

МИНИСТЕРСТВО ОБЩЕГО И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

РГБ ОД

4 0 29 2000

ВИКРИЩУК Наталья Игоревна

Соли 2-галогеналкил-4-оксо-1,3-бензоксазиния и салициламиды как реагенты для
синтеза функциональнозамещенных азолов и азинов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ростов-на-Дону
2000

Работа выполнена на кафедре химии природных и высокомолекулярных соединений
Ростовского государственного университета.

Научные руководители: доктор химических наук, член-корреспондент РАН
ЖДАНОВ Ю.А.
доктор химических наук, академик
Академии медико-технических наук РФ
РЯБУХИН Ю.И.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
старший научный сотрудник НИИ ФХХ РГУ
КОМИССАРОВ В.Н.
кандидат химических наук, доцент РГСУ
КЛЕНКИН А.А.

Ведущая организация: Новочеркасский государственный технический университет

Защита диссертации состоится "3" мая 2000 года в "11" часов на заседании диссертационного Совета Д 063.52.03 по химическим наукам при Ростовском государственном университете (344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РГУ (г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 148).

Просим Вас принять участие в работе Совета или прислать свой отзыв на автореферат в двух экземплярах, с заверенной подписью и печатью, в адрес университета, ученому секретарю (344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7, Химический факультет).

Автореферат разослан "27" мая 2000 г.

Ученый секретарь Совета,
доктор химических наук, профессор



Садеков И.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Соли 4-оксо-1,3-оксазиния и их бензоаналоги, впервые полученные в нашей лаборатории, являются своеобразными представителями стабильных гетероциклических катионов. Систематическое исследование этого класса соединений направлено в первую очередь на их использование в качестве удобных многоплановых реагентов для синтеза труднодоступных органических соединений, прежде всего гетероциклического ряда. В связи с этим расширение синтетических возможностей солей 4-оксо-1,3-бензоксазиния путем создания их стабильных функциональнозамещенных производных и разработка на основе последних способов получения азотистых гетероциклов, имеющих активные группировки и способных к новым химическим превращениям, является актуальной задачей. В качестве функциональных были выбраны ω-галогеналкильные группы, способные к дальнейшим трансформациям в фармакофорные гидроксид-, амино- и алкилтиозаместители, а также в гетероалкильные группировки.

Особое место среди гетероциклов, образующихся из солей 4-оксо-1,3-оксазиния, занимают 4-оксопиримидины, являющиеся монокарбонильными аналогами природных азотистых оснований (урацила, тимина), входящих в состав нуклеозидов. Среди 4-оксопиримидинов найдены перспективные биологически активные вещества, в частности, разработан эффективный фармакологический препарат - анксиолитик с антидепрессивным действием - триметидон, поэтому получение и исследование возможностей новых функциональнозамещенных 4-оксопиримидинов представляется важной задачей.

Цель работы. Целью исследования являлась разработка методов синтеза солей 2-(галогеналкил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния и функциональнозамещенных 4-оксопиримидинов; изучение взаимодействия галогеналкилзамещенных солей 4-оксо-1,3-бензоксазиния с нуклеофильными реагентами и исследование превращений получающихся при этом соединений.

Научная новизна и практическая значимость. Разработаны методы синтеза неизвестных ранее солей 2-(галогеналкил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния и изучены их реакции с нуклеофилами, протекающие с раскрытием, расщеплением и рециклизацией гетерокольца, на основе чего предложены способы получения разнообразных функциональнозамещенных соединений, прежде всего 1,2,4-оксадиазолов, 1,2,4-триазолов и 1,3,5-триазинов, содержащих в своем составе о-гидроксифенильный заместитель. Наличие галогенметильной группы в синтезированных азаетероциклах позволило осуществить реакции с O-, S-, N-нуклеофилами и разработать методы синтеза новых функциональнозамещенных моно- и бис-гетероциклических соединений.

Исследована реакция конденсации 2-(бромметил)замещенного перхлората 4-оксо-1,3-бензоксазиния с бензальдегидом, протекающая с образованием α-бромстирилзамещенной соли. Обнаружена необычная трансформация с расширением цикла полученного α-бромстирилзамещенного перхлората под действием спиртовой щелочи с образованием бензоксазепиндиона.

Разработаны методы синтеза ω -галогеналкиламещенных имидов салициловой кислоты и на основе их реакций с нуклеософилами предложены способы получения ряда неизвестных ранее азотистых гетероциклов, содержащих фармакофорные группировки.

Исследованы реакции бромирования 2-алкил-4-оксопиримидинов. Впервые показана возможность осуществления реакции Манниха в ряду метилзамещенных 4-оксопиримидинов в варианте их взаимодействия с солями метиленимина и метилендиаминами.

Биологические испытания полученных соединений выявили транквилизирующее действие некоторых из синтезированных оксадиазолов и салициламидов. Установлено также, что 1-толил-2-морфолиноэтил-1,4-дигидро-4-оксопиримидин обладает психостимулирующей активностью, а транквилизирующее действие некоторых полученных триазинов сочетается с противогипоксической и анальгетической активностью. Биологический скрининг выявил наличие выраженной иммуностимулирующей активности у хлорида 2-морфолиноэтил-5-фенил-6-метил-4-оксопиримидиния.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на V Межвузовской конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 1992), II Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Волжский, 1996) и конференции по региональной научно-технической программе "Научные, технические, экономические и экологические проблемы г. Волжского" (1998).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в центральной печати, 2 - в межвузовских сборниках и 1 тезисы доклада.

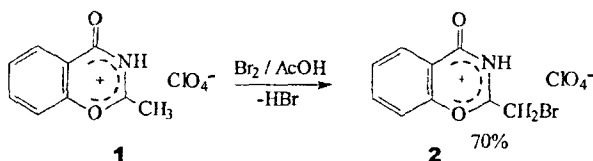
Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, трех глав и списка использованной литературы; содержит 11 таблиц и 13 рисунков. В первой главе дан обзор литературных сведений по превращениям 4-оксо-1,3-оксазинов, их бензоаналогов и азааналогов - 4-оксопиримидинов. Вторая глава содержит обсуждение полученных результатов; здесь же приведены результаты фармакологических испытаний полученных соединений. Третья глава - экспериментальная часть.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез солей 2-(ω -галогеналкил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния

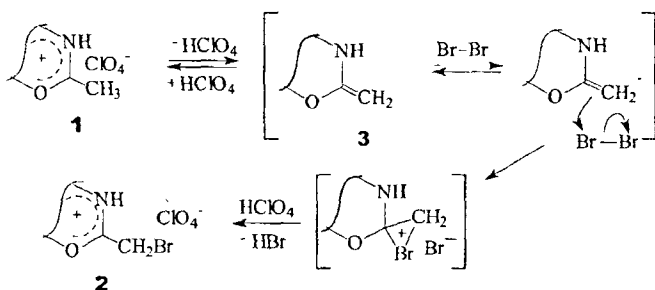
1.1. Бромирование перхлоратов 2-алкил-4-оксо-1,3-бензоксазиния. Гидролиз перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния

Разработан препаративный способ получения перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (2) при обработке перхлората 2-метил-4-оксо-1,3-бензоксазиния (1) бромом в ледяной уксусной кислоте.



