На правах рукописи

Цисевич

ЦИСЕВИЧ

Александр Александрович

Новые трансформации моно-, би- и трициклических аналогов системы оксазоло[3,2-а]пиридиния

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова

Научный руководитель: кандидат химических наук, с.н.с.
Бабаев Евгений Вениаминович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Громов Сергей Пантелеймонович
Центр фотохимии РАН

доктор химических наук, профессор
Варламов Алексей Васильевич
РУДН

Ведущая организация: **ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН**

Защита диссертации состоится 21 апреля 2006 г в 11:00 на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете им. М. В. Ломоносова, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан 21 марта 2006 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат химических наук Кардашева Ю.С.

2006А
7249

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакции рециклизации гетероароматических колец широко распространены в химии гетероциклов. Такие процессы, весьма типичные для катионоидных систем (в особенности, пиридиния, пиримидиния, оксазолия), приводят к структурам с необычным расположением функций, зачастую недоступным другими методами. Рециклизации широко используются для направленного синтеза биологически активных соединений, красителей, соединений с другими полезными свойствами.

В ряду *конденсированных* гетероароматических систем весьма редки примеры, когда *каждый* из конденсированных циклов способен к рециклизациям. Одной из таких систем является бициклический катион оксазоло[3,2-а]пиридиния **Ia**, в котором оксазольный и пиридиновый фрагменты сочленены по связи C-N, причем раскрытие и трансформация могут проходить с участием как пяти-, так и шестичленного циклов. Наиболее типичными являются рециклизации системы **I** с участием оксазольного кольца, приводящие к разнообразным мостиковым азолопиридинам **II** (Схема 1) В этом отношении рециклизации бицикла **I** напоминают циклизации его моноциклического аналога – пиридиниевой соли **III**, содержащей уходящую группу в α-положении к атому азота.

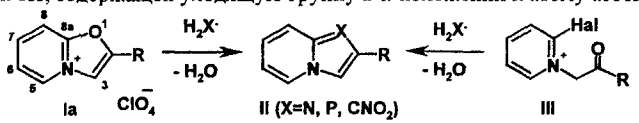


Схема 1. Примеры рециклизаций бицикла **Ia** и аналогичных циклизаций моноцикла **III**.

Помимо реакций с раскрытием оксазольного цикла, известны примеры раскрытия пиридинового фрагмента системы **I**, протекающие, например, под действием вторичных аминов и приводящие к оксазолилдиенам **IV** (Схема 2) Направление раскрытия бицикла зависит не только от природы нуклеофила, но и от наличия и положения заместителей в кольце. Так, недавно на химфаке МГУ была обнаружена необычная рециклизация оксазольного ядра в пиррольное, наблюдаемая для 5-метилпроизводного **Ib** и приводящая к 5-аминоиндолизинам **V**, труднодоступным любыми другими путями:

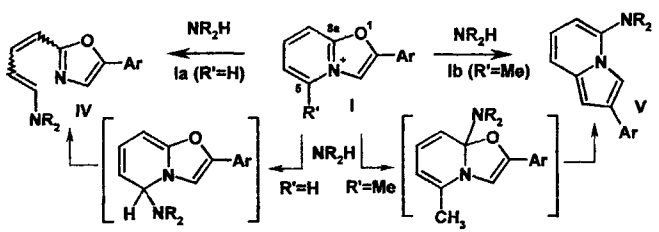


Схема 2. Взаимодействие солей оксазоло[3,2-а]пиридиния **Ia,b** со вторичными аминами.

Рециклизация **Ib** → **V** была осуществлена лишь на единичном примере (**Ib**, Ar=p-NO_2-C_6H_4), и изучение границ ее применимости для других производных системы **I** заслуживает более подробного исследования. Не до конца ясны и границы аналогии в реакционной способности между бициклом **I** и моноциклом **III**. Наконец, большой интерес представляло бы изучение возможности распространения подобной реакции и на другие катионоидные гетероциклы **VI** – аза- и тиа-аналоги системы **I** (Схема 3), для которых процессы раскрытия и трансформации азольного и азинового циклов продолжают оставаться малоизученными. (Исследованы лишь случаи азоло*пиридинов* **VI**: Y=CH; X=O, NMe, S; R=H в реакциях которых со вторичными аминами всегда подвергается раскрытию пиридиновый цикл.)

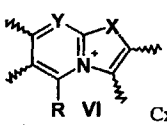


Схема 3.

РФС. НАЦИОНАЛ
БИБЛИОТЕК
С.Петербург
09 100 экз 290

Очевидно, что исследование феномена амбидентности при рециклизациях гетероциклов и управление селективностью раскрытия требуемого цикла в конденсированных системах является актуальной и мало разработанной проблемой гетероциклического синтеза. Исследования в этой области сдерживаются крайне малым числом подходящих моделей. Используя в качестве такого прототипа амбидентный бицикл **I**, было бы весьма актуально подробно исследовать реакционную способность, *во-первых*, новых производных самой этой системы, *во-вторых*, родственных ей гетероаналогов (бициклических солей **VI**) и, *в-третьих*, ее ближайших моноциклических аналогов (замещенных солей пиридиния **III**).

Цель работы. Настоящая работа ставила следующие цели:

(1) Исследовать возможности протекания рециклизаций (подобных конверсии **Ib** → **V**) на примере других легкодоступных би- и трициклических производных оксазоло[3,2-a]пиридиния (Схема 4), содержащих в положении 5 метильную или метиленовую группу

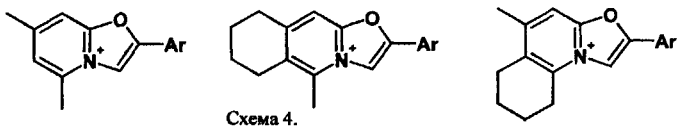


Схема 4.

(2) Изучить направление реакций с нуклеофилами (NR_2- и OR-типа) для ближайших гетероаналогов системы **I** – солей **VI**. При выборе гетероаналогов модификации подвергался как пяти-, так и шестичленный фрагменты бицикла **I**, а поэтому нами предполагалось:

- заменить в системе **I** пиридиниевый цикл на пиримидиниевый и исследовать реакции с нуклеофилами системы оксазоло[3,2-a]пиримидиния на примере соединений как содержащих, так и не содержащих метильную группу в положении 5.
- заменить пиридиниевый цикл на пиримидиниевый, и одновременно оксазольный - на тиазольный или имидазольный и исследовать реакции солей азоло[3,2-a]пиримидиния с нуклеофилами.

(3) Сопоставить реакционную способность солей азоло[3,2-a]пири(ми)диния и их ближайших моноциклических аналогов - солей *N*-фенацилпири(ми)диния с уходящей группой в α-положении.

Научная новизна. В ряду солей **III** открыта новая "one-pot" реакция трансформации пиридиниевого цикла в оксазольный, приводящая к оксазолилдиенам **IV**. Из трициклических солей оксазоло[3,2-a]пиридиния (Схема 4) получен ряд новых циклоаннелированных производных 5-замещенных индолизинов, причем показано, что при рециклизации меняется топология конденсированного трицикла (от линейного к ангулярному, а от ангулярного – к пери-конденсированному типу сочленения трех циклов). Обнаружены амбидентные свойства катиона оксазоло[3,2-a]пиримидиния в реакциях с нуклеофилами. Найдена крайне необычная трансформация соли 2-метилтиопиримидиния в 2-метилтиоимидазол с потерей двухуглеродного фрагмента.

