиназолинов **20-22** с рядом ароматических и гетероциклических альдегидов, осуществлено, в условиях совместного нагревания без катализатора, в результате чего получены соответствующие 2-стирилпроизводные **23-25**. Строение 6-иод-3-(2-фенилэтил)-2-[(*E*)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-она (**23a**) доказано методами ЯМР ^1H и РСА (рис. 1)

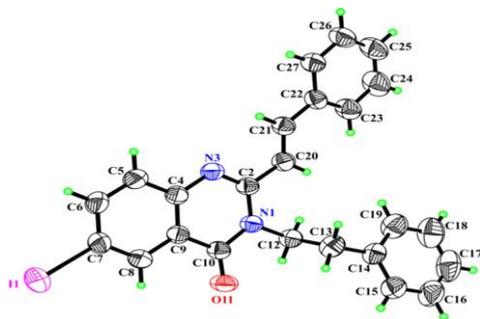
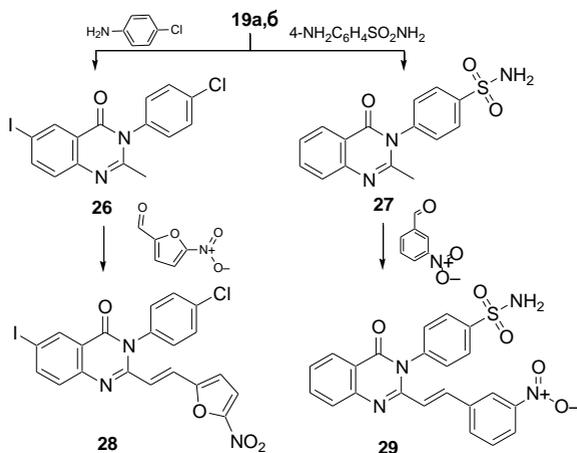
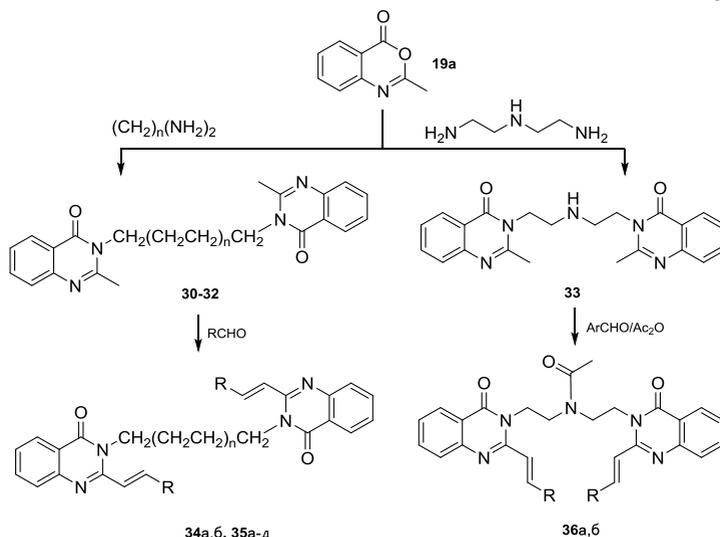


Рис. 1. Строение 6-иод-3-(2-фенилэтил)-2-[(*E*)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-она с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.



В рамках упомянутой концепции молекул-гибридов, синтезированы хиназолины принципиально новой конструкции, в котором два идентичных потенциально биологически активных стирилхиназолина связаны посредством гибкого линкера (хиназолины типа **B**). Такая связь обеспечивает одновременно как целостность достаточно объемной молекулы, так и свободное взаиморасположение различных ее фрагментов, что может иметь важное значение в механизме оптимального взаимодействия между рецептором или ферментом и препаратом. В качестве линкеров нами выбраны ди-, тетра- и гексаметиленовые цепи, а также цепь 2,2'-замещенного диэтиламина. В последнем случае, присутствие в линкере центрального атома азота создает дополнительные возможности для образования водородной связи между молекулой и потенциальным рецептором. Для синтеза димерных производных 2-стирилхиназолинов нами использована та же синтетическая стратегия, основанная на взаимодействии (при совместном нагревании в ПФК) бензоксазина **19a** с диаминными компонентами в соотношении бензоксазин - амин /2:1/. Реакция с 1,2-диаминоэтаном привела к получению 3,3'-этан-1,4-диилбис(2-метилхиназолин-4(3Н)-она) (**30**), с 1,4-диаминобутаном – к 3,3'-бутан-1,4-диилбис(2-метилхиназолин-4(3Н)-ону) (**31**), с 1,6-диаминогексаном – 3,3'-гексан-1,6-диилбис(2-метилхиназолин-4(3Н)-ону) (**32**), а с N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином к получению 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]бис(2-метилхиназолин-4(3Н)-она) (**33**). Взаимодействием бис-производных **31-33** с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, в условиях кипячения в уксусном ангидриде, получены димерные 3,3'-бутан-1,4- (**34**) и гексан-1,6-диилбис[2-((E)-2-арилвинилхиназолин-4(3Н)-оны)] (**35**) и 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]бис[2-((E)-2-арилвинил]хиназолин-4(3Н)-он] (**36**) (схема 7):

