

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.853.7'857.3/7

## СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ 1,4,6-ТРИАМІНО-1,2-ДИГІДРО-2-ПІРИМІДИНТІОНУ

О.В.Колесников, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, Х.М.Канаан

Національний фармацевтичний університет

**Синтезовано та охарактеризовано ряд раніше не описаних конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4,6-триаміно-1,2-дигідро-2-піримідинтіону — потенційних біологічно активних сполук.**

Похідні піримідину знайшли широке застосування в медичній практиці [1, 11, 15, 16]. Проведений нами літературний огляд показав, що похідні піримідину і сьогодні є об'єктами інтенсивних досліджень. В основному роботи проводяться за двома напрямками: це синтез нових похідних піримідину з різноманітними замісниками в ядрі та створення нових гетероциклічних систем на основі піримідину. До другого напрямку відноситься синтез пуринів за класичним методом, що полягає у взаємодії 4,5-діамінопіримідинів з карбонільними сполуками [4, 5, 7, 10, 12]. На основі 1,6 діамінопіримідинів та 1,2-дикарбонільних сполук отримані відповідні піримідинотриазинові структури, які виявили різноманітну біологічну активність [8, 9, 14, 17]. Велика кількість робіт присвячена синтезу піримідооксазинів на основі 5-амінооротової кислоти [2, 3, 6]. Нові конденсовані сполуки утворюються при алкілуванні 1,3 та 1,4-дигалогеновуглеводнями похідних піримідину, реакція перебігає за участю циклічних атомів азоту [13].

Ми здійснили синтез нових конденсованих гетероциклічних систем на основі 1, 4, 6-триаміно-1Н-піримідин-2-тіону (3) (схема синтезу конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4,6-триаміно-1,2-дигідро-2-піримідинтіону). Препаративним методом синтезу сполуки (3) є конденсація тіосемікарбазиду з малонодинітрилом у присутності етилату натрію, вихід становив 34% [18-20]. При збільшенні часу проведення реакції з 8 до 16 годин та заміні етилату натрію на метилат вихід збільшується до 70%.

При взаємодії триамінопіримідину (3) з сечовиною, тіофосеном, альдегідами або кетонами утворюються відповідні триазолопіримідини (4, 5, 13а-д). У результаті реакції триамінопіримідину (3) з хлорангідридами моноефірів дикарбонових кислот були одержані конденсовані структури (9-11), синтезовані без виділення проміжних продуктів (7а-д, 8а-д).

Піримідинтриазинові структури були отримані при взаємодії триамінопіримідину (3) з 1,2-дикарбонільними речовинами, у разі взаємодії з діетил-оксолатом утворюється речовина (14), а при взаємодії з діацетилом — речовина (16). Триазинопіримідин (14) реагує з о-фенілендіаміном, утворюючи тетрациклічну конденсовану речовину (15), а реакція з тіосемікарбазидом приводить до утворення трициклічної речовини (17).

Будова синтезованих сполук була доведена за допомогою елементного аналізу та інструментальних методів (табл. 1 та 2), ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M 80" в таблетках КВг; в ІЧ спектрах синтезованих сполук містяться характеристичні смуги поглинання ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3100-3300 (NH), 1720 (C=O). ЕСП вимірювали на спектрофотометрі "Specord M 40" у розчині  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . ПМР спектри знімали при частоті 400 МГц. Дані елементного аналізу на вміст відповідають вирахованим.