Практическая значимость работы. Предложено использовать реакцию нуклеофильного раскрытия катионов оксазоло[3,2-a]-, тиазоло[3,2-a]- и имидазо[1,2-a]пиримидиния как новую методологию синтеза 2-аминооксазолов, 2-аминотиазолов и 2-аминоимидазолов, соответственно. Данные РСА для ряда исследованных молекул задепонированы в Кембриджской базе структурных данных и сделаны общедоступными. Оксазолилдиены **IV**, являющиеся биологически активными, получены более простым и удобным способом. Разработаны принципиально новые и полезные синтетические стратегии ступенчатого синтеза ряда функционализованных азолов исходя из пиридинов и пиримидинов.

Публикации. По результатам работы опубликовано 5 статей и 9 тезисов докладов на Российских и Международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, включая 14 таблиц, 56 схем и 11 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 136 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 5-CH_2R-гомологов оксазоло[3,2-a]пиридиния и их реакции с нуклеофилами.

Первая часть работы посвящена изучению границы применимости реакции рециклизации (Схема 2), которая ранее была осуществлена лишь на единичном примере перхлората **Ib**. Ранее синтез соли **Ib** был осуществлен в три стадии из 6-метилпиридона-2, который, в свою очередь, получали реакцией диазотирования 2-амино-6-метилпиридина (Схема 5, А)

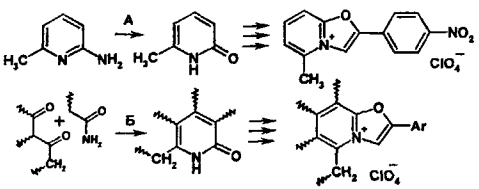


Схема 5.

Если задаться целью расширить круг субстратов, которые могут вовлекаться в подобную перегруппировку, то неизбежной проблемой будет малая доступность и низкое разнообразие класса исходных 2-амино-6-метилпиридинов, превращаемых в пиридоны. Между тем, существует альтернативный и более гибкий синтетический подход к подклассу 6-метилзамещенных пиридонов-2, а именно, на основе циклоконденсации подходящих ациклических реагентов, например, β-дикетонов и амидов карбоновых кислот (Схема 5, Б) Комбинируя легкодоступные ациклические (или алициклические) реагенты можно получить большой набор пиридонов-2 с требуемым расположением различных заместителей.

1.1. Синтез новых производных оксазоло[3,2-a]пиридиния 4a-c.

На первом этапе используя несложные циклоконденсации были получены простые пиридоны **1a-c**. Для построения оксазольного цикла солей оксазоло[3,2-a]пиридиния **4a-c** требовалось осуществить селективное *N*-фенацилирование этих пиридонов. Применив известную методологию Бредлера (фактически, сводящуюся к использованию "защитной" метильной группы для предотвращения *O*-фенацилирования) мы получили 2-метоксипроизводные **2a-c**, которые в реакции с α-галогенкетонами подвергались одновременному *N*-фенацилированию и О-деметилированию с образованием желаемых *N*-фенацилпиридонов-2 **3a-c**. Дальнейшая циклодегидратация с образованием солей оксазоло[3,2-a]пиридиния **4a-c** была осуществлена в концентрированной серной кислоте Конечные продукты выделяли в виде перхлоратов, используя 70% хлорную кислоту Последовательность реакций и использованные для этих целей реагенты приведены на Схеме 6.

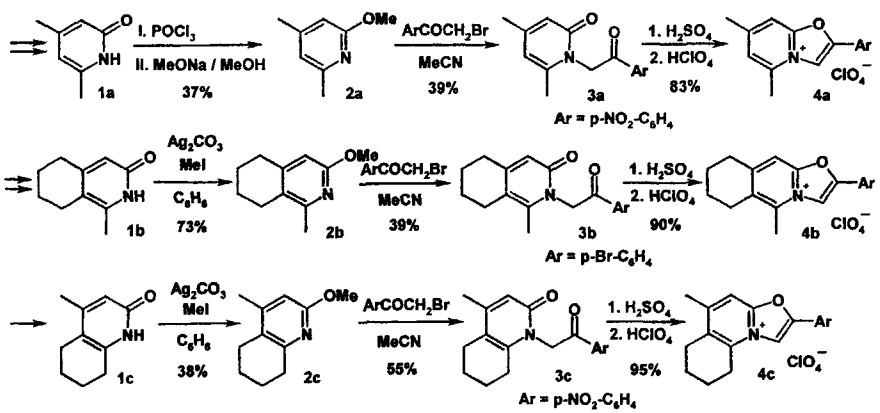


Схема 6. Общая последовательность синтеза соединений **4a-c**.

Синтез пиридонов-2 1a-c. 4,6-Диметилпиридон-2 **1a** и тетрагидроизохинолон **1b** были получены в две стадии из доступных исходных соединений – ацетилацетона (2-ацетил-

циклогексанона) и цианацетамида через стадию образования 3-цианопиридонов-2. Тетрагидрохинолон **1c** был получен в одну стадию с выходом 75% нагреванием циклогексанона и ацетоацетамида в полифосфорной кислоте при 140 ^{0}C.

Синтез 2-метоксипиридинов 2a-c. 4,6-Диметил-2-метоксипиридин **2a** был получен в две стадии: через стадию образования 2-хлор-4,6-диметилпиридина с последующимо действием MeONa. 3-Метокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин **2b** и 2-метокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин **2c** были получены в одну стадию алкилированием иодистым метилом образующихся *in situ* серебряных солей соответствующих пиридонов. Спектральные характеристики и выходы пиридонов **1a-c** и метоксипиридинов **2a-c** приведены в Таблице 1.

Синтез *N*-фенацилпиридин-2-онов 3a-c. Фенацилирование полученных 2-метоксипиридинов α–галогенкетонами протекает в ацетонитриле при кипячении в течение 30 — 40 часов и приводит к образованию ранее неизвестных *N*-фенацилпиридонов-2 **3a-c**. Несмотря на то, что исходные соединения **2a-c** являются представителями класса 2,6-замещенных пиридинов (подход к атому азота затруднен заместителями), стерические эффекты не оказывают большого влияния на фенацилирование, и искомые вещества образуются с удовлетворительными выходами (38-55%). Отметим, что образование *O*-изомера не наблюдалось ни в одном из случаев. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **3a-c** по сравнению со спектрами соединений **2a-c** наблюдается исчезновение синглета метоксигруппы, и появляются сигналы арильного заместителя и характерный синглет интенсивности 2H, который принадлежит группе CH_2 *N*-фенацильного заместителя. Величины химических сдвигов, мультиплетность, КССВ сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и выходы полученных *N*-фенацилпиридонов-2 **3a-c** приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Данные спектров ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ, м.д. *J*, Гц) и выходы соединений **1-3**.[a]

№	3-H; c	4-CH_3; c [4-CH_2; т]	5-H; [5-CH_2; т]	6-CH_3; c [6-CH_2; т]	$(CH_2)_2$; м	Другие сигналы	Выход, %
1a[b]	6,04	2,13	5,92	2,23	—	12,60 уш.с NH	81
1b	5,88	[2,53 *J*=6,2]	[2,36 *J*=6,2]	2,09	1,64	11,21 уш.с NH	95
1c	5,94	2,04	[2,34; м]	[2,49; м]	1,72	с. уш.	75
2a[c]	6,53	2,22	6,33	2,39	—	3,88 OCH_3	37
2b	6,23	[2,66 *J*=6,0]	[2,53 *J*=6,0]	2,28	1,75	3,78 OCH_3	73
2c	6,30	2,13	[2,52; м]	[2,70; м]	1,80	3,78 OCH_3	38
3a[d]	6,12	2,12	6,07	2,23	—	5,57 NCH_2; c*	39
3b	6,03	[2,64 *J*=6,0]	[2,54 *J*=6,0]	2,13	1,76	5,56 NCH_2; c*	38
3c	6,14	2,12	[2,47; м]		1,74	5,52 NCH_2; c*	55

[a] Нумерация по циклу пиридина; [b] в ацетоне-d_6; [c] в $CDCl_3$; [d] Масс-спектр, m/z (%): 286 (19) [M^+], 150 (14), 136 (48), 108 (100) *Имеются сигналы арильной группы для соединений **3**.

