

УДК 547.239.1 + 547.867 + 547.859.1

О.В. Кушнір, М.В. Вовк

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДО[6,1-*c*][1,4]-БЕНЗОКСАЗИНУ

Розроблено метод синтезу алкілових естерів 3-арил-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-*c*][1,4]бензоксазин-4-карбонової кислоти, який базується на циклоконденсації 1-хлоробензилізоціанатів з алкіловими естерами (2-оксо-4Н-бензо[6,1-*c*]оксазиніліден)оцтової кислоти.

У процесі дослідження синтетичного потенціалу 1-хлороалкілізоціанатів як 1,3-біелектрофільних реагентів для одержання дигідро-1,3-азинів нами була виявлена регіоселективна циклоконденсація 1-хлоробензилізоціанатів з β -амінокроновими естерами, яка приводить до нових 1-заміщених 3,4-дигідропіримідин-2(1Н)-онів [1, 2]. Ефективність запропонованої методології побудови частково гідрованих піримідинів знайшла підтвердження і при використанні більш складних бінуклеофільних сполук, в яких енаміновий фрагмент є частиною гетероциклічної системи, зокрема, етиловим естером (2Н)-1,4-бензотіазин-3(4Н)-іліденоцтової кислоти [2]. Предметом поданої роботи є вивчення взаємодії 1-хлоробензилізоціанатів (I а–г) з препаративно доступними [3, 4] алкіловими естерами (2-оксо-4Н-бензо[1,4]оксазиніліден)оцтової кислоти (II а,б) з метою синтезу нових поліфункціональних похідних піримідобензоксазину. Зазначимо, що такі сполуки належать до практично невідомого типу конденсованих похідних бензо[1,4]оксазину. В літературі [5] описаний тільки один їх представник, який отримується термічною циклоконденсацією піроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триону з відповідним бензиліденаніліном. Проте, зважаючи на високу фармакологічну дію деяких конденсованих бензо[1,4]оксазинів [6], їх нові функціональні піримідоанельовані похідні можуть бути як важливими біоактивними об'єктами, так і зручними синтез-блоками для раціонального пошуку лікоподібних структур.

Нами встановлено, що нагрівання реагентів I а–г та II а,б у киплячому дихлоретані впродовж 3 год супроводжується утворенням алкілових естерів 3-арил-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-*c*][1,4]бензоксазин-4-карбонової кислоти (III

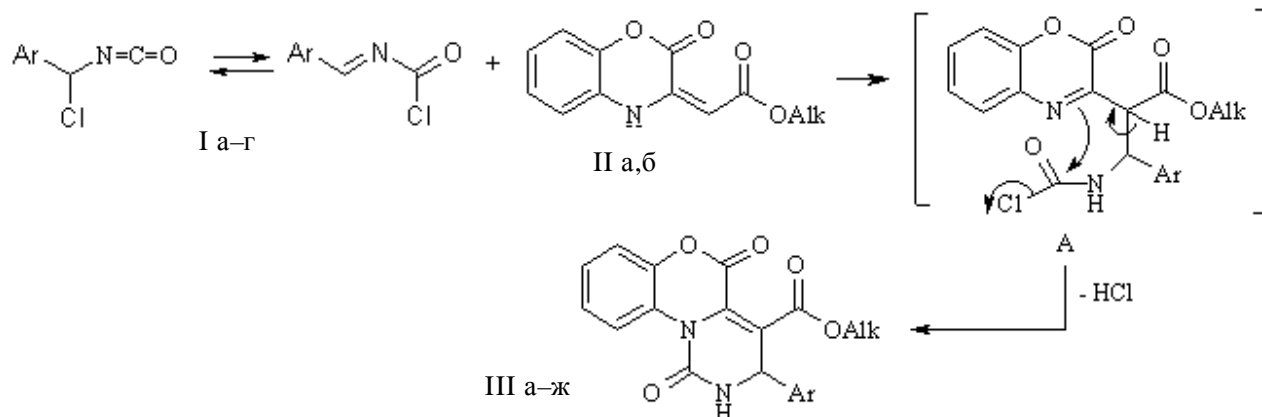
а–ж) з виходами 38–45 %. Понижена основність атомів азоту оксазинового циклу сполук II є причиною більш жорстких, порівняно з β -амінокроноатами [2], умов перебігу їх реакції з ізоціанатами I, що, в свою чергу, супроводжується частковою втратою регіоселективності і зменшенням виходу цільових продуктів. Найочевидніше, що ізоціанати I реагують з бензоксазинами II в таутомерній N-хлорформіліміновій формі та на першій стадії утворюють продукти С-алкілування на екзоциклічному подвійному зв'язку А, які зазнають внутрішньомолекулярної циклізації за рахунок атаки атома азоту на хлорокарбамоільну групу. Розглянутий варіант анелювання є реалізацією принципу $[N=C-C] + [C=N-C]$ формування піримідинового циклу [7] (див. схему).

