ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1998. — № 10. — С. 1411—1417

Н. В. Сазонов, И. Е. Мамаева, Т. С. Сафонова

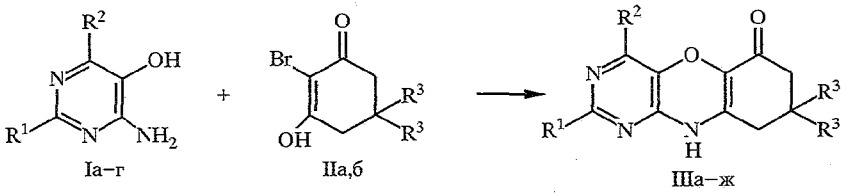
СИНТЕЗ 6-ОКСО-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-10Н-ПИРИМИДО-[5,4-*b*][1,4]БЕНЗОКСАЗИНОВ И 6-ОКСО-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-ПИРИМИДО[4,5-*b*][1,4]БЕНЗДИОКСАНОВ

Реакцией 5-гидрокси-6-аминопиримидинов с 2-бромгидрорезорцином и бромдимедоном в ДМФА в присутствии гидрида натрия получены производные 6,7,8,9-тетрагидро-10Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазина. 4-Хлор-5-гидрокси-6-аминопиримидины при взаимодействии с бромдимедоном образуют преимущественно производные 6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*][1,4]бенздиоксана. Изучены реакции нуклеофильного замещения атома хлора в положении 4 тетрагидропиримидобензоксазинов с аминами, алкоголятами натрия и тиомочевиной. Получены соответствующие амины, алкокси- и тиопроизводные этой трициклической системы.

В сообщениях [1—4] описаны методы получения и свойства 9-оксо-6,7,8,9-тетрагидро- и 9-амино-7,8-дигидропиримидо[4,5-*b*][1,4]бензтиазинов. Среди них обнаружены вещества, тормозящие активность фермента фолиевого обмена — дигидрофолатредуктазы, обладающие противоопухолевой и нейротропной активностью.

В продолжение этих работ нами предпринят синтез производных не описанной в литературе трициклической системы 6,7,8,9-тетрагидро-10Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазина. С этой целью исследована реакция 5-гидрокси-6-аминопиримидинов (Ia—г) с бромдигидрорезорцином (IIа) и бромдимедоном (IIб).

Было установлено, что при взаимодействии производных пиримидина Ia—г с бромкетонами IIа,б в ДМФА в присутствии эквимолярного количества гидрида натрия при 55...70 °С образуются 6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-10Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазины (IIIа—е) с выходом 42...67%.



Ia–г IIа,б IIIа–ж

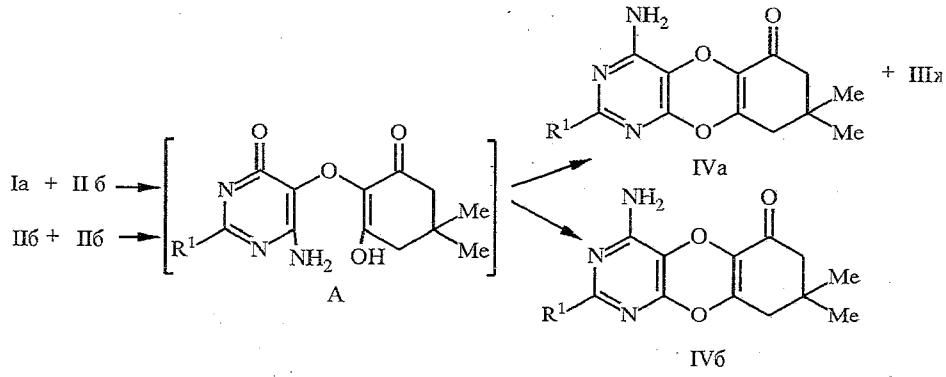
Ia,г, IIIа,г,е,ж R^1 = H; Iб,в, IIIб,в,д R^1 = Me;
Iв,г, IIIв–е R^2 = H; Ia,б, IIIа,б,ж R^2 = Cl;
IIа, IIIа–г R^3 = H; IIб, IIIд–ж R^3 = Me

Иные результаты получены при реакции бромдимедона IIб с 4-хлор-5-гидрокси-6-аминопиримидинами Ia,б. Так, при взаимодействии Ia с бромдимедоном в указанных выше условиях из реакционной массы был выделен соответствующий 6-оксопиримидобензоксазин IIIж с выходом 17%. Проведение же этой реакции при более высокой температуре (85...90 °С) привело к получению новой гетероциклической системы — 6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*][1,4]бенздиоксана (IVа). Присутствие в реакционной массе соединения IIIж обнаружено только при хроматографировании продукта реакции.