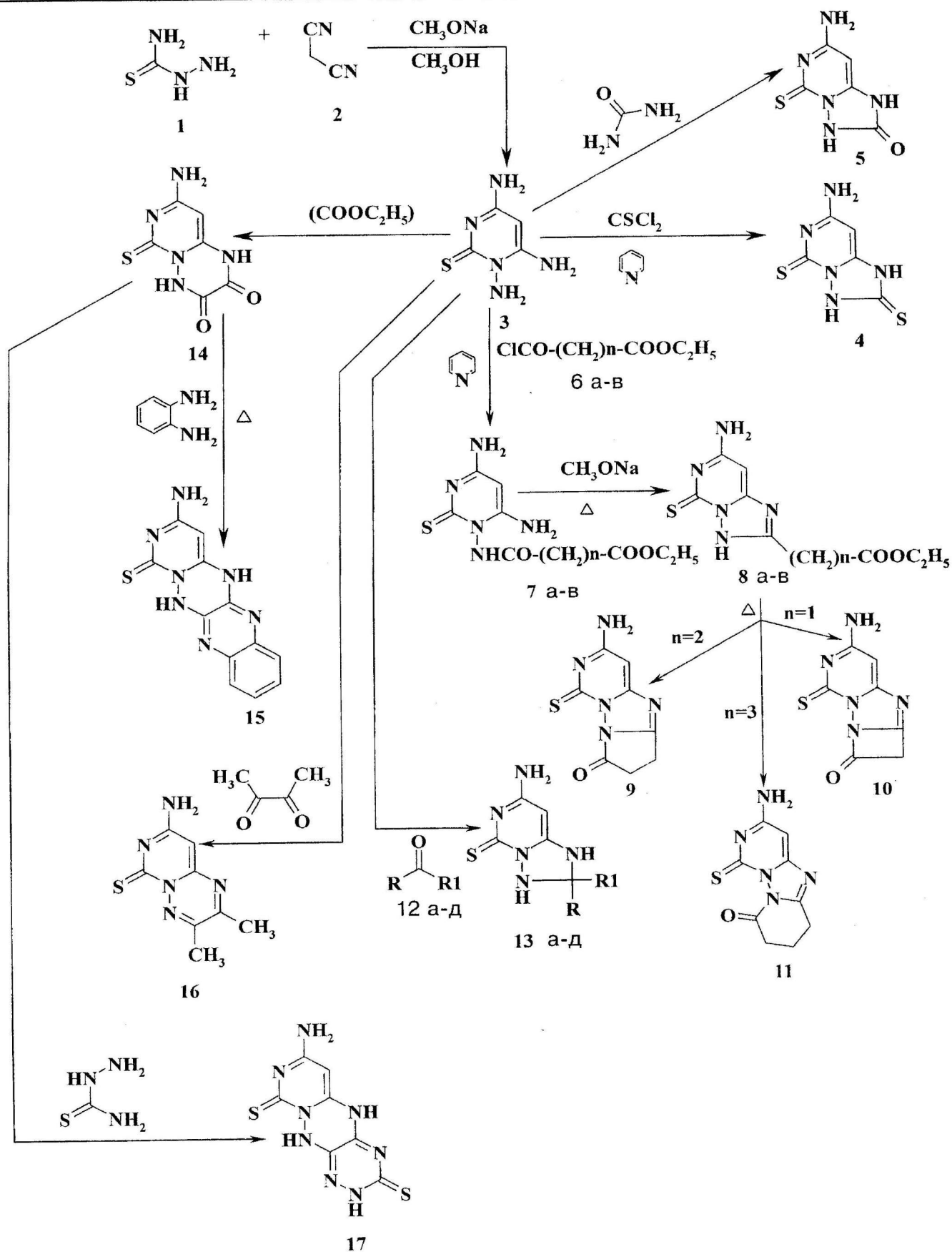
### Експериментальна частина

Сполука 1, 4, 6-триаміно-1Н-піримідин-2-тіон була отримана раніше за методикою роботи [14-16].

**Синтез 7-аміно-1,2,3,5-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-2,5-дитіону (4).**

До розчину 0,01 Моль сполуки (3) в спирт додають 0,01 Моль піридину і 0,01 Моль тіофосгену по краплях, охолоджують, залишають на ніч до виділення красивих білих кульок.

**Синтез 7-аміно-5-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-2-ону (5).**



Де:  $n = 1$  (а);  $2$  (б);  $3$  (в).

$R$  та  $R1 = H$  та  $H$  (а);  $\text{CH}_3$  та  $H$  (б);  $\text{Ar}$  та  $H$  (в);  $\text{CH}_3$  та  $\text{CH}_3$  (г);  $\text{Ar}$  та  $\text{CH}_3$  (д).

Схема. Синтез конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4,6-триаміно-1,2-дигідро-2-піримідиніону.

