

Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер

### ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 5-ГИДРОКСИ-2-(2-ПИРИМИДИЛАМИНО)-4,6,7-ТРИХЛОР- 2,3-ДИГИДРОБЕНЗО[*b*]ФУРАНА

При взаимодействии 5-гидрокси-2-(2-пиримидиламино)-4,6,7-трихлор-2,3-дигидробензо[*b*]фурана с фенилиодозодиацетатом обнаружена неожиданная реакция окислительной рециклизации с образованием 3-(3,5,6-трихлор-1,4-бензохинон-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиримидина. Промежуточным продуктом превращения является 2-[N-2-(3,5,6-трихлор-1,4-бензохинон-2-ил)этиламино]пиримидин.

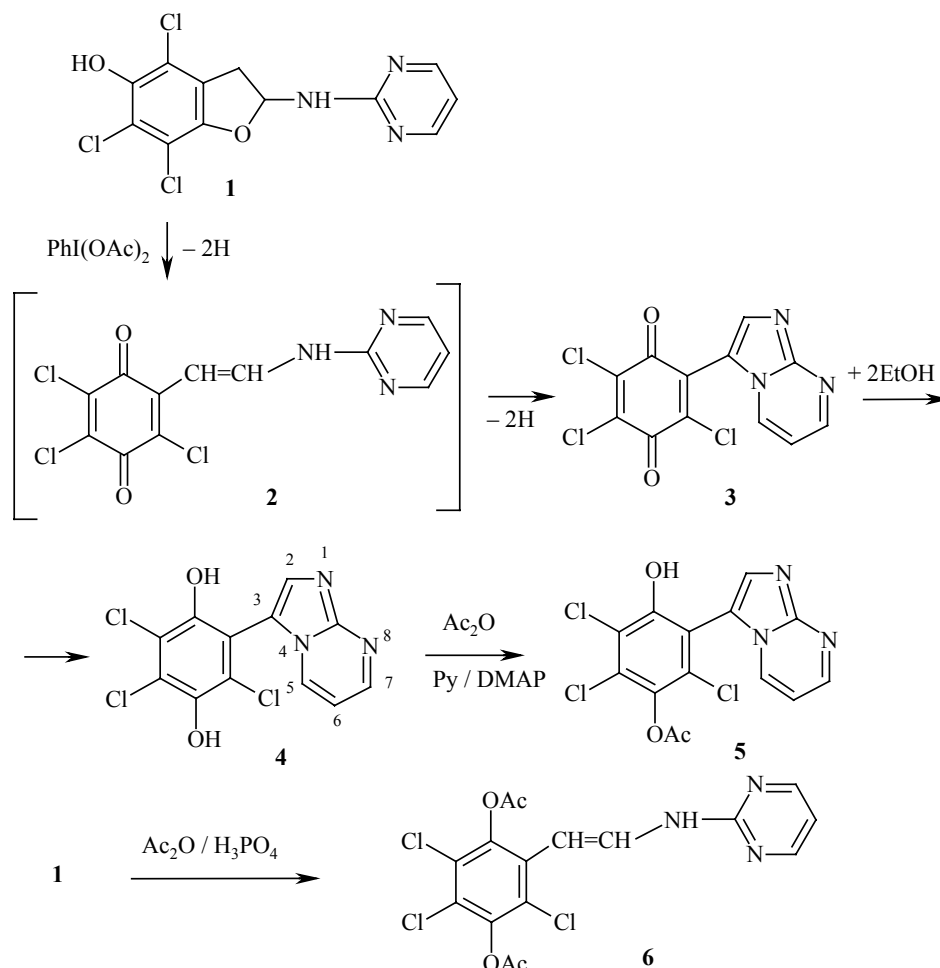
**Ключевые слова:** 5-гидрокси-2-(2-пиримидиламино)-4,6,7-трихлор-2,3-дигидробензо[*b*]фуран, 3-(3,5,6-трихлор-1,4-бензохинон-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин, фенилиодозо-диацетат.

Структурные фрагменты имидазо[1,2-*a*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина встречаются во многих фармакологически активных веществах, таких как антагонисты рецепторов бензодиазепина и брадикинина, ингибиторы секреции желудочной кислоты, противовоспалительные, цитозащитные агенты, антибактериальные, антигрибковые средства, кардиостимуляторы и др. (см. [1, 2] и цитированную там литературу). Классическим методом синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов, имидазо[1,2-*a*]пирразинов и имидазо[1,2-*a*]пиримидинов является конденсация  $\alpha$ -галогенкетонов с соответствующими 2-аминоазинами [3–5]. Недавно описан [1, 2] одностадийный синтез имидазо[1,2-*a*]азинов путем трехкомпонентной конденсации 2-аминоазина, альдегида и изонитрила.

В настоящей работе предлагается построение цикла трихлор-1,4-бензохинонилзамещенного имидазо[1,2-*a*]пиримидина в неожиданной реакции окислительной рециклизации 5-гидрокси-2-(2-пиримидиламино)-4,6,7-трихлор-2,3-дигидробензо[*b*]фурана (**1**). Недавно нами было показано [6], что в реакции 2,5-дигидрокси-4,6,7-трихлор-2,3-дигидробензо[*b*]фурана с 2-аминопиримидином образуется бензо[*b*]фуран **1**.