Установлено, что в отличие от метилзамещенных солей пирилия и тио-пирилия, избыток брома не приводит к образованию дибромметильного производного перхлората (1), а также не наблюдается бромирования ароматического кольца.

Очевидно, ключевой стадией реакции является электрофильная атака бромом двойной связи находящегося в равновесии с исходным метильным катионом (1) метиленового основания (3).

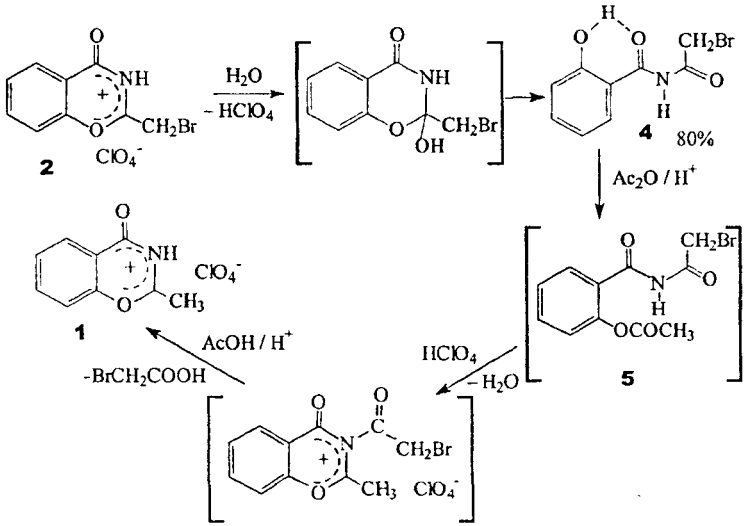


Возможность промежуточного образования метиленового основания (3) подтверждается данными дейтерообмена α -метиленовых протонов в солях 2-алкил-4-оксо-1,3-бензоксазиния в растворе CF_3COOD .

Установлено, что перхлорат 2-этил-4-оксо-1,3-бензоксазиния не подвергается бромированию ни при действии избытка брома, ни при кипячении реагентов в различных растворителях, что, возможно, связано с пространственным экранированием α -углеродного атома метильной группой.

Полученный перхлорат (2) при обработке водой количественно гидролизует до N-(бромацетил)салициламида (4), который, судя по ИК спектрам, аналогичен N-ацилсалициламидам, имеющим E, Z-строение с внутримолекулярной водородной связью в салициловом фрагменте.

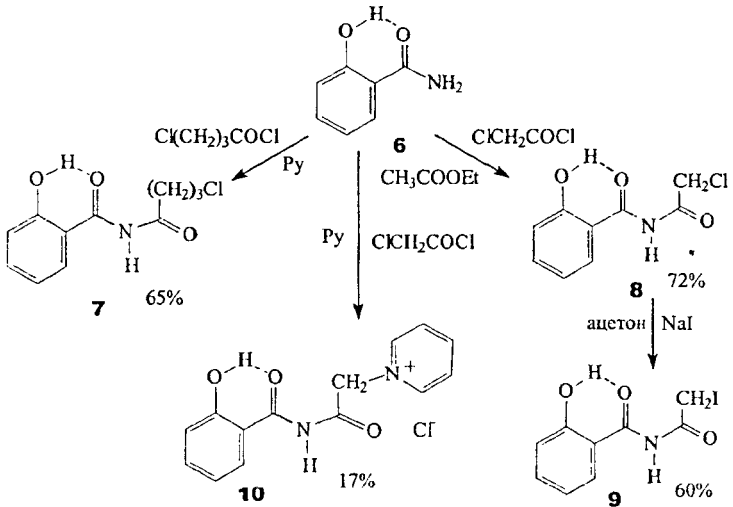
Примечательно, что попытки обратной кислотной гетероциклизации амида (4) в бромметилзамещенный перхлорат (2) оказались безуспешными. При проведении реакции в обычных для таких циклизаций условиях, добавлении к суспензии имида (4) в ледяной уксусной кислоте раствора 70% HClO_4 в уксусном ангидриде, происходит образование 2-метилзамещенного перхлората (1). Реакция, по-видимому, включает стадии O-ацетилирования фенольного гидроксила имида (4) с образованием O,N-диацильного салициламида (5), циклизация которого сопровождается N-деацелированием (отщеплением бромуксусной кислоты).



1.2. Кислотная гетероциклизация N-(ω-галогенацил)салициламидов

1.2.1. Синтез N-(ω-галогенацил)салициламидов

Соли 2-(галогенацил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния могут быть получены



кислотной гетероциклизацией предварительно синтезированных N-(ω -галогенацил)салициламидами.

N-(ω -Хлорбутирил)- и N-(хлорацетил)салициламиды (7, 8) получены при взаимодействии салициламида (6) с хлорангидридами хлоруксусной и γ -хлормасляной кислот.

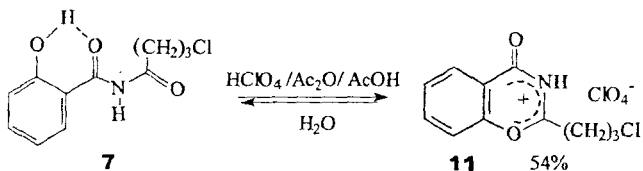
Ацилирование салициламида γ -хлорбутирилхлоридом происходит при кипячении эквимольных количеств реагентов в осушенном пиридине или в хлороформе с добавлением эквимольного количества пиридина. При ацилировании салициламида хлорацетилхлоридом в тех же условиях, вместо ожидаемого имида (8), был получен (судя по данным элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии) хлорид N-(α -пиридилийацетил)салициламида (10), т.е. в этих условиях ацилирование салициламида сопровождается N-алкилированием пиридина.

Имид (8) получен взаимодействием салициламида и хлорацетилхлорида в осушенном этилацетате.

При кипячении имида (8) в ацетоне с обезвоженным йодидом натрия атом хлора гладко замещается на йод по реакции Финкельштейна с образованием N-(йодацетил)салициламида (9).

