

Гетероциклы с мостиковым атомом азота

Сообщение 17.* Рециклизации перхлората 2,3,5,7-тетраметилоксазоло[3,2-*a*]пиримидиния под действием простейших нуклеофилов

Е. В. Бабаев,* В. Л. Алифанов

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Российская Федерация, 119992 Москва, Ленинские горы, 1.
Факс: (495) 939 3020. E-mail: babaev@org.chem.msu.ru

Перхлорат 2,3,5,7-тетраметилоксазоло[3,2-*a*]пиримидиния под действием едкого натра, этилата натрия или пирролидина подвергается неизвестной ранее рециклизации с образованием 1-замещенных пирроло[1,2-*c*]пиримидинов. Рециклизация исследуемой соли под действием аммиака приводит к 2,3,5,7-тетраметилимидазо[1,2-*a*]пиримидину.

Ключевые слова: рециклизация, пиримидин, оксазол, пиррол, азаиндолизин.

Известно^{2,3}, что соли оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния **1a** в реакциях со вторичными аминами подвергаются раскрытию пиридинового цикла (схема 1, путь *a*). Недавно нами найдено⁴, что соли **2a** (аза-аналоги солей **1a**) подвергаются аналогичному раскрытию шестичленного фрагмента с полным расщеплением пиримидинового цикла (схема 1, путь *b*).

подвергаются раскрытию оксазольного цикла с последующей его рециклизацией в пиррольный и образованием неизвестного подкласса 5-аминоиндолизинов **3** (схема 1, путь *c*)^{2,5,6}. Недавно этот синтетический подход был опробован в фармацевтических лабораториях для синтеза комбинаторных библиотек этого труднодоступного подкласса индолизинов⁷. В реакции солей **1b** с аммиаком происходит трансформация оксазольного фрагмента в имидазольный с образованием производных имидазо[3,2-*a*]пиримидинов **4** (схема 1, путь *d*)⁸. (Аналогичная рециклизация наблюдалась⁹ и для солей **1a**.) Как видно, направление трансформации оксазоло[3,2-*a*]пиримидиновых (**1**) и оксазоло[3,2-*a*]пиримидиновых солей (**2**) зависит как от природы нуклеофила, так и от наличия метильной группы в положении 5. Невьясненным остается направление реакций с нуклеофилами для солей **5**, являющихся аза-аналогами солей **1b** и гомологами солей **2a**. Решение этой проблемы составило предмет настоящей работы. В литературе¹⁰ описан синтез солей **5a** (R = Me) и **5b** (R = Ph) конденсацией 4,5-дизамещенных 2-аминоксазолов с ацетил-ацетоном, однако их реакционная способность не изучалась.

Нами осуществлен синтез перхлората **5a** по описанной методике¹⁰ и исследованы его реакции со щелочью, этилатом натрия, пирролидином и аммиаком (схема 2).

Оказалось, что соль **5a** реагирует с водным раствором гидроксида натрия при комнатной температуре с образованием нового ковалентно-построенного соединения. Из данных элементного анализа и масс-спектра следует, что состав полученного соединения отвечает составу соли **5a** за вычетом молекулы HClO₄. В спектре ЯМР ¹H полученного продукта (по сравнению со спектром **5a**) отсутствует сигнал одной из метильных групп и вместо одного ароматического синглета пиримидиниевого кольца (при 7.8 м.д.) наблюдаются три синглета (при 5.70, 5.79 и 10.11 м.д.).

