

УДК 547.859+547.787.3+547.75+547.785.5+547.712.22+547.83+47.787+547.74+539.26

Соли оксазоло[3,2-*a*]пиридиния и оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния в органическом синтезе

Е. В. Бабаев,* В. Л. Алифанов, А. В. Ефимов

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1.
Факс: (495) 932 8846. E-mail: babaev@org.chem.msu.ru

В обзоре рассмотрены методы синтеза и реакционная способность солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния и оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния. Обе системы в реакциях с нуклеофилами проявляют амбидентные свойства, и в зависимости от природы заместителей и реагентов раскрытию и трансформации может подвергаться как оксазолный, так и азиновый циклы. Обобщен ряд новых методологий, использующих соли оксазолопиридиния и оксазолопиримидиния в дизайне функционализированных оксазолов, имидазолов, конденсированных пирролов и других гетероциклических систем.

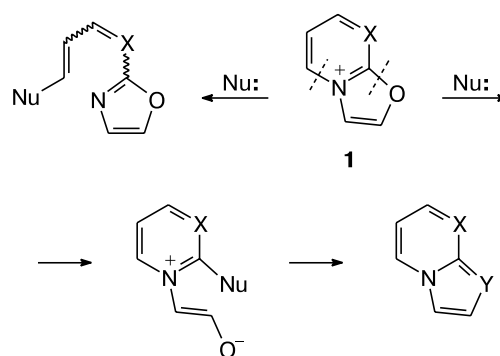
Ключевые слова: рециклизация, оксазол, пиридин, пиримидин, пиррол, индолизин, конденсированные циклы.

Одной из главных особенностей ароматических гетероциклов является их склонность (в отличие от карбоциклов) к реакциям гетеролитического раскрытия кольца по связи углерод—гетероатом. Образующийся при этом ациклический фрагмент нередко способен замыкаться в новый цикл. Подобные процессы рециклизации одних гетероциклов в другие как правило протекают в одну стадию и приводят к структурам с необычным расположением функций, зачастую недоступным другими методами. Хорошо известными примерами рециклизаций являются реакция Юрьева, реакция Гафнера, перегруппировки Димрота, Коста—Сагитуллина, Боултона—Катрицкого¹. Общей структурной классификации рециклизаций был посвящен ряд наших обзоров^{2–4}. Рециклизация широко используется в современном органическом синтезе как неординарная стратегия для направленного получения биологически активных соединений, красителей, соединений с другими полезными свойствами. Поиск новых примеров рециклизаций остается актуальной задачей органической химии.

В общем случае разрыв связи в моноциклическом гетероцикле может протекать в различных положениях кольца с образованием разных ациклических соединений (или продуктов рециклизации). Еще более сложным образом может протекать раскрытие конденсированных циклов, имеющих, как минимум, два сочлененных гетероядра. В этом случае раскрытию и рециклизации может подвергаться любой из аннелированных гетероциклов, и направление раскрытия трудно предугадать. Интересной модельной системой, в которой раскрытию и рециклизации могут подвергаться циклы разной природы, является

класс катионоидных гетероароматических систем **1** с мостиковым атомом азота, в которых оксазолный фрагмент конденсирован с пиридиновым (X = CH) или пиримидиновым (X = N) циклом. Хорошо известно, что моноциклические катионы оксазолия, пиридиния и пиримидиния легко раскрывают цикл под действием разнообразных нуклеофилов; в бициклических солях **1**, очевидно, возможна конкуренция между раскрытием азольного и азинового циклов (схема 1, см. также обзоры^{5–7}).

Схема 1



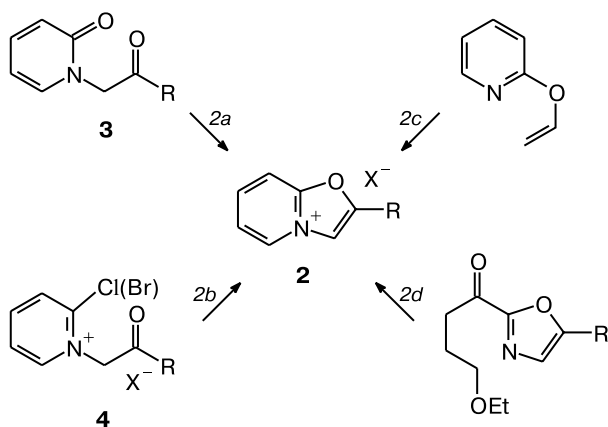
Потенциально амбидентные катионы **1** могли бы служить перспективными реагентами для синтеза различных классов гетероциклов (замещенных азолов, азинов, азолазинов). Настоящий обзор посвящен разработке путей синтеза конденсированных систем **1**, выявлению факторов и закономерностей, влияющих на региоселективность раскрытия циклов, и способам управления такими процессами.

1. Способы синтеза солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния

1.1. Известные стратегии

Впервые синтез солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния **2** был осуществлен действием концентрированной серной кислоты на *N*-фенацил-2-пиридоны **3** по реакции *2a* (схема 2)^{8,9}.

Схема 2



X = Cl, Br

Реагенты и условия: (*2a*) H₂SO₄, HClO₄; (*2b*) R₃N или пиколлин; (*2c*) Br₂, Δ, R = H; (*2d*) HBr, Ac₂O.

Позднее был найден другой способ получения этой системы реакцией солей 2-галоген-1-фенацилпиридиния **4** с различными третичными аминами^{10,11} — триэтиламино, *N,N*-диметиланилином, этилдиизопропиламино или α-пиколином (реакция *2b*). Имеются еще два (более редких) пути построения бицикла **2**: замыкание оксазольного цикла в молекуле 2-(винилокси)пиридина¹² по реакции *2c* и пиридинового цикла по реакции *2d* (см. лит.¹³). Добавим к этим способам найденную нами недавно^{14,15} модификацию реакции *2b* — реакцию **3** (схема 3), которая заключается в замене галогенпиридиниевых солей **4** на серосодержащие пиридиниевые соли **5**, причем в одном из вариантов указанные соли были иммобилизованы на твердофазной подложке.

Нами найден еще один весьма необычный пример образования соли оксазолопиридиния — при реакции соли тиазолопиридиния с ароматическим амином^{16,17} (схема 4).

Выделенное вещество **6a** по данным РСА являлось комплексом соли оксазолопиридиния с анилином. В результате реакции скелет исходного соединения теряет фрагмент MeSCS. Единственная возможность объяснить неожиданное образование оксазольного цикла из тиазольного — принять, что на одной из стадий образуется *N*-фенацилпиридиниевый бетаин с какой-либо уходящей группой в α-положении (например, **6b**), который подвергается циклизации за счет потери α-заместителя (осколка дитиокарбамата).

Схема 3

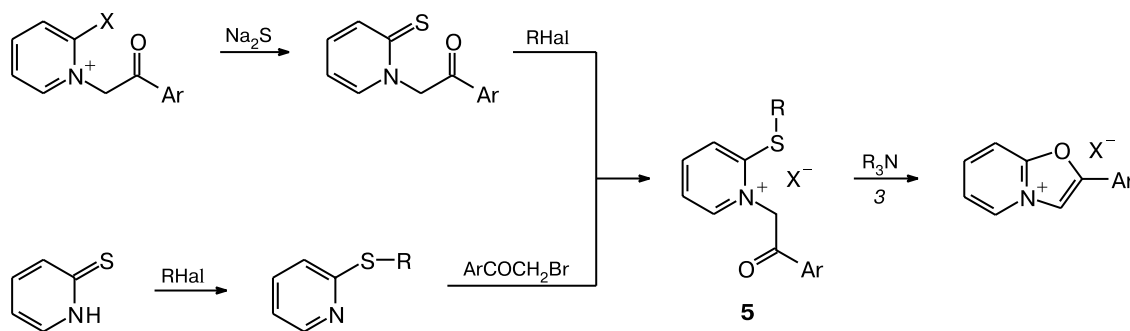
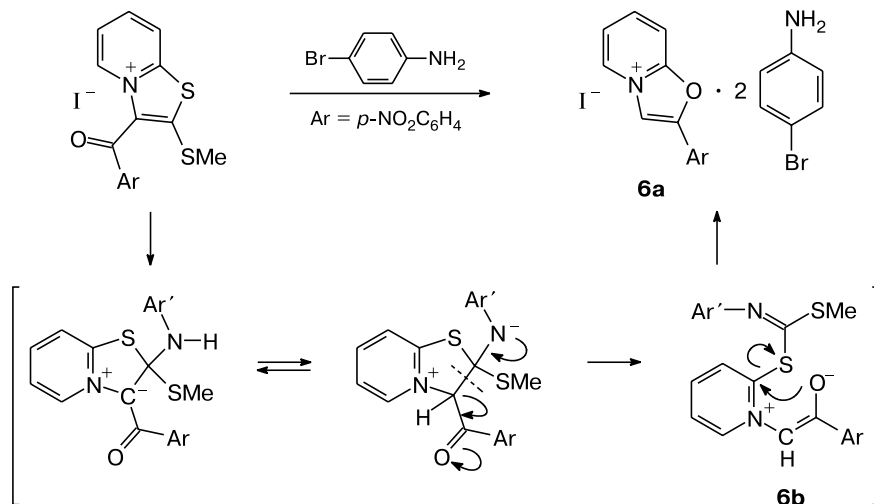


Схема 4



1.2. Синтез солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния циклизацией *N*-замещенных пиридонов

Если сравнивать различные стратегии синтеза солей оксазолопиридиния **2** (см. схемы 2–4), то предпочтение следует отдать способу *2a* — циклизации *N*-(2-оксоэтил)пиридонов **3**. Как правило, остаток CH_2COR у атома азота представляет собой фенацильную группу. Замыкание оксазольного цикла в таких пиридонах легко протекает в концентрированной серной кислоте (такая циклизация аналогична синтезу моноциклических оксазолов по Габриелю), а образующиеся соли легко выделять в виде малорастворимых перхлоратов. Известные осложнения в ходе этой циклизации связаны с сульфурющей способностью серной кислоты. Так, при попытке получить соль оксазолопиридиния с *p*-анизильным остатком у атома С(2) было выделено сульфопроизводное, а при циклизации пиридона с дифенильным остатком избежать сульфирования удалось лишь за счет осторожного нагревания смеси в концентрированной хлорной кислоте⁹. При исследовании аналогичной циклизации бензологов пиридона (схема 5) отмечено, что циклизация изохинолона протекает гладко (реакция *5a*)⁹, тогда как в случае хинолона направление циклоконденсации зависит от наличия донорных заместителей в фенацильном остатке и может протекать как обычным образом (реакция *5b*)⁹, так и аномально (реакция *5c*)¹⁸.

Нами исследована возможность синтеза таким путем разнообразных солей оксазолопиридиния, содержащих ароматические, алифатические, ариалифатические и гетероциклические заместители в пятичленном цикле, а также (цикло)алкильные заместители и/или акцепторные заместители в шестичленном кольце (схема 6, табл. 1). Выходы при таких циклоконденсациях, как правило, весьма высоки, а иногда близки к количественным. В ряде случаев эффективным способом оказалось добавление к серной кислоте эквимольного количества 30%-ного олеума. Структуры получаемых солей однозначно подтверждаются данными ЯМР ^1H , поскольку при ароматизации сигнал $\text{N}-\text{CH}_2$ пиридона (двойной интенсивности) меняется на слабополюный синглет оксазола $\text{H}(3)$ интенсивности 1 H (см. табл. 1). В 12 случаях структура полученных нами перхлоратов была доказана методом РСА.

При использовании пиридонов с лабильными к кислотному гидролизу заместителями можно было ожидать побочных процессов. Оказалось, что в случае *N*-фенацилпроизводных нитрила, амида и эфира 2-оксоникотиновой кислоты (схема 7) циклизация протекает быстрее, чем гидролиз функциональной группы^{23,32}.

Между тем в случае циклогомологов таких соединений циклизация протекала с меньшей скоростью, чем гидролиз; в результате циклизация нитрилов (схема 8) приводила к образованию амидов^{33–35}.