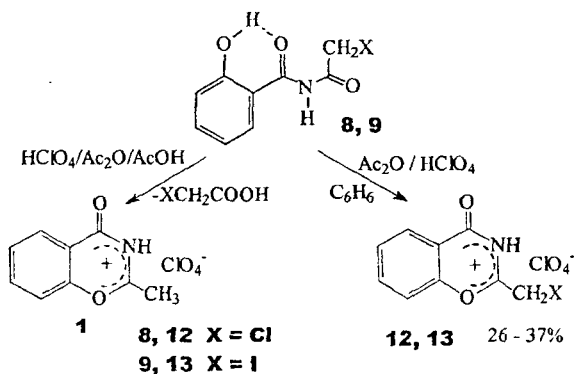
1.2.2. Циклизация N-(ω -галогенацил)салициламидами под действием хлорной кислоты

Перхлорат 2-(ω -хлорпропил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (11) получен при обработке суспензии имида (7) в ледяной уксусной кислоте раствором 70% HClO_4 в уксусном ангидриде.



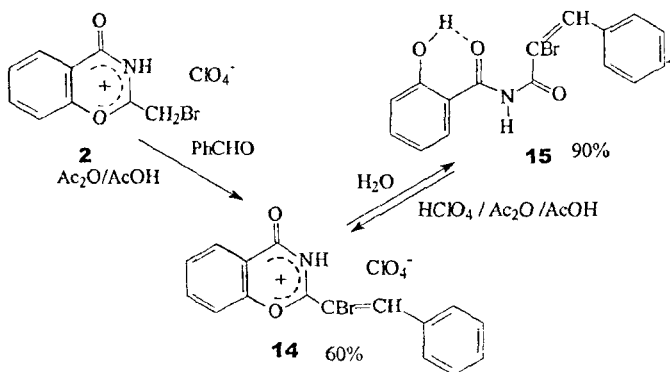
При суслеидировании соли (11) в воде происходит раскрытие оксазинового кольца с количественным образованием исходного имида (7).

Перхлораты 2-(хлорметил)- и 2-(йодметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (12, 13) подобно соли (11) не образуются, т.к. вследствие "переацилирования" салицилимидов (8, 9) под действием избытка уксусного ангидрида образуется перхлорат 2-метил-4-оксо-1,3-бензоксазиния (1), аналогично превращению 4 \rightarrow 5 \rightarrow 1 (см. раздел 1.1). Галогенметилзамещенные соли (12, 13) удалось получить только в осушенных бензоле или толуоле при обработке имидов (8, 9) эквимольными количествами 70% HClO_4 и уксусного ангидрида.

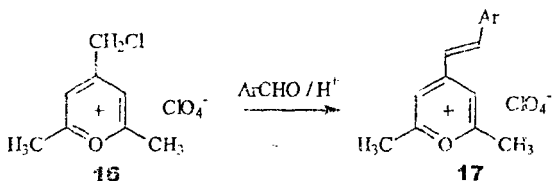


1.2.3. Синтез и гидролиз перхлората 2-(α -бромстирил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния

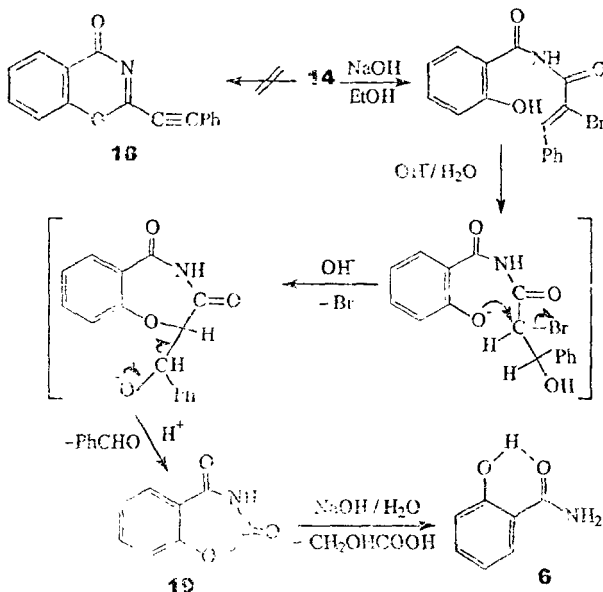
Конденсация кротонового типа перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (2) при взаимодействии с бензальдегидом происходит с сохранением атома брома и образованием перхлората 2-(α -бромстирил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (14).



Необходимо отметить, что в этой реакции соль (2) ведет себя отлично от галогенметилзамещенных солей пирилия. Описанная ранее (Дулenco и др., ЖОрХ, 1980) конденсация перхлората хлорметилпирилия (16) с бензальдегидом идет с отщеплением атома хлора и образованием производного стильбенового типа (17).



При обработке водой α -бромстирилзамещенной соли (14) происходит количественное образование *N*-салициламида 2-бром-3-фенилакриловой кислоты (15), взаимодействие которого с раствором 70% хлорной кислоты в уксусном ангидриде приводит к исходному перхлорату (14) без *N*-дезацилирования. Необычная рециклизация бромстирилзамещенной соли (14) происходит под действием спиртовой щелочи. При кипячении в течение нескольких минут в спирте с NaOH вместо образования 2-(β -фенил)этинил-4-окс-1,3-бензоксазина (18) неожиданно выделяется бензоксазинидон (19).



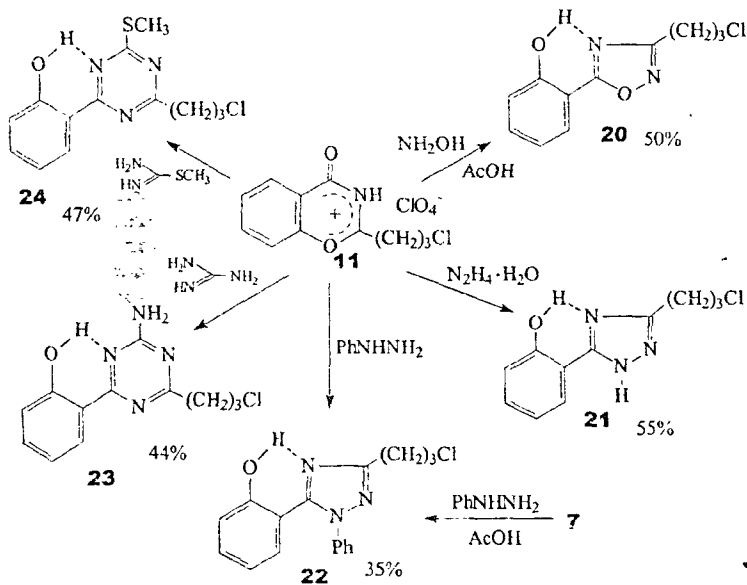
Представляется, что под действием щелочи происходит разрыв цикла и присоединение воды по Мехизму к α -бромсредельному виду. Внутримолекулярное замещение атома брома в фенолит-анионе и последующее ретроальдольное расщепление приводит к 3,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазину (19), состав и строение которого подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектров ионизированного вещества.