Гомологи солей **1a** — соединения **1b** — реагируют иным образом и под действием вторичных аминов

* Сообщение см. лит.¹

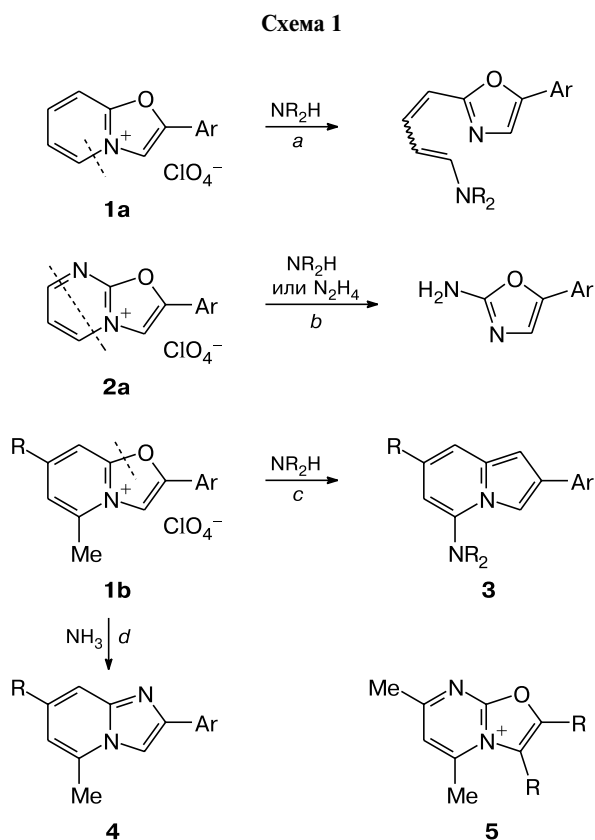
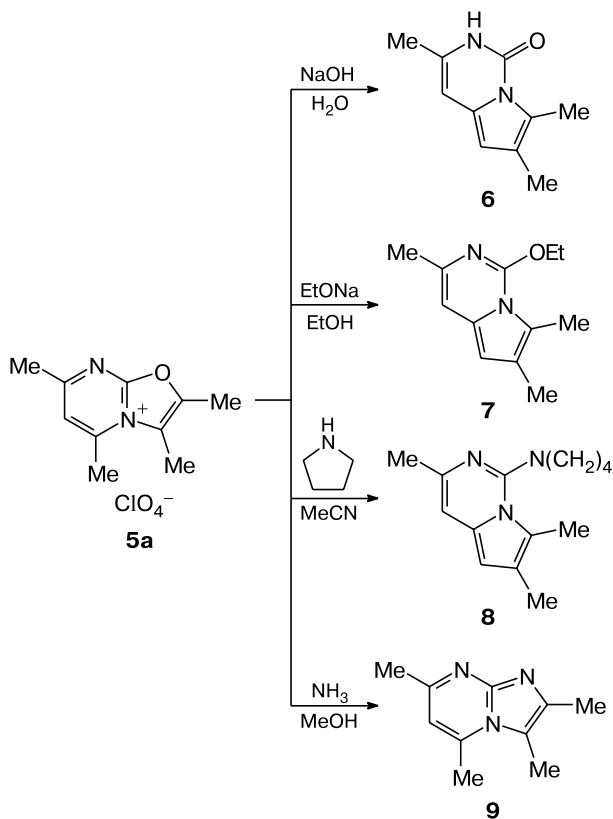


Схема 2



В спектре ЯМР ¹³C также исчезает сигнал одной из метильных групп и вместо шести сигналов в ароматической области появляются семь. Совокупность этих

Схема 3

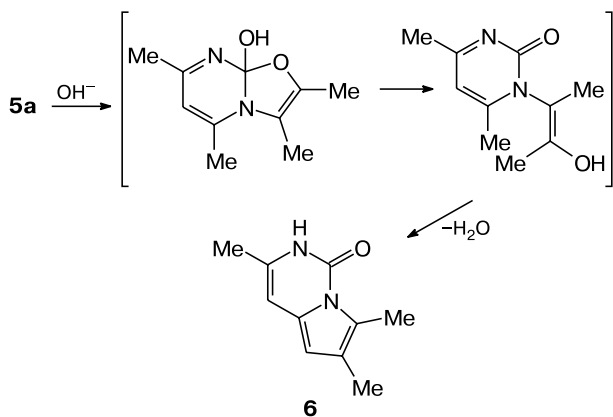
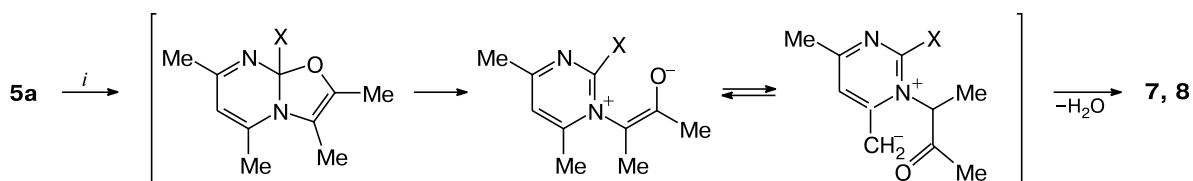