Таблица 2. Данные спектров ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ, м д *J*, Гц) и выходы соединений **4**.

№	3-H; c	5-CH_3; c [CH_2]	6-H; c [CH_2]	7-CH_3; c [CH_2]	8-H; c	$(CH_2)_2$; м	2-(p-X-C_6H_4); м	Выход, %
4a	9,68	2,86	7,77	2,67	8,24	—	8,54-8,50; 8,31-8,27	83
4b[a]	9,42	2,74	[2,84; т; *J*=6,0]	[3,05; т; *J*=6,0]	7,96	1,81	7,92-7,89; 7,81-7,78	90
4c	9,63	[3,13; м]	[2,82; м]	2,59	8,23	1,99; 1,90	8,52-8,50; 8,29-8,27	95

[a] в CF_3COOH + ДМСО-d_6

Синтез перхлоратов 2-арилоксазоло[3,2-a]пиридиния (4a-c). Циклодегидратация *N*-фенацилпиридонов-2 **3a-c** с образованием соединений **4a-c** была осуществлена последовательным действием концентрированной серной и 70% хлорной кислот. Во всех случаях выход продуктов

превышал 80% В спектрах ЯМР ^{1}H перхлоратов **4a-c** исчезает синглет метиленовых протонов группы CH_2 *N*-фенацильного заместителя и появляется слабопольный ароматический синглет протона оксазольного цикла Строение соединения **4b** было также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис.1, слева). Характеристики полученных перхлоратов **4a-c** приведены в Таблице 2.

Стоит отметить, что все соединения **1-4** ряда **a** содержат метильные группы в α- и γ-положениях пиридинового цикла, а оба β–положения свободны. В рядах **b** и **c** есть только одна метильная группа, находящаяся в γ- или α-положении, соответственно, и свободно только одно β–положение Именно эти структурные особенности соединений рядов **a-c** помогли нам при отнесении сигналов протонов алкильных групп и протонов пиридиниевого кольца (Табл. 1, 2).

1.2. Рециклизация солей 4a-c под действием нуклеофилов.

Соединения **4a-c** под действием вторичных аминов или раствора метилата натрия в абсолютированном метаноле гладко подвергались рециклизации с образованием с достаточно хорошими выходами 5-амино- или 5-метокси- замещенных индолизинов **5-10**, из которых соединения **7-10** являются трициклическими структурами (Схема 7).

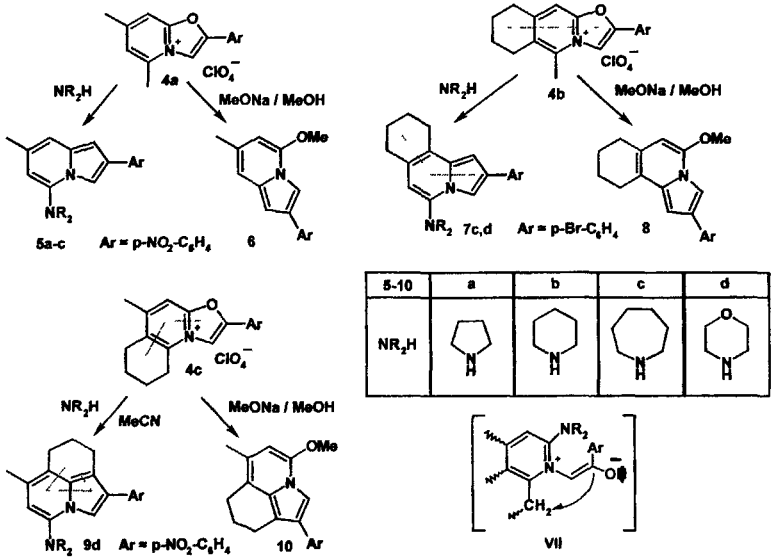


Схема 7. Реакции соединений **4a-c** с нуклеофилами.

Реакции исходных перхлоратов оксазоло[3,2-a]пиридиния **4** с разными типами нуклеофилов протекают в различных условиях. В случае вторичных аминов реакция протекает при кипячении в течение 2-3 ч в многократном избытке соответствующего амина, а в случае метилата натрия — при комнатной температуре за ночь. Во всех случаях, после добавления нуклеофила к раствору исходной соли мгновенно появляется интенсивная окраска (от желтой до темно-вишневой), которая по мере протекания реакции становится менее насыщенной. Этот факт косвенно свидетельствует об образовании в процессе реакции предполагаемого интермедиата — пиридиниевого илида **VII**. Как хорошо известно, такие илиды обладают яркой окраской.

В спектрах ЯМР ^{1}H индолизинов **5-8** исчезает синглет метильной группы, и появляются сигналы аминогруппы или метоксигруппы (из вошедшего нуклеофила), а вместо слабопольного синглета оксазольного кольца появляются два синглета протонов пиррольного кольца. В спектрах ЯМР ^{1}H гетероциклов **9**, **10** исчезают сигналы одного из метиленовых звеньев (присутствовавших в

соли **4c**) и появляются сигналы вошедшей аминогруппы (или метоксигруппы), а слабопольный синглет оксазольного кольца заменяется синглетом пиррольного. Отнесение сигналов протонов в положениях 1-, 3-, 6- и 8- кольца индолизина в ЯМР ^{1}H спектрах соединений **5-10** было сделано с привлечением литературных данных для низших гомологов, а также с учетом того факта, что исследуемые структуры в положениях 1- и 8- индолизина либо не имеют вовсе (**5-6**), либо имеют только один заместитель (группу 8-CH_2) (**7-8**), либо два заместителя (группы 1-CH_2 и 8-CH_2) (**9-10**). Величины химических сдвигов, мультиплетность и КССВ сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и выходы полученных соединений **5-10** приведены в Таблице 3.

В масс-спектрах полученных 5-замещенных индолизинов **5-8** имеются пики молекулярных ионов [M^+]. Кроме того, 5-аминоиндолизины имеют пик отвечающий фрагменту [M – NR_2], тогда как 5-метоксииндолизины имеют пик отвечающий фрагменту [M – CH_3]. Данные масс-спектров соединений **5-8** приведены в Таблице 3.

Окончательный вывод о строении всех полученных соединений был сделан на основании совокупности данных ЯМР ^{1}H спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа Строение соединения **8** было также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 1, справа).

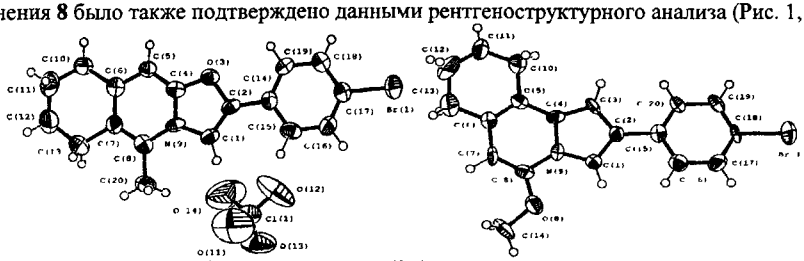


Рисунок 1. Строение молекул **4b** (слева) и **8** (справа) по данным РСА.*

Краткие итоги первой части: Из доступных пиридонов-2 путем нескольких простых стадий удалось синтезировать ранее неизвестные соли **4a-c**. Из них соединение **4a** является новым гомологом известного класса солей оксазоло[3,2-a]пиридиния, а соединения **4b** и **4c** являются первыми представителями ранее неизвестных классов гетероциклических систем — трициклических солей 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-b]изохинолиния-4 и 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-a]хинолиния-10, соответственно. Добавление метильной группы в положение 7 или замена метильной группы на метиленовое звено в положении 5 системы оксазоло[3,2-a]пиридиния не оказывает влияния на направление раскрытия этой системы под действием вторичных аминов или метилата натрия.