При кипячении в 5% водном растворе NaOH бензоксазпинидона (19) происходит его гидролитическое расщепление с образованием салициламида (6).

2. Рециклизации солей 2-(ω -галогеналкил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния в ω -галогеналкилзамещенные 1,2,4-оксадиазолы, 1,2,4-триазолы и 1,3,5-триазины

2.1. Взаимодействие перхлората 2-(γ -хлорпропил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния с 1,2- и 1,3-винуклеофилами (гидроксиламином, гидразинами, гуанидином и S-метилизоцианомочвиной)

Реакции перхлората (11) с 1,2- и 1,3-винуклеофилами, содержащими первичную аминогруппу, происходят по схеме ANRORC* аналогично солям 2-алкил(арил, стирил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния с первоначальной атакой аминогруппой положения 2 оксазинового цикла, без замещения атома хлора в хлорпропильном фрагменте.

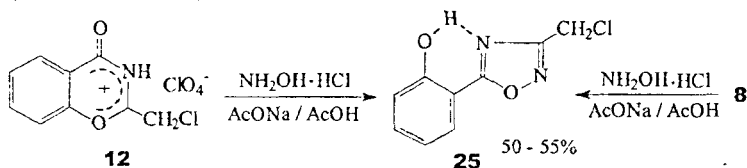


*ANRORC – от английского Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure, т.е. присоединение нуклеофила, раскрытие цикла и циклизация, протекающие последовательно.

Триазол (22) получен также по реакции Айнхорна-Брюннера из N-(ω-хлорпропил)салициламида (7). Полученные азолы (20-22) и азины (23, 24) содержат фармакофорную 3-хлорпропильную группу и являются потенциально биологически активными веществами.

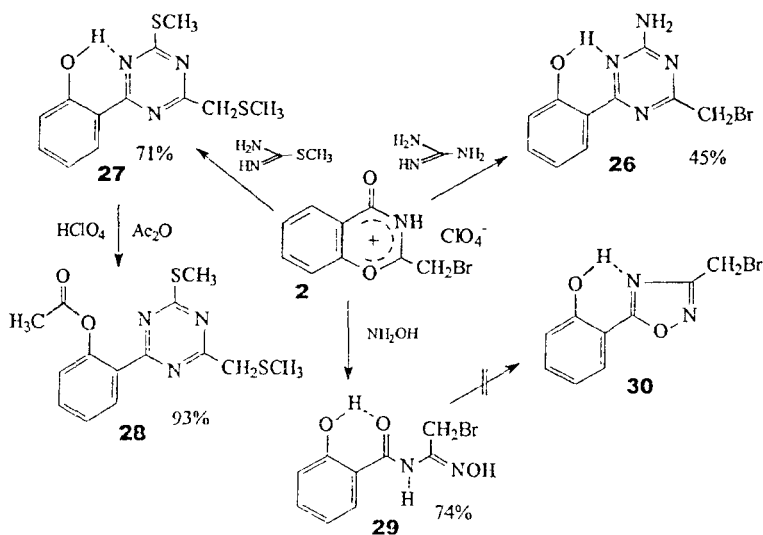
2.2. Взаимодействие перхлоратов 2-(галогенметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния с 1,2- и 1,3-винуклеофилами (гидроксиламинном, гуанидином и S-метилизотиомочевинной)

Перхлорат 2-(хлорметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (12) превращается под действием гидроксиламина в оксадиазол (25) аналогично 2-(γ-хлорпропил)замещенной соли (11).



Оксадиазол (25) был получен также кипячением в течение часа имида (8) в ледяной уксусной кислоте с солянокислым гидроксиламинном и безводным ацетатом натрия практически с таким же (~50%) выходом.

Реакционная способность 2-(бромметил)замещенного перхлората (2) заметно отличается от свойств 2-(ω-хлоралкил)замещенных солей (11, 12).

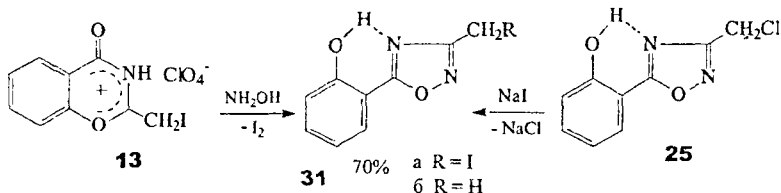


Рециклизации 2-(бромметил)замещенной соли (2) под действием 1,3-динуклеофилов (гуанидина и S-метилизотиомочевинь) удастся осуществить только при охлаждении реакционной смеси до 0 °С. При более высоких температурах происходит гидролитическое расщепление оксазинового цикла перхлората (2) до салициламида (5). Только при взаимодействии с гуанидином образуется ожидаемый бромметилзамещенный симм-триазин (26).

Рециклизация с образованием симм-триазина (27) происходит и под действием S-метилизотиомочевинь, однако она сопровождается заменой атома брома на S-метильную группу в результате деструкции неустойчивой в виде основания S-метилизотиомочевинь. Замещение подобного типа наблюдалось ранее (Немерюк и др., ХГС, 1991) при взаимодействии 5-нитро-6-хлорпиримидинов с S-метилизотиомочевинь. Триазин (27), состав и строение которого подтверждены масс-спектрометрически, ацетируется по фенольному гидроксилу уксусным ангидридом в присутствии HClO_4 как катализатора с образованием O-ацетата (28).

В отличие от реакции с 1,3-бинуклеофилами, при взаимодействии 2-(бромметил)замещенного перхлората (2) с гидросиламином рециклизации не происходит, а образуется N-салицил-N-гидроксиамидин (29), который не циклизуется в оксадиазол (30) и в более жестких условиях: ни при плавлении, ни в условиях кислотного-каталитического дегидратации в среде уксусного ангидрида, ни при кипячении в ледяной уксусной кислоте.

Взаимодействие 2-(йодметил)замещенного перхлората (13) с гидросиламином приводит, вместо ожидаемого йодметилоксадиазола (31а), к метилзамещенному оксадиазолу (31б). Поскольку эта реакция сопровождается интенсивным выделением паров йода, можно полагать, что восстановление йодметильной группы до метильной происходит под действием гидросиламина.