Схема 4



i. NR₂H или RO⁻.
X = NR₂, RO⁻

данных однозначно свидетельствует о трансформации оксазольного кольца в пиррольное и образовании 3,6,7-триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидин-1(2*H*)-она (6). (Отметим, что для единственного описанного в литературе¹¹ представителя класса пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1-онов был доказан амидный тип таутомерии.) Мы предполагаем, что данная перегруппировка протекает по ANRORC-механизму (схема 3).

Реакции перхлората 5a с этилатом натрия и пирролидином также привели к образованию новых веществ. Из данных элементного анализа и масс-спектров следует, что молекулярные массы полученных соединений 7 и 8 отвечают следующим формулам:

$$M(7) = M(5a) - M(\text{ClO}_4) - M(\text{H}_2\text{O}) + M(\text{OEt}),$$

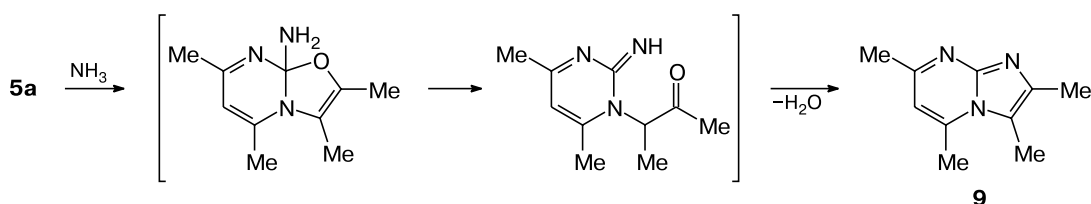
$$M(8) = M(5a) - M(\text{ClO}_4) - M(\text{H}_2\text{O}) + M(\text{N}(\text{CH}_2)_4)$$

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C полученных продуктов по сравнению со спектрами исходной соли 5a отсутствует сигнал одной метильной группы и появляются сигналы вошедшей этоксигруппы или фрагмента пирролидина. В спектрах ЯМР ¹H появляется новый синглет при 5.9 м.д., а единственный слабополюный синглет пиримидинового цикла соли 5a смещается в сильное поле (в область 6.4–6.5 м.д.). Из этого следует, что (как и в реакции со щелочью) при взаимодействии соли 5a с алколюлятом и вторичным амином реализуется механизм раскрытия оксазольного цикла и замыкания нового пиррольного кольца. Реакция сопровождается входением спиртового остатка (амин) и потерей молекулы воды на стадии циклоконденсации. Продуктами рециклизации, следовательно, являются 1-этокси(пирролидино)замещенные пирроло[1,2-*c*]пиримидины 7 и 8 (схема 4).

Полученные вещества дают положительную пробу Эрлиха (цветной тест на наличие конденсированных пирролов¹²).

В реакции соли 5a с аммиаком образуется вещество, в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C которого наблюдалось сохранение всех сигналов, наблюдавшихся в спектрах исходной соли 5a, с одновременным общим сильнополюным сдвигом. Полученное вещество по физическим свойствам совпадает с описанным в литературе¹³ 2,3,5,7-тетраметилимидазо[1,2-*a*]пиримидином (9). Мы предполагаем, что рециклизация в этом случае происходит с участием вошедшей аминной группы (схема 5).

