

Т. С. Сафонова, И. Е. Мамаева

АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

49*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ
— 1,2-ДИОКСОЦИКЛОПЕНТА(ГЕКСА)[g]ОКСАЗОЛИДИНО[3,2-f]-
ПИРИМИДО[4,5-b][1,4]ТИАЗИНА, 1,2-ДИОКСОЦИКЛОПЕНТА(ГЕКСА)-
[g]ИМИДАЗОЛИДИНО[3,2-f]ПИРИМИДО[4,5-b][1,4]ТИАЗИНА
И 1,2-ОКСАЗИНО[5,4-g]ПИРИМИДО[4,5-b][1,4]ТИАЗИНА

Взаимодействием 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина с эфирами 2-оксо-1-хлорциклопентил(гексил)глиоксальных кислот получены производные не известных ранее тетрациклических систем 1,2-диоксоциклопента(гекса)[g]оксазолидино[3,2-f]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазинов, которые под действием ацетата аммония превращены в производные 1,2-диоксоциклопента(гекса)[g]имидазолидино[3,2-f]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазинов. Реакцией 6-карбэтокси-7-ацетилпиримидо[4,5-b][1,4]тиазинов с гидроксиламином получены производные новой трициклической системы — 1-оксазино[5,4-g]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазина.

Взаимодействие 5-амино-6-меркаптопиримидинов с эфирами β -галоген- α,γ -дикетокислот в присутствии щелочных агентов приводит к оксазолидино[3,2-f]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазинам [2]. В развитие этих исследований в качестве трикарбонильной компоненты в названных выше реакциях использованы циклические производные эфиров β -галоген- α,γ -дикетокислот — этиловые эфиры 2-оксо-1-хлорциклопентил-1- и 2-оксо-1-хлорциклогексил-1-глиоксальных кислот (IIa,б).

Установлено, что взаимодействие 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина (I) с соединениями IIa,б в ДМФА в присутствии гидроксида натрия при 18...20 °С приводит к производным новых тетрациклических систем — 1,2-диоксо-11-метоксициклопента[g]оксазолидино[3,2-f]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазины (IVa) и 1,2-диоксо-12-метоксициклогекса[g]оксазолидино[3,2-f]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазины (IVб).

Строение соединений IVa,б подтверждено наличием в их ИК спектрах полосы поглощения при 1820 см⁻¹, характерной для группы СО лактона, и полосы поглощения группы СО амида в области 1745 см⁻¹. Подобные полосы обнаружены в синтезированных нами ранее оксазолидино[3,2-f]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазилах [2].

Образование тетрациклических систем IVa,б как и ранее полученных оксазолидинопиримидотиазинов и оксазолидинопиримидотиазинов [2] можно объяснить следующим образом.

Первоначально происходит алкилирование меркаптогруппы соединения I с образованием производных структуры А, которые далее циклизуются в спиросоединения Б. Под действием щелочного агента происходит отрыв протона от гидроксильной группы соединений Б. Стабилизация образующегося при этом аниона приводит к регенерации карбонильной группы, разрыву связи С(6)—С(7) и получению открытой формы В. Наличие в структуре В реакционноспособной кетогруппы способствует переходу формы В в циклическую таутомерную форму Г. Стабилизация последней посредством замыкания лактонного кольца необратимо сдвигает реакцию в сторону образования тетрациклических систем IVa,б.

* Сообщение 48 см. [1].

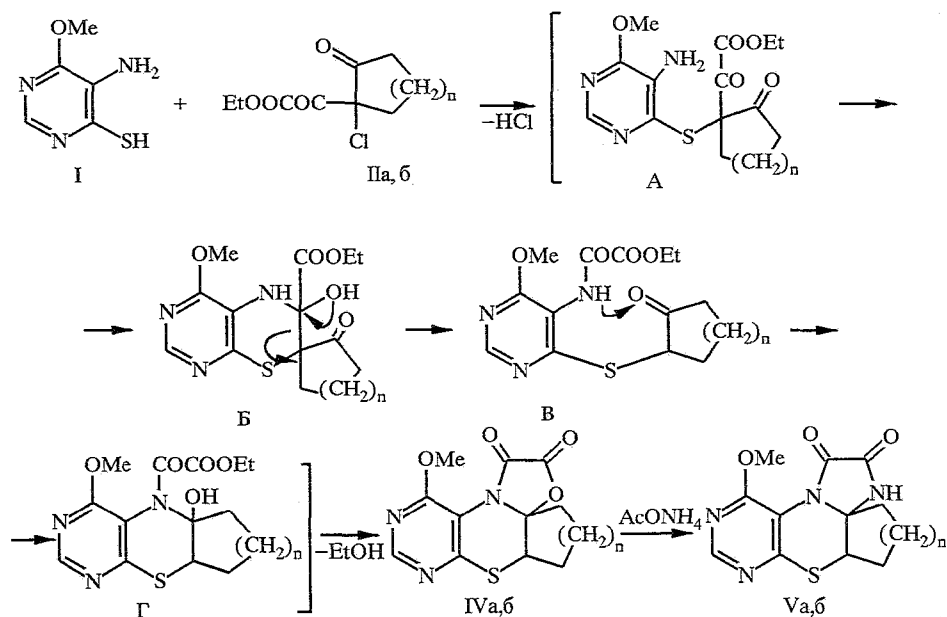
К сожалению, нам не удалось выделить из реакционной смеси промежуточные вещества А—Г, однако ранее мы наблюдали образование циклических соединений типа В и Г (например, 5-N-оксаламидов 6-окси-6-алкил-5,6-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]тиазинов [3] и 6-окси-6-алкил-5,6-дигидропиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазинов [4]). Было доказано, что последние могут существовать как в циклической, так и открытой таутомерных формах (в последнем случае в виде производных 5-амино-6-(β -кетоалкилтио)пиримидинов).