Схема 7



30: $n = 0$; **31**, **34a,b**: $n = 1$; **32**, **35a-d**: $n = 2$; **34a,b**: $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**a**), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**б**); **35a-d**: $\text{R} = \text{Ph}$ (**a**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**б**), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**в**), пиридин-3-ил (**г**), тиофен-2-ил (**д**); **36a,b**: $\text{R} = \text{Ph}$ (**a**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**).

В ИК-спектрах всех 4-оксохиназолинов присутствуют характеристические полосы поглощения в интервале $1639-1697\text{ см}^{-1}$, принадлежащие карбонильной группе пиримидинового кольца хиназолина, а в области $1621\text{ см}^{-1}-1657\text{ см}^{-1}$ – полосы валентных колебаний C=C и C=N-связей гетероцикла. В N-ацетилпроизводных бис-хиназолинов **36a,б** отсутствуют полосы валентных колебаний NH-группы в области $3500-3300\text{ см}^{-1}$. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопий. Характерной особенностью спектров является наличие плоскости симметрии относительно центра линкера в соединениях **30-32**, **34a,б** и **35a-д**, что проявляется в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наложением сигналов симметричных групп.

В отличие от этого, в ацетамидах **36a,б** ввиду р-π-сопряжения связь углерод-азот имеет частично двойной характер, что приводит к заторможенному вращению вокруг нее ацетильной группы. В этом случае симметрия молекулы нарушается, вследствие чего все протоны метиленовых групп линкера становятся магнитнонеэквивалентными и в спектре ЯМР ^1H проявляются разными химическими сдвигами при температуре 303К. Повышение температуры от 303К до 373К сопровождается уменьшением разницы химических сдвигов CH_2 -групп попарно относительно центрального атома азота, однако окончательного слияния сигналов при температуре 373К не наблюдается. Сигнал метильной группы при 373К уширен ($\Delta\delta\ \frac{1}{2} \sim 6\text{ Гц}$), а при повышении температуры до 373К сужается до 1.5 Гц и сдвигается на 0.06 м.д. в слабое поле. Строение димера **32** доказано также с использованием РСА. Рентгеноструктурное исследование показало, что помимо основного соединения в кристаллической структуре также участвует молекула растворителя – диметилформамида. Поскольку в структуре молекула растворителя была многократно неупорядоченна, идентифицировать и уточнить структуру молекулы растворителя оказалось невозможным. В связи с этим, была использована программа SQUEEZE для вычета внедрения неупорядоченности в интенсивность дифракционных отражений. Структура молекулы соединения **32** представлена на рисунке 2.

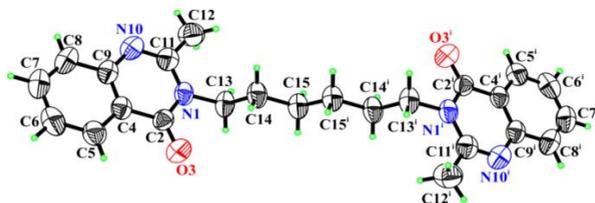


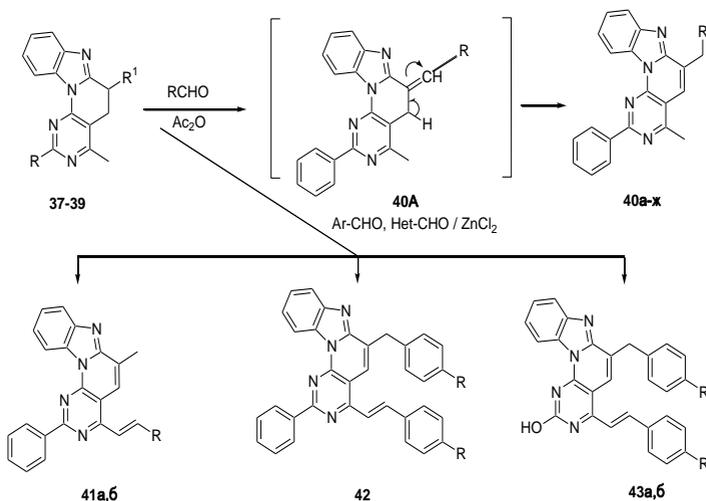
Рис. 2. Молекула 3,3'-гексан-1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3H)-она] (**32**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% - ной вероятностью. Код симметрии $I = (-x, -y, -z)$.