Структура синтезованих сполук узгоджується з результатами вимірів їх ІЧ-, ЯМР (1H , ^{13}C) та хроматомас-спектрів. В ІЧ-спектрах наявні смуги поглинання $C=O$ -зв'язку піримідинового циклу ($1730-1770\text{ см}^{-1}$) та алкоксикарбонільної групи ($1760-1770\text{ см}^{-1}$), а також NH -зв'язку ($3240-3250\text{ см}^{-1}$). У спектрах ЯМР 1H сигнали протонів C^3H та N^2H фіксуються у вигляді дублетів у інтервалах відповідно $5.20-5.48$ та $8.09-8.71$ м.ч. з КССВ 1.5 Гц, що надійно підтверджує 3,4-дигідроструктуру отриманих речовин. У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали атомів C^3 проявляються в характерній для 3,4-дигідропіримідинонів області $51-61$ м.ч. [2].

ІЧ-спектри сполук у KBr записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР 1H та ^{13}C в $DMCO-d_6$ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 , 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт — TMS. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

*Алкл 3-арил-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-*c*][1,4]бензоксазин-4-карбоксилати (III*

© О.В. Кушнір, М.В. Вовк, 2010



I: Ar = Ph (а), 2-FC₆H₄ (б), 3-BrC₆H₄ (в), 3,4-Cl₂C₆H₃ (г); II: Alk = Me (а), Et (б); III: Alk = Me, Ar = Ph (а), 2-FC₆H₄ (б), 3-BrC₆H₄ (в), 3,4-Cl₂C₆H₃ (г); Alk = Et, Ar = Ph (д), 2-FC₆H₄ (е), 3-BrC₆H₄ (е), 3,4-Cl₂C₆H₃ (ж).

а-ж). До розчину 20 ммоль ізоціанату (I а-г) в 20 мл сухого дихлоретану додавали 20 ммоль естеру (II а,б) і нагрівали при кип'ятінні впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, розчинник відганяли, залишок кристалізували з етанолу.

Метил 3-(3-феніл-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III а). Вихід 38 %, т.топл. 199—201 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1710, 1735, 1760 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.86 с (3H, CH₃O), 5.24 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.16–7.36 м (8H_{аром}), 7.55 д (1H_{аром}, $J=4.5$ Гц), 8.71 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 52.69 (CH₃), 54.58 (C³), 116.85 (C⁴), 120.54, 120.95, 122.62, 124.37, 124.52, 126.35, 128.44, 128.92, 139.25 (C_{аром}), 140.42 (C^{4а}), 150.29 (C¹), 154.97 (C⁵), 165.99 (O–C=O).

Знайдено, %: С 65.39; Н 3.87; N 8.21. М⁺ 349.4. С₁₉H₁₄N₂O₅. Вирахувано, %: С 65.14; Н 4.03; N 8.00. М 350,32.

