

УДК 547.853.5+547.781.3

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 10*. ЦИКЛІЧНІ КЕТЕНАМІНАЛІ В СИНТЕЗІ НОВИХ ПІРИМІДОАНЕЛЬОВАНИХ 1,3-ДІАЗАГЕТЕРОЦИКЛІВ

О.В.Кушнір, В.А.Сукач*, М.В.Вовк*

Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича
58012, м. Чернівці, вул. М.Коцюбинського, 2. E-mail: oleg_kushn@ukr.net

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: циклічні кетенамінали; 1-хлорбензилізоціанати; імідазо[1,2-с]піримідин-5(1H)-они; піримідо[1,6-а]піримідин-6-они; циклоконденсація

Розроблено метод синтезу нових похідних імідазо[1,2-с]піримідин-5(1H)-ону та піримідо[1,6-а]піримідин-6(1H)-ону, який базується на конденсації циклічних α -ароїл-N,N-кетенаміналів з 1-хлорбензилізоціанатами.

CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 10. CYCLIC KETENAMINALES IN THE SYNTHESIS OF NEW PYRIMIDOANNULATED 1,3-DIAZAHETEROCYCLES

O.V.Kushnir, V.A.Sukach, M.V.Vovk

The synthetic method for new imidazo[1,2-c]pyrimidin-5(1H)-one and pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6(1H)-one derivatives based on the condensation of the cyclic α -aroyl-N,N-ketenaminals with 1-chlorobenzylisocyanates has been developed.

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ. 10. ЦИКЛИЧЕСКИЕ КЕТЕНАМИНАЛИ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПИРИМИДОАННЕЛИРОВАННЫХ 1,3-ДИАЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

О.В.Кушнір, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Разработан метод синтеза новых производных имидазо[1,2-с]пиримидин-5(1H)-она и пири-мидо[1,6-а]пиримидин-6(1H)-она, основанный на конденсации циклических α -ароил-N,N-кетенаминалей с 1-хлорбензилизотиоцианатами.

Завдяки своєрідній електронній будові циклічні кетенамінали є ефективними синтонами для отримання полігетероциклічних сполук [1]. Спряження вільних пар електронів їхніх атомів азоту з подвійним зв'язком забезпечує високу електронну густину на α -вуглецевому атомі. Внаслідок цього його нуклеофільність є набагато вищою порівняно з вторинними атомами азоту, що було успішно використано в регіоселективних конденсаціях із низкою 1,3-С,С,С-біелектрофільних реагентів для синтезу поліфункціональних конденсованих піридинів [2-4].

Виконані нами впродовж останніх років дослідження засвідчили про перспективність застосування 1-хлорбензилізоціанатів як нових 1,3-С,Н,С-біелектрофільних реагентів для формування частково гідрованих піримідинових циклів [5]. Зокрема, їх циклоконденсацією з S,N-нітрокетенацеталами та N,N-нітрокетенаміналами були синтезовані похідні відповідних 6-заміщених 3,4-дигідропіримідинів [6] — нових похідних 3,4-гідрованих піримідин-2-онів (сполук Біджинеллі), які є вкрай важливими для пошуку біологічно активних речовин та дизайну нових лікарських засобів

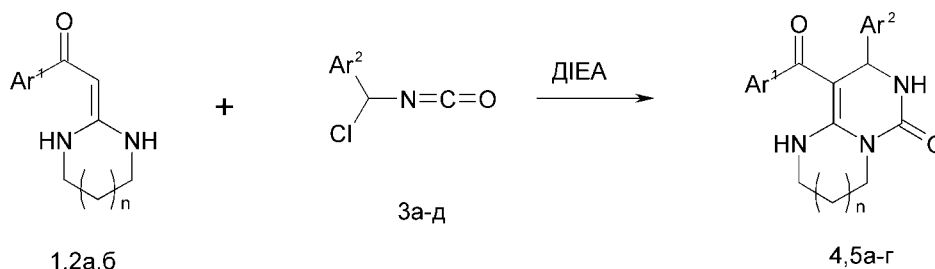
[7-9]. З метою розширення синтетичних меж такого типу реакцій в даному повідомленні вивчена взаємодія циклічних α -ароїл-N,N-кетенаміналів 1,2 а,б з 1-хлорбензилізоціанатами 3 а-г.