Реакции соединений **4b** и **4c** со вторичными аминами или метилатом натрия являются примерами двух разных типов структурных превращений трициклических структур: структуры *линейного* типа в структуру *ангулярного* (*углового*) типа и *ангулярного* — в *пери-конденсированный.*

Обнаруженные превращения соединения **4b** открывают доступ к ранее вообще неизвестной гетероциклической системе 7,8,9,10-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолина, и полученные таким образом соединения **7-8** являются первыми ее представителями.

Превращения, обнаруженные на примере соединения **4c**, предоставляют новую стратегию синтеза системы 8,9-дигидро-7*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Сведения об отдельных представителях этого частично насыщенного трицикла имеются в литературе, но полученные нами соединения **9** и **10** являются первыми амино- и алкокси- производными данной гетероциклической системы.

Таким образом, в данной части работы показан общий характер ранее открытой реакции рециклизации, которую можно использовать для синтеза различных 5-амино- и 5-метоксииндолизинов и циклоаннелированных систем на их основе.

---

*) Выражаю глубочайшую благодарность к х.н , ст н с. В.Б Рыбакову за проведение всех РСА исследований

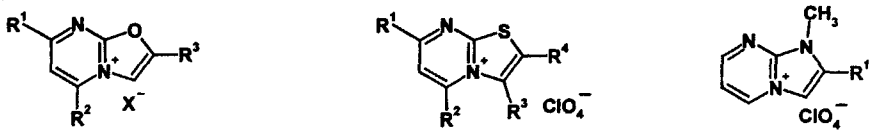
Таблица 3. Химические сдвиги (δ, м.д.), КССВ (*J*, Гц) в спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), характеристичные пики в масс-спектрах (m/z %) и выходы соединений **5-10**.

№ NR_2/OR	Заместители[a]:								m/z (%)		Выход, %
	1-H; с (CH_2; т)	3-H; с	6-H; с	7-CH_3; с (CH_2; м)	8-H; с (CH_2)	$(CH_2)_n$; м	5-NR_2 (OCH_3; с)	2-(p-X-C_6H_4); м	[M^+]	[M - NR_2] {[M - CH_3]}	
5a $N(CH_2)_4$	6,64	7,80	5,93	2,27	6,84	---	3,34; м 2,05; м	8,20-8,17; 7,96-7,93	321 (38)	252 (100)	45
5b $N(CH_2)_5$	6,80	7,76	6,04	2,24	6,97	---	3,00; м 1,79; м 1,64; м	8,23-8,21; 8,05-8,03	335 (100)	252 (89)	83
5c $N(CH_2)_6$	6,69	7,72	6,03	2,27	6,89	—	3,26; м 1,89; м 1,82; м	8,22-8,19; 7,93-7,90	349 (73)	252 (75)	63
6 OMe	6,78	7,95	5,95	2,28	6,88	---	(4,07)	8,22-8,20; 8,03-8,01	282 (96)	{267 (100)}	39
7c $N(CH_2)_6$	6,62	7,63	5,95	(2,65; м)	(2,57; м)	1,76[b]	3,16; м 1,76[b]; м	7,70-7,66; 7,55-7,51	422 (96)	325 (22)	60
7d[c] morph	6,66	7,76-7,73[b]	5,94	(2,66; м)	(2,59; м)	1,78	3,86; м 3,01; м	7,76-7,73[b]; 7,55-7,52	410 (97)	325 (26)	25
8 OMe	6,61	7,73	5,77	(2,64; м)		1,80	(4,03)	7,71-7,68; 7,55-7,52	355 (100)	{340 (89)}	79
9d morph	(3,02[d]; *J*=6,5)	7,49	5,87	2,17	(2,76[d]; т *J*=6,5)	2,03	3,88; т *J*=4,3 3,07; т *J*=4,3	8,22-8,19; 7,83-7,80			40
10 OMe	(3,02[d]; *J*=6,0)	7,47	5,56	2,19	(2,77[d]; т *J*=6,0)	2,05	(4,02)	8,24-8,21; 7,73-7,70			62

[a] Нумерация по циклу индолизина; [b] сигналы перекрываются; [c] вещество разлагается на силикагеле; [d] возможно обратное отнесение сигналов.

2. Синтез и изучение реакций с нуклеофилами солей азоло[3,2-а]пиримидиния.

Второй целью настоящей работы являлся синтез серии солей азолопиримидиния с мостиковым атомом азота (как имеющих 5-CH_3-группу, так и незамещенных по положению С-5) и изучение направления протекания реакций этих солей с нуклеофилами. В настоящей работе нами синтезированы и исследованы шесть модельных структур ряда азолопиримидиния, которые приведены на Схеме 8.



12 $R^1 = R^2 = CH_3$, R^3 = p-Cl-C_6H_4
17 R^1 = p-Cl-C_6H_4, R^2 = H, $R^3 = C_6H_5$
Анион: 12: X=ClO_4. 17: X=I

26 $R^1 = R^2 = CH_3$, R^3 = p-Br-C_6H_4, R^4 = H
27 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4$ = H
29 R^1 = p-Cl-C_6H_4, $R^2 = R^3$ = H, $R^4 = C_6H_5$

34b R^1 =p-CH_3-C_6H_4

Схема 8. Выбранные для исследования модельные структуры солей азоло[3,2-а]пиримидиния.

2.1. Синтез и рециклизации перхлората 5,7-диметилоксазоло[3,2-а]пиримидиния 12.

Естественным продолжением исследований, описанных в предыдущей части данной работы, являлось бы изучение реакционной способности аза-аналога уже изученного нами перхлората 5,7-диметилоксазоло[3,2-а]пиридиния **4а** — перхлората 5,7-диметилоксазоло[3,2-а]пиримидиния **12**.

Синтез перхлората 12 Неизвестное ранее соединение **12** было получено нами взаимодействием 2-амино-5-(4-хлорфенил)оксазола **11а** с ацетилацетоном в условиях кислотного катализа (Схема 9). Спектр ЯМР ^{1}H пиримидинового производного **12** похож на спектр синтезированного нами ранее ближайшего пиридиниевого аналога — соединения **4а**

Реакции соединения 12 с нуклеофилами. Нами исследованы реакции соли **12** со вторичными аминами и метилатом натрия. Реакцию со вторичными аминами проводили при кипячении в ацетонитриле в течение 1,5 ч, а реакцию с метилатом натрия — на холоду в абсолютированном метаноле (Схема 9). По данным ТСХ в результате реакций происходит образование новых ковалентных веществ.

По данным ЯМР ^{1}H спектральные изменения, наблюдаемые при переходе от перхлората **12** к продуктам реакции **13-14**, напоминают те же изменения, которые мы отмечали в предыдущей главе, обсуждая превращение перхлората **4а** в индолизины **5-6**. Исходя из этого спектрального сходства, можно предположить, что продуктами описываемых реакций являются замещенные аза-индолизины. Сопоставляя значения химсдвигов протонов в спектрах каждой пары индолизин **5-6** — аза-индолизин **13-14** (Табл. 3 и 4) можно отнести все сигналы.