2.4. Синтез стирилпроизводных бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов

Описанные в литературе стирилпроизводные, как правило, включают арены и гетероарены, либо конденсированные бициклические системы на их основе. Из широкого ряда полициклических гетероциклов на базе пиримидина, наши исследования

сосредоточились на получении стирилпроизводных малоизученной тетрациклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина, сочетающей три биологически активных блока: бензимидазол, пиридин и пиримидин, каждый из которых является фармакофором и находит широкое применение в медицинской химии. Введение в полициклические гетероциклические соединения протяженной системы конъюгированных π -связей перспективно, поскольку такие соединения, содержащие сопряженные этиленовые или арильные линкеры, представляют интерес как в плане их биомедицинского применения (биоактивность и возможность использования в качестве биомаркеров), так и в качестве органических полупроводников. Бензо-[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин относится к числу π -дефицитных гетероциклов, поскольку образован комбинацией трех π -дефицитных гетероциклов: бензимидазола, пиридина и пиримидина, а также содержит узловой атом азота, способствующий усилению π -дефицитности всей системы. Поэтому ожидалось, что метильная группа, входящая в такую молекулу должна проявлять достаточную кислотность и способность к конденсации с электрофильными реагентами, в частности, альдегидами, по типу реакции Клайзена, с образованием системы конъюгированных π -связей. Нами изучены реакции 4-метил- и (RS)-4,6-диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов (**37** и **38**), а также 4-метил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ола (**39**) с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в различных экспериментальных условиях. Полученные результаты представлены на схеме 8:

Схема 8



37: $R = Ph$, $R^1 = H$; **38**: $R = Ph$, $R^1 = Me$; **39**: $R = OH$, $R^1 = H$; **40a-ж**: $R = Ph$ (**а**), 2-АсО-нафталин-1-ил (**б**), 2,4- $Cl_2C_6H_3$ (**в**), 4- $MeOC_6H_4$ (**г**), $CH=CHC_6H_5$ (**д**), 4-($OCH_2C_6H_5$) C_6H_4 (**е**), тиофен-2-ил (**ж**); **41a,б**: $R = 4-NO_2C_6H_5$ (**а**), 4- ClC_6H_5 (**б**); **42**: $R = 4-NO_2$; **43a,б**: $R = 4-NO_2$ (**а**), 4- Cl (**б**).

Вначале нами были выбраны условия, в которых, как мы выяснили, 4-метильная группа кольца пиримидина не вступает в реакцию, а именно кипячение исходных соединений в среде уксусного ангидрида, который выполняет роль растворителя, катализатора и агента, связывающего выделяющуюся в результате реакции воду. Установлено, что в указанных условиях, даже с использованием двукратного количества ароматического альдегида, реакция 4-метилпроизводного **37** протекает исключительно по метиленовой группе пиридинового фрагмента, находящейся в α -положении к кольцу бензимидазольного фрагмента тетрацикла. Образовавшееся в ходе реакции 6-бензильденное производное **40А** претерпевает 1,3-прототропный сдвиг, возможно, промотируемый ацетат-анионом, результатом чего становится смещение двойной связи из экзоциклического положения в кольцо и образование 6-арил-(гетерил)-4-метилпроизводных **40а-ж**. Отмеченный ход реакции подтвержден спектроскопией ЯМР ^1H соединения **40е**. В пользу внутрициклического положения двойной связи свидетельствуют два факта: величина химического сдвига олефинового протона H^5 (7.87 м.д.), что характерно для ароматических протонов, а не олефиновой двойной связи, а также то, что для этого протона наблюдается ЯЭО с протонами как метиленовой, так и метильной групп, причем с метильной группой этот эффект выражен сильнее. И наконец, строение бензилпроизводного **40а** доказано методом РСА (рис. 3, 4).

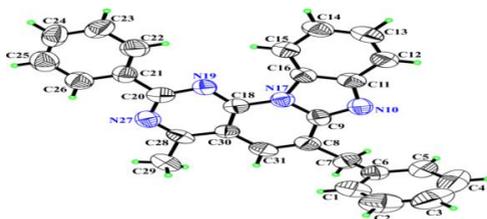


Рис. 3. Молекула 6-бензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**40а**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% -ной вероятностью.

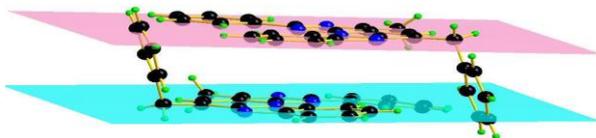


Рис. 4. Пара молекул 6-бензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**40а**), связанные посредством ароматических взаимодействий. В 3D упаковке пары молекул связаны между собой посредством ароматических (или π - π -взаимодействий) и почти параллельны друг другу, дистанция между плоскостями в среднем 3,4Å.