Схема 5

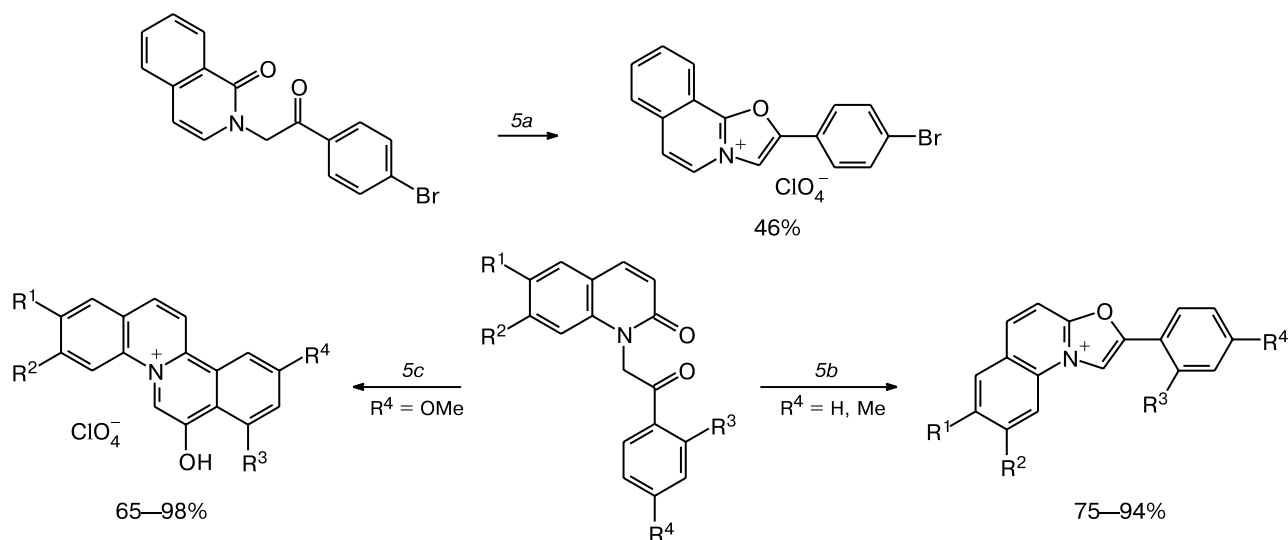


Схема 6

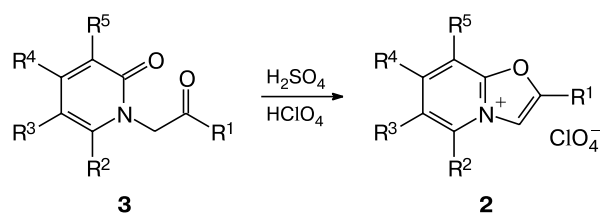


Схема 7

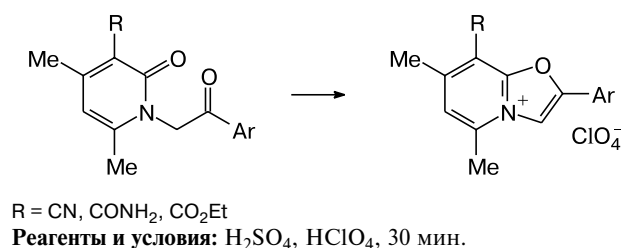
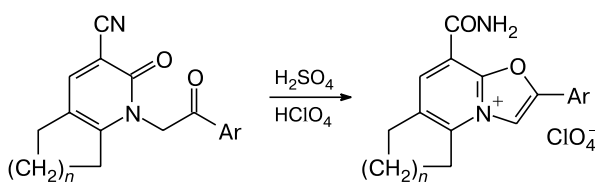


Таблица 1. Синтез солей оксазолопиридиния **2** и исходных пиридонов **3**

Заместители					Соль 2		Пиридон 3		Ссылки
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	Выход (%)	δ Н(3) ^a	Выход (%)	Реакция	
H	H	H	H	C ₆ H ₅	83	8.63	85 (71) ^b	9a	19–21
H	H	H	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	89	8.70	87 (62) ^b	9a	
H	H	H	H	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	68	8.87	92 (51) ^b	9a	
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	70	8.92	80 (54) ^b	9a	
Me	H	H	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	79	8.50 ^c	31	9c	21–23
Me	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	69	8.86 ^c	57–67	9c	
Me	H	H	H	C ₆ H ₅	72	8.50 ^c	14	9c	
Me	H	H	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	46	9.49	48	9c	
Me	H	H	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	88	9.58	27	9c	
Me	H	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	83	9.68	39	9c	24, 25
Me	(CH ₂) ₄	H	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	90	9.42	38	9c	
(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₄	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	98	9.33	42	9c	26, 27
(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	98	9,37	40	9c	28, 29
(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₄	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	97	9.58	58	9c	27, 30
(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₄	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	96	9.52	42	9c	31
(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	95	9.63	55	9c	28
Me	NO ₂	Me	H	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	92	9.72	6	9c	17
Me	H	Me	CN	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	82	9.61	42	9j	23, 32
Me	H	Me	CONH ₂	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	74	9.43	34	9j	23
Me	H	Me	CO ₂ Et	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	81	9.51	24	9j	23
(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₄	H	CONH ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	97	9.50	45	9j	33
(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	H	CONH ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	98	9.52	43	9j	34
(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₄	H	CONH ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	96	9.76	21	9j	35
H	NO ₂	H	H	<i>n</i> -MeC ₆ H ₄	94	9.11	51	9j	36
H	NO ₂	H	H	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	66	9.18	38	9j	
H	NO ₂	H	H	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	95	9.13	79	9j	
H	H	H	H	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	87	8.64	90	13	16, 37
H	H	H	H	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	84	8.71	91	13	
H	H	H	H	Me	42	8.56	67	13	
H	H	H	H	Et	67	8.61	52	13	
H	H	H	H	4-Py	96	8.63	95	13	

^a В ДМСО-d₆. В CF₃COOH. ^b В скобках дан выход хлорпиридиниевой соли **4**. ^c В CF₃COOH.

Схема 8

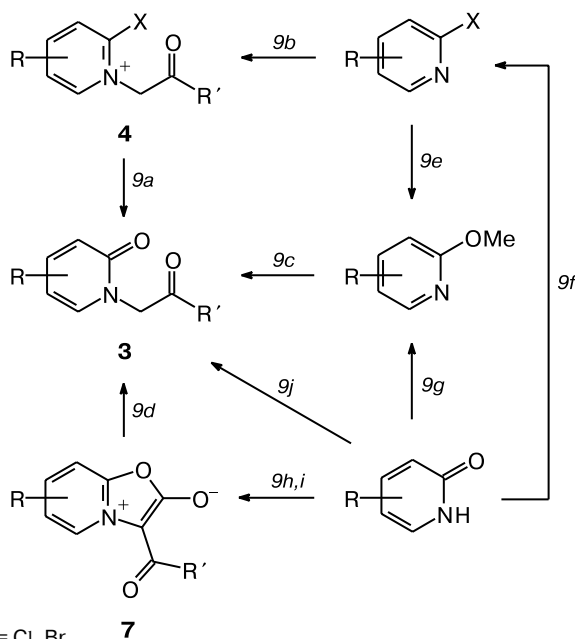


1.3. Особенности синтеза промежуточных *N*-(2-оксоэтил)пиридонов **3**

Поскольку именно *N*-(2-оксоэтил)пиридоны **3** являются ключевыми интермедиатами при получении бициклических солей оксазолопиридиния (см. схему 6), кратко остановимся на способах их синтеза (схема 9, см. табл. 1).

Наиболее простой способ синтеза пиридонов **3** — гидролиз 2-галогенпиридиниевых солей **4** (схема 9, реакция 9a)^{19,20}. Соли **4** легко получать кватернизацией 2-галогенпиридинов (реакция 9b), однако этот путь неприменим для стерически затрудненных пиридинов²².

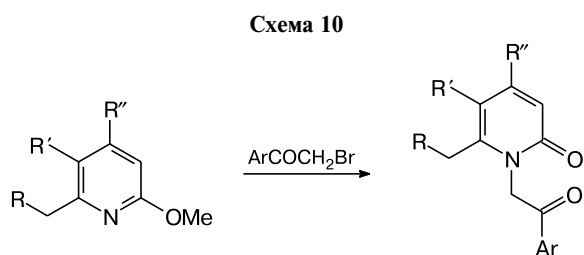
Схема 9



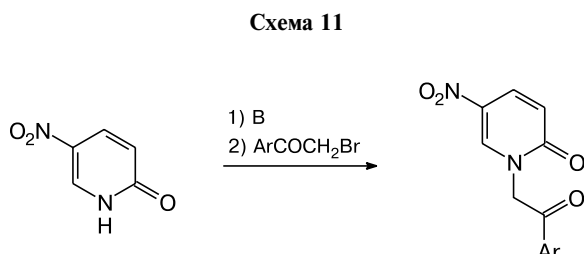
X = Cl, Br

Реагенты: (9a) NaOH, H₂O/EtOH; (9b, 9c) R'COCH₂Br; (9d) H₃O⁺; (9e) MeONa/MeOH; (9f) POCl₃; (9g). Ag₂CO₃, MeI; (9h) NaOH/ClCH₂COOH; (9i) Ac₂O/HClO₄, R₃N/R'COCl; (9j) 1) NaOH, H₂O/EtOH, 2) R'COCH₂Br.

При необходимости синтеза пиридонов **3** со вторым α -заместителем эффективной оказывается стратегия, включающая *N*-алкилирование 2-метоксипиридинов (реакция *9c*). В этом случае группа OMe выполняет функцию защитной, и в ходе реакции происходит деметилирование. 2-Метоксипиридины легко получают из 2-галогенпроизводных реакцией *9e* с метилатом натрия или из пиридонов метилированием их серебряных солей (реакция *9g*). Эта стратегия была применена нами для синтеза широкой серии α -алкилпроизводных пиридонов **3** (и их циклогомологов)^{22,23,25,27} и соответствующих солей **2** на их основе (схема 10). Как видно из данных таблицы 1, стерически затрудненные 2-алкил-6-метоксипиридины алкилируются с выходами от умеренных до высоких.



Прямое фенацилирование натриевых солей пиридонов (реакция *9j*) оказалось эффективным для получения пиридонов **3** с акцепторным β -заместителем в ядре. Так, щелочные соли 5-нитро-2-пиридо-на региоселективно алкилируются по атому азота (схема 11)³⁶.

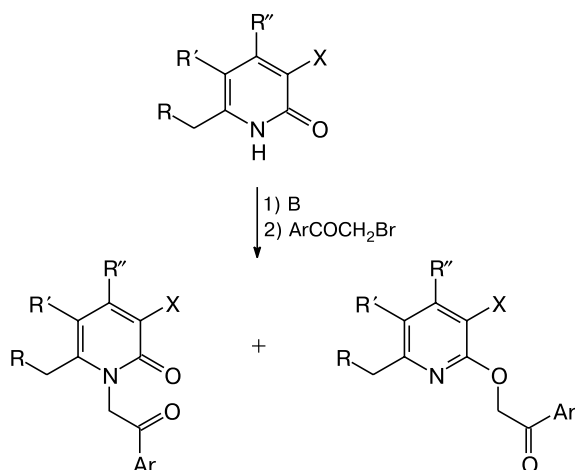


B — основание

В случае алкилирования пиридонов, имеющих акцепторную группу в β -положении в комбинации со вторым α -заместителем (метильной группой или фрагментом алицикла), образуются смеси *O*- и *N*-фенацилпроизводных (схема 12)^{23,35,38}. С препаративной точки зрения разделение таких смесей не представляет серьезной проблемы: из-за большей растворимости и хроматографической подвижности *O*-изомеров чистые *N*-изомеры **3** удается легко выделить.

