

А. П. Козаченко, О. В. Шаблыкин, А. Н. Чернега<sup>а</sup>, В. С. Броварец\*

**СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
7,8-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*c*][1,3]ОКСАЗОЛО[4,5-*e*]ПИРИМИДИНА**

При взаимодействии 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с этилендиамином образуются 2-(ациламиноцианометил)имидазолидины. Последние при обработке трифторуксусной кислотой, а затем триэтилортоформиатом превращаются в новые производные оксазола[4,5-*e*]пиримидина.

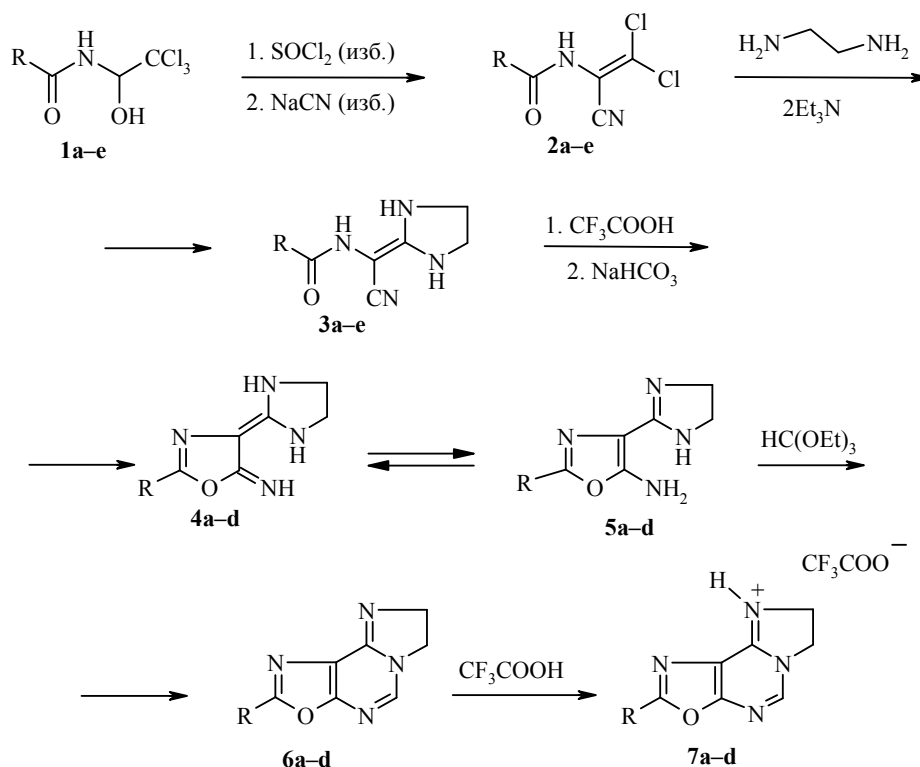
**Ключевые слова:** 5-аминооксазолы, 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилы, трифторуксусная кислота, триэтилортоформиат, этилендиамин, гетероциклизация.

Продолжая исследования химии 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов **2**, мы разработали простой и удобный метод синтеза новой гетероциклической системы, в которой оксазольное кольцо аннелировано к 2,3-дигидроимидазо[1,2-*c*]пиримидиновому фрагменту.

Дихлоракрилонитрилы **2**, представленные на схеме, легко получают из доступных аддуктов хлорала с амидами карбоновых кислот **1** [1–4]. При взаимодействии их с N-нуклеофилами (первичными алифатическими и ароматическими аминами) образуются, как правило, производные 5-амино-4-цианооксазола [3, 5, 6]. Совсем по-другому происходит взаимодействие указанных реагентов с 1,4-[N,N]-динуклеофилами, например с этилендиамином. Производные 5-аминооксазола не образуются, а происходит замещение двух атомов хлора в реагентах **2** на фрагмент этилендиамина, что приводит к формированию имидазолидинового кольца и получению продуктов **3** (табл. 1).

В ИК спектрах соединений **3** имеются полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1652–1673 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения связи CN в области 2149–2177 см<sup>-1</sup> (табл. 2). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H этих соединений регистрируются сигналы групп NH (6.55–6.85 м. д.), а также сигналы ароматических и алифатических протонов с соответствующим соотношением интегральных интенсивностей. Кроме того, одно из этих соединений **3e** получено ранее японскими исследователями [5], что не оставляет сомнения в строении продуктов **3**.

