

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Erika Jonutė

PIROLO[3,2-*d*]PIRIMIDINŲ BEI JŲ  
STRUKTŪRINIŲ ANALOGŲ SINTEZĖ IR  
PRIEŠVĖŽINIS AKTYVUMAS

Daktaro disertacija  
Fiziniai mokslai, chemija (03 P)

Vilnius, 2011

Disertacija rengta 2007–2011 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

doc. dr. Inga Čikotienė  
(Vilniaus universitetas , fiziniai mokslai, chemija – 03 P)

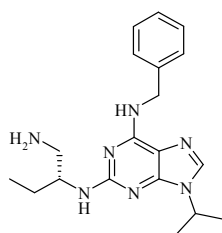
## TURINYS

ĮVADAS.....	5
SUTRUMPINIMAI.....	9
1. INDOLO, PIROLO[3,2- <i>b</i> ]PIRIDINO BEI PIROLO[3,2- <i>d</i> ]PIRIMIDINO DARINIŲ FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS.....	10
1.1. Indolai.....	10
1.2. Pirolo[3,2- <i>b</i> ]piridinai.....	14
1.3. Pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidinai .....	16
2. PIROLO[3,2- <i>d</i> ]PIRIMIDINŲ BEI JŲ STRUKTŪRINIŲ ANALOGŲ SINTEZĖ IR CHEMINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS.....	21
2.1. 2-Chlor-3-nitropiridinų ir 6-chlor-5-nitropirimidinų Sonogashiros kopuliavimo reakcijos su terminaliniais alkiniais .....	21
2.1.1. Chlorarenų kopuliavimo reakcijos su terminaliniais alkiniais ( <i>literatūros apžvalga</i> ) .....	21
2.1.2. 2,4-Dipakeistų 6-ariletinil-5-nitropirimidinų sintezė .....	26
2.1.3. 2-Ariletinil-3-nitropiridinų sintezė .....	27
2.2. Pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidinų ir jų struktūrinių analogų sintezė iš ariletinilnitroarenų .....	30
2.2.1. 3 <i>H</i> -Pirolo 1-oksido darinių sintezės būdai ( <i>literatūros apžvalga</i> ) .....	30
2.2.2. 2,4-Dipakeistų 6-ariletinil-5-nitropirimidinų ciklizacijos reakcijos susidarant 2,4-dipakeistiems 6-aril-7 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-7-onų 5-oksidams .....	43
2.2.3. 2-Ariletinil-3-nitropiridinų ciklizacijos reakcijos susidarant 2-aril-3 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>b</i> ]piridin-3-onų 1-oksidams.....	45
2.2.4. 2-Feniletinil-3-nitrobenzeno ciklizacijos reakcijos susidarant 2-feniletinil-3 <i>H</i> -indol-3-onų 1-oksidams.....	47

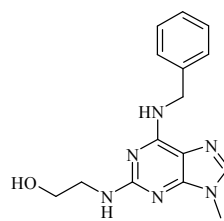
2.2.5. 2,4-Dipakeistų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų ir 2-feniletinil-3-nitropirimidinų reakcijos su aminais .....	50
2.2.6. 5 <i>H</i> -Pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidinų ir 1 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>b</i> ]piridinų sintezės tyrimas .....	59
2.3. Pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų analogų struktūros modifikavimas .....	65
2.3.1 3 <i>H</i> -pirolo 1-oksido darinių cheminės savybės ( <i>literatūros apžvalga</i> ) .....	65
2.3.2. 2-Pakeistų 6-aril-7 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-7-onų 5-oksidų sintezė oksiduojant ir pakeičiant metiltiogrupę .....	74
2.3.3. 2,4-Dipakeistų 6-aril-7 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų struktūrinių analogų modifikavimas redukcinėmis sąlygomis .....	77
3. PIROLO[3,2- <i>d</i> ]PIRIMIDIN-7-ONUŲ 5-OKSIDŲ IR JŲ STRUKTŪRINIŲ ANALOGŲ PRIEŠVĖŽINIO AKTYVUMO TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS .....	80
3.1. 2,4-Dipakeistų 6-aril-7 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų struktūrinių analogų priešvėžinio aktyvumo ir struktūros sąryšio analizė .....	80
3.2. 4-Amino-2-azepanil-6-fenil-7 <i>H</i> -pirolo[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-7-ono 5-oksido įtakos vėžinių ląstelių ciklui tyrimas .....	86
EKSPERIMENTINĖ DALIS .....	89
IŠVADOS .....	128
DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS .....	130
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	132

## ĮVADAS

Chemoterapija užima svarbią vietą navikinių susirgimų gydyme, neretai ji yra naudojama kartu su chirurginiu gydymu ar radioterapija. Kadangi vėžinės ląstelės išsivysto iš normalių, ilgą laiką nebuvo lengva identifikuoti galimų priešvėžinių vaistų veikimo vietų. Dėl tos priežasties, dauguma tradicinių priešvėžinių vaistų (DNR-interkalatoriai, DNR-alkilinantys agentai ir kt.) veikia ne tik vėžio ląsteles, bet ir sveikąsias. Tad tokių vaistų efektyvumas gali būti stebimas tik tuo atveju, jei piktybinės ląstelės auga ir dauginasi žymiai greičiau už sveikąsias, kas, deja, ne visada galioja visoms vėžio atmainoms. Dėl šios priežasties tradiciniai priešvėžiniai vaistai visada sukelia ir šalutinius efektus, pagrinde – paciento imuninės sistemos susilpnėjimą. XX amžiaus pabaigoje prasidėjo nauja chemoterapijos era, kurios pagrindu tapo ląstelių chemija ir biochemija. Be to, per pastaruosius metus buvo nustatyta daug genų ir baltymų, kurie yra atsakingi už vėžio inicijavimą ir progresavimą. Remiantis šiais pasiekimais atsirado galimybė sukurti vaistus, užblokuojančius tam tikrus navikinėse ląstelėse vykstančius procesus, taip sustabdant vėžinės ląstelės dalijimąsi ir augimą. Tokie vaistai yra naudojami taikinių terapijoje. Dažnai literatūroje minimi vaistai, slopinantys nuo ciklinų priklausančias kinazes, kurios yra atsakingos už ląstelių augimą ir dauginimąsi. Tokiomis savybėmis pasižymintys purino dariniai – roskovitas (vidutinis  $GI_{50} = 18 \mu M$ )<sup>a</sup> ir olomoucinas (vidutinis  $GI_{50} = 51 \mu M$ )<sup>a</sup> – naudojami onkologijoje.



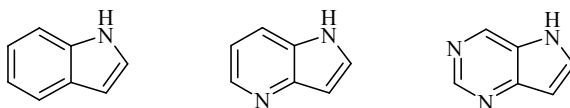
**Roskovitinas R**



**Olomoucinas**

<sup>a</sup> Vidutinės  $GI_{50}$  skaičiaus vertės apskaičiuotos pagal tyrimų su 60 vėžinių ląstelių grupių (NCI-60) augimo slopinimo rezultatus.

Todėl manoma, kad deazapurinų analogai – indolų, pirolo[3,2-*b*]piridinų ir pirolo[3,2-*d*]pirimidinų dariniai – gali būti įdomūs savo farmakologinėmis savybėmis.



Jau keletą metų mūsų laboratorijoje sintetinami pirolo[3,2-*d*]pirimidinai ir jų struktūriniai analogai, bet jų biologinis aktyvumas nebuvo tirtas ir įvertintas. Tik remiantis literatūros duomenimis, buvo galima nuspėti, kaip šie junginiai elgsis biologinėse sistemose ir kokie veiksniai ar struktūros modifikavimo ypatumai gali turėti tam įtakos. Atsiradusi galimybė ištirti mūsų susintetintus junginius *in vitro* vėžinių ląstelių grupėse ir gauti pirmieji teigiami rezultatai paskatino dar labiau domėtis šiais junginiais.

Atsižvelgiant į tai buvo suformuluotas šio darbo tikslas – susintetinti pirolo[3,2-*d*]pirimidinus bei jų struktūrinius analogus siekiant įvertinti jų priešvėžinio aktyvumo priklausomybę nuo cheminės struktūros. Šiam tikslui pasiekti buvo išskelti du pagrindiniai uždaviniai:

- pirolo[3,2-*d*]pirimidinų bei jų struktūrinių analogų sintezės tyrimas, nustatant optimalias reakcijos sąlygas jiems gauti;
- nustatyti, kokią įtaką priešvėžiniam aktyvumui daro susintetintų junginių cheminės struktūros modifikavimas.

#### **Mokslinį naujumą pagrindžiantys darbo rezultatai:**

Šio darbo metu parodyta, kad elektronų deficitiniai heterociklai (pirimidinas, piridinas), turintys gretimose padėtyse nitrogrupę ir etinilfragmentą veikiant piridinui greitai ir vienareikšmiškai cikloizomerizuoja į atitinkamus 7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidas ir 3*H*-pirolo[3,2-*b*]pirimidin-3-onų 1-oksidas. Tuo tarpu 1,2-dialkoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzenų cikloizomerizaciją sukelia tik pereinamųjų metalų druskos. Pasiūlytas naujas, paprastas ir efektyvus būdas pirolo[3,2-*d*]pirimidinams gauti, kurio esmė 2,4-dipakeistų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų

nukleofilinio jungimosi reakcija su antriniais aminais (pirolidinu ir dietilaminu) ir susidarančių enaminų nitrogrupės redukcija, lydima greitos elektrociklinės reakcijos. Rastas greitas ir efektyvus 2,4-dipakeistų 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido sintezės būdas, kai oksiduojant ir pakeičiant metiltiogrupę, į antrą pirolo[3,2-*d*]pirimidino heterosistemos padėtį įvedami *N*-alkilamino- ir *N,N*-dialkilaminopakaitai. Nustatyta, kad redukuojant 2,4-dipakeistus 6-fenil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidas ir 2-fenil-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-ono 1-oksida greitai ir geromis išeigomis galima susintetinti 6-fenil-5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-olius ir 2-fenil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-olį. Pateikti susintetintų pirolo[3,2-*d*]pirimidinų ir jų struktūrinių analogų priešvėžinio aktyvumo *in vitro* tyrimų vėžinių ląstelių grupėse (A2780, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D ir WiDr) duomenys.

**Ginamieji disertacijos teiginiai:**

- 6-ariletinil-5-nitropirimidinų ir 2-ariletinil-3-nitropiridinų intramolekulinė ciklizacija vyksta iniciatoriumi naudojant piridiną, o 1,2-dialkoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzenai į atitinkamus 3*H*-indol-3-onų 1-oksidas persigrupuoja tik veikiant pereinamųjų metalų druskoms.

- 2,4-dipakeistų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų trigubasis ryšys yra aktyvus reakcijose su aminais: piperidinas ir pirolidinas sudaro *sin*-, o propilaminas ir anilinas – *anti*-prisijungimo produktus. Be to, 2-feniletinil-3-nitropiridinas ir 4-dialkilamino-6-feniletinil-5-nitropirimidinai yra mažiau aktyvūs reakcijose su aminais.

- 6-[(*E*)-2-fenil-2-(1-piperidin)etenil]-5-nitropirimidino ir 2-[(*E*)-2-fenil-2-(1-pirolidin)etenil]-5-nitropiridino hidrolizės produktų tirpaluose nusistovi dviejų tautomerų pusiausvyra. 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidino tirpale vyrauja enolinė, o 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridino – ketoninė forma.

- Po 2,4-dipakeistų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų reakcijos su aminais, iškart atlikus redukcinę ciklizaciją, galima susintetinti pirolo[3,2-*d*]pirimidinus.

- Oksiduojant ir pakeičiant 2-metiltiropirolo[3,2-*d*]pirimidin-5-onų 7-oksidų metiltiogrupę selektyviai į antrąją pirimidino žiedo padėtį galima įvesti įvairius *N*-alkilamino- ir *N,N*-dialkilaminopakaitus.
- Redukuojant 2,4-dipakeistus 6-fenil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidas ir 2-fenil-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-ono 1-oksidadą susidaro 6-fenil-5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-oliai ir 2-fenil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-olis.
- 2,4-dipakeisti 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidai, pirolo[3,2-*d*]pirimidino heterosistemos antroje padėtyje turintys *N*-alkilamino arba *N,N*-dialkilaminopakaitus, labai aktyviai slopina vėžinių ląstelių augimą.

Norėčiau padėkoti visiems padėjusiems man šio darbo metu. Ypatingai dėkoju darbo vadovei, doc. dr. Ingai Čikotienei už paramą, pagrindines idėjas, kritines pastabas, bei vertingus patarimus, vadovavimą ir neišsenkantį mokslinį entuziazmą, La Lagunos universiteto (Ispanija) vyr. mokslo darbuotojui dr. José M. Padrónui ir jo vadovaujamai grupei už atliktus susintetintų junginių priešvėžinio aktyvumo tyrimus, kolegoms Dainiui Motiejaičiui ir Rokui Sažinui už pagalbą atliekant kai kuriuos eksperimentus, Marytei Krenevičienei, Audronei Karosienei ir Marytei Gavrilovai už atliktas susintetintų junginių spektrines bei elementines analizes, savo šeimai už supratimą, paramą ir palaikymą.

*Tyrimus iš dalies finansavo Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas  
(projektų Nr. T-18/08 ir T-69/09).*



## SUTRUMPINIMAI

CDKI – nuo ciklinų priklausančių kinazių slopiklis (angl. *cyclin-dependet kinases inhibitor*)

Cy – cikloheksil;

COD – bis(1,5-ciklooktadienas)

DBU – 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-enas;

DMF – dimetilformamidas;

DMSO – dimetilsulfoksidas;

DNR – deoksiribonukleiorūgštis;

dppp – 1,3-bis(difenilfosfino)propanas;

HTS – angl. *high-throughput screening*;

*m*-CPBA – 3-chlorbenzenperoksikarboksirūgštis

MoO<sub>5</sub> · HMPA – (heksametilfosforamid)oksodiperokso-molibdenas (VI);

NMDA – *N*-metil-D-aspartatas;

NSAIDs – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (angl. *nonsteroidal antiinflammatory drugs*);

QSAR – angl. *quantitative structure-activity relationship*;

TBAF - tetra-*N*-butilamonio fluoridas;

THF – tetrahidrofuranas;

TLC - plonasluoksnė chromatografija (angl. *thin layer chromatography*);

# 1. INDOLO, PIROLO[3,2-*b*]PIRIDINO BEI PIROLO[3,2-*d*]PIRIMIDINO DARINIŲ FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Indolo, pirolo[3,2-*b*]piridino bei pirolo[3,2-*d*]pirimidino dariniai dažnai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu. Literatūros šaltiniuose<sup>1-53</sup> minimos šių junginių farmakologinės savybės.

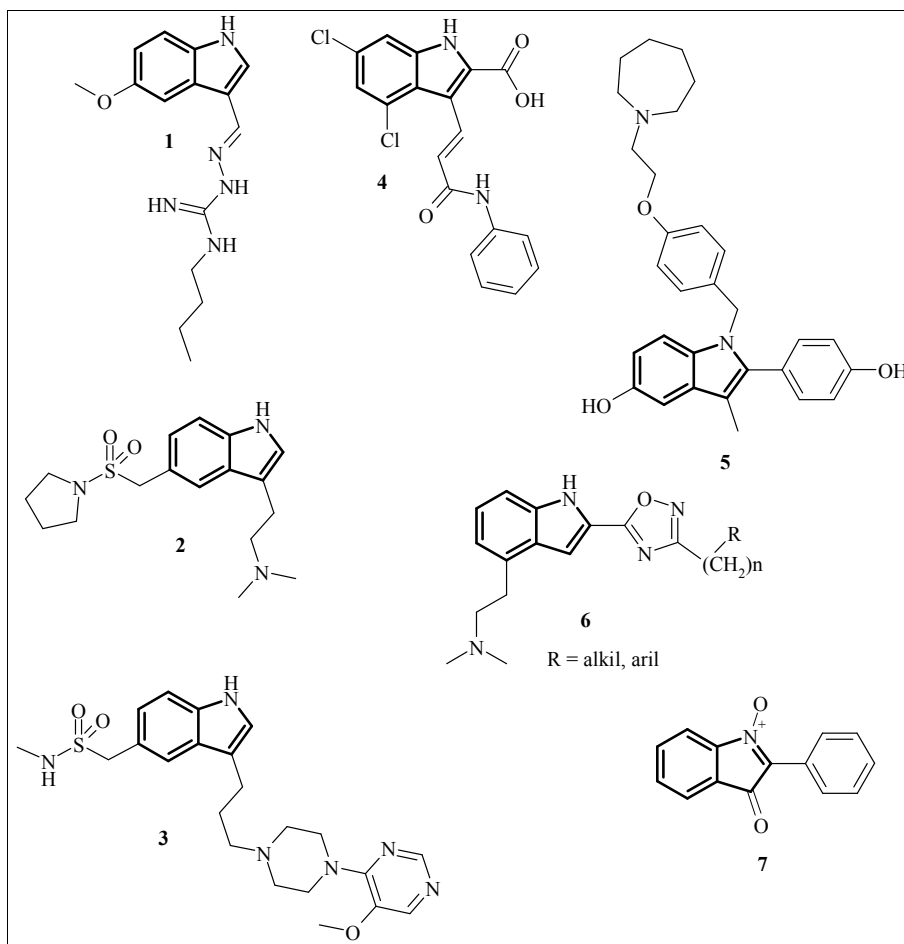
## 1.1. Indolai

Indolo žiedą turinčių junginių bene daugiausia tarp gamtoje aptinkamų heterociklų, todėl nenuostabu, kad ši heterociklinė sistema įeina į daugybės vaistinių preparatų struktūrą. Kaip pavyzdį galima paminėti serotonino receptoriaus 5-HT<sub>4</sub> agonistą tegaserodą **1**, naudojamą dirgliosios žarnos sindromui gydyti, bei triptanų klasės 5-HT<sub>3</sub> antagonistą almotriptaną **2** ir avitriptaną **3**, naudojamus migrenai gydyti.<sup>1</sup>

Galvos smegenų insultas siejamas su glutamato pagausėjimu, už kurį atsakingi *N*-metil-D-aspartato receptoriai. Bent dalinis šių receptorių veiklos slopinimas galėtų apsaugoti neuronus nuo jų sunykimo. NMDA antagonistas gavestinelas **4** pasižymi labai stipriu neuronus apsaugančiu poveikiu, kuris buvo nustatytas tiriant gyvūnus, bet klinikiniuose tyrimuose nepasitvirtino. Bazedoksifenas **5**, dar vienas indolo darinys – estrogeno antagonistas, naudojamas osteoporozei gydyti.<sup>1</sup>

Siekiant atrasti opioidinių receptorių ORL1 antagonistų ir naudojant įvairių junginių aukšto našumo atrankos (angl. *high-throughput screening (HTS)*) metodą nustatyta, kad 2-(1,2,4-oksadiazol-5-il)-1*H*-indolo **6** fragmentą turintys junginiai yra stiprūs ORL1 receptorių antagonistai. Jų slopinimo konstantos IC<sub>50</sub> < 100 nM.<sup>2</sup>

Dar viena indolo darinių grupė – izatogenai **7**, literatūroje dažniausiai minimi kaip laisvųjų radikalų suryšėjai biologinėse sistemose,<sup>3-6</sup> taip pat gali blokuoti P2Y receptorius.

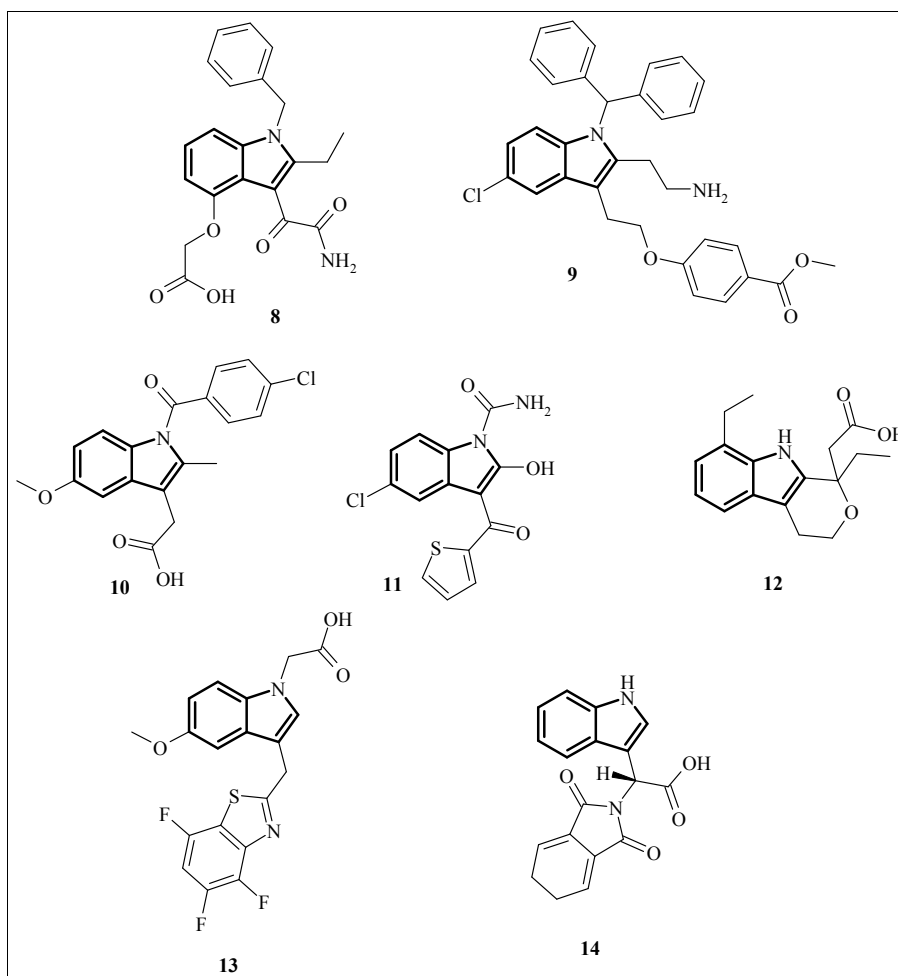


1 pav. Indolai - receptorių agonistai ir antagonistai

Kitame literatūros šaltinyje<sup>5</sup> detaliai aptariamas 2,2'-piridilizotogeno tozilato kaip alosterinio P2Y receptorių modulatoriaus veikimas.

Varespladibas **8**, ekoplatibas **9**, indometacinas **10**, etodolakas **11** ir tenidapas **12** yra nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (angl. *NSAIDs*). Pirmieji du, kaip ir kortikosteroidai, slopina fosforilazę A<sub>2</sub>, kurios dėka, esant uždegimui, iš membraninių fosfolipidų sintetinama arachidono rūgštis.<sup>1, 7</sup> Kiti trys vaistai slopina prostaglandinų (PG) sintezę iš arachidono rūgšties, inhibuodami ciklooksigenazę (COX-2).<sup>8</sup>

Diabetas – tai liga, kurią lydi sunkios komplikacijos. Viena jų – retinopatija (apakimas). Ją lemia padidėjęs fermento aldazės reduktazės aktyvumas, kuriam slopinti neseniai buvo atrastas preparatas lidorestatas **13**.<sup>1</sup>



2 pav. Indolai – fermentų slopikliai

Indolo darinys – 2-(1,3-diokso-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il)-3-(1*H*-indol-3-il)propano rūgštis (RG108) **14** – efektyviai blokuoja DNR metiltransferazę DNMT1 *in vitro*. Be to, tyrimais buvo nustatyta, kad jis veikia labai mažomis koncentracijomis ir nėra toksiškas sveikoms ląstelėms.<sup>9</sup>

Kasmet vis daugiau žmonių suseraga vėžiu. Vystantis mokslui, nuolat ieškoma naujų būdų šiai ligai pažaboti, todėl daug dėmesio skiriama naujų, priešvėžiniu aktyvumu pasižyminčių junginių paieškai.

Šiam tikslui įgyvendinti vis dažniau naudojami kompiuteriniai junginių paieškos metodai, kurie ne tik paspartina vaistų suradimo procesą, bet ir leidžia prognozuoti tiriamų preparatų toksiškumą ar poveikį.

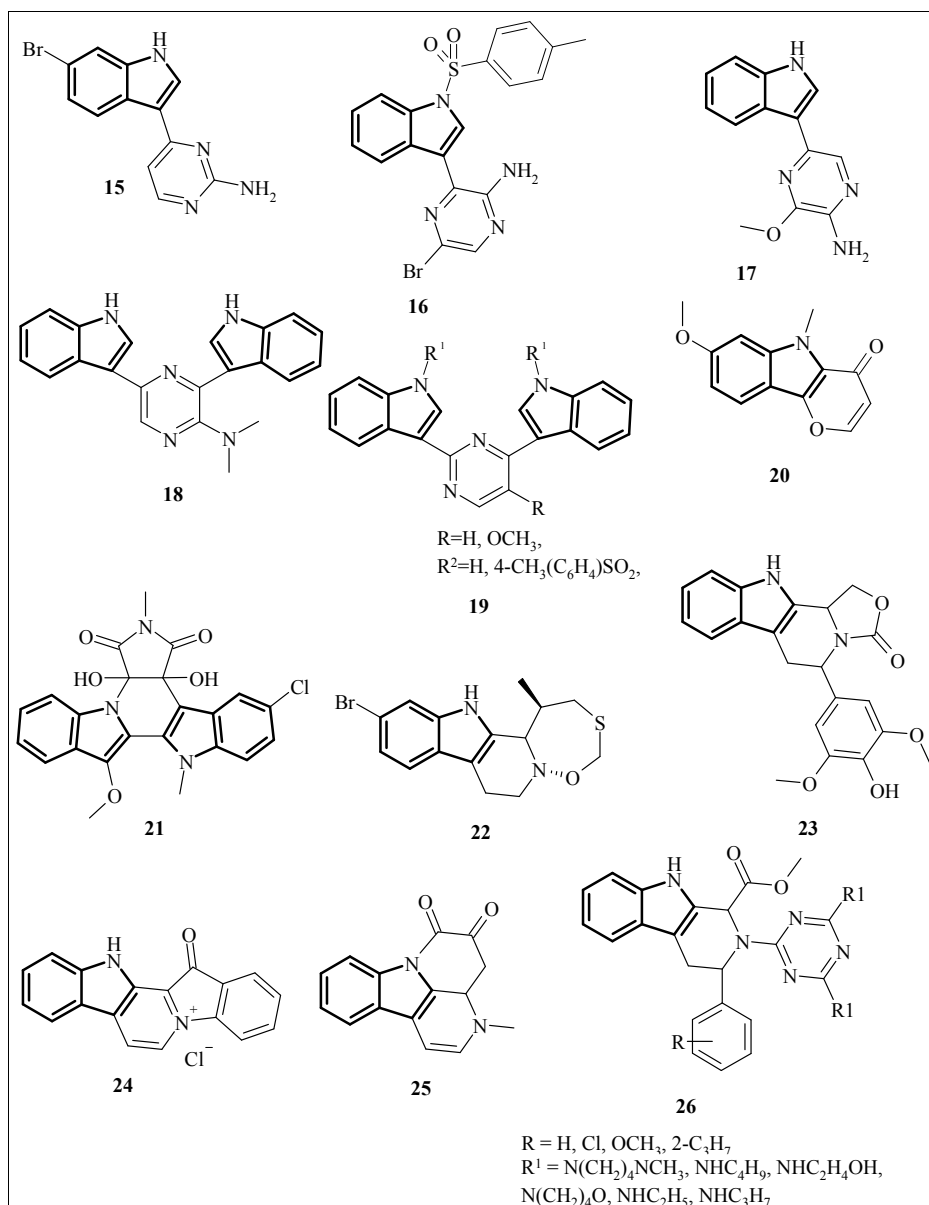
Vienas populiariausių citotoksinių vaistų paieškai naudojamų metodų yra QSAR (angl. *quantitative structure-activity relationship*) – kiekybinis struktūros-aktyvumo sąryšis, apimantis visus statistinio modeliavimo metodus, kuriais junginių biologinės savybės susiejamos su jų struktūros elementais, fizikinėmis bei cheminėmis savybėmis ar erdviu molekulės išsidėstymu. Paprastai naudojami įvairūs skaičiavimo modeliai – tiek iš *in vivo*, tiek iš *in vitro* tyrimų duomenų, o maždaug prieš 20 metų prasidėjo *in silico* junginių modeliavimas.<sup>10</sup>

Remiantis QSAR rezultatais buvo įrodyta, kad indolo **15–19** junginiai slopina inkstų (UO-31) ir centrinės nervų sistemos (SF-539) vėžinių ląstelių augimą.<sup>11</sup>

Dar du priešvėžiniu aktyvumu pasižymintys preparatai – kaniamborinas **20** ir BE-54017 **21** – minimi literatūros šaltinyje.<sup>12</sup>

β-karbolinai – tricikliai pirido[3,4-*b*]pirolai – eudostiminas **K 22**, azatoksinas **23**, faskaplisinas **24** ir pikrasidinas **25** dažnai literatūroje minimi kaip nuo ciklinų priklausančių kinazių slopikliai (CDKI), sustabdantys vėžinių ląstelių augimą.<sup>13–14</sup> Straipsnyje<sup>12</sup> aprašomas (tetrahidro-β-karbolino)-1,3,5-triazino **26** analogų citotoksinis poveikis žmogaus vėžinėms ląstelėms. Šių junginių slopinimo konstantos IC<sub>50</sub> yra 12,44 – 0,12 μM.<sup>13</sup>

Taip pat indolo dariniams dar yra būdingas antibakterinis<sup>6, 16</sup> ir antivirusinis<sup>1, 8</sup> aktyvumas.

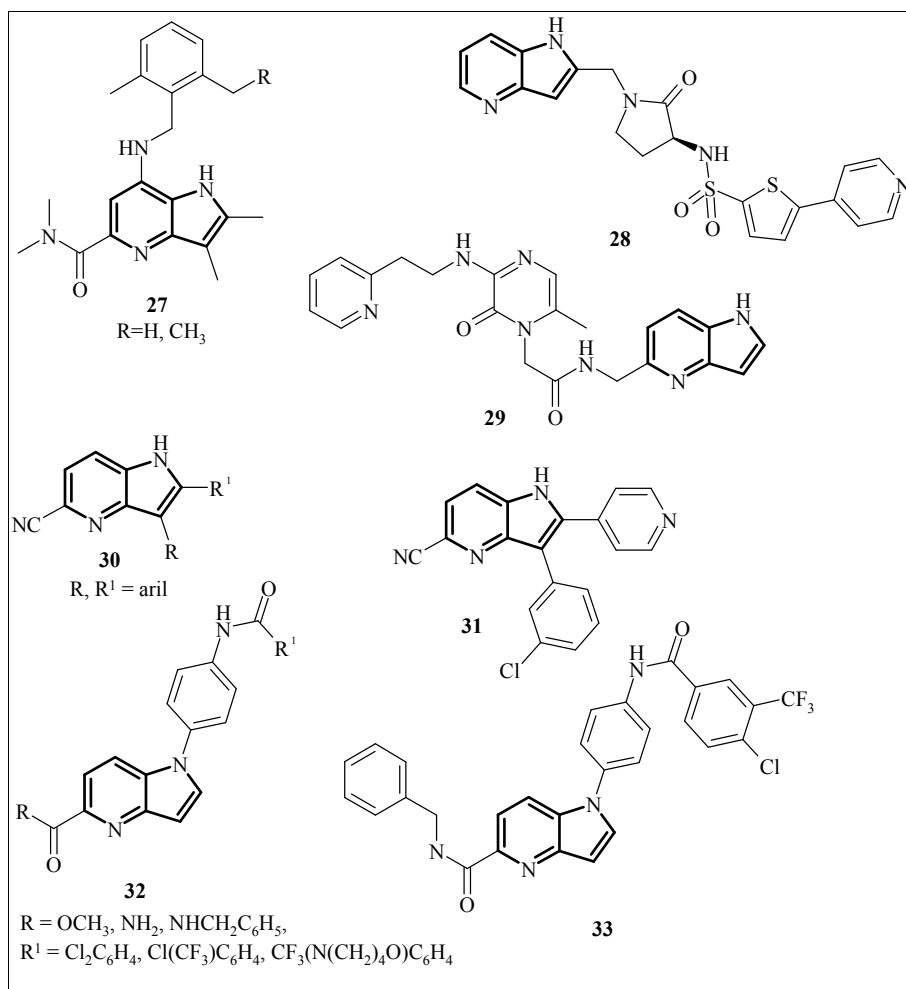


3 pav. Vėžinių ląstelių augimą slopinantys indolai

## 1.2. Pirololo[3,2-*b*]piridinai

Pirololo[3,2-*b*]piridinai, kitaip dar vadinami 4-azaindolais, farmacinėje chemijoje sulaukė dėmesio todėl, kad jie būdami indolų analogai taip pat turi vertingų biologinių savybių.

Dažniausiai literatūroje 4-azaindolai aprašomi kaip kai kurių fermentų slopikliai.<sup>17-21</sup> Literatūros šaltinio<sup>17</sup> autoriai nustatė, kad 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridino dariniai **27** yra stiprūs H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPazės, nuo kurios priklauso skrandžio rūgšties išsiskyrimas, slopikliai. O tai reiškia, kad tokio tipo junginiai svarbūs ieškant vaistų nuo gastroezofaginio reflukso ligos.



4 pav. Farmakologinių savybių turintys pirolo[3,2-*b*]piridino dariniai

Verta paminėti, kad 4-azaindolai yra VIIa ir Xa kraujo krešėjimo faktorių, priklausančių serino proteazės ir serino endopeptidazės klasėms, slopikliai<sup>18-20</sup> ir trombino, svarbiausio krešėjimo sistemos fermento, slopikliai.<sup>21</sup> Vieno iš Xa

krešėjimo faktoriaus **28** ir trombino **29** slopiklių struktūros pavaizduotos 4 pav.<sup>20,21</sup>

Literatūroje<sup>19</sup> 2-ir/arba-5-(di)pakeisti 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridiniai minimi kaip adenilato ciklazės bei cisteino proteazės slopikliai.

Tiriant 2,3-dipakeistus pirolo[3,2-*b*]piridin-5-karbonitrilus **30** buvo nustatyta, kad dauguma jų blokuoja hepatocito augimo faktoriaus receptorius. Tačiau junginys **31** sukėlė didžiausią susidomėjimą, nes jo slopinimo konstanta IC<sub>50</sub> buvo tik 40 nM.<sup>22</sup>

Neseniai pasirodė straipsnis<sup>23</sup> apie tai, kad 1,5-dipakeisti pirolo[3,2-*b*]piridino dariniai **32** slopina melnomos, odos vėžio, ląsteles (A375P, HS27). Tyrimai parodė, kad junginys **33** stipriausiai veikia A375P ląsteles (IC<sub>50</sub> = 0,7 μM).

Be minėtų savybių kai kurie 4-azaindolai pasižymi antibakteriniu veikimu,<sup>18</sup> o dėl pirolo[3,2-*b*]piridinių struktūros ypatumų gali būti melatonino receptorių ligandais.<sup>24</sup>

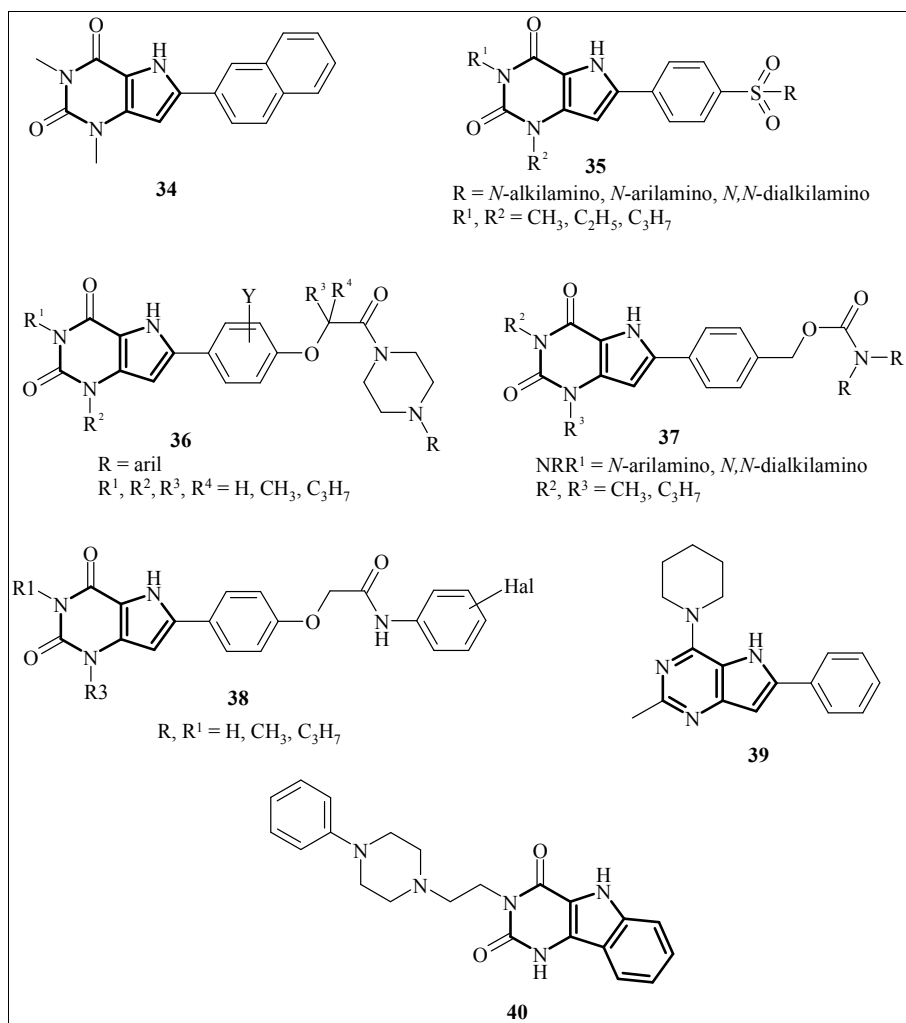
### 1.3. Pirolo[3,2-*d*]pirimidinai

Pirolo[3,2-*d*]pirimidinai yra taip pat svarbūs dėl jų biologinio aktyvumo. Analizuojant 9-deazaksantinių struktūros ir aktyvumo sąryšį, ne kartą buvo įrodyta, kad šie junginiai atitinka savo struktūros analogus ksantinus,<sup>25</sup> o kai kuriais atvejais pirolo[3,2-*d*]pirimidinai savo aktyvumu juos lenkia. Šie junginiai literatūroje<sup>25-34</sup> dažnai minimi kaip adenzino receptorių antagonistai.