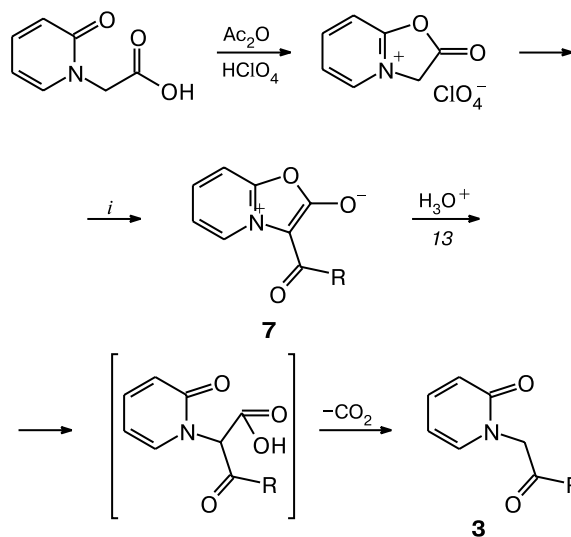
Последняя из стратегий синтеза пиридонов **3** — гидролитическое расщепление оксазолонового цикла мезоионных оксазолопиридиний-2-олатов **7** (см. схему 9, реакция *9d*)^{37,39,40}. Для синтеза бициклических мюнхнонов **7** используется комбинация пиридонуксусной кислоты и ангидридов (хлорангидридов) кислот (схема 13).

Схема 12



X = CN, CONH₂, CO₂Et
B — основание

Схема 13



i. Et₃N, (RCO₂)₂O или Et₃N, RCOCl

По своему структурному типу суммарная последовательность превращений на схеме 13 — конверсия аминокислоты в аминокетоны — напоминает реакцию Дейкина—Уэста (если рассматривать пиридонуксусную кислоту как своеобразную аминокислоту). Эта ступенчатая последовательность имеет ряд отчетливых преимуществ по сравнению с рассмотренными выше схемами (см. схему 9, реакции *9a*, *9c*, *9j*, и схемы 10—12), поскольку, во-первых, исключает использование слезоточивых бромкетонатов, а во-вторых, позволяет получать пиридоны, содержащие у атома азота такой остаток метилкетона (например, метилбензилкетона или 4-ацетилпиридина), который затруднительно или невозможно ввести в структуру **3** альтернативным путем.

Итак, схема 6 является надежным путем синтеза солей оксазолопиридиния **2** из *N*-замещенных пиридонов **3**, которые, в свою очередь, могут быть полу-

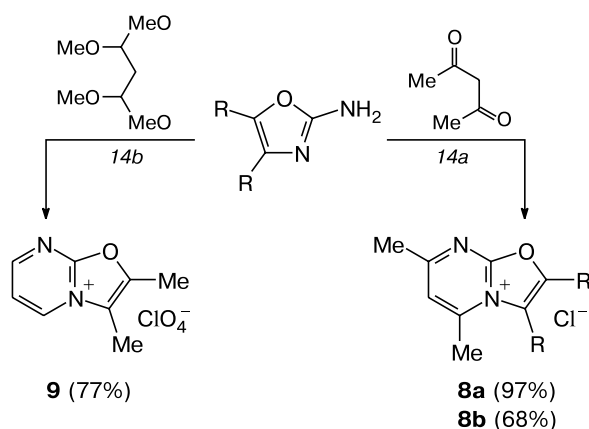
чены разнообразными способами. Эта методология позволяет гибко варьировать природу заместителей в пиридиновом и оксазольном фрагментах солей 2.

2. Способы синтеза солей оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния

2.1. Синтез из оксазолов

Азааналоги солей 2 — соли оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния — могут быть синтезированы как из оксазолов, так и из пиридинов путем достройки второго цикла. Конденсацией доступных 2-аминооксазолов с ацетилацетоном были получены соли **8a,b** (схема 14, реакция 14a)⁴¹. Конденсации аминоазолов и аминоазинов с 1,3-дикарбонильными соединениями, приводящие к катионидным бициклам, хорошо известны, и данный подход является общим методом их синтеза^{42,43}.

Схема 14



Реагенты и условия: (14a) HCl, R = Ph (**8a**), Me (**8b**); (14b) HCl, Δ , HClO₄, R = Me.

Мы применили эту стратегию¹⁷ для синтеза ранее неизвестной соли оксазопиримидина **9**, не содержащей заместителей в пиридиновом фрагменте, осуществив конденсацию 2-амино-4,5-диметил-оксазола и ацетала малонового диальдегида (реакция 14b).

2.2. Синтез из пиридинов

Реализация альтернативного пути синтеза — достройка оксазольного цикла к пиридиновому — описана в работах немецких исследователей^{44,45}. В качестве ключевого интермедиата выступает *N*-фенацилпиримидин-2-тион, получаемый весьма необычным способом (схема 15); такие пиридинтионы двумя различными путями (15a и 15b) были превращены в соли оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния **10**. Важно подчеркнуть, что ни в одной из цитированных работ^{41,44,45} химические свойства полученных солей **8**, **10** не изучались.

В многостадийном превращении (см. схему 15) пиридиновый фрагмент будущего бицикла первоначально собирается весьма сложным образом, и способ синтеза оксазопиримидинов **10** по сложности резко контрастирует с простой последовательностью синтеза их пиридиновых аналогов **2** (по цепочке пиридин—*N*-алкилпиридоны—соли оксазопиримидиния). Нас заинтересовало, можно ли получать соли оксазопиримидиния напрямую из легкодоступного пиридинона (по аналогии с обсуждавшимся выше тандемом реакций, представленных на схемах 6 и 9 (реакция 9j)).

Оказалось (табл. 2)⁴⁶, что щелочные соли 2-пиридинона с высокими выходами подвергаются региоселективному *N*-фенацилированию (схема 16, реакция 16a). В ИК-спектрах получаемых соединений **11** наблюдаются две группы частот колебаний CO-групп (CH₂C=O и N—C=O), строение одного из *N*-изомеров было подтверждено данными РСА⁴⁷.

Схема 15

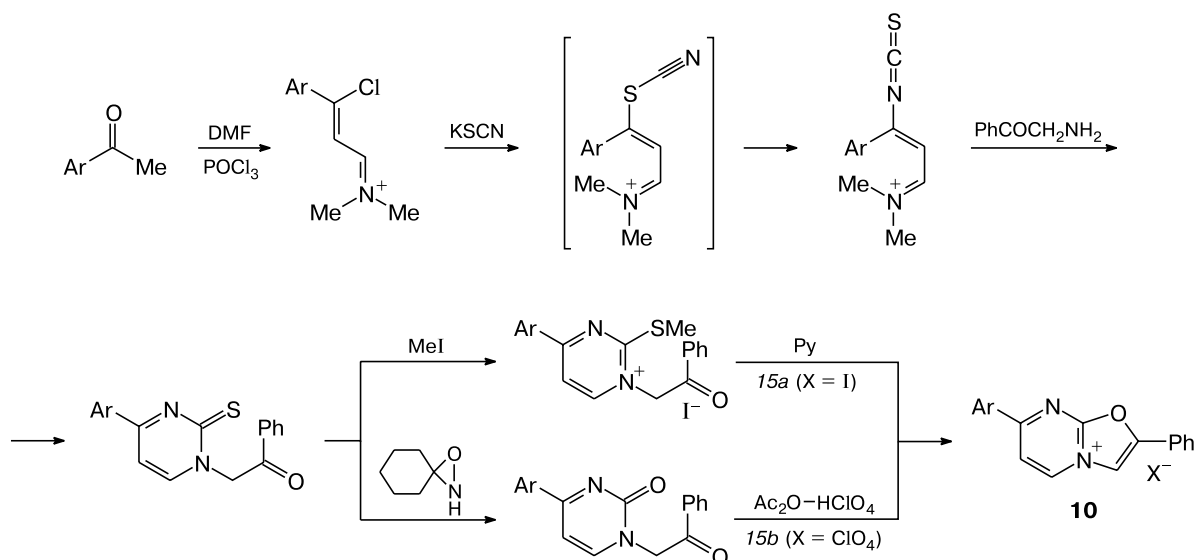
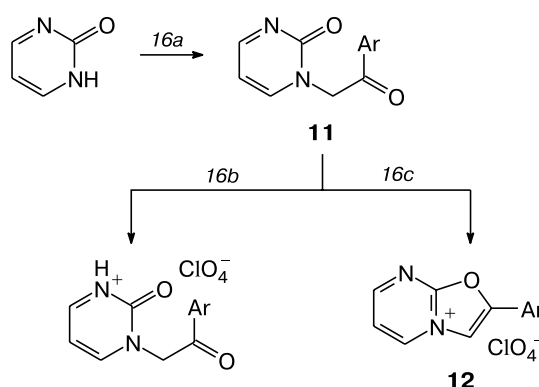


Таблица 2. Синтез солей оксазолопиримидиния из 2-пиримидона⁴⁶

Ar	Пиримидон 11		Соль 12	
	Выход (%)	δ NCH ₂ , м.д. ^a	Выход (%) ^b	δ H(3), м.д. ^a
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	90	5.48	90	9.31
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	95	5.43	85	9.31
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	65	5.55	80	9.50
C ₆ H ₅	79	5.50	55 (79) ^c	9.81 ^d
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	81	5.45	75 ^c	9.20
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	70	5.40		

^a ДМСО-d₆. ^b H₂SO₄ + SO₃. ^c CF₃SO₃H/P₂O₅. ^d CF₃COOD.

Схема 16

Реагенты и условия: (16a) ArCOCH₂Br, K₂CO₃–Me₂CO, 20 °С, 48 ч; (16b) Ar = *p*-ClC₆H₄, HClO₄/Ac₂O или H₂SO₄/HClO₄, или полифосфорная кислота/HClO₄; (16c) H₂SO₄·SO₃/HClO₄, CF₃SO₃H–P₂O₅, HClO₄–H₂O, Ar = Ph, *p*-MeC₆H₄.

Циклоконденсация полученных веществ **11** в соли **12** была осуществлена нами⁴⁶ действием олеума. В случае H₂SO₄ или полифосфорной кислоты реакция 16b останавливается на стадии протонирования. Чтобы избежать сульфирования, для случаев Ar = Ph, *p*-MeC₆H₄ мы использовали другой эффективный дегидратирующий агент — смесь трифторметансульфокислоты и P₂O₅. В спектрах ЯМР ¹H солей **12** характерным является слабополюный сигнал оксазольного протона при 9.2–9.8 м.д.; строение одной из полученных солей было доказано методом РСА⁴⁸.

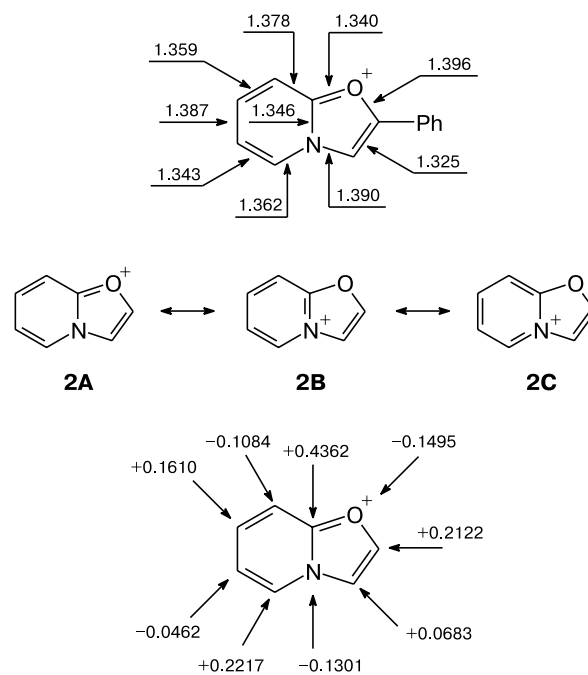
Таким образом, рассмотренные стратегии позволяют получать соли оксазолопиримидиния как из оксазолов, так и из пиримидинов, причем в зависимости от способа синтеза удается варьировать природу заместителей в положениях 2, 3, 5 и 7 бицикла.