Схема 5



Таким образом, на примере превращений соли **5a** впервые установлено, что катионы 5-метилоксазола[3,2-*a*]пиримидиния **5** реагируют с нуклеофилами с раскрытием и трансформацией оксазольного, а не пиримидинового фрагмента, образуя в результате ранее неизвестной рециклизации труднодоступные азаиндолизины **6–8**. Такой тип реакционной способности конденсированных пиримидинов **5** отличен от поведения низших гомологов **2a** и напоминает конверсию солей **1b** пиридинового ряда.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker AC 400» (^1H , 350 МГц, ^{13}C , 100 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги измерены в шкале δ , внутренний стандарт — SiMe_4 . Масс-спектры получены на приборе «Kratos MS-30» (ЭУ, 70 эВ). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Silufol F₂₅₄ («Merck»); вещества проявляли при УФ-облучении (длины волн 254 и 365 нм).

4,5-Диметил-2-аминооксазол синтезирован из цианамиды и ацетоина по известной методике¹⁴. Перхлорат 2,3,5,7-тетраметилоксазола[3,2-*a*]пиримидиния (**5a**) синтезирован конденсацией 4,5-диметил-2-аминооксазола с ацетилацетоном по описанной методике¹⁰. Выход 60%, т.пл. 227–228 °С (спирт) (ср. лит.¹⁰: 227–228 °С). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 2.59 (с, 3 H, C(7)H₃); 2.72 (с, 3 H, C(3)H₃); 2.77 (с, 3 H, C(2)H₃); 3.06 (с, 3 H, C(5)H₃); 7.80 (с, 1 H, H(6)). Спектр ЯМР ^{13}C (м.д.): 9.8; 10.0; 18.6; 24.3; 118.9; 121.3; 146.7; 153.1; 153.9; 172.4.

3,6,7-Триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидин-1(2H)-он (6). К 2.765 г (0.01 моля) соли **5a** прилили 100 мл 20%-ного раствора NaOH и перемешивали при комнатной температуре 5 ч, затем выдерживали 16 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из этанола. Получили 1.58 г соединения **6**. Выход 90%, т.пл. 179–181 °С. Найдено (%): C, 67.93; H, 6.88; N, 15.68. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): C, 68.16; H, 6.86; N, 15.90. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.99, 2.02 (оба с, по 3 H, C(6)Me, C(7)Me); 2.55 (с, 3 H, C(3)H₃); 5.70 (с, 1 H, H(5)); 5.79 (с, 1 H, H(4)); 10.11 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 10.9; 12.2; 17.6; 96.2; 102.5; 120.7; 121.4; 130.1; 130.7; 148.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 176 [$\text{M}]^+$ (100%).

3,6,7-Триметил-1-этоксипирроло[1,2-*c*]пиримидин (7). В 100 мл абсолютного этанола при охлаждении растворили 0.05 моля Na. Полученный раствор алкоголята нагрели до 50 °С и прибавили 2.765 г (0.01 моля) соли оксазола[3,2-*a*]пиримидиния **5a**. Реакционную смесь кипятили 3 ч, охладили, спирт упарили, остаток вылили в воду. Образовавшийся осадок промыли водой, высушили и перекристаллизовали из эфира. Выделили 1.63 г (80%) соединения **7**, т.пл. 38–40 °С. Найдено (%): C, 70.04; H, 7.60; N, 13.39. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): C, 70.56; H, 7.89; N, 13.71.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.45 (к, 3 H, C(3)H₃, $J = 7.1$ Гц); 2.10 (с, 3 H, C(7)H₃); 2.17 (с, 3 H, C(6)H₃); 2.56 (с, 3 H, C(3)H₃); 4.49 (т, 2 H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц); 5.85 (с, 1 H, H(5)); 6.42 (с, 1 H, H(4)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 11.5; 12.5; 14.0; 22.5; 63.2; 99.6; 103.7; 116.5; 122.5; 133.2; 138.0; 147.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 204 [$\text{M}]^+$ (54%), 175 (100%).