Nors pagal poveikį A<sub>2a</sub> receptoriams 9-deazaksantinai beveik atitinka ksantinus, tačiau jie du ar tris kartus stipriau bei selektyviau veikia A<sub>1</sub> receptorius.<sup>25,26</sup> Vienas tokių junginių – 1,3-dimetil-8-(2-naftil)-9-deazaksantinas **34**. Remiantis 3D QSAR modeliavimo duomenimis, teigiama, kad 8-aril(heteroaril)-pakeisti 9-deazaksantinai gali būti viena perspektyviausių junginių klasių kuriant adenzino receptorių, o ypač A<sub>2B</sub> receptorių potipius.<sup>35</sup> Panašu, kad pastarojo straipsnio autorius neklydo, nes per pastaruosius metus labai daug dėmesio skiriama rekombinantinių žmogaus hA<sub>1</sub>, hA<sub>2A</sub>, hA<sub>2B</sub>, hA<sub>3</sub>



potipių adozino receptorių antagonistų paieškai, o rezultatai rodo, kad 1,3-dialkil-8-aryl(heteroaril)-pakeisti 9-deazaksantinai gali būti vertingi ieškant vaistų nuo diarėjos, astmos, diabeto, aterosklerozės, restenozės ir vėžio.<sup>30</sup>

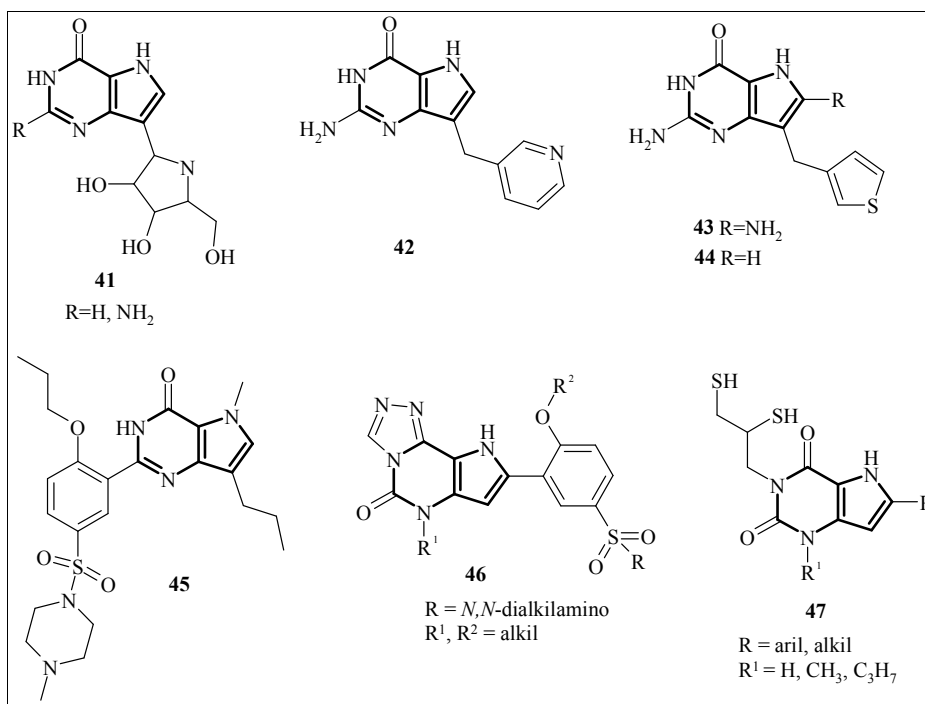


5 pav. Pirolo[3,2-*d*]pirimidinai – receptorių antagonistai

Sprendžiant pagal literatūroje pateiktus duomenis, adozino receptorių antagonistais pasirenkami tokie 9-deazaksantinai **35–38**,<sup>28–31</sup> kurie pirmoje ir trečioje padėtyje turi alkilpakaitus, o aštuntoje – fenilo pakaitą, kurio *para*-padėtis dažniausiai modifikuojama ieškant galimų adozino receptorių antagonistų.

Literatūroje pateikiama duomenų ir apie tai, jog pirolo[3,2-*d*]pirimidinai, iš kurių aktyviausias – 3-piperidil-8-fenilpirolo[3,2-*d*]pirimidinas **39**, yra potencialūs Y5 potipio neuropeptido Y (NPY) receptoriaus antagonistas,<sup>27, 32, 36</sup> – o pirimido[5,4-*b*]indolo-2,4-dionas **40** veikia kaip  $\alpha_1$ -adrenoceptoriaus antagonistas.<sup>27, 32</sup>

Pirolo[3,2-*d*]pirimidinai vertingi dar ir tuo, kad yra kai kurių fermentų slopikliai. Deazapurinų C-nukleozidai „imucilinais“ **41**,<sup>27, 32, 37–40</sup> (piridilmetil)-deazapurinas peldesinas **42**<sup>27, 32, 41–43</sup> bei CI-972 **43** ir CI-1000 **44**<sup>44</sup> yra stiprūs žmogaus purino nukleozidų fosforilazės slopikliai, kurie naudojami kuriant vaistus, nes selektyviai reguliuoja T-ląstelių dauginimąsi.



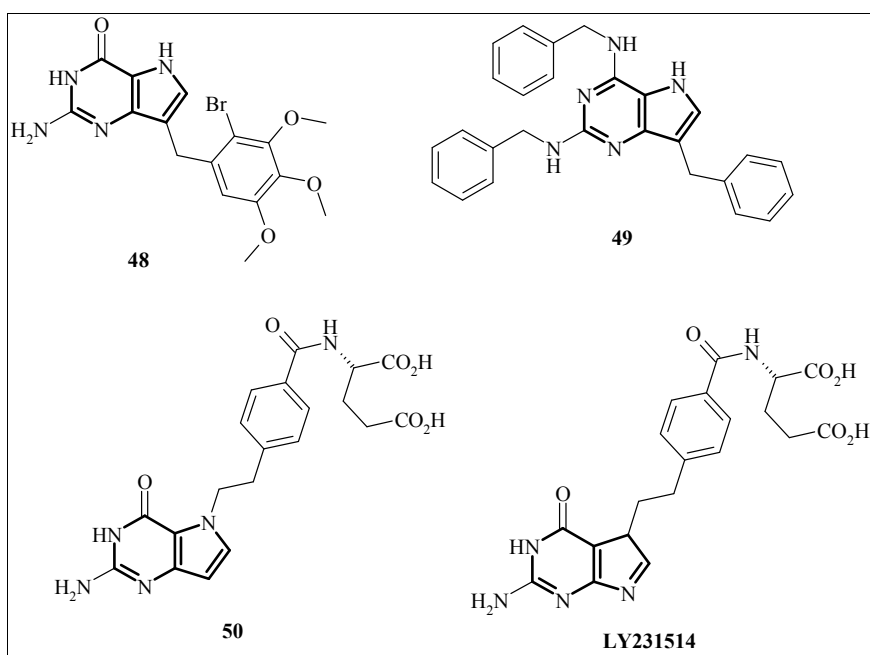
6 pav. Pirolo[3,2-*d*]pirimidinai – fermentų slopikliai

Tai reiškia, kad tokiais slopikliais galima kontroliuoti T-ląstelių funkcijų sutrikimus, pavyzdžiui, T-ląstelių limfomą, organų transplantacijos atmetimus, reumatoidinį artritą, psoriazę ir kitas autoimunines ligas.<sup>37</sup>

Pavieniuose literatūros šaltiniuose randama informacijos, kad pirolo[3,2-*d*]pirimidinai slopina dar keletą fermentų, pavyzdžiui, pirolpirimidinonas **45** –

fosfodiesterazę, pirolotriazolopirimidino tipo junginiai **46** – fosfodiesterazę 5, o 3-(2,3-dimerkaptopropil)-pakeisti pirolpirimidinai **47** – metaloproteinazę.<sup>28,33</sup> Be to žinoma, kad kai kurie 9-deazapurinai veikia proteinų tirozino kinazę,<sup>45</sup> Ser/Thr kinazę MK2,<sup>46</sup> 5'-metiltioadenozino/S-adenozilhomocisteino nukleinozidazę<sup>47</sup> bei Hsp90 baltymo ATP kinazę.<sup>48</sup>

Hsp90 baltymas yra labai svarbus vėžio chemoterapijoje, nes nuo jo priklauso navikinių ląstelių dauginimasis.<sup>48</sup> Į pirolpirimidino struktūros septintą padėtį įvedant įvairius pakaitus buvo nustatyta, kad Hsp90 baltymą stipriausiai veikia **48** junginys ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ), turintis 2-brom-3,4,5-trimetoksibenzilgrupę.



7 pav. Vėžinių ląstelių augimą slopinantys pirol[3,2-*d*]pirimidinai

Kitas pirol[3,2-*d*]pirimidino darinys – 7, N<sup>2</sup>, N<sup>4</sup>-tribenzil-5H-pirol[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diaminas (**49**) – taip pat stabdo vėžinių ląstelių dauginimąsi.<sup>49</sup>

Straipsnio<sup>50</sup> autoriai susintetino vaisto nuo vėžio LY23154 analogą **50**, kuriame pirol žiedo azoto atomas yra ne septintoje, o penktoje heterociklinės sistemos padėtyje, ir atlikę *in vitro* testą su leukemijos vėžio ląstelėmis, nustatė, kad naujojo junginio aktyvumas yra beveik tūkstantį kartų mažesnis

nei jo pirmtako. Tokius rezultatus, autorių manymu, galėjo nulemti vandenilinio ryšio donorinės grupės NH nebuvimas pirolo[3,2-*d*]pirimidine **50**.<sup>50</sup>

Be minėtų farmakologinių savybių, pirolo[3,2-*d*]pirimidinams būdingas dar ir antivirusinis<sup>51–53</sup> aktyvumas.

Taigi, sprendžiant iš pateiktos medžiagos, galima sakyti, kad indolai, pirolo[3,2-*b*]piridinai bei pirolo[3,2-*d*]pirimidinai farmaciniu požiūriu yra perspektyvūs junginiai, kurių tyrimai gali būti naudingi ieškant naujų vaistų.

## 2. PIROLO[3,2-*d*]PIRIMIDINŲ BEI JŲ STRUKTŪRINIŲ ANALOGŲ SINTEZĖ IR CHEMINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS

### 2.1. 2-Chlor-3-nitropiridinų ir 6-chlor-5-nitropirimidinų Sonogashiros kopuliavimo reakcijos su terminaliniais alkiniais

Daugeliu atvejų pirolo[3,2-*d*]pirimidinai bei jų struktūriniai analogai – pirolo[3,2-*b*]piridinai ir indolai – yra sintetinami iš šešianarių jų pirmtakų - atitinkamų pirimidino, piridino bei benzeno darinių. Pirminiame tokios sintezės etape galima atlikti Sonogashiros kopuliavimo reakcijas tarp 2-chlor-3-nitropiridinų, 6-chlor-5-nitropirimidinų *o*-nitrobenzenhalogenidų ir terminalinių alkinų.

#### 2.1.1. Chlorarenų kopuliavimo reakcijos su terminaliniais alkiniais

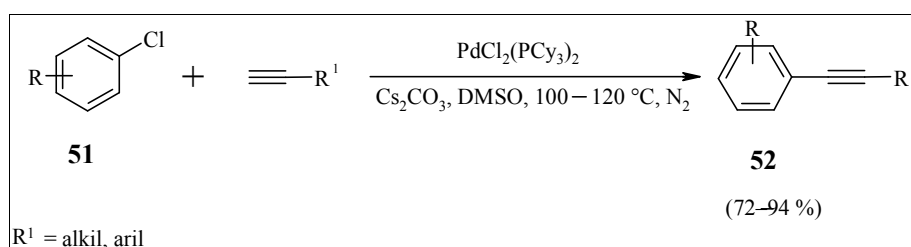
*(literatūros apžvalga)*

Literatūroje Sonogashiros reakcija apibūdinama kaip terminalinių alkinų kopuliavimo reakcija su aril- arba vinilhalogenidais. Šį procesą katalizuojantis metalas paladis naudojamas paladžio (0 arba II) kompleksų pavidale (dažniausiai paladžio (0) tetrakis(trifenilfosfinas) arba paladžio (II) dichlorbis(trifenilfosfinas)). Be to, dažnai būtini ko-katalizatoriai vario (I) jodidas bei bazė (pvz., trietilaminas).

Išanalizavus literatūrą apie Sonogashiros reakcijos sąlygas ir ypatumus, paaiškėjo, kad dauguma publikuojamų straipsnių aprašo tyrimus, kurių metu buvo kuriamos veiksmingos paladžio/vario (I) katalitinės sistemos atliekant kryžminio kopuliavimo reakcijas su jodareniais ir bromareniais.<sup>54-57</sup> Tikriausiai, tai neturėtų stebinti, žinant, jog jodareniai ir bromareniai minėtoje reakcijoje yra daug aktyvesni už analogiškus chlorarenius. Tačiau, yra keletas straipsnių, kurie skirti būtent chlorarenų Sonogashiros kopuliavimo reakcijų tyrimams.

Literatūros šaltinio<sup>54</sup> autoriai modeliu pasirinko chlorbenzeno kopuliavimo reakciją su fenilacetilenu. Siekdami optimizuoti šios reakcijos

sąlygas, pirmiausia jie išbandė įvairius katalizatorius: dichloro-1,3-bis(difenilfosfin)propannikeliatą, dichlorobis(trifenilfosfin)paladatą, dichlorobis(dimetil(fenil)fosfin)paladatą, ir dichlorobis(tricikloheksilfosfin)paladatą. Eksperimentai atlikti *N*-metilpirolidone dalyvaujant cezio (I) karbonatui 120 °C temperatūroje. Kaip paaiškėjo, dichloro-1,3-bis(difenilfosfino)propannikeliatas ir dichlorobis(trifenilfosfin)paladatas visiškai nekatalizavo minėtos reakcijos, o dichlorobis(dimetil(fenil)fosfin)paladato katalitinis aktyvumas nežymus, nes buvo gauta 25 % difenilacetileno. Didžiausią aktyvumą parodė labiau bazinis ir turintis erdviškai didesnes tricikloheksilgrupes, dichlorobis(tricikloheksilfosfin)paladatas. Atsižvelgiant į gautus rezultatus, reakcijos sąlygos buvo tobulinamos išbandant įvairias bazines bei tirpiklius ir keičiant reakcijos temperatūrą. Buvo nustatyta, kad cezio (I) karbonatas yra tinkamiausia bazė, palyginti su trietilaminu, piridinu ir natrio (I) fosfatu, o dimetilsulfoksidas - geriausias tirpiklis, palyginti su *N*-metilpirolidonu, dimetilformamidu, *p*-ksilenu ir 1,4-dioksanu. Pažymėtina, kad dimetilsulfoksidą geriausia naudoti aukštesnėje nei 100 °C temperatūroje. Optimizavus kopuliavimo reakcijos sąlygas, buvo atlikti eksperimentai siekiant išsiaiškinti, kaip kiti chlorarenai reaguoja su aril- bei alkilacetilenuis. Remiantis šiais eksperimentais buvo nustatyta, kad žemiau pateiktomis sąlygomis chlorbenzenai **51** gali sėkmingai dalyvauti Sonogashiros kopuliavimo reakcijose. Be to, tai reakcija, kurioje nenaudojamos vario (I) druskos.<sup>54</sup>

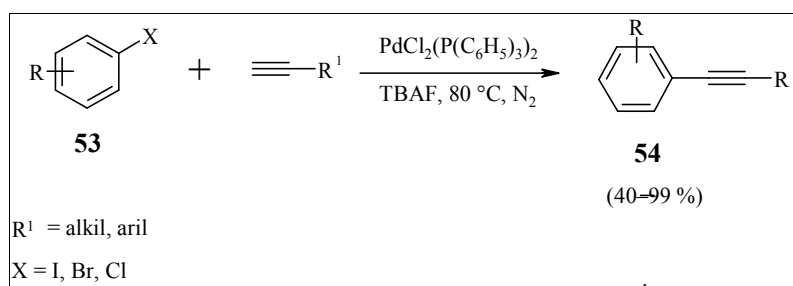


Kitame straipsnyje<sup>58</sup> pranešama, kad Sonogashiros reakcijas galima atlikti ne tik be vario (I) jodido, bet ir be bazės, bei tirpiklio. Tokiu atveju yra

naudojama dichlorobis(trifenilfosfin)paladato ir tetra-*N*-butilamonio fluorida sistema.

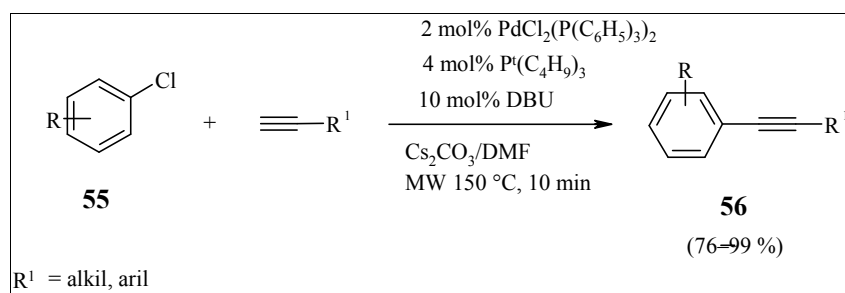
Lyginant įvairius paladžio (II) kompleksus bei keičiant jų bei tetra-*N*-butilamonio fluorida kiekius buvo nustatyta, kad didžiausios kopuliovimo reakcijų produktų išeigos pasiekiamos naudojant 3 mol % paladžio dichlorobis(trifenilfosfin)paladato ir 3 ekv. tetra-*N*-butilamonio fluorida.<sup>58</sup>

Tačiau lyginant halogenarenų reaktingumą minėtoje reakcijoje, galima pastebėti, kad ir čia vyrauja jodarenai, po jų eina bromarenai ir tik vidutinėmis išeigomis (40–60 %) susidaro kopuliovimo su chlorarenais produktai.



Be to, galima išvelgti problemą, su kuria neišvengiamai būtų susiduriama naudojant ne skystus, o kietus halogenarenus. Nors yra duomenų, kad tokiu atveju tirpikliu gali būti naudojamas tetrahidrofuranas, bet tai pasiteisino atlikus Sonogashiros reakcijas su jodarenais ir bromarenais.<sup>58</sup>

Neseniai pasirodžiusiame straipsnyje<sup>59</sup> aprašomos kitos Sonogashiros reakcijos atlikimo sąlygos, kai substratu naudojami chlorarenai.



Pastarojo straipsnio autoriai taip pat optimizavo šios reakcijos sąlygas išbandę keletą paladžio (II) kompleksų, keisdami bazę, tirpiklį bei fosfiną.

Buvo nustatyta, kad dichlorobis(trifenilfosfin)paladatas tinkamesnis katalizatorius nei paladžio (II) chloridas ar paladžio (II) acetatas, o tri-(*tert*-butil)-fosfinas, dėl bazingumo ir erdvinių faktorių, yra naudingesnis, nei trifenilfosfinas.<sup>59</sup>

Taigi, naudojant dichlorobis(trifenilfosfin)paladato/tri-(*tert*-butil)-fosfino sistemą ir skirtingas bazes buvo nustatyta, kad cezio (I) karbonatas, efektyvesnis nei tokios stiprios bazės, kaip natrio metanoliatas ar natrio etanoliatas. Pakeitus dimetilsulfoksida, kuris visų eksperimentų metu buvo naudojamas kaip tirpiklis, į dimetilformamidą, gauti gana geri rezultatai.<sup>59</sup>

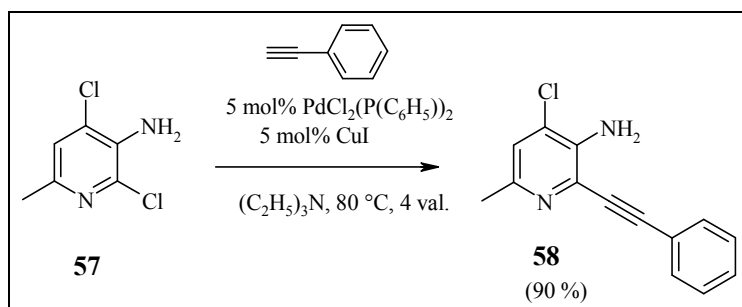
Kituose eksperimentais tik keičiant chlorarenius nustatyta, kad tokio tipo reakcijose yra reakingi ne tik aktyvuoti, bet ir donorines grupes turintys chlorareni, be to nereaguoja tokios kaip cian- ir karbonil- funkcinės grupės.<sup>59</sup>

Straipsnio autoriai teigia, kad šios reakcijos eigai įtakos gali turėti erdviniai veiksniai, ypač tuomet, kai pakaitai yra *o*-padėtyje. Atsižvelgiant į tai, kokioje padėtyje yra pakaitas chloro atomo atžvilgiu, reakcijų išeigos gali pasikeisti.<sup>59</sup>

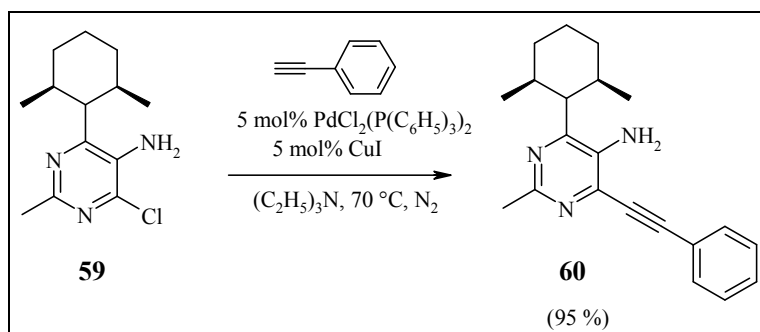
Tame pačiame literatūros šaltinyje<sup>59</sup> yra aptariamoms kelios reakcijos su 3-chlorpiridinu, kuris taip pat sėkmingai dalyvauja Sonogashiros kopuliavimo reakcijoje tiek su aril-, tiek su alkilacetilena esant dichlorobis(trifenilfosfin)-paladato/tri-(*tert*-butil)-fosfino sistemai, baze naudojant cezio (I) karbonatą, tirpikliu – dimetilformamidą ir kaitinant mikrobangų krosnelėje apie 10 min.

Pasidomėjus, kokiais dar būdais galima atlikti Sonogashiros kopuliavimo reakciją su chlorpiridinais, buvo rasta literatūros duomenų tik apie tai, jog dažniausiai naudojamas tradicinis sintezės būdas, kai katalizatoriumi naudojamas dichlorobis(trifenilfosfin)paladatas, ko-katalizatoriumi – vario (I) jodidas, baze bei tirpikliu – trietilaminas. Pavyzdžiui, 3-amino-2,6-dichlor-6-metilpiridino **57**, katalizatoriaus ir vario (I) jodido mišinys trietilamine atšaldomas iki 0 °C, sudedamas fenilacetenas, po to palaipsniui atšildoma iki kambario temperatūros, paskui 4 val. kaitinama 80 °C temperatūroje.<sup>36</sup>





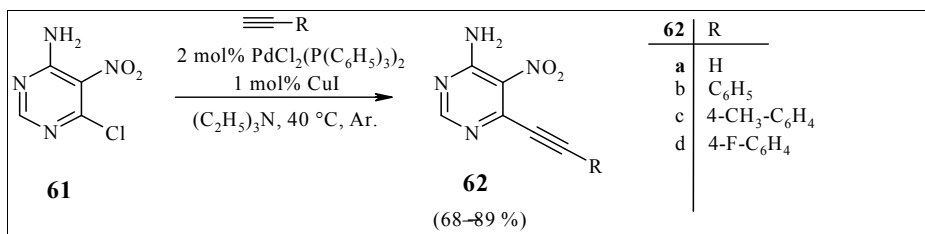
Tame pačiame darbe aprašoma ir chlorpirimidinų **59** kopuliavimo reakcija, kurios sąlygos, aptartos anksčiau, skiriasi tik tuo, jog reakcijos mišinys ne šaldomas, o kaitinamas 70 °C temperatūroje, azoto atmosferoje.<sup>36</sup>



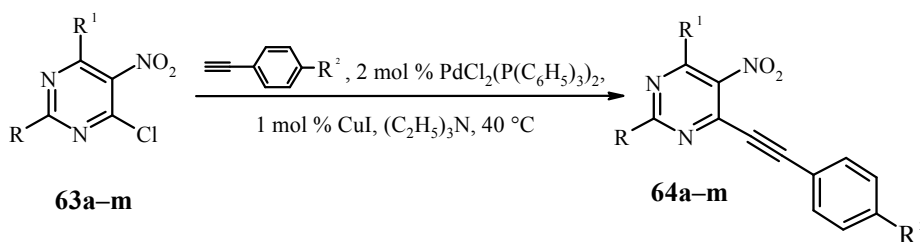
## 2.1.2. 2,4-Dipakeistų 6-ariletinil-5-nitropirimidinų sintezė

### (rezultatų aptarimas)

Prieš keletą metų Sonogashiros kopuliavimo reakcijos panašiomis sąlygomis atliktos mūsų laboratorijoje iš 4-amino-6-chloro-5-nitropirimidino **61** ir gauti 6-ariletinil-5-nitropirimidinai **62**.<sup>60,61</sup>



Mūsų laboratorijoje išbandytomis Sonogashiros kopuliavimo reakcijos sąlygomis iš 2,4-pakeistų 6-chlor-2-metiltio-5-nitropirimidinų (**63a–m**) susintetinti 2,4-dipakeisti 6-ariletinil-2-metiltio-5-nitropirimidinai (**64a–m**).



1 lentelė. **64a–m** junginių sintezės duomenys

Pradinis junginys	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produktas	Išeiga, %
<b>63a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	<b>64a</b>	70
<b>63b</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>64b</b>	75
<b>63c</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>64c</b>	70
<b>63d</b>	SCH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	H	<b>64d</b>	67
<b>63e</b>	SCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>64e</b>	50
<b>63f</b>	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	<b>64f</b>	70
<b>63g</b>	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>64g</b>	67
<b>63h</b>	H	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>64h</b>	45
<b>63j</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	H	<b>64j</b>	60
<b>63k</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	<b>64k</b>	77
<b>63l</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	H	<b>64l</b>	40
<b>63m</b>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	<b>64m</b>	45

Reakcijos buvo atliekamos argono atmosferoje katalizuojant dichlorobis(trifenilfosfin)paladatui ir vario (I) jodidui, tirpikliu naudojant trietilaminą. Tokiomis sąlygomis acetilenus **64a–m** pavyko susintetinti 50–77 % išeigomis.

Produktų **64a–m** IR spektruose stebimos C≡C ryšio sugerties juostos ties 2199–2221 cm<sup>-1</sup> ir nitrogrupės valentinių asimetrinių svyravimų smailės ties 1532–1577 cm<sup>-1</sup>.

### 2.1.3. 2-Ariletinil-3-nitropiridinų sintezė

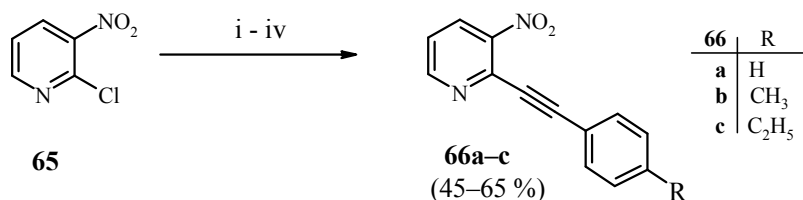
Prieš tai aprašytomis Sonogashiros kopuliavimo reakcijos sąlygomis iš 2-chlor-3-nitropirimidino (**65**) bandant susintetinti 2-ariletinil-3-nitropiridinus (**66a–c**), buvo pastebėta keletas skirtumų.

Pirmiausia pažymėtina tai, kad minėtomis sąlygomis atlikus kopuliavimo reakciją su fenilacetilenu gauta tik 45 % 2-feniletinil-3-nitropiridino (**66a**). Įtariant, kad tam įtakos gali turėti ribotas piridino **65** tirpumas trietilamine, nuspręsta naudoti trietilamino ir dimetilformamido mišinį santykiu 2:1. Šiuo atveju feniletinilpiridinas **66a** gaunamas ne tik didesne išeiga (65 %), bet ir lengviau išskiriamas iš reakcijos mišinio, nes produkto nereikia gryninti chromatografiškai – pakanka reakcijos mišinį išpilti į šaltą vandenį, iškritusias raudonas nuosėdas nufiltruoti ir praplauti šaltu 2-propanoliu. Jame feniletinilpiridinas **66a** šiek tiek tirpsta, tačiau lengvai išsiplaunamos raudonos spalvos priemaišos.

Atliekant analogiškas 2-chlor-5-nitropiridino (**65**) su 4-metil- ir 4-etilfenilacetilenu kopuliavimo reakcijas, ariletinilpirimidinų **66b,c** nepavyko gauti. Todėl buvo išbandyta keletas kitų, literatūroje aprašytų Sonogashiros reakcijos sąlygų.

Pirmiausia, norimus **66b,c** junginius buvo bandoma susintetinti, remiantis literatūros šaltiniu.<sup>54</sup> Jo duomenimis dichlorobis(tricikloheksilfosfin)paladatas yra tinkamesnis katalizatorius nei dichlorobis(trifenilfosfin)paladatas, o cezio (I) karbonatas – geresnė bazė nei trietilaminas, kai reakcija vyksta

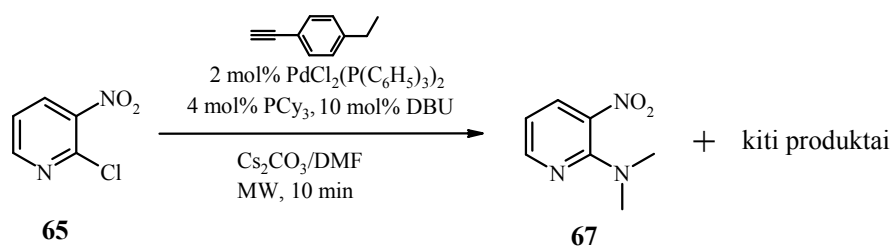
dimetilsulfoksido 100–150 °C temperatūroje. Manant, kad dimetilsulfoksidą gali apsunkinti galutinio produkto išskyrimą iš reakcijos mišinio, jis buvo pakeistas dimetilformamidu. Reikia paminėti, kad literatūroje<sup>59</sup> yra duomenų apie sėkmingą šio tirpiklio panaudojimą panašaus tipo Sonogashiro reakcijose. Tačiau šis eksperimentas taip pat nepavyko, nes, pakėlus temperatūrą iki 100 °C, reakcijos mišinys pamažu sudėvėjo, o plonasluoksnės chromatografijos duomenimis, reakcija nevyko.



- i - R, 2 mol%, PdCl<sub>2</sub>(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 mol % CuI, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N,
- ii- R, 2-4 mol%, PdCl<sub>2</sub>(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1-2 mol % CuI, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, DMF, 40 °C, Ar
- iii- R, PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, Ar ---- reakcija nevyko
- iv- R, PdCl<sub>2</sub>(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, TBAF, THF, 80 °C, Ar ---- reakcija nevyko

Vėliau Sonogashiro kopuliavimo reakcijoje buvo išbandytas tetrabutilamonio fluoridas<sup>58</sup> tirpikliu naudojant tetrahidrofuraną, tačiau ir šiuo atveju susintetinti ariletinilpirimidinų **66b,c** nepavyko.

Tuomet buvo išbandytos straipsnyje<sup>59</sup> aprašytos Sonogashiro kopuliavimo reakcijos sąlygos: katalizatoriumi naudotas dichlorobis(trifenilfosfin)paladatas, baze – cezio (I) karbonatas, o vietoj tri-(*tert*-butil)-fosfino – panašiu bazine pasižymintis tricikloheksilfosfinas. Be to, į reakcijos mišinį papildomai dedama 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-eno. Po 10 min. kaitinimo mikrobangų krosnelėje, plonasluoksnė chromatograma pradinio junginio nerodė, bet buvo stebimas kelių produktų mišinio susidarymas. Išgryninus mišinį chromatografiškai, eluentu naudojant tolueną:etilacetatą (4:1), pavyko išskirti gelsvos spalvos kristalinį junginį, kurio <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C BMR spektrų analizė parodė, kad tai 2-(1-dimetilamino)-3-nitropiridinas (**67**).



Kadangi **67** produkto išeiga siekė tik apie 30 %, o pradinio junginio, srendžiant iš plonasluoksnės chromatogramos nebuvo, spėjama, kad išskirtasis **67** junginys yra šalutinės reakcijos produktas, susidarantis reaguojant 2-chloro-3-nitropirimidinui (**65**) su dimetilformamido skilimo produktu – dimetilaminu.

Nepavykus ir šiomis sąlygomis susintetinti **66b,c** junginių, nuspręsta grįžti prie įprastų Sonogashiros kopuliavimo reakcijos sąlygų: dichlorobis(trifenilfosfin)paladato, vario (I) jodido, trietilamino bei dimetilformamido mišnio ir pabandyti dvigubai padidinti katalizatoriaus ir kotalizatoriaus kiekius. Taigi, atlikus kopuliavimo reakciją su 4-etilfenilacetilenu, naudojant 4 mol % dichlorobis(trifenilfosfin)paladato ir 2 mol % vario (I) jodido, jau po kelių valandų plonasluoksnės chromatografijos metodu nustatyta, kad reakcija vyksta. Po 20 val. pradinio junginio reakcijos mišinyje nebebuvo. Kadangi feniletinilpirimidinas **66c** tirpsta net labai mažame dimetilformamido kiekyje, jis po chromatografinio gryninimo buvo išskirtas alyvos pavidalu. Šio junginio susidarymas buvo patvirtintas atlikus jo intramolekulinės ciklizacijos reakciją piridine ( žr. skyrių 2.2.3).

Atliktos Sonogashiros kopuliavimo reakcijos tarp 2-chloro-3-nitropiridinių (**65**) ir terminalinių arilacetilenų parodė, kad piridinas **65** yra mažiau aktyvus nei jo struktūriniai analogai – 6-chloro-5-nitropirimidinais **63**. Tai paaiškinti galima papildomu azoto atomu pirimidino žiede, kuris patraukdamas elektronus labiau aktyvuoja C-Cl ryšį.

## 2.2. Pirola[3,2-*d*]pirimidinų ir jų struktūrinių analogų sintezė iš ariletinilnitroarenų

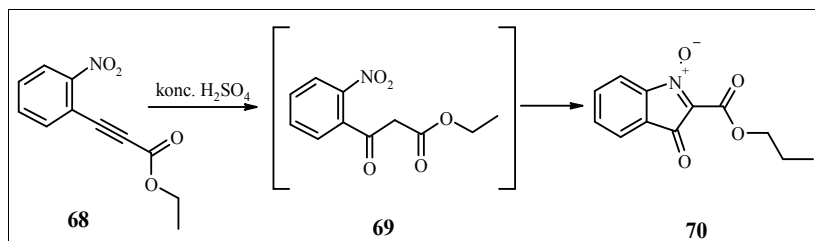
Kadangi šiame darbe daug dėmesio skiriama pirola[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų, 3*H*-pirola[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidų bei izatogeno darinių sintezei, nuspręsta pasidomėti literatūra, kuri aprašo 3*H*-pirola 1-oksido darinių sintezės būdus.

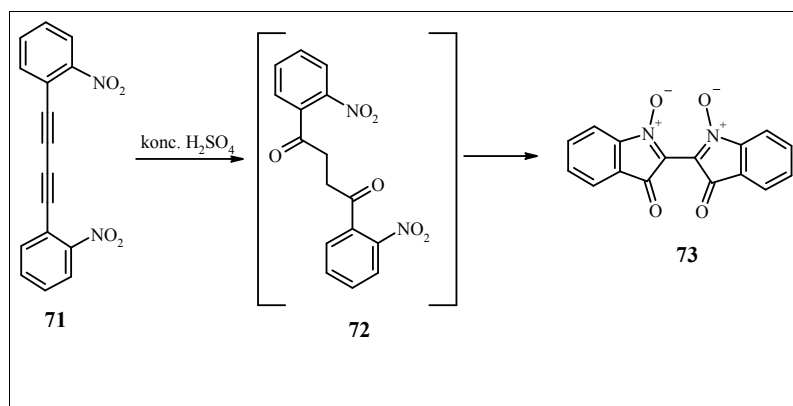
### 2.2.1. 3*H*-Pirola 1-oksido darinių sintezės būdai

(literatūros apžvalga)

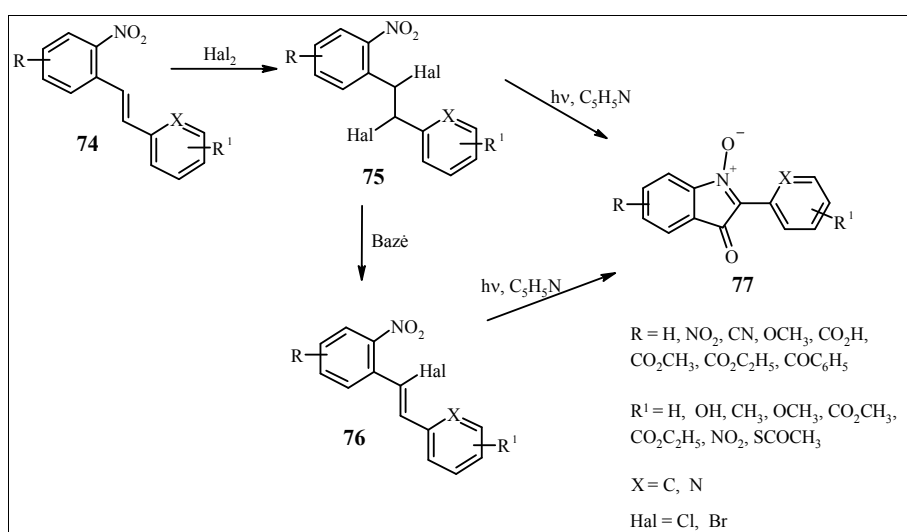
#### 2.2.1.1. Izatogenų sintezė iš *o*-nitrostilbeno bei *o*-nitrotolano darinių

Siekdamas gauti indigo dažus, A. Baeyeris 1880 m. *o*-nitrofenilpropino rūgšties esterį **68** bei dinitrodifenilaceteną **71** maišydamas koncentruotoje sieros rūgštyje susintetino pirmuosius 3*H*-pirola 1-oksido darinius – izatogenus **70**, **73**.<sup>62, 63</sup> P. Pfeiferio nuomone, tokių junginių susidarymą lemia trigubojo ryšio oksidacija, susidarant tarpiniams dikarboniliniams **69**, **72** junginiams.<sup>64</sup>



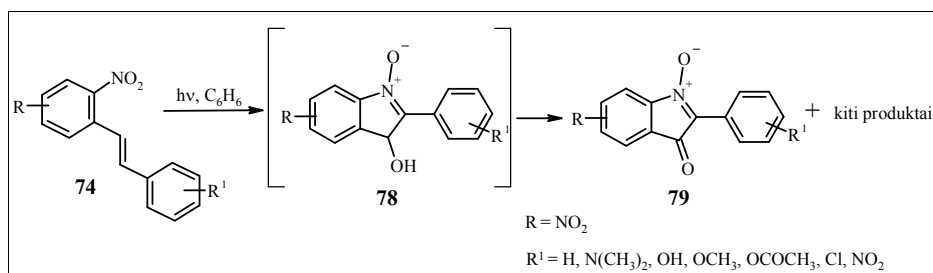


Seniausia ir dažniausiai literatūroje minima izatogeno darinių sintezė iš *o*-nitrostilbeno **74** bei *o*-nitrotolano **80** darinių.

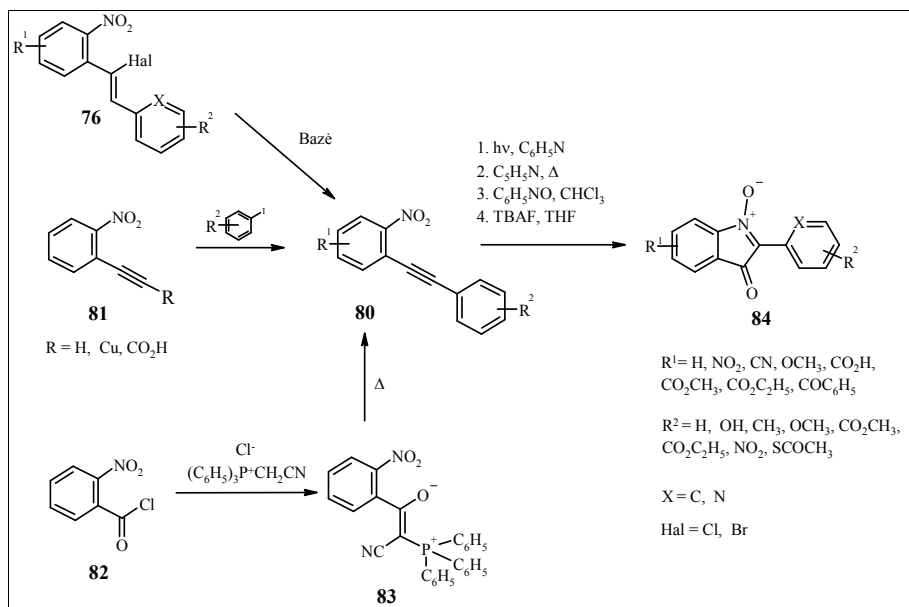


*o*-Nitrostilbenus **74** veikiant halogenidais susidaro stilbenhalogenidai **75**, kurie piridino tirpale fotocheminės reakcijos metu per keletą valandų persigrupuoja į atitinkamus izatogenus **77**.<sup>62, 64–67</sup> Analogiškoje ciklizacijoje dalyvauja ir *o*-nitrostilbenai **76**, susidarantys veikiant tokioms bazėms kaip piridinas.<sup>64, 65, 68, 69</sup>

Literatūros šaltinyje<sup>70</sup> aprašomas *N*-oksidų **79** fotocheminis gavimas tiesiogiai iš *o*-nitrostilbenų **74**, tačiau pažymima, kad be norimo produkto išskiriami ir pašaliniai junginiai, kurie, kaip manoma, susidaro hidrolizuojantis tarpiniams ciklizacijos produktams **78**.