Таблиця 1

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| № сполуки | Знайдено, % |      |       | Брутто-формула  | Вирахувано, % |      |       |
|-----------|-------------|------|-------|---|---------------|------|-------|
|           | C           | H    | N     |   | C             | H    | N     |
| 4         | 30,16       | 2,57 | 35,32 | C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>     | 30,14         | 2,53 | 35,15 |
| 5         | 32,67       | 2,70 | 38,28 | C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 32,78         | 2,75 | 38,23 |
| 7a        | 39,90       | 4,75 | 25,88 | C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S  | 39,85         | 4,83 | 25,81 |
| 7б        | 42,16       | 5,36 | 24,56 | C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 42,10         | 5,30 | 24,55 |
| 7в        | 44,16       | 5,77 | 23,46 | C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 44,14         | 5,72 | 23,40 |
| 8a        | 42,66       | 4,37 | 27,69 | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S  | 42,68         | 4,38 | 27,65 |
| 8б        | 44,90       | 4,93 | 26,23 | C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 44,93         | 4,90 | 26,20 |
| 8в        | 46,93       | 5,34 | 24,88 | C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 46,96         | 5,37 | 24,89 |
| 9         | 43,44       | 3,16 | 31,66 | C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 43,43         | 3,19 | 31,66 |
| 10        | 40,56       | 2,47 | 33,85 | C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 40,58         | 2,43 | 33,80 |
| 11        | 47,80       | 5,29 | 27,89 | C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> OS               | 47,79         | 5,21 | 27,87 |
| 13a       | 35,43       | 4,15 | 41,35 | C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S                  | 35,49         | 4,17 | 41,39 |
| 13б       | 39,32       | 4,93 | 38,24 | C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S                  | 39,33         | 4,95 | 38,22 |
| 13в       | 53,85       | 4,56 | 28,57 | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S                | 53,86         | 4,52 | 28,55 |
| 13г       | 42,64       | 5,64 | 35,53 | C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S                 | 42,62         | 5,62 | 35,50 |
| 13д       | 63,53       | 4,75 | 21,76 | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S                | 63,53         | 4,70 | 21,79 |
| 14        | 34,15       | 2,44 | 33,12 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S   | 34,12         | 2,39 | 33,16 |
| 15        | 50,85       | 3,22 | 34,62 | C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> S                 | 50,87         | 3,20 | 34,61 |
| 16        | 46,38       | 4,40 | 33,80 | C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S                  | 46,36         | 4,38 | 33,79 |
| 17        | 31,54       | 2,23 | 42,10 | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>8</sub> S <sub>2</sub>     | 31,57         | 2,27 | 42,08 |

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

| Сполука | Вихід, % | Брутто-формула  | Т. пл, °C |
|---------|----------|---|-----------|
| 3       | 55       | C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S                  | 292       |
| 4       | 77       | C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>     | 280       |
| 5       | 54       | C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 272       |
| 6       | 70       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S   | 274       |
| 7a      | 67       | C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S  | 296       |
| 7б      | 43       | C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 268       |
| 7в      | 54       | C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 269       |
| 8a      | 56       | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S  | 284       |
| 8б      | 58       | C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 291       |
| 8в      | 45       | C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S | 250       |
| 9       | 67       | C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 275       |
| 10      | 34       | C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 274       |
| 11      | 54       | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> OS                 | 262       |
| 12      | 56       | C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S                  | 287       |
| 13      | 60       | C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> S                 | >300      |
| 14a     | 63       | C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S                  | 257       |

При кип'ятінні сечовини протягом 2 годин з розчином сполуки (3) в спиртовому розчині утворюється сполука жовтуватого кольору (5).

**Синтез 8-аміно-6-тіоксо-1,3,4,6-тетрагідро-2Н-піримідо[1,6-б][1,2,4]триазин-2,3-діону (14).**

До розчину 0,01 Моль сполуки (3) у спирт додаємо 0,015 Моль діетилхлоридату та нагріваємо на масляній бані протягом 16 годин, залишаємо, за ніч виділяється пухкий білий осад.

**Синтез 3-аміно-5,12-дигідро-1Н-піримідо[1',6':2,3][1,2,4]триазино[5,6- b]хіноксалін-1-тіону (15).**

Нагріваємо до розчинення 0,01 Моль сполуки (6) в ДМФА, додаємо 0,018 Моль о-фенілендіаміну та нагріваємо реакційну суміш протягом 72-х годин, утворюється коричневий мілкий осад.

**Синтез 8-аміно-2,3-диметил-6Н-піримідо[1,6-б][1,2,4]триазин-6-тіону (16).**

До 0,01 Моль сполуки (3), розчиненої у ДМФА, додаємо по краплях 0,015 Моль бутандіону-2,3 (діацетилю), нагріваємо суміш протягом 15 хвилин, випадає яскраво жовтий осад із зеленою флюоресценцією.

**Синтез 7-аміно-2,2-R,R<sub>1</sub>-1,2,3,5-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-тіонів (13 а-д).**

Нагріваємо на масляній бані розчин 0,01 Моль сполуки (3) у спирт з відповідним карбонільним

реагентом (12 а-д) у кількості 0,02 Моль на протязі 10 годин, виділяється осад.

