

УДК 547.235+547.7

РЕАКЦИЯ 5-(АРИЛМЕТИЛИДЕН)-2,4,6-ПИРИМИДИН-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-ТРИОНОВ С *N*-ОКСИДОМ МОРФОЛИНА

© 2020 г. А. Г. Тырков*

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», 414000, Россия, г. Астрахань, пл. Шаумяна 1
*e-mail: tyrkov@rambler.ru

Поступила в редакцию 11 декабря 2019 г.
После доработки 13 февраля 2020 г.
Принята к публикации 18 февраля 2020 г.

Реакция 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с морфолином в присутствии пероксида водорода и каталитических количеств вольфрамата натрия приводит к синтезу 2-арилтетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро(изоксазол[3,2-*c*][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин)-2',4',6'(3'*H*)-трионам.

Ключевые слова: 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионы, *N*-оксид морфолина, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения, пероксид водорода, вольфраматы натрия, 2-арилтетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро(изоксазол[3,2-*c*][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин)-2',4',6'(3'*H*)-трионы.

DOI: 10.31857/S0514749220050195

Ранее нами была изучена реакция 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с *N*-оксидами ароматических нитрилов, которая завершилась синтезом 1,4-диарил-2-окса-3,7,9-триазаспиро[4,5]-дек-3-ен-6,8,10-трионов и продуктов димеризации *N*-оксидов нитрилов 3,4-диарил-1,2,5-оксадиазол-*N*-оксидов [1].

В продолжение исследований в этом направлении, а также с целью изучения синтетических возможностей взаимодействия пиримидин-2,4,6-трионов с 1,3-диполями различной природы нами изучена реакция 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов с *N*-оксидом морфолина.

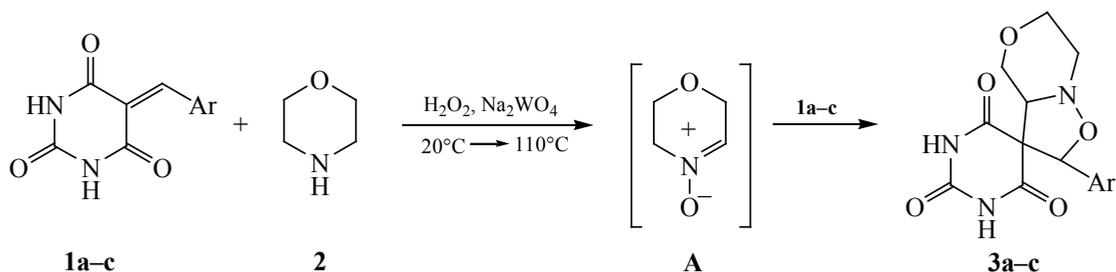
Установлено, что взаимодействие 5-(арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов **1a–c** с морфолином **2** в присутствии пероксида водорода и каталитических количеств вольфрамата натрия в среде толуола приводит к синтезу замещенных 2-арилтетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро[изо-

ксазол[3,2-*c*][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин]-2',4',6'(3'*H*)-трионов **3a–c** с выходом 25–28%. Дополнительно из реакционной смеси выделены исходные пиримидин-2,4,6-трионы **1a–c** с выходом 15–17% и неидентифицированные смолообразные вещества с выходом 40–43%.

Можно предположить, что в процессе взаимодействия морфолина **2** с пероксидом водорода в присутствии каталитических количеств вольфрамата натрия генерируется *N*-оксид морфолина **A** [2]. Последний, в результате реализации процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения к молекулам диполярофила **1a–c** стабилизируется в замещенные 2-арилтетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро[изоксазол[3,2-*c*][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин]-2',4',6'(3'*H*)-трионы **3a–c** (схема 1).

5-(Арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионы, имеющие в арильном кольце электроноакцепторные заместители, в реакциях с *N*-оксидом морфолина инертны.

Схема 1.



1, Ar = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b), 4-Me₂NC₆H₄ (c); 3, Ar = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b), 4-Me₂NC₆H₄ (c).