Kaip jau buvo minėta, 3*H*-pirolo *N*-oksidų sintezei taip pat dažnai naudojami *o*-nitrotolanai **80**, kuriuos galima gauti keliais būdais.



Vienas paprasčiausių yra *o*-chlornitrostilbenų **76** veikimas baziniais reagentais – natrio ar kalio hidroksido vandeniniais tirpalais arba natrio bei kalio alkoholiatais.<sup>64, 71, 72</sup> Kitas dažnai naudojamas būdas difenilacetilenams **80** gauti yra Sonogashiros bei į jas panašios reakcijos, pavyzdžiui, *o*-nitroacetilidų **81** reakcija su jodbenzeno dariniais.<sup>73</sup>

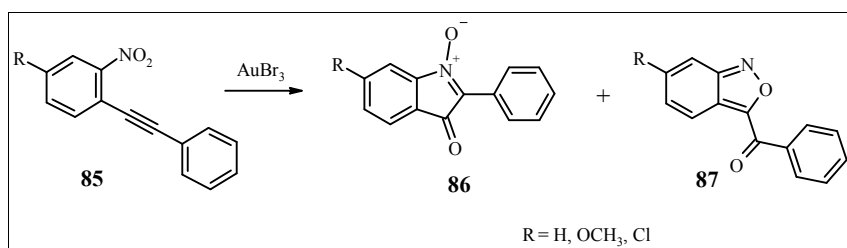
Kondensuojantis (cianometil)trifenilfosfinchloridui su *o*-nitrobenzoylchloridu **82**, susidaro stabili druska **83**, iš kurios pirolizės metu taip pat gaunamas *o*-nitrotolanas **80**.<sup>74</sup>

Kaip parodė literatūros analizė *o*-nitrotolanų ciklizacijos į izatogenus reakcijas galima inicijuoti įvairiai. Pirmasis izatogenų gavimo būdas, naudojant

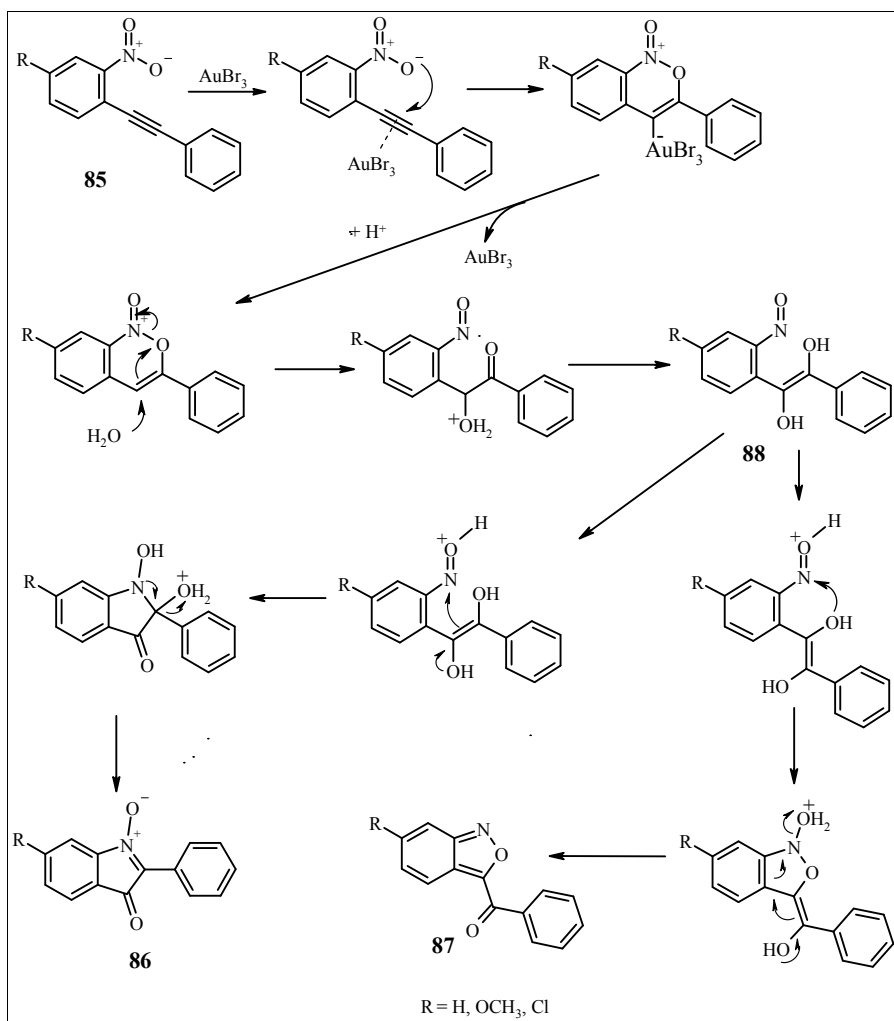


koncentruotos sieros rūgštį, buvo netikėtas, tačiau jis netiko sintetinti izatogenus iš difenilacetileno darinių **80**.<sup>64</sup> Tačiau pastarieji junginiai lengvai persigrupuoja į 3-okso-3*H*-indolų 1-oksidus **84** fotocheminės reakcijos metu,<sup>64, 69, 71, 72, 74</sup> arba kaitinami<sup>57, 64, 73</sup> piridine. Be to, nitrotolanų intramolekulinę ciklizaciją inicijuoja katalizatoriai – nitrozobenzenas<sup>73</sup> ar tetra-*N*-butilamoniofluoridas tetrahidrofurane.<sup>57</sup>

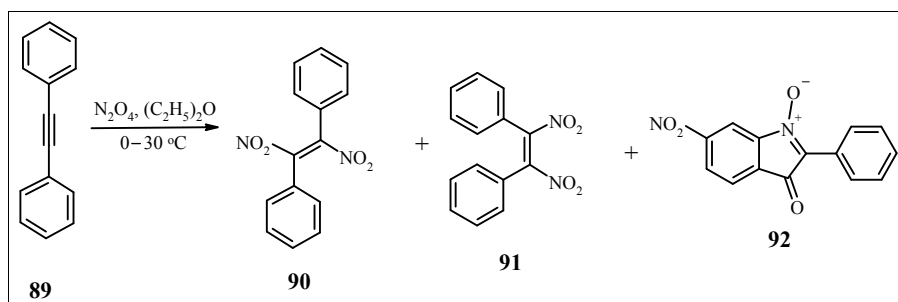
Kalbant apie katalizatorių įtaką nitrotolanų ciklizacijos reakcijoms, reikėtų paminėti, kad kai kurios Lewis'o rūgštys (boro trifluoridas dietileryje, titano (IV) chloridas, aukso (III) halogenidai)<sup>75</sup> taip pat gali inicijuoti difenilacetilenu persigrupavimą į izatogenus. Tačiau kai kuriais atvejais neišvengiamą pašalinių produktų susidarymą lemia reakcijos mechanizmas. Tokiu pavyzdžiu galėtų būti literatūros šaltinyje<sup>75</sup> aprašytas 3-okso-3*H*-indolų 1-oksidų **86**, gavimas iš nitrotolanų **85**, katalizatoriumi naudojant aukso (III) bromidą. Be norimo produkto **86** šios reakcijos metu, nors ir nedidelėmis išiegomis (11–30 %), susidarė ir 3-benzoil-2,1-benzizoksazolai **87**.



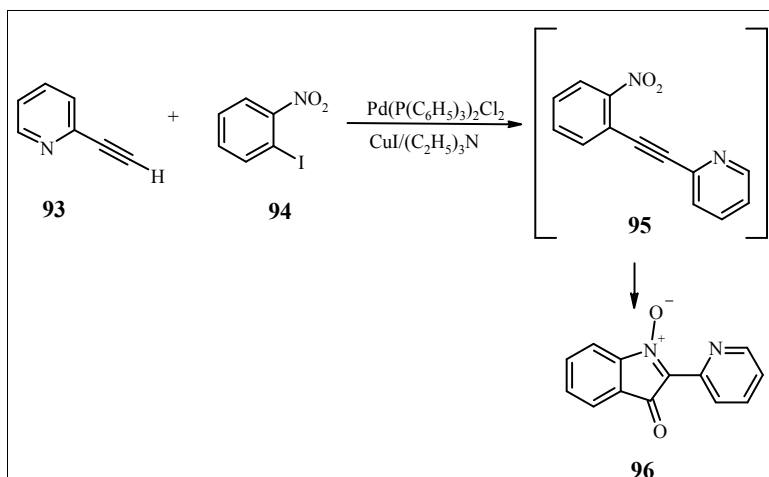
Abiejų junginių susidarymą galima paaiškinti aukso bromido katalizuojamos ciklizacijos reakcijos mechanizmu, kuris parodo, kad izatogenai **86** susidaro vykstant **88** junginio ciklizacijai, o po to dehidratacijai, o antranilo dariniai **87** gaunami intramolekulinio nukleofilinio prisijungimo atveju.



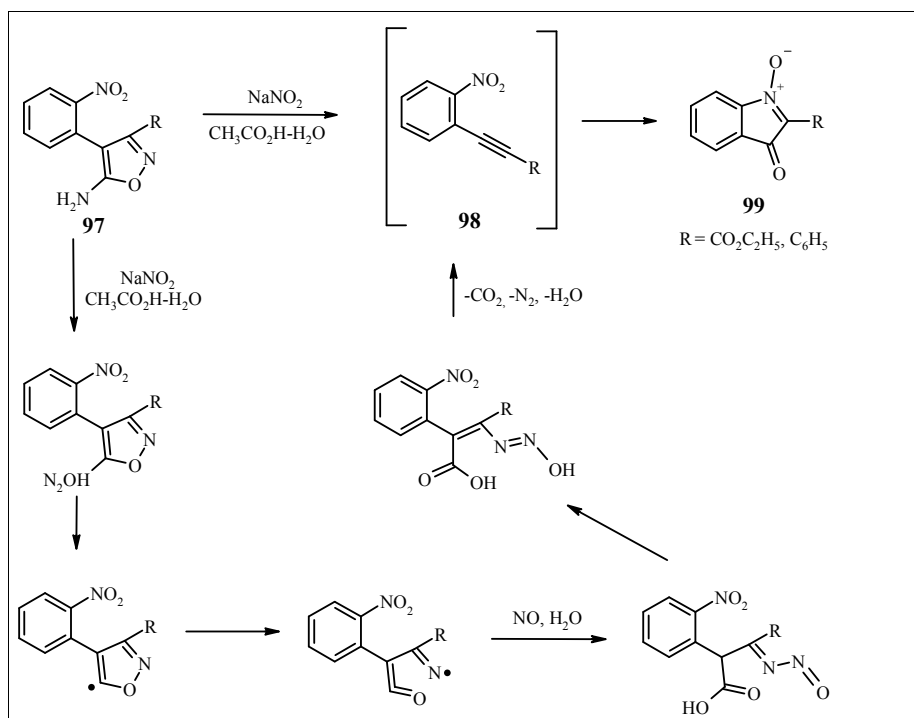
Schmidtas,<sup>75</sup> Wielandas ir Blumickas<sup>76</sup> tirdami azoto tetraoksido jungimosi reakcijas prie tolano **89** pastebėjo, kad be dviejų 1,2-dinitrostilbeno izomerų **90**, **91** susidaro dar ir trečiasis, raudonai oranžinės spalvos **92** junginys, kurio struktūra atitiko izatogenų heterociklinę sistemą.<sup>77, 78</sup>



Literatūroje pateikiama duomenų ir apie tai, kad šiuose 3-okso-3*H*-indolų 1-oksidų sintezės būduose naudojami tolano dariniai kai kurių reakcijų atveju gali susidaryti tik kaip tarpiniai reakcijos produktai, kurie tuoj pat persigrupuoja į atitinkamus izatogenų darinius. Viena tokių reakcijų, kurios metu netikėtai gautas izatogenas **96**, buvo atlikta Sonogashiros kopuliavimo sąlygomis ir, kaip spėjama, tokius rezultatus galėjo nulemti bazinės trietilamino savybės.<sup>3</sup>

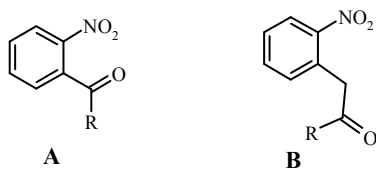


Diazotinant 5-aminoizoksazolo darinius ledinėje acto rūgštyje geromis išieigomis gaunami pakeisti acetilenai. Šių reakcijų metu išsiskiria azotas,  $\text{CO}_2$  ir vanduo.<sup>79</sup> Analogiškomis sąlygomis iš 2-nitrofenilpakeistų izoksazolų **97** buvo gauti ne laukiami acetilenai **98**, o izatogenai **99**.



### 2.2.1.2. 3H-Pirola 1-oksido darinių sintezė iš o-nitrobenzenkarbonilinių junginių.

3H-pirola 1-oksido darinių sintezę iš o-nitrobenzenkarbonilinių junginių galima suskirstyti į du tipus. Vienu atveju naudojami **A** tipo karboniliniai junginiai, kuriems persigrupuojant susidaro 3-okso-3H-indolų 1-oksido dariniai, o iš **B** tipo nitrobenzeno darinių susidaro 3H-pirola 1-oksido analogai, trečiojoje padėtyje neturintys oksogrupės.

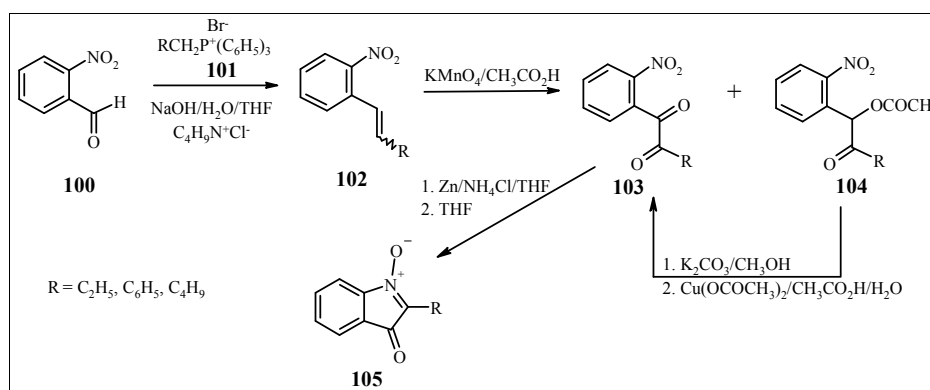


Vykstant Wittigo reakcijai tarp o-nitrobenzaldehido **100** ir trifenilfosfino bromido **101** susidaro stilbeno **102** Z ir E izomerų mišinys, kurį oksiduojant kalio permanganatu acto rūgštyje gaunami du junginiai: 1,2-diketonas **103**

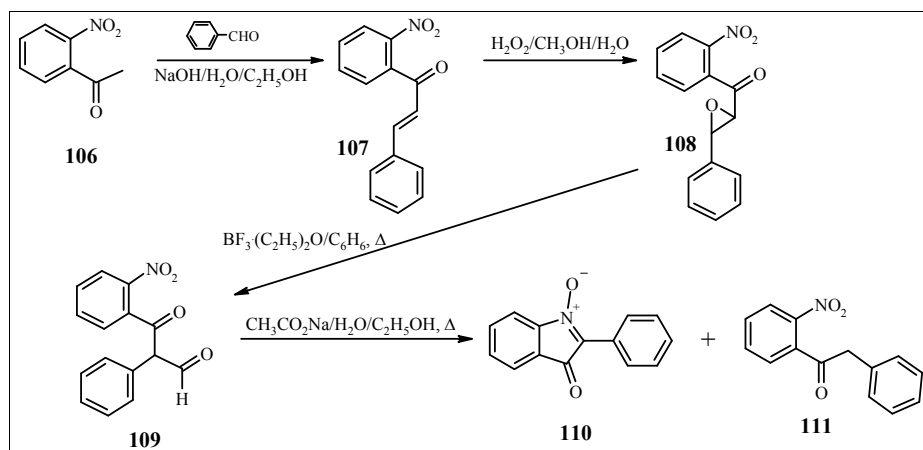
(60 %) bei oksoesteris **104** (11 %). Iš reakcijos mišinio jie išskirti kolonėlių chromatografijos būdu, eliuentu naudojant cikloheksaną ir etilacetatą (80:20).

Redukuojant diketoną **103** cinku tetrahydrofurane, esant amonio chlorido, įvyksta ciklizacija, susidarant izatogeno dariniams **105**.

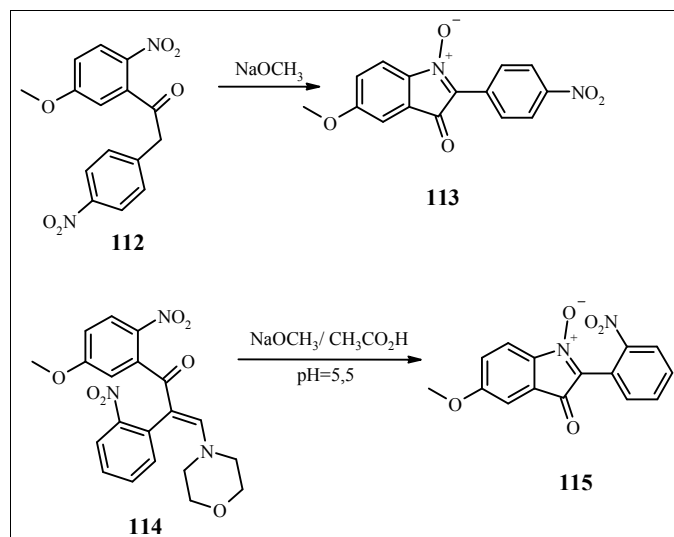
Be to, buvo nustatyta, kad oksoesterius **104** veikiant metanoliniu kalio karbonato tirpalu susidaro  $\alpha$ -hidroksiketonai, kuriuos oksiduojant vario acetatu gaunami diketonai **103**. Jie toliau gali būti naudojami izatogenams sintetinti.<sup>6</sup>



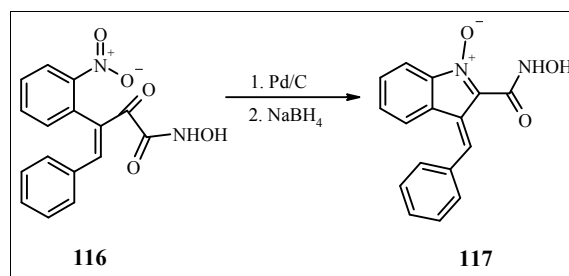
2-nitroacetofenonui **106** kondensuojantis su benzaldehidu, susidaro 2-nitrofenilstirilketonas **107**, kurį oksiduojant vandenilio peroksidu susidaro epoksiketonas **108**. Minėtas **108** junginys boro trifluorido katalizuojamo persigrupavimo metu sudaro 3-(2-nitrofenil)-3-okso-2-fenilpropanalį (**109**), kurį virinant etanoliniame natrio acetato tirpale gaunami 2-fenilizatogenas **110** bei 2-nitrofenilketonas **111**. Izatogenas **110** iškrinta į nuosėdas, todėl jis lengvai išskiriamas iš reakcijos mišinio jį nufiltravus. Filtrate likęs ketonas **111** išskiriamas kolonėlių chromatografijos būdu.<sup>66, 80</sup>



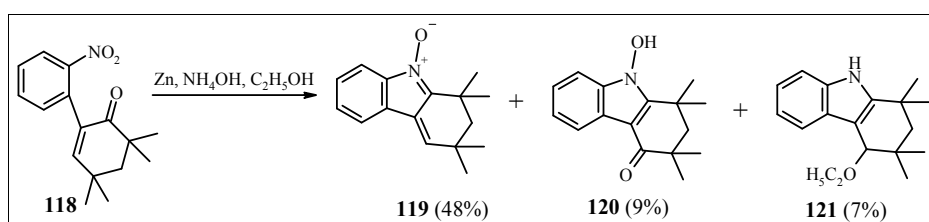
Į 2-fenilpropanalį **109** panašūs *o*-nitrofenilkarboniliniai junginiai 1-(5-metoksi-2-nitrofenil)-2-(4-nitrofenil)-etanonas (**112**) ir 3-morfolin-4-il-1,2-bis-(2-nitrofenil)-propenonas (**114**) veikiant natrio metanoliatui ciklizuojasi į atitinkamus 3*H*-pirolo 1-oksido analogus **113**, **115**.<sup>81</sup>



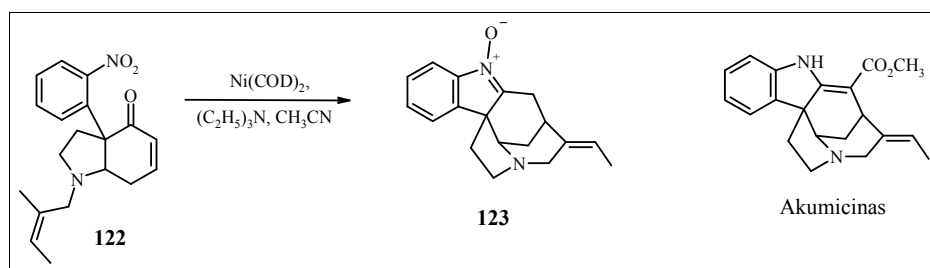
3*H*-pirolo 1-oksidų analogų sintezė iš **B** tipo (žr. 36 psl.) karbonilinių junginių vyksta redukciniėmis sąlygomis. Redukuojant 3-(*o*-nitrofenil)piruvatą **116** paladžiu ant anglies ir natrio borhidridu geromis išeigomis susidaro 3*H*-indolo 1-oksidas **117**.<sup>82</sup>



Redukuojant ketoną **118**, kartu su laukiamu *3H*-pirolo 1-oksido dariniu **119** susidarė nedidelis kiekis pašalinių junginių **120**, **121**. Toks netikėtas rezultatas paaiškintas tirpiklio 1,5-prisijungimu prie  $\alpha,\beta$ -nesočiosios oksogrupės.<sup>83</sup>

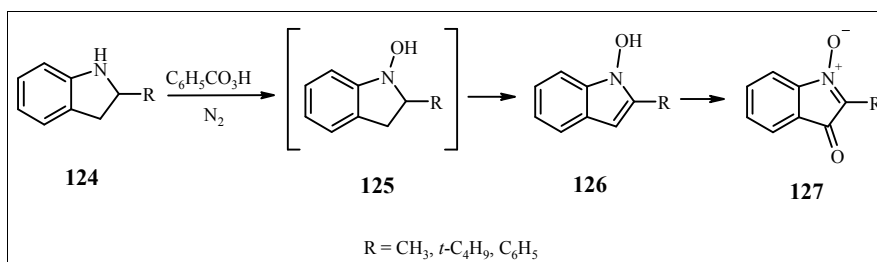


Siekdami susintetinti alkaloidą akumiciną, straipsnio<sup>84</sup> autoriai atliko *N*-pakeisto 4-oksoheksahidroindolo **122** reakciją su nikelio bis(1,5-ciklooktadienu). Gauti rezultatai nustebino, nes vietoj alkaloido susidarė *3H*-pirolo 1-oksido fragmentą turintis junginys **123**.

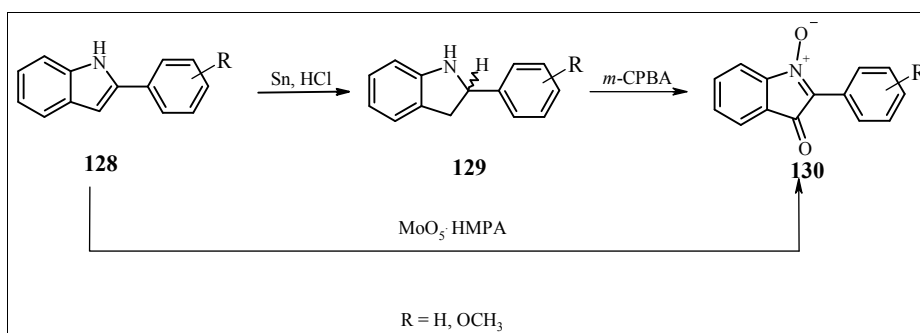


### 2.2.1.3. *3H*-Pirolo 1-oksido darinių sintezė iš indolų.

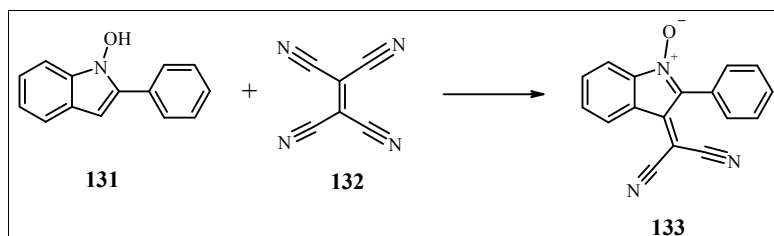
Oksiduojant 2-pakeistus indolius **124** 3-benzenperoksikarboksirūgštimi, susidaro tarpiniai produktai 1-hidroksiindolai **125**, kurie toliau oksiduodamiesi sudaro *3H*-pirolo 1-oksido darinius **127**.<sup>3, 6, 85, 86</sup>



Siekiant susintetinti izatogenus **130** iš indolo darinių **128**, pirmiausia jie redukuojami alavu druskos rūgštyje, o po to oksiduojami *m*-chlorbenzenoperoksikarboksirūgštimi.<sup>87</sup> Naudojant (heksametilfosforamid)oksidiperokso-molibdeną (VI), iškart galima gauti *N*-oksidus **130**.<sup>88</sup>



Įdomus atvejis aprašytas literatūroje<sup>89</sup> – *3H*-pirolo 1-oksido dariniai **133** susintetinti reaguojant 2-fenil-1-hidroksiindolui **131** su tetracianetilenu **132**.

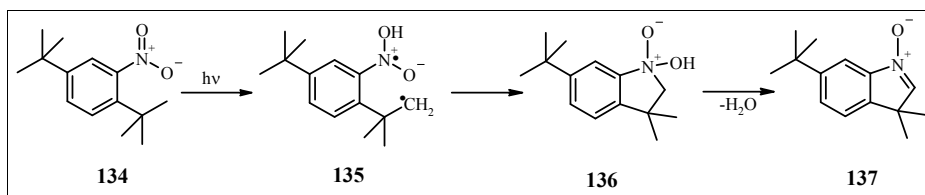


#### 2.2.1.4. Kiti *3H*-pirolo 1-oksido darinių sintezės būdai

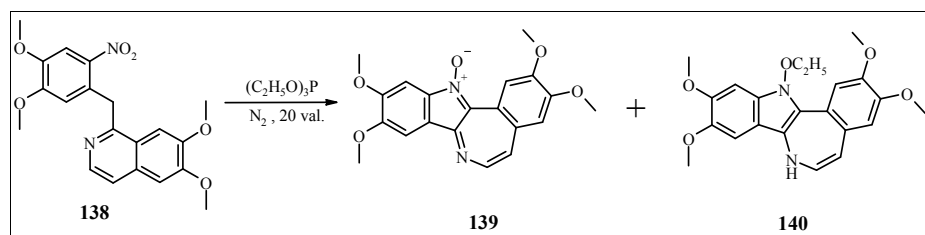
Literatūroje<sup>90, 91</sup> randama duomenų ir apie tai, kad fotocheminės reakcijos metu susidarant *3H*-pirolo 1-oksido fragmentui, nitrobenzeno *orto*-padėtyje gali būti ir alifatinis anglies atomas. Pavyzdžiui, 1,4-di-*tert*-butil-2-



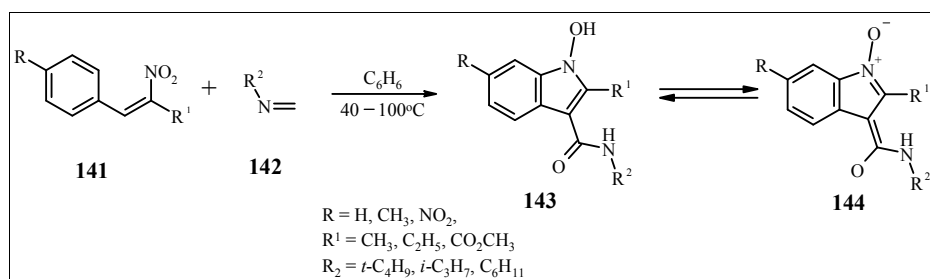
nitrobenzenas **134**, švitinamas įvairių alifatinių aminų tirpaluose persigrpuojant diradikalui **135**, sudaro *N*-oksidą **137**.



Vykstant 6'-nitropapaverino **138** reakcijai su trietoksifosfinu azoto atmosferoje, taip pat gauti netikėti rezultatai – susidarė du indolobenzazepino dariniai **139** ir **140**, kurių vienas turi 3*H*-pirolo 1-oksido fragmentą.<sup>92</sup>

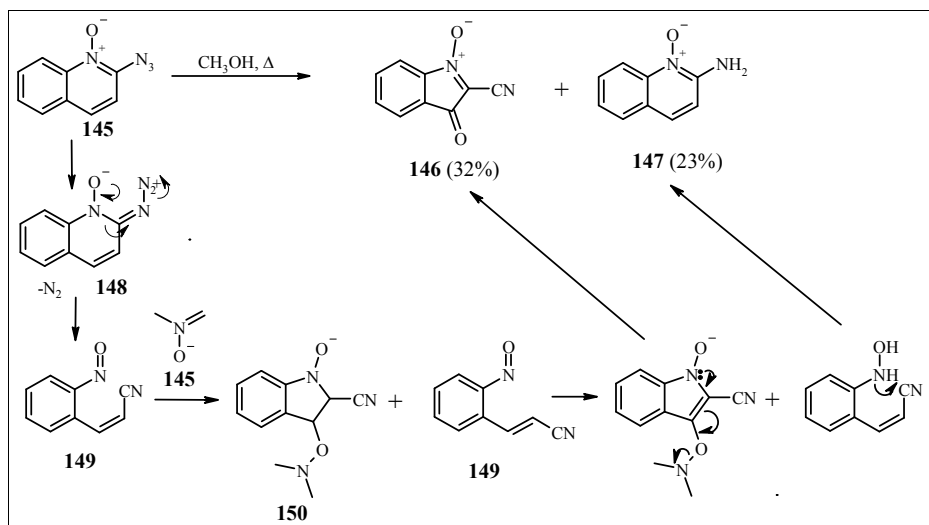


Siekiant susintetinti 3*H*-pirolo 1-oksido fragmentą nebūtina, kad nitrogrupė būtų benzeno žiede. Gali būti naudojami ir  $\beta$ -nitrostirenai **141**, nes jie, reaguodami su izonitrilais **142**, sudaro 1-hidroksiindolus **143**, kurie tirpale egzistuoja pusiausvyroje su *N*-oksidais **144**.<sup>93</sup>



2-azidochinolino 1-oksidad **145** virinant metanolyje be izatogeno darinio **146** susidarė dar ir 2-aminochinolino 1-oksidas **147**. Šie junginiai susidaro atsiveriant azido **148** žiedui ir susidarant tarpiniam nitrozobenzeno dariniui **149**, kuris su reakcijos mišinyje esančiais *N*-oksidais **145** sudaro

dihidroaduktus **150**. Šie, vėl jungdamiesi su nitrozobenzenu **149**, sudaro tarpinius junginius, kuriems persigrupavus gaunami norimi produktai.<sup>18</sup>



Kai kurie šioje literatūros apžvalgoje pateikti *3H*-pirolo-1-oksido darinių sintezės būdai naudojami sintetinant *7H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidus ir jų analogus *3H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidus.

## 2.2.2. 2,4-Dipakeistų 6-ariletinil-5-nitropirimidinų ciklizacijos reakcijos susidarant 2,4-dipakeistiems 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidadams

(rezultatų aptarimas)

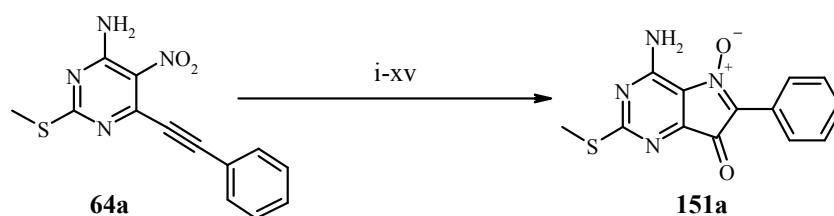
Pirmoji 7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų sintezė mūsų laboratorijoje buvo atlikta 6-ariletinil-5-nitropirimidinus kaitinant sausame piridine.<sup>60</sup> Analogiškomis sąlygomis 2-metiltio-5-nitropirimidinas **64a** greitai ir lengvai ciklizuojasi į tamsiai violetinės spalvos 2-metiltiopirolopirimidino 5-oksidadą **151a**, tačiau galutinį produktą kiekybiškai išskirti iš reakcijos mišinio sudėtinga, nes jis tirpsta pačiame piridine. Todėl šiuo būdu gauto ciklizacijos produkto išeiga siekia apie 75 %.

Tikėdamiesi rasti kiekybiškai naudingesnį būdą gauti *N*-oksidadą **151a**, išbandėme literatūros šaltiniuose<sup>57, 64, 69, 71–74</sup> aprašytas sintezių sąlygas, kurios naudojamos inicijuoti *o*-nitrotolanų ciklizacijas į izatogenus.

Buvo išbandytos sąlygos iniciatoriais naudojant koncentruotą sieros rūgštį, tetra-*N*-butilamonio fluoridą, UV spinduliuotę, nitrozobenzeną įvairiuose tirpikliuose bei piridiną. Gauti rezultatai pateikti 2 lentelėje.

Iš pateiktų duomenų matome, kad pirimidino **64a** persigrupavimą į *N*-oksidadus **151a** inicijavo tik nitrozobenzenas ir piridinas, o tetra-*N*-butilamonio fluoridas, koncentruota sieros rūgštis, fotocheminis poveikis bei pereinamųjų metalų druskos nedavė norimo rezultato: iš reakcijos mišinių buvo išskiriamas pradinis **64a** junginys. Ciklizacijos reakcijoje iniciatoriumi naudojant nitrozobenzeną įvairiuose tirpikliuose nustatyta, kad **151a** junginys greičiausiai ir geriausiomis išieigomis susidaro verdančiame 2-propanolyje. Ypač svarbu, kad ciklizacijai naudojamas nitrozobenzenas būtų šviežiai paruoštas.<sup>73</sup>

Vietoj nitrozobenzeno iniciatoriumi naudojant katalitinį piridino kiekį paaiškėjo, kad jo visiškai pakanka junginio **64a** ciklizacijai atlikti. Panašu, kad piridinas, turėdamas nukleofilinių savybių, jungiasi prie 2-feniletinil-5-nitropirimidino **64a** aktyvaus C≡C ryšio, taip inicijuodamas tolesnius persigrupavimo į *N*-oksidadą procesus.

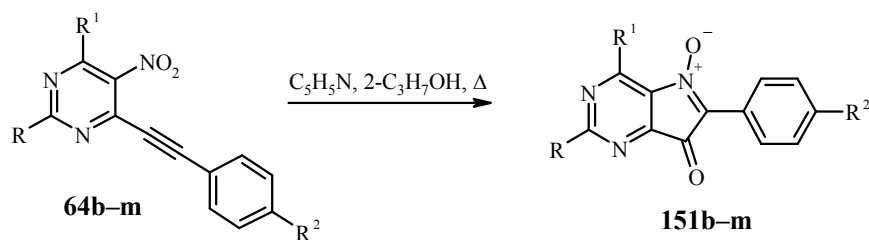


**2 lentelė.** 4-amino-6-feniletinil-2-metiltio-5-nitropirimidino (**64a**) ciklizacijos į 4-amino-6-fenil-2-metiltio-pirol[3,2-*d*]pirimidin-7-ono 5-oksidą (**151a**) tyrimo duomenys

Eksperimento sąlygos	Iniciatorius	Tirpiklis	Reakcijos trukmė, val.	Išeiga, %
i <sup>a</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N		0,5	75
ii <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (konc.)		4	Reakcija nevyko
iii <sup>c</sup>	TBAF	THF	48	Reakcija nevyko
iv <sup>c</sup>	UV	CHCl <sub>3</sub>	48	Reakcija nevyko
v <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	1,2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	52
vi <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18 – 20	50
vii <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	CH <sub>3</sub> OH	4	40
viii <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	2	80
ix <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	2- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	0,5	91
x <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	1- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH	0,5	75
xi <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	0,7	70
xii <sup>a</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	2- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	0,5	95
xiii <sup>c</sup>	AgNO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	Reakcija nevyko
xiv <sup>c</sup>	CuI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	Reakcija nevyko
xv <sup>c</sup>	AuCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	Reakcija nevyko

Eksperimentas atliktas: a – virinant reakcijos mišinį, b – 0 °C temp, c – kambario temp.

Xii būdu susintetinto produkto **151a** išeiga siekė 95 %, be to, ciklizacijos produktas gaunamas pakankamai grynas. Apibendrinant minėtus rezultatus galima teigti, kad tai – optimalus 7-okso-7*H*-pirol[3,2-*d*]pirimidinų 5-oksido gavimo būdas. Juo buvo susintetinti 2,4-dipakeisti 6-fenil-7-okso-7*H*-pirol[3,2-*d*]pirimidinų 5-oksidai (**151b-m**).

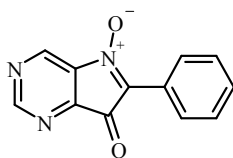


3 lentelė. 151b–m junginių sintezės duomenys

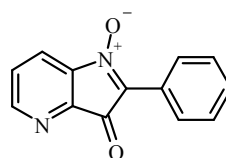
Pradinis junginys	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produktas	Išėja, %
64b	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	151b	91
64c	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	151c	87
64d	SCH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	H	151d	85
64e	SCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	151e	75
64f	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	151f	85
64g	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	151g	87
64h	H	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	151h	95
64j	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	H	151j	80
64k	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	151k	75
64l	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	H	151l	98
64m	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	151m	80

### 2.2.3. 2-Ariletinil-3-nitropiridinų ciklizacijos reakcijos susidarant 2-aril-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidadams

Remdamiesi tuo, kad 2-ariletinil-3-nitropiridinai **66a–c** savo chemine struktūra yra panašūs į 6-ariletinil-5-nitropirimidinus **64a–c**, ciklizacijos reakcijas nusprendėme išbandyti su minėtais piridino dariniais tikėdamiesi susintetinti 7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidadų (**I**) struktūrinius analogus 3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidadus (**II**).



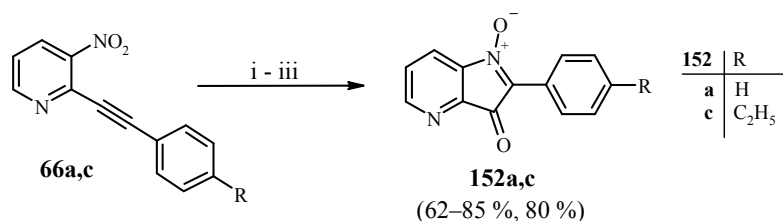
**I**



**II**

Tikriausiai nenuostabu, kad 2-fenil-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidadą (**152a**) pirmiausia bandyta susintetinti 2-feniletinil-3-nitropiridiną (**66a**) virinant 2-propanolyje, esant katalitiniam piridino kiekiui. Tačiau šis metodas nedavė tokių gerų rezultatų kaip su pirimidino dariniais. Pirma – reakcija vyko daug ilgiau (apie 24 val.). Antra – išsikristalinusios **152a** junginio nuosėdos buvo su nežinomos kilmės priemaisomis, kurios, spėjama, galėjo atsirasti dėl

to, kad ciklizacijos procesas galbūt neįvykdavo iki galo, o to pasekmė – tarpiniai persigrupavimo produktai, kurių nepavyko identifikuoti.