При реакции же 2-метил-4-хлор-5-гидрокси-6-аминопиримидина (Iб) с бромдимедоном в ДМФА в присутствии одного или двух молей гидрида

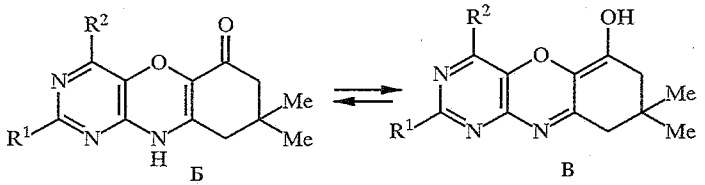
натрия и температуре 80...90 °С был выделен 4-аминопиримидобенздиоксан IVб с выходом 42%.

Очевидно, первоначально происходит взаимодействие гидроксильной группы пиримидинового цикла с атомом брома бромдимедона. В результате образуется промежуточный эфир А. Далее, благодаря наличию в пиримидиновом фрагменте эфира А аминогруппы и атома хлора, могут протекать два конкурирующих процесса — взаимодействие енольного гидроксила в димедоновом остатке как с аминогруппой, так и с атомом хлора, что и приводит к замыканию оксазинового и диоксанового циклов с образованием трициклических систем IIIж и IVа,б.



Iа, IIIж, IVa $R^1 = H$; Iб, IVб $R^1 = Me$

Тетрагидробензоксазины IIIа—ж подобно аналогичным производным тетрагидробензтиазина [3] могут иметь енаминое (Б) или аминное (В) строение.



Выбор между этими структурами в пользу структуры Б был сделан нами на основании ИК и ПМР спектров. Так, в ИК спектрах соединений IIIа—ж имеются полосы поглощения группы NH при 3210...3110 (в кристаллах) и 3400 $см^{-1}$ (в растворе $CHCl_3$) и полосы, характерные для валентных колебаний группы CO в области 1655...1645 $см^{-1}$. В спектрах ПМР этих соединений обнаружен сигнал протона при $N_{(10)}$ (9,22...9,55 м. д.).

Строение 6-оксотетрагидропиримидобенздиоксанов IVа,б подтверждено наличием в их ИК спектрах полос поглощения групп CO и NH в области 1670 и 3130...3375 $см^{-1}$ соответственно.

На примере 4-хлор-6-оксопиримидобензоксазинов IIIа,б были исследованы их реакции с нуклеофильными агентами. Установлено, что при кипячении в *н*-бутаноле 4-хлорпиримидобензоксазина IIIа с морфолином, пиперидином и N-метилпиперазином, а IIIб — с бензиламином образуются соответствующие 4-аминопроизводные Vа—г с выходами 62...96%. Обработка веществ IIIа,б метилатом и этилатом натрия дает 4-алкоксизамещенные Vд,е, а взаимодействие IIIб с тиомочевиной приводит к 4-тиопроизводному Vж.

