

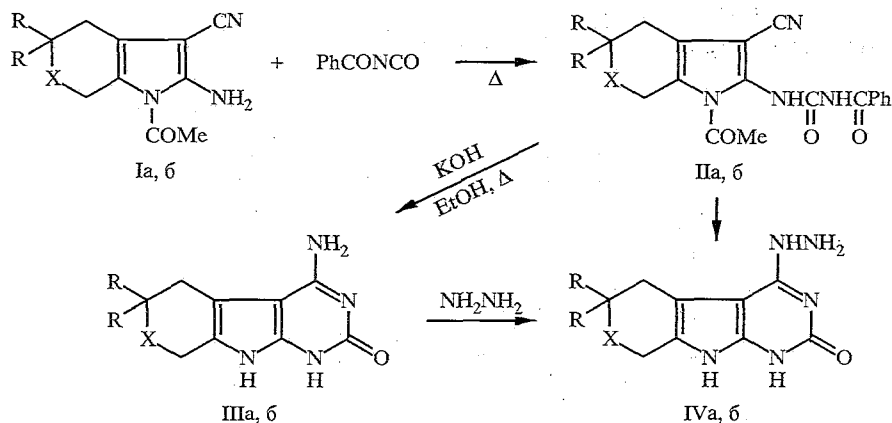
Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян

СИНТЕЗ 2,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДО[4,5-*b*]ИНДОЛОВ, ПИРАНО[4',3' : 4,5]ПИРРОЛО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРИМИДО[4,5-*b*]ИНДОЛОВ

Разработаны методы получения 2,4-дизамещенных 5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиримено[4,5-*b*]индолов и пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-*d*]пирименинов. На основе 4-гидразинопиримено[4,5-*b*]индолов осуществлены реакции гетероциклизации.

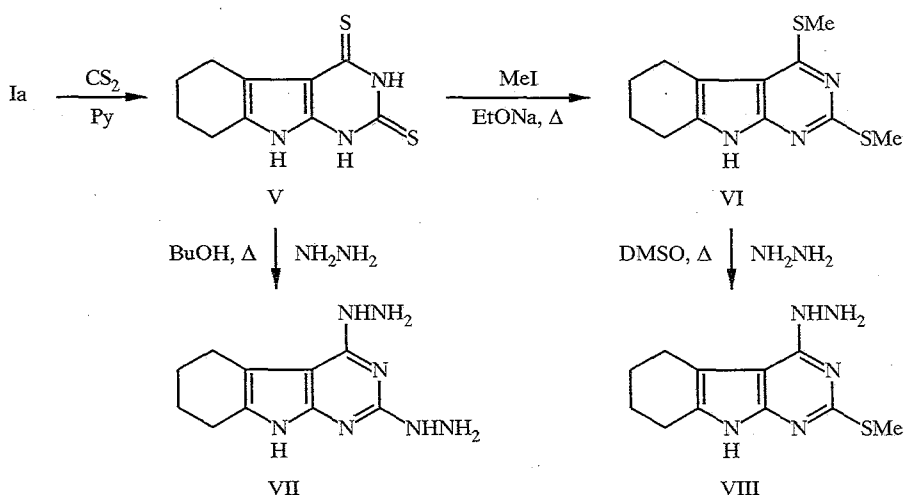
В ряду 4-амино- и 4-оксопроизводных 5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиримено[4,5-*b*]индолов обнаружены соединения, обладающие фармакологической активностью [1, 2], что и обусловило наш интерес к поиску новых методов получения производных пиримено[4,5-*b*]индолов и их пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-*d*]пиримениновых аналогов.

На основе 2-амино-1-ацетил-3-циано-4,5,6,7-тетрагидроиндола (Ia) [3] и 2-амино-1-ацетил-5,5-диметил-3-циано-4,5-дигидро-7Н-пирроло[2,3-*c*]-пирана (Iб) [4] нами разработан новый метод получения 4-амино-2-оксопроизводных пиримено[4,5-*b*]индолов и пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-*c*]пирименинов. Метод заключается во взаимодействии аминонитрилов Ia,б с бензоилизоцианатом. Выделенные бензоилуреидопроизводные (IIa,б) под действием спиртового раствора гидроксида калия превращены в 4-амино-2-оксопирименины (IIIa,б). В процессе реакции происходят отщепление ацетильной и бензоильной групп и циклизация. Действием на бензоилуреидопроизводные IIa,б гидразина получены 4-гидразино-2-оксопирименины (IVa,б). Последние, по-видимому, являются продуктами переаминирования соединений IIIa,б, что доказано путем взаимодействия 4-амино-2-оксопирименинов IIIa,б с гидразингидратом.