- i: C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N, 2-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH, Δ  
 ii: C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N, Δ  
 iii: AuCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ ---- reakcija nevyko

Manant, kad piridino **66a** ciklizacijos yra aukšta aktyvacijos energija, nuspręsta reakciją atlikti piridine, kurio virimo temperatūra yra aukštesnė nei 2-propanolio. Šiomis sąlygomis piridino **66a** persigrupavimas į pirolo[3,2-*b*]piridino 1-oksidad **152a** įvyko per 4 val., o atvėsus reakcijos mišiniui, išsikristalino pakankamai grynas produktas. Be to, reikėtų paminėti, kad norint gauti *N*-oksidad **152a** geresne išeiga, reikia naudoti minimalų tirpiklio (piridino) kiekį, nes ciklinis junginys piridine šiek tiek tirpsta, juo labiau, kad ir pradinis junginys **66a** labai gerai tirpsta minėtame tirpiklyje.

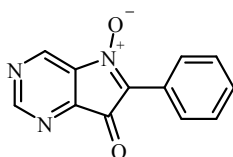
Analogiškomis sąlygomis iš alyvos pavidalo junginio **66c** buvo susintetintas ir sėkmingai identifikuotas pirolo[3,2-*b*]piridino 1-oksidas **152c** (žr. 29 psl.). Šio junginio, kaip ir pirolo[3,2-*b*]piridino 1-oksido **152a**, IR spektruose acetileninio ryšio ir nitrogrupės sugerties juostų nematyti, tačiau atsiranda karbonilgrupės smailės ties 1716 cm<sup>-1</sup> (**152c** junginio) ir 1726 cm<sup>-1</sup> (**152a** junginio), o <sup>13</sup>C BMR spektruose karbonilinės anglies signalas atsiranda ties 185 m. d. (**152c** junginio) ir 188 m. d. (**152a** junginio). Šie rezultatai leido padaryti išvadą, kad Sonogashiros reakcija tarp 2-chlor-3-nitropiridino (**65**) ir 4-etilfenilacetileno įvyko ir susidarė produktas **66c**.

Pažymėtina, kad AuCl<sub>3</sub>, kaip ir 2-feniletinilpirimidino **64a** atveju, neinicijavo 2-feniletinil-3-nitropiridino (**66a**) ciklizacijos į pirolo[3,2-*b*]piridiną.

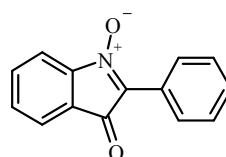
#### 2.2.4. 2-Feniletinil-3-nitrobenzeno ciklizacijos reakcijos susidarant 2-feniletinil-3*H*-indol-3-onų 1-oksidadams

(rezultatų aptarimas)

Buvo pastebėta, kad daugelyje rašytinių šaltinių aptariamos 2-ariletinil-3-nitrobenzeno darinių, turinčių elektronų akceptorinių grupių, ciklizacijos reakcijos. Norėdami išsamiau patyrinti, kokią įtaką 2-ariletinil-3-nitrobenzeno darinių intramolekulinei ciklizacijai gali turėti donoringės grupės, pabandėme aukščiau aprašytais persigrupavimo sąlygomis gauti kitus 7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų (**I**) struktūrinius analogus – 3*H*-indol-3-onų 1-oksidas (**III**).



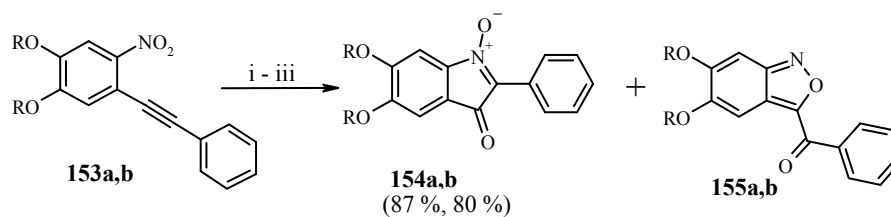
**I**



**III**

Taigi virinant *o*-nitrotolanus **153a,b** piridine, intramolekulinės ciklizacijos **154a,b** produktų susintetinti nepavyko. Tikriausiai dėl alkoksigrupių elektronų donorinio poveikio ties **154a,b** junginių trigubuoju ryšiu yra padidėjęs elektronų tankis ir piridinas, būdamas nukleofilu, negali inicijuoti ciklizacijos.

Iš literatūros duomenų žinant, kad tokius persigrupavimus gali inicijuoti Lewis'o rūgštys,<sup>75</sup> buvo atlikti keli eksperimentai su 1,2-dimetoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzenu **153a** dichlormetane, naudojant skirtingus iniciatorius (vario (I) jodidą, aukso (III) chloridą, geležies (III) chloridą, sidabro nitrata ir sidabro trifluoracetata).



i - C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, Δ ——— reakcija nevyko

ii - [M], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, k.t.

iii - [M], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ

**153, 154, 155 a** R = CH<sub>3</sub>,

**153, 154, 155 b** R-R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

#### 4 lentelė. 153a,b junginių ciklizacijos tyrimo duomenys

Eksperimento sąlygos	Iniciatorius [M]	Rezultatas
ii	AuCl <sub>3</sub> , 5 mol %	Ciklizacija įvyksta per 0,5 val.
ii	CuI, 5 mol %	Ciklizacija vyksta labai lėtai
ii	FeCl <sub>3</sub> , 5 mol %	
ii, iii	AgNO <sub>3</sub> , 5 mol %	
ii, iii	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, 5 mol %	

Remiantis gautais ciklizacijos tyrimo rezultatais galima pasakyti, kad vario (I) jodidas, geležies (III) chloridas, sidabro trifluoracetatas labai lėtai inicijavo 1,2-dimetoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzeno (**153a**) ciklizaciją kambario temperatūroje, o sidabro nitratas buvo mažai aktyvus tiek kambario temperatūroje, tiek kaitinant reakcijos mišinį. Šiek tiek geresni rezultatai gauti virinant **153a** junginį su sidabro trifluoracetatu dichlormetane (ciklizacija įvyko per 2 val.). Pažymėtina, kad aukso (III) chloridu katalizuojama ciklizacija vyko efektyviausiai. Šiomis sąlygomis buvo susintetintas ir 7-fenil-8*H*-[1.4]dioksino[2,3-*f*]indol-8-ono 6-oksidas **154b**.

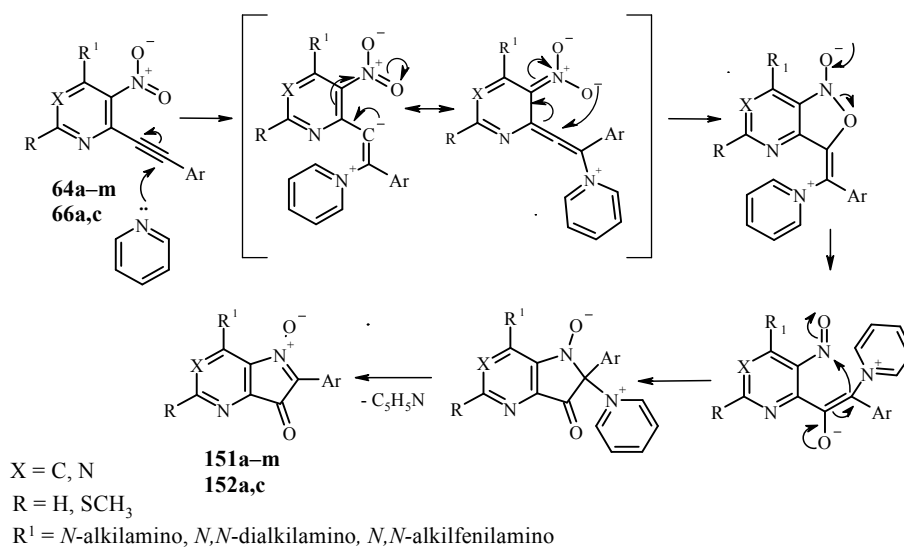
Atliekant **153a,b** junginių ciklizacijos reakcijas su minėtomis pereinamųjų metalų druskomis buvo pastebėta, kad, be tamsiai raudonos spalvos ciklizacijos produktų **154a,b**, susidaro dar ir pašaliniai oranžiniai junginiai. Remiantis literatūros šaltiniu,<sup>75</sup> manoma, kad tai galėtų būti 3-benzoil-2,1-benzisoksazolai **155a,b**. Šio straipsnio autoriai tokių junginių susidarymą paaiškina pateikdami ciklizacijos mechanizmą, pagal kurį persigrupavimą lemia vandens prisijungimas prie enolinės grupės (žr. 34 psl.).

Remiantis gautais pirimidino, pirolo ir benzeno darinių ciklizacijos tyrimų rezultatais nustatyta, kad pereinamųjų metalų jonų kompleksacija su



trigubuoju ryšiu būdinga 1,2-alkoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzenams (**153a,b**), o su 6-feniletinil-5-nitropirimidinu **64a** ir 2-feniletinil-3-nitropiridinu (**66a**) ji nevyksta. Tai paaiškinti galima tuo, kad dėl prie benzeno žiedo prijungtų alkoksigrupių elektronų tankis ties trigubuoju ryšiu yra padidėjęs, kas sudaro palankias sąlygas metalo jonams inicijuoti ciklizacijos reakcijas. Dėl pirimidino ir piridino heterociklų akceptorinių savybių elektronų tankis ties *sp*-hibridizuotais anglies atomais yra sumažėjęs, todėl ciklizaciją inicijuoja nukleofilo savybėmis pasižymintis piridinas.

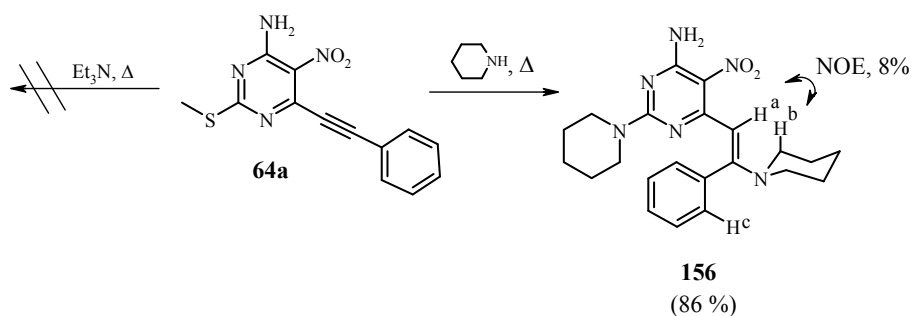
Kita vertus, dėl analogiškų priežasčių nepavyko gauti indolo darinių atliekant reakcijas piridine, bet, kaip jau buvo minėta, piridinas puikiai inicijuoja pirolo[3,2-*d*]pirimidinų ir pirolo[3,2-*b*]piridinų susidarymą. Šiuo atveju jis jungiasi prie elektronų deficitinio trigubuojo ryšio, kuris būdingas pirimidino **64a–m** ir piridino **66a,c** dariniams, o per tarpinį cviterjoną susidarę izoksazolai persigrupuoja į pirolo[3,2-*d*]pirimidinus **151a–m** arba pirolo[3,2-*b*]piridinus **152a,c**.



### 2.2.5. 2,4-Dipakeistų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų ir 2-feniletinil-3-nitropiridinų reakcijos su aminais

Atsižvelgiant į tai, jog piridinas inicijuoja ciklizacijos reakcijas prisijungdamas prie aktyvaus acetileninio ryšio, buvo tiriama, ar ir kiti aminai elgsis analogiškai trigubojo ryšio atžvilgiu.

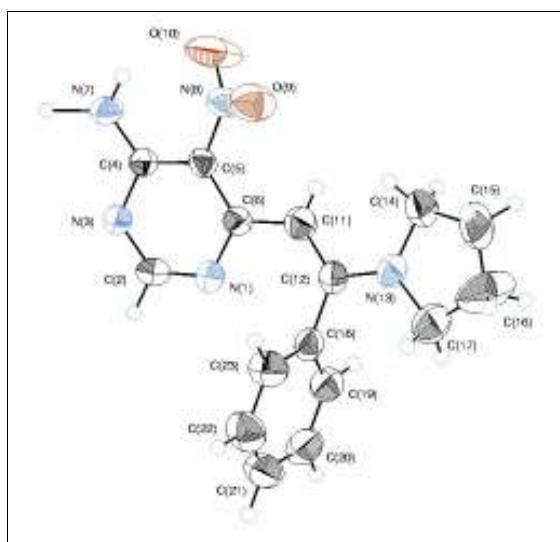
Virinant 4-amino-6-feniletinil-2-metiltio-5-nitropirimidiną (**64a**) kitame tretiniame amine – trietilamine buvo išskirtas pradinis junginys, kas parodė, kad šiomis sąlygomis reakcija nevyksta. Matyt, trietilamino azoto atomas yra erdviškai ekranuotas etilgrupėmis, todėl negali nukleofiliškai jungtis prie trigubojo ryšio ir taip aktyvuoti cikloizomerizacijos reakcijos. Virinant pirimidiną **64a** antriniame amine – piperidine, gautas oranžinės spalvos kristalinis junginys, kurio IR spektre nėra  $C\equiv C$  ryšio sugerties juostos. Be to,  $^1H$  BMR spektre stebimi dviejų piperidino žiedų protonų signalai ties 1,29–1,65 ir 3,52–2,64 m. d. Šio junginio  $^1H$  ir  $^{13}C$  BMR spektruose nėra metiltiogrųpės signalo, bet atsiranda  $C(sp^2)H$  fragmentui būdingi signalai atitinkamai ties 6,51 ir 101,0 m. d. Remiantis šiais duomenimis buvo padaryta išvada, kad ir šios reakcijos metu ciklizacija nevyko, bet piperidinas pakeitė antros padėties metiltiogrųpę, o kitas amino ekvivalentas prisijungė prie trigubojo ryšio. Taigi, pradinio **64a** junginio reakcijos su piperidino pertekliumi metu susidarė **156** produktas. Enamino **156** dvigubojo ryšio *E* konfigūracija buvo patvirtinta branduolinio Overhauzerio efekto (NOE) paremto BMR eksperimento metu. Apšvitinus  $H^a$  protoną, padidėjo piperidino protonų  $H^b$  signalų intensyvumas (8 %), o fenilgrupės protonų  $H^c$  signalų intensyvumas nepakito. Tai įrodė, kad susidarė *sin*-prisijungimo produktas **156**:



Siekdami paaiškinti enamino **156** susidarymą, pasidomėjome, kokie veiksniai galėtų daryti įtaką trigubo ryšio aktyvumui minėtoje reakcijoje, nes buvo manoma, kad trigubasis ryšys, dėl savo didelio elektroninio tankio nėra arba bent jau neturėtų būti aktyvus nukleofilų atžvilgiu. Pagal literatūros duomenis,<sup>94, 95</sup> akceptorinių grupių savybė patraukti į save ryšio elektronus lemia efektyvų, nekatalitinį nukleofilinių reagentų prisijungimą prie trigubojo ryšio. Tai leidžia manyti, kad **64a** junginio trigubąjį ryšį stipriai aktyvuoja pirimidino žiedas bei prie jo prijungta nitrogrupė.

Atlikus 2-feniletinil-3-nitropiridino (**62a**) bei 4-amino-6-feniletinil-5-nitropirimidino (**64a**) reakcijas su ekvivalentiniu pirolidino arba piperidino kiekiu, kambario temperatūros dichlormetane, ciklizacijos produktų taip pat nesusidarė. Išskirtų produktų <sup>13</sup>C BMR ir IR spektruose nebuvo C≡C ir CO grupėms būdingų signalų, o <sup>1</sup>H BMR spektruose atsirado nauji singletai ties 6,45–6,54 m. d. Pažymėtina, kad susidariusių produktų <sup>1</sup>H BMR spektruose antroje pirimidino žiedo padėtyje esančių metiltiogrų ir vandenilio signalai stebimi stipresnių laukų srityje nei įprastai (C2–SCH<sub>3</sub> – 1,55–1,67 m. d., o C2–H – 7,77 m. d.)

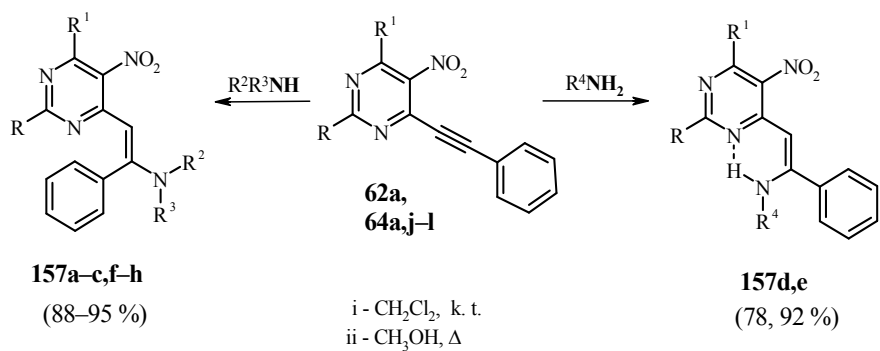
**157 c** junginio rentgenostruktūrinės analizės duomenys<sup>96</sup> parodė, kad reakcijos su pirolidinu produktas yra *sin*-prisijungimo, o benzenas yra statmenas pirimidino žiedo ir dvigubojo ryšio konjuguotai sistemai (žr. 8 pav.).



8 pav. **157c** junginio ORTEP vaizdas.

Kadangi virš benzeno žiedo plokštumos esantys pirimidino žiedo C2–H ir C2–SCH<sub>3</sub> protonai yra ekranuojami, jų signalai <sup>1</sup>H BMR spektruose pasislenka į stipresnius laukus. Taigi, 4-amino-6-feniletinil-5-nitropirimidinams **62a**, **64a** reaguojant su antriniais aminais (piperidinu ir pirolidinu), susidaro *sin*-prisijungimo produktai – 4-amino-5-nitro-6-[(*E*)-2-fenil-2-(1-dialkilamino)etenil]pirimidinai (**157a–c**). Be to, reikėtų paminėti, kad šie junginiai susidaro maždaug per 0,5–1 val., t. y. reakcijos su antriniais aminais vyksta gana greitai.

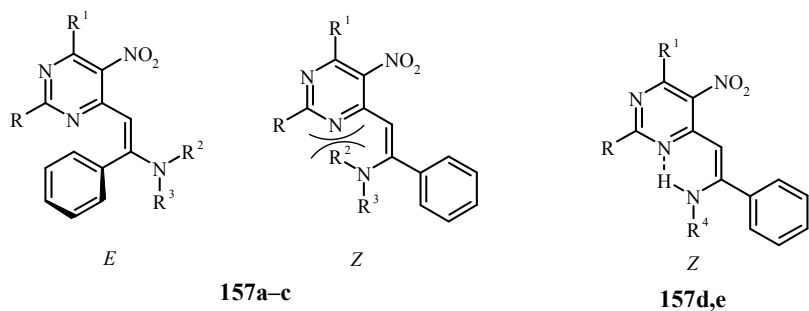
Analogiškos **62a** ir **64a** junginių reakcijos su pirminiu aminu propilaminu vyksta daug ilgiau (apie 48 val.) ir gaunami enaminai **157d,e**. Jų <sup>13</sup>C BMR bei IR spektruose taip pat nėra C≡C ir CO grupėms būdingų signalų, o <sup>1</sup>H BMR spektre atsiranda C(sp<sup>2</sup>)H singletai ties 6,40–6,46 m. d. Tuo tarpu nepakitusi junginių **157d,e** C2–H ir C2–SCH<sub>3</sub> grupių signalo padėtis atitinkamai ties 8,21 ir 2,57 m. d. leidžia manyti, kad reakcijų su pirminiu aminu propilaminu metu susidaro *anti*-prisijungimo produktai:



5 lentelė. 157a–h junginių sintezės duomenys

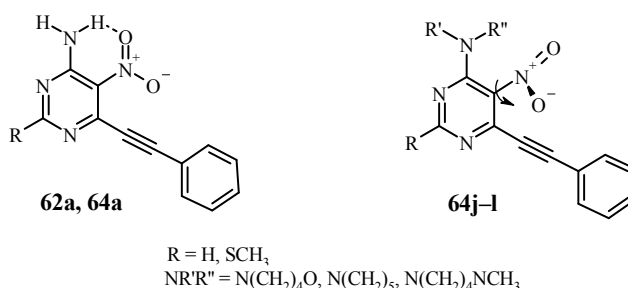
Pradinis junginys	R	R <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	NHR <sup>4</sup>	Eksperimento sąlygos	Produktas
<b>64a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	---	i	<b>157a</b>
<b>64a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	---		<b>157b</b>
<b>62a</b>	H	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	---		<b>157c</b>
<b>64a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	---	NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		<b>157d</b>
<b>62a</b>	H	NH <sub>2</sub>	---	NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		<b>157e</b>
<b>64j</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	---	ii	<b>157f</b>
<b>64k</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	---		<b>157g</b>
<b>64l</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	---		<b>157h</b>

Manoma, kad tokius prisijungimo reakcijų rezultatus lemia susidarančių produktų termodinaminis stabilumas. *E* konfigūracijos enaminai **157a–c** yra stabilesni už *Z*-izomerus. Tačiau kalbant apie **157d,e** junginius, turinčius NH grupę, kuri lengvai gali sudaryti vandenilinį ryšį su pirimidino žiedo azoto atomu, galima manyti, kad tokio tipo junginių *Z* konfigūracija yra stabilesnė.



4-Dialkilamino-6-feniletinil-5-nitropirimidinų **64j–l** reakcijos su piperidinu dichlormetane, kambario temperatūroje vyko labai lėtai ir neefektyviai. Po 48 val. plonasluoksnyje chromatogramoje buvo stebimas tik

nežymus enaminių **157f–h** susidarymas. Manoma, kad šioms reakcijoms įtakos gali turėti nitrogrupės erdvinė padėtis. Kai ketvirtoje pirimidino žiedo padėtyje yra aminogrupė, tai vienas iš nitrogrupės deguonies atomų su aminogrupės vandeniliu sudaro vandenilinį ryšį, kuris stabilizuoja nitrogrupės išsidėstymą vienoje plokštumoje su pirimidino žiedu. Tokiu atveju pasireiškia tiek indukcinis (I-), tiek mezomerinis (M-) nitrogrupės efektai, dėl kurių lengviau vyksta prisijungimo reakcijos. Tačiau kai ketvirtoje pirimidino žiedo padėtyje yra antrinis aminas, nitrogrupė dėl erdvinių trukdžių yra išsisukusi iš plokštumos, kurią sudaro pirimidino žiedas ir trigubasis ryšys ir tada reakcijos metu pasireiškia tik indukcinis nitrogrupės efektas, o mezomerinis efektas yra nežymus, taigi 4-dialkilamino-6-feniletinil-5-nitropirimidinai **64j–l** lėčiau reaguoja su aminais.



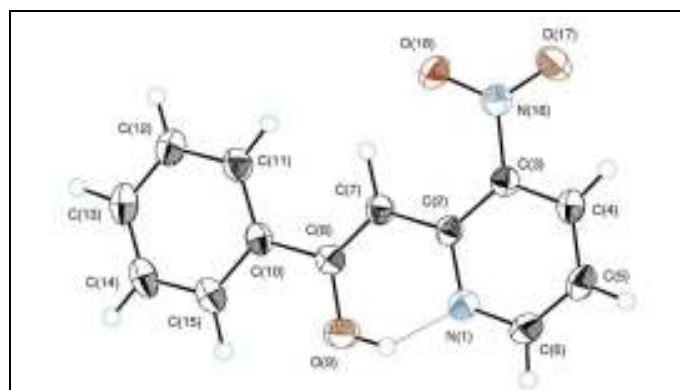
Siekdami pagreitinti pirimidinų **64j–l** reakcijas su piperidinu, pabandėme jas atlikti virinant reakcijos mišinį metanolyje. Jau po 1 val. buvo stebimas reakcijos mišinio spalvos pasikeitimas, o plonasluoksne chromatografija buvo nustatyta, kad visiškai reakcijos įvyko maždaug po 1,5 – 2 val. Šie junginiai nebuvo išskiriami iš reakcijos mišinio, o toliau naudojami redukcinės ciklizacijos reakcijose.

Tęsiant eksperimentus buvo bandoma įvertinti 6-feniletinil-5-nitropirimidino **64a** struktūrinio analogo 2-feniletinil-3-nitropiridino (**66a**) trigubojo ryšio aktyvumą reakcijose su aminais.

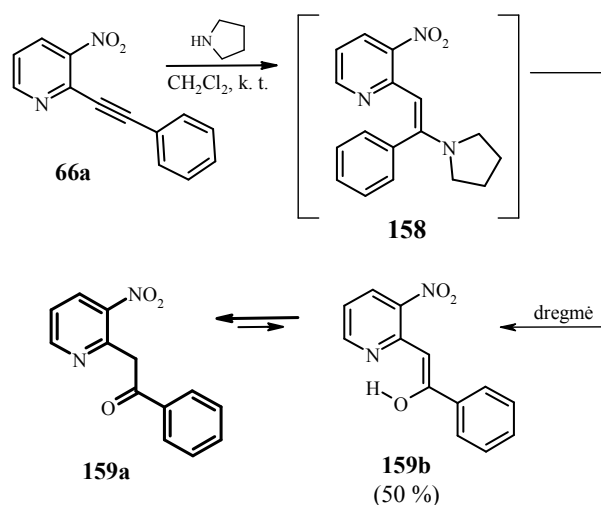
**66a** junginio reakcijos su piperidinu, benzilaminu ir etilaminu vyko nevienareikšmiškai. Maždaug po savaitės plonasluoksne chromatogramose

pradinio piridino **66a** jau nebebuvo matyti, tačiau buvo stebimas nelabai aiškus kelių produktų susidarymas, kurių chromatografiškai išgryninti nepavyko.

Eksperimento su pirolidinu metu pavyko išskirti raudonos spalvos kristalinį junginį, kurio rentgenostruktūrinė analizė patvirtino, kad susidarė enamino **158** hidrolizės produktas, kietame būvyje egzistuojantis enolio pavidalu (žr. 9 pav.). Tai leido manyti, kad piridino darinių enaminais yra nestabilūs ir greitai hidrolizuojausi veikiami tirpiklyje esančio vandens.



9 pav. **159** junginio ORTEP vaizdas



6 lentelė. **159** junginio tautomerų santykis tirpaluose

Tirpiklis	<b>159a</b>	<b>159b</b>
CDCl <sub>3</sub>	74 %	26 %
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	82 %	18 %
CD <sub>3</sub> OD	0 % <sup>a</sup> ; 70 % <sup>b</sup> ; 79 % <sup>c</sup>	100 % <sup>a</sup> ; 30 % <sup>b</sup> ; 21 % <sup>c</sup>

a – iš karto ištirpinus, b – po 6 parų, c – po 14 parų

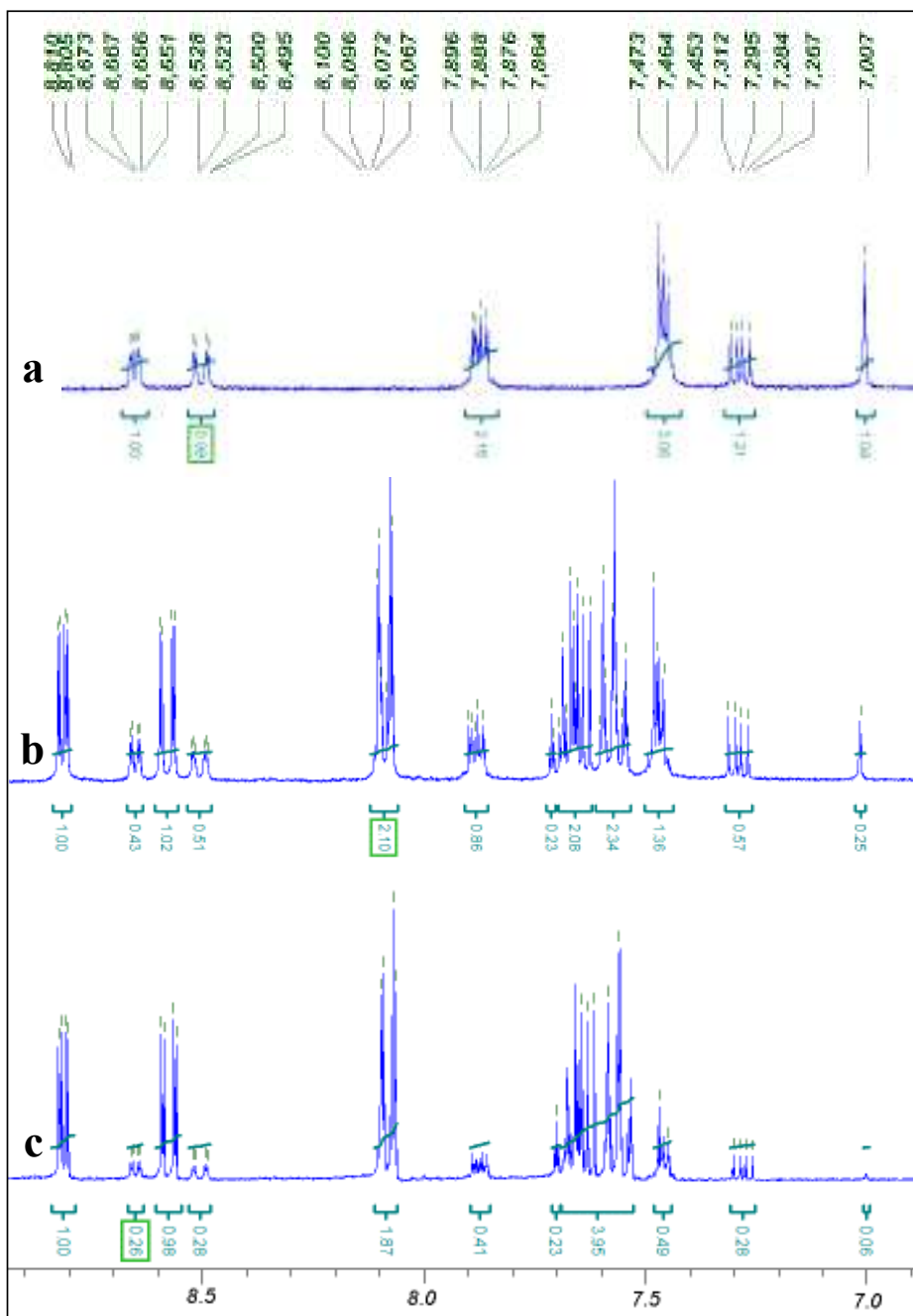
Pagal literatūros duomenis,<sup>96–98</sup> piridino darinys **159** tirpale galėtų būti trijų tautomerinių formų (enolinės, ketoninės ir pirimidileninės) pusiausvyroje. Tačiau <sup>1</sup>H BMR analizė parodė, kad **159** junginys tiek chloroforme, tiek dimetilsulfoksido yra dviejų tautomerų **159a** (ketoforma) ir **159b** (enolinė forma) pusiausvyroje, nes buvo užfiksuoti  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$  fragmento singletas ties 5,09 m. d., enolinės hidroksigrupės protonui būdingas signalas ties 15,68 m. d. ir  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{H}$  signalas ties 7,15 m. d.

Pažymėtina, kad **159** junginio tautomerų (**159a** ir **159b**) santykis chloroforme (74:26) ir dimetilsulfoksido (82:18) nepakito nei po 4 val., nei po 6 parų. Tai buvo nustatyta pakartotinai užrašius tų pačių tirpalų <sup>1</sup>H BMR spektrus. Tai reiškia, kad minėtuose tirpikliuose pusiausvyra tarp tautomerų nusistovi greitai.

Tačiau **159** junginio tautomerų pusiausvyra metanolyje nusistovi labai lėtai. Tai puikiai iliustruoja 10 paveiksle pateikti <sup>1</sup>H BMR spektrų fragmentai. Iš pradžių, tik ištirpinus medžiagą ir užrašius jos spektrą, matome tik vienos tautomerinės formos (enolinės) egzistavimą tirpale (10 pav. a). Po 6 parų to paties tirpalo <sup>1</sup>H BMR spektre jau matomas dviejų tautomerų mišinys santykiu 70:30, kuriame dominuoja ketoforma (10 pav. b). Analizuojant <sup>1</sup>H BMR spektrus, buvo nustatyta, kad pusiausvyra visiškai nusistovi maždaug po 14 parų, o tautomerų santykis mišinyje yra 79:21 (10 pav. c).

Remiantis šiais rezultatais galima manyti, kad aprotoniniuose tirpikliuose pusiausvyra tarp dviejų tautomerinių formų nusistovi greitai, o protoniniuose – daug lėčiau. Spėjama, kad tam gali turėti įtakos metanolio gebėjimas protonizuoti oksogrūpę, taip lėtindamas vidumolekulinę protono pernašą.

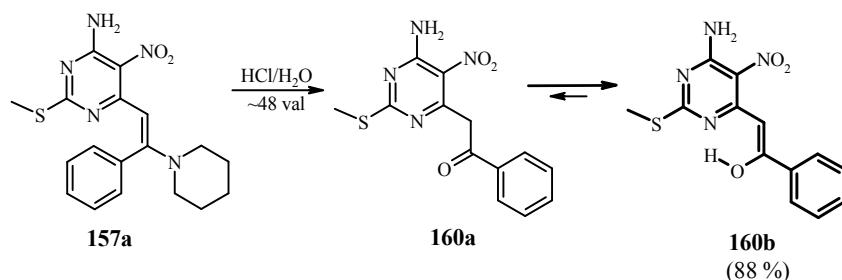




10 pav. **159** junginio tirpalo metanolyje (CD<sub>3</sub>OD) <sup>1</sup>H BMR spektrų fragmentai. Spektrai užrašyti: a – iš karto ištirpinus, b – po 6 parų, c – po 14 parų

Norint įvertinti 2-[(*E*)-2-fenil-2-(1-pirolidin)etiril]-3-nitropiridino (**159**) struktūrinių analogų stabilumą hidrolizės sąlygomis, buvo atliktas

eksperimentas su 6-[(*E*)-2-fenil-2-(1-piperidin)etenil]-5-nitropirimidinu **157a**. Paaikškėjo, kad šio junginio hidrolizei reikia griežtesnių sąlygų – praskiestos druskos rūgštis. Reakcijos metu susidarė geltona kristalinė medžiaga **160**.



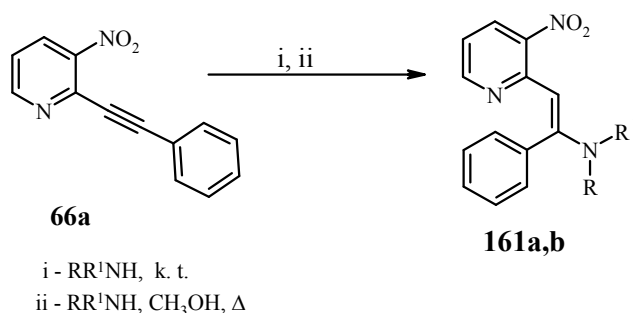
**7 lentelė. 160** junginio tautomerų santykis tirpaluose

Tirpiklis	<b>160a</b>	<b>160b</b>
CDCl <sub>3</sub>	27 %	73 %
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	40 %	60 %

**160** junginio <sup>1</sup>H BMR spektrai, užrašius juos chloroformo ir dimetilsulfoksido tirpaluose, parodė, kad tai taip pat dviejų tautomerų mišinys. Ketoformą **160a** patvirtino <sup>1</sup>H BMR spektruose užfiksuotas CH<sub>2</sub>C=O fragmento singletas ties 4,87 m. d., o enolinę formą **160b** – enolinės hidroksigrupės protono bei C(sp<sup>2</sup>)H signalai atitinkamai ties 16,82 ir 7,57 m. d. Be to, minėtuose tirpaluose tautomero **160b** yra daugiau (73 % ir 60 %), nei **160a** (27 % ir 40 %). Tai reiškia, kad pusiausvyra yra pasislinkusi enolio **160b** susidarymo link. Pakartojus tų pačių tirpalų <sup>1</sup>H BMR analizę po poros valandų ir po kelių parų, buvo nustatyta, kad ir **160** junginio pusiausvyra chloroforme ir dimetilsulfokside nusistovi labai greitai. Kadangi pirimidinas **160** metanolyje netirpsta, šiame tirpiklyje pusiausvyros nusistovėjimo greičio įvertinti nepavyko.

Palyginus pirimidino ir piridino darinių hidrolizės reakcijų rezultatus buvo nustatyta, kad 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridino (**159**) ir 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidino **160** tirpaluose nusistovi dviejų tautomerų pusiausvyra. Pažymėtina tai, kad 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidino **160** tirpale vyrauja enolinė, o 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridino (**159**) – ketoninė forma.

Po nesėkmingų bandymų susintetinti piridino enaminus buvo nuspręsta pabandyti atlikti reakciją gryname amine (dietilamine), kurį vėliau lengvai būtų galima pašalinti iš reakcijos mišinio. Taip buvo susintetintas enaminas **161a**.



**8 lentelė. 161a,b** junginių sintezės duomenys

Ekspimento sąlygos	NRR <sup>1</sup>	Produktas	Išeiiga, %
i	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>161a</b>	43
ii			75
ii	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>161b</b>	68

Tikintis, kad ir šias reakcijas galima pagreitinti virinant pradinį piridiną **66a** su ekvivalentiniu aminų kiekiu metanolyje buvo atlikta keletas eksperimentų ir susintetinti enaminai **161a,b**.

Tačiau buvo pastebėta, kad **161a,b** junginiai, kontaktuodami su oro drėgme, pamažu skystėja, o kartu ir hidrolizuojasi. Toks piridino enaminų nestabilumas, tikriausiai, turės įtakos tolesniems eksperimentų rezultatams.

### 2.2.6. 5*H*-Pirolo[3,2-*d*]pirimidinų ir 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridinų sintezės tyrimas

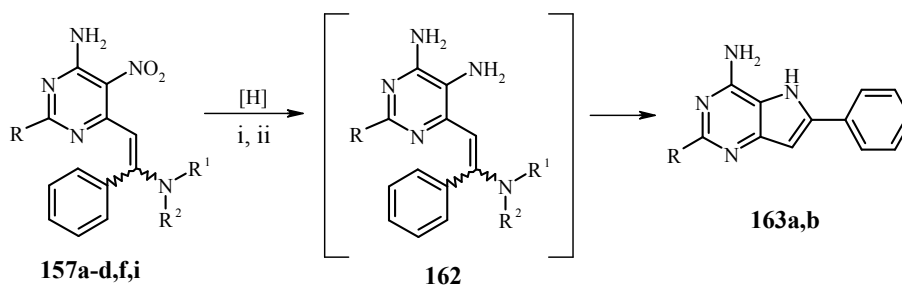
Šiame darbo etape buvo tiriama 5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidinų ir 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridinų sintezė iš atitinkamų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų ir 2-feniletinil-3-nitropiridino. Literatūroje yra duomenų apie pirolo žiedo formavimą iš gretimų nitro- ir etinilgrupių, šių būdų esmė yra nitrogrupės redukcija iki aminogrupės ir tolimesnė intramolekulinė ciklizacija, kuriai atlikti

tenka naudoti stiprias bazines, pereinamųjų metalų katalizatorius ir griežtas reakcijų sąlygas.<sup>99–104</sup> 2.2.5 Skyriuje parodėme, kad pradiniai 6-feniletinil-5-nitropirimidinai ir 2-feniletinil-3-nitropiridinas dalyvauja nukleofilinio prisijungimo reakcijose su įvairiais aminorais, susidarant enaminiams **157** ir **161**. Atsižvelgiant į tai, kad enaminais yra svarbūs tarpiniai junginiai organinėje sintezėje, o **157** ir **161** junginiuose enamino fragmentas yra konjuguotas su heterocikliniu žiedu ir nitrogrupe, buvo nuspręsta pabandyti susintetinti 5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidinus ir 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridinus.

Pirmiausiai, pabandėme suredukuoti enaminių **157a–d,f,i** bei **161a,b** nitrogrupes. Išbandyta keletas eksperimentų su skirtingomis hidrinimo sistemomis tokiais kaip SnCl<sub>2</sub>/DMF; H<sub>2</sub>, Pd/C ir NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O/MeOH.