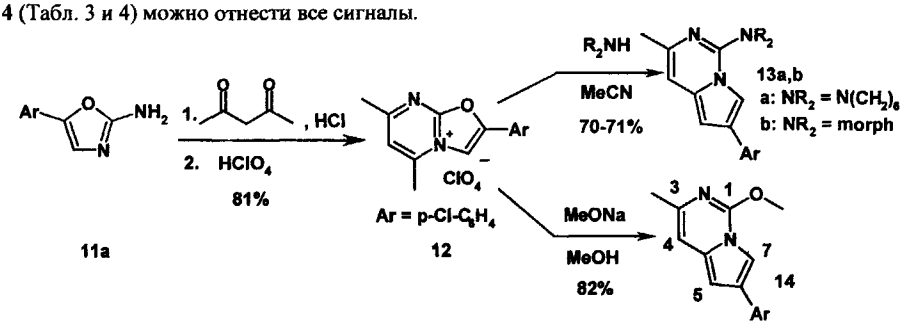


Схема 9. Синтез соединения **12** и его реакции с нуклеофилами.

Масс-спектры полученных 1-замещенных пирроло[1,2-c]пиримидинов **13-14** также напоминают масс-спектры индолизинов **5-8** (Табл. 3) — в них имеется такой же характерный набор пиков. К таким пикам следует отнести наблюдаемые интенсивные пики молекулярных ионов [M^+]. Кроме того, 1-аминопирроло[1,2-c]пиримидины **13a,b** имеют пик отвечающий фрагменту [M – NR_2], тогда как 1-метоксипирроло[1,2-c]пиримидин **14** имеет пик отвечающий фрагменту [M – CH_3]. Данные масс-спектров соединений **13-14** приведены в Таблице 4.

Окончательный вывод о строении всех полученных соединений был сделан на основании совокупности данных ЯМР ^{1}H спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа Величины химических сдвигов, мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и выходы полученных соединений **13-14** приведены в Таблице 4. Отметим, что все три представителя класса 1-замещенных пирроло[1,2-c]пиримидинов синтезированы и охарактеризованы впервые.

Таблица 4. Химические сдвиги (δ, м.д.) в спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) и выходы соединений **13-14**.

№	Заместители:						m/z (%)		Выход, %
	3-CH_3; с	4-H; с	5-H; с	7-H; с	1-NR_2; м (OCH_3; с)	6-(p-Cl-C_6H_4; м	[M+]	[M - NR_2] {[M - CH_3]}	
13a	2,25	6,62	6,43	7,47	3,59; 1,89-1,76	7,62-7,60; 7,34-7,32	339 (87)	242 (36)	71
13b	2,29	6,76	6,51	7,56	3,86; 3,35	7,71-7,69; 7,35-7,33	327 (100)	242 (26)	70
14	2,30	6,70	6,49	7,59	(4,16)	7,64-7,62; 7,35-7,33	272 (100)	{257 (20)}	82

Итак, нами установлено, что соединение **12** под действием нуклеофилов гладко подвергается рециклизации с образованием с хорошими выходами 1-амино- или 1-метокси- замещенных пирроло[1,2-c]пиримидинов **13-14**. Следует отметить, что сразу же после добавления нуклеофила к раствору исходной соли **12** наблюдается появление интенсивной окраски (красно-коричневой в случае амина или фиолетовой в случае метилата натрия), которая исчезает по мере протекания реакции. Также как и в случае реакций соединений **4a-c** с нуклеофильными реагентами, факт появления такой интенсивной окраски позволяет предположить протекание описываемых реакций по классическому ANRORC механизму через стадию образования окрашенного пиримидиниевого илида (аза-аналога илида **VII**) в качестве интермедиата.

Таким образом, показано, что система 5-метилоксазоло[3,2-a]пиримидиния **12** в реакциях со вторичными аминами и метилатом натрия ведет себя подобно системе 5-метилоксазоло-[3,2-a]пиридиния **4a**, т.е. и в этом случае также наблюдается раскрытие только оксазольного цикла с последующим замыканием пиррольного. Итоговый дизайн построения скелета системы пирроло-[1,2-c]пиримидина не имеет аналогий в литературе и его можно представить следующим образом (Схема 10). Справа приведены реагенты, из которых был «собран» скелет системы пирроло[1,2-c]-пиримидина.

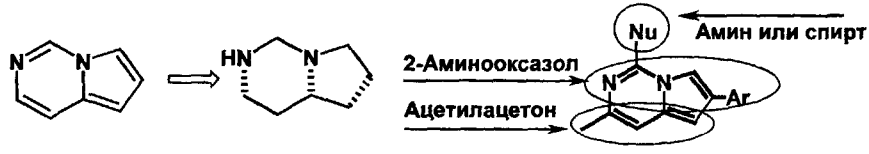


Схема 10. Дизайн построения скелета пирроло[1,2-c]пиримидинов **13-14**.

2.2. Синтез и изучение реакций с нуклеофилами иодида 2,7-диарилоксазоло[3,2-а]-пиримидиния 17 со свободным положением 5.

Следующей нашей целью являлся синтез и изучение реакций с нуклеофилами какого-либо представителя системы оксазоло[3,2-а]пиримидиния, не содержащего метильной группы в положении 5. Единственный метод синтеза требуемого класса соединений, обнаруженный нами в литературе, основывается на первоначальной многоступенчатой сборке пиримидинового цикла и последующей надстройке к нему оксазольного кольца. Круг соединений, полученных по этой схеме, достаточно ограничен, и все они содержат в положении 7 бицикла арильный заместитель.

Синтез иодида 2-фенил-7-(4-хлорфенил)оксазоло[3,2-а]пиримидиния 17. Синтез полупродукта — 1-фенацил-4-(4-хлорфенил)пиримидинтиона-2 **15** был осуществлен реакциями, приведенными на Схеме 11.

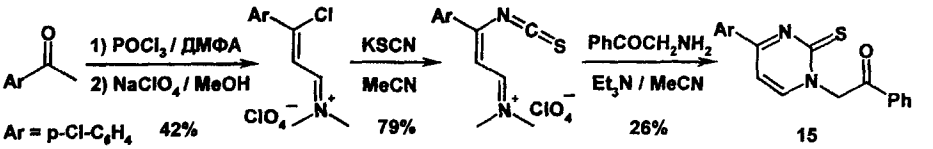


Схема 11. Синтез 1-фенацил-4-(4-хлорфенил)пиримидинтиона-2 **15**.

Введение соединения **15** в реакцию с метилиодидом в ацетонитриле позволило с высоким выходом получить иодид 2-метилтио-1-фенацил-4-(4-хлорфенил)пиримидиния **16** (Схема 12). При непродолжительном кипячении в пиридине соединение **16** с удовлетворительным выходом циклизуется в иодид 2-фенил-7-(4-хлорфенил)оксазоло[3,2-а]пиримидиния **17** (Схема 12).

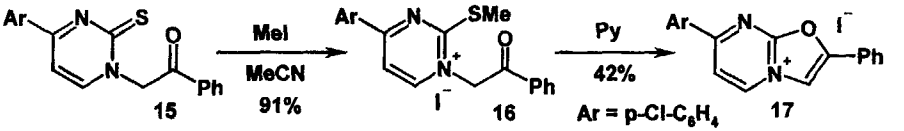


Схема 12. Синтез иодида 2-фенил-7-(4-хлорфенил)оксазоло[3,2-а]пиримидиния **17**.

Реакция иодида 17 с морфолином. В результате реакции соединения **17** с морфолином в ацетонитриле при комнатной температуре был получен осадок, который по данным ТСХ представляет собой индивидуальное ковалентное вещество.

