

УДК 547.867.3

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ГИДРОКСИПИРАНО[2,3-*d*][1,3]ОКСАЗИН- 4,7-ДИОНОВ

© 2020 г. В. О. Комиссаров^{а,*}, Н. М. Чернов^а, Г. Л. Старова^б, Т. Л. Семакова^а,
Г. В. Ксенофонтова^а, В. Э. Захс^а, И. П. Яковлев^а

^а Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия

^б Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 198504 Россия
*e-mail: vladimir.olegovich51@gmail.com

Поступило в Редакцию 5 февраля 2020 г.

После доработки 7 февраля 2020 г.

Принято к печати 8 февраля 2020 г.

Взаимодействие амидов карбоновых кислот с малонилхлоридом в среде ацетонитрила или тетрагидрофурана без нагревания приводит к образованию неизвестных ранее 2-замещенных 5-гидроксипирано[2,3-*d*]-[1,3]оксазинов. Методами масс-спектрометрии высокого разрешения, спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа установлена структура полученных соединений.

Ключевые слова: пирано[2,3-*d*][1,3]оксазин, малонилхлорид, рентгеноструктурный анализ

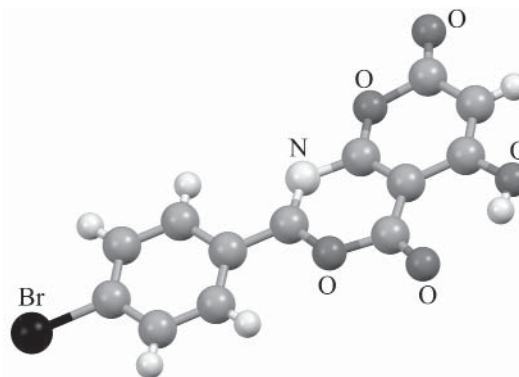
DOI: 10.31857/S0044460X2004023X

Оксопроизводные 1,3-оксазинов являются ценными реагентами для органического синтеза. Имея в своей структуре три электрофильных центра, 1,3-оксазин-4-оны при взаимодействии с нуклеофильными реагентами приводят к разнообразным ациклическим и гетероциклическим соединениям, таким как, например, малонамовые кислоты, обладающие гипотензивным действием [1] и 1,2,4-триазолы, обладающие противовирусным действием [2]. С другой стороны, малоизученной группой являются родственные конденсированные структуры – пираноксазины.

Ранее Циглер с соавторами [3] показали, что при взаимодействии амидов карбоновых кислот **2a**, **б** с малонилхлоридом **1** образуются 2-замещенные 4-гидроксипирано[3,4-*e*][1,3]оксазин-5,7-дионы **3a**, **б** (схема 1). Реакцию проводили в довольно жестких условиях: без растворителя и при нагревании реакционной смеси.

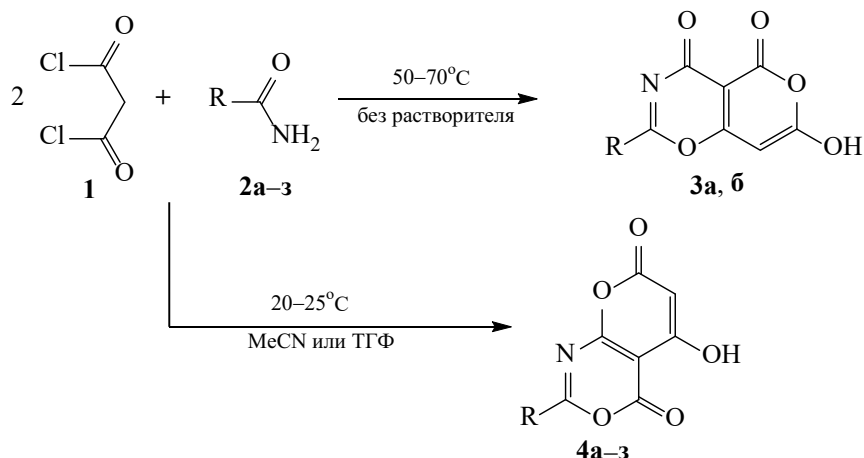
Продолжая исследования в данной области, нами была изучена реакция амидов карбоновых

кислот **2a–з** с малонилхлоридом **1** в мольном соотношении 1:2, в среде ацетонитрила или тетрагидрофурана при 20–25°C. В качестве продуктов реакции были выделены соединения, охарактеризованные с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения и спектров ЯМР. Согласно данным масс-спектрометрии, полученные соединения об-



Общий вид молекулы соединения **4d** в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа.

Схема 1.



R = Ph (**а**), 4-MeC₆H₄ (**б**), 4-MeOC₆H₄ (**в**), 4-NO₂C₆H₄ (**г**), 4-BrC₆H₄ (**д**), 3-MeOC₆H₄ (**е**), PhCH=CH (**ж**), фуран-2-ил (**з**).