Išbandyti metodai parodė kad, susiredukavus enamino **157a** nitrogrupei, tikriausiai susidarė nestabilus tarpinis aminas **162**, kuris iškart ciklizavosi į pirolpirimidiną **163a**. Reikėtų pabrėžti, kad redukcija vandenilio dujomis, esant paladžio ant anglies, yra efektyvesnė nei analogiška reakcija su alavo (II) chloridu, nes antruoju būdu susintetintą produktą **163a** sunkiau išskirti iš reakcijos mišinio.

Enaminus **157b–d,f,i** redukuojant vandenilio dujomis, o katalizatoriumi naudojant paladį ant anglies, geromis išeigomis susintetinti pirolo[3,2-*d*]pirimidinai **163a,b**.



i: SnCl<sub>2</sub>, DMF, Δ  
 ii: H<sub>2</sub>, 10 % Pd/C, CH<sub>3</sub>OH, k.t.

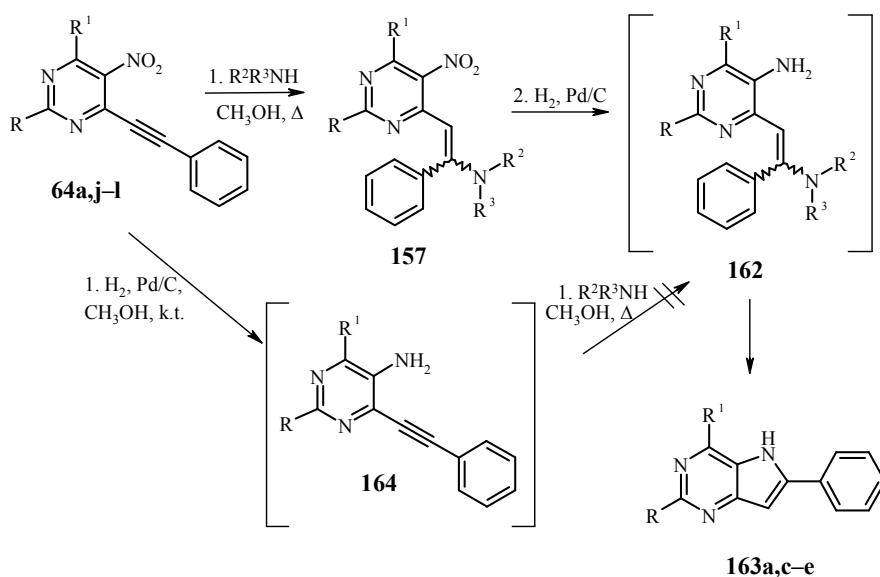
9 lentelė. 163a,b junginių sintezės duomenys

Pradinis junginys	R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Ekspirimento sąlygos	Produktas	Išeiiga, %
<b>157a</b>	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	i	<b>163a</b>	47
			ii		94
<b>157b</b>	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	ii	<b>163a</b>	89
<b>157c</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		<b>163b</b>	92
<b>157d</b>	SCH <sub>3</sub>	NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		<b>163a</b>	79
<b>157f</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O		<b>163b</b>	85
<b>157i</b>	H	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		<b>163b</b>	87

Vėliau nusprendėme optimizuoti redukcinės ciklizacijos reakciją. Žinant, kad 6-feniletinil-5-nitropirimidino darinių **64** trigubasis ryšys yra aktyvus įvairių aminų atžvilgiu, nuspręsta susintetinti pirolo[3,2-*d*]pirimidinus **163a,c–e** iš 6-feniletinil-5-nitropirimidinių **64a,j–l** veikiant juos įvairiais aminais – piperidinu, dietilaminu bei benzilaminu ir atlikti redukciją neišskiriant tarpinių enaminų.

Taigi, virinant **64a,j–l** junginius su ekvivalentiniu aminų kiekiu metanolyje buvo susintetinti tarpiniai enaminai **157**, kurių susidarymas buvo stebimas plonasluoksniėje chromatogramoje. Kai reakcijos mišinyje neliko pradinių **64a,j–l** junginių, tirpalai buvo aušinami, pridedama 10 mol % Pd/C katalizatoriaus ir prapučiami vandenilio dujomis. Reakciją labai lengva stebėti vizualiai: iš karto po redukcinių sąlygų sudarymo, tamsiai raudona mišinio spalva greitai pasidaro šviesiai gelsva. Po 1–2 val. maišymo kambario temperatūroje ir produktų išskyrimo paaiškėjo, kad susidarė norimi pirolo[3,2-*d*]pirimidinai **163a,c–e**. Pažymėtina, kad tai naujas, paprastas ir efektyvus minėtų junginių sintezės būdas, nereikalaujantis griežtų reakcijos sąlygų.

Be to, reikėtų pažymėti, kad redukuoti nitrogrupę būtina tik susidarius enaminams **157**, o ne anksčiau. Atlikus 6-feniletinil-5-nitropirimidinių redukciją (**164** junginiai), ir po to veikiant aminais, ciklizacijos reakcija nevyksta. Manoma, kad reakcija sustoja, nes elektronų donorinė aminogrupė deaktyvuoja trigubąjį ryšį.

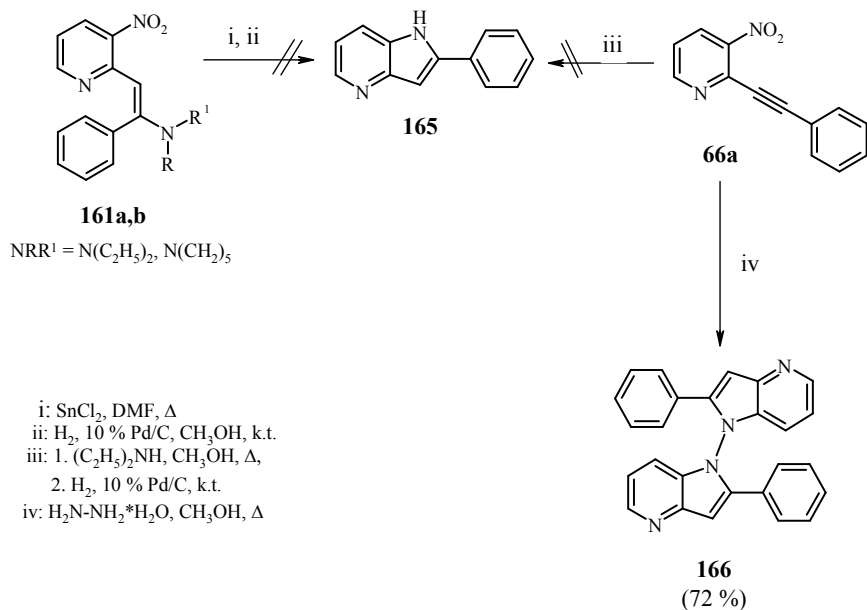


10 lentelė. 163a,c-e junginių sintezės duomenys

Pradinis junginys	R	R <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Produktas	Išeiga, %
<b>64a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>163a</b>	90
			N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		82
			NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		75
<b>64j</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>163c</b>	88
			NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		62
<b>64k</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>163d</b>	91
<b>64l</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>163e</b>	85

Eksperimentai taip pat patvirtino, kad intramolekulinė ciklizacija redukcinėmis sąlygomis vyksta lengviau, kai naudojami antriniai aminai (piperidinas arba dietilaminas). Analogiškose reakcijose naudojant benzilaminą ciklizacija vyksta lėčiau. Tam, tikriausiai, gali turėti įtakos tai, kad **64** junginio ir benzilamino tarpinis enaminas yra intramolekulinio vandenilinio ryšio stabilizuotoje Z konformacijoje (žr. 53 psl.).

Pirol[3,2-*b*]piridino **165** nepavyko susintetinti nei iš 3-nitro-2-feniletinilpiridino (**66a**), nei iš jo enaminų **161**. Žinant, jog enaminai **161** labai greitai hidrolizuojasi, spėjama, kad dėl to intramolekulinės ciklizacijos procesas nevyksta.



Redukuojant 2-feniletinil-3-nitropiridiną (**66a**) hidrazinhidratu metanolyje susidarė geltonas kristalinis junginys. Sprendžiant iš  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrų buvo galima manyti, kad tai – piropiridinas **165**, tačiau  $^1\text{H}$  BMR spektre neužfiksuotas pirolo žiedo NH grupei būdingas signalas kėlė abejonių dėl gauto junginio struktūros. Padarius prielaidą, kad gautas junginys yra dimeras **166**, buvo užrašytas jo masių spektras, kuriame užfiksuotas molekulinio jono signalas ( $m/z$  386) įrodė dimerinės struktūros egzistavimą.

Apibendrinant pirolo[3,2-*d*]pirimidinų ir jų struktūrinių analogų sintezę iš ariletinilnitroarenių reikėtų paminėti, kad 6-ariletinil-5-nitropirimidinų ir 2-ariletinil-3-nitropiridinų ciklizaciją puikiai inicijuoja piridinas, o 1,2-dialkoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzenai į atitinkamus indolus persigrupuoja tik veikiant pereinamųjų metalų druskoms.

Eksperimentai su įvairiais aminorais parodė, kad jie, skirtingai nei piridinas, neinicijuoja ciklizacijos reakcijų, bet regio- ir stereoselektyviai prisijungia prie trigubojo ryšio. Be to, iš 2-feniletinil-3-nitropiridinų gauti enaminau nestabilūs, ir veikiant drėgmei labai greitai hidrolizuojasi.

Remiantis pirimidino ir piridino darinių hidrolizės reakcijų duomenimis nustatyta, kad šių reakcijų produktai tirpale yra dviejų tautomerų (enolines ir ketoformas) pusiausvyroje, tik 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidinas labiau linkęs egzistuoti enolinėje, o 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridinas – ketoformoje.

Rastas naujas pirolo[3,2-*d*]pirimidino sistemos sintezės būdas, kurio esmė 6-feniletinil-5-nitropirimidinų reakcija su antriniais aminorais (piperidinu ir dietilaminu) ir susidaranti enaminų nitrogrupės redukcija, lydima greitos elektrociklinės reakcijos.



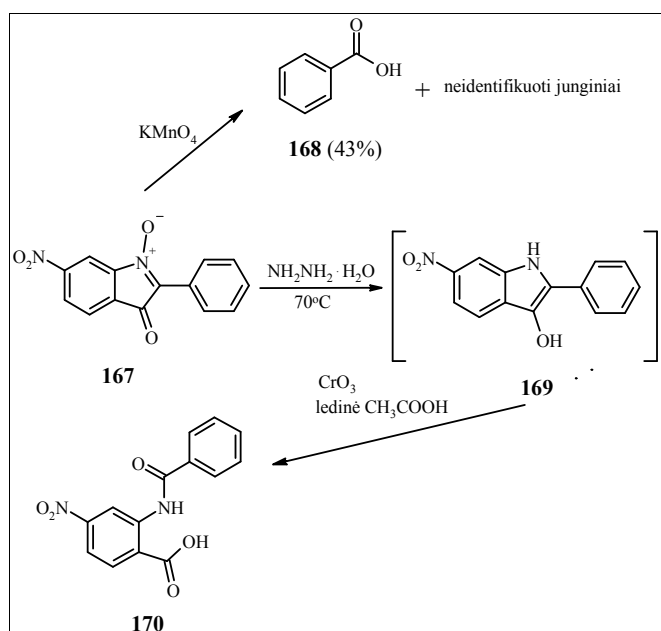
## 2.3. Pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų analogų struktūros modifikavimas

Siekiant ištirti pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų, 3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidų bei izatogeno darinių 1-okso-3*H*-pirolo žiedo modifikavimo galimybes, surinkti literatūros duomenys apie 3*H*-pirolo 1-oksidų darinių chemines savybes.

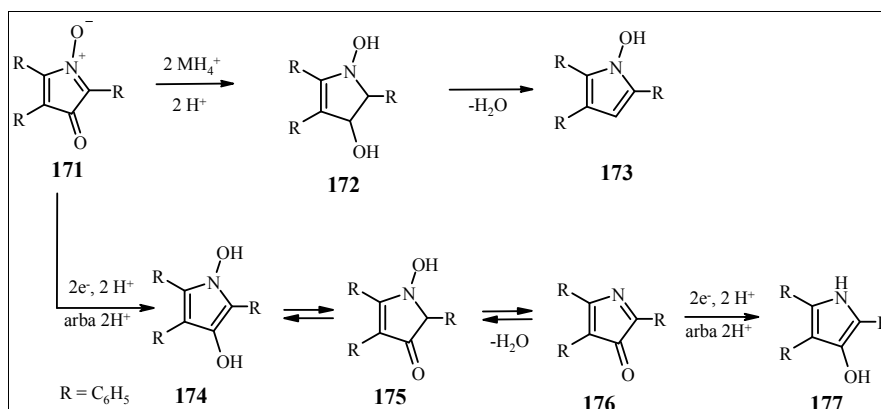
### 2.3.1 3*H*-pirolo 1-oksidų darinių cheminės savybės (literatūros apžvalga)

#### 2.3.1.1. Oksidacijos ir redukcijos reakcijos

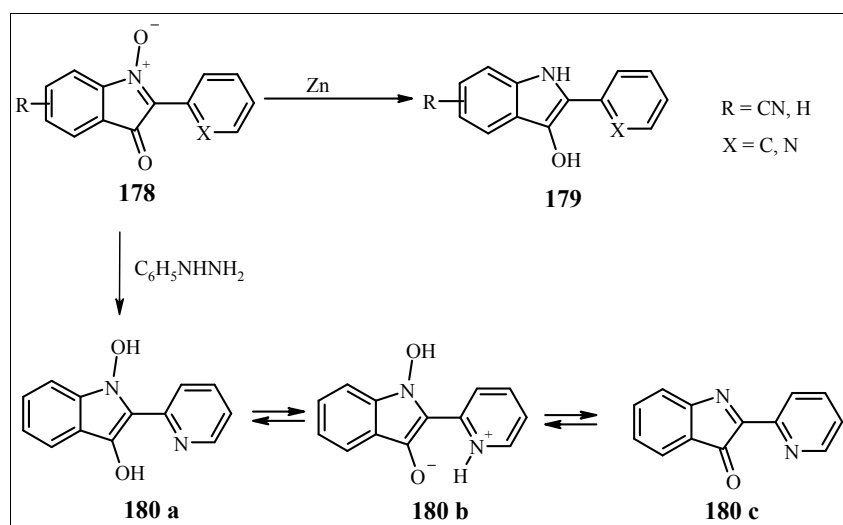
Oksiduojant izatogenų darinius **167** kalio permanganatu, iš reakcijos mišinio pavyko išskirti tik benzenkarboksirūgštį **168**, tačiau veikiant **167** junginį hidrazinhidratu, o po to oksiduojant chromo oksidu ledinėje acto rūgštyje, susidarė *N*-benzolil-5-nitroantrano rūgštis **170**. Tai leido paaiškinti pirmojo eksperimento rezultatus, nes vykstant amido **170** hidrolizei ir susidaro benzenkarboksirūgštis<sup>77, 78</sup>.



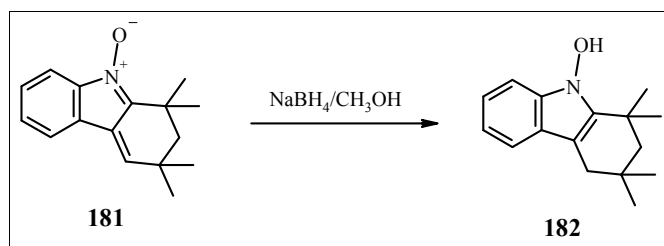
Redukuojant pirolono oksidus **171** su ličio aliuminio hidridu arba natrio borhidridu susidaro *N*-hidroksipirolai **173**, tačiau naudojant elektronus pernešančius hidrinimo reagentus buvo susintetintas *C*-hidroksipirolas **177**.<sup>105</sup>



Analogiški dėsningumai būdingi ir izatogenams. *N*-oksidai **178**, redukuojami cinko milteliais, sudaro 3-hidroksiindoksilus **179**, o su fenilhidrazinu – 1,3-dihidroksiindoksilus **180**. Dėl antroje padėtyje esančio piridino žiedo šis junginys gali būti trijų tautomerinių formų pusiausvyroje.<sup>64, 72</sup>

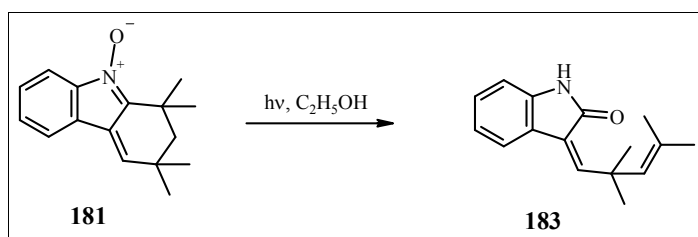


**181** junginys, trečioje 3*H*-pirolono 1-oksido fragmento padėtyje turintis ne karbonilgrupę, o dvigubąjį ryšį, natrio borhidridu metanolyje redukuojasi į 1-hidroksiindolo darinį **182**.<sup>83</sup>

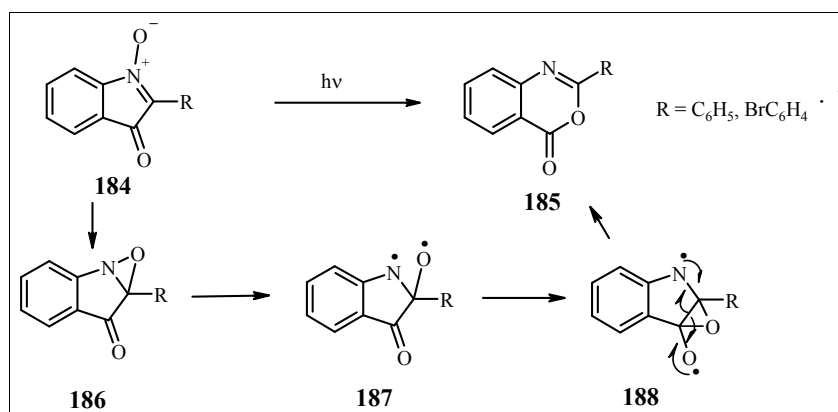


### 2.3.1.2. Fotocheminės reakcijos

3-alkiliden-3H-indolo 1-oksidas **181** jau dienos šviesoje, o švitinamas 200 W Hg lempa labai greitai transformuojasi į laktamą **183**. Šis būdas dažnai naudojamas oksindolo dariniams gauti.<sup>83</sup>

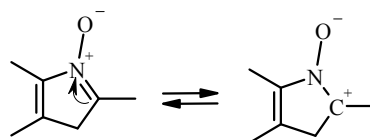


Literatūroje pateikiama duomenų ir apie tai, jog fotocheminių reakcijų metu gali susidaryti benzoksazinų dariniai. Fenilizatogenai **184** fotoizomerizuojasi į 4-okso-4H-3,1-benzoksazinus **185**. Manoma, kad ši reakcija vyksta izatogenui **184** transformuojantis į oksaziridiną **186**, kuris, vykstant homolitiniam N–O ryšio skilimui, sudaro diradikalą **187**, galintį persigrupuoti į produktą **188**.<sup>106, 107</sup>

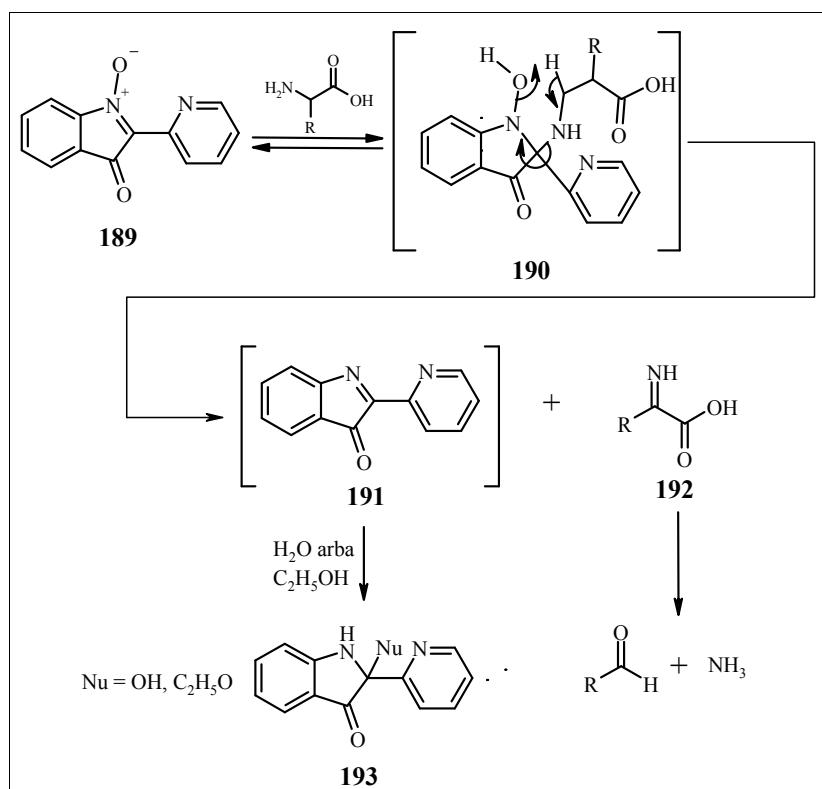


### 2.3.1.3. Nukleofilinis prisijungimas

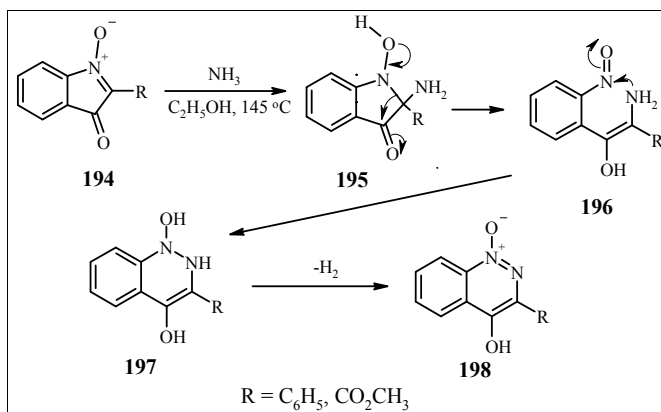
3*H*-pirolo 1-oksidų fragmentą turintys junginiai yra aktyvūs nukleofilinio jungimosi reakcijose. Tai paaiškinama tuo, kad nitrono grupės (C=N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>) elektronų tankis yra ženkliai sumažėjęs ties anglies atomu, kurį lengvai atakuoja nukleofiliniai reagentai.



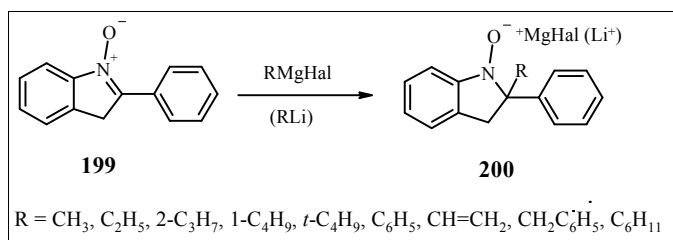
Vienas eksperimentų, patvirtinančių šį faktą, buvo atliktas su  $\alpha$ -aminokarboksirūgštimis, kurios, reaguodamos su 2-(2-piridil)izotogenu **189**, sudarė 3-oksoindolono **191** ir vandens bei etanolio jungimosi produktus **193**.<sup>108</sup>



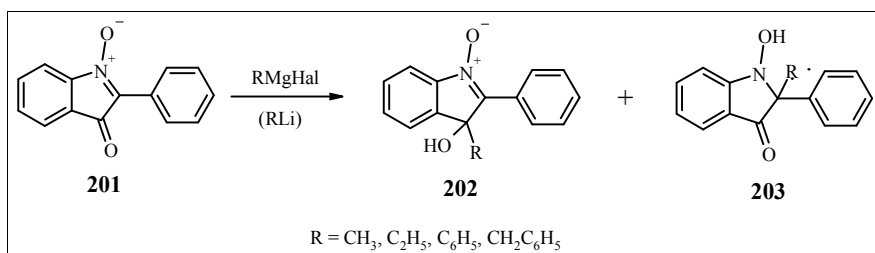
Izatogenus **194** autoklavuojant su amoniaku etanolyje 140–145 °C temperatūroje gaunami chinolino dariniai **198**.<sup>109</sup>



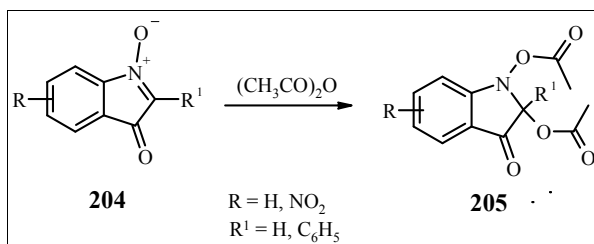
3*H*-pirolo 1-oksidas **199** reaguojant su metaloorganiniais junginiais – Grignardo reagentais ar alkilicio dariniais – susidaro magnio arba ličio druskos **200**,<sup>110</sup> kas taip pat patvirtina, kad 3*H*-pirolo 1-oksido fragmento antroji padėtis yra aktyvi reakcijose su nukleofilais.



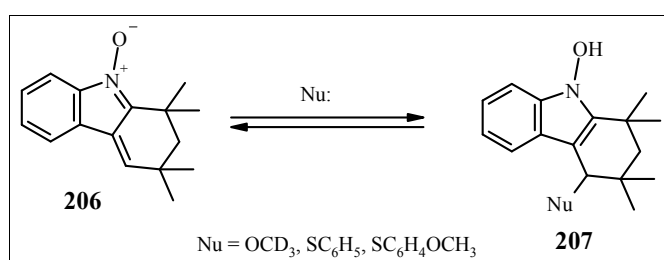
Tačiau atliekant analogiškas reakcijas su izatogenais **201**, buvo gautas dviejų junginių **202** ir **203** mišinys. Reakcijos su Grignardo reagentais metu susidariusių junginių santykis buvo 1:1, o su alkilicio dariniais –1:3.<sup>111</sup>



3*H*-pirolo *N*-oksidų **204** acilinimas vyksta analogiškai, susidarant 1,2-diacetoksi-2-fenil-5-nitroindoksilui **205**.<sup>77</sup>



Jei turime  $\alpha, \beta$ -nesotųjį 3*H*-pirolo 1-oksida, pavyzdžiui **206**, tai produktai **207** susidaro vykstant 1,5-prisijungimui.<sup>83</sup>



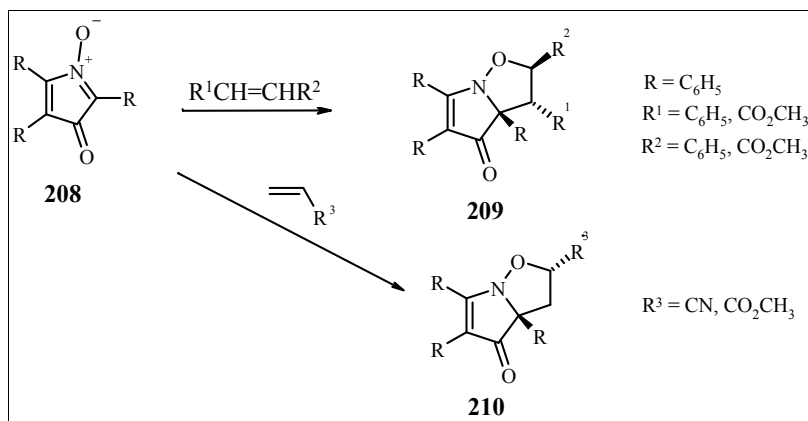
#### 2.3.1.4. 1,3-Dipolinio cikloprisijungimo reakcijos

Nitronai, kuriems būdingas  $\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^-$  fragmentas, yra puikiai žinomi kaip 1,3-dipoliai, dalyvaujantys terminėse cikloprisijungimo reakcijose.<sup>112</sup> Tokį pat fragmentą savo struktūroje turi ir 3*H*-pirolo 1-oksidų dariniai. Šie junginiai cikloprisijungimo reakcijose sudaro biciklinę sistemą, kuri išlieka stabili prisijungus alkenams, bet dažniausiai ji persigrupuoja į šešianarį ciklą.

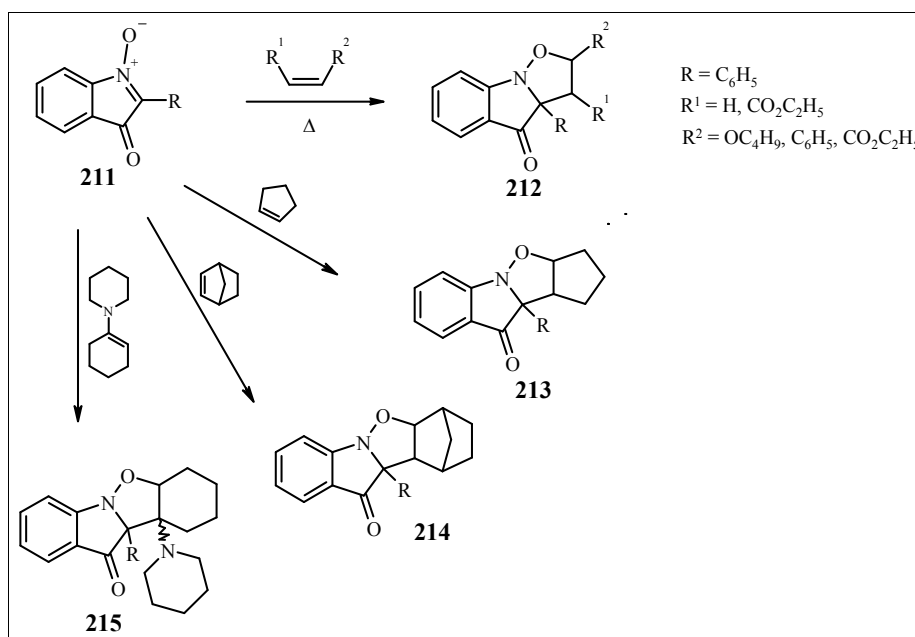
##### *Su alkenų dipoliofilais*

Cikloprisijungimo reakcijos su alkenais yra stereospecifiškos. Jas nulemia erdviniai veiksniai bei pačių alkenų struktūra. Reakcijose su dimetilfumaratu geromis išeigomis susidaro *sin*-prisijungimo produktai **209**.

Be to, reakcija su terminaliniais alkenais (metilakrilatu ar akrilnitrilu) yra ne tik stereospecifinė, bet ir regioselektyvi, vykstanti susidarant tik vienam junginio **210** izomerui.<sup>105</sup>

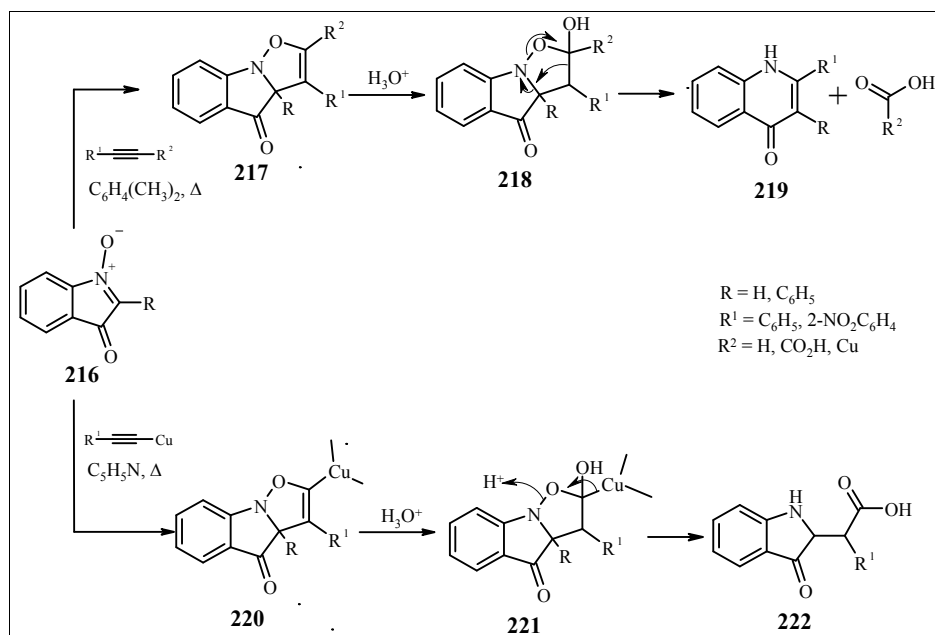


Analogiškosiose reakcijose dalyvaujant izatogenams **211**, susidaro tricikliai dariniai **212**. Taip pat su 3*H*-pirolo 1-oksidais **211** reaguoja ciklopentenas, norboranas, cikliniai enaminai, atitinkamai sudarydami prisijungimo produktus **213–215**.<sup>113–115</sup> Tačiau šiose reakcijose nedalyvauja furanas, 2,3-dihidropiranas, ciklopentadienas.<sup>105</sup>

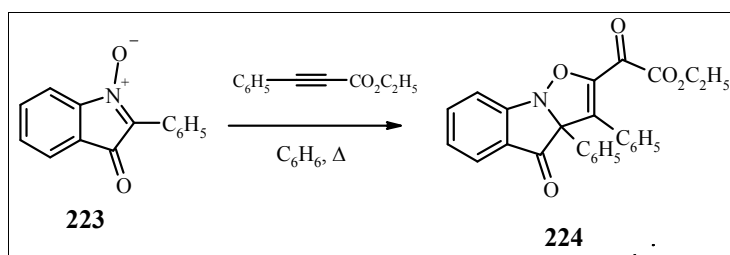


### Su acetileno dipoliofilais

Kokie junginiai susidaro, reaguojant acetilenams su izatogenais, priklauso nuo acetileno ir reakcijos sąlygų. Jei izatogenai **216** kaitinami su fenilacetilenu ar fenilpropino rūgštimi ksilene, esant rūgščių susidaro piridinonai **219** ir benzenkarboksirūgštis.<sup>73, 116</sup> Taip pat reaguoja ir 2,4,5-trifenil-3-okso-3*H*-pirolo 1-oksidai.<sup>105</sup> Jei analogiška reakcija atliekama su vario (I) fenilacetilenu piridine, susidaro indoksilo dariniai **222**.<sup>73</sup>



Be to, literatūroje pateikiama duomenų ir apie tai, kad pavyko išskirti ir nepersigrupavusį izatogeno bei acetileno jungimosi produktą **224**, susidarantį 2-fenilizatogeną (**223**) ir fenilpropino rūgšties etiloesterį virinant benzene.<sup>117</sup>





Be minėtų 1,3-prisijungimo reakcijų, 3*H*-pirolo-1-oksidai reaguoja ir su kai kuriais karbonilų,<sup>105</sup> fenilizocianato<sup>105</sup> bei nitrilų<sup>105, 109</sup> dipoliofilais, sudarydami cikloprisijungimo produktus, vėliau persigrupuojančius į oksazono arba pirimidino darinius.

### 2.3.2. 2-Pakeistų 6-aril-7H-pirol[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų sintezė oksiduoiant ir pakeičiant metiltiogrupę

(rezultatų aptarimas)

Siekiant gauti 2-pakeistus pirol[3,2-*d*]pirimidinų 5-oksidas ir sužinoti, kokią įtaką priešvėžiniam junginių aktyvumui gali turėti antroje pirimidino žiedo padėtyje esantys pakaitai, buvo pasidomėta, kokiais būdais būtų galima susintetinti minėtus junginius.

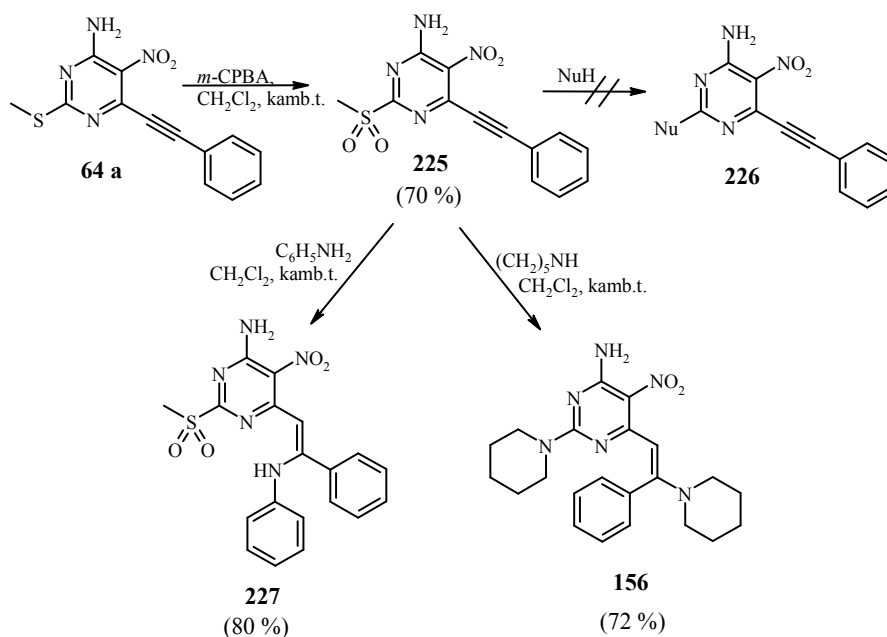
Literatūroje<sup>41, 118, 119</sup> minimas tik vienas 2-pakeistų pirol[3,2-*d*]pirimidinų sintezės metodas iš pirol darinių, kai įvairūs pakaitai įvedami formuojant patį pirimidino žiedą. Tačiau šis būdas yra neefektyvus, nes, norint gauti vienodos heterociklinės sistemos darinius su skirtingais pakaitais, reikia atlikti daug lygiagrečių daugiapakopių reakcijų. Tai paskatino rasti paprastesnį būdą 2-pakeistiems pirol[3,2-*d*]pirimidinams susintetinti. Todėl buvo atlikti keli eksperimentai, susiję su metiltiogrupės modifikavimu.

Oksiduoiant 2-metiltio-6-feniletinil-5-nitropirimidiną (**64a**) susintetintas 2-metilsulfonilpirimidinas **225**. Tikintis, kad aminorai pakeis tik metilsulfonilgrupę ir susidarys 2-pakeisti 6-feniletinil-5-nitropirimidinais **226**, buvo atlikti eksperimentai su pirolidinu ir anilinu.

Tačiau paaiškėjo, kad piperidinas ne tik pakeitė metilsulfonilgrupę, bet ir prisijungė prie trigubojo ryšio, sudarydamas jau anksčiau minėtą enaminą **156**. Aromatinis aminoras – anilinas – buvo neaktyvus nukleofilinio pakeitimo reakcijoje, o prisijungęs prie trigubojo ryšio sudarė *anti*-prisijungimo produktą **227**. Pažymėtina, kad šio junginio <sup>1</sup>H BMR spektre, antroje pirimidino žiedo padėtyje, esančios metilsulfonilgrupės signalas stebimas įprastoje vietoje ties 3,28 m. d.

Kadangi virinant 4-amino-6-feniletinil-2-metiltio-2-nitropirimidiną **64a** piperidine aminoras ne tik prisijungė prie aktyvaus trigubojo ryšio, bet ir pakeitė metiltiogrupę, tikėtasi, kad taip galima būtų į antrąją pirimidino žiedo padėtį įvesti įvairius pakaitus. Tačiau virinant pirol[3,2-*d*]pirimidiną **151a**

piperidine, pastebėtas reakcijos mišinio dervėjimas ir daugelio skilimo produktų susidarymas.