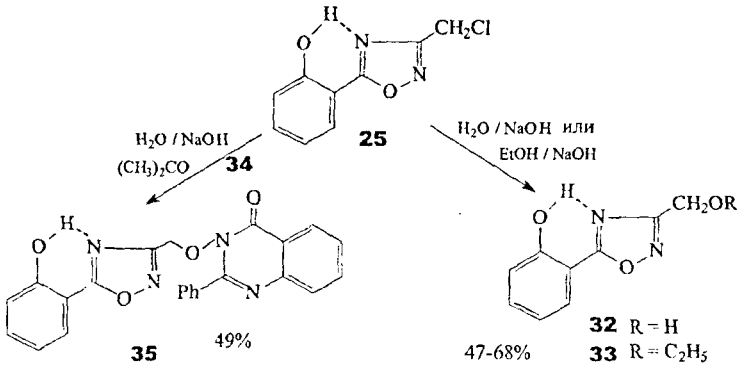
Оксадиазол (31а) получен по реакции Финкельштейна при взаимодействии оксадиазола (25) с NaI в ацетоне.

3. Реакции нуклеофильного замещения галогена в галогенметил-1,2,4-оксадиазолах и 1,3,5-триазилах

3.1. Реакции с O-нуклеофилами

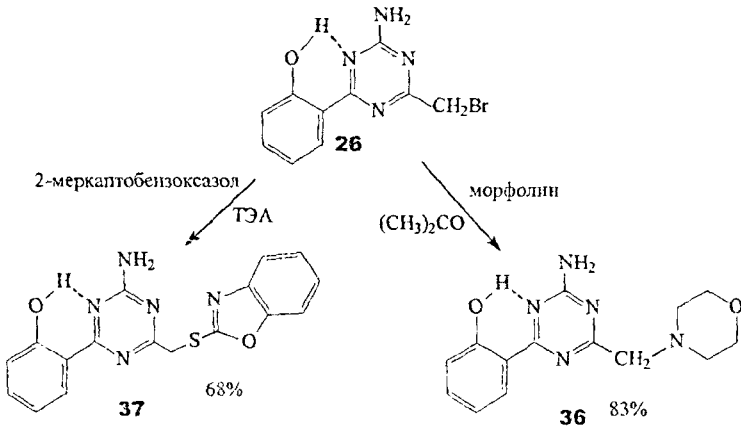
При действии водной или спиртовой щелочи на хлорметилоксадиазол (25) происходит замена хлор-атома на гидроксильную или этоксильную группу с образованием 3-гидокси- или 3-этоксиметил-1,2,4-оксадиазола (32) или (33).

Взаимодействие оксадиазола (25) с 2-фенил-3-гидрокси-4-оксохиназолином (34) в водном ацетоне в присутствии щелочи дает бис-гетероциклическое соединение (35), связанное оксиметилсеновой группой.



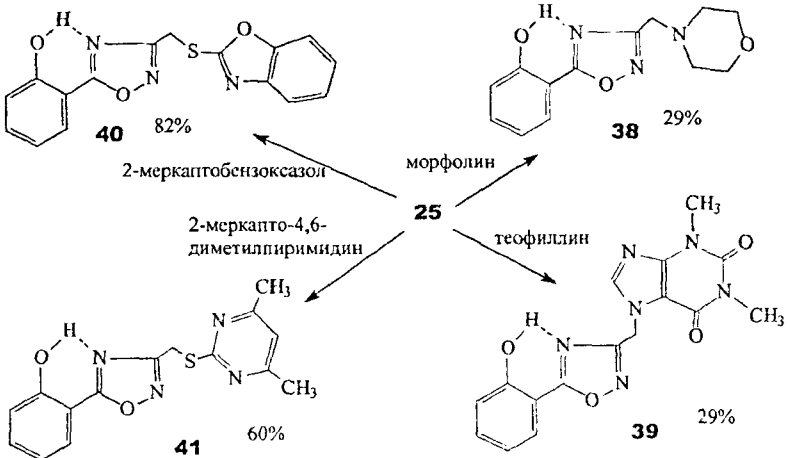
3.2. Реакции с N- и S-нуклеофилами

Бромметилзамещенный триазин (26) при кипячении в ацетоне с двукратным количеством морфолина или 2-меркаптобензоксазолом в присутствии триэтиламина дает бис-гетероциклы (36, 37), связанные группами CH_2 - и CH_2S .



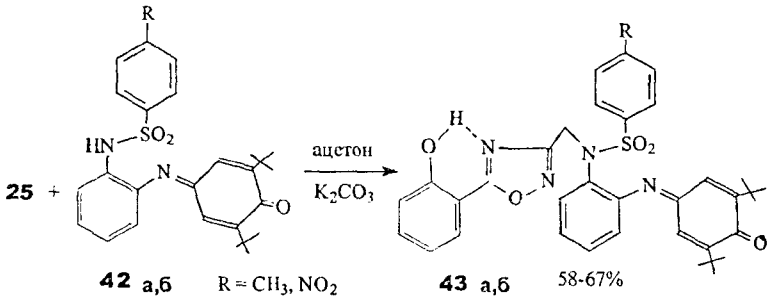
Для осуществления реакций оксадиазола (25) с морфолином, теофилином, 2-меркаптобензоксазолом и 2-меркапто-4,6-диметилпиримидином необходимо предварительно заменить атом хлора в хлорметильной группе на более активный

йод. Добавление NaI в реакционную смесь позволяет эффективно осуществить синтезы однократным методом.



Образующийся в качестве интермедиа 3-(йодметил)-1,2,4-оксадиазол (31a) является вполне устойчивым соединением и был выделен в специальном опыте (см. раздел 2.2). Рассматриваемые реакции осуществляются в присутствии триэтиламина (как основного агента) и приводят к бис-гетероциклам (38-41), связанным $-CH_2S-$ и $-CH_2-$ группами.

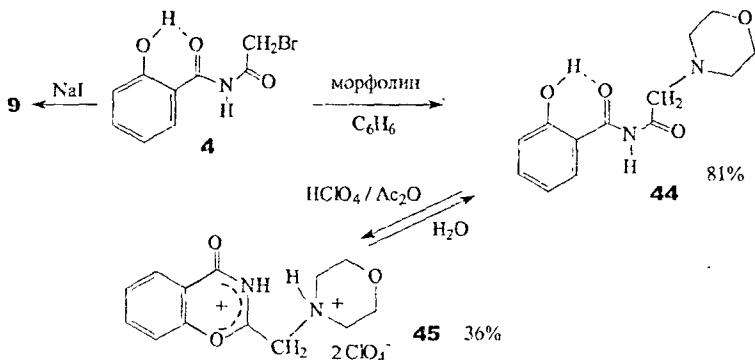
Взаимодействие оксадиазола (25) с о-индоанилинами (42а, б), как представителями сульфамидных N-нуклеофилов, осуществляется в присутствии свежепрокаленного поташа и приводит к соединениям (43а, б).