Отметим, что в реакции с 2-гидрокси-1-нафтальдегидом одновременно с конденсацией протекает и ацетилирование с образованием 2-ацетоксипроизводного **40б**. В результате изомеризации образуется протяженная цепь сопряжения с 16 π -электронным контуром, охватывающая четыре ядра, что делает весь процесс энергетически выгодным. Отметим, что растворы тетрациклов **40** обладают сильной флуоресценцией.

(*RS*)-4,6-Диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидин (**38**), в котором активное положение 6 блокировано метильной группой, не конденсируется с ароматическими и гетероциклическими альдегидами при кипячении в уксусном ангидриде, но гладко образует соответствующие 4-стирилпроизводные **41а,б** при совместном нагревании реагентов в присутствии $ZnCl_2$. Указанная конденсация сопровождается протекающим одновременно дегидрированием-ароматизацией с образованием цепи π -сопряжения, охватывающей 4 кольца. 4-Метил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ол (**39**) при кипячении в уксусном ангидриде с ароматическими и гетероциклическими альдегидами также не реагирует. Для получения аддукта бисконденсации 2-фенил-4,6-бисстирилпроизводного **42** исходный тетрацикл **37** нагревают с 4-нитробензальдегидом в присутствии $ZnCl_2$. Аналогичным образом реагирует 2-гидроксипроизводное **39**, приводя к образованию бисстирилпроизводных **43а,б**. Таким образом, метильная группа в положении 4 цикла и метиленовая группа в положении 6 бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]-пиридо[2,3-d]пиримидина **37** неравноценны и реагируют с ароматическими альдегидами в различных условиях. Метиленовая группа в положении 6 кольца, как более реакционноспособная, конденсируется с альдегидами в относительно мягких условиях, при кипячении в уксусном ангидриде, в то время как метильная группа в положении 4 гетероцикла вступает в реакцию лишь в условиях сплавления с альдегидами в присутствии $ZnCl_2$. Такая дифференциация хода реакции от регионарности, создает широкие возможности для последовательного и направленного введения заместителей в тетрациклическое кольцо, путем проведения конденсации сначала с одним альдегидом, то есть введя заместитель в положение 6 кольца и далее последующей конденсацией полученного соединения с иным альдегидом в условиях совместного сплавления. Такие синтезы могут стать инструментом для целенаправленного и планируемого создания библиотек полициклических азагетероциклов.

3. Биологические свойства синтезированных соединений

Большинство синтезированных соединений подвергнута биологическим испытаниям. Для изученных соединений полученные экспериментальные данные по биологической активности сопоставлялись с коэффициентом распределения $\log P$, рассчитанным с использованием программы ACDLogP (пакет ACD/Labs). Биологические испытания синтезированных соединений проводились в „Лаборатории химиотерапии” и в „Лаборатории психофармакологии” Института тонкой органической химии им. А. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены в отношении штаммов грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p и *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55), контрольный препарат – фуразолидон. Оценка эффективности по диаметру зоны ингибирования: 1-14 мм – слабая активность, 15-18

мм – умеренная и 19 мм и выше – выраженная активность, фуразолидон – 24-25 мм; МИК = 31.2 мкг/мл.

Антимоноаминоксидазные свойства соединений изучались по их влиянию на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (МАО) мозга *in vitro*. В качестве препарата сравнения использован известный лекарственный препарат из группы ингибиторов моноаминоксидазы – индопан.

3.1. Антибактериальные свойства некоторых синтезированных соединений

Установлено, что изученные пиримидины и их стирилпроизводные проявляют слабые антибактериальные свойства в отношении всех тест-штаммов, причем введение стирильной группы оказывает слабый и неоднозначный эффект. Вместе с тем, можно отметить, что, за исключением 5-изоамильного производного **4г** и 5-(2,4-диметил)бензильного производного **4ж**, пиримидины с алкильными заместителями в положении 5 пиримидинового кольца более активны, чем с замещенными бензильными группами в этом же положении.

Большинство стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидинов обладают слабой антибактериальной активностью в отношении всех использованных штаммов и лишь 4-нитропроизводное – несколько более выраженным, имея при этом наиболее низкое значение $\log P$ в данном ряду. В ряду замещенных 6-иод-3-фенэтилхиназолинов слабая антибактериальная активность обнаружена только у производного N-пропилизатина **23з**, такую же слабую активность проявляют хиназолины с 4-NMe₂-фенильной группой, замещенным пиразолом, остатком сульфонамида в положении 3 кольца (соединения **22**, **24а,б**, **25б**, **29**) и 2-(5-нитро-2-фурил)-1-этилпроизводное **28**.