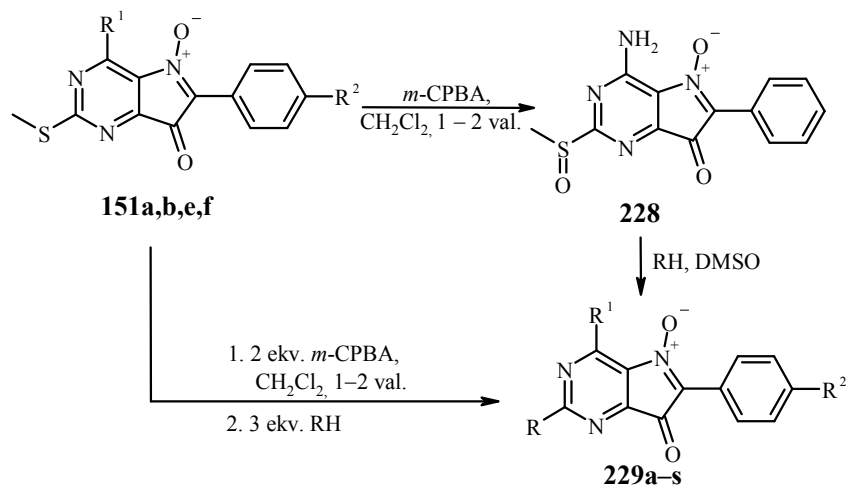


Tada buvo nuspręsta gauti 2-pakeistus 6-fenil-7-okso-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidinų 5-oksidas, keičiant pirolo[3,2-*d*]pirimidino **151a** metiltiogrupę. Oksiduojant **151a** junginį 3-chlorbenzenperoksikarboksirūgštimi dichlormetane, susidarė 2-metilsulfinildarinys **228**. Šio junginio struktūrą patvirtino masių spektras, kuriame užfiksuotas molekulinio jono signalas ties 302 m/z, o <sup>1</sup>H BMR ir <sup>13</sup>C BMR spektruose stebimi metilsulfinilgrupei būdingi signalai atitinkamai ties 2,90 ir 34,0 m. d. Pažymėtina, kad optimali šios reakcijos trukmė – 1–2 val., nes ilginant laiką produkto **228** išeiga mažėja ir stebimas pašalinių produktų susidarymas.

Oksiduojant 4-pakeistus 6-fenil-2-metiltio-7-okso-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidino 5-oksidas **151d–f** buvo pastebėta, kad 4-[[2-(*N*-morfolinil)etil]amino]pirolo[3,2-*d*]pirimidinas (**151d**) sudaro druską, kurios iš reakcijos mišinio išskirti nepavyko. Manoma, kad tam įtakos gali turėti prie alifatinės grandinės esantis morfolinas, kurio azoto atomas gali lengvai

protonizuotis. Be to, **151e,f** junginių oksidacijos produktai gauti labai nedidelėmis išeigomis (10–17 %)

2-Metilsulfinilpirolo[3,2-*d*]pirimidinui **228** reaguojant su aminais dimetilsulfokside kambario temperatūroje susidarė pakeitimo produktai **229a–e** 70–75 % išeigomis.



11 lentelė. **229a–s** junginių sintezės duomenys

Pradinis junginys	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	Produktas	Išeiga, %
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>229a</b>	71, 80
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>229b</b>	74, 78
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	<b>229c</b>	70, 83
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>229d</b>	75, 79
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	<b>229e</b>	72, 75
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>229f</b>	75
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>229g</b>	52
<b>151e</b>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>229h</b>	60
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>229j</b>	80
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<b>229k</b>	79
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>229l</b>	69
<b>151f</b>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	<b>229m</b>	63
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	<b>229n</b>	85
<b>151a</b>	NH <sub>2</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	<b>229o</b>	92
<b>151b</b>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	<b>229p</b>	90
<b>151f</b>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	<b>229m</b>	80

Analogiški junginiai susintetinti ir neišskiriant tarpinio oksidacijos produkto **228**. Šiuo atveju po oksidacijos iškart atliekama nukleofilinio

pakeitimo reakcija. Nors taip gautų **229a–e** junginių išeigos padidėjo nežymiai, tačiau susidariusius produktus paprasčiau išskirti iš reakcijos mišinio. Taip, greitai ir kiekybinėmis išieigomis (52–92 %), susintetinti ir kiti tamsiai mėlynos spalvos 2-pakeisti 6-aril-7-okso-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidinų 5-oksidai (**229f–m**).

**229a–s** junginių IR spektruose stebimos karbonilgrupės sugerties smailės 1700–1719 cm<sup>-1</sup> srityje bei karbonilinės anglies branduolio signalai <sup>13</sup>C BMR spektruose ties 185–203 m. d. Be to, **228**, **229a–g,j–l,n–p** junginių <sup>1</sup>H BMR spektruose stebimas aminogrupės signalas dviejų plačių singletų pavidalu: ties 6,00–7,92 ir ties 7,51–8,84 m. d. Manoma, kad tai lemia sustabdyta aminogrupės rotacija dėl intramolekulinio vandenilinio ryšio.

Reikėtų paminėti, kad 2-metiltio-7-okso-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidinų 5-oksidų metiltiogrupės pakeitimas vyksta selektyviai, nesimodifikuojant karbonilinei bei *N*-oksido grupėms.

### **2.3.3. 2,4-Dipakeistų 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų struktūrinių analogų modifikavimas redukcinėmis sąlygomis**

Norint nustatyti ar priešvėžiniam aktyvumui turi įtakos karbonilinė ir *N*-oksido grupės buvo bandoma jas suredukuoti.

Žinoma, šiam tikslui įgyvendinti galima atlikti Wolff-Kishnerio redukciją, tačiau žinant, kad ji vyksta esant aukštai temperatūrai ir užtrunka ilgai, buvo ieškoma alternatyvių sintezės būdų.

Literatūroje<sup>120</sup> buvo rasta duomenų, kad analogiškos reakcijos puikiai vyksta veikiant mikrobangoms. Taigi pirolo[3,2-*d*]pirimidinai **151a** ir **229** buvo ištirpinti hidrazinhidrato bei dietilenglikolio tirpale ir švitinami mikrobangomis apie minutę. Iš reakcijos mišinio išskirti geltonos spalvos junginiai **230a,g**.

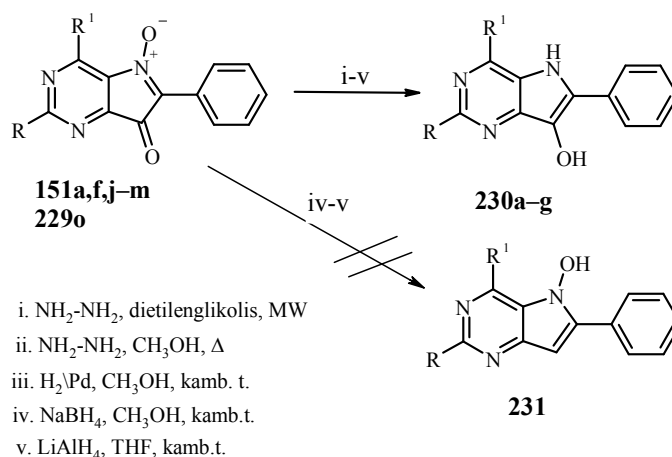
Analogiškus 7-hidroksi-pirolpirimidinus **230**, remiantis literatūros duomenimis, galima gauti pradinius junginius virinant metanolyje su

hidrazinhidratu<sup>77, 78</sup> arba redukuojant vandenilio dujomis su paladžiu ant anglies,<sup>106</sup> buvo atlikta keletas eksperimentų.

Redukuojant pirolopirimidiną **151a** minėtomis sąlygomis taip pat susintetintas 7-hidroksipirolopirimidinas **230a**.

Tikintis gauti 5-hidroksipirolopirimidiną **231**, redukcijai buvo naudoti ličio aliuminio hidridas bei natrio borhidridas,<sup>106</sup> tačiau vietoj **231** junginio susidarė jau minėtas 7-hidroksipirolopirimidinas **230a**.

Redukuojant pirolopirimidinus **151f,j-m** ir **229o** hidrazinhidratu verdančiame metanolyje, geromis išeigomis susintetinti 7-hidroksipirolopirimidinai **230b-g**.

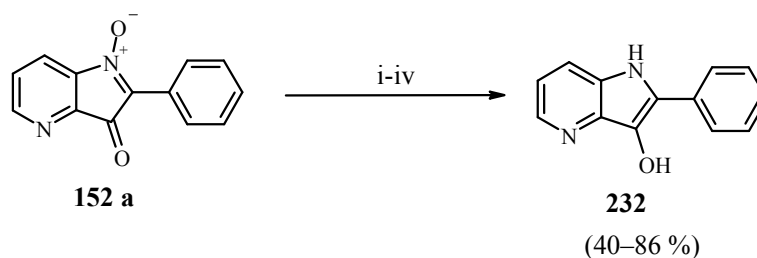


**12 lentelė. 230a-g junginių sintezės duomenys**

Pradinis junginys	R	R <sup>1</sup>	Produktas	Išėja, %
<b>151a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	<b>230a</b>	54-92
<b>151f</b>	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<b>230b</b>	85
<b>151j</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	<b>230c</b>	90
<b>151k</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<b>230d</b>	89
<b>151l</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	<b>230e</b>	76
<b>151m</b>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>230f</b>	64
<b>229o</b>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	NH <sub>2</sub>	<b>230g</b>	87

Siekiant ištirti pirol[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido analogo – pirol[3,2-*b*]piridin-3-ono 1-oksido redukcijos ypatybes, buvo atliktos

analogiškos reakcijos naudojant skirtingus redukcijos reagentus, tačiau taip pat buvo gautas tik 3-hidroksipirolopiridinas **232**.



- i.  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ , dietilenglikolis, MW
- ii.  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\Delta$
- iii.  $\text{H}_2/\text{Pd}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , kamb. t.
- iv.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , kamb.t.

Apibendrinant pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido ir jų struktūrinių analogų pirolo[3,2-*b*]piridin-3-ono 1-oksido redukcijos reakcijas, svarbu pažymėti, kad naudojant tiek elektronų, tiek hidridų pernašos reagentus, gaunami *C*-hidroksipakeisti pirolpirimidinai arba pirolpiridiniai, nors yra duomenų, kad redukuojant panašios struktūros junginius natrio boro hidridu arba ličio aliuminio hidridu gaunami *N*-hidroksipakeisti dariniai.<sup>106</sup>

Įvertinant reakcijos produktų išskyrimą bei išeigas galima teigti, kad geriausia *C*-hidroksipakeistus pirolpirimidinus bei pirolpiridiną sintetinti virinant pradinis junginius su hidrazinhidratu metanolyje. Tam galima rasti keletą priežasčių. Svarbiausia tai, kad pirolo[3,2-*d*]pirimidinai ir pirolo[3,2-*b*]piridiniai verdančiame metanolyje greitai ir lengvai ištirpsta, gaunami koncentruotesni reakcijos mišiniai, kuriems atvėsus, produktai kiekybiškai išsikristalina.

### **3. PIROLO[3,2-*d*]PIRIMIDIN-7-ONU 5-OKSIDŲ IR JŲ STRUKTŪRINIŲ ANALOGŲ PRIEŠVĖŽINIO AKTYVUMO TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS**

Onkologinės ligos – vienos aktualiausių sveikatos problemų tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, kasmet nuo vėžio pasaulyje miršta daugiau kaip 6 mln. žmonių, diagnozuojama apie 10 mln. naujų vėžio atvejų. Prognozuojama, kad 2020 m. nuo vėžio gali mirti apie 10 mln. žmonių, o naujų vėžio atvejų skaičius gali viršyti 15 mln.<sup>121</sup>

Lietuvoje sergamumas piktybinių navikų ligomis taip pat didėja. Kasmet yra diagnozuojama apie 15 tūkst. naujų susirgimo atvejų, o nuo šios ligos miršta 8 tūkst. žmonių. Pagal 2005 m. Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Vėžio registro duomenis, Lietuvoje vėžys buvo diagnozuotas 1,9 % šalies gyventojų.<sup>122</sup>

Kaip matome, esama padėtis ir prognozės nėra optimistinės, todėl suprantama, jog mokslininkams tenka didžiulis uždavinys kurti naujus pažangius gydymo metodus ir ieškoti naujų vaistų nuo šios klastingos ligos.

#### **3.1. 2,4-Dipakeistų 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų struktūrinių analogų priešvėžinio aktyvumo ir struktūros sąryšio analizė**

Susintetintų junginių priešvėžinis aktyvumas buvo ištirtas Ispanijoje, La Lagunos universitete, vadovaujant dr. José M. Padrónui.

Siekiant ištirti, ar susintetinti junginiai gali slopinti vėžinių ląstelių augimą, buvo nustatytas 2,4-dipakeistų pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų struktūrinių analogų priešvėžinis aktyvumas, naudojant šešias ląstelių grupes: A2780 (kiaušidžių), HBL-100 (krūties), HeLa (gimdos kaklelio), SW1573 (plaučių), T-47D (krūties) ir WiDr (gaubtinės žarnos). Junginių *in vitro* aktyvumas buvo tiriamas remiantis Nacionalinio vėžio instituto (angl.



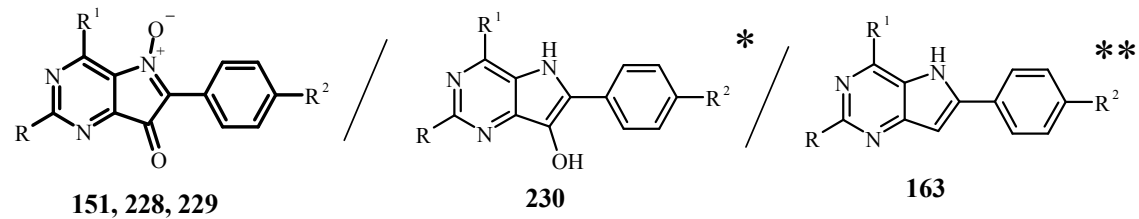
*National Cancer Institute*-NCI) aprobuotu protokolu, pagal kurį vaistų poveikis ląstelėms nustatomas praėjus 48 val., dažikliu naudojant sulforodaminą B.

Junginių priešvėžinis aktyvumas išreiškiamas  $GI_{50}$  (angl. *50 % growth inhibition activity*) skaičiumi, kurio dimensija yra mol/l (M). Remiantis literatūros duomenimis,<sup>123, 124</sup> junginiai, kurių  $GI_{50} < 10^{-4}$  M laikomi aktyviais, tačiau vaistų nuo vėžio  $GI_{50}$  yra  $10^{-9}$ – $10^{-5}$  eilės.<sup>125, 126</sup> Todėl dažniausiai  $GI_{50}$  skaičius išreiškiamas nM arba  $\mu$ M koncentracija.

Kartu su priešvėžiniais tyrimais buvo įvertintas kai kurių junginių lipofiliškumas (ClogP), remiantis *in silico* skaičiavimais pagal cheminę struktūrą. Remiantis literatūros<sup>127</sup> duomenimis, apskaičiuotas junginių lipofiliškumas koreliuoja su priešvėžiniu aktyvumu. Tirtų junginių ClogP buvo nuo -1,1 iki 3,2, tačiau vien lipofiliškumo priešvėžinio aktyvumo įvertinimui nepakanka.

Pagal  $GI_{50}$  reikšmes tirtus 2,4-dipakeistų pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidas galima suskirstyti į dvi grupes (žr. 13 lentelė). Pirmąją grupę sudaro pirolopirimidinai **151** ir **228**. Didžioji dalis šių junginių parodė mažą aktyvumą. Jų  $GI_{50}$  reikšmės buvo didesnės nei 26  $\mu$ M. Trys šios grupės atstovai **151m**, **151j** ir **151k** pasižymėjo vidutiniu aktyvumu (15–38  $\mu$ M) A2780, HBL-100, HeLa ir SW1573 ląstelėms, o T-47D ir WiDr ląstelių augimo jie neslopino, tačiau pastarąsias ląsteles gana stipriai veikė **151h** junginys. Ir tik vienas šios grupės atstovas **151a** pasižymėjo stipriu poveikiu (5,9–8,9  $\mu$ M) tirtoms ląstelėms (išskyrus HeLa).

Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad alkilpakaitai benzeno žiedo ketvirtoje padėtyje sumažino pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido aktyvumą, ką galima pamatyti palyginus junginių **151a**, **151b** ir **151c**  $GI_{50}$  reikšmes. (žr. 13 lentelė). Analogiškai veikė ir metiltiogrupės pakeitimas metilsulfonilgrupe (**151a** ir **228** junginiai).



**13 lentelė.** Pirolol[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir kai kurių redukuotų jų analogų priešvėžinio aktyvumo (GI<sub>50</sub>, μM) tyrimo rezultatai

Junginys	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ląstelių grupė					
				A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
<b>151h</b>	H	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	---	---	<b>28</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>14</b>
<b>151m</b> 230f	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	---	<b>19</b> 21*	<b>15</b> 16*	<b>26</b> 41*	<b>71</b> >100*	<b>99</b> >100*
<b>151j</b> 230c 163b	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	H	---	<b>18</b> 19* 37**	<b>25</b> 22* 24**	<b>19</b> 32* 32**	<b>&gt;100</b> 56* 56**	<b>&gt;100</b> >100* >100**
<b>151l</b> 163d	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	H	---	<b>&gt;100</b> 79**	<b>&gt;100</b> >100**	<b>&gt;100</b> >100**	<b>&gt;100</b> 51**	<b>&gt;100</b> 43**
<b>151k</b>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	<b>15</b>	<b>24</b>	<b>38</b>	<b>19</b>	<b>87</b>	<b>&gt;100</b>
<b>151a</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	<b>5,9</b> 5,4*	<b>7,4</b> 7,4*	<b>38</b> 7,8*	<b>8,9</b> 7,4*	<b>6,8</b> 6,9*	<b>6,0</b> 5,9*
<b>151b</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>93</b>	<b>28</b>	<b>&gt;100</b>	<b>31</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>
<b>151c</b>	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>54</b>	<b>37</b>	<b>80</b>	<b>37</b>	<b>43</b>	<b>53</b>
<b>151e</b>	SCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>59</b>	<b>27</b>	<b>36</b>	<b>26</b>	<b>81</b>	<b>79</b>
<b>151d</b>	SCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	H	<b>&gt;100</b>	<b>24</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>
<b>151f</b> 230b	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b> >100*	<b>&gt;100</b> >100*	<b>&gt;100</b> >100*	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b> >100*
<b>228</b>	SOCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	<b>79</b>	<b>32</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>	<b>&gt;100</b>

**13 lentelė.** Pirololo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir kai kurių redukuotų jų analogų priešvėžinio aktyvumo (GI<sub>50</sub>, μM) tyrimo rezultatai (tęsinys)

Junginys	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ląstelių grupė					
				A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
229f	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	1,2	2,7	7,6	6,8	2,8	4,7
229g	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	1,9	2,8	19	12	14	18
229b	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	H	3,7	5,1	29	30	4,0	24
229j	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	H	37	17	>100	22	41	71
229k	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	NH <sub>2</sub>	H	2,6	1,8	16	6,2	13	14
229e	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	NH <sub>2</sub>	H	2,9	3,4	15	14	17	16
229l	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	2,3	2,0	20	2,1	16	19
229c	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	NH <sub>2</sub>	H	37	22	38	27	7,5	20
229n	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	24	18	>100	23	>100	46
229d	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	H	2,9	1,7	3,5	3,3	2,7	3,7
229o	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	NH <sub>2</sub>	H	1,8	1,4	2,0	1,3	0,35	1,8
229p	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	4,7	4,7	9,1	4,6	4,8	4,9
230g				12*	8,2*	15*	2,3*		

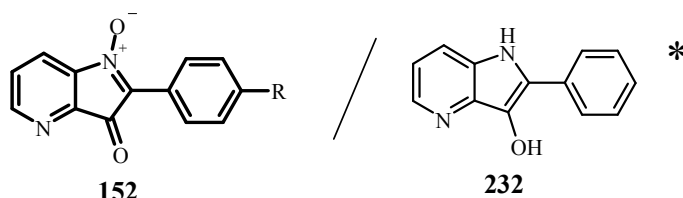
Lyginant ketvirtoje pirimidino žiedo padėtyje esančių *N*-alkilamino arba *N,N*-dialkilaminopakaitų įtaką pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido priešvėžiniam aktyvumui galima pastebėti, kad jie 2-metiltiopiridopirimidinų **151e–f** aktyvumą sumažina, nors 2-nepakeistų pirolpirimidinių **151h–m** aktyvumas yra vidutinis

Antrajai analizuojamų junginių grupei priskiriami visi **229** junginiai, kurie antroje pirolo[3,2-*d*]pirimidino heterociklinės sistemos padėtyje turi *N*-alkilamino- ir *N,N*-dialkilaminopakaitus. Šie junginiai buvo žymiai aktyvesni. Dauguma šių junginių veikė visas ląstelių grupes ir tik du **229j** bei **229n** buvo neaktyvūs vienai ar dviem ląstelių grupėms. Aktyviausi buvo keturi **229f**, **229d**, **229o** ir **229p** junginiai, kurie antroje padėtyje turi alilamino, piperidino ir azepanilo pakaitus. Jie slopino visų šešių vėžinių ląstelių augimą. Tai iliustruoja GI<sub>50</sub> reikšmės, kurios svyruoja nuo 0,35 iki 9,1 μM. Reikia pažymėti tai, kad gauti rezultatai nustebino, nes HeLa, T-47B ir WiDr ląstelės yra atsparesnės, nei A2780 ar HBL-100 priešvėžinių preparatų poveikiui, o junginiai **229f**, **229d**, **229o** ir **229p** beveik vienodai veikia tiek vienas, tiek kitas ląsteles.

Vertinant cheminės struktūros ir junginio aktyvumo sąryšį galima teigti, kad įvedant į antrą pirimidino žiedo padėtį *N*-alkilamino- arba *N,N*-dialkilaminopakaitus, galima keisti pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido priešvėžinį aktyvumą. Iš gautų rezultatų matome, kad feniletilamino (**229j**), morfolino (**229c**) ir *N*-metilpiperazino (**229n**) pakaitų įvedimas mažina priešvėžinį aktyvumą, o alilamino (**229f**), piperidino (**229d**) ir azepanilo (**229o,p**) pakaitai, priešingai, labai suaktyvina juos turinčių junginių poveikį vėžinių ląstelių augimo stabdymui.

Norint nustatyti, ar pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido karbonilo ir *N*-oksido grupės turi įtaką minėtų junginių priešvėžiniam aktyvumui, buvo ištirtas po redukcijos gautų **163** ir **230** junginių aktyvumas. Gauti rezultatai parodė, kad C=O ir N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> grupių redukcija arba sumažina, arba visai neveikia junginių priešvėžinio aktyvumo. Redukuotų pirolo[3,2-*d*]pirimidinų **163** ir **230** GI<sub>50</sub> reikšmės pateiktos 13 lentelėje ir pažymėtos \* ir \*\*.

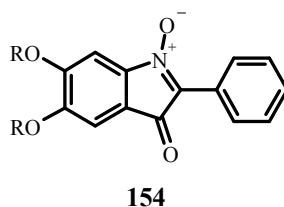
Ištirus pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų struktūrinių analogų – pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidų **152** ir 3*H*-indol-3-onų 1-oksidų **154** – priešvėžinį aktyvumą, paaiškėjo, kad jų gebėjimas slopinti vėžinių ląstelių augimą yra nedidelis. Aktyviausias iš šių darinių buvo tik pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidas **152b**, kurio GI<sub>50</sub> reikšmės svyravo nuo 14 iki 43 μM, bet šis junginys neveikė WiDr ląstelių dauginimosi (žr. 14 lentelę).



**14 lentelė.** Pirolo[3,2-*b*]piridin-3-onų 1-oksidų ir jo redukuoto analogo **232** priešvėžinio aktyvumo (GI<sub>50</sub>, μM) tyrimo rezultatai

Junginys	R	Ląstelių grupė					
		A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
<b>152a</b>	H	<b>33</b>	<b>40</b>	<b>29</b>	<b>24</b>	>100	<b>86</b>
232		23*	61*	53*	39*	>100*	>100*
<b>152b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>15</b>	<b>43</b>	<b>14</b>	<b>40</b>	<b>22</b>	<b>&gt;100</b>

Vienas 3*H*-indol-3-onų 1-oksido darinių, **154a**, buvo neaktyvus visų tirtų vėžinių ląstelių atžvilgiu, tačiau indolo darinių **154** aktyvumas padidėja, kai vietoj metoksigrupių (**154a**) yra dioksano žiedas (**154b**) (žr. 15 lentelę).



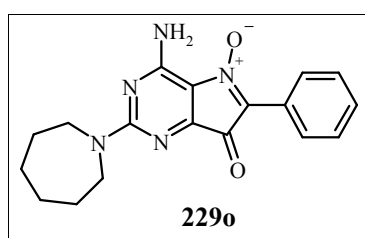
**15 lentelė.** 3*H*-indol-3-onų 1-oksidų **154** priešvėžinio aktyvumo (GI<sub>50</sub>, μM) tyrimo rezultatai

Junginys	R	R	Ląstelių grupė					
			A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
<b>154a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	---	>100	>100	>100	>100	>100
<b>154b</b>	CH <sub>2</sub> – CH <sub>2</sub>		---	26	32	32	30	>100

Apibendrinant gautus pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido ir jų struktūrinių analogų priešvėžinio aktyvumo tyrimo rezultatus galima manyti, kad pirimidino žiedą turinti heterociklinė sistema yra perspektyvi ieškant naujų vaistų nuo vėžio.

### 3.2. 4-Amino-2-azepanil-6-fenil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-ono 5-oksido įtakos vėžinių ląstelių ciklui tyrimas

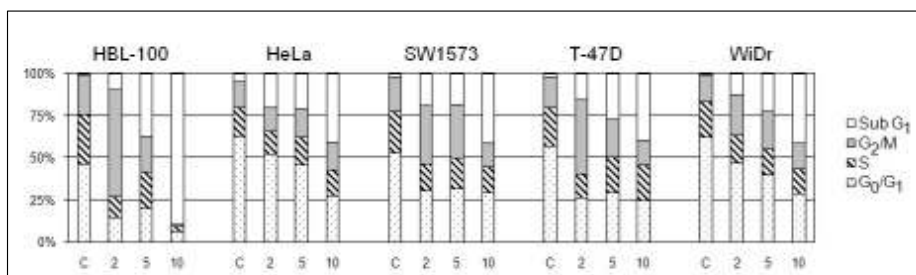
Siekiant nustatyti, kokie galimi pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksido taikiniai vėžinėse ląstelėse, buvo atliktas vėžinių ląstelių ciklo sutrikdymo tyrimas, kuriam pasirinktas aktyviausias **229o** junginys.



Veikiant citotoksiniams preparatams ir esant pažeistai ląstelei, ji gali sustabdyti savo ciklą, ir jei šie pažeidimai yra negrįžtami, ląstelė žūsta, t. y. įvyksta programuota jos mirtis. Ląstelės ciklo sustabdymas, dar kartais vadinamas ląstelių areštu, kaip žinome, gali būti įvairiose ląstelės ciklo fazėse arba perėjimuose iš vienos fazės į kitą.

Ląstelės ciklo tyrimas buvo atliktas tėkmės citometrijos metodu, tiriant ląstelių populiaciją ląstelės ciklo G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, S, ir G<sub>2</sub>/M fazėse. Šiuo tyrimu buvo siekiama nustatyti ląstelės ciklo pokyčius, apie kuriuos buvo sprendžiama po 24 val. poveikio. Ląstelės buvo veikiamos trimis preparato **229o** koncentracijomis: 2 μM, 5 μM ir 10 μM. Tokios dozės pasirinktos dėl dviejų priežasčių. Pirmą, tai lemia skirtinga kiekvienos ląstelių grupės GI<sub>50</sub> reikšmė, antra per didelė preparato koncentracija gali sukelti greitą ląstelių žūtį, kuri neleistų nustatyti ląstelių ciklo fazių pasiskirstymo. Lygiagrečiai buvo inkubuojamos kontrolinės ląstelės be tiriamo preparato **229o**.

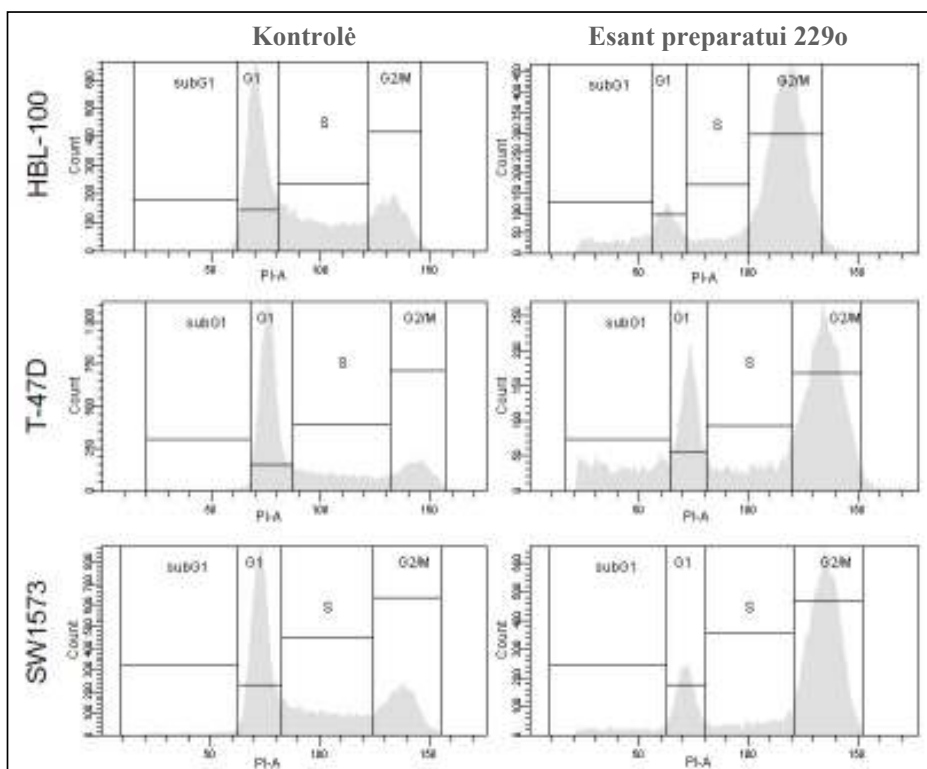
Ląstelių ciklo fazių pasiskirstymas pavaizduotas 11 paveiksle.



11 pav. Ląstelių ciklo fazių pasiskirstymas po 24 val. kontrolinėse ląstelėse (C) ir ląstelėse, kurios buvo paveiktos preparato **229o** 2 μM, 5 μM ir 10 μM kiekiu.

Visose vėžinių ląstelių grupėse stebimas padidėjęs sub G<sub>1</sub> fazėje esančių ląstelių kiekis, kas reiškia, kad įvyko šių ląstelių apoptozė. Tokie rezultatai rodo, kad preparatas **229o** sukelia tiriamų ląstelių mirtį. Minėtas junginys selektyviai veikia HBL-100 ląsteles. Tai akivaizdžiai matoma palyginus duomenis, gautus naudojant 5 μM ir 10 μM koncentracijas. Be to, yra aiškiai išreikštas krūties vėžio (HBL-100, T-47D) bei plaučių vėžio (SW1573) ląstelių ciklo areštas G<sub>2</sub>/M fazėje, naudojant 2 μM koncentraciją (žr. 12 pav.). Šis ląstelių kiekio padidėjimas G<sub>2</sub>/M fazėje vyksta G<sub>1</sub> ir S fazėse esančių ląstelių populiacijos sumažėjimo sąskaita. Tačiau analogiško dėsningumo nepavyko išvelgti HeLa ir WiDr ląstelių ciklo tyrimo atveju.

Nors šie eksperimentai ir neparodo tikslaus pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų veikimo mechanizmo, remiantis literatūra galima išvelgti panašumų į nuo ciklinų priklausančių kinazių slopiklių poveikį, kai ląstelės yra areštuojamos G<sub>2</sub>/M fazėje. Tada įvyksta „mitozinė katastrofa“, nes lieka vis mažiau ląstelių, galinčių pradėti naują ciklą, o tai slopina nevaldomą vėžinių ląstelių dauginimąsi.



12 pav. Ląstelių ciklo fazių pasiskirstymas kontrolinėse ir HBL-100, T-47D bei SW1573 ląstelėse po 24 val. 2 $\mu$ M preparato **229o** poveikio

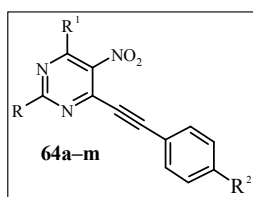
Šio darbo metu sėkmingi tyrimai nustatant pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų ir jų struktūrinių analogų priešvėžinį aktyvumą, paskatino toliau jais domėtis. Ateityje bus siekiama nustatyti 2,4-dipakeistų pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų veikimo mechanizmą vėžinių ląstelių terpėje ir pasitelkiant QSAR metodikas bandyti nustatyti aiškesnę cheminės struktūros ir biologinio aktyvumo sąryšį.



## EKSPERIMENTINĖ DALIS

BMR spektrai užrašyti 300 MHz dažnio (Varian Unity Inova) spektrometru, vidiniu standartu naudojant tetrametilsilaną. Cheminių poslinkių reikšmės pateiktos  $\delta$  skalėje m. d.  $^1\text{H}$  BMR spektrų aprašymuose įvesti žymėjimai: s – singletas, d – dubletas, t – tripletas, k – kvadrupletas, m – multipletas. IR spektrai registruoti spektrometru „Perkin-Elmer Spectrum BX II“ nujole ar KBr. Masių spektras užrašytas „Micromass Quattro Ultima PT“ spektrometru. Rentgenostruktūrinė analizė buvo atlikta Rygos organinės sintezės institute (Ryga, Latvija), difraktometru „Bruker Nonius Kappa CCD“, naudojant spinduliuote  $\text{MoK}_\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Reakcijų eiga buvo stebima plonasluoksne chromatografija naudojant Silufolo plokšteles, eliuantai – etilacetatas, toluenas, dichlormetanas ir jų mišiniai. Junginių lydymosi temperatūros nustatytos atviruose kapiliaruose prietaisu „PTP“ ir yra nekoreguotos.

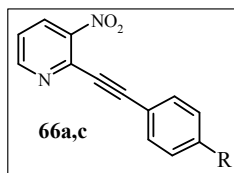
### 2,4-dipakeisti 6-ariletinil-5-nitropirimidinai (64a–m)



*Bendra metodika.* Atitinkamo 2,4-dipakeisto 6-chlor-5-nitropirimidino **63a–m** (1 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (14,7 mg, 0,02 mmol), CuI (1,90 mg, 0,01 mmol) bei trietilamino (5 ml) mišinys prapučiamas argonu.

Sulašinamas atitinkamas arilacetilenas (1,05 mmol). Sistemą dar kartą prapūtus argonu, maišoma 2–24 val. 40 °C temperatūroje. Atšaldoma, nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos iš atitinkamo tirpiklio. **64a** junginys gryninamas chromatografiškai (eliuentas – dichlormetanas,  $R_f=0,81$ ).

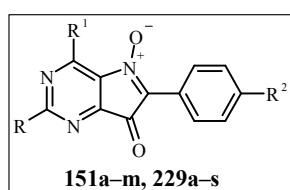
### 2-ariletinil-3-nitropiridinai (66a,c)



*Bendra metodika.* 6-chlor-5-nitropiridino (**65**) (159 mg, 1 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (14,7 mg, 0,02 mmol arba 29,5 mg, 0,04 mmol), CuI (1,90 mg, 0,01 mmol arba

3,80 mg, 0,02 mmol), trietilamino (3 ml) bei dimetilformamido (1,5 ml) mišinys prapučiamas argonu. Sulašinamas fenilacetilenas (107 mg, 1,05 mmol) arba 4-etilfenilacetilenas (136 mg, 1,05 mmol). Sistemą dar kartą prapūtus argonu, maišoma 20–24 val. 40 °C temperatūroje. Įpilama vandens. Iškritusios junginio **66a** nuosėdos filtruojamos ir praplaunamos šaltu 2-propanoliu. **66c** junginys ekstahuojamas chloroformu, organinis sluoksnius džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir koncentruojamas, likutis gryninamas chromatografiškai (eliuentas – dichlormetanas  $R_f = 0,67$ ).

### 2,4-dipakeisti 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidai (**151a–m**, **229a–s**)



**I būdas.** 4-amino-6-feniletinil-2-metiltio-5-nitropirimidino (**64a**) (57 mg, 0,2 mmol) tirpalas sausame piridine (5 ml) virinamas 0,5 val. Gautas tamsiai violetinis skystis supilamas į šaltą vandenį,

susidariusios **151a** produkto nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos iš 2-propanolio.

**II būdas.** Į 4-amino-6-feniletinil-2-metiltio-5-nitropirimidino (**64a**) (57 mg, 0,2 mmol) tirpalą 2-propanolyje (3 ml) pridedama šviežiai paruošto nitrozobenzono (2,14 mg, 0,02 mmol). Tirpalas virinamas 0,5 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, o susidarę **151a** junginio kristalai filtruojami ir džiovinami.

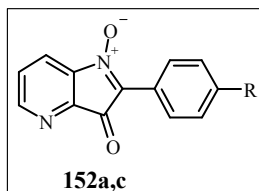
**III būdas** (**151a–m** junginių sintezės bendra metodika). Į atitinkamo 2,4-dipakeisto 6-ariletinil-5-nitropirimidino **64a–m** (0,175 mmol) tirpalą 2-propanolyje (5 ml) sulašinami 2 lašai sauso piridino ir virinama 1–8 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, o susidarę kristalai filtruojami, džiovinami ir kristalinami iš atitinkamo tirpiklio.

**IV būdas** (**229a–e** junginių sintezės bendra metodika). Į 4-amino-6-fenil-2-metilsulfinil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-ono 5-oksido (**228**) (100 mg, 0,33 mmol) tirpalą dimetilsulfokside (30 ml) sulašinamas atitinkamas aminas

(0,66 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 2–3 val. Tamsiai žalias tirpalas išpilamas į vandenį, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3×30 ml). Gauti mėlyni ekstraktai sujungiami, džiovinami bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana kristalinama iš atitinkamo tirpiklio.

**V būdas (229a–s junginių sintezės bendra metodika).** Į 4-pakeisto 6-fenil-2-metiltio-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-ono 5-oksido (**151a,b,e,f**) (0,35 mmol) suspensiją dichlormetane (20 ml) sudedama *m*-CPBA (120 mg, 0,7 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 1–2 val. Po to sulašinamas atitinkamas aminas (1,05 mmol). Maišoma kambario temperatūroje 3 val. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, tamsiai žalias filtratas praleidžiamas pro silikagelio sluoksnį, gautas mėlynas tirpalas nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kietos liekanos sujungiamos ir kristalinamos iš atitinkamo tirpiklio.

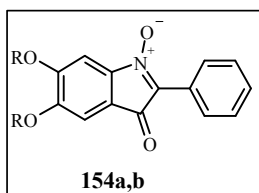
#### 6-aril-3-okso-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridinų 1-oksidai (**152a,c**)



**I būdas.** Į 6-feniletinil-5-nitropirimidino (**66a**) (50 mg, 0,22 mmol) tirpalą 2-propanolyje (5 ml) sulašinami 2 lašai sauso piridino ir virinama 24 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, o susidariusios nuosėdos filtruojamos, džiovinamos ir kristalinamos iš 2-propanolio.

**II būdas (**152a,c** junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamo 6-feniletinil-5-nitropirimidino (**64a,c**) (0,2 mmol) tirpalas sausame piridine (2 ml) virinamas 4 val. Gautas tamsiai raudonas skystis atvėsinamas iki kambario temperatūros, išsikristalinusios nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos.

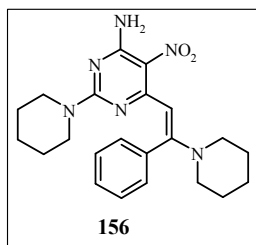
#### 2-feniletinil-3*H*-indol-3-onų 1-oksidai (**154a,b**)



*Bendra metodika.* Į 1,2-dialkoksi-5-ariletinil-4-nitrobenzenų **153a,b** (0,2 mmol) tirpalą dichlormetane (4 ml) įdedama AuCl<sub>3</sub> (3,0 mg, 0,01 mmol) ir kambario temperatūroje maišoma 0,5 val. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta liekana ištirpinama etilacetato ir

tolueno (1:1) mišinyje ir praleidžiama per silikagelio sluoksnį. Surenkama tamsiai raudonos spalvos frakcija, tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Sausa liekana kristalinama iš 2-propanolio.