Вследствие выгодного расположения нитрильной группы и ациламинного остатка в соединениях **3** становится возможной внутримолекулярная циклизация под действием трифторуксусной кислоты (ср. [7–9]) в новые производные оксазола **4**, которые существуют преимущественно в таутомерной форме **5**. Попытка ввести в данную циклизацию соединение **3e** с ацетиламинным остатком не увенчалась успехом, образуется смесь



1–7 **a** R = Ph, **b** R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 1–3 **e** R = Me

неидентифицированных веществ. Характерной особенностью ИК спектров соединений **5a–d** является наличие в них трёх интенсивных полос поглощения в области 1592–1690 см<sup>-1</sup>, одна из них принадлежит связи C=N имидазолидинового кольца, а две – 5-аминооксазольному фрагменту, что свойственно производным 5-аминооксазола [10]. Кроме того, в них отсутствуют синглетные сигналы в области 2100–2200 см<sup>-1</sup>, что указывает на участие нитрильной группы в гетероциклизации **3**→**5**.

Наличие в соединениях **5** двух нуклеофильных центров (NH<sub>2</sub> и NH) было использовано нами для формирования пиримидинового цикла. Так, при нагревании производных 5-аминооксазола **5a–d** с триэтилортоформатом довольно легко происходит замыкание пиримидинового фрагмента (ср. [11]) и с высокими выходами образуются производные новой гетероциклической системы **6**. В ИК спектрах соединений **6a–d** отсутствуют широкие полосы поглощения групп NH<sub>2</sub> и NH в области 2700–3600 см<sup>-1</sup>, характерные для соединений **5a–d**. Вместе с тем, элементный анализ и масс-спектры указывают на вовлечение фрагмента ортоформата в состав молекулы продуктов реакции. К тому же, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H присутствует синглетный сигнал в области 8.14–8.15 м. д., который с большой долей вероятности можно отнести к протону H-2 пиримидинового кольца.

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>63.08</u>	<u>5.22</u>	<u>24.47</u>	213–215	52
		63.15	5.30	24.55		
<b>3b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>64.54</u>	<u>5.91</u>	<u>23.17</u>	258–260	58
		64.45	5.82	23.12		
<b>3c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>64.53</u>	<u>5.75</u>	<u>23.03</u>	245–247	60
		64.45	5.82	23.12		
<b>3d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O	<u>54.94</u>	<u>4.29</u>	<u>21.38</u>	224–226	62
		54.87	4.22	21.33		
<b>3e</b>	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	<u>50.50</u>	<u>6.13</u>	<u>33.78</u>	203–205**	51
		50.59	6.07	33.71		
<b>5a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>63.08</u>	<u>5.22</u>	<u>24.48</u>	193–195	68
		63.15	5.30	24.55		
<b>5b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>64.38</u>	<u>5.75</u>	<u>23.07</u>	215–217	72
		64.45	5.82	23.12		
<b>5c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>64.37</u>	<u>5.74</u>	<u>23.07</u>	235–237	74
		64.45	5.82	23.12		
<b>5d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O	<u>54.80</u>	<u>4.31</u>	<u>21.41</u>	219–221	75
		54.87	4.22	21.33		
<b>6a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	<u>65.62</u>	<u>4.16</u>	<u>23.60</u>	269–271	84
		65.54	4.23	23.52		
<b>6b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>66.59</u>	<u>4.85</u>	<u>22.29</u>	239–241	87
		66.66	4.79	22.21		
<b>6c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>66.57</u>	<u>4.70</u>	<u>22.28</u>	267–269	90
		66.66	4.79	22.21		
<b>6d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O	<u>57.32</u>	<u>3.41</u>	<u>20.62</u>	292–294	92
		57.26	3.33	20.55		
<b>7a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>51.21</u>	<u>3.22</u>	<u>15.98</u>	231–233 (разл.)	68
		51.14	3.15	15.90		
<b>7b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>52.54</u>	<u>3.63</u>	<u>15.36</u>	207–209 (разл.)	71
		52.46	3.58	15.30		
<b>7c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>52.53</u>	<u>3.64</u>	<u>15.35</u>	225–227 (разл.)	73
		52.46	3.58	15.30		
<b>7d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>46.65</u>	<u>2.68</u>	<u>14.55</u>	230–232 (разл.)	76
		46.59	2.61	14.49		

\* Растворители для перекристаллизации: 2-пропанол (соединения **3a–e**), этанол–вода, 1:1 (соединения **5a–d**), этанол (соединения **6a–d**, **7a–d**).

\*\* Соответствует данным [5].