Нами знайдено, що взаємодія кетенаміналів 1,2 а,б з ізоціанатами 3 а-г перебігає як регіоселективна циклоконденсація, що приводить до утворення імідазо[1,2-с]піримідин-5(1H)-онів 4 а-г та піримідо-[1,6-а]піримідин-6(1H)-онів 5 а-г з виходами 39-75% (схема 1).

Реакція відбувається при кип'ятінні в толуолі впродовж 3 год у присутності низьконуклеофільної основи — N,N-дізопропіл-N-етиламіну (ДІЕА). Зазначимо, що використання як основи триетиламіну приводить до інгібування процесу, очевидно, за рахунок конкуруючої реакції його алкілювання 1-хлорбензилізоціанатом.

Структура отриманих піримідоанельованих 1,3-діазагетероциклів узгоджується з результатами вимірів ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас-спектрів. Зокрема, ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинання груп С=О екзоциклічного ароїльного замісника (1685-1695 cm^{-1}), ендоциклічного уреїдного фрагменту (1720-1730 cm^{-1}) та N-H групи

* Повідомлення 9 див. [1]



- 1, $n=0$, $Ar^1=4-ClC_6H_4$ (а), $4-BrC_6H_4$ (б); 2, $n=1$, $Ar^1=4-ClC_6H_4$ (а), $4-BrC_6H_4$ (б); 3, $Ar^2=2-FC_6H_4$ (а), $3-BrC_6H_4$ (б), $3-NO_2C_6H_4$ (в), $3,4-Cl_2C_6H_4$ (г), $4-NO_2C_6H_4$ (д); 4, $Ar^1=4-ClC_6H_4$, $Ar^2=3-BrC_6H_4$ (а), $3-NO_2C_6H_4$ (б), $3,4-Cl_2C_6H_4$ (в); $Ar^1=4-BrC_6H_4$, $Ar^2=3-BrC_6H_4$ (г); 5, $Ar^1=4-ClC_6H_4$, $Ar^2=4-NO_2C_6H_4$ (а), $3,4-Cl_2C_6H_4$ (б); $Ar^1=4-BrC_6H_4$, $Ar^2=2-FC_6H_4$ (в), $3-BrC_6H_4$ (г)

Схема 1

(3240–3270 cm^{-1}). У спектрах ЯМР 1H сполук 4 а-г наявні дублети H^7 протонів в діапазоні 5.08–5.24 м.ч. з $KCCl$ 2.8–3.6 Гц, а сполук 5 а-г — синглети H^8 протонів в області 4.92–5.19 м.ч., що свідчить про їх циклічну структуру. Цей висновок підтверджується спектрами ЯМР ^{13}C сполук 4в та 5в, в яких сигнали атомів C^7 та C^8 фіксуються відповідно при 53.24 та 47.12 м.ч., що виключає можливість утворення альтернативних 5- або 6-арилзаміщених піримідин-7- або 8-онів [6, 10].

Схема перебігу досліджуваної циклоконденсації, на нашу думку, може базуватись на даних праць [11, 12] про існування 1-хлоробензилізоціанатів у вигляді таутомерної суміші із хлороформіліміновою формою 3'. Найвірогідніше, що реакція розпочинається з приєднання за Манніхом нуклеофільного α -вуглецевого атома кетенаміналю 2 до зв'язку $C=N$ хлороформілімінової форми 3. При цьому, можливо, формування нових зв'язків $C-C$ та $N-H$ відбувається за діазеновим механізмом [13] аналогічно приєднанню енамінів до α,β -ненасичених сполук і приводить до інтермедіатів А, які в подальшому циклізуються в цільові продукти 4 та 5 (схема 2).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР 1H та ^{13}C отримані в розчинах $DMCO-d_6$ на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішні стандарти — ТМС. Хромато-мас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100\ DAD\MSD\VLG 119562.