Среди бис-производных хиназолинов, 3,3'-бутан-1,4-диил- (**31**) и гексан-1,6-диил-бис[(2-метилхиназолин)-4(3H)-оны (**32**) проявляют некоторое антибактериальное действие, которое практически исчезает при введении 2-(2-арилвинильных) групп в случае линкера с 4-мя метиленовыми группами (соединения **34а,б**) и не изменяется в случае с 6-ю метиленовыми группами (соединения **35а**, **35г**). Вместе с тем, переход от алифатических линкеров к азотсодержащему сопровождается появлением у соединения **36б** заметных антибактериальных свойств. Тетрациклические стирилпроизводные **40а,в,г**, **41а,б**, **42**, **43а,б** оказались абсолютно лишены антибактериальных свойств, что, по-видимому, объясняется малой растворимостью полициклических соединений и связанным с этим слабым проникновением через бактериальную стенку.

3.2. Антимоноаминоксидазные и симпатолитические свойства некоторых синтезированных соединений

Согласно полученным данным, отдельные стирилпроизводные пиримидинов в концентрации 1 мкмоль/мл обладают умеренной (56-74%) антиМАО-азной активностью, а в ряду 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидин-4-онов, хиназолинов и бис-хиназолинов только отдельные производные проявили умеренные антимоноаминоксидазные свойства. Вместе с тем, в последнем ряду 3-(4-диметиламино)фе-

нильное производное **23г** проявляет антимоноаминоксидазное действие, сравнимое с индопаном (торможение фермента на 82%). Умеренное антиМАО-азное действие (торможение фермента на 60-63%) обнаружили отдельные стирилпроизводные дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов (соответственно, соединения **40г**, **41б**). Отметим, что в исследованных рядах соединений не отмечена корреляция между антибактериальной и антимоноаминоксидазной активностями и рассчитанным коэффициентом липофильности.

ВЫВОДЫ

1. На примере различных метилпиримидинов (включая моно-, би- и тетрациклические системы, а также аннелированные соединения с мостиковым атомом азота) показан общий характер взаимодействия с ароматическими и гетероароматическими альдегидами и приемлемость реакций для синтеза различных пиримидинсодержащих азагетероциклических соединений с протяженной системой π -сопряжения.
2. Установлена региоселективность конденсации 2,4-диметилпиримидинов с карбонильными соединениями. Показано, что взаимодействие замещенных 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинов с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, а также 1-алкилизатином приводит исключительно к конденсации по метильной группе положения 2 и образованию соответствующих 2-[(*E*)-2-арил(гетарил)-1-этинил]-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинов.
3. Разработаны пути синтеза ранее неописанных бис-хиназолинов, связанных гибкими линкерами из двух, четырех, шести метиленовых групп и остатком 2,2'-диэтиламина, и на их основе впервые осуществлен синтез бис-стирилпроизводных.
4. Разработан метод синтеза конденсированных бициклических пиримидиновых систем на базе пиридо[1,2-а]пиримидина и хиназолина, сочетающих протяженную систему π -сопряжения и фармакофорные группы в боковой цепи.
- 5*. Впервые в качестве синтонов для конструирования полициклических азагетероциклов с протяженной цепью π -сопряжения предложены тетрациклические системы, включающие пиримидиновое кольцо с мостиковым атомом азота. Изучена региоселективность реакций ароматических и гетероциклических альдегидов с 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинами, содержащими химически активные метильные группы и метиленовый фрагмент.
- * Установлено, что реакция 4-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина протекает исключительно по метиленовой группе пиридинового фрагмента и сопровождается 1,3-прототропным сдвигом, результатом которого является перемещение двойной связи из экзоциклического положения в кольцо и образование 6-арилметил(гетарил)-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов.
6. Показано, что (*RS*)-4,6-диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин, в котором активное положение 6 заблокировано метильной группой, не конденсируется с ароматическими и гетероциклическими альдегидами при кипячении в уксусном ангидриде, но гладко образует соответствующие 4-стирилпроизводные при совместном нагревании реагентов в присутствии $ZnCl_2$.