1-(Пирролидино)-3,6,7-триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидин (8). Суспендировали 2.765 г (0.01 моля) перхлората **5a** в 50 мл абсолютного ацетонитрила, раствор нагрели до 50 °С, добавили 0.05 моля пирролидина и кипятили 4 ч. Смесь охладили, ацетонитрил упарили, а образовавшееся коричневое масло растворили в воде и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Экстракт высушили над Na_2SO_4 и упарили; остаток растворили в хлороформе и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — хлороформ), собирая первую фракцию. Получили соединение **8** в виде желтого масла. Выход 0.92 г (40%). Найдено (%): C, 73.22; H, 8.37; N, 18.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3$. Вычислено (%): C, 73.33; H, 8.35; N, 18.32. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.91 (м, 4 H, (CH₂)₂); 2.13 (с, 3 H, C(7)H₃); 2.18 (с, 3 H, C(6)H₃); 2.59 (с, 3 H, C(3)H₃); 3.29 (м, 4 H, N(CH₂)₂); 5.91 (с, 1 H, H(5)); 6.50 (с, 1 H, H(4)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 11.5; 11.7; 22.4; 23.4; 50.2; 99.2; 104.9; 116.5; 123.8; 134.0; 137.4; 148.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 229 [$\text{M}]^+$ (100%).

2,3,5,7-Тетраметилимидazo[1,2-*a*]пиримидин (9). К 100 мл 4 M раствора аммиака в метаноле прибавили 2.765 г (0.01 моля) перхлората **5a**, перемешивали 12 ч, затем кипятили 2 ч. Метанол упарили, остаток обработали водой, образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из спирта. Выделили 1.5 г соединения **9**, выход 86%, т.пл. 201–202 °С (спирт) (ср. лит.¹⁴: 202 °С). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 2.23 (с, 3 H, C(7)H₃); 2.38 (с, 3 H, C(3)H₃); 2.61 (с, 3 H, C(2)H₃); 2.80 (с, 3 H, C(5)H₃); 6.58 (с, 1 H, H(6)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 11.4; 13.1; 18.9; 23.7; 109.2; 115.1; 139.6; 144.8; 147.5; 157.1.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 07-03-00921-а и 05-03-39022-ГФЕН_а).

Список литературы

1. Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич, Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Л. А. Асланов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2005, 253 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2005, **54**, 259].
2. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, and K. Jug. *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 193.
3. Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, Л. В. Гончаренко. *Хим.-фарм. журн.*, 1998, **32**, № 6, 24 [*Pharm. Chem. J.*, 1998, **32**, No. 6, 310 (Engl. Transl.)].
4. V. L. Alifanov and E. V. Babaev, *Synthesis*, 2007, 263.
5. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, С. Г. Жуков, В. Б. Рыбаков, *Химия гетероцикл. соединений*, 1998, **34**, 984 [*Chem. Heterocycl. Compd*, 1998, **34**, 852 (Engl. Transl.)].

6. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, **33**, 998 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1997, **33**, 964 (Engl. Transl.)].
7. P. Tielmann and C. Ноенке. *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 261.
8. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, *Химия гетероцикл. соединений*, 1999, **35**, 550 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, **35**, 486 (Engl. Transl.)].
9. Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, Д. А. Майборода, *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, **33**, 397 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1995, **33**, 338 (Engl. Transl.)].
10. В. А. Хуйгук, Е. А. Лещенко. *Укр. хим. журн.*, 1974, **40**, 633 [*Chem. Abstr.*, 1974, **81**, 105438].
11. R. Buchan, M. Frazer, and C. Shand. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 3544.
12. W. Flitsch, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon, Oxford, 1984, **4**, 443.
13. P. Guerret, R. Jacquier, and G. Maury, *Bull. Soc. Chim. France*, 1972, 3503.
14. V. Wolf, P. Hauschildt, and W. Loop, *Chem. Ber.*, 1962, **52**, 2419.

Поступило в редакцию 20 марта 2007;
после доработки — 5 июня 2007