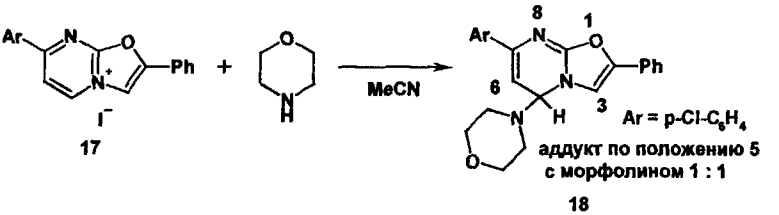


Схема 13 Реакция соединения **17** с морфолином. Предполагаемая структура аддукта 18.

В спектре ЯМР ^{1}H вещества **18** кроме сигналов в ароматической области (7,86 — 7,10 м.д.) и сигналов протонов морфолина в алифатической области (3,64 — 2,44 м.д.) присутствуют два сигнала при 5,50 и 5,78 м.д. интенсивности 1H каждый. Такая пара сигналов, как правило, характерна для

протонов аллильной системы.* Вероятнее всего, наблюдаемый набор сигналов может отвечать структуре аддукта катиона **17** с мофолином в соотношении 1:1, причем атака амина произошла по положению 5 бицикла (Схема 13).**

Реакция иодида 17 с гидразингидратом. В результате реакции соединения **17** с двукратным избытком гидразингидрата при кипячении в ацетонитриле была получена смесь, содержащая по данным ТСХ три ковалентных вещества (Схема 14) Из этой смеси методом колоночной хроматографии нам удалось выделить в индивидуальном состоянии все три соединения и установить их строение. Среди продуктов данной реакции оказались ожидаемые 2-амино-5-фенилоксазол **11b** и 3-(4-хлорфенил)-1(2)*H*-пиразол **19** и менее ожидаемое дигидротриазиновое производное **20**. Соотношение полученных веществ **19**:**20**:**11b** составило 7,3:6,7:1, соответственно.

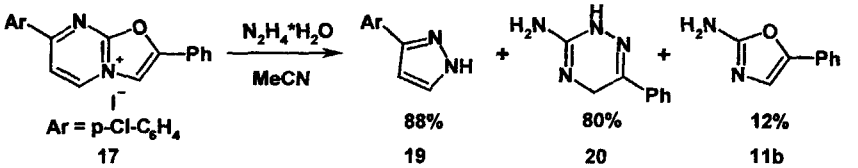


Схема 14. Продукты реакции гидразинолиза соединения **17**.

Характеристики соединений **11b** и **19** (т.пл., спектр ЯМР ^{1}H) в точности совпадали с данными, приведенными в литературе. Спектр ЯМР ^{1}H третьего продукта **20** содержит мультиплеты протонов фенильной группы (7,4 - 7,7 м.д., 5H), синглет протонов CH_2-группы (4,35 м.д., 2H) и набор уширенных сигналов NH_2/NH групп Таким образом, в структуре явно содержался фрагмент бывшего оксазольного цикла (с фенильной группой), но не пиримидинового (с хлорфенильным остатком). В масс-спектре соединения **20** имеется пик молекулярного иона (m/z=174), а наиболее интенсивный пик отвечает фенилацетилену (m/z=102). Тогда второй фрагмент (m/z=72), согласно «азотному правилу». должен содержать четное число атомов азота. Этому условию удовлетворяет семикарбазидный остаток HNNC(NH_2)NH, т.е. комбинация фрагментов гидразина и амидина N_4-C_{8a}-N_8 (из исходного соединения **17**). Таутомерная форма соединения **20**, приведенная на Схеме 14, является единственной, которая согласуется с данными ЯМР. (В любых других таутомерах молекулы **20** CH_2-группа не регистрировалась бы в виде синглета) Интересно, что весь класс 3-амино-6-арил-(2*H*,5*H*)-дигидро-1,2,4-триазинов представлен в литературе единственным примером, причем спектр описанного вещества сходен со спектром полученного нами соединения **20**.

Как мы предполагаем, гидразинолиз соли **17** протекает по двум *конкурирующим* направлениям: нуклеофил одновременно атакует и 6-членный цикл (по положению 5) и 5-членный цикл (по положению 8а). Атака по положению 5 приводит к раскрытию пиримидиниевого цикла и к дальнейшему образованию соединений **19** и **11b** (Схема 15).

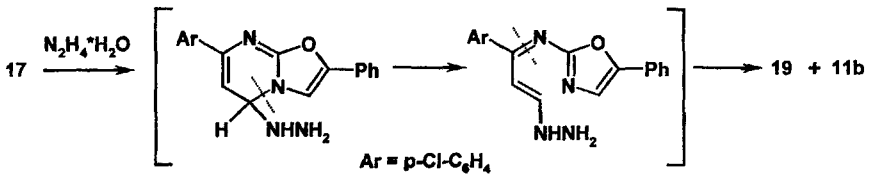


Схема 15. Механизм образования соединений **19** и **11b** при раскрытии пиримидинового цикла.

---

* Аддукт **18** малорастворим, и уширение пиков затрудняет вычисление констант *J*

** Предлагаемое заключение о строении молекулы **18** было сделано на основании схожести ЯМР ^{1}H спектров соединения **18** и его тиа-аналога — соединения **30**, которое было получено при взаимодействии перхлората 2-фенил-7-(4-хлорфенил)тиазоло[3,2-а]пиримидиния **29** (тиа-аналога соединения **17**) с морфолином в аналогичных условиях, причем строение аддукта **30** было однозначно установлено методом РСА (см раздел 2 4)

Атака по положению 8а на первой стадии приводит к раскрытию оксазольного цикла и последующему образованию триазинового цикла (Схема 16). На второй стадии еще одна молекула нуклеофила атакует по положению 6 образовавшейся системы триазинопиримидиния, что приводит к раскрытию пиримидинового цикла и к дальнейшему образованию соединений **19** и **20**:

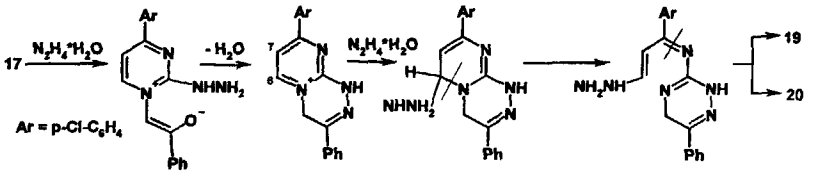


Схема 16 Механизм образования соединений **19** и **20** через стадию раскрытия оксазольного цикла.

В пользу этих предположений свидетельствует тот факт, что 2-амино-5-фенилоксазол **11b** в аналогичных условиях контрольного опыта (кипячение с гидразингидратом в ацетонитриле) остается неизменным и не превращается в триазин **20**, т.е. образование соединения **20** можно объяснить, только предположив протекание реакций приведенных на Схеме 16.

Соотношение соединений **20** и **11b** в реакционной смеси (6,7:1) свидетельствует о доминировании нуклеофильной атаки по положению 8а над атакой по положению 5 в катионе **17**.

Таким образом, установлено, что незамещенная по положению 5 система 2,7-диарилоксазоло[3,2-а]пиримидиния **17** реагирует с гидразингидратом по двум конкурирующим направлениям с раскрытием как оксазольного, так и пиримидиниевого циклов, причем раскрытие оксазольного кольца является преобладающим.

2.3. Синтез солей тиазоло[3,2-а]пиримидиния 26, 27 и их реакции с нуклеофилами.

Следующей задачей настоящей работы являлось изучение поведения в подобных реакциях с нуклеофилами тиа-аналога системы оксазоло[3,2-а]пиримидиния — системы тиазоло[3,2-а]пиримидиния. Перхлораты 5,7-диметил-3-(4-бромфенил)тиазоло[3,2-а]пиримидиния **26** и незамещенного тиазоло[3,2-а]пиримидиния **27** были получены взаимодействием перхлоратов соответствующих 2-аминотиазолов **24** и **25** с β-дикарбонильным соединением в этиловом спирте (Схема 17).