Метил 3-(2-фторофеніл)-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III б). Вихід 43 %, т.топл. 201—203 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1715, 1740, 1765 (C=O), 3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.68 с (3H, CH₃O), 5.45 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.15–7.75 м (7H_{аром}), 8.03 д (1H_{аром}, $J=7.2$ Гц), 8.59 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 50.38 (CH₃), 53.24 (C³), 116.30 (C⁴), 117.74, 119.37, 121.38, 123.15, 124.94, 125.14, 125.67, 128.81, 131.29 (C_{аром}), 140.85 (C^{4а}), 150.77 (C¹), 155.39 (C⁵), 159.90 д (F–C_{аром}, $J=242$ Гц), 166.21 (O–C=O).

Знайдено, %: С 62.31; Н 3.37; N 7.85. М⁺ 367.8. С₁₉H₁₃FN₂O₅. Вирахувано, %: С 61.96; Н 3.56; N 7.61. М 368,31.

Метил 3-(3-бромофеніл)-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III в). Вихід 45 %, т.топл. 221—223 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1715, 1730, 1770 (C=O), 3245 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.36 с (3H, CH₃O), 5.21 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.19–7.53 м (7H_{аром}), 7.97 д (1H_{аром}, $J=5.6$ Гц), 8.09 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 52.52 (CH₃), 60.34 (C³), 116.40 (C⁴), 121.53, 124.06, 124.40, 124.49, 125.17, 125.94, 126.05, 126.34, 129.46, 130.51, 130.96, 139.53 (C_{аром}), 140.35 (C^{4а}), 151.71 (C¹), 163.59 (C⁵), 167.97 (O–C=O).

Знайдено, %: С 53.41; Н 3.19; N 6.76. М⁺ 428.7. С₁₉H₁₃BrN₂O₅. Вирахувано, %: С 53.17; Н 3.05; N 6.53. М 429.22.

Метил 3-(3,4-дихлорофеніл)-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III з). Вихід 39 %, т.топл. 174—176 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1710, 1735, 1760 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.37 с (3H, CH₃O), 5.20 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.17–7.92 м (9H_{аром}), 8.11 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 50.38 (CH₃), 51.23 (C³), 115.31 (C⁴), 122.88, 122.93, 123.36, 123.41, 125.17, 126.13, 127.77, 129.34, 129.67, 129.86, 130.96, 136.82 (C_{аром}), 140.23 (C^{4а}), 150.49 (C¹), 162.39 (C⁵), 167.26 (O–C=O).

Знайдено, %: С 54.18; Н 3.05; N 6.72. М⁺ 418. 6. С₁₉H₁₂Cl₂N₂O₅. Вирахувано, %: С 54.44; Н 2.89; N 6.68. М 419.21.

Етил 3-феніл-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III д). Вихід 44 %, т.топл. 194—195 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1715, 1735, 1760 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.19 т (3H, CH₃, $J=6.8$ Гц), 4.18 кв (2H,

CH₂, $J=6.8$ Гц), 5.26 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.16–7.39 м (8H_{аром}), 7.96 д (1H_{аром} $J=5.2$ Гц), 8.69 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР¹³C, δ , м.ч.: 13.55 (CH₃), 54.78 (CH₂), 61.46 (C³), 116.85 (C⁴), 120.92, 121.09, 122.66, 123.77, 124.55, 126.36, 128.45, 128.88, 139.23 (C_{аром}), 140.38 (C^{4a}), 150.30 (C¹), 154.99 (C⁵), 165.35 (O–C=O).

Знайдено, %: С 66.14; Н 4.55; N 7.81. М⁺ 363.4. C₂₀H₁₆N₂O₅. Вирахувано, %: С 65.93; Н 4.43; N 7.69. М 364.35.

Етил 3-(2-фторофеніл)-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III е). Вихід 38 %, т.топл. 192—194 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1715, 1740, 1765 (C=O), 3250 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 1.17 т (3H, CH₃, $J=6.8$ Гц), 4.16 кв (2H, CH₂, $J=6.8$ Гц), 5.48 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.16–7.41 м (7H_{аром}), 8.04 д (1H_{аром} $J=6.0$ Гц), 8.61 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР¹³C, δ , м.ч.: 13.49 (CH₃), 50.00 (CH₂), 61.46 (C³), 115.88 (C⁴), 116.87, 119.40, 120.82, 122.67, 124.00, 124.38, 125.11, 126.65, 128.31, 130.76, 130.82 (C_{аром}), 140.29 (C^{4a}), 154.24 (C¹), 154.82 (C⁵), 159.44 д (F–C_{аром} $J=245.0$ Гц), 165.00 (O–C=O).