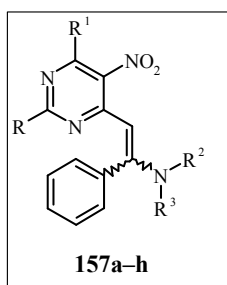
#### 4-amino-6-[(E)-2-fenil-2-(1-piperidinil)etenil]-5-nitro-2-piperidinpirimidinas (156)



**I būdas.** 64a junginys (100 mg, 0,35 mmol) virinamas piperidine (10 ml) 1 val. Oranžinis tirpalas supilamas į šaltą vandenį, susidariusios nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos iš oktano.

**II būdas.** Į maišomą 225a junginio (111 mg, 0,35 mmol) suspensiją dichlormetane (5 ml) sulašinamas piperidinas (49 µl, 0,7 mmol). Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 1 val. Dichlormetanas nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana kristalinama iš oktano.

#### 2,4-dipakeisti 6-[(E)-2-fenil-2-(1-dialkilamino)etenil]-5-nitropirimidinai (157a–c,f–h) ir 6-[(Z)-2-fenil-2-(1-alkilamino)etenil]-5-nitropirimidinai (157d–e)



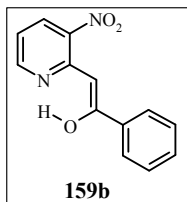
*Bendra metodika 157a–e junginiams.* Į maišomą atitinkamo 62a, 64a junginio (1 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) sulašinamas atitinkamas aminas (1 mmol). Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 0,5–1 val. (atliekant reakciją su piperidinu bei pirolidinu), 48 val. (atliekant reakciją su 1-propilaminu).

Dichlormetanas nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana kristalinama iš atitinkamo tirpiklio.

**II būdas (157f–h junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamas 4-dialkilamino-6-feniletinil-5-nitropirimidinas 64j–l (0,5 mmol) ištirpinamas metanolyje, sulašinamas piperidinas (49 µl, 0,5 mmol) ir virinama 1,5–2 val.

Susidareę 4-dialkilamino 6-[2-fenil-2-(piperidin)-etenil]-5-nitropirimidinai (157f-h) neišskiriami, nes iškart redukuojami.

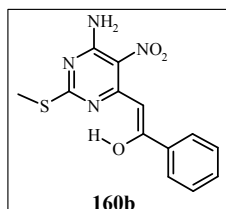
#### 2-[(Z)-2-fenil-2-(hidroksi)etenil]-3-nitropiridinas (159)



I maišomą 66a junginio (50 mg, 0,22 mmol) suspensiją dichlormetane (10 ml) sulašinamas piroolidinas (23 µl, 0,22 mmol). Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 1 sav. Tirpalas praleidžiamas per silikagelio sluoksnį. Dichlormetanas nugarinamas rotaciniu garintuvu,

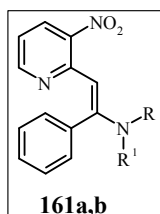
liekana kristalinama iš 2-propanolio.

#### 4-amino-6-[(Z)-2-fenil-2-(hidroksi)etenil]-2-metiltio-5-nitropirimidinas (160)



157a junginio (70 mg, 0,19 mmol) suspensija praskiestoje druskos rūgštyje (3 ml) (1:1) maišoma 48 val. Susidariusios geltonos nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos iš 2-propanolio.

#### 2-[(E)-2-fenil-2-(1-dialkilamino)etenil]-5-nitropiridinas (161a-b)

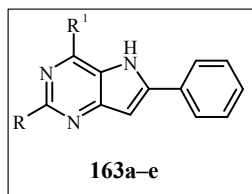


**I būdas.** 66a junginys (100 mg, 0,45 mmol) sumaišomas su dietilaminu (5 ml). Suspensija kambario temperatūroje maišoma 24 val. Dietilamino perteklius nugarinamas rotaciniu garintuvu. Gaunamas alyvos pavidalo 161a junginys, kuris negrynintas naudojamas tolesnėje sintezėje.

**II būdas (161a,b junginių sintezės bendra metodika)** 66a junginys (100 mg, 0,45 mmol) ištirpinamas metanolyje, sulašinamas dietilaminas (47 µl, 0,45 mmol) arba piperidinas (44 µl, 0,45 mmol) ir virinama 6–8 val. Tirpalas atvėsinaamas, metanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Liekana ištirpinama etilacetato ir tolueno (1:1) mišinyje ir praleidžiama per silikagelio sluoksnį.

Surenkama tamsiai raudonos spalvos frakcija, tirpiklis nugarinamas. **161b** junginys kristalinamas iš 2-propanolio.

#### 2,4-dipakeisti-6-fenil-5H-pirololo[3,2-d]pirimidinai (163a–e)

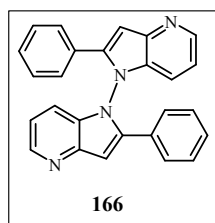


**I būdas (163a,b junginių sintezės bendra metodika).**

Atitinkamas **157a–d,f,i** junginys (0,3 mmol) ištirpinamas metanolyje (10 ml), suberiamas 10 % Pd/C (0,32 mg, 0,03 mmol) ir kambario temperatūroje, vandenilio dujų atmosferoje maišoma 3–5 val. Tirpalas nufiltruojamas. Metanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta liekana kristalinama iš DMF-H<sub>2</sub>O mišinio.

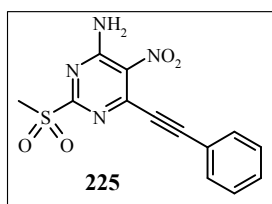
**II būdas (163a,c–e junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamas **64a,j–l** junginys (0,5 mmol) ištirpinamas metanolyje, sulašinamas atitinkamas aminas (0,5 mmol) ir virinama 1–2 valandas. Tirpalas atvėsinaamas, suberiamas katalitinis kiekis 10 % Pd/C (0,53 mg, 0,05 mmol) ir kambario temperatūroje, vandenilio dujų atmosferoje maišoma 2–5 val. Tirpalas nufiltruojamas, metanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta liekana kristalinama iš DMF-H<sub>2</sub>O mišinio (**163a** junginį) arba oktano (**163c–e** junginius).

#### 2,2'-difenil-1,1'-bipirololo[3,2-b]piridinas (166)



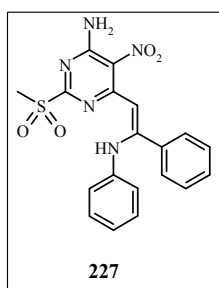
**66a** junginys (100 mg, 0,45 mmol) ištirpinamas metanolyje (10 ml), sulašinamas hidrazinhidratas (33 μl, 0,68 mmol) ir virinama 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, įpilama vandens ir ekstrahuojama dichlormetanu. Geltonas organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpalas praleidžiamas per silikagelio sluoksnį. Dichlormetanas nugarinamas rotaciniu garintuvu. Sausa liekana perkristalinama iš 2-propanolio.

#### 4-amino-2-metilsulfonyl-5-nitro-6-feniletinilpirimidinas (225)



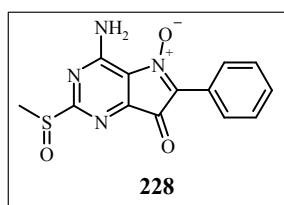
**64a** junginys (100 mg, 0,35 mmol) ištirpinamas dichlormetane (5 ml), sudedama *m*-CPBA (180 mg, 1,05 mmol) ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 8 val. Išsikristalinęs produktas nufiltruojamas, plaunamas sočiu natrio vandenilio karbonato tirpalu ir vandeniu, džiovinamas. Gaunamas grynas produktas, kuris toliau naudojamas sintezėje.

#### 4-amino-6-[(*Z*)-2-fenil-2-(*N*-fenilamino)etenil]-2-metilsulfonyl-5-nitropirimidinas (227)



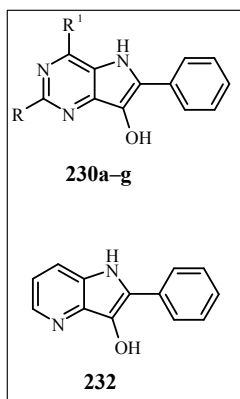
Į maišomą **225 a** junginio (111 mg, 0,35 mmol) suspensiją dichlormetane (5 ml) sulašinamas anilinas (64 µl, 0,7 mmol). Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 8 val. Dichlormetanas nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana kristalinama iš 2-propanolio.

#### 4-amino-6-fenil-2-metilsulfinil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-ono 5-oksidas (228)



Į maišomą **151a** junginio (100 mg, 0,35 mmol) suspensiją dichlormetane (10 ml), sudedama *m*-CPBA (180 mg, 1,05 mmol), Reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 1–2 val.. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos sočiu natrio vandenilio karbonato tirpalu, vandeniu ir džiovinamos. Gaunamas grynas produktas, kuris toliau naudojami sintezėje.

**2,4-dipakeisti 6-fenil-5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-7-oliai (230a–g) ir 2-fenil-1H-pirololo[3,2-b]piridin-3-olis (232)**



**I būdas. (230a,g, 232 junginių sintezės bendra metodika)**

Atitinkamas **151a, 229o, 152a** junginys (0,4 mmol) ištirpinamas dietilenglikolyje (15 ml), sulašinamas hidrazinhidratas (22  $\mu$ l, 0,45 mmol). Reakcijos mišinys mikrobangų krosnelėje kaitinamas 1 min. Rudas tirpalas supilamas į vandenį, ekstrahuojama dichlormetanu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta

liekana perkristalinama iš metanolio.

**II būdas (230a–g, 232 junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamas **151a,f,j–m, 229o, 152a** junginys (0,4 mmol) ištirpinamas metanolyje (5 ml), sulašinamas hidrazinhidratas (22  $\mu$ l, 0,45 mmol) ir virinama 1–2 val., kol išblunka spalva. Tirpalas atvėsina iki kambario temperatūros, išsikristalinęs produktas nufiltruojamas.

**III būdas. (230a, 232 junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamas **151a, 152a** junginys (0,2 mmol) ištirpinamas metanolyje (15 ml), suberiamas 10 % Pd/C (0,21 mg, 0,02 mol). ir kambario temperatūroje, vandenilio dujų atmosferoje maišoma 24 val. Tirpalas nufiltruojamas, metanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta liekana kristalinama iš metanolio.

**IV būdas. (230a, 232 junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamas **151a, 152a** junginys (1 mmol) ištirpinamas metanolyje (25 ml), suberiamas NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 10 mmol) ir kambario temperatūroje maišoma 5–6 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio karbonato tirpalu, ekstrahuojama dichlormetanu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta liekana perkristalinama iš metanolio.

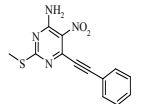
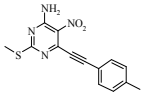
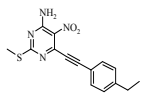
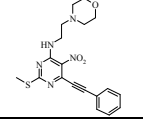
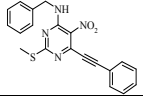
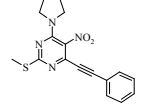
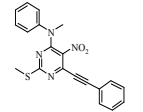
**V būdas. (230a, 232 junginių sintezės bendra metodika).** Atitinkamas **151a, 152a** junginys (1 mmol) ištirpinamas tetrahidrofurane (10 ml),



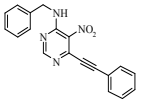
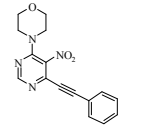
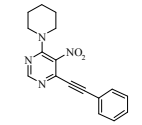
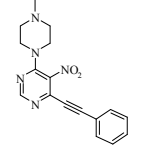
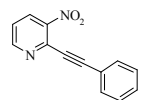
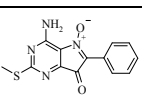
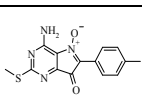
sudedamas  $\text{LiAlH}_4$  (38 mg 10 mmol) ir kambario temperatūroje maišoma 3–4 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas sočiu natrio karbonato tirpalu, ekstrahuojama dichlormetanu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Kieta liekana perkristalinama iš metanolio.

Susintetintų junginių mikroanalizės analizės, IR,  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrų duomenys pateikti 16, 17 ir 18 lentelėse (žr. 98–127 psl.)

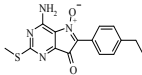
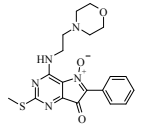
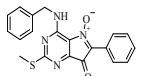
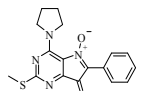
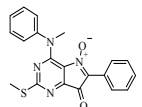
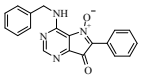
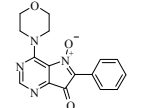
16 lentelė. Junginių elementinės analizės bei IR spektrų duomenys

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2(\text{NH})$	$\text{NO}_2$ asimval. virp	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
64a		$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	70	286	168–70	54.54	54.75	3.52	3.74	19.57	19.38	3445 ir 3264	1563	2205	---
64b		$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	75	300	184–5 (metanolis)	55.99	59.29	4.03	4.09	18.65	18.01	3445 ir 3262	1567	2199	---
64c		$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	70	314	163–4 (2-propanolis)	57.31	59.49	4.49	4.61	17.82	17.18	3431 ir 3283	1570	2212	---
64d		$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	67	400	219–22 (2-propanolis)	57.12	56.92	5.30	5.28	17.53	17.45	3325	1532	2205	---
64e		$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	50	376	154–6 (metanolis)	63.81	64.20	4.28	4.30	14.88	15.00	3377	1542	2209	---
64f		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	70	340	180–2 (2-propanolis)	59.98	60.07	4.74	4.69	16.46	16.69	---	1566	2217	---
64g		$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	67	376	138–40 (metanolis)	63.81	63.99	4.28	4.25	14.88	14.79	---	1551	2215	---

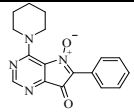
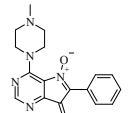
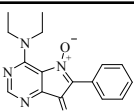
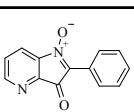
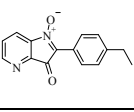
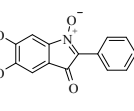
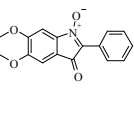
16 lentelė (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išga. %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2(\text{NH})$	$\text{NO}_2$	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
64h		$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	45	330	100–1 (etanolis)	69.08	68.96	4.27	4.05	16.96	16.64	---	---	---	---
64j		$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$	60	310	142–4 (2-propanolis)	61.93	61.50	4.55	4.30	18.05	17.98	---	1577	2219	---
64k		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	77	308	145–7 (2-propanolis)	66.22	66.56	5.23	5.50	18.70	18.06	---	1576	2219	---
64l		$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	40	323	138–40 (2-propanolis)	---						---	1575	2221	---
66a		$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	65	224	107–3 (2-propanolis)	69.64	68.73	3.60	3.80	---	---	---	1591	2223	---
151a		$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	95	286	210–2 (2-propanolis)	54.54	56.57	3.52	3.30	19.57	19.89	3428 ir 3226	---	---	1724
151b		$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	91	300	230–2 (etanolis)	55.99	55.70	4.30	3.80	18.65	18.46	3437 ir 3246	---	---	1721

16 lentelė (tesinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išėiga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2(\text{NH})$	$\text{NO}_2$ asimval. virp	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
151c		$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	87	314	211–3 (etanolis)	57.31	57.71	4.49	4.41	17.82	17.95	3439 ir 3270	---	---	1725
151d		$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	85	400	183–6 (2-propanolis)	57.13	56.65	5.30	5.44	17.53	18.04	3369	---	---	1720
151e		$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	75	376	170–3 (2-propanolis)	63.81	62.77	4.28	4.45	14.88	13.89	3368	---	---	1716
151f		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	85	340	207–10 (2-propanolis)	59.98	59.82	4.74	4.53	16.46	16.36	---	---	---	1702
151g		$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	87	376	218–20 (2-propanolis)	63.81	63.77	4.28	4.45	14.88	14.97	---	---	---	1697
151h		$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	95	330	192–3 (2-propanolis)	69.08	68.92	4.27	4.24	---	---	3341	---	---	1718
151j		$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$	80	310	184–6 (2-propanolis)	---						---	---	---	1710

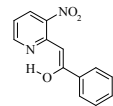
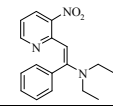
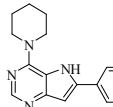
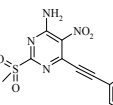
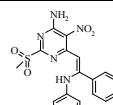
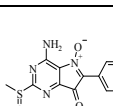
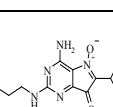
**16 lentelė** (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išiga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2(\text{NH})$	$\text{NO}_2$ asimval. virp	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
<b>151k</b>		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	75	308	139–42 (2-propanolis)	66.22	66.33	5.23	5.73	18.17	18.16	---	---	---	1717
<b>151l</b>		$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	98	323	165–6 (2-propanolis)	63.15	63.02	5.30	5.22	21.66	22.01	---	---	---	1715
<b>151m</b>		$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	80	296	175–7 (2-propanolis)	---						---	---	---	1709
<b>152a</b>		$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	85	224	190–3 (2-propanolis)	69.64	70.94	3.60	4.59	---	---	---	---	---	1726
<b>152c</b>		$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	80	252	190–3	71.42	71.59	4.79	4.74	---	---	---	---	---	1716
<b>154a</b>		$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	87	283	200–3 (2-propanolis)	67.84	68.11	4.63	4.63	---	---	---	---	---	1701
<b>154b</b>		$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$	80	281	190–2 (2-propanolis)	68.33	68.05	3.94	3.89	4.98	5.01	---	---	---	1700

16 lentelė (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2(\text{NH})$	$\text{NO}_2$ asimval. virp	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
156		$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$	86	409	155–7 (oktanas)	64.68	64.98	6.91	7.43	20.57	19.54	3468 ir 3360	1570	---	---
157a		$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	88	372	203–5 (2-propanolis)	58.20	58.18	5.70	5.55	18.85	18.95	3439 ir 3247	1528	---	---
157b		$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	92	357	226–8 (2-propanolis)	57.13	57.18	5.36	5.30	19.59	19.76	3436 ir 3258	1532	---	---
157c		$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	95	311	189–90 (2-propanolis)	61.72	61.72	5.50	5.72	22.49	22.45	3447 ir 3369	1567	---	---
157d		$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	78	345	168–70 (2-propanolis)	55.64	55.46	5.54	5.47	20.27	20.14	3414 ir 3258 (3145)	1534	---	---
157e		$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	92	299	174–6	60.19	60.36	5.72	5.86	23.40	23.61	3449 ir 3366 (3344)	1568	---	---
160		$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	88	304	204–7 (2-propanolis)	51.31	51.94	3.97	3.70	18.41	18.37	3377 ir 3247	1590	---	---

16 lentelė (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išga. %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2(\text{NH})$	$\text{NO}_2$ asimval. virp	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
159		$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	50	242	123–6 (2-propanolis)	64.46	64.32	4.16	4.01	11.56	12.00	---	1596	---	---
161a		$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	75	297	115-8	---						---	1597	---	---
163d		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	91	308	122–3	73.35	73.48	6.52	6.77	---	---	(3426)	---	---	---
225		$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	70	318	202–5	49.05	49.49	3.17	3.44	17.60	17.39	3447 ir 3288	1574	2205	---
227		$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	80	427	225–7 (2-propanolis)	56.33	56.58	4.73	4.53	16.42	16.16	3446 ir 3360 (3161)	1537	---	---
228		$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	85	302	265–7	51.65	49.53	3.33	3.52	18.53	17.08	3432 ir 3229	---	---	1719
229a		$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	80	297	173–5 (2-propanolis)	60.60	60.54	5.09	4.99	23.56	23.55	3450 ir 3329 (3391)	---	---	1712

16 lentelė (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išiga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> asimval. virp	C≡C	C=O
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
229b		C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	78	345	240–3 (2-propanolis)	66.08	66.28	4.38	4.22	20.28	18.26	3435 ir 3334 (3393)	---	---	1709
229c		C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	83	325	159–62 (2-propanolis)	59.07	59.44	4.65	4.93	21.53	21.55	3459 ir 3333	---	---	1709
229 d		C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	79	323	200–2 (oktanas)	63.15	64.55	5.30	5.60	21.66	20.30	3469 ir 3328	---	---	1715
229e		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	75	368	250–2 (2-propanolis)	58.69	58.58	5.47	5.76	22.81	22.86	3390 ir 3333 (2955)	---	---	1709
229f		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	75	295	228–30 (2-propanolis)	61.01	61.10	4.44	4.45	23.72	24.01	3400 ir 3393 (3322)	---	---	1714
229g		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	52	327	202–3 (2-propanolis)	55.05	54.96	4.00	4.18	21.40	21.31	3469 ir 3318 (3251)	---	---	1741 1710
229h		C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	60	435	238–40	71.71	71.92	4.86	5.02	16.08	15.91	3379	---	---	1715



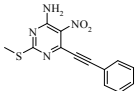
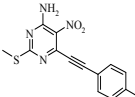
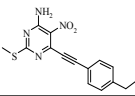
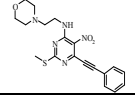
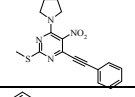
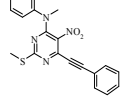
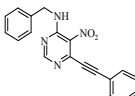
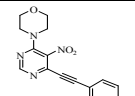
**16 lentelė** (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2$ (NH)	$\text{NO}_2$ asimval. virp	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
<b>229j</b>		$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	80	359	239–41 (2-propanolis)	66.84	67.23	4.77	4.89	19.49	19.70	3464 ir 3386 (3327)	---	---	1709
<b>229k</b>		$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$	79	352	210–3 (2-propanolis)	61.35	62.21	5.72	6.33	23.85	24.00	3400 ir 3317 (3251)	---	---	1714
<b>229l</b>		$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$	69	340	201–2 (2-propanolis)	59.99	60.28	5.92	5.78	24.69	24.55	3405 ir 3319 (3259)	---	---	1710
<b>229m</b>		$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$	63	379	221–3 (2-propanolis)	---						---	---	---	1707
<b>229n</b>		$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$	85	338	207–9 (2-propanolis)	60.34	60.30	5.36	5.24	24.84	24.79	3472 ir 3324	---	---	1706
<b>229o</b>		$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$	92	337	215–7 (2-propanolis)	64.08	64.30	5.68	5.55	20.76	20.78	3470 ir 3340	---	---	1704
<b>229p</b>		$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$	90	351	240–3 (2-propanolis)	64.94	65.12	6.02	6.03	---	---	3483 ir 3322	---	---	1702

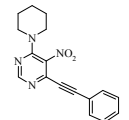
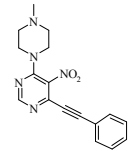
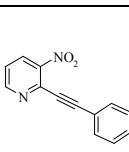
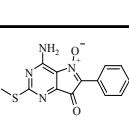
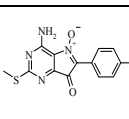
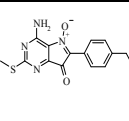
16 lentelė (tęsinys)

Junginio Nr	Struktūrinė formulė	Molekulinė formulė	Išėiga, %	Mol. masė	Lyd. temp. (kristalinta)	Elementinės analizės duomenys, %						IR, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
						C		H		N		$\text{NH}_2$ (NH)	$\text{NO}_2$ asimval. virp.	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{C}=\text{O}$
						Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta	Apsk.	Rasta				
229s		$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$	80	391	236–8 (2-propanolis)	67.5	67.3	6.44	6.34	---	---	---	---	---	1704
230a		$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$	92	272	207–10 (metanolis)	57.34	56.95	4.44	4.86	---	---	3426 ir 3236 (3332)	---	---	---
230b		$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$	85	326	218–20 (metanolis)	---						3475	---	---	---
230f		$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	64	282	148–2 (metanolis)	68.08	68.06	6.69	6.43	---	---	3503	---	---	---
232		$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	86	210	242–5 (metanolis)	74.27	74.02	4.79	5.11	---	---	3404	---	---	---

17 lentelė. Junginių <sup>1</sup>H BMR spektrų duomenys

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (3)-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidas, piroolidinas, morfolinas			CH <sub>2</sub> -NH	Piridas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
64a		(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	-	-	-	2,56 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,56-7,71 (5H,m)	7,99 (pl.s)	-
64b		(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	2,43 (s)	-	-	2,56 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,35 (2H,d) J=9 Hz; 7,60 (2H,d) J=9 Hz;	8,01 (pl.s)	-
64c		(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	1,28; (t) J=7,5 Hz	2,75 (k) J=7,5 Hz	-	2,56 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,39 (2H,d) J=9 Hz; 7,63 (2H,d) J=9Hz;	8,02 (pl.s)	-
64d		DMSO + CCl <sub>4</sub>	-	-	2,54-2,65 (2H,m)	2,52 (3H,s)	2,47 (4H,pl.s)	-	3,66-3,69 (4H,m)	3,60 (2H,pl.s)	-	7,52-7,67 (5H,m)	-	8,97 (pl.s)
64f		DMSO	-	-	-	2,51 (3H,s)	3,42 (4H,pl.s)	1,92 (4H,pl.s)	-	-	-	7,50-7,61 (5H,m)	-	-
64g		DMSO	-	-	2,52 (3H,s)	2,59 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,31-7,38 (5H,m) 7,47-7,55 (5H,m)	-	-
64h		CDCl <sub>3</sub>	-	-	4,89 (2H,s)	8,54 (1H,s)	-	-	-	-	-	7,40-7,50 (5H,m) 7,72-7,75 (5H,m)	-	-
64j		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,60 (1H,s)	3,79-3,82 (4H,m)	-	3,62-3,66 (4H,m)	-	-	7,29-7,44 (3H,m) 7,63-7,66 (2H,m)	-	-

17 lentelė. (tesinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> ( <sub>3</sub> )-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidinas, pirolidinas, morfolinas, piperazinas			CH <sub>2</sub> -NH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <sub>4</sub> )	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ( <sub>3</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
64k		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,49 (1H,s)	3,54 (4H,pl.s)	1,67-1,71 (6H,m)	-	-	-	7,45-7,62 (5H,m)	-	-
64l		CDCl <sub>3</sub>	-	-	2,36 (3H,pl.s.)	8,60 (1H, s)	2,51 (4H,pl.s) 3,630-3,66 (4H,m)	-	-	-	-	7,38-7,65 (5H,m)	-	-
66a		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	7,50 (1H,pl.s) 8,41-8,44 (1H,m) 8,87-8,88 (1H, m)	7,45-7,48 (3H,m) 7,72-7,73 (2H,m)	-	-
151a		DMSO + CCl <sub>4</sub>	-	-	-	2,60 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,47-7,50 (3H,m) 8,41 (2H,d) J=6 Hz	7,21 (1H,s) 8,19 (1H,s)	-
151b		(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	2,34 (s)	-	-	2,53 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,30 (2H,d) J=9 Hz; 7,26 (2H,d) J=9Hz;	7,36 (1H,s) 8,18 (1H,s)	-
151c		CDCl <sub>3</sub>	1,29; (t) J=7,5Hz	2,73 (k) J=7,5Hz	-	2,63 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,35 (2H,d) J=6 Hz; 8,44 (2H,d) J=6Hz;	5,61 (1H,s) 6,99 (1H,s)	-

17 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (3)-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidas, piperolidinas, morfolinas, piperazinas			CH <sub>2</sub> -NH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
151d		DMSO	-	-	2,63 (2H, pl.s)	2,58 (3H,s)	2,52 (4H,pl.s)	-	3,63 (4H,m)	3,67 (2H,pl.s)	-	7,49-7,56 (3H,m) 8,35 (2H,d) J=6Hz	-	7,98 (s)
151e		DMSO	-	-	-	2,46 (3H,s)	-	-	-	4,73; 4,75 (2H,d) J=6	-	7,24-7,56 (8H,m) 8,36 (2H,d) J=6Hz	-	8,60 (1H, t) J=6Hz
151f		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	2,60 (3H,s)	3,92 (4H,pl.s.)	2,01-2,05 (4H, m)	-	-	-	7,44-7,50 (3H,m) 8,45 (2H,d) J=6Hz	-	-
151g		DMSO	-	-	2,52 (3H,s)	2,59 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,34-7,45 (8H,m) 8,05 (2H,d) J=6Hz	-	-
151h		DMSO	-	-	-	8,80 (1H,s)	-	-	-	4,78 (2H,d) J=6Hz	-	7,52-7,57 (3H,m) 8,38-8,42 (2H,m) 7,39-7,41 (3H,m) 8,58-8,62 (5H,m)	-	7,24-7,35 (1H, m)
151j		DMSO	-	-	-	8,89 (1H,s)	3,89-3,92 (4H,m)	-	4,02-4,05 (4H,m)	-	-	7,52 (3H,m) 8,48-8,52 (2H,m)	-	-

17 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (3)-N	NCHN	Piperidinas, piroolidinas, morfolinas, piperazinas			CH <sub>2</sub> -NH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
151k		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,82 (1H, s)	3,91 (4H, pl.s)	1,79 (6H, pl.s)	-	-	-	7,50-7,53 (3H,m) 8,49-8,52 (2H,m)	-	-
151l		CDCl <sub>3</sub>	-	-	2,41 (3H,s)	8,84 (1H,s)	2,64 (4H,pl.s) 4,04 (4H,pl.s)	-	-	-	-	7,51 (3H,m) 8,48-8,52 (2H,m)	-	-
151m		CDCl <sub>3</sub>	1,36 (6H,t) J=6Hz	-	3,78-3,85 (4H,m)	8,77 (1H,s)	-	-	-	-	-	7,47-7,49 (3H,m) 8,45-8,48 (2H,m)	-	-
152a		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	7,62 (1H,d,d) J <sub>1</sub> =9Hz J <sub>2</sub> =6Hz 8,03 (1H,d) J=9Hz 8,85 (1H,d) J=6Hz	7,54-7,56 (3H,m) 8,67-8,70 (2H,m)	-	-
152c		CDCl <sub>3</sub>	1,29 (3H,t) J=7,5Hz	2,73 (2H, k) J=7,5Hz	-	-	-	-	-	-	7,61-7,70 (1H, m) 8,00 (1H,d) J=9Hz 8,81 (1H, pl.s.)	7,36 (2H,d) J=9 Hz; 8,62 (2H,d) J=9Hz;	-	-

17 lentelė. (tęsinys)

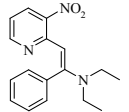
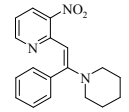
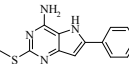
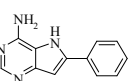
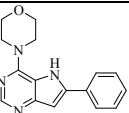
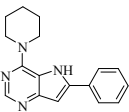
Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (3)-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidas, pirolidas, morfolinas, piperazinas			C=CH	Piridas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (s)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
154a		CDCl <sub>3</sub>	4,01 (3H,s) 4,08 (3H,s)	-	-	-	-	-	-	-	-	7,17 (1H, s) 7,30 (1H, s) 7,48-7,53 (3H,m) 8,63-8,66 (2H,m)	-	-
154b		CDCl <sub>3</sub>	-	4,35-4,42 (4H, m)	-	-	-	-	-	-	-	7,18 (1H, s) 7,24 (1H, s) 7,50-7,56 (3H,m) 8,63-8,66 (2H,m)	-	-
156		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	2,65 (2H,pl.s) 3,19 (4H,s) 3,52 (2H,pl.s)	1,29-1,65 (12H,m)	-	6,51 (s)	-	7,32-7,35 (5H,m)	8,25 (2H,pl.s)	-
157a		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	1,69 (3H,s)	3,29 (4H,s)	1,65 (4H,s) 1,67 (2H,s)	-	6,52 (s)	-	7,34-7,40 (5H,m)	7,20 (2H,pl.s)	-
157b		DMSO	-	-	-	1,58 (3H,s)	3,14 (2H, pl. s) 3,56 (2H, pl. s)	1,91-2,04 (4H,m)	-	6,59 (s)	-	7,26-7,39 (5H,m)	7,96 (2H,pl.s)	-
157c		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	7,59 (1H, s)	3,29-3,33 (4H, m)	1,99-2,02 (4H,m)	-	6,46 (s)	-	7,25-7,45 (5H,m)	7,25 (2H,pl.s)	-

17 lentelė. (tesinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (α)-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidas, piperolidinas, morfolinas, piperazinas			C=CH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH (C-OH)
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
157d		DMSO	1,00 (3H,t) <i>J</i> =7,5Hz	1,60-1,64 (2H,m)	2,24 (2H,k) <i>J</i> =7,5Hz	2,57 (3H,s)	-	-	-	6,45 (s)	-	7,48-7,47 (5H,m)	7,33 (2H,p1.s)	11,39 (1H,s)
157e		CDCl <sub>3</sub>	1,00 (3H,t) <i>J</i> =7,2Hz	1,59 (2H,k) <i>J</i> =7,2Hz	3,21-3,28 (2H,m)	8,21 (1H,s)	-	-	-	6,40 (s)	-	7,43-7,49 (5H,m)	7,25 (2H,p1.s)	11,67 (1H,s)
160a		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	2,67 (3H,s)	-	-	-	7,48 (s)	-	7,49-7,57 (3H,m) 7,97-7,99 (2H,m)	6,12 (1H,p1.s) 8,70 (1H,p1.s)	16,82 (1H, pl.s.)
160b			-	4,87 (2H,s)	-	2,54 (3H,s)	-	-	-	-	-	7,63-7,67 (3H,m) 8,02-8,04 (2H,m)	6,23 (1H,p1.s) 8,72 (1H,p1.s)	-
159a		CDCl <sub>3</sub>	-	5,09 (2H,s)	-	-	-	-	-	-	7,63-7,66 (1H,m) 8,48-8,52 (1H,m) 8,83-8,85 (1H,m)	7,51-7,52 (3H,m) 8,05-8,09 (2H,m)	-	-
159b			-	-	-	-	-	-	-	7,15 (s)	7,15-7,2 (1H,m) 8,44-8,48 (1H,m) 8,56-8,60 (1H,m)	7,49-7,50 (3H,m) 7,93-8,00 (2H,m)	-	15,68 (1H, pl.s.)



17 lentelė. (tesinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> ( <sup>3</sup> )-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidinas, piperolidinas, morfolinas, piperazinas			C=CH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <sub>4</sub> )	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ( <sup>3</sup> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
161a		CDCl <sub>3</sub>	1,20 (6H,t) <i>J</i> =7,2Hz	-	3,26 (4H, k) <i>J</i> =7,2Hz	-	-	-	-	6,25 (s)	6,72-6,76 (1H,m) 8,00-8,06 (2H,m)	7,23-7,30 (5H,m)	-	-
161b		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	3,15 (4H,s)	1,66 (6H,s)	-	6,22 (s)	6,82-6,86 (2H,m) 8,16-8,18 (1H,m)	7,24-7,29 (3H,m) 8,02-8,05(2H,m)	-	-
163a		DMSO	-	-	-	2,45 (3H,s)	-	-	-	6,77 (s)	-	7,40-7,51 (2H,m) 7,90-7,96 (3H,m)	7,34-7,36 (2H,m)	7,51 (s)
163b		DMSO	-	-	-	8,11 (1H,s)	-	-	-	6,86 (s)	-	7,39-7,41 (3H,m) 7,86-7,89 (2H,m)	6,81 (1H,pl.s) 7,51 (1H,pl.s)	11,6 (pl.s)
163c		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,52 (1H,s)	3,86 (8H,m)			6,85 (s)	-	7,43-7,47 (3H,m) 7,70-7,73 (2H,m)	-	7,35 (s)
163d		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,43 (1H,s)	3,83 (4H,s)	1,76 (6H,s)	-	6,70 (s)	-	7,40-7,50 (3H,m) 7,72-7,75 (2H,m)	-	7,30 (s)

17 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (3)-N	SO <sub>2</sub> (2)CH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidinas, pirolidinas, morfolinas, piperazinas			C=CH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
163e		CDCl <sub>3</sub>	-	-	2,34 (3H,s)	8,46 (1H,s)	2,55 (4H,s)	-	-	6,79 (s)	-	7,41-7,43 (3H,m)	-	7,29 (s)
166		DMSO	-	-	-	-	-	-	-	7,56 (s)	7,02-7,07 (1H, m)	7,40-7,49 (3H,m)	-	-
225		DMSO	-	-	-	3,35 (s)	-	-	-	-	-	7,58-7,77 (5H,m)	8,44 (p.l.s.)	-
227		DMSO + CCl <sub>4</sub>	-	-	-	3,28 (s)	-	-	-	6,30 (s)	-	7,42 (5H, p.l.s)	8,49 (p.l.s)	12,80 (s)
228		DMSO	-	-	-	2,90 (1H,s)	-	-	-	-	-	7,55-7,58 (3H,m)	7,92 (1H,s)	-
												8,38-8,39 (2H,m)	8,84 (1H,s)	

17 lentelė. (tęsimys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	O-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (3)-N	(CH <sub>2</sub> =CH)	Piperidinas, piperolidinas, morfolinas, piperazinas			CH <sub>2</sub> -NH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O					
229a		DMSO	0,91 (3H,t) J=7,5Hz	1,53-1,60 (2H,m)	3,26-3,32 (2H,m)	-	-	-	-	-	-	7,42-7,52 (3H,m) 8,21 (2H,d) J=7,5Hz	6,97 (1H,s) 7,65 (1H,s)	8,04 (s)
229b		DMSO	-	-	4,57 (2H pl.s.)	-	-	-	-	-	-	7,35-7,53 (8H,m) 8,30 (2H,d) J=7,5Hz	7,01 (1H,pl.s) 7,70 (1H,pl.s)	8,50 (1H pl.s.)
229c		DMSO	-	-	-	-	2,66-3,67 (4H,m)	-	2,77-3,78 (4H,m)	-	-	7,42-7,52 (3H,m) 8,29 (2H,d) J=7,5Hz	7,03 (1H,s) 7,69 (1H,s)	-
229d		DMSO	-	-	-	-	3,83 (4H,s)	1,54-1,66 (6H,m)	-	-	-	7,43-7,53 (3H,m) 8,29 (2H,d) J=7,5Hz	7,01 (1H,s) 7,65 (1H,s)	-
229e		CDCl <sub>3</sub>	-	-	2,64 (4H pl.s)	-	2,54 (4H pl.s)	-	3,76 (4H pl.s)	3,55 (2H pl.s)	-	7,44-7,50 (3H,m) 8,46 (2H,d) J=7,5Hz	6,37 (1H,pl.s) 7,52 (1H,pl.s)	8,60 (1H pl.s.)
229f		DMSO	-	-	-	5,05 (1H,d) J=10,2 5,16 (1H,d) J=17,7 5,83-5,92 (1H,m)	-	-	-	3,94-3,99 (2H,m)	-	7,35-7,40 (3H,m) 8,29 (2H,d) J=7,5Hz	7,88 (1H,pl.s) 7,81 (1H,pl.s)	7,94 (1H pl.s.)