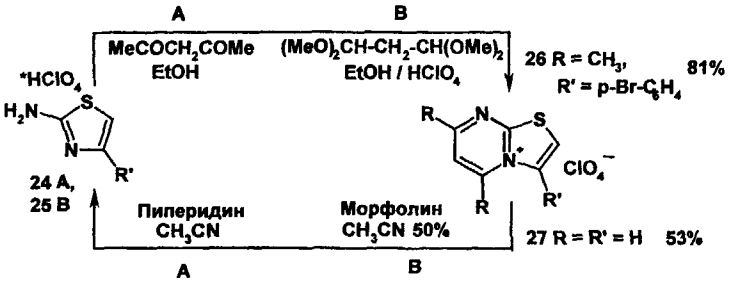


Схема 17. Синтез солей тиазоло[3,2-а]пиримидиния **26** и **27** и их реакции со вторичными аминами.

При реакции соединений **26** и **27** со вторичными аминами в ацетонитриле были получены с удовлетворительными выходами соответствующие 2-аминотиазолы **24** и **25** (Схема 17), структура которых была подтверждена данными ЯМР ^{1}H спектроскопии и сравнением с имевшимися в распоряжении заведомыми образцами.

Таким образом, установлено, что независимо от наличия или отсутствия метильной группы в положении 5 система тиазоло[3,2-а]пиримидиния в реакциях со вторичными аминами ведет себя подобно системе тиазоло[3,2-а]пиридиния, незамещенной по положению 5, т.е. в этом случае наблюдается раскрытие только пиримидиниевого цикла. По-видимому, это можно объяснить большей ароматичностью и, соответственно, большей стабильностью цикла тиазола по сравнению с циклом оксазола.

2.4. Синтез соли 2,7-диарилтиазоло[3,2-а]пиримидиния 29 и ее реакции с нуклеофилами

Последняя изученная нами модельная структура ряда тиазоло[3,2-а]пиримидиния содержала арильные остатки в положениях 2 и 7. Ее нетрудно синтезировать из полученного нами ранее пиримидинтиона **15** (см. Схему 11).

Синтез перхлората 2-фенил-7-(4-хлорфенил)тиазоло[3,2-а]пиримидиния 29. Соединение **15** под действием полифосфорной кислоты циклизуется в катион тиазоло[3,2-а]пиримидиния. Используя эту реакцию, с выходом близким к количественному нами был синтезирован перхлорат 2-фенил-7-(4-хлорфенил)тиазоло[3,2-а]пиримидиния **29** (Схема 18).

Реакция соли 29 с морфолином. В результате реакции соединения **29** с морфолином в ацетонитриле как при комнатной температуре, так и при кипячении был получен осадки, которые по данным ТСХ представляют собой одно и тоже индивидуальное вещество **30**. В спектре ЯМР ^{1}H вещества **30** кроме сигналов в ароматической области (7,79 — 7,17 м.д.) и сигналов морфолина в алифатической области (3,69 — 2,45 м.д.) присутствует пара дублетов интенсивности по 1H каждый в области 5,70 — 5,64 м.д. и 5,46 — 5,39 м.д. с J=4,2 Гц. Такая пара дублетов характерна для протонов аллильной системы.

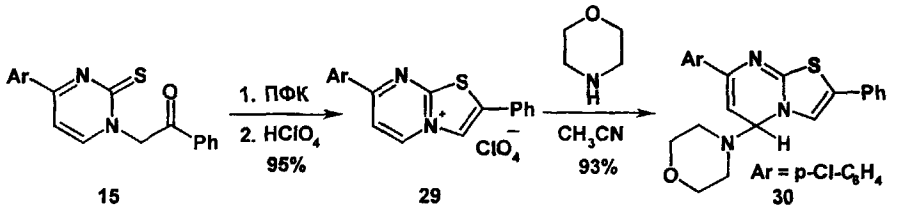


Схема 18. Реакция соединения **29** с морфолином.

Для окончательного установления структуры соединения **30** был выращен монокристалл и проведен эксперимент РСА. По данным РСА (см. Рис 2) соединение **30** действительно представляет собой аддукт по положению 5 соединения **29** с мофолином в соотношении 1:1 (Схема 18). Таким образом, на этом примере нам удалось не только зафиксировать, но и установить истинное строение одного из интермедиатов реакции образования 2-аминоазолов из солей азоло[3,2-а]пиримидиния под действием нуклеофилов. Наличие этого интермедиата является еще одним фактом, свидетельствующим в пользу предполагаемого общего механизма реакции, рассмотренного ранее и приведенного на Схемах 13, 15 и 17. Напомним, что в результате реакции соединения **17** с морфолином было получено вещество **18** имевшее ЯМР ^{1}H спектр похожий на спектр соединения **30** (раздел 2.2).

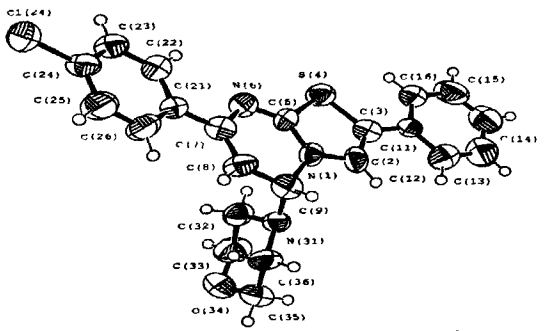


Рисунок 2. Строение молекулы **30** по данным РСА.

Установив, что реакция аммонолиза модельной системы **29** (при использовании вторичного аминва) даже при кипячении останавливается на стадии аддукта, мы решили попытаться осуществить раскрытие пиримидинового фрагмента с помощью гидразингидрата.

Реакция соли 29 с гидразингидратом. Реакцию гидразинолиза соединения **29** проводили при кипячении в ацетонитриле в течение 2,5 ч В данных условиях реакция протекает с образованием с удовлетворительным выходом ожидаемого 2-амино-5-фенилтиазола **31** (Схема 19). В данном эксперименте методом ТСХ был зарегистрирован второй продукт реакции — 3-(4-хлорфенил)-1(2)*H*-пиразол **19**, однако нам не удалось выделить его в чистом виде.

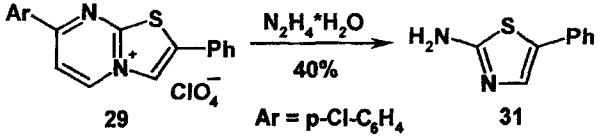


Схема 19. Реакция гидразинолиза соединения **29**.

Таким образом, исходя из *N*-замещенного пиримидинтиона-2 и простых реагентов (полифосфорная кислота и гидразингидрат), нам удалось в две простые стадии с приемлемыми выходами открыть новый подход к синтезу соединений класса 2-амино-5-арилтиазолов. Заметим что, синтез 2-аминотиазолов по Ганчу (реакция тиомочевины с каким-либо доступным фенацилбромидом) всегда приводит к 4-арилзамещенным 2-аминотиазолам. Следовательно, для синтеза по Ганчу изомерного 5-арилзамещенного соединения **31** потребовались бы малодоступные α-галогенкарбонильные соединения (например, α-бромфенилуксусный альдегид или его ацеталь)

2.5. Синтез соли 1-метил-2-арилимидазо[1,2-a]пиримидиния 34b и ее реакции с нуклеофилами.

Выяснив принципиальные закономерности протекания реакций с нуклеофилами солей азоло[3,2-a]пиримидиния, содержащих оксазольное или тиазольное кольцо, мы решили исследовать подобные реакции на примере соли имидазо[1,2-a]пиримидиния Предварительный анализ литературных данных о реакциях раскрытия системы имидазо[1,2-a]пиримидина показал, что поведение этой системы в реакциях с нуклеофилами до сих пор остается малоизученным. Для солей N(1)-метилимидазо[1,2-a]пиримидиния известен только один пример раскрытия пиримидиниевого цикла с образованием 1-метил-2-аминоимидазола.