3. Структура и реакционная способность солей оксазолопиримидиния

3.1. Структура солей 2

Из данных РСА для солей **2** однозначно следует⁴⁹, что пиримидиновый фрагмент бицикла имеет слабо вы-

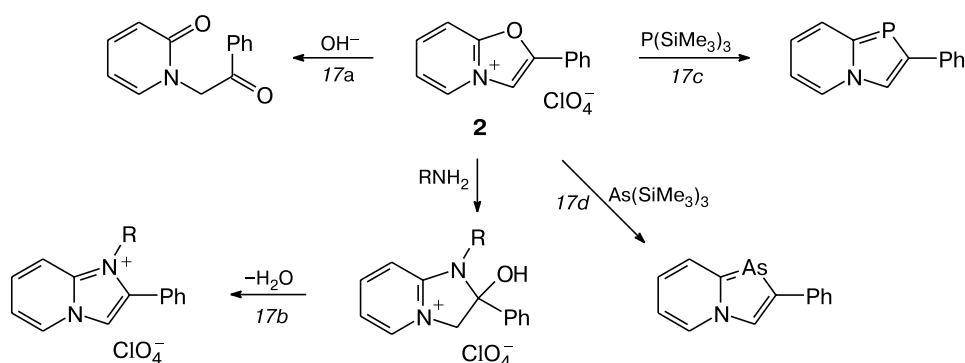
раженный квазидиеновый характер, а следовательно, строение этой ароматической системы адекватно описывается суперпозицией резонансных структур **2A** и **2B** (но не **2C**) с делокализацией положительного заряда по триаде атомов N–C(9)–O. По данным квантово-химических расчетов^{20,21,50,51} наибольший положительный заряд сосредоточен на мостиковом атоме C(9), что позволяет ожидать предпочтительной атаки нуклеофилов именно по этому положению с последующим раскрытием оксазольного цикла.



3.2. Реакции солей оксазолопиримидиния 2 с нуклеофилами

До начала наших исследований реакции солей **2** с нуклеофилами были представлены единичными примерами (схема 17). Упомянулось, что действие щелочи на соль **2** (реакция 17a) приводит к разрушению оксазольного цикла и образованию *N*-фенил-2-пиридона практически с количественным выходом¹¹. Известен ряд примеров, когда раскрытие оксазольного кольца сопровождается замыканием нового цикла. Так, при продолжительном кипячении соли **2** в *n*-бутиламине происходит трансформация оксазольного цикла в имидазольный (реакция 17b) с образованием соли 1-бутил-2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиримидиния¹⁰; с анилином аналогичная рециклизация не происходит. При кратковременном кипячении в *n*-бутиламине (10 мин) удается выделить интермедиат этого превращения — циклический гидрат, который под действием полифосфорной кислоты дегидратируется и ароматизируется. Образование солей имидазо[1,2-*a*]пиримидиния происходит и под действием других первичных аминов⁵². Действием фосфор- и мышьяксодержащих нуклеофилов (реакции 17c,d) удается синтезировать достаточно редкие азолопиримидины с атомами фосфора или мышьяка⁵³.

Схема 17



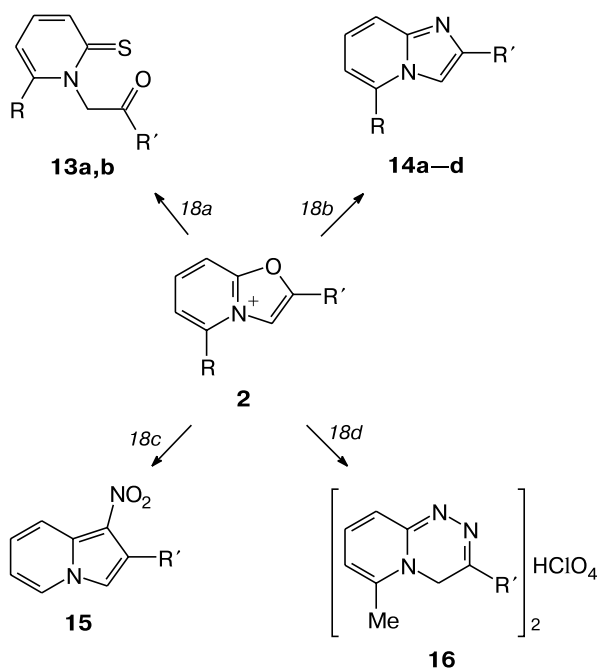
R = Buⁿ, PhCH₂

Поскольку круг использованных нуклеофильных агентов был недостаточно репрезентативен, мы исследовали реакции солей **2** с простыми O-, N-, S- и C-нуклеофилами. Во всех изученных случаях нуклеофильная атака протекает аналогично с раскрытием (и/или рециклизацией) оксазольного цикла (схема 18). В реакции солей **2** с гидросульфидом натрия^{23,51} (реакция *18a*) образуются соответствующие

пиридинтионы **13**, получить которые (например, **13b**) прямым *N*-алкилированием пиридин-2-тиона невозможно. Реакция *18b* солей **2** с аммиаком не останавливается на стадии раскрытой формы и сопровождается замыканием нового имидазольного цикла^{23,37,51,54}. При этом 5-метилимидазопиридин **14b** образуется почти с количественным выходом. (Альтернативный синтез этого соединения циклоконденсацией 2-амино-6-метилпиридина с фенацилбромидом протекает с крайне низким выходом.) Отметим также, что получить имидазопиридины с γ -пиридильным (**14c**) или бензильным (**14d**) остатками альтернативным путем (например, по схеме Чичибабина) весьма проблематично. Взаимодействие соли **2** с нитрометаном⁵⁵ (реакция *18c*) привел к рециклизации оксазольного цикла в пиррольный; эта реакция является новым методом синтеза индолизинов, причем получить нитроиндолизин **15** прямым нитрованием 2-фенилндолизина затруднительно. В реакции *18d* соли **2** с гидразином образуется представитель необычной гетероциклической системы 1,4-дигидропиридо[2,1-*c*]-1,2,4-триазиния⁵⁴, выделенный в виде перхлората **16**, причем соотношение основание—хлорная кислота составило 2 : 1. Интересно, что по данным РСА расположение бициклических структур в упаковке кристалла **16** исключает возможность образования линейных водородных связей N—H—N между парами молекул.

В реакции с анионом ацетилацетона соли **2** подвергались трансформации в индолизины **17a,b** (схема 19, путь *19a*)⁵⁶. Схема реакции включает нуклеофильную атаку карбаниона с раскрытием оксазольного цикла. В образовавшемся интермедиате ацетильная группа выступает в качестве карбонильной компоненты в конденсации с метиленовым звеном *N*-фенацильного остатка. Предлагаемая новая схема построения скелета индолизина представляет формальное образование двух связей C(2)—C(3) и C(9)—C(1) в пиррольном фрагменте. При использовании гомологичной соли (путь *19b*) мы не исключали возможности дальнейшей циклизации аналогичного индолизина в циклазин **17c**. Между тем по данным РСА оказалось⁵⁷, что продуктом превращения является 1-ацетил-2,5-диметил-индолизин **17d**,

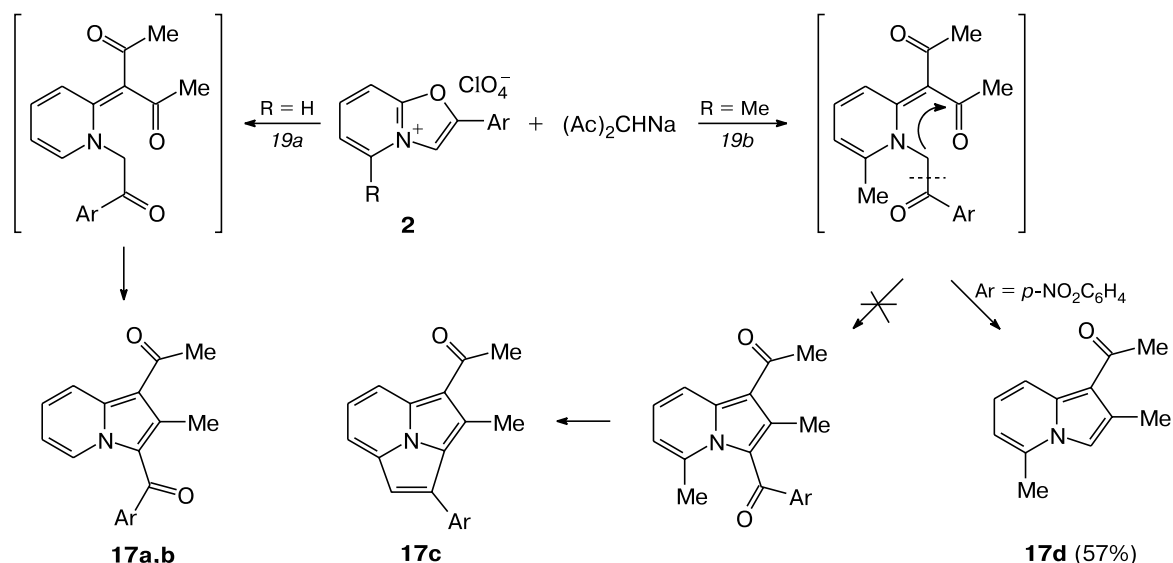
Схема 18



Соединение	R	R'	Выход (%)
13a	H	Ph	90
13b	Me	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	52
14a	H	Ph	60–80
14b	Me	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	98
14c	H	γ -Py	10
14d	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	40
15	H	Ph	74
16	Me	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	78

Реагенты: (*18a*) NaSH; (*18b*) NH₃/ДМФА; (*18c*) MeNO₂, K₂CO₃; (*18d*) N₂H₄.

Схема 19

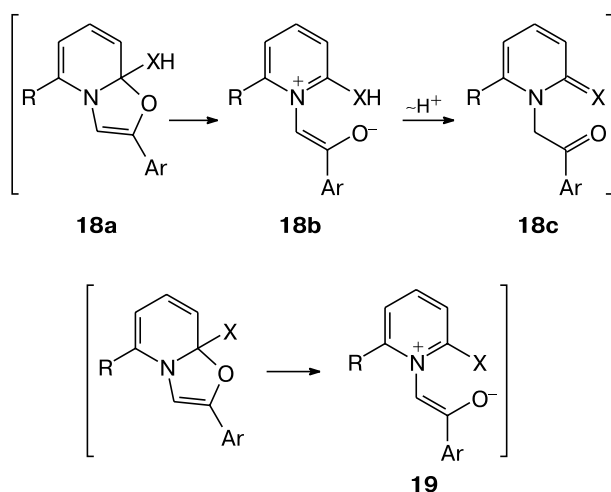


Ar = Ph (**17a**), 55%; *p*-NO₂C₆H₄ (**17b**), 15%

т.е. в ходе замыкания пиррольного цикла в индолизин происходит элиминирование *n*-нитробензоильного остатка, вероятно, из-за его стерического взаимодействия с метильной группой.

Для рациональной классификации типов возможных превращений солей **2** введем следующие определения⁴⁰. Условимся относить вещества к «XH-типу», если их анион содержит хотя бы один избыточный атом водорода (XH⁻ = OH⁻, SH⁻, RNH⁻, NO₂CH₂⁻, Ac₂CH⁻), или к «X-типу», если дополнительный протон в анионе отсутствует (X⁻ = RO⁻ или R₂N⁻). Во всех изученных выше случаях мы использовали нуклеофилы XH-типа. В итоге при раскрытии цикла в аддукте **18a** (схема 20) неустойчивый илид **18b** способен стабилизироваться за счет избыточного кислотного протона XH-группы, путем таутомерного превращения в ковалентную структуру **18c**.

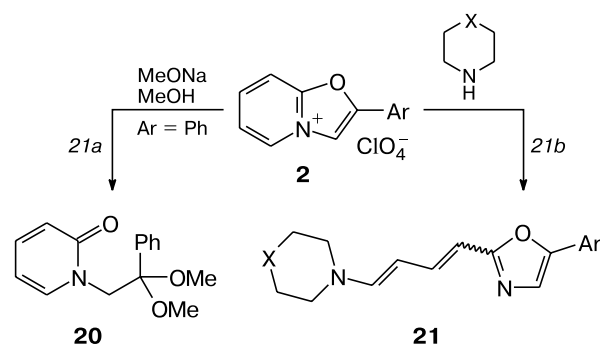
Схема 20



Направление дальнейших циклизаций определялось природой остатка X. Очевидно, что для нуклеофилов X-типа аналогичное превращение илида **19** в какую-либо ковалентную структуру невозможно. Нас заинтересовало, как будут реагировать соли **2** с нуклеофилами X-типа.