Структура полученных соединений **3a–c** установлена совокупным использованием методов ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии, а состав – данными элементного анализа. Картина ИК спектров циклоаддуктов **3a–c** характеризуется отсутствием полосы поглощения этеновой связи при 1625 см⁻¹, характерной для исходных пиримидин-2,4,6-трионов [3]. Параметры спектров ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют приписываемым структурам и близки спектрам модельных соединений ряда изоксазолидинов [4]. Так, в спектрах ЯМР ¹H фиксируются сигналы протонов атома углерода C⁴ изоксазолидинового цикла в области 3.32 м.д., отсутствующие в исходных соединениях. Спектры ЯМР ¹³C характеризуются появлением нового сигнала этого же атома углерода в диапазоне 65.4–65.8 м.д. В масс-спектрах синтезированных соединений **3a–c** кроме малоинтенсивных пиков молекулярных ионов и фрагментов [M – 1]⁺ зафиксированы пики ионов процесса диссоциативной ионизации, протекающей по типу «ретро-1,3-диполярного циклоприсоединения» по связям O¹–C² и C³–C⁴ изоксазолидинового кольца. В тоже время необходимо отметить, что в масс-спектрах целевых соединений кроме вышеперечисленных сигналов присутствует набор пиков ионов, которым возможно приписать несколько брутто-формул, что в итоге затрудняет более детальную интерпретацию масс-спектрограмм.

Таким образом, исследованная реакция 5-(арил-метилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов **1a–c** с морфолином **2** в присутствии пероксида водорода и вольфрамата натрия в результате реализации «one pot» процесса позволяет встраивать в базовую часть молекул соединений **1a–c** изоксазолидиновый и 1,4-оксазиновый циклы. Включение в структуру полученных сое-

динений изоксазолидинового цикла позволяет рассматривать их как в качестве потенциальных биологически активных соединений, проявляющих противотуберкулезную активность [5], так и синтонов для последующей функционализации по пиримидиновому циклу.

2-Арилтетрагидро-1'Н,2Н-спиро[изоксазол-[3,2-с][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин]-2',4',6'-(3'Н)-трионы 3a–c (общая методика). К энергично перемешиваемой при 20°C смеси 5 ммоль морфолина **2** и 10 ммоль 50%-го раствора пероксида водорода в 30 мл осушенного толуола добавляли 5 мг вольфрамата натрия, смесь перемешивали 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 5 ммоль соединений **1a–c** и смесь кипятили 5 ч. Растворитель упаривали под вакуумом, остаток подвергали хроматографированию на нисходящей стеклянной колонке (10×500 мм), заполненной активированным силикагелем марки Silicagel 100/400μ с использованием растворителей ряда Траппе. Элюент для соединений **3a–c** – этанол.

2-Фенилтетрагидро-1'Н,2Н-спиро-[изоксазол[3,2-с][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин]-2',4',6'-(3'Н)-трион (3a). Выход 0.396 г (25%), бесцветные кристаллы, т.пл. 245–249°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350 (NH), 1770, 1750 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.92–3.75 м (6H_{морф}, 3CH₂), 3.32 т (1H, C⁴H), 4.92 с (1H, C²H), 7.40–7.75 м (5H_{аром}, C₆H₅), 11.43 уш.с (1H, NH), 11.48 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 54.2–63.4 (C_{морф}), 65.8 (C⁴), 68.5 (C³), 84.1 (C²), 128.3–139.5 (C_{аром}), 161.4 (C^{2'a}), 162.5 (C^{4'a}), 164.7 (C^{6'a}). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 317 (8) [M]⁺, 316 (10) [M – 1]⁺, 216 (100), 101 (15). Найдено, %: С 56.62; Н 4.58; N 13.08. C₁₅H₁₅N₃O₅. Вычислено, %: С 56.78; Н 4.73; N 13.24. M 317.28.

2-(4-Метоксифенил)тетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро[изоксазол[3,2-*c*][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин]-2',4',6'(3'*H*)-трион (3b). Выход 0.468 г (27%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 240–244°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH), 1770, 1750 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.91–3.72 м (6H_{морф}, 3CH₂), 3.32 т (1H, C⁴H), 3.80 с (3H, CH₃O), 4.91 с (1H, C²H), 6.90–7.62 м (4H_{аром}, C₆H₄), 11.43 уш.с (1H, NH), 11.47 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54.1–63.4 (C_{морф}), 56.3 (CH₃O), 65.5 (C⁴), 68.3 (C³), 83.8 (C²), 114.2–158.6 (C_{аром}), 161.3 (C^{2'a}), 162.3 (C^{4'a}), 164.5 (C^{6'a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 (5) [M]⁺, 346 (8) [$M - 1$]⁺, 246 (100), 101 (10). Найдено, %: C 55.16; H 4.77; N 11.96. C₁₆H₁₇N₃O₆. Вычислено, %: C 55.33; H 4.90; N 12.10. M 347.30.