Знайдено, %: С 62.57; Н 4.12; N 7.27. М⁺ 381.8. C₂₀H₁₅FN₂O₅. Вирахувано, %: С 62.83; Н 3.95; N 7.33. М 382.34.

Етил 3-(3-бромофеніл)-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III е). Вихід 40 %, т.топл. 210—212 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1710, 1750, 1760 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 1.09 т (3H, CH₃, $J=7.2$ Гц), 3.86 кв (2H, CH₂, $J=7.2$ Гц), 5.20 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.19–7.96 м (8H_{аром}), 8.10 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц).

Знайдено, %: С 54.38; Н 3.54; N 6.20. М⁺ 443.0. C₂₀H₁₅BrN₂O₅. Вирахувано, %: С 54.19; Н 3.41; N 6.32. М 443.24.

Етил 3-(3,4-дихлорофеніл)-1,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідропіримідо[6,1-с][1,4]бензоксазин-4-карбоксилат (III ж). Вихід 41 %, т.топл. 203—205

°С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1710, 1735, 1755 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 1.22 т (3H, CH₃, $J=6.9$ Гц), 3.82 кв (2H, CH₂, $J=6.9$ Гц), 5.24 д (1H, C³H, $J=1.5$ Гц), 7.19 м (3H_{аром}), 7.38 д (1H_{аром} $J=7.6$ Гц), 7.56 с (1H_{аром}), 7.62 д (1H_{аром} $J=7.2$ Гц), 7.95 д (1H_{аром} $J=7.2$ Гц), 8.14 д (1H, NH, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР¹³C, δ , м.ч.: 13.36 (CH₃), 49.49 (CH₂), 60.42 (C³), 116.41 (C⁴), 124.00, 124.05, 124.43, 124.49, 127.33, 127.94, 128.83, 129.05, 130.47, 130.66, 130.95, 137.97 (C_{аром}), 141.35 (C^{4a}), 151.67 (C¹), 163.55 (C⁵), 167.84 (O–C=O).

Знайдено, %: С 55.68; Н 3.09; N 6.29. М⁺ 433.0. C₂₀H₁₄Cl₂N₂O₅. Вирахувано, %: С 55.45; Н 3.26; N 6.47. М 433.24.

РЕЗЮМЕ. Розробтан метод синтеза функціональних производних піримідо[6,1-с][1,4]бензоксазина, оснований на циклоконденсації 1-хлорбензилизоксиданатів з алкіловими ефірами (2-оксо-4Н-бензо[1,4]-оксазиниліден)уксусної кислоти.

SUMMARY. The method of the synthesis of pyrimido[6,1-c][1,4]benzoxazine functionalized derivatives based on cyclocondensation of 1-chlorobenzylisocyanates with (2-oxo-4H-benzo[1,4]-oxazinyliден)acetic acid alkyl esters has been developed.

1. *Vovk M.V., Sukach V.A.* // Журн. орган. химии. -2005. -**41**, № 8. -С. 1261—1262.
2. *Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinita A.D., Vovk M.V.* // Synlett. -2006. -№ 3. -P. 357—358.
3. *Danswan G.W., Hairsine P.W., Rowlands D.A. et al.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. -1982. -P. 1049—1058.
4. *Kawahara N., Nakajima T., Itoh T. et al.* // Chem. Pharm. Bull. -1984. -**32**, № 3. -P. 1163—1169.
5. *Алиев З.Г., Красных О.П., Масливец А.И. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. -1999. -**3**. -С. 614—617.
6. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. -М.: Новая волна, 2000. -Т. 2. -С. 295.
7. *Vovk M.V., Lebed' P.S., Cherniha A.N.* // Thes. Int. Conf. "Chemistry of nitrogen containing heterocycles". -Kharkiv, Ukraine, Sept. 30–Oct. 3, 2003.