Оказалось, что реакции солей **2** с подобными нуклеофилами — алколятом или вторичными аминами — протекают весьма необычно (схема 21). В реакции **21a** с метилатом натрия соль **2** образовывала кеталь **20**⁵⁸, а в реакции **21b** со вторичными аминами соли **2** превращались в аминокодиены **21** (табл. 3)^{19–21}.

Схема 21



Диены с *n*-нитрофенильным остатком (в отличие от соединений с другими арильными заместителями) имеют глубокую темно-вишневую окраску, вероятно, из-за внутримолекулярного переноса заряда. В масс-спектрах аминокодиенов наиболее интенсивен пик [M – NR₂] (возможно, из-за циклизации в ароматический катион **2**). Стереохимия диенов (установленная по данным спектров NOESY в C₆D₆, а также PCA⁵⁹) зависит от условий их синтеза и выделения. Кратковременное перемешивание реагентов при ком-

Таблица 3. Характеристики полученных 1-амино-4-(оксазол-2-ил)бута-1,3-диенов (**21**)

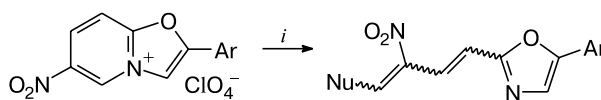
Ar	X	Выход (%)	λ_{\max} (lg ϵ), EtOH	m/z ($I_{\text{отн}}$ (%))	
				M ⁺	M – NR ₂
Ph	CH ₂	67	382 (4.38)	280 (34)	—
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	CH ₂	70	391 (4.47)	360/358 (46/40)	276/274 (94/100)
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₂	68	400 (4.37)	325 (47)	241 (100)
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₂	81	464 (4.88)	325 (63)	241 (100)
	(CH ₂) ₂	96	475 (4.33)	339 (63)	241 (100)
	O	62	439 (4.34)	327 (40)	241 (100)

натной температуре без растворителя приводит к бутадиенам, имеющим *1E,3Z*-конфигурацию, тогда как кипячение реагентов в MeCN приводит к *1E,3E*-диенам. При выдерживании растворов диенов наблюдается медленное превращение *1E,3Z*-изомера в *1E,3E*-изомер. Большая термодинамическая стабильность *транс-транс*-изомера подтверждается и квантово-химическими расчетами энтальпий образования изомерных молекул.

Необычное направление раскрытия солей **2** на схеме 21 следует связывать с тем, что образование илидного интермедиата **19** (в случае атаки нуклеофила по атому C(9)) термодинамически неблагоприятно. В итоге нуклеофильная атака протекает либо по положению C(2) (в случае MeONa) с последующим присоединением к интермедиату молекулы метанола, либо по атому C(5) (в случае аминов) с последующим раскрытием аддукта в диен **21**. Проведенные нами квантово-химические расчеты^{20,51,58} подтвердили за-

висимость энергий аддуктов и раскрытых форм от природы нуклеофила.

Интересно, что при введении дополнительной нитрогруппы в положение 6 солей оксазолопиридиния реакционная способность кардинально меняется. Атака не только вторичных аминов, но и первичных аминов или аммиака (схема 22), а также СН-кислот (схема 23) протекает исключительно по атому C(5) с образованием производных оксазола^{17,36}.

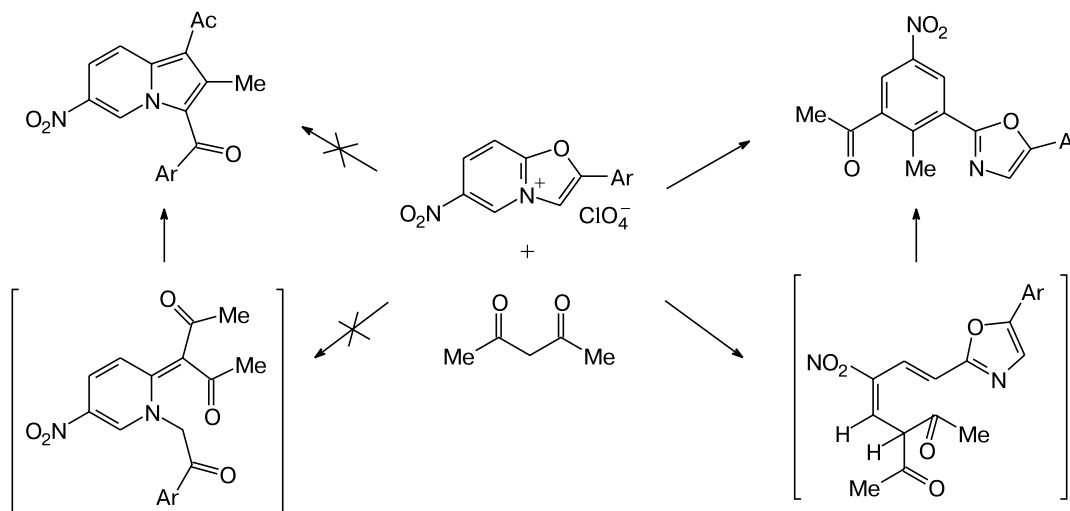
Схема 22

i. NuH (Nu = NH₂, NHBu, пиперидил, морфолил)

Таким образом, соли оксазолопиридиния **2** являются перспективными реагентами для синтеза неизвестных или труднодоступных классов органических веществ (схемы 18, 19, 21–23), причем такие соли представляют собой амбидентные системы, способные к раскрытию оксазольного или пиридинового фрагментов бицикла в зависимости от природы нуклеофила (ХН- или Х-типа) и природы заместителя в пиридиновом фрагменте. Невыясненным остался вопрос, как будут реагировать с нуклеофилами Х-типа гомологичные соли оксазолопиридиния **2**, содержащие у атома C(5) метильную группу, которая могла бы оказывать стерические препятствия атаке по положению 5.

3.3. Рециклизация солей 5-метилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния в индолизины

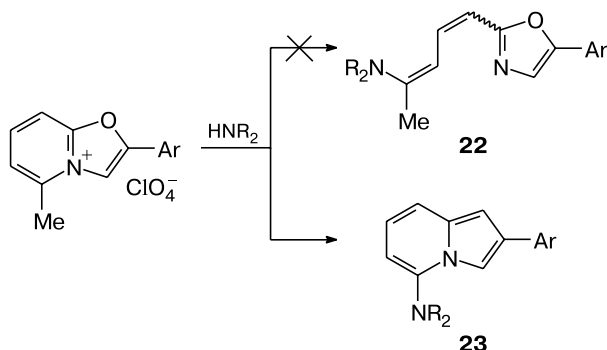
Нами было найдено⁶⁰, что 5-метилзамещенные соли **2** реагируют со вторичными аминами крайне

Схема 23

Ar = *p*-толил

необычно (схема 24). Вместо ожидаемых аминодиев **22** были получены представители ранее неизвестного семейства 5-аминоиндолизинов **23**.

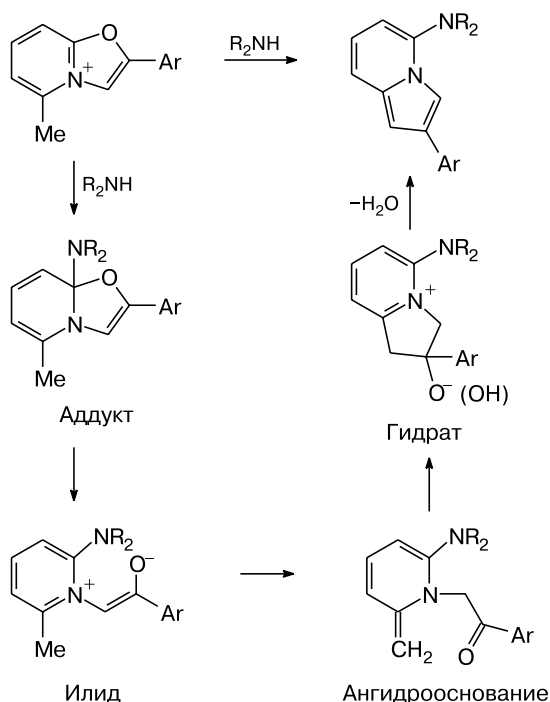
Схема 24



Возможный механизм обнаруженной рециклизации включает, по-видимому, первоначальную атаку нуклеофила по атому С(9) с образованием илдного интермедиата (схема 25)^{21,23}. В полученном пиридиновом илде имеется СН-кислотная α -метильная группа, которая и выступает в качестве нуклеофильного центра при замыкании нового пятичленного цикла с последующей ароматизацией пиррольного фрагмента. Методом ЯМР ^1H удалось зарегистрировать в качестве интермедиата этой реакции гидрат, который быстро появляется и подвергается медленной дегидратации²³.

Причина изменения региоселективности реакции со вторичными аминами солей **2** при введении

Схема 25



5- CH_3 -группы заключается, по-видимому, в стерических препятствиях, оказываемых метильной группой нуклеофильной атаке по атому С(5). Расчетные данные показывают²¹, что разница в энергиях при атаке амина в положения С(5) или С(9) (незначительная в случае 5-незамещенных солей) резко возрастает в пользу образования С(9)-аддукта для 5-метилпроизводных.

Вариация вторичного амина и арильного остатка в солях 5-метилоксазолопиридиния показала (табл. 4), что реакция **26a** имеет общий характер и протекает с хорошими выходами⁴⁰. Стабильность образующихся 5-аминоиндолизинов существенно зависит от акцепторной природы арильного остатка в положении 2: в случаях $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ или $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ индолизины стабильны при хранении, в остальных случаях — быстро окисляются на воздухе^{23,25}. Другим стабилизирующим фактором явилось введение акцепторного заместителя в положения 6 или 8 индолизина.

Оказалось, что при замене вторичных аминов на алкоголяты рециклизация протекает аналогичным образом (реакция **26b**, см. табл. 4) с образованием ранее неизвестных 5-алкоксииндолизинов²⁴. Реакцию не удается осуществить со стерически затрудненными высокоосновными нуклеофилами (*трет*-бутилатом, диизопропиламином), а также фенолятами и вторичными ароматическими аминами (возможно, из-за их пониженной нуклеофильности).