17 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> -N	N-CH <sub>3</sub>	Piperidas, piroolidinas, morfolinas, piperazinas, azepanilas			CH <sub>2</sub> -NH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2(3)</sub>					
229g		DMSO	3,82 (3H,s)	-	-	-	-	-	-	4,23-4,28 (3H,m)	-	7,37-7,40 (3H,m) 8,31 (2H,d) J=7,5Hz	6,89 (1H,pl.s) 7,82 (1H,pl.s)	7,97 (1H,pl.s)
229h		DMSO	-	-	-	-	-	-	-	4,69-4,76 (4H,m)	-	7,33-7,46 (13H,m) 8,43 (2H,d) J=7,5Hz	-	7,48 (1H,s) 7,50 (1H,s)
229j		DMSO	-	2,88 (2H,t) J=6,9Hz	-	-	-	-	-	3,38-3,54 (2H,m)	-	7,31 (5H,pl.s) 7,48-7,50 (3H,m) 8,30 (2H,d) J=7,5Hz	6,99 (1H,pl.s) 7,72 (1H,pl.s)	8,11 (1H,pl.s)
229k		DMSO	-	-	2,49 (2H,pl.s)	-	2,61 (4H,s)	-	1,70 (4H,s)	3,43-3,45 (2H,m)	-	7,35-7,50 (3H,m) 8,30 (2H,d) J=7,5Hz	6,99 (1H,pl.s) 7,60 (1H,pl.s)	7,90 (1H,pl.s)
229l		CDCl <sub>3</sub>	-	1,77-1,86 (2H, m)	2,46 (2H,t) J=9,2Hz	2,31 (6H,s)	-	-	-	3,56 (2H,pl.s)	-	7,42-7,49 (3H,m) 8,43 (2H,d) J=7,5Hz	6,75 (1H,pl.s) 7,51 (1H,pl.s)	7,88 (1H,pl.s)
229m		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	3,77-3,94 (12H, m)	1,99 (4H,s)	-	-	-	7,41-7,51 (3H,m) 8,41 (2H,d) J=7,5Hz	-	-

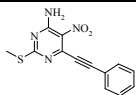
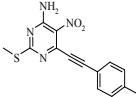
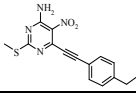
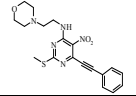
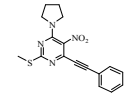
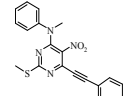
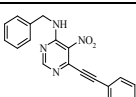
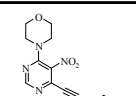
17 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)												
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> -N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidinas, piroolidinas, morfolinas, piperazinas, azepanilas			C=C-OH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3)					
229n		DMSO	-	-	-	2,23 (3H,s)	2,38 (4H,s) 3,82 (4H,s)	-	-	-	-	7,43-7,54 (3H,m) 8,31 (2H,d) J=7,5Hz	7,05 (1H,pl.s) 7,70 (1H,pl.s)	-
229o		DMSO	-	-	-	-	3,75-3,80 (4H,m)	-	1,52 (4H,s) 1,74 (4H,s)	-	-	7,42-7,53 (3H,m) 8,30 (2H,d) J=7,8Hz	7,42 (1H,pl.s) 7,53 (1H,pl.s)	-
229p		CDCl <sub>3</sub>	2,42 (3H,s)	-	-	-	3,77-3,94 (4H,m)	-	1,60 (4H,s) 1,82 (4H,s)	-	-	7,28; 7,31 (2H,d) J=8,5 8,36 (2H,d) J=8,4Hz	6,00 (2H,pl.s)	-
229s		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	3,85 (8H,pl.s)	-	1,59 (4H,s) 1,84 (4H,s) 1,98 (4H,s)	-	-	7,36-7,48 (3H,m) 8,39 (2H,d) J=8,4hz	-	-
230a		DMSO	-	-	-	2,52 (3H,s)	-	-	-	10,60 (1H,s)	-	7,28-7,33 (1H,m) 7,47-7,52 (2H,m) 7,94 (2H,d) J=7,2Hz	6,83 (2H,s)	8,99 (1H,pl.s)
230b		DMSO	-	-	-	2,52 (3H,s)	3,84 (4H,pl.s)	-	1,97 (4H,s)	9,78 (1H,s)	-	7,27-7,20 (1H,m) 7,43-7,48 (2H,m) 7,95 (2H,d) J=7,5Hz	-	8,89 (1H,s)

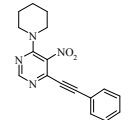
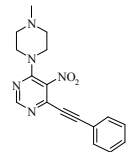
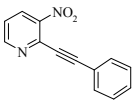
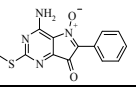
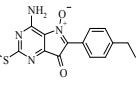
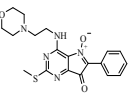
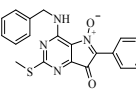
17 lentelė. (tesinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>1</sup> H BMR (δ, m.d.)													
		Tirpiklis	C-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> (s)-N	SCH <sub>3</sub> (NCHN)	Piperidinas, piperolidinas, morfolinas, piperazinas, azepanilas			C=C-OH	Piridinas (CH-CH=C) (CH=N)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	NH <sub>2</sub>	C-NH	
							N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (s)						
230c		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,23 (1H,s)	3,87 (8H,pLs)			-	8,52 (1H,s)	-	7,44-7,70 (3H,m) 7,71-7,73 (2H,m)	-	6,86 (1H,s)
230d		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	8,11 (1H,s)	3,88-3,95 (4H,m)	-	1,43-1,48 (6H,m)	9,65 (1H,pLs)	-	7,35-7,40 (3H,m) 7,48-7,53 (2H,m)	-	7,23 (1H,s)	
231e		CDCl <sub>3</sub>	-	-	2,26 (3H,s)	8,19 (1H,s)	2,44-2,50 (4H,m) 3,82-3,84 (4H,m)	-	-	10,00 (1H,pLs)	-	7,10 (3H,m) 7,87-7,90 (2H,m)	-	8,45 (1H,pLs)	
230f		DMSO	1,43-1,48 (6H,m)	-	3,88-3,95 (4H,m)	8,24 (1H,s)	-	-	-	8,3 (1H,pLs)	-	7,35-7,40 (3H,m) 7,48-7,53 (2H,m)	-	7,70 (1H,pLs)	
230g		CDCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	3,80-3,82 (4H,m)	-	1,59 (4H,s) 1,81 (4H,s)	-	-	7,30-7,48 (3H,m) 8,18-8,28 (2H,m)	5,95 (1H,pLs)	5,20 (1H,pLs)	
232		DMSO	-	-	-	-	-	-	-	10,97 (1H,pLs)	7,09-7,13 (1H,m) 7,67(1H,d) J=8,1Hz 8,29 (1H,d) J=4,8Hz	7,26-7,30 (1H,m) 7,45-7,50 (2H,m) 8,07 (2H,d) J=8,1Hz	-	9,53 (1H,pLs)	

**18 lentelė.** Junginių <sup>13</sup>C BMR spektrų duomenys

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
<b>64a</b>		15,3 87,8 99,5 122,9 130,6 132,3 134,3 147,7 15,4 176,3
<b>64b</b>		15,4 22,6 87,7 100,3 119,9 131,4 134,4 143,1 147,9 158,5 176,3
<b>64c</b>		15,4 16,6 30,4 87,7 100,3 120,2 130,2 147,9 149,3 158,5 176,3
<b>64d</b>		14,8 38,6 53,7 56,4 66,9 87,0 98,3 121,1 126,7 129,8 131,6 133,1 145,7 154,4 174,6
<b>64f</b>		14,7 26,2 49,3 83,7 97,6 120,5 129,8 130,8 131,6 132,9 143,1 151,2 171,9
<b>64g</b>		14,0 40,8 82,9 97,3 119,6 119,6 124,9 127,5 129,1 129,5 130,9 131,5 132,1 132,1 139,9 152,7 171,8
<b>64h</b>		45,6 88,7 88,7 93,6 93,7 93,7 101,1 121,3 128,1 128,3 128,9 129,2 130,9 133,4 137,0 155,5
<b>64j</b>		46,7 66,6 76,9 77,3 77,7 83,0 99,9 120,9 128,8 13,8 133,1 133,5 144,7 153,9 157,7

18 lentelė. (tęsinys)

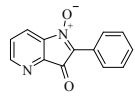
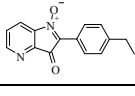
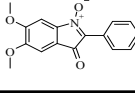
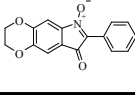
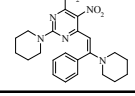
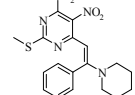
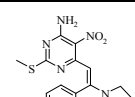
Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
64k		23,4 24,9 46,8 82,7 97,4 120,0 128,3 130,0 131,9 143,1 152,6 156,7
64l		46,2 46,5 54,7 83,1 99,5 120,9 128,7 129,5 130,7 132,7 133,0 144,6 153,8 157,6
66a		85,0 97,8 121,3 122,6 128,5 130,1 132,5 132,6 137,5 153,5
151a		13,8 119,1 125,3 126,4 127,8 129,3 148,9 150,6 151,0 174,2 185,7
151c		13,9 15,2 28,2 119,4 123,2 126,7 127,8 146,1 149,7 150,7 163,7 173,6 186,3
151d		14,9 37,4 53,7 57,1 66,8 120,6 126,3 127,5 128,2 129,2 130,7 149,6 150,2 174,9 186,8
151e		14,2 43,4 119,9 125,6 126,7 126,9 127,4 127,5 128,3 128,5 129,9 138,9 149,2 149,3 173,9 186,05



18 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
151f		15,1 26,6 52,7 121,3 125,9 127,7 128,8 130,3 131,7 148,2 151,1 174,2 186,9
151g		14,9 41,3 123,5 124,2 126,3 127,4 129,1 129,8 130,5 147,9 150,1 153,4 173,8 186,3
151h		43,1 119,9 123,0 125,45 126,9 127,2 128,5 130,2 138,9 148,4 150,1 160,6 186,4
151j		49,7 66,9 125,0 127,7 128,6 130,9 132,8 150,9 151,3 159,7 186,4
151k		24,0 26,4 50,8 125,6 127,9 128,9 129,2 129,6 130,8 151,4 159,7
151l		46,242; 49,379; 55,256; 125,42; 127,92; 128,90; 130,58; 131,04; 151,19; 151,4; 159,86; 186,79.
151m		13,2 45,5 124,2 125,3 127,5 128,5 130,3 150,3 159,1 186,7

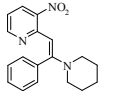
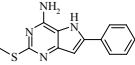
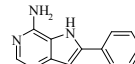
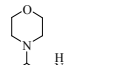
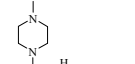
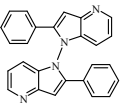
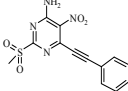
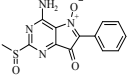
18 lentelė. (tesinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
152a		121,6 125,2 127,4 128,0 128,7 131,4 142,9 143,6 152,2 185,3
152c		15,4 29,4 121,7 123,0 127,7 128,4 128,5 132,9 133,5 143,3 148,6 152,2 185,8
154a		56,7 56,9 98,6 104,3 114,4 126,1 127,5 128,5 130,4 143,1 151,0 154,3 186,6
154b		64,1 64,7 105,1 111,9 116,1 126,0 127,6 128,0 128,1 128,5 130,4 145,4 148,4 185,9
156		24,7 24,8 26,1 50,2 100,9 117,9 128,4 128,4 128,6 129,5 138,6 156,9 159,7 162,3 163,8
157a		12,9 24,2 25,9 50,5 98,8 120,8 129,0 128,5 129,5 137,3 143,1 157,3 161,0 164,7 171,1
157b		11,9 24,7 49,5 93,4 119,2 127,9 128,2 128,5 138,0 156,8 158,5 161,1 169,3

18 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	$^{13}\text{C}$ BMR ( $\delta$ , m.d.)
157c		15,3 24,4 27,9 49,7 92,4 119,9 122,2 127,4 127,8 135,3 143,4 156,0 156,9 158,5 160,5
157d		11,4 14,3 24,0 47,3 92,2 117,4 127,4 128,4 129,3 136,7 157,7 158,8 166,3 171,7
157e		11,3 24,0 47,2 92,3 119,4 127,7 128,5 129,4 136,7 156,8 158,4 159,1 166,7
160a		14,1 90,2 115,6 127,1 128,2 128,7 131,8 136,6 155,6 157,2 181,2
159a		47,7 117,7 123,1 128,5 130,6 132,9 133,6 134,8 149,4 153,0 194,8
161a		12,7 43,9 95,9 116,6 123,1 127,9 128,0 129,6 132,5 137,4 151,6 153,4 158,0

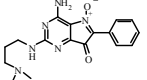
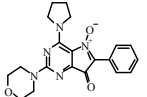
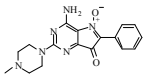
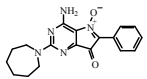
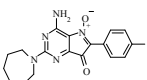
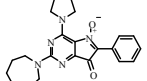
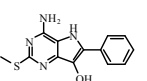
18 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
161b		24,7 26,1 50,2 98,7 117,9 128,5 130,2 132,7 137,5 152,0 153,9 160,0.
163a		13,4 97,8 112,9 125,2 127,4 128,1 128,9 129,0 131,6 139,5 148,8 150,3 160,6
163b		98,6 114,7 125,1 128,3 129,0 131,4 139,4 147,8 150,2 150,7
163c		46,8 66,6 100,9 116,4 126,0 129,1 129,1 131,2 142,1 150,8 150,9 151,3
163e		46,4 46,7 55,0 101,0 115,6 116,7 126,4 129,2 129,3 131,6 142,3 151,0 151,2 151,4
166		96,8 110,3 125,4 127,1 129,4 129,9 132,2 135,3 136,1 138,6 156,2
225		43,8 83,8 100,2 119,7 128,3 130,4 132,2 144,4 156,6 164,6
228		79,7 123,3 126,1 127,1 129,3 130,1 131,2 150,5 152,8 176,3 186,17

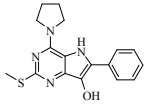
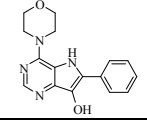
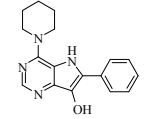
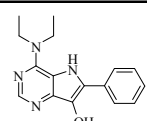
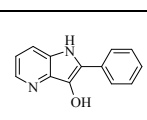
18 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
227		43,8 120,2 121,6 123,3 127,7 128,2 128,3 129,4 136,3 138,9 157,7 157,9 159,1 162,1
229a		11,4 21,8 43,2 112,9 125,7 126,2 128,3 128,9 151,5 163,3 175,4 203,4
229c		45,2 66,7 114,8 126,8 126,9 127,1 129,1 129,9 152,2 152,9 162,7 187,5
229d		24,2 25,5 44,8 113,2 126,2 126,3 128,0 128,3 138,8 151,4 152,5 161,7 186,9
229f		40,8 112,5 120,4 125,9 126,4 126,7 128,3 128,9 147,0 151,2 152,7 162,0 174,5 185,9
229g		39,4 54,8 118,4 125,5 126,6 126,3 128,7 128,9 151,4 152,5 161,5 164,3 183,7
229j		37,2 39,0 117,4 125,8 125,9 126,2 126,3 127,1 127,8 128,3 128,5 135,9 152,1 152,5 162,3 185,8
229k		23,1 40,6 53,5 54,3 113,1 124,7 125,8 126,2 128,3 128,9 151,5 152,9 163,2 186,7

18 lentelė. (tęsinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (l, md.)
229l		26,2 29,7 45,3 57,8 114,0 125,8 126,9 127,1 128,4 129,6 140,6 151,8 163,7 187,0
229m		26,8 45,1 67,1 116,7 126,5 127,4 128,6 129,6 149,5 153,9 161,3 165,7 171,8 202,61
229n		44,5 46,4 55,1 14,5 120,7 126,8 126,9 127,1 129,1 129,9 152,2 153,1 162,6 187,5
229o		26,4 26,9 27,7 46,8 47,5 113,4 125,8 126,2 126,3 128,3 128,9 151,4 152,5 162,0 186,9
229p		21,6 26,9 247,3 28,2 29,7 47,7 48,4 114,1 123,3 126,8 129,2 139,9 151,3 152,5 162,6 187,5
229s		25,5 27,3 27,4 48,0 48,7 50,9 115,9 126,7 127,1 127,4 128,6 129,2 149,4 154,2 161,2 187,8
229a		13,5 109,5 122,8 124,8 126,6 128,7 131,7 132,2 139,4 149,9 159,4 198,5

18 lentelė. (tesinys)

Junginio Nr.	Struktūrinė formulė	<sup>13</sup> C BMR (δ, m.d.)
230b		14,3 25,4 47,9 111,4 125,3 127,1 127,4 128,9 132,3 133,3 142,2 149,2 160,1
230c		46,8 66,6 100,9 116,4 126,0 129,1 129,1 129,1 131,2 142,1 150,8 150,9 151,4
232d		13,8 42,7 111,9 124,0 126,5 126,7 128,2 129,1 131,3 133,3 148,6 149,3
230f		13,8 42,7 111,9 124,0 126,5 126,7 128,2 129,1 131,3 133,3 148,6 149,3
232		117,0 118,0 122,2 124,9 126,3 126,8 128,5 132,0 133,7 138,0 141,2

## IŠVADOS

1. Nustatyta, kad 2,4-dipakeisti 6-ariletinil-5-nitropirimidinai ir 2-ariletinil-3-nitropiridinai piridino poveikyje persigrupuoja į 2,4-dipakeistus-6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidas ir 2-ariletinil-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-one 1-oksidas. 1,2-Dialkoksi-5-feniletinil-4-nitrobenzenai cikloizomerizuoja į 2-fenil-3*H*-indol-3-onų 1-oksidas tik veikiant pereinamųjų metalų druskoms.

2. Nustatyta, kad 2,4-dipakeistų 6-feniletinil-5-nitropirimidinų trigubasis ryšys yra aktyvus reakcijose su pirminiais ir antriniais aminais: piperidinas ir pirolidinas susidaro *sin*-, o propilaminas ir anilinas – *anti*-prisijungimo produktus. Be to, pastebėta, kad 2-feniletinil-3-nitropiridinas ir 4-dialkilamino-6-feniletinil-5-nitropirimidinai su antriniais aminais reaguoja lėtai.

3. Hidrolizuojant 6-[(*E*)-2-fenil-2-(1-piperidin)etenil]-5-nitropirimidiną ir 2-[(*E*)-2-fenil-2-(1-pirolidin)etenil]-5-nitropiridiną susidaro 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidinas ir 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridinas.

4. Nustatyta kad 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidino ir 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridino tirpaluose nusistovi dviejų tautomerų pusiausvyra. Pažymėtina tai, kad 6-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-5-nitropirimidino tirpaluose vyrauja enolinė, 2-[(*Z*)-2-fenil-2-hidroksietenil]-3-nitropiridino tirpaluose – ketoninė forma.

5. Pasiūlytas naujas, paprastas ir efektyvus pirolo[3,2-*d*]pirimidinų sintezės būdas, kurio esmė 6-feniletinil-5-nitropirimidinų reakcija su antriniais aminais (piperidinu ir dietilaminu) ir susidarančių enaminų nitrogrupės redukcija, lydima greitos elektrociklinės reakcijos.

6. Pasiūlytas greitas ir efektyvus 2,4-dipakeistų 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidų sintezės būdas oksiduojant ir pakeičiant metiltiogrupę, esančią pirolo[3,2-*d*]pirimidino heterosistemos antroje padėtyje.



7. Nustatyta, kad redukuojant 2,4-dipakeistus 6-fenil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidas ir 2-fenil-3*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-ono 1-oksida susidaro 6-fenil-5*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-oliai ir 2-fenil-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-olis.

8. Remiantis susintetintų junginių priešvėžinio aktyvumo (*in vitro* eksperimentų A2780, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D ir WiDr ląstelių grupėse) duomenimis nustatyta, kad aktyviausi junginiai yra 2,4-dipakeisti 6-aril-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-onų 5-oksidai, kurie pirolo[3,2-*d*]pirimidino heterosistemos antroje padėtyje turi *N*-alkilamino- arba *N,N*-dialkilamino-pakaitus. Be to, ląstelės ciklo sutrikdymo tyrimas parodė, kad krūties ir plaučių vėžio ląsteles paveikus 4-amino-2-azepanil-6-fenil-7*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-7-ono 5-oksidu, ląstelių ciklas sustabdomas G<sub>2</sub>/M fazėje.

## DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

### Straipsniai ISI sąrašo žurnaluose:

1. I. Cikotienė, E. Pudziuvelytė, A. Brukstus; Efficient One-Pot Synthesis of 6-Arylpyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines from 6-Arylethynyl-5-nitropirimidines, *Synlett*, **2010**, 7, 1107.
2. E. Pudziuvelyte, C. Ríos-Luci, L. G. León, I. Cikotiene and J. M. Padrón, Synthesis and Antiproliferative Activity of 2,4-disubstituted 6-Aryl-7*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-one 5-Oxides, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 4955.
3. I. Cikotiene, E. Pudziuvelyte, A. Brukstus; Synthesis of 2,4-disubstituted 6-Phenyl-7*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-one 5-Oxides, *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 45, 1615.
4. I. Cikotiene, E. Pudziuvelyte, A. Brukstus; Unexpected reactions of 4-amino-2-methylsulfonyl-5-nitro-6-phenylethynylpyrimidine with nucleophiles, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2008**, 44, 762.
5. I. Cikotiene, E. Pudziuvelyte, A. Brukstus, S. Tumkevicius; Study on the Reactions of 4-Amino-5-nitro-6-phenylethynylpyrimidines with Amines and Thiols, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8145.

### Tarptautinių konferencijų tezės:

1. I. Cikotienė, R. Buksnaitienė, E. Pudziuvelytė, I. Zutautaitė, R. Sazinas, D. Motiejaitis and A. Brukstus; Synthesis of different heterocycles via transformations of functionally substituted alkynes, Tarptautinės konferencijos „24th European colloquium on Heterocyclic Chemistry“ pranešimų medžiaga, **2010**, Austrija, Vienna, OP – 8;.

2. I. Cikotiene, R. Buksnaitiene, E. Pudziuvelyte, C. Ríos-Luci, L. G. León, J. M. Padrón, V. Lather and M. X. Fernandes, „Intramolecular cyclizations of some alkynylazines and synthesis of novel antitumour compounds“, Tarptautinės mokslinės konferencijos „13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry“ pranešimų medžiaga, **2009**, Slovėnija, Bled, Oral Communication 4, p. 48;

3. I. Cikotiene, E. Pudziuvelyte, M. Petkute, A. Brukstus, S. Tumkevicius; Novel use of 5-nitropirimidines in synthesis of pyrimidine nucleus containing heterocycles, Tarptautinės mokslinės konferencijos „12th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry“ pranešimų medžiaga, **2007**, Vengrija, Tihany, PO 15, p. 64;

Respublikinių konferencijų tezės

1. E. Pudziuvelytė, I. Čikotienė, Efektyvi 6-arilpirolo[3,2-d]pirimidinų sintezė iš 6-ariletinil-5-nitropirimidinų, mokslinės konferencijos „Organinė chemija“ pranešimų medžiaga, **2010**, Kaunas, p. 34.

2. E. Pudziuvelytė, C. Ríos-Luci, L. G. León, I. Čikotienė and J. M. Padrón, 2,4-Dipakeistų 6-aril-7-okso-7H-pirolo[3,2-d]pirimidin-5-oksido sintezė ir priešvėžinio aktyvumo tyrimai, mokslinės konferencijos „Organinė chemija“ pranešimų medžiaga, **2009**, Kaunas, p. 12;

3. I. Cikotiene, E. Pudziuvelyte, M. Petkute, A. Brukstus, S. Tumkevicius; Synthesis of Pyrimidine Moiety Containing Heterocycles via Transformations Of 4-Substituted-5-nitropirimidines under non-Reductive Conditions, Lietuvos 8-osios chemikų konferencijos „Chemija 2007“ pranešimų tezės, **2007**, Vilnius, p. 66;

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. D. Lednicher *The organic chemistry of drug synthesis*, Vol.7, Wiley-Interscience, North Bethesda, MD, **2007**, p.141;
2. Y. Sugimoto, A. Shimizu, T. Kato, A. Satoh, S. Ozaki, H. Ohta, O. Okamoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2006**, 16, p. 3569;
3. G. M. Rosen, P. Tsai, E. D. Barth, G. Dorey, P. Casara, M. Spedding, H. J. Halpern, *J. Org. Chem*, **2000**, 65, p. 4460;
4. „*Electron Paramagnetic Resonance, Vol. 16*“: P. Tordo *Spin-trapping: Recent Developments and Applications*, The Royal Society of chemistry, **1998**, p. 116;
5. K. Menton, M. Spedding, P. Gressens, P. Villa, T. Williamson, A. Markham, *European J. Pharm.*, **2002**, 444, p. 53;
6. V. B. Genisson, A. V. Bouniol, F. Nepveu, *Synlett*, **2001**, 5, p. 700;
7. K. Lee, S. J. Moon, D. C. Ha, K. I. Lee, Y. D. Gong, J. C. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2006**, 27, p. 974;
8. J. Badiger, K. Manjulatha, M. Girish, A. Sharif, M. G. Purohit, *ARKIVOC*, **2009**, xii, p. 217;
9. B. Brueckner, R. G. Boy, P. Siedlecki, T. Musch, H. Cristian Kliem, P. Zielenkiewicz, S. Suhai, M. Wiesseler, F. Lyko, *Cancer Res.*, **2005**, 65, p. 6305;
10. T. Ghafourian, M. Barzegar-Jalali, N. Hakimiha, M. T. D. Cronin., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2004**, 56, p. 339;
11. „*Topics in Heterocyclic Chemistry*“ Vol 9, *Bioactive Heterocycles III: R. P. Verma Cytotoxicity of Heterocyclic Compounds against Various Cancer Cells: A Quantitative Structure–Activity Relationship Study*, Springer Berlin, Heidelberg, **2007**, p. 53;
12. R. W. Clawson Jr., R. E. Deavers III, N. G. Akhmedov, B. C. G. Soderberg, *Tetrahedron*, **2006**, 62, p. 10829;
13. R. Kumar, L. Gupta, P. Pal, Sh. Khan, N. Singh, S. B. Katiyar, S. Meena, J. Sarkar, S. Sinha, J. K. Kanaujiya, S. Lochab, A. K. Trivedi, P. M. S. Chauhan, *European J. Med. Chem.*, **2010**, 45, p. 2265;
14. D. M. Roll, C. M. Ireland, H. S. M. Lu, and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, p. 3276;
15. A. Hormann, B. Chaudhuri and H. Fretz, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, p. 917;
16. E. R. El-Sawy, F. A. Bassyouni, Sh. H. Abu-Bakr H. M. Rady, M. M. Abdlla, *Acta Pharm.*, **2010**, 60, p. 55;
17. A. M. Palmer, G. MuĖnch, Ch. Brehm, P.J. Zimmermann, W. Buhr, M. P. Feth W. A. Simon, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, p. 1511;
18. F. Popowycz, J. Merour, B. Joseph, *Tetrahedron*, **2007**, 63, p. 8689;

19. F. Saab, V. Bernerteau, F. Schoentgen, J. Merrour, S. Routier, *Tetrahedron*, **2010**, 66, p. 102;
20. Y. Gong, M. Becker, Y. M Choi-Sledeski, R. S Davis, J. M Salvino, V. Chu, K. D Brown, H. W. Pauls, *Bioorg. Med Chem Lett.*, **2000**, 10, p. 1033;
21. P. E. Sanderson, M. G. Stanton, B. D. Dorsey, T. A. Lyle, C. McDonough, W. M. Sanders, K. L. Savage, A. M. Naylor-Olsen, J. A. Krueger, S. D. Lewis, B. J. Lucas, J. J. Lynch, Y. Yan, *Bioorg. Med Chem Lett.*, **2003**, 13, p. 795;
22. H. Koolman, T. Heinrich, H. Buttcher, W. Rautenberg, M. Reggelin, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2009**, 19, p. 1879;
23. H. J. Kim, M. H. Jung, H. Kim, M. I. El-Gamal, T. B. Sim, S. H. Lee, J. H. Hong, J. M. Hah, J. H. Cho, J. H. Choi, K. H. Yoo, C. H. Oh, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2010**, 20, p. 413;
24. H. Van de Poela, G. Guillaumeta, M. C. Viaud-Massuard, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, p. 1205;
25. B. Garter, S. Winiwater, W. Lanzer, C.E. Muller, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, p. 1526;
26. K. C. Majumdar, S. Mondal, *Tetrahedron*, **2009**, 65, p. 9604;
27. F. J. R. Rombouts, G. Fridkin, W. D. Lubell, *J. Comb. Chem.*, **2008**, 7, p. 589;
28. M. I. Nieto, M. C. Balo, J. Brea, O. Caamaño, F. Fernández, X. García-Mera, C. López, M. I. Loza, J. E. Rodríguez-Borges, B. Vidal, *European J. Med. Chem.*, **2010**, 45, p. 2884;
29. F. Fernandez, O. Caamaco, M. I. Nieto, C. Lypez, X. Garcia-Mera, A. Stefanachi, O. Nicolotti, M. I. Loza, J. Brea, C. Esteve, V. Segarra, B. Vidal, A. Carotti, *Bioorg. Med Chem* , **2009**, 17, p. 3618;
30. A. Stefanachi, J. M. Brea, M. I. Cadavid, N. B. Centeno, C. Esteve, M. I. Loza, A. Martinez, R. Nieto, E. Ravina, F. Sanz, V. Segarra, E. Sotelo, B. Vidal, A. Carotti, *Bioorg. Med Chem.*, **2008**, 16, p. 2852;
31. C. Esteve, A. Nueda, J. L. Diaz, J. Beleta, A. Carrdenas, E. Lozoya, M. I. Cadavid, M. I. Loza, H. Ryder, B. Vidal, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2006**, 16, p. 3642;
32. F. A. Marcotte, F. J. R. Rombouts, W.D. Lubell, *J. Org. Chem*, **2003**, 68, p. 6984;
33. A. Stefanachi, F. Leonetti, A. Cappa A. Carotti, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, p. 2121;
34. G. Fridkin, W. D. Lubell, *J. Comb. Chem.*, **2005**, 7, p. 977;
35. A. Carotti, A. Stefanachi, E. Ravina, E. Sotelo, M. I. Loza, M. I. Cadavid, N. B. Centeno, O. Nicolotti, *European J. Med. Chem.*, **2004**, 39, p. 879;
36. M. N. Norman, N. Chen, Z. D. Chen, C. Fotsch, C. Hale, N. H. Han, R. Hurt, T. Jenkins, J. Kincard, L. B. Liu, Y. L. Lu, O. Moreno, V. L. Santora, J. D. Sonnenberg, W. Karbon, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, p. 4288;

37. G. B. Evans, R. H. Furnearx, T. L. Hutchisan, H. S. Kezar, P. E. Morris, Jr., V. L. Schramm, P. C. Tyler, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, p. 5723;
38. G. B. Evans, R. H. Furneaux, G. J. Gainsford, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *Tetrahedron*, **2000**, 56, p. 3053;
39. R. H. Furneaux, P. C. Tyler, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, p. 8411;
40. V. Bambuch, M. Otmar, R. Pohl, M. Masojidkova, A. Holy, *Tetrahedron*, **2007**, 63, p. 1589;
41. A. J. Elliott, P. E. Morris, Jr., S. L. Petty, C. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, p. 8071;
42. V. P. Pathak, *Org. Proc. Res. Develop.*, **2000**, 4, p. 129;
43. M. Otmar, M. Masojidkova, M. Budešinsky, A. Holy, *Tetrahedron*, **1998**, 54, p. 2931;
44. R. L. De Jong, J. G. Davidson, G. J. Dozeman, P. J. Fiorie, P. Giri, M. E. Kelly, T. P. Puls, R. E. Seamans, *Org. Proc. Res. Develop.*, **2001**, 5, p. 216;
45. Ch. Papageorgiou, G. Camenisch, X. Borer, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2001**, 11, p. 1549;
46. C. M. Harris, A. M. Ericsson, M. A. Argiriadi, C. Barberis, D. W. Borhani, A. Burchat, D. J. Calderwood, G. A. Cunha, R. W. Dixon, K. E. Frank, E. F. Johnson, J. Kamens, S. Kwak, B. Li, K. D. Mullen, D. C. Perron, L. Wang, N. Wishart, X. Wu, X. Zhang, T. R. Zmetra, R. V. Talanian, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2010**, 20, p. 334;
47. V. P. Kamath, J. Zhang, P. E. Morris, Jr. and Y. Sudhakar Babu, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2006**, 16, p. 2662;
48. T. Semeraro, C. Mugnaini, F. Corelli, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, p. 5965;
49. M. Otmar, M. Masojidkova, I. Votruba, A. Holy, *Bioorg. Med Chem.*, **2004**, 12, p. 3187;
50. E. C. Taylor, W. B. Young, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, p. 7947;
51. K. C. Majumdar, U. Das, N. K. Jana, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, p. 3550;
52. J. R. Rao, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *Bioorg. Med Chem.*, **2007**, 15, p. 839;
53. G. Butora, D. B. Olsen, S. S. Carroll, D. R. McMasters, C. Schmitt, J. F. Leone, M. Stahlhut, Ch. Burlein, M. MacCoss, *Bioorg. Med Chem.*, **2007**, 15, p. 5219;
54. C. Yi and R. Hua, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, p. 2535;
55. D. H. Lee, Y. H. Lee, J. M. Harrowfield, I. M. Lee, H. I. Lee, W. T. Lim, Y. Kim, M. J. Jin, *Tetrahedron*, **2009**, 65, p. 1630;
56. K. G. Thakur, G. Sekar, *Synthesis*, **2009**, 16, p. 2785;
57. D. W. Price, S. M. Dirk, F. Maya, J. M. Tour, *Tetrahedron*, **2003**, 59, p. 2497;
58. Y. Liang, Y. X. Xie, J. H. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, p. 379;
59. H. Huang, H. Liu, H. Jiang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, p. 6037;
60. I. Susvilo, A. Brukstus, S. Tumkevicius *Synlett*, **2003**, 8, p. 1151;

61. С. Тумкявичюс, И. Сусвило, А. Брукштус, *XTC*, **2004**, 10, с. 1546 – 50.
62. A. Baeyer, *Ber.*, **1881**, 14, p. 1741;
63. A. Baeyer, *Ber.*, **1882**, 15, p. 775;
64. P. Pfeiffer, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, **1916**, 411, p. 72;
65. P. Ruggli, R. Thouvy, *Helv. Chim. Acta*, **1931**, 14, p. 1256;
66. L. Chardonnens, W. J. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, p. 4955;
67. P. Ruggli, R. Preuss, *Helv. Chim. Acta*, **1941**, 24, p. 1345;
68. P. Ruggli, A. Disler, *Helv. Chim. Acta*, **1927**, 10, p. 938;
69. P. Pfeiffer, *Chem. Ber.*, **1912**, 45, p. 1819;
70. J. S. Splitter, M. Calvin, *J. Org. Chem.*, **1955**, 20, p. 1086;
71. P. Pfeiffer, E. Kramer, *Chem. Ber.*, **1913**, 46, p. 3655;
72. P. Ruggli, H. Cuenin, *Helv. Chim. Acta*, **1944**, 27, p. 649;
73. C. C. Bond, M. Hooper, *J. Chem. Soc.*, **1969**, p. 2453;
74. R. A. Abromovich, B. W. Cue, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, p. 5316;
75. N. Asao, K. Sato, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, p. 5675;
76. H. Wieland, E. Blumick, *Justus Liebigs Ann.Chem*, **1921**, 424, p. 100;
77. K. N. Cambell, J. Shavel, B. K. Cambell, *J.Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, p. 2400;
78. W. E. Noland, K. R. Rush, L. R. Smith, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, p. 65;
79. A. Manfredi, A. Marchesini, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, p. 2372;
80. H. V. Kamath, S. N. Kulkarni, *Synthesis*, **1987**, p. 931;
81. N. K. Bhamare, H. V. Kamath, Kulkarni, N. Sheshgiri, *Indian J. Chem. Sect. B*, **1986**, 25, p. 613, Belstein Nr. [3154760](#), [3163577](#)
82. T. Coutts, G. Mukherjee, *J. Chem. Soc.*, **1969**, p. 2207;
83. A. G. Myers, S. B. Herzon, *J.Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 12080;
84. J. Bonjoch, D. Sole, J. Bosch, *J.Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 11017;
85. T. H. C. Bristow, H. E. Foster, M. Hooper, *J. Chem. Soc Chem. Commun.*, **1974**, 17, p. 677;
86. F. Trigalo, M. T. Martin, B. Rasolondratovo, A. Blond, J. J. Youte, P. Rasoanaivo, F. Frappier, *Tetrahedron*, **2002**, 58, p. 4555;
87. J. Slatt, J. Bergman, *Tetrahedron*, **2002**, 58, p. 9187;
88. T. Kawasaki, C. S. Chien, T. Suzuki, T. Takanami, M. Sakamoto, *Heterocycles*; **1985**, 23, p. 172, Belstein Nr. [1751208](#)
89. G. Tosi, L. Cardellini, B. Cardillo, G. Bocelli, *Monatsh. Chem.* **1987**, 118, p. 369, Belstein Nr. [1822252](#)
90. D. Dopp, E. Brugger, *Chem.Ber.*, **1973**, 106, p. 2166;
91. D. Dopp, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 29, p. 2757;

92. T. Kametani, T. Yamanaka, K. Ogasawara, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.*, **1970**, p. 380;
93. H. Person, M. Del Aguila, A. Foucaud, *Tetrahedron Letters*, **1980**, 21, p. 281;
94. M. X. Zhang, P. E. Eton, I. Steele, R. Gilardi, *Synthesis*, **2002**, 14, p. 2013;
95. S. Lahiri, M. P. Mahajan, R. Prasad, M. V. George, *Tetrahedron*, **1977**, 33, p. 3159;
96. I. Susvilo, 4-Pakeistų 5-nitropirimidinų intramolekulinių oksidacijos-redukcijos bei ciklizacijos reakcijų tyrimas (*daktaro disertacija, fiziniai mokslai, chemija 03P*), **2006**, p. 186;
97. Б. М. Хутова, Л. П. Приказчикова, В. М. Черкасова, *XFC*, **1983**, 4, с. 531;
98. Л. П. Приказчикова, Б. М. Хутова, Е. А. Романенко, *XFC*, **1978**, 9, с.1256;
99. Y. Yamane, X. Liu, A. Hamasaki, T. Yokoyama, M. Tokunaga, T. Ishida, M. Haruta, *Org. Lett.*, **2009**, 22, p. 5162;
100. Y. Yin, W. Ma, Z. Chai, G. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2007**, 15, p. 5731;
101. T. E. Muller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, 98, p. 675;
102. M. Beller, T. H. Riermeier, *In Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**;
103. J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, 110, p. 1478;
104. C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, 59, p. 1571;
105. R. A. Y. Jones, N. Sadighi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, p. 2259;
106. D. R. Eckroth, R. H. Squire, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, p. 224;
107. A. G. Brook, J. M. Duff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, p. 454;
108. M. Hooper, J. W. Robertson, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 24, p. 2139;
109. W. E. Noland, D. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 27, p. 341;
110. P. Bruni, E. Giorgini, G. Tommasi, L. Greci, *Tetrahedron*, **1998**, 54, p. 5305;
111. C. Berti, M. Colonna, L. Greci, L. Marchetti, *Tetrahedron*, **1975**, 31, p. 1745;
112. D. St. C. Black, R. F. Crozier, V. S. Davis, *Synthesis*, **1975**, p. 205;
113. R. Huisgen, H. Hauck, H. Seidl, M. Burger *Chem. Ber.*, **1969**, 102, p. 1117;
114. J. P. Freeman, M. J. Haddadin, J. F. Hansen, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, p. 4987;
115. J. P. Freeman, M. Hoare, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, p. 19;
116. W. E. Noland, R. F. Modler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, p. 2086;
117. H. Seidl, R. Huisgen, R. Knorr, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, p. 904;
118. F. Dechow. *Organic process Research and Development.*, **2000**, 2, p. 129
119. F. A. Marcotte, F. J. R. Rombonts, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **2003**, **18**, p. 6984;
120. E. Parquet, Q. Lin, *J. Che. Educat.* **1997**, 74, p. 1225;
121. „Global action against cancer“, World Health Organization, Geneva, **2003**;



122. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje, **2004** m. Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Vėžio registro duomenys;
123. F. Supek, T. Šmuc, B. Lučić, *Period.Biol.*, **2005**, 4, p. 451;
124. M.R. Boyd, D.P. Kenneth. *Drug. Dev.Res.*, **1995**, 34, p. 91;
125. J. R. Spencer, M. Sendzik, J. Oeh, P. Sabbatini, S. A. Dalrymple, C. Magill, H. M. Kim, P. Zhang, N. Squires, K. G. Moss, J. Sukbuntherng, D. Graupe, J. Eksterowicz, P. R. Young, A. G. Myersb, M. J. Greena, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**,16, p. 4884;
126. W. Foye, *Cancer Chemotherapeutic Agents*, American Chemical Society, Washington, DC. **1995**, p. 345;
127. B. Hallgas, Z. Dobos, E. Osz, F. Hollysy, R. E. Schwab, E. Z. Szaby, D. Eros, M. Idei, G. Keri, T. J. Lorand,. *Chromatogr., B* **2005**, 819, p. 283;