Таким образом, атом галогена в галогенметилазетероциклах типа (25) и (26) является достаточно активным и может быть замещен O-, N- и S-нуклеофилами различной природы, что позволяет синтезировать вещества с заранее заданными фармакофорными группировками.

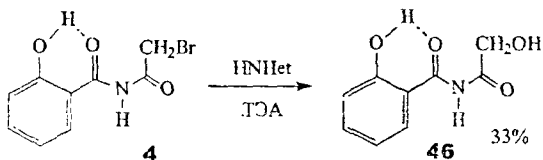
4. Реакции N-, O-, S-нуклеофильного замещения в N-(бромацетил)-салициламиде. Синтез бис-перхлората 2-(N-морфолино)метил-4-оксо-1,3-бензоксазиния

Полученный при гидролизе перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния (2) N-(бромацетил)салициламид (4) при нуклеофильном замещении атома брома приводит к имидам, способные циклизоваться в соответствующие функциональнозамещенные соли.

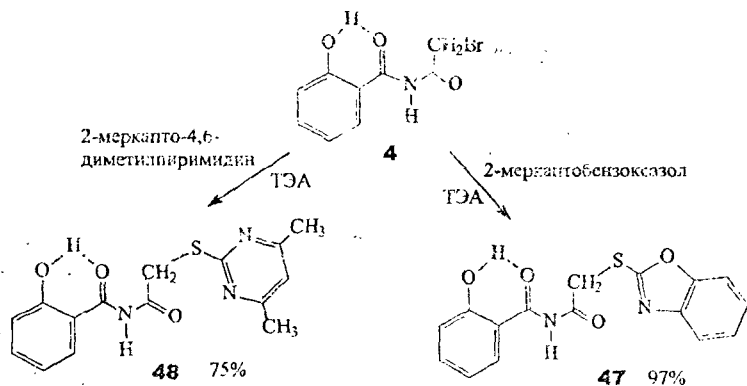


Реакция имида (4) с NaI приводит к N-(йодацетил)салициламиду (9), при кипячении имида (4) в бензоле с избытком морфолина получен N-(морфолиноацетил)салициламид (44), при обработке которого раствором 70% $HClO_4$ в уксусном ангидриде, независимо от молярного соотношения реагентов, образуется бисперхлорат (45), который в воде количественно превращается в исходный имид (44).

При попытках замещения брома в N-(бромацетил)салициламиде (4) под действием других N-нуклеофилов (теофиллин, бензоксазиндион) происходит гидролитическое расщепление связи C-Br с образованием N-(гидроксиацетил)салициламида (46).

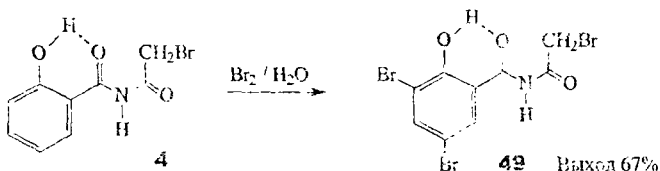


Аналогичное расщепление происходит и при действии на имид (4) N-галловой соли теофиллина, как более сильного нуклеофила. Напротив, при взаимодействии имида (4) с S-нуклеофилами (2-меркаптобензоксазолом и 2-меркапто-4,6-диметилпиримидином) достаточно гладко в ацетоне в присутствии триэтиламина происходит нуклеофильное замещение брома и образование S-гетерилпроизводных (47, 48).



5. Синтез и реакции N-(бромацетил)-3,5-дибромсалициламида с N-нуклеофилами:

N-(Бромацетил)салициламид (4) способен легко вступать в реакцию электрофильного бромирования по бензольному кольцу. Обработка имида (4) бромной водой приводит благодаря согласованной ориентации гидрокси- и имидной групп к N-(бромацетил)-3,5-дибромсалициламиду (49).

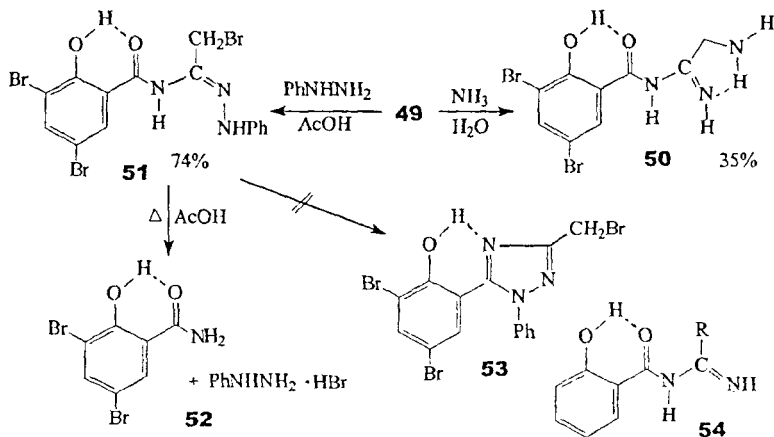


Введение двух атомов брома в бензольное кольцо существенно влияет на реакционную способность салициламида. При суспендировании соединения (49) в водном аммиаке происходит параллельно замещение атома брома на аминогруппу и конденсация одной из C=O групп с аммиаком с образованием N-(3,5-дибромсалицил)амида азинуклеусовой кислоты (50), строение которого подтверждено масс-спектральными данными.

Салициламидин (50), в противоположность ранее получаемым из солей 4-оксо-1,3-бензотриазина N-салициламидинам (54), является вполне устойчивым соединением, вероятно, за счет стабилизации ионизированной внутримолекулярной водородной связью.

Взаимодействие имида (4) с фенилгидразом в щелочной кислой среде при 20 °С ведет к количественному образованию N-(3,5-дибромсалицил)-N-фениламидразону бромуксусной кислоты (51) без замещения атома брома в

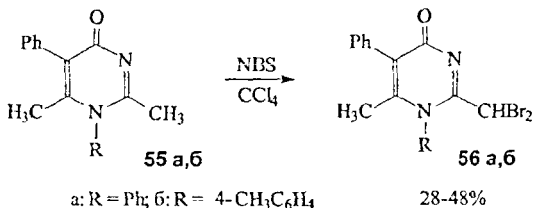
бромметильном фрагменте. При проведении реакции при кипячении образования триазола (53) не происходит, а идет ацидолизная деструкция амидразона (51) с выделением 3,5-дибромсалициламида (52) и гидробромида фенилгидразина.