В 2006 г. появилась работа⁶², посвященная исследованию границ применимости обнаруженной нами ранее рециклизации. В этой работе было приведено несколько интересных наблюдений. Оказалось, что молярное количество вторичного амина, требуемое для реакции, можно понизить, добавляя третичный амин. Кроме того, реакцию **26a** можно эффективно ускорять, применяя микроволновое облучение. Наконец,

Схема 26

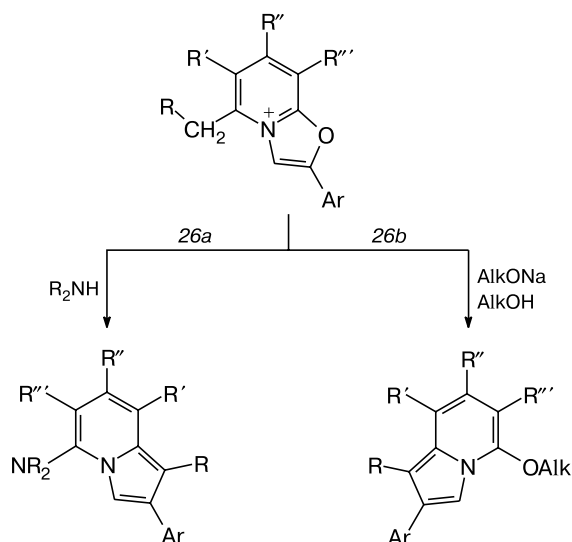


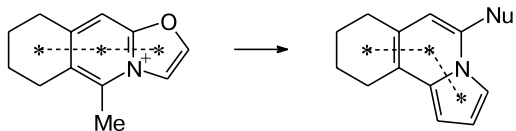
Таблица 4. Синтез 5-замещенных индолизинов и их (цикло)гомологов

R	R'	R''	R'''	Ar	HNR ₂ или OAlk	Выход (%)	Ссылка
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Пиперидин	66	21
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Гексаметиленмин	65	61
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Диэтиламин	37	23
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Морфолин	79	60
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Пирролидин	60	23
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>N</i> -метилпиперазин	74	23
H	H	H	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Пиперидин	71	23
H	H	H	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Морфолин	38	23
H	H	H	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Пиперидин	88	23
H	H	H	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Пиперидин	89	23
H	H	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Пирролидин	45	25
H	H	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Пиперидин	83	25
H	H	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Гексаметиленмин	63	25
H	(CH ₂) ₄		H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Пиперидин	60	25
H	(CH ₂) ₄		H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Морфолин	25	25
	(CH ₂) ₃	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Пиперидин	98	28
	(CH ₂) ₃	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Морфолин	40	28
	(CH ₂) ₅	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Пиперидин	97	27
	(CH ₂) ₄	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Пиперидин	72	27
H	H	Me	CN	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Морфолин	56	23
H	H	Me	CONH ₂	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Морфолин	41	23
H	H	Me	CO ₂ Et	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Морфолин	35	23
	(CH ₂) ₃	H	CONH ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Пиперидин	87	34
	(CH ₂) ₄	H	CONH ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Пиперидин	67	35
H	NO ₂	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Морфолин	65	17
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	MeO	66	24
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	EtO	43	24
H	H	H	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Pr ⁱ O	63	24
H	H	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	MeO	39	24
H	(CH ₂) ₄		H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	MeO	79	24
	(CH ₂) ₃	Me	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	MeO	62	28

при использовании амбидентного реагента (4-аминопиперидина) было найдено, что реакция протекает с участием более нуклеофильного центра — вторичного атома азота диамина.

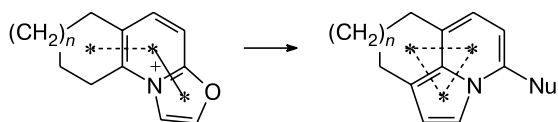
Отметим, что нами подробно исследовано поведение в данной рециклизации конденсированных трициклических солей **2**, содержащих аннелированный алицикл разного размера^{27,35}. Такие превращения весьма необычны, поскольку связаны с кардинальной перестройкой топологии трицикла: в ходе перегруппировки линейный тип структуры превращается в ангулярный (схема 27), а из ангулярной системы образуется *peri*-конденсированный трицикл (схема 28).

Схема 27



Более того, вариация размера алицикла (схема 28) позволила отчетливо выявить границы применимости рециклизации в зависимости от неочевидных стерических факторов — степени напряженности али-

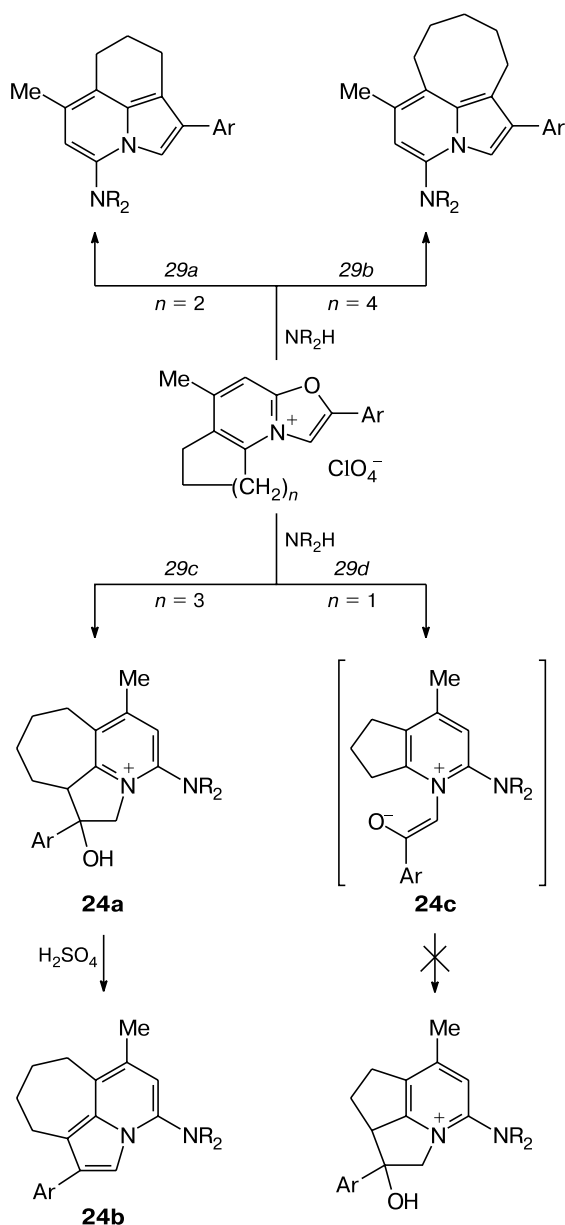
Схема 28



цикла, аннелированного к ароматическому бициклу^{25,27,28}. Оказалось, что в случаях, когда циклоалкановый фрагмент является шести- или восьмичленным, рециклизация протекает без осложнений (схема 29, реакции 29a, 29b). В случае семичленного алицикла (реакция 29c) процесс останавливается на стадии стабильного интермедиата **24a**, стерическое напряжение в котором меньше, чем в ароматической системе **24b**.

Наконец, если алицикл пятичленный (реакция 29d), то раскрытие оксазольного цикла, по-видимому, происходит, однако последующая циклизация оказывается невозможной из-за пространственной удаленности метиленового звена и электрофильного центра в интермедиате **24c**. Аналогичный эффект наблюдался³⁵ в трициклических солях **2**, содержащих дополнительный акцептор — амидную группу в положении 8.

Схема 29



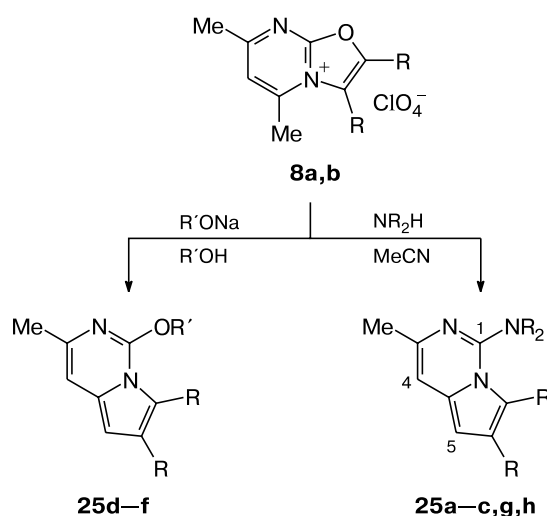
4. Реакционная способность солей оксазолопиримидиния

4.1. Рецикликации солей, содержащих 5-Ме-группу

Как упоминалось выше, наиболее легко синтезировать соли оксазоло[3,2-*a*]пиримидиния **8a,b**, имеющие 5-Ме-группу (реакция *14a*, схема 14). (Исходные 2-аминооксазолы, в свою очередь, легко получать конденсацией цианамиды с доступными α -гидроксикетонами — ацетоином или бензоином.) Такие соли изоструктурны 5-Ме-гомологам оксазолопиримидинов, а следовательно, потенциально способны к реакции рецикликации оксазольного ядра в пиррольное под действием нуклеофилов *X*-типа.

Нами изучены реакции солей **8a,b** со вторичными аминами и алкоголями. Оказалось, что тетраметил-

Схема 30



замещенная соль **8a** без каких-либо осложнений гладко подвергается ранее неизвестной рецикликации с образованием соответствующих 1-амино- или 1-алкоксипроизводных пирроло[2,1-*c*]пиримидина **25** (схема 30, табл. 5)^{17,63}. Аналогичные реакции соли **8b** протекали с заметно более низкими выходами.

Об образовании пирролопиримидинов **25** свидетельствуют данные масс-спектров полученных соединений: во всех случаях наблюдается молекулярный ион, причем молекулярная масса продукта соответствует сумме масс исходного катиона и аниона нуклеофила (алколята, амид-иона) за вычетом массы одной молекулы воды. В спектрах ЯМР ¹H наблюдается исчезновение одной из метильных групп (имевшейся в исходном катионе) и появление нового ароматического синглета в области 5.9 м.д., отвечающего протону Н(5) вновь образовавшегося пиррольного цикла. Полученные пирролопиримидины (как и индолизины) дают положительную пробу Эрлиха; отметим более высокую стабильность получаемых веществ по сравнению с аналогичными амино- и алкоксииндолизинами.

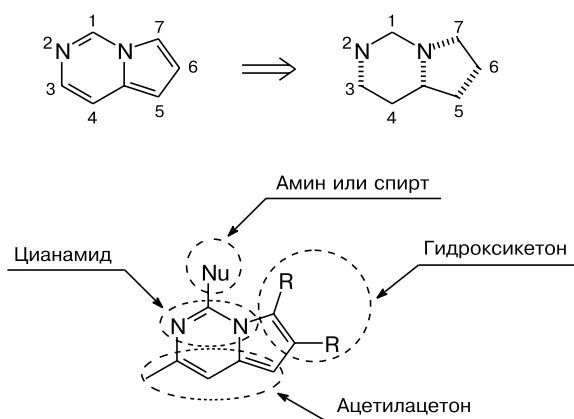
Обнаруженная реакция является новой стратегией синтеза ароматической системы пирроло[2,1-*c*]-

Таблица 5. Характеристики пирроло[2,1-*c*]пиримидинов **25**

Соединение	Заместители		Выход (%)	Т.пл. /°C	δ , м.д. ^a		<i>m/z</i> [M] ⁺
	R	1-X			H(4)	H(5) (с, 1 H)	
25a	Me	N(CH ₂) ₄	40	<i>b</i>	6.50	5.91	229
25b	Me	N(CH ₂) ₆	65	<i>b</i>	6.52	5.92	257
25c	Me	N(CH ₂) ₇	48	<i>b</i>	6.52	5.92	271
25d	Me	OMe	73	30(2)	6.45	5.87	190
25e	Me	OEt	80	38(2)	6.42	5.85	204
25f	Ph	OMe	7	128(1)	6.74	6.49	360
25g	Ph	N(CH ₂) ₇	13	146(1)	6.72	6.33	381
25h	Ph	N(CH ₂) ₄	2	137(2)	6.72	6.38	—

^a Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆). ^b Жидкость.

Схема 31



пиримидина. Фактически нам удалось осуществить ступенчатую конверсию 2-аминооксазолов в пирроло[1,2-с]пиримидины с использованием солей 5,7-диметилксазолопиримидиния в качестве полупродуктов. Рассмотрение суммарной стратегии сборки этого бицикла с учетом используемых реагентов и вновь образующихся скелетных связей (схема 31) показывает, что эта стратегия весьма необычна.

На схеме 31 были приведены реагенты, из которых мы «собрали» систему пирроло[1,2-с]пиримидина, причем особо стоит отметить доступность и дешевизну требуемых реагентов.

Пытаясь понять причины низких выходов при рециклизации соли **8b**, мы варьировали вторичные амины и условия проведения реакции. Оказалось¹⁷, что при кипячении соли в среде чистого амина реакции протекают необычно (схема 32).

Взаимодействие соли **8b** с пирролидином (реакция 32a) привело лишь к следовым количествам пирролопиримидина **25h**, а основным продуктом являлся 2-амино-4,5-дифенилоксазол (**26a**). При кипячении соли **8b** в морфолине (реакция 32b) был выделен единственный продукт неожиданного строения — 2-морфолинил-4,5-дифенилимидазол (**26b**).