7-Арил-8-ароїл-2,3,6,7-тетрагідроімідазо[1,2-с]піримідин-5(1H)-они 4 а-г та 9-ароїл-8-арил-1,2,3,4,7,

8-гексагідро-6Н-піримідо[1,6-а]піримідин-6-они 5 а-г.

До розчину 3,6 ммоль α -ароїл- N,N -кетенаміналю (1,2 а,б) в 20 мл сухого толуолу послідовно додавали 3,6 ммоль ізоціанату (3а-д) в 5 мл толуолу, 3,6 ммоль ДІЕА в 5 мл толуолу і кип'ятили при перемішуванні впродовж 3 год. Осад, що утворився, відфільтровували, висушували і кристалізували з етанолу.

7-(3-Бромфеніл)-8-(4-хлоробензоїл)-2,3,6,7-тетрагідроімідазо[1,2-с]піримідин-5-(1H)-он 4а. Вихід — 64%. Т.пл. — 288–290°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1685, 1725 ($C=O$), 3250 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.75 м (3H, CH_2+CH), 3.85 м (1H, CH), 5.08 д (1H, H^7 , J 3.5 Гц), 7.01–7.49 м (8 $H_{аром.}$), 8.12 д (1H, NH^6 , J 3.5 Гц), 9.11 м (1H, NH). Знайдено, %: C 52.72; H 3.65; N 9.49; M^+ 433.1. $C_{19}H_{15}BrClN_3O_2$. Вирахувано, %: C 52.47; H 3.49; N 9.71; M 432.7.

7-(3-Нітрофеніл)-8-(4-хлоробензоїл)-2,3,6,7-тетрагідроімідазо[1,2-с]піримідин-5-(1H)-он 4б. Вихід — 55%. Т.пл. — 270–272°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1690, 1720 ($C=O$), 3240 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.75 м (3H, CH_2+CH), 3.85 м (1H, CH), 5.24 д (1H, H^7 , J 2.9 Гц), 7.15–8.02 м (8 $H_{аром.}$), 8.21 д (1H, NH^6 , J 2.9 Гц), 9.10 м (1H, NH). Знайдено, %: C 57.50; H 3.89; N 14.26; M^+ 399.4. $C_{19}H_{15}ClN_4O_4$. Вирахувано, %: C 57.22; H 3.79; N 14.05; M 398.8.

7-(3,4-Дихлорофеніл)-8-(4-хлоробензоїл)-2,3,6,7-тетрагідроімідазо[1,2-с]піримідин-5-(1H)-он 4в. Вихід — 39%. Т.пл. — 293–295°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1685, 1720 ($C=O$), 3240 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.74 м (3H, CH_2+CH), 3.82 м (1H, CH), 5.09 д (1H, H^7 , J 3.6 Гц), 7.02–7.49 м (7 $H_{аром.}$), 8.14 д (1H, NH^6 , J 3.6 Гц), 9.14 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 41.93 (CH_2), 42.84 (CH_2), 53.24 (C^7), 84.25 (C^8), 126.42, 128.04, 128.20, 128.26,