Характеристики синтезированных соединений IIIа—ж, IVа,б, Vа—ж

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}$, °С	Растворитель для кристаллизации	R_f	ИК спектр*, ν, $см^{-1}$		Выход, %
		C	H	N				CO	NH	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIIа	$C_{10}H_8ClN_3O_2$*[2]	50,19 50,54	3,40 3,39	18,01 17,68	261...262	ДМФА—ацетон (1 : 10)	0,50	1640	3110, 3190	59
IIIб	$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$*[3]	52,61 52,49	4,11 4,00	17,08 16,69	281...282	Этанол	0,48	1618	3230	67
IIIв	$C_{11}H_{11}N_3O_2$	60,95 60,82	5,05 5,10	19,29 19,35	283...284	Этанол		1645	3410	54
IIIг	$C_{10}H_9N_3O_2$	59,12 59,11	4,19 4,47	20,99 20,68	273...274	Изопропанол		1640	3190	43
IIIд	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	63,43 63,66	6,08 6,16	16,94 17,13	250...251	Этанол		1645	3140	59
IIIе	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	62,74 62,32	5,64 5,67	18,41 18,17	255...257	Изопропанол	0,40	1645	3410	42
IIIж	$C_{12}H_{12}ClN_3O_2$*[4]	54,12 54,24	4,77 4,55		252...253	H_2O—этанол (3 : 1)	0,52	1650	3410	17
IVа	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	58,16 58,29	5,33 5,30	17,08 17,00	275...276	Этанол	0,57	1670	3130, 3320	39
IVб	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	59,70 59,76	5,89 5,79	16,40 16,08	265...266	Этанол	0,61	1670	3165, 3375	42
Vа	$C_{14}H_{16}N_4O_3$	58,3 58,32	5,82 5,59	19,22 19,44	270...271	Этанол	0,40	1635	3120	96
Vб	$C_{15}H_{18}N_4O_2$	62,79 62,92	6,60 6,34	19,39 19,57	261...262	H_2O—этанол (1 : 3)	0,37	1655	3120	86

Окончание табл.

1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Vв	$C_{15}H_{19}N_5O_2$	59,79 59,78	6,50 6,36	23,32 23,24	249...251	Этанол		1638	3130	77
Vг	$C_{19}H_{20}N_4O_2$	68,00 67,83	6,08 5,99	16,55 16,62	262...263	Этанол				62
Vд	$C_{11}H_{11}N_3O_3$	56,63 56,65	4,81 4,75	18,09 18,02	266...267	H_2O—метанол		1645	3405	87
Ve	$C_{13}H_{15}N_3O_3$	59,52 59,76	5,92 5,79	16,13 16,08	238...240	H_2O—этанол		1640	3400	73
Vж	$C_{11}H_{11}N_3O_2S$*[5]	52,72 52,99	4,68 4,45	16,80 16,86	296...298	H_2O—CH_3COOH				90

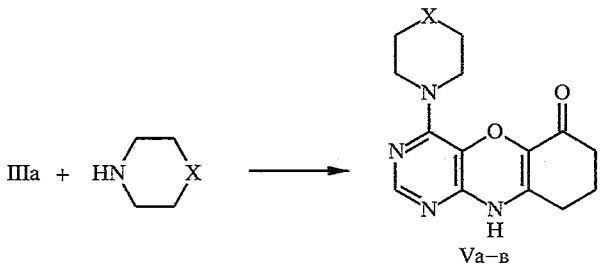
* ИК спектры соединений IIIв,д—ж, Vд,е сняты в $CHCl_3$, остальных — в вазелиновом масле.

*2 Найдено, %: Cl 14,65. Вычислено, %: Cl 14,92.

*3 Найдено, %: Cl 14,29. Вычислено, %: Cl 14,09.

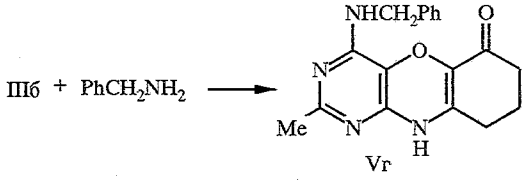
*4 Найдено, %: Cl 13,26. Вычислено, %: Cl 13,55.

*5 Найдено, %: S 12,76. Вычислено, %: S 12,86.

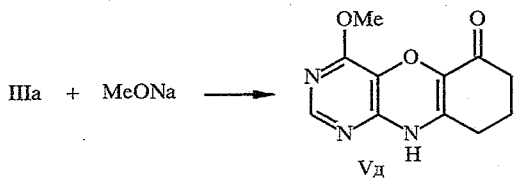


Va–в

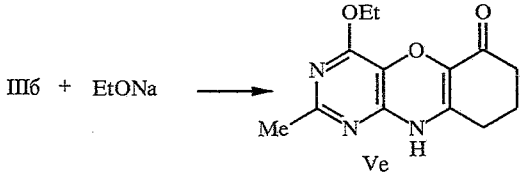
Va X = O, Vб X = CH_2, Vв X = NMe



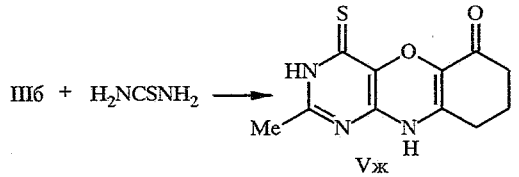
Vг



Vд



Ve



Vж

Строение соединений Va—в,д,е подтверждено наличием в их ИК спектрах полос поглощения групп CO и NH в области 1635...1655 и 3120...3130 $см^{-1}$ соответственно.