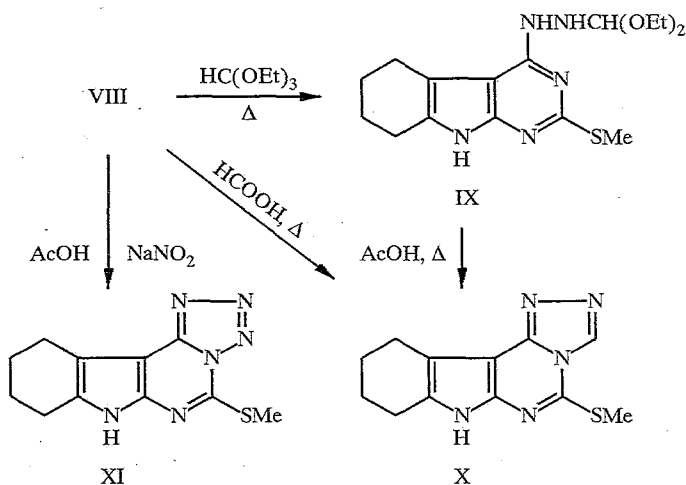
С целью синтеза производных 2,4-дитиоксопиримено[4,5-*b*]индолов проведено взаимодействие аминонитрила Ia с сероуглеродом в пиридине. В результате реакции получен 2,4-дитиоксопирименин (V). Метилированием последнего получено диметилтиопроизводное (VI). Следует отметить различие в реакционной способности дитиоксо- и диметилтиопроизводных пиримено[4,5-*b*]индолов в отношении гидразина. При кипячении смеси

дитиоксопроизводного V с гидразингидратом в бутаноле получен 2,4-дигидразинопиримидо[4,5-*b*]индол (VII), а кипячение диметилтиопроизводного (VI) в ДМСО приводит лишь к 4-гидразинопроизводному VIII. Это объясняется затруднением нуклеофильной атаки в положение 2 пиримидинового кольца [5].



В спектрах ПМР соединений IVa и VIII сигналы протонов остатков гидразина имеют вид уширенных синглетов в области 5,2...5,3 м. д. Синглетные сигналы тиометильных групп в положении 2 пиримидинового кольца находятся в области 2,7 м. д. (соединения VI и VIII), а группы 4-SCH₃ — в области 3,4 м. д. (соединение VI). В спектре соединения VIII последний сигнал отсутствует.

Гидразогруппа в положении 4 пиримидинового кольца в соединении VIII использована для получения конденсированных триазоло- и тетразолопиримидинов. При взаимодействии указанного соединения с орто-муравьиным эфиром выделено производное (IX), которое при кипячении в уксусной кислоте превращено в триазолопиримидин (X). Последний получен также в одну стадию при конденсации соединения VIII с муравьиной кислотой. Действием нитрита натрия в уксусной кислоте на соединение VIII синтезирован тетразоло[1,5-*c*]пиримидин (XI).



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian T-60 в ДМСО-*d*₆ (IIb, IVa, VI), пиридине-*d*₅ (IIa, V, XI) и CDCl₃ (IX). Внутренний

стандарт ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре МХ-1303 с прямым вводом образца. Чистоту полученных веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с применением систем: пиридин—этанол, 1 : 4 (Па,б), пиридин—этанол, 1 : 3 (Ш, IVa,б, V, VII), бутанол—уксусная кислота—вода, 4 : 2 : 5 (VI, VIII, XI), хлороформ—эфир, 1 : 2 (IX), метанол—хлороформ, 1 : 1 (X).

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N и S соответствуют расчетным (см. ниже).