При взаимодействии бензо[*b*]фурана **1** с фенилиодозодиацетатом в растворе ДМСО при 20 °С происходит окислительное расщепление дигидробензофуранового цикла и образуется промежуточный 2-[N-2-(3,5,6-трихлор-1,4-бензохинон-2-ил)этиламино]пиримидин (**2**), который затем претерпевает своеобразную окислительную циклизацию, приводящую к 3-(3,5,6-трихлор-1,4-бензохинон-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиримидину (**3**). Бензохинон **3** легко восстанавливается до 3-(2,5-дигидрокси-3,4,6-трихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиримидина (**4**), поэтому спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (в ДМСО- $d_6$ ) соединения **3** отвечает структуре гидрохинона **4**.

Восстановление **3** → **4** осуществляют кипячением в этаноле. Ацилирование соединения **4** ацетангидридом в пиридине в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) [7] приводит к образованию 3-(5-ацетокси-2-гидрокси-3,4,6-трихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиримидина (**5**). Фенольный гидроксил в положение 2 в этих условиях не ацилируется, возможно, из-за внутримолекулярной водородной связи между группой OH и атомом азота гетероцикла.



Образование промежуточного соединения **2** подтверждается тем, что спектр ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси, выделенной спустя 5 мин после начала реакции, содержит, кроме сигналов протонов исходных реагентов и продукта реакции, сигналы протонов, соответствующие фрагменту  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$  (*E*-конфигурация). Этот фрагмент имеется в структуре 2-[N-2-(2,5-диацетокси-3,4,6-трихлорфенил)этиламино]пиримидина (**6**), полученного ацилированием соединения **1** ацетангидридом в присутствии ортофосфорной кислоты. КССВ ( $^3J = 15$  Гц) между протонами этильного фрагмента в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **6** подтверждает его *E*-конфигурацию.

В ИК спектре бензохинона **3** наблюдаются полосы C=O и C=C хинона, полосы групп OH отсутствуют. Бензохинон **3** глубокоокрашен, наличие в его УФ спектре полосы при 576 нм свидетельствует о внутримолекулярном переносе заряда между электронодонорным гетероциклом и электроноакцепторным фрагментом 1,4-бензохинона (ср. [8]).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4** и **5** сигналы протонов в положениях 5, 6 и 7 имидазо[1,2-*a*]пиримидинового цикла проявляются в виде дублета дублетов. Химические сдвиги и значения КССВ этих сигналов (см. экспериментальную часть) хорошо согласуются со спектром 2-(4-метокси-фенил)-3-бензиламиноимидазо[1,2-*a*]пиримидина [1], в котором имеются дублеты дублетов: Н-5 8.49 ( $^3J = 6.8$ ,  $^4J = 2.0$ ), Н-6 6.89 ( $^3J = 4.1$ ,  $^3J = 6.8$ ), Н-7 8.37 м. д. ( $^3J = 4.1$ ,  $^4J = 2.0$  Гц). Наблюдается также синглет протона в положение 2 имидазо[1,2-*a*]пиримидинового цикла, химический сдвиг которого согласуется с данными [9, 10].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord M-80 для суспензий в нуйоле (область 1900–1500  $\text{cm}^{-1}$ , призма NaCl) или гексахлорбутadiене (область 3800–2000  $\text{cm}^{-1}$ , призма LiF). Электронный спектр снят на приборе Specord M-40 для раствора в хлороформе ( $c = 2.5 \cdot 10^{-5}$  моль/л). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker WH-90 (90 МГц), внутренний стандарт ТМС.

**3-(3,5,6-Трихлор-1,4-бензохинон-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин (3).** К раствору 0.33 г (1 ммоль) бензофурана **1** (получение см. [6]) в 5 мл ДМСО при перемешивании (магнитная мешалка) и температуре 20 °С в течение 3 мин добавляют по каплям раствор 0.80 г (2.5 ммоль) фенилиодозоацетата в 5 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 1 ч, затем прибавляют 100 мл воды. Выпавший осадок продукта **3** отделяют, промывают водой и высушивают. Продукт обрабатывают 5 мл метилхлорида, нерастворившийся осадок отделяют, промывают петролейным эфиром и высушивают. Выход 0.25 г (77%). Темно-синие кристаллы, т. пл. > 250 °С (с разл.). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1686 (C=O), 1624, 1582 (C=C), 1538, 1502. УФ спектр ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 2.5 \cdot 10^{-5}$  моль/л),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 302 (4.24), 576 (3.70). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  см. для соединения **4**. Найдено, %: С 43.34; Н 1.78; Cl 31.98; N 12.32.  $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 43.87; Н 1.23; Cl 32.38; N 12.79.