Исследование действия ряда производных тетрагидропиримидобензоксазинов IIIа—е, Va—ж на активность дигидрофолатредуктазы, выделенной из печени крыс по методике [5], показало, что эти соединения, в отличие от аналогичных производных тетрагидропиримидобензтиазина [1, 2], не ингибируют активность фермента. 2-Метил-4-этокситетрагидропиримидобензоксазин Ve и 4-амино-тетрагидропиримидобенздиоксан IVa in vitro подавляли рост туберкулезной палочки в концентрации 1 и 0,5 мкг/мл, а 2-метил-4-амино-тетрагидропиримидобенздиоксан IVб и 2-метил-4-тиотетрагидропиримидо-бензоксазин Vж — в концентрации 3,9 мкг/мл.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer в виде суспензий в вазелиновом масле и растворов в $CHCl_3$. Спектры ПМР сняты на спектрометре INM-100 в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе бензол—этилацетат—этанол, 5 : 5,1 : 1,5. Проявление в УФ свете.

Данные элементного анализа и физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице.

Исходные 4-хлор-5-гидрокси-6-аминопиримидин (Ia) и 2-метил-4-хлор-5-гидрокси-6-аминопиримидин (Iб) синтезированы по методу [6].

2-Метил-5-гидрокси-6-аминопиримидин (Iв). Суспензию 8,25 г (51,8 ммоль) соединения Iб в 100 мл воды и 1 г 5% Pd/C гидрируют 12 ч в автоклаве при 70 °С и 30 атм, охлаждают, катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают до 50 мл, нейтрализуют бикарбонатом натрия, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 5,0 г (78%) соединения Iв, $T_{пл}$ 290...291 °С (с разл., из воды). Найдено, %: С 47,80; Н 5,30; N 33,50. $C_5H_7N_3O$. Вычислено, %: С 48,00; Н 5,60; N 33,60.

Аналогично получен 5-гидрокси-6-аминопиримидин (Iг) из соединения Ia. $T_{пл}$ 250 °С (из воды). По данным [7], $T_{пл}$ 250 °С.

4-Хлор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-10Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазин (IIIa). К суспензии 0,48 г (20 ммоль) гидрида натрия в 30 мл безводного ДМФА добавляют 2,92 г (20 ммоль) соединения Ia. Смесь перемешивают 10 мин, добавляют 3,82 г (20 ммоль) 2-бромдигидрорезорцина (IIa), нагревают до 55 °С, выдерживают при 55...63 °С 12 ч, охлаждают. Осадок соединения IIIa отфильтровывают, промывают водой, сушат. Упариванием маточного раствора и промыванием осадка водой выделяют дополнительное количество соединения IIIa.

Аналогично из производных пиримидина Iб—е и бромкетона IIa или бромдимедона IIб получены соединения IIIб—е с тем отличием, что при синтезе соединений IIIв,г реакционные смеси нагревают при 70 °С, при синтезе соединения IIIд — 2 ч при 60...65 °С и 4,5 ч при 95...100 °С, при синтезе соединения IIIе — 6 ч при 100...110 °С. Соединения IIIг,е выделяют из реакционных смесей после разбавления водой экстракцией хлороформом.

4-Хлор-6-оксо-8,8-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазин (IIIж). К суспензии 0,16 г (6,87 ммоль) гидрида натрия в 20 мл ДМФА добавляют 1,0 г (6,87 ммоль) соединения Ia. Смесь перемешивают 10 мин, добавляют 1,5 г (6,87 ммоль) бромдимедона IIб, выдерживают 14 ч при 55...60 °С, реакционную смесь упаривают досуха, остаток растворяют в 5 мл метанола, раствор пропускают через колонку с окисью алюминия (10 г второй степени активности по Брокману) и элюируют эфиром. Элюат упаривают, остаток растворяют в 5 мл метанола, к раствору добавляют 10 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают и высушивают.