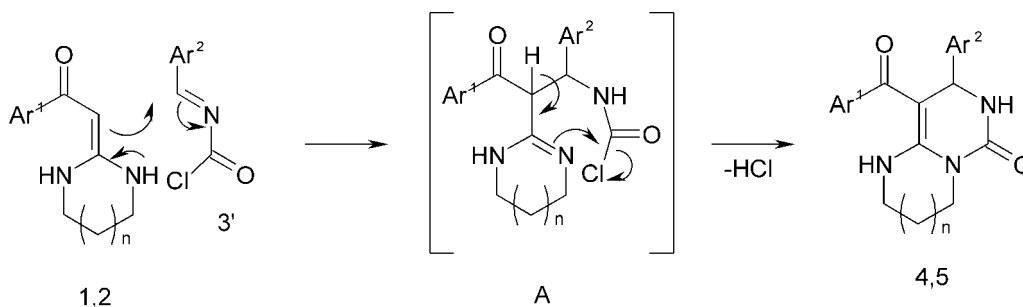


Схема 2

128.30, 130.66, 130.76, 133.52, 140.25, 146.08 (C_{Ar}), 150.93 (C⁵), 155.86 (C^{8a}), 186.46 (O=C-Ar). Знайдено, %: С 54.18; Н 3.19; N 10.21; M⁺ 423.6. C₁₉H₁₄Cl₃N₃O₂. Вирахувано, %: С 53.99; Н 3.34; N 9.94; М 422.7.

7-(3-Бромобеніл)-8-(4-бромобензоїл)-2,3,6,7-тетрагідроімідазо[1,2-с]піримідин-5-(1Н)-он 4г. Вихід — 75%. Т.пл. >300°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1690, 1725 (C=O), 3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.75 м (3H, CH₂+CH), 3.83 м (1H, CH), 5.08 д (1H, H⁷, J 2.8 Гц), 7.02-7.07 м (4H_{аром.}), 7.18 т (1H_{аром.}, J 7.3 Гц), 7.32 д (1H_{аром.}, J 7.5 Гц), 7.47 д (2H_{аром.}, J 7.5 Гц), 8.08 д (1H, NH⁶, J 2.8 Гц), 9.11 м (1H, NH). Знайдено, %: С 47.58; Н 3.02; N 8.64; M⁺ 477.8. C₁₉H₁₅Br₂N₃O₂. Вирахувано, %: С 47.83; Н 3.17; N 8.81; М 477.1.

9-(4-Хлоробензоїл)-8-(4-нітрофеніл)-1,2,3,4,7,8-гексагідро-6Н-піримідо[1,6-а]піримідин-6-он 5а. Вихід — 60%. Т.пл. — 238-240°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1695, 1725 (C=O), 3245 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.96 м (2H, CH₂³), 3.42-3.58 м (3H, CH₂+CH), 3.82 м (1H, CH), 5.02 с (1H, CH⁸), 7.22 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.39 д (2H_{аром.}, J 7.5 Гц), 7.64 д (2H_{аром.}, J 7.5 Гц), 8.22 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 8.39 с (1H, NH⁷), 12.02 с (1H, NH¹). Знайдено, %: С 58.42; Н 4.28; N 13.36; M⁺ 413.4. C₂₀H₁₇ClN₄O₄. Вирахувано, %: С 58.19; Н 4.15; N 13.57; М 412.8.

9-(4-Хлоробензоїл)-8-(3,4-дихлорофеніл)-1,2,3,4,7,8-гексагідро-6Н-піримідо[1,6-а]піримідин-6-он 5б. Вихід — 48%. Т.пл. — 265-268°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1685, 1720 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.95 м (2H, CH₂³), 3.44-3.62 м (3H, CH₂+CH), 3.83 м (1H, CH), 4.93 с (1H, CH⁸), 7.01-7.62 м (7H_{аром.}), 8.33 с (1H, NH⁷), 12.04 с (1H, NH¹). Знайдено, %: С 54.81; Н 3.87; N 9.75; M⁺