Кроме того, ранее нами было показано [2], что реакцию 2-меркапто-3-амино-6-хлорпиридина с эфирами β -галоген- α,γ -дикетокислот в мягких условиях удается остановить на стадии образования веществ типа В — соответствующих производных пиридил-3-оксаминовой кислоты, которые в условиях реакции были выделены, охарактеризованы и превращены в оксазолидинопиримидотиазины.

При исследовании свойств производных систем IVa,б обнаружено, что при нагревании с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при 80 °С они превращаются в не известные ранее гетероциклические системы — 1,2-диоксо-11-метоксициклопента [g]имидазолидино [3,2-*b*]пиримидо [4,5-*b*] [1,4]тиазин (Va) и 1,2-диоксо-12-метоксициклогекса [g]имидазолидино [4,5-*b*] [1,4]тиазин (Vб) с выходами 69 и 94% соответственно.

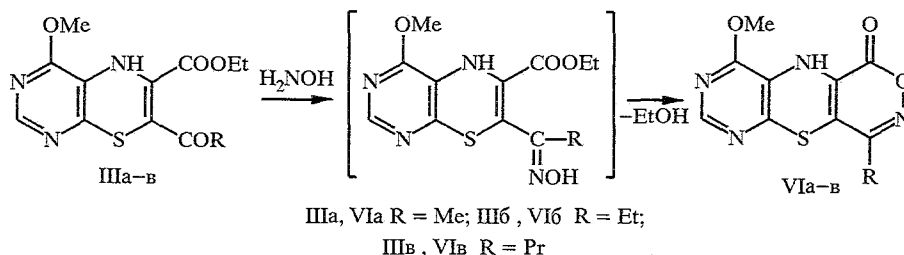
В ИК спектрах соединений Va,б в отличие от спектров соединений IVa,б имеется полоса поглощения группы NH в области 3180 см⁻¹ и широкие полосы поглощения амидных карбонильных групп при 1730...1760 и 1700...1735 см⁻¹ соответственно.

Реакция 5-амино-6-меркаптопиримидинов с эфирами β -галоген- α,γ -дикетокислот в нейтральной или слабокислой среде приводит не к оксазолидинопиримидотиазинам, а 6-этоксикарбонил-7-ацилпиримидо [4,5-*b*] [1,4]тиазинам (IIIa—в) [5]. Эти соединения благодаря наличию в них реакционноспособных кето- и сложноэфирной групп могут обеспечить переход к производным не описанным в литературе трициклических систем, представляющим интерес для поиска биологически активных веществ.



IIa, IVa, Va n = 1; IIб, IVб, Vб n = 2; II, IV, V a n = 1; б n = 2

Нами было исследовано взаимодействие соединений IIIa—в с гидроксиламином. Однако, несмотря на варьирование условий реакции, во всех случаях получались сложные смеси низкоплавких веществ, из которых удалось выделить в индивидуальном состоянии лишь представителей не описанной ранее гетероциклической системы 1,2-оксазино[5,4-g]пиримидо[4,5-b][1,4]тиазина (VIa—в) с выходом около 14%.



Строение соединений VIa—в подтверждено наличием в их ИК спектрах полос поглощения групп NH и CO в области 3320...3300 и 1720...1710 cm^{-1} соответственно.

В спектре ПМР соединения VIa обнаружены сигналы групп CH_3 , OCH_3 , NH и протона в положении 2 пиримидинового кольца, что хорошо согласуется с предложенной структурой этого соединения.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				$T_{пл}$, °C	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Выход, %
		C	H	N	S			
IVa	$C_{12}H_{11}N_3O_4S$	48,93	3,51	14,14	10,89	183...184	1820, 1745	46
		49,13	3,78	14,33	10,93			
IVб	$C_{13}H_{13}N_3O_4S$	50,50	4,43	13,92	10,38	218...218,5	1840, 1745	55
		50,80	4,26	13,68	10,42			
Va	$C_{12}H_{12}N_4O_3S$	49,15	4,23	19,18	10,70	243...244	1760...1730 3180	69
		49,30	4,14	19,17	10,97			
Vб	$C_{13}H_{14}N_4O_3S$	50,71	4,98	18,07	10,64	243...244	1735...1700, 3180	94
		50,96	4,61	18,29	10,47			
VIa	$C_{10}H_8N_4O_3S$	45,41	3,03	21,27	12,26	193...195	1720, 3300	14
		45,46	3,05	21,20	12,13			
VIб	$C_{10}H_{10}N_4O_3S$	47,11	4,00	19,99	11,29	183...185	1720, 3320	13
		47,47	3,62	20,13	11,52			
VIв	$C_{12}H_{12}N_4O_3S$	49,51	4,03		11,00	134...135	1710, 3310	14
		49,30	4,14		10,97			