Соединения IIIа—ж — желто-зеленые кристаллические высокоплавкие вещества, растворимые при нагревании в низших спиртах, нерастворимые в воде.

4-Амино-6-оксо-8,8-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*][1,4]бенздиоксан (IVa). К суспензии 0,48 г (20 ммоль) гидрида натрия в 20 мл ДМФА добавляют 1,45 г (10 ммоль) соединения Ia. Смесь перемешивают 10 мин, добавляют 2,19 г (10 ммоль) бромкетона IIб, перемешивают 20 мин при 20 °С, затем 16 ч при 85...90 °С, охлаждают, выливают в воду (80 мл). Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Аналогично из соединений Iб и IIб получают соединение IVб с тем отличием, что реакционную смесь нагревают 12 ч, после чего ДМФА отгоняют в вакууме, остаток суспендируют в воде, нейтрализуют уксусной кислотой, отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Соединения IVа,б — бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые при нагревании в большинстве органических растворителей.

4-Морфолино-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-10Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазин (Va). Суспензию 0,5 г (2,11 ммоль) соединения IIIа, 0,55 г (6,33 ммоль) морфолина в смеси 20 мл *н*-бутанола и 3 мл ДМФА кипятят 4,5 ч, упаривают досуха, к остатку добавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Аналогично получают соединения Vб—г с тем отличием, что реакции соединения IIIа с пиперидином и N-метилпиперазином, а соединения IIIб — с бензиламином проводят в *н*-бутаноле (4 ч кипячения). Соединения Vв выделяют после отгонки растворителя экстракцией хлороформом.

4-Метокси-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-10Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензоксазин (Vд). К раствору метилата натрия, приготовленному из 0,12 г (0,005 г-ат) натрия в 20 мл безводного метанола, добавляют 0,6 г (2,5 ммоль) соединения IIIа. Смесь нагревают 6 ч в автоклаве при 105...110 °С, упаривают досуха, к остатку добавляют 20 мл воды, нейтрализуют уксусной кислотой, экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл), экстракт сушат над Na_2SO_4 и упаривают.

Аналогично получают соединение Ve из IIIб с тем отличием, что реакцию проводят в безводном этаноле (5 ч кипячения).

2-Метил-4-тио-6,7,8,9-тетрагидро-3Н,10Н-пиримидо[5,4-*b*] [1,4]бензоксазин (Vж). Смесь 1,28 г (5,4 ммоль) соединения IIIб и 1,28 г (1,68 ммоль) тиомочевины в 50 мл этанола кипятят 14 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают и высушивают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Сафонова Т. С.* // Целенаправленный поиск новых противоопухолевых и противовирусных препаратов. — Рига: Зинатне, 1978. — С. 51.
2. *Немерюк М. П., Мушникова О. Л., Пыхова М. В., Керемов А. Ф., Рябоконь И. А., Ершова Ю. А., Соколова А. С., Сафонова Т. С.* // Хим.-фарм. журн. — 1979. — № 8. — С. 51.
3. *Полежаева А. И., Рощина Л. Ф., Соколова А. С., Немерюк М. П., Пыхова М. В., Сафонова Т. С., Машковский М. Д.* // Хим.-фарм. журн. — 1981. — № 11. — С. 45.
4. *Немерюк М. П., Константинова Р. Г., Зиколова С. С., Пыхова М. В., Полежаева А. И., Рощина Л. Ф., Сафонова Т. С., Машковский М. Д.* // Хим.-фарм. журн. — 1983. — № 10. — С. 1189.
5. *Соколова А. С., Рябоконь И. А., Ершова Ю. А., Андреева Н. А., Немерюк М. П., Сафонова Т. С., Чернов В. А.* // Вопр. онкологии. — 1975. — Т. 21. — С. 45.
6. *Сазонов Н. В., Сафонова Т. С.* // ХГС. — 1972. — № 9. — С. 1285.
7. *McOmie J. F. W., Turner A. B.* // J. Chem. Soc. — 1963. — N 12. — P. 5590.

Биологические исследования проведены Н.А.Рябоконь (с препаратом дигидрофолатредуктазы) и Л.И. Щербаковой (с туберкулезной палочкой).

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Москва 119815

Поступило в редакцию 01.12.97