1-Ацетил-2-бензоилуреидо-3-циано-4,5,6,7-тетрагидроиндол (Па). Смесь 2,0 г (0,01 моль) соединения Ia, 1,5 г (0,01 моль) бензоилизоцианата и 50 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения кристаллы продукта Па отфильтровывают, промывают бензолом и сушат. Выход 2,9 г (82,0%). $T_{пл}$ 229...230 °C (этанол). R_f 0,54. ИК спектр: 1680, 1705 (CO), 2230 (CN), 3290 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 1,38...1,73 (4H, м, 2CH₂), 2,35...2,84 (7H, м, 2CH₂, CH₃), 7,41...7,72 (5H, м, C₆H₅), 8,17...8,33 м. д. (2H, м, 2NH). Найдено, %: С 65,16, Н 5,20, N 15,89. С₁₉H₁₈N₄O₃. Вычислено, %: С 65,13, Н 5,18, N 15,99.

1-Ацетил-2-бензоилуреидо-5,5-диметил-3-циано-4,5-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиранин (Пб). В описанных выше условиях из соединения Ib получают продукт Пб. Выход 75,4%. $T_{пл}$ 247...248 °C (этанол). R_f 0,65. ИК спектр: 1680, 1710 (CO), 2235 (CN), 3270 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 1,21 (6H, с, 2CH₃), 2,52 (2H, т, CH₂), 2,63 (3H, с, CH₃), 4,45 (2H, т, CH₂O), 7,43...8,21 (5H, м, C₆H₅), 10,77...11,3 м. д. (2H, м, 2NH). Найдено, %: С 63,17, Н 5,27, N 14,70. С₂₀H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: С 63,14, Н 5,29, N 14,73.

4-Амино-2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1Н,9Н-пиримидо[4,5-б]индол (Ша). К раствору 0,56 г (0,01 моль) гидроксида калия в 30 мл этанола добавляют 1,75 г (0,005 моль) соединения Па. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения добавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы продукта Ша отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,75 г (73,5%). $T_{пл}$ > 360 °C (ДМФА). R_f 0,62. ИК спектр: 1660 (CO), 3180...3470 cm^{-1} (NH₂, NH). Найдено, %: С 58,76, Н 5,94, N 27,55. С₁₀H₁₂N₄O. Вычислено, %: С 58,81, Н 5,92, N 27,43.

4-Амино-6,6-диметил-2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1Н,9Н-пирано[4',3':4,5]пирроло[2,3-д]-пиримидин (Шб). В описанных выше условиях из соединения Пб получают продукт Шб. Выход 74,6%. $T_{пл}$ > 360 °C (ДМФА). R_f 0,59. ИК спектр: 1650 (CO), 3170...3400 cm^{-1} (NH₂, NH). Масс-спектр, m/e (J, %): M⁺ 234 (100), 219 (10), 177 (17), 176 (78), 148 (43). Найдено, %: С 56,32, Н 6,08, N 23,87. С₁₁H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 56,36, Н 6,02, N 23,91.

4-Гидразино-2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1Н,9Н-пиримидо[4,5-б]индол (IVa). А. Смесь 1,75 г (0,005 моль) соединения Па, 3 мл гидразингидрата и 20 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта IVa отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,0 г (91,3%). $T_{пл}$ 309...310 °C (ДМСО). R_f 0,61. ИК спектр: 1650 (CO), 3200...3400 cm^{-1} (NH₂, NH). Спектр ПМР: 1,5...1,95 (4H, м, 2CH₂), 2,18...2,83 (4H, м, 2CH₂), 5,3 (2H, уш. с, NH₂), 6,77...7,24 (2H, м, 2NH), 11,3 м. д. (1H, с, NH). Масс-спектр, m/e (J, %): M⁺ 219 (100), 218 (5), 203 (19), 188 (19), 160 (17). Найдено, %: С 54,75, Н 5,96, N 32,01. С₁₀H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 54,80, Н 5,93, N 31,94. Смесь 2,05 г (0,01 моль) соединения Ша, 5 мл гидразингидрата и 30 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы соединения IVa отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,9 г (92,6%).