6. Реакции 1,4-дигидро-4-оксопиримидинов - азааналогов 4-оксо-1,3-оксазинов по мезо-метильной группе

6.1. Бромирование

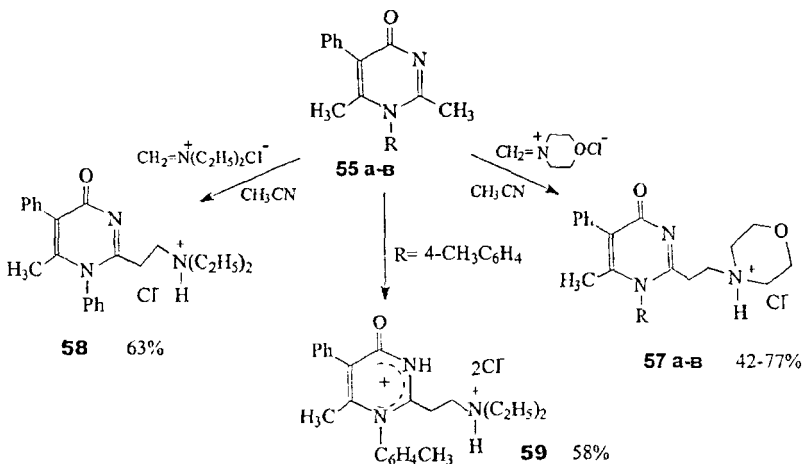
Исследована возможность осуществления различных по механизму реакций бромирования мезо-метильной группы 2,6-диметил-5-фенил-1-фенил(п-толил)-1,4-дигидро-4-оксопиримидинов. Показано при помощи ТСХ (Al_2O_3 , хлороформ), что при бромировании бромом в ледяной уксусной кислоте, происходящим, вероятно, по ионному механизму, образуется трудноразделимая смесь продуктов. Напротив, осуществляемое, очевидно, по радикальному механизму бромирование пиримидинов (55 а, б) N-бромсукцинимидом в тетрахлорметане приводит к дибромпроизводным (56 а, б).



Полученные 2-дибромметил-1,4-дигидро-4-оксопиримидины (56) неожиданно оказались индифферентными веществами, не вступающими в реакции О- и N-нуклеофильного замещения ни с морфолином, ни со спиртовой щелочью.

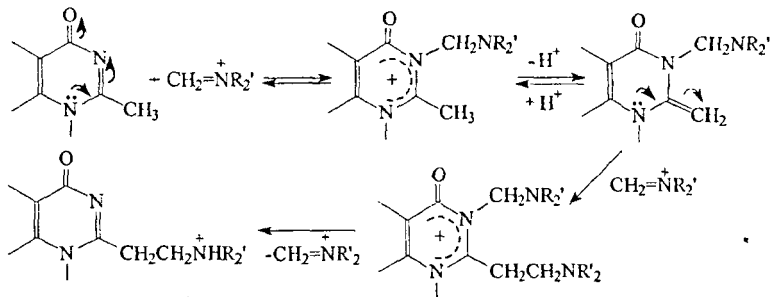
6.2. Аминометилирование

Наличие СН-активной мезо-метильной группы в 1,4-дигидро-4-оксопиримидинах (55 а-в) позволило осуществить аминометилирование по модифицированной реакции Манниха взаимодействием с предварительно синтезированными солями иминия.



a: R = C₆H₅; б: R = 4-CH₃C₆H₄; в: R = CH₃

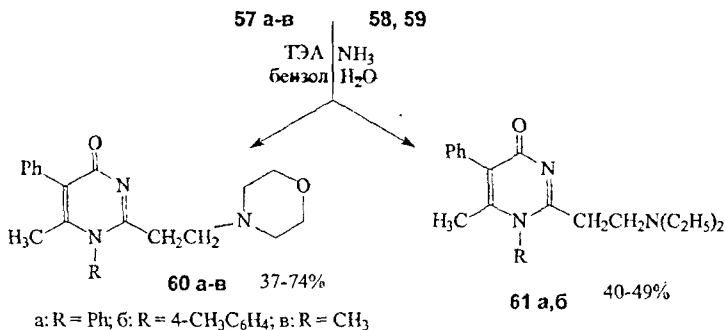
Вероятно, эти реакции осуществляются по следующей схеме:



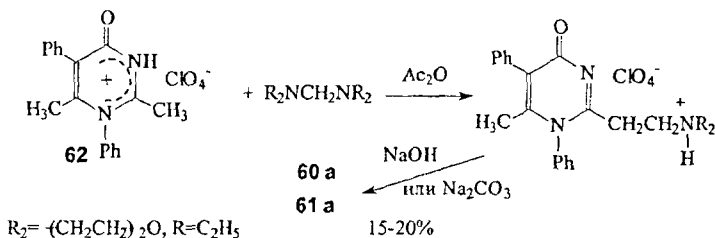
Происходит активирование солью иминия 4-оксопиримидина - превращение его в катион 4-оксопиримидиния со значительно более СН-активной мезо-метильной группой.

Необходимо отметить, что в реакции 4-оксопиримидина (55 б) с диэтилиминомтиленхлоридом, как следует из данных элементного анализа и ЯМР ^1H спектроскопии, образуется дигидрохлорид (59).

При депротонировании полученных моногидрохлоридов (57 а-в), (58) и дигидрохлорида (59) триэтиламином в бензоле или водным аммиаком получены ω -аминоэтилпиримидоны (60 а-в) и (61 а, б).



Аминометилирование пиримидонов осуществлено и другим способом, через активирование их путем протонирования. Перхлорат 2-метил-4-оксопиримидиния (62) взаимодействует с метилен-бис-аминами в уксусном ангидриде с образованием смесей солевых продуктов. При обработке этих смесей растворами щелочи или соды выделяются аминоэтилпиримидоны (60 а) и (61 а) в индивидуальном виде.



Выходы диалкиламиноэтилпиримидонов-4 (60 а) и (61 а) оказались в этой реакции, однако, ниже, чем при взаимодействии с хлоридами иминия, что, очевидно, связано с меньшей реакционной способностью метилен-бис-аминов по сравнению с хлоридами иминия.