436.8. C₂₀H₁₆Cl₃N₃O₂. Вирахувано, %: С 55.00; Н 3.69; N 9.62; М 436.7.

9-(4-Бромобензоїл)-8-(2-фторофеніл)-1,2,3,4,7,8-гексагідро-6Н-піримідо[1,6-а]піримідин-6-он 5в. Вихід — 55%. Т.пл. — 277-279°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1685, 1720 (C=O), 3240 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.03 м (2H, CH₂³), 3.44-3.62 м (3H, CH₂+CH), 3.83 м (1H, CH), 5.19 с (1H, CH⁸), 6.92-7.43 м (8H_{аром.}), 8.10 с (1H, NH⁷), 12.10 с (1H, NH¹). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 19.93 (CH₂), 37.91 (CH₂), 39.03 (CH₂), 47.12 (C⁸), 85.01 (C⁹), 115.31 д (C_{Ar}, J_{C-F} 21.3 Гц), 121.33, 124.41, 127.97, 128.05, 129.23, 130.90, 131.65, 140.91 (C_{Ar}), 150.85 (C⁶), 155.22 (C^{9a}), 159.03 д (C_{Ar}, J_{C-F} 245.6 Гц), 185.17 (C=O). Знайдено, %: С 55.70; Н 4.12; N 9.92; M⁺ 430.8. C₂₀H₁₇BrFN₃O₂. Вирахувано, %: С 55.83; Н 3.98; N 9.77; М 430.3.

9-(4-Бромобензоїл)-8-(3-бромофеніл)-1,2,3,4,7,8-гексагідро-6Н-піримідо[1,6-а]піримідин-6-он 5г. Вихід — 71%. Т.пл. >300°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1695, 1725 (C=O), 3245 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.04 м (2H, CH₂³), 3.42-3.53 м (3H, CH₂+CH), 3.82 м (1H, CH), 4.92 с (1H, CH⁸), 7.03-7.06 м (4H_{аром.}), 7.21 т (1H, H_{аром.}, J 7.5 Гц), 7.36 т (1H, H_{аром.}, J 7.5 Гц), 7.48 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц), 8.30 с (1H, NH⁷), 12.08 с (1H, NH¹). Знайдено, %: С 49.26; Н 3.66; N 8.32. M⁺ 492.0. C₂₀H₁₇BrN₃O₂. Вирахувано, %: С 48.91; Н 3.49; N 8.56; М 491.2.

Висновки

1-Хлоробензилізоціанати регіоселективно взаємодіють з циклічними α -ароїл-N,N-кетенамінами з утворенням нових похідних імідазо[1,2-с]піримідин-5-(1Н)-ону та піримідо[1,6-а]піримідин-6(1Н)-ону.

Література

- Huang Z.-T., Wang M.-X. // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 37, №2. — P. 1233-1262.
- Yu C.-Y., Yang P.-H., Zhao M.-X., Huang Z.-T. // *Synlett*. — 2006. — №12. — P. 1835-1840.
- Liao J.-P., Zhang T., Yu C.-Y., Huang Z.-T. // *Synlett*. — 2007. — №3. — P. 761-764.
- Yagub M., Yu C.-Y., Jia Y.-M., Huang Z.-T. // *Synlett*. — 2008. — №9. — P. 1357-1360.
- Сукач В.А., Вовк М.В. // *ЖОФХ*. — 2008. — Т. 6, вип. 2. — С. 3-23.
- Sukach V.A., Bolbut A.V., Petin A.Yu., Vovk M.V. // *Synthesis*. — 2007. — №6. — P. 835-844.
- Kappe C.O. // *Tetrahedron*. — 1992. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
- Kappe C.O. // *Acc. Chem. Res.* — 2000. — Vol. 33. — P. 879-888.
- Kappe C.O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1043-1052.
- Vovk M.V., Sukach V.A., Chernega A.N. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, №5. — P. 426-436.
- Holtschmidt H. // *Angew. Chem.* — 1962. — Bd. 74, №21. — P. 848-855.
- Holtschmidt H. // *Angew. Chem.* — 1968. — Bd. 80, №22. — P. 942-953.
- Ambrose L., Desmaele D., d'Angelo J. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №52. — P. 9705-9708.

Надійшла до редакції 13.03.2009 р.