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian XL-200, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений осуществляли методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе бензол—этилацетат, 1 : 1, проявление в УФ свете.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Этиловые эфиры 2-оксо-1-хлорциклопентил-1-глиоксалевой и 2-оксо-1-хлорциклогексил-1-глиоксалевой кислот (IIIa,б) получены по методу [6].

4-Метокси-6-этоксикарбонил-7-ацетилпиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (IIIa), 4-метокси-6-этоксикарбонил-7-пропионилпиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (IIIб) и 4-метокси-6-этоксикарбонил-7-бутирилпиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (IIIв) получены по методу работы [5].

1,2-Диоксо-11-метоксициклопента[*g*]оксазолидино[3,2-*f*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (IVa). К раствору 2,62 г (16,7 ммоль) 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина I и 0,4 г (16,7 ммоль) NaN в 20 мл безводного ДМФА добавляют при 18...20 °С 3,0 г (13,7 ммоль) соединения IIIa. Реакционную смесь выдерживают 72 ч при 18...20 °С, выливают в 20 мл охлажденной воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола.

1,2-Диоксо-12-метоксициклогекса[*g*]оксазолидино[3,2-*f*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (IVб) получен аналогично соединению IVa из 1,0 г (6,4 ммоль) 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидина I, 0,16 г (6,66 ммоль) NaN и 1,2 г (5,15 ммоль) соединения IIIб в 10 мл ДМФА. Кристаллизуют из этанола. *R_f* 0,83.

1,2-Диоксо-11-метоксициклопента[*g*]имидазолидино[3,2-*f*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (Va). Раствор 1,2 г (4,1 ммоль) соединения IVa и 3 г (39 ммоль) ацетата аммония в 45 мл ледяной СН₃COOH нагревают 2 ч при 80 °С, охлаждают, выливают в 65 мл воды, нейтрализуют водным аммиаком, упаривают в вакууме до объема 45 мл, охлаждают до 0...3 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из водного этанола, 3 : 1.

1,2-Диоксо-12-метоксициклогекса[*g*]имидазолидино[3,2-*f*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (Vб) получают аналогично соединению Va из 0,75 г (2,44 ммоль) соединения IVб и 2,0 г (26 ммоль) ацетата аммония. Кристаллизуют из водного этанола, 3 : 1.

4-Метокси-6-оксо-9-метил-5,6-дигидро[1,2]оксазино[5,4-*g*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (VIa). Раствор 0,7 г (2,39 ммоль) соединения IIIa, 0,16 г (2,39 ммоль) гидрохлорида гидросиламина и 0,19 г (2,39 ммоль) ацетата натрия в 25 мл 80% этанола кипятят 8 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола. *R_f* 0,92. Спектр ПМР (CDCl₃): 2,11 (3H, с, СН₃); 3,97 (3H, с, ОСН₃); 6,28 (1H, ш. с, N—H); 8,06 м. д. (1H, с, С₂-пиримидина).

4-Метокси-6-оксо-9-этил-5,6-дигидро[1,2]оксазино[5,4-*g*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (VIб) получают аналогично соединению VIa из 0,6 г (1,95 ммоль) соединения IIIб, 0,14 г (1,95 ммоль) гидрохлорида гидросиламина и 0,16 г (1,95 ммоль) ацетата натрия. Кристаллизуют из этанола. *R_f* 0,68.

4-Метокси-6-оксо-9-пропил-5,6-дигидро[1,2]оксазино[5,4-*g*]пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин (VIв) получают аналогично соединению VIa из 0,63 г (1,95 ммоль) соединения IIIв, 0,14 г гидрохлорида гидросиламина и 0,16 г (1,95 ммоль) ацетата натрия. Кристаллизуют из этанола. *R_f* 0,68.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьева Н. П., Анисимова О. С., Переслени Е. М., Турчин К. Ф., Шейнкер Ю. Н., Левковская Л. Г., Серочкина Л. А., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1133.
2. Левковская Л. Г., Мамаева И. Е., Анисимова О. С., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1979. — № 2. — С. 250.
3. Safoнова Т. S., Sheinker J. N., Nemerjuck M. P., Peresleni E. M., Syrova G. P. // Tetrahedron. — 1971. — Vol. 27. — P. 5453.
4. Левковская Л. Г., Мамаева И. Е., Серочкина Л. А., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1986. — № 7. — С. 992.
5. Левковская Л. Г., Мамаева И. Е., Серочкина Л. А., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1983. — № 6. — С. 772.
6. Mondon A., Zander J., Menz H.-U. // Lieb. Ann. Chem. — 1963. — Bd 667. — S. 126.