**3-(2,5-Дигидрокси-3,4,6-трихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин (4).** Раствор 0.33 г (1 ммоль) бензохинона **3** в 10 мл этанола кипятят до обесцвечивания реакционной смеси (~30 мин). Растворитель упаривают в вакууме до 2 мл и раствор выдерживают при 0 °С в течение 20 ч. Выпавший осадок продукта **4** отделяют, промывают этанолом и высушивают. Выход 0.28 г (85 %). Серые кристаллы, т. пл. > 200 °С (с разл.). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3120 (ОН), 2927 (ОН), 1622, 1562, 1530, 1494. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.07 (1H, д. д.,  $^3J = 4$ ,  $^3J = 6$ , Н-6), 7.83 (1H, с, Н-2), 8.42 (1H, д. д.,  $^3J = 6$ ,  $^4J = 2$ , Н-5), 8.60 (1H, д. д.,  $^3J = 4$ ,  $^4J = 2$ , Н-7), 9.70 (1H, уш. с, ОН), 10.00 (1H, уш. с, ОН). Найдено, %: С 43.55; Н 2.03; Cl 31.78; N 12.80.  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 43.60; Н 1.83; Cl 32.18; N 12.71.

**3-(5-Ацетокси-2-гидрокси-3,4,6-трихлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин (5).** Смесь 0.33 г (1 ммоль) соединения **4**, 4 мл безводного пиридина, 2 мл (20 ммоль) ацетангидрида и 0.025 г (0.2 ммоль) 4-диметиламинопиридина перемешивают при температуре 20 °С в течение 1 ч, затем 2 ч при 50–60 °С и, наконец, кипятят 1 ч. Охлаждают, добавляют 50 мл воды, осадок отделяют, промывают водой и высушивают. После кристаллизации из этанола с добавкой активированного угля получают бесцветные кристаллы продукта **5**. Выход 0.25 г (68 %). Т. пл. ~ 260 °С (с разл.). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2560 (ш., ОН...N), 1778 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.92 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 7.11

(1H, д. д.,  $^3J = 4$ ,  $^3J = 6$ , H-6), 7.73 (1H, с, H-2), 8.49 (1H, д. д.,  $^3J = 6$ ,  $^4J = 2$ , H-5), 8.64 (1H, д. д.,  $^3J = 4$ ,  $^4J = 2$ , H-7), 10.95 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 44.94; Н 2.14; Cl 28.72; N 11.15.  $C_{14}H_8Cl_3N_3O_3$ . Вычислено, %: С 45.13; Н 2.16; Cl 28.55; N 11.28.

**2-[N-2-(2,5-Диацетокси-3,4,6-трихлорфенил)этиламино]пиримидин (6).** Нагревают 0.33 г (1 ммоль) бензофурана **1**, 5 мл ацетангида и 3 капли ортофосфорной кислоты при 100 °С в течение 1 ч. Охлаждают, затем добавляют 50 мл воды. После 12 ч осадок отделяют, промывают водой и высушивают. Получают 0.36 г (86 %) бесцветных кристаллов продукта **6**. После перекристаллизации из бензола и повторно из смеси бензол–четырёххлористый углерод, 1:3, т. пл. 184–185 °С (с разл.). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3210 (NH), 1775 (C=O), 1638 (C=C), 1517. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$  +  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3H, с,  $CH_3$ ), 2.39 (3H, с,  $CH_3$ ), 6.02 (1H, д.,  $^3J = 15$ , CH), 6.70 (1H, т.,  $^3J = 5$ , H-5 Het), 8.13 (1H, д. д.,  $^3J = 15$ ,  $^3J = 12$ , CH), 8.34 (2H, д.,  $^3J = 5$ , H-4 Het, H-6 Het), 8.60 (1H, уш. д.,  $^3J = 12$ , NH). Найдено, %: С 46.10; Н 2.86; Cl 25.50; N 9.94.  $C_{16}H_{12}Cl_3N_3O_4$ . Вычислено, %: С 46.12; Н 2.90; Cl 25.53; N 10.09.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett*, **6**, 661 (1998).
2. C. Blackburn, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5469 (1998).
3. W. L. Mosby. In *Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atom.*, W. L. Mosby (Ed.), Wiley, New York, 1961: Pt 1, 460 and Pt 2, 802.
4. C. Sablayrolles, G. H. Cros, J. C. Milhavel, E. Recheng, J.-P. Chapat, M. Boucard, J. J. Serrano, J. H. Mc Neill, *J. Med. Chem.*, **27**, 206 (1984).
5. W. A. Spitzer, F. Victor, G. D. Pollock, J. S. Hayes, *J. Med. Chem.*, **31**, 1590 (1988).
6. Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, *XTC*, 1837 (2003).
7. A. Orita, C. Tanahashi, A. Kakuda, J. Otera, *J. Org. Chem.*, **66**, 8926 (2001).
8. R. Valters, G. Karlivans, J. Gulbis, M. Utinans, A. Bace, *Phosph., Sulfur and Silicon*, **95 & 96**, 457 (1994).
9. S. Laneri, A. Sacchi, E. Abignente, *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 1265 (2000).
10. T. Kappe, *J. Heterocyclic Chem.*, **32**, 1003 (1995).

Рижский технический университет,  
Puga LV-1048  
e-mail: rvalters@latnet.lv

Поступило в редакцию 25.03.2004