7. Выявлен ряд соединений с антибактериальной, антимоноаминоксидазной и симпатолитической активностью. Показано, что 6-иодо-2-[(E)-2-(4-диметиламинофенил)-1-этинил]-3-фенэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинон проявляет заметное антимоноаминоксидазное действие, а N,N-бис[2-[2-[(E)-2-(4-нитрофенил)винил]-4-оксохиназолин-3(4H)-ил]этил]ацетамид – выраженную антибактериальную активность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Гукасян Г. Т. Гетероциклические соединения с узловым атомом азота. Синтез 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина. Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, № 3, с. 412-416.
2. Ghukasyan G., Harutyunyan A., Hayrapetyan S., Danagulyan G. New styryl derivatives of pyrimidine and bicyclic condensed pyrimidines with the nodal nitrogen atom. IV International Scientific Conference of Young Researchers. Yerevan, 2017, p. 125-126.
3. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Данагулян Г. Г. Синтезы стирил производных пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов. Материалы конференции V Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) „Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Ереван, 2017, с. 57.
4. Бояхчян А. П., Григорян А. А., Гукасян Г. Т., Данагулян А. Г., Данагулян Г. Г. Синтез и исследование новых конденсированных азоло[1,5-а]пиримидинов. Материалы конференции V Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) „Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии”. Ереван, 2017, с. 58.
5. Арутюнян А. А., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Гукасян Г. Т., Данагулян Г. Г. Замещенные 2-[(2-арил)-1-этинил]пиримидин-6-оны: синтез и строение. ЖОрХ, 2018, т. 54, вып. 4, с. 612-619.
6. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Паносян Г. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Данагулян Г. Г. Синтез и строение новых замещенных пиримидинов с ненасыщенной боковой цепью. ЖОрХ, 2018, т. 54, вып. 5, с. 766-770.
7. Гукасян Г. Т., Арутюнян А. А., Данагулян Г. Г. Новые стирилпроизводные пиримидинов и бициклических конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота. Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, № 1-2, с. 173-180.
8. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Паносян Г. А., Данагулян Г. Г. Новые гибкие структуры на основе бис-стирилхиназолинов. Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, № 1-2, с. 249-253.
9. Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т., Данагулян Г. Г. π -Протяженные системы на основе полициклических конденсированных пиримидинов. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ „От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”. Пермь, 2018, с. 69-71.
10. Данагулян Г. Г., Арутюнян А. А., Гукасян Г. Т. Синтез 2-стирилпроизводных замещенных хиназолинов. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ „От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”. Пермь, 2018, с. 103-105.

ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ ԳՈՀԱՐ ՏԻԳՐԱՆԻ

ՄՏԻՐԻԼ ԱՇՏԱՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ ԿԱՄՐՁԱԿԱՅԻՆ ԱԶՈՏԻ ԱՏՈՍ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ՄԵԹՐԻԼ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Ուսումնասիրվել է մոնո-, դի- և տետրացիկլիկ ազահետերոցիկլերում մեթիլ խմբի և արիլ(հետերիլ)ալդեհիդների, 1-ալկիլինդոլին-2,3-դիոնների միջև կոնդենսման ռեակցիան: Հաստատվել է, որ 5-ալկիլ(արիլմեթիլ)-2,4-դիմեթիլ-1,6-դի-հիդրո-6-պիրիմիդինոնները, որոնցում առկա է միայն մեկ կարբոնիլային խումբ, հեշտությամբ կոնդենսվում են արոմատիկ ալդեհիդների, 2-քլորիսինոլին-3-կարբալդեհիդի և 1-մեթիլիզատինների հետ $ZnCl_2$ -ի ներկայությամբ համատեղ հալեցմամբ:

Ուսումնասիրվել են տեղակալված 2,7-դիմեթիլպիրազոլո[1,5-ա]պիրիմիդիններում, պիրիդոլ[1,2-ա]պիրիմիդիններում, խինազոլիններում և բենզո[4',5']-իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-d]պիրիմիդիններում մեթիլ խմբերի ռեակցիաները արոմատիկ, հետերոցիկլիկ ալդեհիդների և 1-պրոպիլիզատինի հետ: Հաստատվել է, որ պիրազոլային օղակի առկայությունը պիրազոլո[1,5-ա]պիրիմիդինում նվազեցնում է մեթիլ խմբի թթվայնությունը: Ուսումնասիրվել է նաև 2,7-դիմեթիլպիրազոլո[1,5-ա]պիրիմիդին-5-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերի ռեակցիան արոմատիկ և հետերիլ ալդեհիդների հետ տարբեր պայմաններում: Նշված էթիլ էսթերի և 4-նիտրոբենզալդեհիդի կոնդենսման արդյունքում ստացված արգասիքի (որպես 7-ստիրիլածանցյալ) կառուցվածքը հաստատվել է համաձայն տարրական անալիզի և քրոմատոսպեկտրաչափության տվյալների հիման վրա:

Ցույց է տրվել, որ 4H-պիրիդոլ[1,2-ա]պիրիմիդին-4-ոնի էլեկտրոնապակաստրոպային համակարգի 2-մեթիլ խմբի հաշվին բավական հեշտ տեղի է ունենում կոնդենսում արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ալդեհիդների հետ՝ նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ, որն հանգեցնում է 2-(E)-2-արիլ(հետերիլ)-1-էթենիլ-4H-պիրիդոլ[1,2-ա]պիրիմիդին-4-ոնների առաջացմանը:

Ուսումնասիրվել է 3-տեղակալված-2-մեթիլխինազոլին-4(3H)-ոնների 2-մեթիլ խմբի ռեակցիան արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ալդեհիդների հետ: 2-Մեթիլ-4H-3,1-բենզոքսազինի և 6-յոդ-2-մեթիլ-4H-3,1-բենզոքսազինի փոխազդեցությամբ ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ամինների հետ՝ ըստ Նիմենտովսկու ռեակցիայի, սինթեզվել են նոր 3-տեղակալված-2-մեթիլխինազոլին-4(3H)-ոններ և վերջիններին 6-յոդ ածանցյալները: Նման ռեակցիան 2:1 մոլային հարաբերությամբ վերցված 2-մեթիլ-4H-3,1-բենզոքսազինի և 1,2-դիամինոէթանի, 1,4-դիամինոբութանի, 1,6-դիամինոհեքսանի և N-(2-ամինոէթիլ)էթան-1,2-դիամինի հետ բերում է 3,3'-բիսխինազոլինների առաջացմանը:

Ցույց է տրվել, որ խինազոլինի ածանցյալներում 2-մեթիլ խումբը հեշտությամբ փոխազդեցության մեջ է մտնում արոմատիկ, հետերոցիկլիկ ալդեհիդների և 1-պրոպիլիզատինի հետ՝ բերելով համապատասխան ստիրիլ ածանցյալների

առաջացման: Նշված ռեակցիայի մեջ մտնում են նաև 3,3'-բիսպինազոլինները՝ քացախաթթվի անհիդրիդի միջավայրում:

Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է անելացված երեք π -դիֆիցիտային հետերոցիկլերից՝ բենզիմիդազոլ, պիրիդին և պիրիմիդին, բաղկացած հետերոցիկլիկ համակարգի բենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդինի՝ ածանցյալների (4-մեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդին, 4-մեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդին-2-ոլ և (RS)-4,6-դիմեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդին) ռեակցիան արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ալդեհիդների հետ: Հաստատվել է, որ բենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդինի ածանցյալները կոնդենսվում են արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ալդեհիդների հետ տարբեր պայմաններում (եռացում քացախաթթվի անհիդրիդում կամ տաքացում $ZnCl_2$ -ի ներկայությամբ): Ցույց է տրվել 4-մեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդինում մեթիլենային խմբի բարձր ռեակցիոնունակությունը՝ համեմատած մեթիլ խմբի հետ և ռեակցիայի սելեկտիվ իրականացման հնարավորությունը ըստ մեթիլենային խմբի: Հաստատվել է, որ 4-մեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդինի և արոմատիկ, հետերոցիկլիկ ալդեհիդների կոնդենսումը քացախաթթվի անհիդրիդի միջավայրում ընթանում է բացառապես մեթիլենային խմբի հաշվին և ուղեկցվում է 1,3-պրոտոտրոպ տեղաշարժով, որի արդյունքում առաջանում են 6-արիլ(հետերիլ)մեթիլ ածանցյալներ:

Հակաբակտերիալ և հակամոնամինոքսիդազային (հակաՄԱՕ-ազային) հատկությունների ուսումնասիրությունների հիման վրա գտնվել են որոշակի օրինակափոխություններ կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև: Հաստատվել է, որ ուսումնասիրված պիրիմիդինները և վերջիններիս ստիրիլ-ածանցյալները ցուցաբերում են թույլ հակաբակտերալ հատկություններ բոլոր տիպի շտամների նկատմամբ: Պիրիդոլ[1,2-ա]պիրիմիդինի, 6-յոդֆենետիլիսինազոլինների, ինչպես նաև 4-NMe₂-ֆենիլային, պիրազոլային, սուլֆամիդային տեղակալիչներ պարունակող խինազոլինների ու 2-(5-նիտրո)-2-ֆուրանային մնացորդ պարունակող խինազոլինի ստիրիլածանցյալների մեծամասնությունը ցուցաբերում է թույլ հակաբակտերիալ հատկություններ բոլոր շտամների նկատմամբ և չափավոր հակաՄԱՕ-ազային ակտիվություն: Բենզոլ[4,5']իմիդազոլ[2',1':6,1]պիրիդոլ[2,3-դ]պիրիմիդինի ածանցյալները բացարձակապես զուրկ էին հակաբակտերիալ հատկություններից, որն, ըստ երևույթին, կարելի է բացատրել պոլիցիկլիկ միացությունների վատ լուծելիությամբ, ինչն էլ իր հերթին դժվարեցնում է ներթափացումը բակտերալ պատով:

Հաստատվել է, որ 2-[(E)-2-(4-դիմեթիլամինոֆենիլ)-1-էթենիլ]-6-յոդ-3-ֆենետիլ-3,4-դիհիդրո-4-խինազոլինոնը 1 մկմոլ/մլ կոնցենտրացիայի դեպքում ցուցաբերում է արտահայտված հակաՄԱՕ ակտիվություն, արգելակելով ֆերմենտի ակտիվությունը 82%-ով, իսկ ստուգիչ պրեպարատ ինդոպանը՝ 86%-ով:

GHUKASYAN GOHAR TIGRAN

STUDY OF SYNTHESIS OF STYRYL DERIVATIVES ON THE BASIS OF CONDENSED METHYLPYRIMIDINES WITH BRIDGE NITROGEN

ATOM

SUMMARY

The reactions of the methyl group of mono-, di-, and tetracyclic azaheterocycles, with aryl(hetaryl)aldehydes and 1-alkylindoline-2,3-diones, are studied. It has been established that 5-alkyl(arylmethyl)-2,4-dimethyl-1,6-dihydro-6-pyrimidines, in which there is only one carbonyl group, easily condense with aromatic aldehydes, 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde and 1-methylisatin at co-heated in the presence of $ZnCl_2$.

Studied the reaction of methyl group of substituted 2,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines, pyrido[1,2-a]pyrimidines, quinazolines, and benzo-[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidines with aromatic and heterocyclic aldehydes and 1-propylisatin.

It was established that the presence of a pyrazole ring in pyrazolo[1,5-a]pyrimidine reduces the acidity of the methyl group. Interaction reactions of ethyl ester of 2,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-5-carboxylic acid with aromatic and heterocyclic aldehydes under various experimental conditions are studied.

Concerning, structure of the condensation product of ethyl ester of 2,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-5-carboxylic acid with 4-nitrobenzaldehyde in methanol in the presence of sodium methylate as a 7-styryl derivative, it was proposed on the basis of elemental analysis data and chrom-mass spectrometry.

The 2-methyl group of the electron-deficient 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one ring smoothly condenses with aromatic and heterocyclic aldehydes in the presence of sodium methoxide with the formation of 2-[(E)-2-aryl(hetaryl)-1-ethenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones has been shown.

The reactions of the 2-methyl group of 3-substituted-2-methylquinazolin-4(3H)-ones with aromatic and heterocyclic aldehydes have been studied. The interaction of 2-methyl-4H-3,1-benzoxazine and 6-iodine-2-methyl-4H-3,1-benzoxazine with aliphatic, aromatic and heterocyclic amines by the reaction of Nymentovsky new 3-substituted-2-methylquinazolin-4(3H)-ones and their 6-iodine derivatives were synthesized.

A similar reaction of 2-methyl-4H-3,1-benzoxazine with half molar amounts of 1,2-diaminoethane, 1,4-diaminobutane, 1,6-diaminohexane and N-(2-aminoethyl)ethane-1,2-diamine leads to 3,3'-bis-quinazolines. It has been

shown that the 2-methyl group of quinazoline derivatives readily condenses with aromatic and heterocyclic aldehydes and 1-propylisatin leads to the formation of the corresponding styryl derivatives. 3,3'-Bis-quinazolines enter into a similar reaction with aromatic and heterocyclic aldehydes in the environment of acetic anhydride.

Study the reaction of derivatives of the heterocyclic system benzo[4',5']-imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine, formed by annelation of three π -deficient heterocycles: benzimidazole, pyridine and pyrimidine, 4-methyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine, 4-methyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ole and (*RS*)-4,6-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine with aromatic and heterocyclic aldehydes.

Benzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives condense with aromatic and heterocyclic aldehydes under various conditions (boiling compounds in acetic anhydride or heated in the presence of $ZnCl_2$) have been established. Demonstrated the high reactivity of the methylene group compared with methyl in 4-methyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine and showed the possibility of selectively carrying out the reaction on the methylene group.

The condensation process of 4-methyl-2-phenylbenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine with aromatic and heterocyclic aldehyde in acetic anhydride proceed exclusively through the methylene group and is accompanied by a 1,3-prototropic shift forming 6-aryl(hetaryl)methyl derivatives.

Study of antibacterial and antimonoamine oxidase properties of the synthesized compounds allowed to establish certain patterns between the structure and biological activity. It was established that the studied pyrimidines and their styryl derivatives exhibit weak antibacterial properties in relation to all test strains.

Most styryl derivatives of pyrido[1,2-a]pyrimidines, 6-iodophenethyl-quinazolines, substituted quinazolines with 4-NMe₂-phenyl group, pyrazole, sulfonamide residue and 2-(5-nitro)-2-furan also exhibit weak antibacterial properties in a relationship all test strains and moderate antimonoamine oxidase action.

Benzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives were completely devoid of antibacterial properties, what apparently due to the low solubility of polycyclic compounds and associated with this weak penetration through the bacterial wall.

Found that 2-[(*E*)-2-(4-dimethylaminophenyl)-1-ethenyl]-6-iodo-3-phenethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone at a concentration of 1 mcmol/ml possesses pronounced anti-monoamine oxidase activity, inhibiting enzyme activity by 82%, control drug indopan – 86%.