4-Гидразино-6,6-диметил-2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1Н,9Н-пирано[4',3' : 4,5]пирроло[2,3-д]пиримидин (IVб). В описанных выше условиях из соединения Пб (метод А) и из Шб (метод Б) получают продукт IVб. Выход 88,5% (А) и 90,4% (Б). $T_{пл}$ 326...327 °C (ДМСО). R_f 0,63. ИК спектр: 1650 (CO), 3200...3400 cm^{-1} (NH₂, NH). Найдено, %: С 53,05, Н 6,14, N 27,83. С₁₁H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 52,99, Н 6,06, N 28,09.

5,6,7,8-Тетрагидро-9Н-пиримидо[4,5-б]индол-2,4(1Н,3Н)дитион (V). Смесь 2,0 г (0,01 моль) соединения Ia, 7 мл сероуглерода и 30 мл пиридина кипятят с обратным холодильником 12 ч. Отгоняют избыток сероуглерода и пиридина, к остатку добавляют раствор 1,4 г (0,025 моль) гидроксида калия в 30 мл воды. Смесь выдерживают на кипящей водяной бане 30 мин. После охлаждения фильтруют, фильтрат подкисляют 20% соляной кислотой. Выпавшие кристаллы продукта V отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,8 г (75,9%). $T_{пл}$ 323...324 °C (ДМСО). R_f 0,58. ИК спектр: 1180 (C=S), 3180...3320 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 1,28...1,57 (4H, м, 2CH₂), 2,05...2,25 (2H, м, CH₂), 2,87...3,1 (2H, м, CH₂), 5,96...6,23 (2H, уш. с, 2NH), 10,6 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: С 50,59, Н 4,69, N 17,63, S 26,98. С₁₀H₁₁N₃S₂. Вычислено, %: С 50,61, Н 4,67, N 17,70, S 27,02.

2,4-Ди(метилили)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиримидо[4,5-б]индол (VI). К раствору этилата натрия, полученного из 0,46 г (0,02 моль) натрия и 40 мл этанола, добавляют 2,4 г (0,01 моль)

соединения V. Смесь перемешивают 10 мин, добавляют 2,9 г (0,02 моль) йодистого метила и кипятят при перемешивании 1 ч. После охлаждения добавляют 60 мл воды, образовавшиеся кристаллы продукта VI отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,3 г (86,8%). $T_{пл}$ 263...264 °C (этанол). R_f 0,62. Спектр ПМР: 1,61...2,0 (4H, м, 2CH₂), 2,43...2,62 (4H, м, 2CH₂), 2,7 (3H, с, SCH₃), 3,4 (3H, с, SCH₃), 11,42 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 54,28, H 5,73, N 15,79, S 24,06. C₁₂H₁₅N₃S₂. Вычислено, %: C 54,30, H 5,69, N 15,83, S 24,18.

2,4-Дигидразино-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиримидо[4,5-*b*]индол (VII). Смесь 1,2 г (0,005 моль) соединения V, 3 мл гидразингидрата и 10 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта VII отфильтровывают, промывают водой, метанолом и сушат. Выход 0,5 г (44,6%). $T_{пл}$ 320...322 °C с разл. (ДМСО). R_f 0,70. ИК спектр: 1610 (C=C, C=N), 3100...3340 см⁻¹ (NH₂, NH). Найдено, %: C 51,42, H 6,51, N 42,01. C₁₀H₁₅N₇. Вычислено, %: C 51,45, H 6,48, N 42,07.

4-Гидразино-2-метилтио-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиримидо[4,5-*b*]индол (VIII). Смесь 2,65 г (0,01 моль) соединения VI, 15 мл гидразингидрата и 30 мл ДМСО кипятят с обратным холодильником 20 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы продукта VIII отфильтровывают, промывают этанолом, водой и сушат. Выход 2,2 г (84,5%). $T_{пл}$ 292...293 °C (ДМСО). R_f 0,67. ИК спектр: 1620 (C=C, C=N), 3050...3290 (NH₂, NH). Спектр ПМР: 1,6...1,95 (4H, м, 2CH₂), 2,38...2,96 (7H, м, 2CH₂, SCH₃), 5,3 (3H, уш. с, NHNH₂), 11,3 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 53,04, H 6,01, N 29,98, S 12,74. C₁₁H₁₅N₅S. Вычислено, %: C 52,99, H 6,06, N 28,09, S 12,86.