ладают той же эмпирической формулой, что и пираноксазины **3а, б**, полученные Циглером. Однако выполненный на базе Центра коллективного пользования Санкт-Петербургского государственного университета рентгеноструктурный анализ монокристалла *n*-бромфенилзамещенного соединения **4д** показал (см. рисунок), что полученные соединения являются представителями ранее неизвестной гетероциклической системы – производными пирано[2,3-*d*][1,3]оксазина **4а–з** [4] (схема 1).

Таким образом, нами установлено, что при взаимодействии амидов **2а–з** с малонилхлоридом в соотношении 1:2 в среде ацетонитрила или тетрагидрофурана без нагревания образуются 2-замещенные 5-гидроксипирано[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,7-дионы [5]. Наличие пяти электрофильных центров в молекулах полученных соединений позволяет рассматривать их как ценные субстраты в реакциях с различными нуклеофильными реагентами. Тем самым 2-замещенные 5-гидроксипирано[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,7-дионы могут стать предшественниками новых привилегированных гетероциклических структур.

5-Гидрокси-2-фенилпирано[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,7-дион (4а). К суспензии 4 г (10 ммоль) амида **2а** в 25 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании и охлаждении медленно по каплям прибавляли раствор 9.4 г (20 ммоль) малонилхлорида в 25 мл тетрагидрофурана, амид при

этом растворялся. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили. Выход 5.7 г (67%), т. пл. 218–220°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.50 с (1H, 6-H), 7.52 м (2H, Ph), 7.79 м (1H, Ph), 8.20 м (2H, Ph), 12.77 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 88.53, 93.38, 127.32, 128.07, 131.59, 135.01, 154.43, 154.68, 165.87, 167.59, 168.46. Масс-спектр, *m/z*: 256.0248 [*M* – H][–] (вычислено для C₁₃H₆NO₅: 256.0251).

Соединения **4б–з** получали аналогично.

5-Гидрокси-2-(4-метилфенил)пирано[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,7-дион (4б). Выход 5.79 г (72%), т. пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.44 с (3H, Me), 5.47 с (1H, 6-H), 7.46 д (2H, H_{Ar}, *J* = 8.3 Гц, Ph), 8.09 д (2H, H_{Ar}, *J* = 8.3 Гц), 12.65 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 21.53, 88.66, 93.32, 129.46, 130.08, 130.51, 143.77, 154.39, 154.64, 165.92, 167.72, 168.59. Масс-спектр, *m/z*: 270.0401 [*M* – H][–] (вычислено для C₁₄H₈NO₅: 270.0408).

5-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)пирано[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,7-дион (4в). Выход 5.94 г (78%), т. пл. 221–223°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.81 с (3H, MeO), 5.53 с (1H), 6.97 д (2H, H_{Ar}, *J* = 8.8 Гц), 7.85 д (2H, H_{Ar}, *J* = 8.8 Гц), 12.84 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 49.66, 89.27, 93.73, 115.39, 129.83, 131.81, 154.38, 159.93, 163.49,

165.63, 167.68, 168.77. Масс-спектр, m/z : 286.0341 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{14}H_8NO_6$: 286.0357).

5-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)пирано[2,3-*d*]-[1,3]оксазин-4,7-дион (4г). Выход 4.15 г (57%), т. пл. 214–216°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 5.57 с (1H, 6-H), 8.15 д (2H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 8.42 д (2H, H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 13.30 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 83.07, 89.83, 124.65, 129.56, 139.35, 150.30, 159.59, 159.99, 163.97, 168.72, 170.97. Масс-спектр, m/z : 301.0114 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{13}H_6N_2O_7$: 301.0102).

2-(4-Бромфенил)-5-гидроксипирано[2,3-*d*]-[1,3]оксазин-4,7-дион (4д). Выход 4.15 г (62%), т. пл. 220–222°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 5.52 с (1H, 6-H), 7.86 д (2H, H_{Ar} , $J = 8.5$ Гц), 8.10 д (2H, H_{Ar} , $J = 8.5$ Гц), 12.89 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 89.77, 93.92, 128.28, 129.53, 131.13, 133.04, 154.13, 159.78, 165.04, 167.36, 168.74. Масс-спектр, m/z : 333.9357 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{13}H_6NO_5Br$: 333.9357).

5-Гидрокси-2-(3-метоксифенил)пирано[2,3-*d*]-[1,3]оксазин-4,7-дион (4е). Выход 5.33 г (70%), т. пл. 224–226°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.87 с (3H, MeO), 5.50 с (1H, 6-H), 7.35 м (1H), 7.56 псевдотриплет (1H, $J = 7.8$ Гц), 7.62 м (1H), 7.78 м (1H, H_{Ar}), 12.77 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 55.98, 89.87, 93.69, 113.36, 121.62, 121.82, 130.29, 131.10, 154.19, 159.75, 160.07, 165.54, 167.40, 168.52. Масс-спектр, m/z : 286.0361 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{14}H_8NO_6$: 286.0357).