7. Фармакологическая активность полученных соединений

В результате фармакологических испытаний синтезированных веществ, которые проводились в химико-фармацевтической лаборатории НИИ ФОХ РГУ, Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовской государственной

медицинской академии и Пятигорской фармацевтической академии под руководством кандидата мед. наук М.И. Хайтина, доктора биол. наук Б.В. Страдомского и кандидата фарм. наук Г.С. Гутеневой выявлено транквилизирующее действие некоторых из синтезированных оксадиазолов, салициламидов и 2-морфолино-1-толил-4-оксопиримидина. Установлено также, что некоторые из полученных триазинов обладают транквилизирующим действием, приближающимся к одному из наиболее эффективных транквилизаторов - диазепаму и менее токсичны, а также противогипоксическим действием, практически не уступающим γ -оксипропионату натрия. Кроме того, противогипоксическое действие этих веществ сочетается с обезболивающим эффектом, не уступающим по выраженности анальгетику фентанилу. Биологический скрининг подтвердил прогнозируемую иммунотропную активность гидрохлорида 1-фенил-2-морфолиноэтил-4-оксопиримидина, которое оказывает влияние на формирование первичного иммунного ответа как по клеточному, так и по гуморальному типу. Стимулирующее влияние на процессы антителогенеза проявляется в увеличении количества антителообразующих клеток в селезенке мышей на 44,1%.

Выводы

1. Разработаны способы получения солей 2-(ω -галогеналкил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния бромированием перхлората 2-метил-4-оксо-1,3-бензоксазиния и кислотной гетероциклизацией N-(ω -галогенацил)амидов салициловой кислоты.
Установлено, что N-(морфолиноацетил)салициламид образует 2-(морфолинометил)замещенный бис-перхлорат 4-оксо-1,3-бензоксазиния.
2. Осуществлена конденсация кротонового типа бромметилзамещенного перхлората 4-оксо-1,3-бензоксазиния с бензальдегидом, приводящая к бромстирилзамещенной соли, т.е. в отличие от хлорметилзамещенных солей пирилия реакция идет с сохранением атома галогена.
3. Обнаружена необычная трансформация с расширением цикла бромстирилзамещенного перхлората 4-оксо-1,3-бензоксазиния под действием спиртовой щелочи, приводящая к бензоксазепиндиону.
4. Разработаны методы синтеза N-(ω -галогенацил)амидов салициловой кислоты ацилированием салициламида хлорангидридами ω -галогеналкилзамещенных кислот, гидролизом солей 2-(ω -галогеналкил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния и замной атомов хлора и брома на йод в N-(ω -галогенацил)-салициламидах.
5. N-(Бромацетил)салициламид, продукт гидролиза перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния, вступает в реакции замещения атома брома при взаимодействии с морфолином и S-нуклеофилами, а под действием гетероциклических N-нуклеофилов подвергается гидролитическому расщеплению по связи C-Br. На основе этого разработаны способы получения соответствующих гетерилсалициламидов и N-(гидроксиацетил)салициламида.

6. Изучены рециклизации 2-(ω -галогеналкил)замещенных солей 4-оксо-1,3-бензоксазиния под действием 1,2- и 1,3-динуклеофилов (гидразин-гидрата, фенилгидразина, гидроксилamina, гуанидина, S-метилизотиомочевины), на основе чего:
 - а) разработаны способы получения ω -галогеналкилзамещенных 1,2,4-оксадиазолов, 1,2,4-триазолов и 1,3,5-триазинов;
 - б) установлено, что рециклизация перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния под действием S-метилизотиомочевины сопровождается замещением атома брома на S-метильную группу; реакция этой соли с гидроксилaminом дает открытоцепной продукт - N-салициламидоксим бромуксусной кислоты.
7. На основе замещения атомов галогена в галогенметил-1,2,4-оксадиазолах и 1,3,5-триазилах при взаимодействии с O-, N- и S-нуклеофилами разработаны способы получения оксадиазолов и триазинов, содержащих функциональные группировки: CH_2I , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, CH_2NAlk_2 , CH_2SHet , CH_2ONet , CH_2N -остаток гетероцикла.
Разработаны способы N-алкилирования хлорметилзамещенным оксадиазолом сульфамидных o-индоанилинов.
8. На основе полученного при бромировании N-(бромметил)салициламида в бензольное кольцо 3,5-дибромпроизводного при взаимодействии с фенилгидразином и водным аммиаком разработаны способы получения амидразона и N-салициламидина.
9. Предложен способ бромирования по мезо-метильной группе 4-оксопиримидинов N-бромсукцинимидом с образованием дибромпроизводных.
10. Разработаны способы аминометилирования по мезо-метильной группе 4-оксопиримидинов и их солей в варианте модифицированной реакции Манниха.
11. В результате фармакологических испытаний установлено, что некоторые из синтезированных 1,2,4-оксадиазолов, 1,3,5-триазинов, салициламидов и пиримидинов проявляют транквилизирующие, антигипоксические, психостимулирующие, анаболизирующие свойства. Биологический скрининг выявил также высокую иммуностимулирующую активность гидрохлорида 1-фенил-2-морфолиноэтил-4-оксопиримидиния.

Основное содержание диссертаций отражено в следующих работах:

1. Викришук Н.И., Корольченко Г.А., Суздаев К.Ф., Рябухин Ю.И. – Соли 2-галогеналкил-4-оксо-1,3-бензоксазиния. – В сб.: Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Изд-во Саратов. ун-та, 1992, ч. 1, с. 91.
2. Викришук Н.И., Суздаев К.Ф., Корольченко Г.А., Рябухин Ю.И. – Бромирование перхлоратов 2-алкил-4-оксо-1,3-бензоксазиния. – ЖОРХ, 1993, Т. 29, Вып.11, с. 2326-2327.
3. Викришук Н.И., Суздаев К.Ф., Корольченко Г.А., Рябухин Ю.И. – Синтез производных 1,2,4-оксадиазола, 1,2,4-триазола и 1,3,5-триазина. – Хим.-фарм. журнал, 1995, Т. 29, N 7, с. 30-31.

4. Викрищук Н.И., Суздальев К.Ф., Рябухин Ю.И. – Синтез и свойства перхлоратов 2-галогенметил-4-оксо-1,3-бензоксазиния. - Межвузовский сборник научных трудов, 1996, Волжский, с. 234-235.
5. Викрищук Н.И., Суздальев К.Ф., Рябухин Ю.И., Жданов Ю.А. – Свойства перхлората 2-(бромметил)-4-оксо-1,3-бензоксазиния и его производных. - ЖОрХ, 1998, Т. 34, Вып. 4, с. 599-603.
6. Рябухин Ю.И., Викрищук Н.И. – Реакция мезо-метильной группы 4-оксопиримидинов. – Тезисы докл. конференции по региональной научно-технической программе “Научные, технические, экономические и экологические проблемы г. Волжского”. – Волжский: ВолжскИСИ ВолГАСА, 1998, с. 94-95.