Для объяснения наблюдаемых фактов следует рассмотреть структуру предполагаемого илидного интермедиата **27**, образующегося из соли **8b** (см. схему 32). Очевидно, что такой илид стабилизирован за счет дополнительной делокализации отрицательного заряда фенильным кольцом; подобная стабилизация невозможна в илиде, образующемся из соли **8a** (а также в илидах из солей **2**). Из-за стабильности илида циклизация пиррольного цикла затруднена, и, вероятно, именно этим можно объяснить резкое снижение выходов пирролопиримидинов из соли **8b** (см. табл. 5).

Образование 2-аминооксазола **26a** в реакции 32a с пирролидином можно объяснить только тем, что в данной реакции реализуется механизм раскрытия (и полного расщепления) пиримидинового кольца. Следовательно, реализуются одновременно два процесса — раскрытие оксазольного цикла, приводящее к пирролопиримидину **25h**, и раскрытие пиримидинового кольца, приводящее к аминоксазолу. Это означает, что в данной реакции бициклическая система оксазолопиримидиния проявляет амбидентные свойства, которых не наблюдалось в других случаях.

Неожиданное образование аминоксазола **26b** (реакция 32b) можно попытаться объяснить, предположив, что при раскрытии пиримидинового кольца соли **8b** (как и в реакции 32a соли **8b** с пирролидином) первоначально образовался 2-аминооксазол, ко-

Схема 32

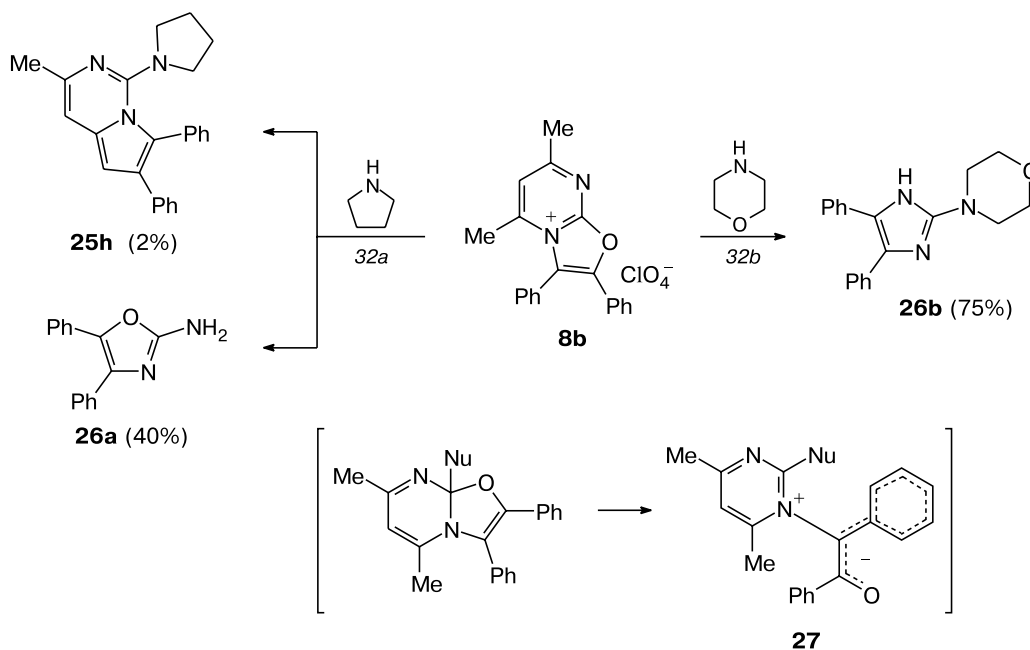
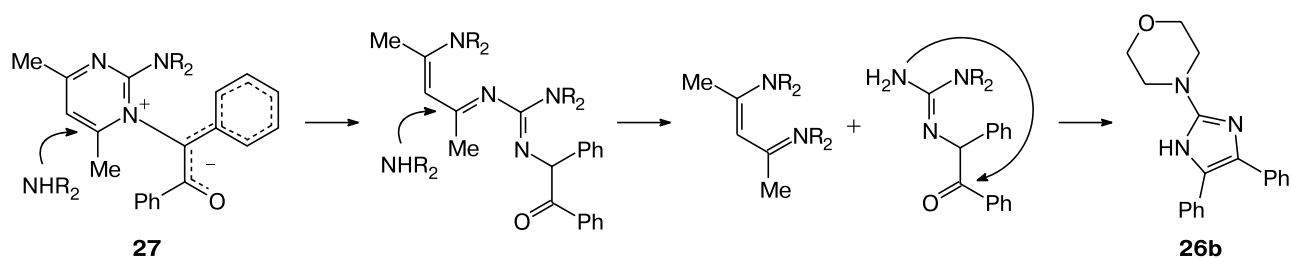


Схема 33



торый в жестких условиях (кипячение в амине) мог далее рециклизоваться в имидазол **26b**. Сходные примеры конверсии «оксазол→имидазол» описаны в литературе (например, при кипячении оксазолов с формамидом)⁶⁴. Оказалось, однако, что оксазол не является предшественником имидазола **26b** (в контрольном опыте при кипячении в морфолине оксазол остается неизменным). Объяснить образование имидазольного ядра можно, лишь предположив участие илیدного интермедиата **27** (схема 33).

Вероятно, именно илід **27** реагирует с амином со ступенчатым расщеплением пиримидинового цикла и образованием гуанидинового фрагмента, циклизующегося в имидазол. Иными словами, для объяснения образования аминокимидазола **26b** приходится предположить, что в бициклической системе разрушаются оба цикла, а новой циклизации подвергается осколочный фрагмент образовавшейся цепи.

Таким образом, при реакции **32a** наблюдается *параллельное* протекание двух конкурирующих процессов — раскрытия и оксазольного, и пиримидинового колец. В случае же реакции **32b** наблюдается *последовательное* протекание этих же процессов — вначале раскрывается оксазольный цикл, а затем пиримидиновый. Иными словами, амбидентность системы оксазолопиримидиния проявляется двумя разными способами, что является весьма редким свойством гетероциклических систем.

При переходе от нуклеофилов X-типа к нуклеофилам XH-типа в системе **8a** наблюдалось региоселективное раскрытие оксазольного цикла (схема 34)⁶³. В реакции **34a** с аммиаком был получен имидазопиримидин **28**, свойства которого совпадали с данными литературы. В реакции **34b** со щелочью можно было бы ожидать (как и в случае солей **2** по аналогии с реакцией **17a**), что процесс остановится на стадии раскрытой формы пиримидона **29a**. Оказалось, одна-

ко, что конечным продуктом является пирролопиримидон **29b**, образование которого можно связать с высокой кислотностью α -метильной группы в интермедиате **29a**.

4.2. Реакции с нуклеофилами солей 5-незамещенного оксазолопиримидиния

Полученная нами соль **9** (см. схему 14, реакция **14b**) реагирует с различными нуклеофилами XH- и X-типа с раскрытием пиримидинового цикла¹⁷. В реакциях с морфолином, первичным ароматическим амином или гидразином соль **9** прерасалась в 2-амино-4,5-диметилксазол (схема 35). (Напомним, что оксазолопиримидиновые аналоги **2** с анилинами не реагируют, а в реакции с гидразином раскрытию и рециклизации подвергается оксазольный цикл (см. схемы 17 и 18).) В реакции **35b** соли **9** с *n*-анизидином удалось выделить ионное соединение **30**, являющееся своеобразным «осколком» расщепленного пиримидинового фрагмента. Структура соли **30** однозначно следует из спектра ЯМР ¹H (в силу симметрии соответствующие пики протонов имеют двойную интенсивность). Отметим, что даже в реакции со щелочью не наблюдается признаков раскрытия оксазольного фрагмента соли **9**, что было типично для оксазолопиримидиниевых солей **2** и их 5-Ме-гомологов. Выделенное в ходе реакции соли **9** со щелочью нестабильное вещество не содержало в спектре ЯМР ¹H сигналов, характерных для *N*-замещенного пиримидона, и представляло, вероятно, продукт атаки гидроксид-иона по пиримидиновому циклу соли — аддукт или один из таутомеров раскрытой формы.

С препаративной точки зрения комбинация схем 14 и 35 (превращение оксазола в оксазолопиримидин и обратная конверсия в тот же оксазол) кажется бесперспективной. Между тем трансформация оксазо-

Схема 34

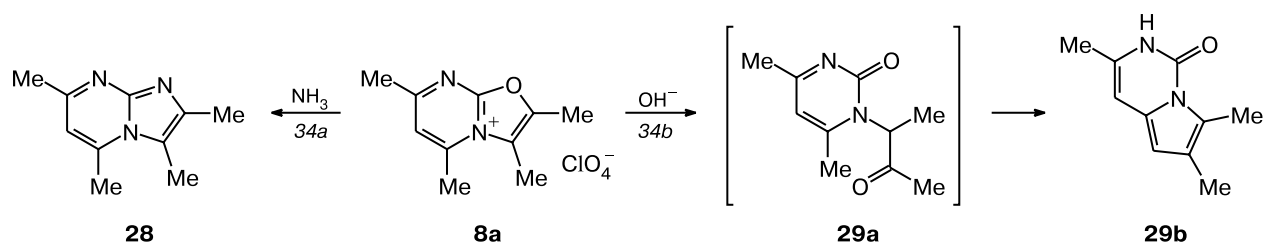
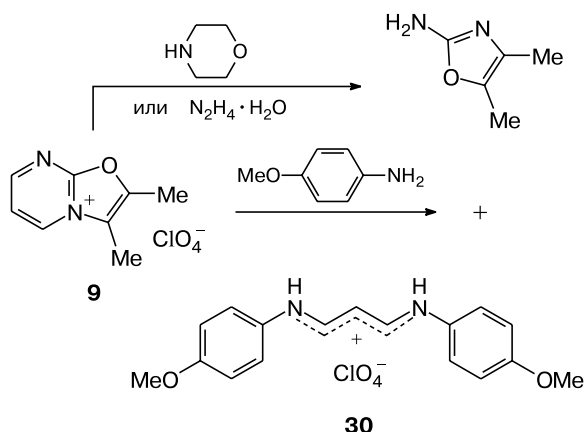


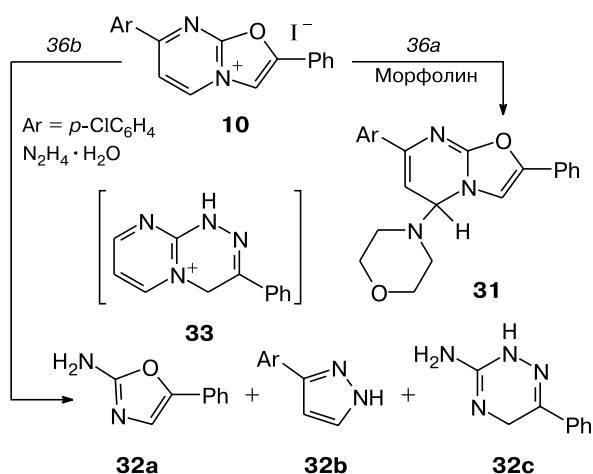
Схема 35



лопиримидинов в оксазолы приобретает смысл и практическое значение, если попытаться синтезировать соль оксазолопиримидиния не из оксазолов, а из производных пиримидина. В этом случае можно было бы реализовать интересную тандемную последовательность пиримидины—оксазолопиримидины—оксазолы в качестве новой перспективной стратегии гетероциклического синтеза.

Мы воспроизвели один из немногочисленных способов синтеза солей оксазолопиримидиния из пиримидина по схеме 15 и получили желаемый представитель ряда **10** ($\text{Ar} = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$). Оказалось (схема 36)^{17,25}, что эта соль в реакции *36a* со вторичным амином образует стабильный аддукт **31** по атому С(5), не склонный к дальнейшему раскрытию пиримидинового фрагмента.