## ИК и масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$m/z$ $[\text{M}]^+$
<b>3a</b>	1652* (C=O), 2177 (CN), 3100–3300 (NH ac.)	228
<b>3b</b>	1673* (C=O), 2149 (CN), 3150–3450 (NH ac.)	242
<b>3c</b>	1655* (C=O), 2171 (CN), 3200–3450 (NH ac.)	242
<b>3d</b>	1657* (C=O), 2155 (CN), 3130–3540 (NH ac.)	262
<b>5a</b>	1605, 1630, 1681, 2940–3550 (NH ac.)	228
<b>5b</b>	1603, 1633, 1690, 2910–3470 (NH ac.)	242
<b>5c</b>	1592, 1638, 1678, 2740–3410 (NH ac.)	242
<b>5d</b>	1596, 1644, 1676, 2750–3300 (NH ac.)	262
<b>6a</b>	1691* (C=N)	238
<b>6b</b>	1694* (C=N)	252
<b>6c</b>	1688* (C=N)	252
<b>6d</b>	1688* (C=N)	272
<b>7a</b>	1672* (C=N), 1705 (C=O)	238
<b>7b</b>	1674* (C=N), 1703 (C=O)	252
<b>7c</b>	1677* (C=N), 1706 (C=O)	252
<b>7d</b>	1670* (C=N), 1710 (C=O)	272

\* Полоса с плечом.

Но все же эти данные не могли однозначно свидетельствовать об образовании новой гетероциклической системы. Попытки вырастить кристаллы соединений **6** для PCA не увенчались успехом, поэтому они были превращены в трифторацетаты **7a–d** и для одного из этих соединений было проведено PCA. Общий вид молекулы **7b** и её основные длины связей и валентные углы приведены на рисунке и в табл. 4. Центральная трициклическая система O(1)N(1–4)C(1–7) приблизительно планарна – отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.047 Å. Более того, даже экзоциклическое бензольное кольцо C(8–13), несмотря на очевидные стерические затруднения, практически копланарно данной системе (соответствующий двугранный угол составляет лишь 3.2°), что обусловлено эффективным  $\pi$ – $\pi$ -сопряжением. Атомы N(3) и N(4) имеют плоскотригональную конфигурацию связей, соответствующая сумма валентных углов при этих атомах составляет 359.3 и 359.9°. Особенностью кристаллического строения соединения **7b** является образование весьма прочной катион-анионной водородной связи N(4)–H(4)⋯O(3) с геометрическими параметрами N⋯O 2.672(4), H⋯O 1.92(3) Å; NHO 148(3)° (среднестатистическое межатомное расстояние N⋯O для водородных связей типа N–H⋯O составляет 2.89 Å [12].

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.*
<b>3a</b>	3.42 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 6.56 (1H, с, NH); 6.65 (1H, с, NH); 7.39–7.92 (5H, м, H аром.); 8.74 (1H, с, NH)
<b>3b</b>	2.36 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.43 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 6.48 (1H, с, NH); 6.55 (1H, с, NH); 7.18–7.50 (4H, м, H аром.); 8.40 (1H, с, NH)
<b>3c</b>	2.37 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.41 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 6.56 (1H, с, NH); 6.61 (1H, с, NH); 7.20–7.80 (4H, м, H аром.); 8.66 (1H, с, NH)
<b>3d</b>	3.36 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 6.66 (1H, с, NH); 6.85 (1H, с, NH); 7.52–7.93 (4H, м, H аром.); 8.92 (1H, с, NH)
<b>5a</b>	4.12 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.64–8.00 (5H, м, H аром.)**
<b>5b</b>	2.37 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.16 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.35–7.88 (4H, м, H аром.)**
<b>5c</b>	2.40 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.15 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.36–7.92 (4H, м, H аром.); 8.92 (1H, с, NH)**
<b>5d</b>	4.11 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.65–8.05 (4H, м, H аром.)**
<b>6a</b>	3.98–4.12 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 7.56–8.02 (5H, м, H аром.); 8.14 (1H, с, H-2 пиримид.)
<b>6b</b>	2.66 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.97–4.15 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 7.41–7.97 (4H, м, H аром.); 8.14 (1H, с, H-2 пиримид.)
<b>6c</b>	2.38 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.97–4.13 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 7.38–7.89 (4H, м, H аром.); 8.14 (1H, с, H-2 пиримид.)
<b>6d</b>	3.98–4.14 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 7.62–8.02 (4H, м, H аром.); 8.15 (1H, с, H-2 пиримид.)
<b>7a</b>	4.19 (2H, т, $J = 9.7$ , CH <sub>2</sub> ); 4.79 (2H, т, $J = 9.7$ , CH <sub>2</sub> ); 7.67–8.15 (5H, м, H аром.); 8.99 (1H, с, H-2 пиримид.); 11.65 (1H, ш. с, N <sup>+</sup> -H)
<b>7b</b>	2.75 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.19 (2H, т, $J = 9.6$ , CH <sub>2</sub> ); 4.79 (2H, т, $J = 9.6$ , CH <sub>2</sub> ); 7.42–8.10 (4H, м, H аром.); 8.91 (1H, с, H-2 пиримид.); 11.67 (1H, ш. с, N <sup>+</sup> -H)
<b>7c</b>	2.44 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.18 (2H, т, $J = 9.8$ , CH <sub>2</sub> ); 4.78 (2H, т, $J = 9.8$ , CH <sub>2</sub> ); 7.49–8.04 (4H, м, H аром.); 8.97 (1H, с, H-2 пиримид.); 11.58 (1H, ш. с, N <sup>+</sup> -H)
<b>7d</b>	4.19 (2H, т, $J = 9.3$ , CH <sub>2</sub> ); 4.79 (2H, т, $J = 9.3$ , CH <sub>2</sub> ); 7.73–8.17 (4H, м, H аром.); 8.99 (1H, с, H-2 пиримид.); 11.70 (1H, ш. с, N <sup>+</sup> -H)