5-Гидрокси-2-(2-фенилэтинил)пирано[2,3-*d*]-[1,3]оксазин-4,7-дион (4ж). Выход 5.04 г (65%), т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 5.60 с (1H, 6-H), 7.05 д (1H, $CH=CH$, $J = 16.1$ Гц), 7.47 м (3H, H_{Ar}), 7.88 м (2H, H_{Ar}), 7.99 д (1H, $CH=CH$, $J = 16.1$ Гц), 12.86 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 89.59, 93.33, 118.47, 128.65, 129.59, 132.02, 134.33, 146.88, 154.33, 159.89, 166.21, 167.43, 168.68. Масс-спектр, m/z : 282.0409 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{15}H_8NO_5$: 282.0408).

5-Гидрокси-2-(фуран-2-ил)пирано[2,3-*d*]-[1,3]оксазин-4,7-дион (4з). Выход 6.77 г (76%), т. пл. 178–180°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 5.45 с (1H), 6.91 д (1H, H_{Fu} , $J = 3.8$ Гц), 7.75 д (1H, H_{Fu} , $J = 3.8$ Гц), 8.25 с (1H, H_{Fu}), 12.73 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 89.40, 93.14, 114.55,

122.19, 143.76, 151.01, 153.71, 157.47, 159.74, 167.50, 168.61. Масс-спектр, m/z : 246.0037 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{11}H_4NO_6$: 246.0044).

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C растворов синтезированных соединений в $DMCO-d_6$ зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя как внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) с ионизацией электроспреем (ESI) записаны на спектрометре Bruker micrOTOF. Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединений и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silica gel 60 F254 (Merck), элюент – система этанол–этилацетат (4:1), проявление в УФ свете. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Рентгеноструктурный анализ. Монокристаллы соединения **4д** были выращены из ацетонитрила. Исследование выполнено на дифрактометре Supernova (Dual, Cuatzero, Atlas) при 100(2) К. Расшифровка структуры выполнена с использованием программ Olex2 [6], SHELXS [7] и SHELXL [8]. Кристаллы моноклинные, $C_{13}H_6NO_5Br$, M 336.10, пространственная группа $P2_1/c$ (№ 14), $a = 8.7492(2)$ Å, $b = 11.0703(3)$ Å, $c = 12.0221(3)$ Å, $\beta = 95.733(3)^\circ$, $V = 1158.59(5)$ Å³, $Z = 4$, $\mu(MoK_\alpha) = 3.568$ мм⁻¹, $d_{выч} = 1.927$ г/см³. Измерено 11710 отражений ($6.624^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$), из них 2661 уникальных ($R_{int} = 0.0400$, $R_\sigma = 0.0317$), которые были использованы во всех расчетах; $R_1 = 0.0275$ [отражения с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.0658$ (все данные). Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1941265).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Кузьмич Н.Н., Ксенофونتова Г.В., Захс В.Э. // ЖОХ. 2010. Т. 80. Вып. 10. С. 1734; Lalaev B.Yu., Yakovlev I.P., Kuz'mich N.N., Ksenofontova G.V., Zakhs V.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. N 10. P. 2043. doi 10.1134/S1070363210100269

2. Zaharia V., Silvestru A., Palibroda N., Mogosan C. // Farmacia. 2011. Vol. 59. N 5. P. 624.
3. Ziegler E., Meindl H. // Monatsh. Chem. 1964. Vol. 95. P. 1318. doi 10.1007/BF00904729
4. Комиссаров В.О., Чернов Н.М., Яковлев И.П. // Тезисы докл. VII Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб, 2019. С. 227.
5. Пат. 2705183 С1 (2019). РФ // Б. И. 2019. № 31.
6. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann, H. // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
7. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
8. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of New 2-Substituted 5-Hydroxypyrano[2,3-*d*]-[1,3]oxazine-4,7-diones

V. O. Komissarov^{a,*}, N. M. Chernov^a, G. L. Starova^b, T. L. Semakova^a, G. V. Ksenofontova^a,
V. E. Zakhs^a, and I. P. Yakovlev^a

^a St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, St. Petersburg, 197376 Russia

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg 198504 Russia

* e-mail: vladimir.olegovich51@gmail.com

Received February 5, 2020; revised February 7, 2020; accepted February 8, 2020

The reaction of carboxylic acid amides with malonyl chloride in acetonitrile or tetrahydrofuran without heating leads to the formation of previously unknown 2-substituted 5-hydroxypyrano[2,3-*d*][1,3]oxazines. The structure of the obtained compounds was established by high resolution mass spectrometry, NMR spectroscopy, and X-ray analysis.

Keywords: pyrano[2,3-*d*][1,3]oxazine, malonyl chloride, X-ray analysis