2-(4-Диметиламинофенил)тетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро[изоксазол[3,2-*c*][1,4]оксазин-3,5'-пиримидин]-2',4',6'(3'*H*)-трион (3c). Выход 0.506 г (28%), оранжевые кристаллы, т.пл. 252–257°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH), 1770, 1750 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.44 с (6H, 2CH₃N), 2.91–3.73 м (6H_{морф}, 3CH₂), 3.32 т (1H, C⁴H), 4.90 с (1H, C²H), 6.95–7.65 м (4H_{аром}, C₆H₄), 11.43 уш.с (1H, NH), 11.47 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.2 (CH₃N), 54.2–63.3 (C_{морф}), 65.4 (C⁴), 68.2 (C³), 83.6 (C²), 112.8–148.5 (C_{аром}), 161.2 (C^{2'a}), 162.2 (C^{4'a}), 164.4 (C^{6'a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 (6) [M]⁺, 359 (8) [$M - 1$]⁺, 259 (100), 101 (12). Найдено, %: C 56.49; H 5.40; N 15.41. C₁₇H₂₀N₄O₅. Вычислено, %: C 56.67; H 5.56; N 15.56. M 360.36.

5-(Арилметилен)-2,4,6-пиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-трионы **1a–c** получали по методике [6], пероксид водорода и вольфрамат натрия использовали марки «ХЧ» фирмы «ALDRICH». ИК спектры полученных веществ снимали на спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в таблетках KBr в интервале частот 4000–400 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance II 300 SF (Германия) с рабочей частотой соответственно

500 и 125 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектроскопические исследования проводили на приборе Finnigan SSQ-7000 (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ, температура испарения образцов 500–550°C. Ход реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали методом восходящей ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей ацетон–гексан, 2:3, проявление парами йода [7]. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA-3000 фирмы Euro Vector (Италия). Температуры разложения определены на приборе OptiMelt.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тырков А.Г., Юртаева Е.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1079–1083. [Tytkov A.G., Yurtaeva E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *52*, 978–982.] doi 10.1134/S1070428019070108
2. Sivik M.R., Edmondson S.D. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Hoboken: Wiley. **2008**, *3*. doi 10.1002/047084289x.rm216.pub2
3. Юртаева Е.А., Тырков А.Г. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 305–307. [Yurtaeva E.A., Tytkov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 289–291.] doi 10.1134/S1070428016020214
4. Padwa A., Koehler K.F., Rodriguez A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 282–288. doi 10.1021/jo00176a013
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2006**, 869.
6. Лужнова С.А., Тырков А.Г., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. *Хим.-фарм. ж.* **2018**, *52*, 18–21. [Luzhnova S.A., Tytkov A.G., Gabitova N.M., Yurtaeva E.A. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 506–509.] doi 10.1007/s11094-018-1849-7
7. Кирхнер Ю. *Тонкослойная хроматография*. М.: Мир, **1981**, *1*, 129, 218.

Reaction of 5-(Arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones with *N*-Oxide Morpholine

A. G. Tyrkov*

Astrakhan State University, 414000, Russia, Astrakhan, pl. Shaumyana 1

**e-mail: tyrkov@rambler.ru*

Received December 11, 2019; revised February 13, 2020; accepted February 18, 2020

The reaction of 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones with morpholine in the presence of hydrogen peroxide and catalytic amounts of sodium tungstate leads to the synthesis of 2-aryltetrahydro-1'*H*,2*H*-spiro(isoxazole[3,2-*c*][1,4]oxazine-3,5'-pyrimidine)-2',4',6'(3'*H*)-trions.

Keywords: 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones, *N*-oxide morpholine, reactions 1,3-dipolar cycloaddition, hydrogen peroxide, sodium tungstate, 2-aryltetrahydro-1'*H*,2*H*-spiro(isoxazole[3,2-*c*][1,4]oxazine-3,5'-pyrimidine)-2',4',6'(3'*H*)-trions