\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–d**, **6a–d**, **7a–d** регистрировали в DMSO-d<sub>6</sub>, а соединений **5a–d** – в CF<sub>3</sub>COOD.

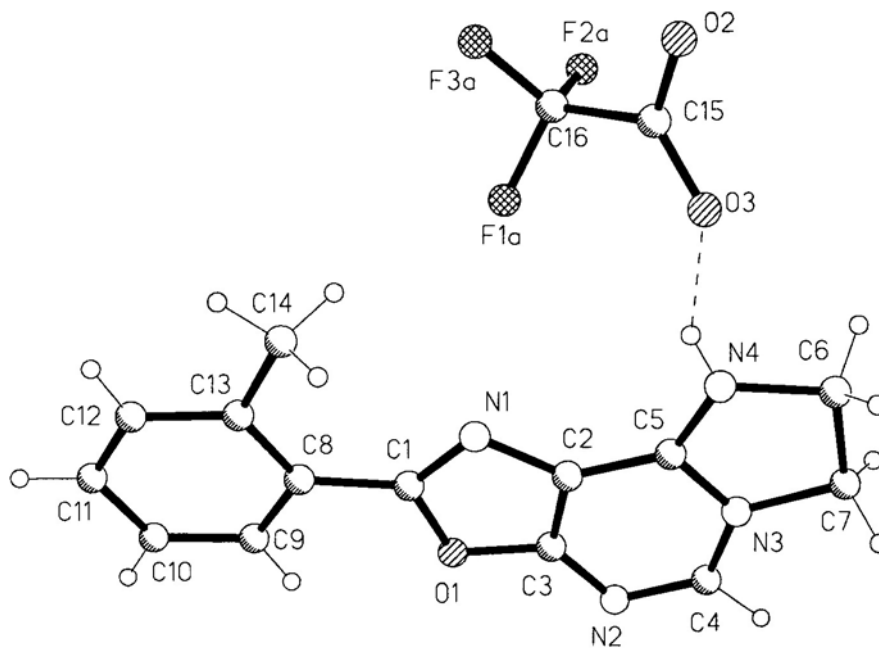
\*\* NH и NH<sub>2</sub> в обмене.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ регистрировали на спектрометре Vertex 70, в таблетках KBr, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе Varian-300 (300 МГц), внутренний стандарт TMS, масс-спектры соединений – на приборе Agilent 1100/DAD/MSD VL G1965. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns.

**2-(Ароиламиноцианометил)имидазолидины 3a–d.** К суспензии 0.05 моль одного из соединений **2a–e** в 100 мл изопропилового спирта при перемешивании добавляют 15 г (0.25 моль) этилендиамина, осадок растворяется, через 3–5 мин выпадают имидазолидины **3a–d**, которые отфильтровывают, промывают водой и очищают перекристаллизацией.

**5-Амино-2-арил-4-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,3-оксазолы 5a–d.** Раствор 0.005 моль одного из соединений **3a–d** в 10 мл трифторуксусной кислоты перемешивают 10 мин, избыток кислоты удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, осадок отфильтровывают, промывают водой и очищают перекристаллизацией.