Схема 36



Соединение	32a	32b	32c
Выход (%)	12	88	80
		(в пересчете на 10)	

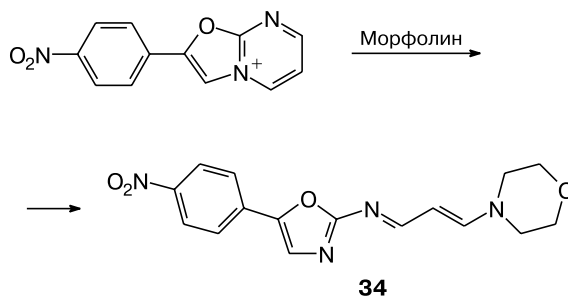
Гидразинолиз соли **10** (схема 36, реакция *36b*) протекал более сложно и привел к смеси трех соединений **32a—c**. Образование оксазола **32a** и пиразола **32b**

(как продуктов расщепления пиримидинового фрагмента соли **10**) было ожидаемым, тогда как образование триазинового производного **32c** мы связываем с рециклизацией оксазольного цикла соли **10** в триазин **33** с последующим расщеплением пиримидинового фрагмента бицикла **33**. Как видно, и в этом случае система оксазолопиримидина проявляет амбидентные свойства: наряду с расщеплением пиримидинового цикла протекает конкурентный процесс — раскрытие (и рециклизация) оксазольного цикла с последующим разрушением пиримидинового.

В итоге оказалось принципиально возможным получить 2-аминооксазол (например, **32a**) из пиримидина через стадию соли оксазолопиримидиния **10**, однако суммарная последовательность оказалась многостадийной, трудоемкой и осложненной побочным процессом.

Нами была разработана новая, намного более простая и эффективная стратегия синтеза соединений оксазольного ряда из пиримидинов через соли оксазолопиримидиния. Выше мы обсуждали найденный нами простой и удобный путь получения солей 2-арилоксазолопиримидиния **12** из 2-пиримидона (см. схему 16, реакции *16a* и *16c*). Оказалось¹⁷, что реакция солей **12** со вторичными аминами останавливается на стадии стабильных ярко-окрашенных азадиенов (схема 37), например, соединения **34**, охарактеризованного данными РСА.

Схема 37

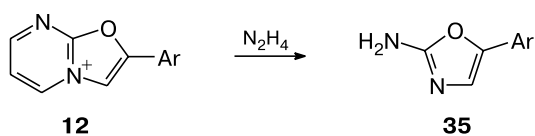


Гидразинолиз солей **12** (схема 38) приводит с высокими выходами к 2-амино-5-арилоксазолам **35** (табл. 6)⁴⁶. Константы оксазолов (т.пл., спектры ЯМР ¹H) совпали с данными литературы; дополнительно были зарегистрированы их спектры ЯМР ¹³C и масс-спектры (в литературе отсутствовавшие), а структура одного из соединений была подтверждена методом РСА⁶⁵.

Таблица 6. Синтез оксазолов **35**

Ar	Выход (%)	Т.пл./°C
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	95	220
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	96	221
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	93	236
Ph	90	215
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	82	218

Схема 38



Отметим, что существующие способы получения 2-аминооксазолов обычно либо осложнены образованием побочных продуктов, либо являются многостадийными и требуют использования сложных реагентов. Реакция «из учебника» — взаимодействие цианамиды с α -гидроксикарбонильными соединениями — малоприменима для синтеза 5-арил-2-аминооксазолов (из-за малой доступности α -гидроксибензилуксусных альдегидов). Таким образом, предлагаемый путь не только успешно дополняет имеющиеся, но и может служить их удобной альтернативой, поскольку исходит из доступных и дешевых исходных веществ и включает простую последовательность реакций, протекающих с высокими выходами.

Обсуждаемая стратегия — использование солей азолопиримидиния (легко получаемых из пиримидинов) для синтеза других 2-амино-1,3-азолов — может быть распространена, например, как мы показали недавно, на получение малодоступных 2-аминоимидазолов из производных 2-аминопиримидина⁶⁶.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 07-03-0092-а).

Список литературы

1. H. C. Van der Plas, *Ring Transformation of Heterocycles*, Academic Press, London, 1973, V. 1, 2.
2. E. V. Babaev, D. E. Lushnikov, N. S. Zefirov, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 2416.
3. E. V. Babaev, N. S. Zefirov, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1992, **101**, 67.
4. E. V. Babaev, H. C. Zefirov, *Химия гетероцикл. соединений*, 1992, 808 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1992, **28**, 658 (Engl. Transl.)].
5. В. И. Теренин, Е. В. Бабаев, М. А. Юровская, Ю. Г. Бундель, *Химия гетероцикл. соединений*, 1992, 792 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1992, **28**, 671 (Engl. Transl.)].
6. Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, *Химия гетероцикл. соединений*, 1995, 1445 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1995, **31**, 1251 (Engl. Transl.)].
7. Е. В. Бабаев, Н. С. Зефилов, *Химия гетероцикл. соединений*, 1996, 1564 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1996, **32**, 1344 (Engl. Transl.)].
8. С. К. Bradsher, M. F. Zinn, *J. Heterocycl. Chem.*, 1964, **1**, 219.
9. С. К. Bradsher, M. F. Zinn, *J. Heterocycl. Chem.*, 1967, **4**, 66.
10. С. К. Bradsher, R. D. Brandau, J. E. Boliek, T. L. Hough, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 2129.
11. H. Pauls, F. Kröhnke, *Chem. Ber.*, 1976, **109**, 3646.
12. Д. Г. Ким, Г. Г. Скворцова, *Химия гетероцикл. соединений*, 1986, 1396 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1986, **21** (Engl. Transl.)].
13. R. H. Good, G. Jones, *J. Chem. Soc. C*, 1970, 1938.

14. Е. В. Бабаев, В. Б. Рыбаков, И. А. Орлова, А. А. Буш, К. В. Маерле, А. Ф. Насонов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2004, 170 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2004, **53**, 176].
15. E. V. Babaev, A. F. Nasonov, *ARKIVOC*, 2001, **2**, 139.
16. А. А. Буш, Дис. канд. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 2006, 140 с.
17. Е. В. Бабаев, Дис. докт. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 2008, 450 с.
18. I-Li Chen, Yeh-Long Chen, Tai-Chi Wang, Cherng-Chyi Tzeng, *Heterocycles*, 2003, **60**, 131.
19. Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, Л. В. Гончаренко, *Хим. фарм. журн.*, 1998, **32**, № 6, 24 [*Pharm. Chem. J.*, 1998, **32**, 310 (Engl. Transl.)].
20. Д. А. Майборода, Дис. канд. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 1998, 165 с.
21. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, K. Jug, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 193.
22. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, Д. А. Майборода, *Химия гетероцикл. соединений*, 1995, **8**, 1104 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1995, **31**, 962 (Engl. Transl.)].
23. А. В. Ефимов, Дис. канд. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 2006, 137 с.
24. E. V. Babaev, A. V. Efimov, A. A. Tsisevich, A. A. Nevskaya, V. B. Rybakov, *Mendeleev Commun.*, 2007, **17**, 130.
25. А. А. Цисевич, Дис. канд. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 2006, 129 с.
26. D. V. Albov, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Cryst., Section E*, 2004, **E60**, o2313.
27. Д. В. Альбов, Дис. канд. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 2005, 140 с.
28. 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].
29. Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2004, **49**, 495 [*Crystallogr. Repts*, 2004, **49**, 430 (Engl. Transl.)].
30. D. V. Albov, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Cryst., Section E*, 2004, **E60**, o1096.
31. D. V. Albov, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Cryst., Section E*, 2004, **E60**, o1301.
32. D. V. Albov, E. I. Turubanova, V. B. Rybakov, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Cryst., Section E*, 2004, **E60**, o1303.
33. О. С. Мазина, В. Б. Рыбаков, С. И. Троянов, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2005, **50**, 68 [*Crystallogr. Repts*, 2005, **50**, 61 (Engl. Transl.)].
34. О. С. Мазина, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, 2004, **49**, 1095 [*Crystallogr. Repts*, 2004, **49**, 998 (Engl. Transl.)].
35. О. С. Мазина, Дис. канд. хим. наук, МГУ им. Ломоносова, Москва, 2005, 150 с.
36. А. А. Bush, E. V. Babaev, *Molecules*, 2003, **8**, 460; <http://www.mdpi.org/molecules/papers/80600460.pdf>
37. Z.-G. M. Kazhkenov, A. A. Bush, E. V. Babaev, *Molecules*, 2005, **10**, 1109; <http://www.mdpi.org/molecules/papers/10091109.pdf>.
38. E. V. Babaev, N. I. Vasilevich, A. S. Ivushkina, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2005, **1**, 9; <http://bjoc.beilstein-journals.org/content/pdf/1860-5397-1-9.pdf>.
39. Е. В. Бабаев, И. А. Орлова, *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, 569 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1997, **33**, 489 (Engl. Transl.)].
40. E. V. Babaev, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **37**, 519.
41. В. А. Чуйгук, Е. А. Лещенко, *Укр. хим. журн.*, 1974, **40**, 633 [*Chem. Abstr.*, 1974, **81**, 105438].
42. С. И. Шульга, В. А. Чуйгук, *Укр. хим. журн.*, 1972, **38**, 169.
43. С. И. Шульга, В. А. Чуйгук, *Укр. хим. журн.*, 1970, **36**, 483.
44. J. Liebscher, A. Hassoun, *Synthesis*, 1988, 816.

45. B. Reimer, M. Patzel, A. Hassoun, J. Liebscher, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 3767.
46. V. L. Alifanov, E. V. Babaev, *Synthesis*, 2007, 263.
47. V. B. Rybakov, V. L. Alifanov, P. V. Gormay, E. V. Babaev, *Acta Cryst., Section E*, 2006, **E62**, o3840.
48. V. B. Rybakov, V. L. Alifanov, E. V. Babaev, *Acta Cryst., Section E*, 2006, **E62**, o4578.
49. E. V. Бабаев, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, И. А. Орлова, *Химия гетероцикл. соединений*, 1999, **4**, 542 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, **35**, 479 (Engl. Transl.)].
50. D. A. Maiboroda, E. V. Babaev, K. Jug, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7100.
51. E. V. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, Д. А. Майборода, *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, 397 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1997, **33**, 338 (Engl. Transl.)].
52. A. R. Katritzky, A. Zia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 131.
53. G. Markl, S. Pflaum, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 1511.
54. E. V. Бабаев, А. В. Ефимов, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, *Химия гетероцикл. соединений*, 1999, 550 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, **35**, 488 (Engl. Transl.)].
55. E. V. Бабаев, С. В. Боженко, Д. А. Майборода, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1995, 2298 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 1995, **44**, 2203].
56. E. V. Бабаев, С. В. Боженко, *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, 141 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1997, **33**, 125 (Engl. Transl.)].
57. E. V. Бабаев, А. В. Ефимов, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, *Химия гетероцикл. соединений*, 2000, 401 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 2000, **36**, 339 (Engl. Transl.)].
58. E. V. Babaev, S. V. Bozhenko, D. A. Maiboroda, V. B. Rybakov, S. G. Zhukov, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1997, **106**, 631.
59. В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич, А. В. Аракчеева, А. Шонлебер, *Кристаллография*, 2002, **47**, 1042 [*Crystallogr. Repts.*, 2002, **47**, 973 (Engl. Transl.)].
60. E. V. Бабаев, А. В. Ефимов, *Химия гетероцикл. соединений*, 1997, 998 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1997, **33**, 964 (Engl. Transl.)].
61. E. V. Бабаев, А. В. Ефимов, С. Г. Жуков, В. Б. Рыбаков, *Химия гетероцикл. соединений*, 1998, 852 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 1998, **34**, 852 (Engl. Transl.)].
62. P. Tielmann, C. Hoenke, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 261.
63. E. V. Бабаев, В. Л. Алифанов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2007, 1611 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2007, **56**, 1675].
64. R. Gompper, O. Christmann, *Chem. Ber.*, 1959, **92**, 1945.
65. V. B. Rybakov, V. L. Alifanov, E. V. Babaev, *Acta Cryst., Section E*, 2006, **E62**, o4809.
66. D. S. Ermolat'ev, E. V. Babaev, E. V. Van der Eycken, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 5781.

Поступила в редакцию 28 января 2008