4-(β-Диэтоксиметилгидразино)-2-метилтио-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиримидо[4,5-*b*]индол (IX). Смесь 1,25 г (0,005 моль) соединения VIII и 30 мл ортомуравьиного эфира кипятят с обратным холодильником 10 ч. Растворитель отгоняют досуха, к остатку добавляют 20 мл этанола, образовавшиеся кристаллы продукта IX отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход 1,4 г (80,0%). $T_{пл}$ 182...183 °C (этанол). R_f 0,64. Спектр ПМР: 1,24 (6H, т, J = 6 Гц, 2CH₂CH₂), 1,78...2,08 (4H, м, 2CH₂), 2,82 (3H, с, SCH₃), 2,91...3,18 (4H, м, 2CH₂), 3,63 (4H, к, J = 6 Гц, 2CH₂CH₃), 6,87 (1H, с, CH), 8,71 (1H, с, NH), 11,3 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 54,71, H 7,12, N 19,93, S 9,15. C₁₆H₂₅N₅O₂S. Вычислено, %: C 54,67, H 7,16, N 19,92, S 9,12.

5-Метилтио-8,9,10,11-тетрагидро-7H-1,2,4-триазоло[4,3-*c*]пиримидо[4,5-*b*]индол (X). А. Раствор 1,75 г (0,005 моль) соединения IX в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы продукта X отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,0 г (77,6%). $T_{пл}$ 272...273 °C (метанол—хлороформ, 1 : 1). R_f 0,69. ИК спектр: 1630 (C=N), 3140 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР: 1,62...1,96 (4H, м, 2CH₂), 2,5...2,96 (7H, м, 2CH₂, SCH₃), 8,95 (1H, с, CH), 11,63 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 55,62, H 4,98, N 27,04, S 12,31. C₁₂H₁₃N₅S. Вычислено, %: C 55,58, H 5,05, N 27,00, S 12,37.

Б. Раствор 1,0 г (0,004 моль) соединения VIII в 10 мл муравьиной кислоты кипятят 2 ч. Отгоняют избыток муравьиной кислоты досуха. К остатку добавляют 30 мл воды, подщелачивают 10% гидроксида натрия до нейтральной реакции. Образовавшиеся кристаллы продукта X отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,9 г (85,7%).

5-Метилтио-8,9,10,11-тетрагидро-7H-тетразоло[1,5-*c*]пиримидо[4,5-*b*]индол (XI). К раствору 1,25 г (0,005 моль) соединения VIII в 12 мл 2 н. водной уксусной кислоты при перемешивании добавляют по каплям раствор 1,6 г (0,025 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Смесь перемешивают 1 ч при 25 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, растворяют в 5 мл ДМСО и нагревают до 180 °C в течение 5 мин. После охлаждения к смеси добавляют 20 мл воды, образовавшиеся кристаллы продукта XI отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,1 г (84,6%). $T_{пл}$ 211...212 °C (ДМСО). R_f 0,59. ИК спектр: 1170 (тетразол), 1640 (C=N), 3240 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР: 1,7...2,05 (4H, м, 2CH₂), 2,78 (3H, с, SCH₃), 2,9...3,12 (4H, м, 2CH₂), 11,54 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 50,81, H 4,61, N 32,24, S 12,29. C₁₁H₁₂N₆S. Вычислено, %: C 50,75, H 4,61, N 32,28, S 12,33.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Daly J. W., Padgett W. L., Eger K. // Biochem. Pharm. — 1988. — Vol. 37. — P. 3749.
2. Dave C. G., Shah P. K., Upadhyaya S. P., Gandhi T. P., Patel R. B. // Indian J. Chem. B. — 1988. — Vol. 27. — P. 778.
3. Шведов В. И., Мезенцева М. В., Алтухова Л. Б., Гринев А. И. // ХГС. — 1974. — № 3. — С. 380.
4. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Вартамян С. А. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1464.
5. Longuet-Higgins H. C. // J. Chem. Phys. — 1950. — Vol. 18. — P. 283.