Общий вид молекулы соединения **7b**

Т а б л и ц а 4

Основные длины связей ( $l$ ) и валентные углы ( $\omega$ )

Основные длины связей	$l$ , Å	Валентные углы	$\omega$ , град.
N(1)–C(1)	1.297(5)	C(1)N(1)C(2)	103.7(3)
N(1)–C(2)	1.385(4)	C(3)N(2)C(4)	111.9(3)
N(2)–C(3)	1.339(5)	C(5)N(3)C(7)	109.6(3)
N(2)–C(4)	1.311(5)	C(4)N(3)C(5)	123.8(3)
N(3)–C(4)	1.351(5)	C(5)N(4)C(6)	111.9(3)
N(3)–C(5)	1.381(4)		
N(3)–C(7)	1.489(4)		
N(4)–C(5)	1.308(5)		
N(4)–C(6)	1.467(5)		

**2-Арил-7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*][1,3]оксазоло[4,5-*e*]пиримидины 6a–d.** Раствор 0.005 моль соответствующего аминоксазола **5a–d** в 20 мл триэтилортоформата кипятят 20 мин, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и очищают перекристаллизацией.

**Трифлорацетаты 2-арил-7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*][1,3]оксазоло[4,5-*e*]пиримидинов 7a–d.** Растворяют 0.002 моль одного из соединений **6a–d** в 20 мл этилового спирта, прибавляют 1 мл трифлоруксусной кислоты, перемешивают раствор 10 мин, упаривают досуха и соединения **7a–d** очищают перекристаллизацией.

**Рентгеноструктурное исследование** монокристалла соединения **7b** с линейными размерами  $0.04 \times 0.28 \times 0.38$  мм было проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD дифрактометре Bruker Apex II (MoK $\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71069$  Å,  $\theta_{\max} = 26.5^\circ$ ,  $-12 \leq h \leq 13$ ,  $-24 \leq k \leq 24$ ,  $-8 \leq l \leq 9$ ). Всего было собрано 12 423 отражения (3226 независимых отражений,  $R_{\text{int}} = 0.01$ ). Кристаллы соединения **7b** моноклинные,  $a = 11.1903(4)$ ,  $b = 19.5679(8)$ ,  $c = 7.3233(3)$  Å,  $\beta = 95.598(2)^\circ$ ,  $V = 1595.9(1)$  Å<sup>3</sup>,  $M = 366.3$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.52$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 1.31$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 752$ , пространственная группа  $P_1/2n$  (No. 14). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [13]. В уточнении использовано 1473 отражения с  $I > 3\sigma(I)$  (239 уточняемых параметров, число отражений на параметр 6.2). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (за исключением атома Н(4), участвующего в межмолекулярной водородной связи, который был уточнён изотропно). При уточнении была использована весовая схема Чебышева [14] с пятью параметрами: 0.65, 0.38, 0.55, 0.14 и 0.19. Окончательные значения факторов расхожденности  $R = 0.047$  и  $R_w = 0.047$ , GOOF 1.178. Остаточная электронная плотность из разностного ряда фурье составляет  $-0.26$  и  $0.46$  е/Å<sup>3</sup>. Полный набор рентгено-структурных данных для соединения **7b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 785919).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto, *Chem. Commun.*, 705 (1972).
2. Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, А. А. Кисиленко, А. В. Кирсанов, *ЖОХ*, **9**, 1818 (1973).
3. Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, Т. Я. Лавренюк, *ЖОрХ*, **10**, 1271 (1974).
4. K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 912 (1976).
5. K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 924 (1976).
6. Б. С. Драч, Г. Н. Миськевич, *ЖОрХ*, **13**, 1398 (1977).
7. D. Clerin, J.-P. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3127 (1973).
8. D. Clerin, J.-P. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3134 (1973).
9. D. Clerin, B. Meyer, J.-P. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2053 (1976).
10. H. Nayer, R. Gindicelli, J. Menin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2052 (1960).
11. A.-R. Farghaly, H. El-Kashef, *Monatsh. Chem.*, **137**, 1195 (2006).
12. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B37**, 1363 (1981).
13. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS, Issue 10*. Chemical Crystallography Laboratory, Univ. Oxford, 1996.
14. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

Институт биоорганической химии и нефтехимии  
НАН Украины, Киев 02660, Украина  
e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 30.12.2009

<sup>a</sup>Институт органической химии НАН Украины,  
Киев 02094, Украина