#### Синтез сполук 9-11.

Змішуємо 0,01 Моль сполуки (3), 0,011 Моль піридину та моноклорангідриду моноєфіру відповідної дикарбонової кислоти (16 а-в); при охолодженні залишаємо розчин на ніч, потім осад, що утворився, (8 а-д) нагріваємо в присутності

алкоголяту натрію випадає білий осад (9-11), фільтруємо його та сушимо.

**Синтез 7-аміно-2,5,9,11-тетрагідро-3Н-піримідо [1,6-б][1,2,4]триазино[5,6-е][1,2,4]триазин-3,9-дитіону(17).**

До сполуки (6) у ДМФА додаємо тіосемікарбазид та нагріваємо суміш протягом 72 годин, випадає сірий осад сполуки (17).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Блохина Н.Н. Химиотерапия злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1977. — С. 99-117.
2. Бриткова Н.Е., Елина А.С. // ХГС. — 1977. — №4. — С. 517-520.
3. Бриткова Н.Е., Чхиквадзе К.А., Магидсон О.Ю. // ХГС. — 1973. — №2. — С. 270-272.
4. Генкин Е.И., Преображенский Н.А. Химия органических лекарственных веществ. — М.: Мос. хим. изд., 1953. — С. 363-433.
5. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: Иностран. лит., 1960. — С. 195-268.
6. Голомолзин Б.В., Аношина Г.М. // Хим.-фарм. журн. — 1975. — Т. 25, №10. — С. 17-19.
7. Джилкрист В.Г. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1998. — С. 299-440.
8. Заявка 4137437 ФРГ, МКІ<sup>5</sup> С 07 D 513/04, А 61 К 31/505 / Furrer Harald, Gebert Ulrich, Granzer Erno; Hoechst AG. — №P4137437.1; Заявл.: 14.11.91. Оpubл.: 19.05.93.
9. Заявка 474171 Япония, МКІ<sup>5</sup> С 07 D 239/56, А 61 К 31/505 / Имаидзуми Масаеси, Сакада Синдзи, Кано Фумитаха; Ямаса сею к. к. — №2-186688; Заявл.: 13.07.90. Оpubл.: 09.03.92. // Кокай токке кохо. Сер. 3(2). — 1992. — 17. — С. 491-497.
10. Кочергин П.М., Александрова Е.В., Персанова Л.В. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — Т.35, №7. — С. 41-45.
11. Машковский М.Д.. Лекарственные средства: в 2-х т. 12-е изд-е. — М.: Медицина, 1993. Т. 1. — 731 с., Т. 2. — 685 с.
12. Общая органическая химия / Под ред. Н.К.Кочеткова. — М.:Химия, 1985. — С. 118-185.
13. Оганисян А.Ш., Нораян А.С., Акопян А.Г. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — Т.35. — №3. — С. 9-11.
14. Пат. 5219857 США, МКІ<sup>5</sup> А 61 К 31/495, 31/535 / Tseng Shin S., Brabander Herbert J., Epstein Joseph W.; Amtrican Cyanamid Co. — №869573; Заявл.: 15.04.92. Оpubл.: 15.06.93.; НКІ 514/258.
15. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых соединений. — К.: Наукова думка, 1985. — С. 172-198.
16. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М.: Химия, 2001. — С. 147-156.
17. Mohamed F.K. // J. Serb. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 58, №6. — P. 405-410.
18. Tamura Y. // Synthesis. — 1977. — Vol. 2. — P. 1-5.
19. Taylor E.C., Morrison R.W // J. Angew. Chem. — 1965. — Vol. 77. — P. 859.
20. Taylor E.C., Morrison R.W // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 2379-2382.

УДК 547.853.7'857.3/7

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 1,4,6-ТРИАМИНО-1,2-ДИГИДРО-2-ПИРИМИДИНТИОНА

А.В.Колесников, В.П.Черных, Л.А.Шемчук, Х.М.Канаан  
Синтезирован и охарактеризован ряд раньше не описанных конденсированных гетероциклических систем на основе 1,4,6-триамино-1,2-дигидро-2-пиридиндитиона — потенциально биологически активные вещества.

UDC 547.853.7'857.3/7

SYNTHESIS OF CONDENSED HETEROCYCLIC SYSTEMS ON THE BASIS OF 1,4,6-TRIAMINO-1,2-DIHYDRO-2-PYRIMIDINETHIONE

A.V.Kolesnikov, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk, H.M.Kanaan  
We have synthesized and characterized the line of not early described condensed heterocyclic systems on the basis of 1,4,6-triamino-1,2-dihydro-2-pyrimidinethione — potentially biologically active substances.