Синтез перхлората 1-метил-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиримидиния 34b был осуществлен последовательностью реакций, приведенной на Схеме 20. Бициклическая структура ионного интермедиата **37** однозначно следует из данных ЯМР ^{1}H. Строение бромида **34a** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 3, слева). Действием 70%-ной хлорной кислоты, бромид **34a** был переведен в перхлорат **34b**.

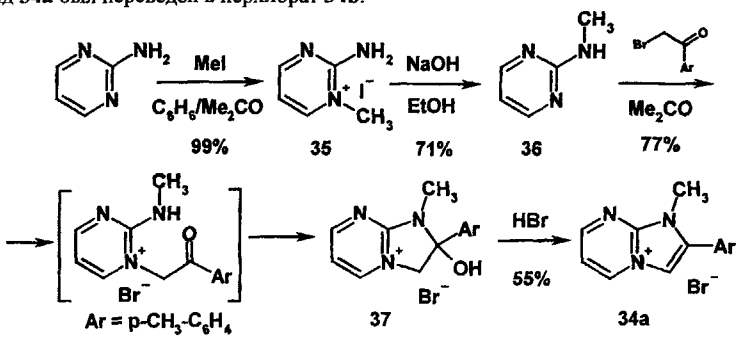


Схема 20. Синтез бромида 1-метил-2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиримидиния **34a**.

Реакция соли 34b с пиперидином. В результате реакции перхлората **34b** с пиперидином в ацетонитриле при комнатной температуре был получен с удовлетворительным выходом ожидаемый 2-амино-1-метил-5-(4-метилфенил)имидазол **38** (Схема 21). Структура соединения **38** была подтверждена данными ЯМР ^{1}H и масс-спектрометрии.

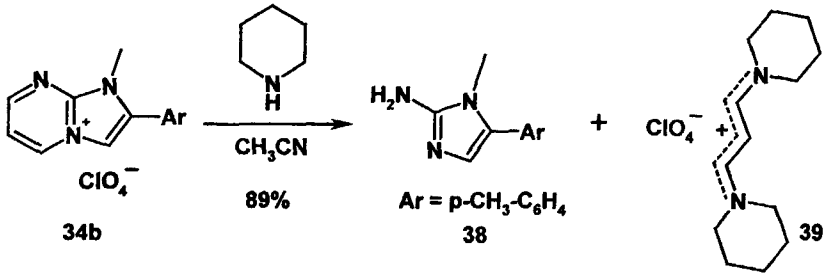


Схема 21. Реакция соединения **34b** с пиперидином.

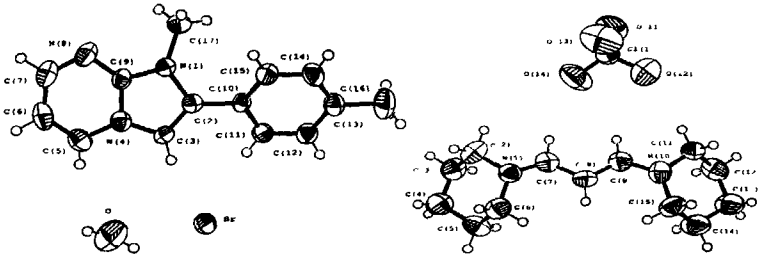


Рисунок 3. Строение молекул **34a** (слева) и **39** (справа) по данным РСА.

В этом случае нам удалось выделить и установить строение второго продукта реакции, содержащего трехуглеродный фрагмент расщепленного пиримидинового кольца. По данным РСА (Рис. 3, справа) этим продуктом оказался перхлорат 1,3-бис(пиперидил)малонового альдегида **39**.

По данным РСА в молекуле **39** атомы C(2), C(6), C(11), C(15) и все атомы фрагмента N(1)-N(10) находятся в одной плоскости. Это свидетельствует о сильном сопряжении в линейном фрагменте. Оба пиперидиновых цикла находятся в конформации «кресло».

Таким образом, исходя из 2-аминопиримидина и простых реагентов, нам удалось путем нескольких простых стадий с приемлемыми выходами открыть новый подход к синтезу соединений класса 2-амино-5-арилимидазолов.

Краткие итоги раздела 2: При переходе от системы оксазоло[3,2-a]пиридиния **I** к ее оксазолопиримидиновым аналогам (соли **12** и **17**) наблюдается определенная аналогия в реакционной способности: при наличии 5-CH_3-группы в обеих системах нуклеофил атакует мостиковое положение 8a бицикла, и оксазольный цикл подвергается рециклизации в пиррольный через стадию пири(ми)диниевого илида. Вероятно, 5-CH_3-группа оказывает стерический эффект, "не подпуская" нуклеофил к положению 5 шестичленного фрагмента. При отсутствии метильной группы атака может направляться как по атому C-5 (ср. Схемы 2, 13, 14, 15), так и по атому C-8a (Схемы 1, 16)

При переходе от оксазолопиримидиновой системы к другим азолопиримидинам (тиазольному и имидазольному аналогам) картина меняется. Вне зависимости от наличия или отсутствия метильной группы в положении 5 соли тиазолопиримидиния реагируют по положению C-5, образуя

аддукт (Схема 18) или 2-аминотиазолы (Схемы 17, 19) как конечные продукты разрушения пиримидинового фрагмента бицикла. Аналогично расщепляется пиримидиновый цикл и в соли имидазопиримидиния (Схема 21).

С препаративной точки зрения обнаруженные превращения открывают следующие новые возможности Во-первых, ступенчатой конверсией (через стадию бициклических солей типа **12**) можно получать пирролопиримидины из 2-аминооксазолов (Схемы 9, 10). Во-вторых, на основе N-замещенного пиримидина **15** можно (вновь через стадию бициклических солей **17** либо **29**) получать гетероциклы с α-аминогруппой — 2-аминооксазолы, 2-аминотиазолы, либо 3-аминодигидротриазины (см. примеры структур **11b**, **31**, **20**, соответственно). Иными словами, реализуется интересный и редкий синтетический прием использования последовательности "моноцикл-1 — катион азолопиримидиния — моноцикл 2", позволяющий получать аминогетероциклы, нередко труднодоступные другими путями. Наиболее ярко этот принцип проявляется при получении малодоступного подкласса 2-аминоимидазолов из 2-аминопиримидина (Схемы 20, 21) Фактически, в ряде рассмотренных примеров пиримидиновый фрагмент выступает в качестве своеобразной защитной группы для амидинового фрагмента NCN.

3. Изучение реакций с нуклеофилами солей *N*-фенацилазиния, содержащих уходящую группу во втором положении.

Как уже упоминалось во введении (Схема 1), во многих реакциях с нуклеофилами соли 2-галоген-*N*-фенацилпиридиния **III** и соли оксазоло[3,2-a]пиридиния **Ia** приводят к одним и тем же продуктам, т.е. два типа солей — *моноциклические* и *бициклические* — ведут себя как своеобразные синтетические эквиваленты. Причина этой аналогии заключается в том, что и реакция нуклеофильного замещения атома галогена в солях пиридиния и процесс гетеролиза связи C_{8a}-O в катионе оксазоло[3,2-a]пиридиния приводят к единому интермедиату (или его таутомерной форме). Такой интермедиат (выделенный в квадрат на Схеме 22) либо является конечным продуктом реакции (X = O, S), либо содержит активный нуклеофильный центр (X = NR, CR_2), который вовлекается в последующую стадию внутримолекулярной циклоконденсации:

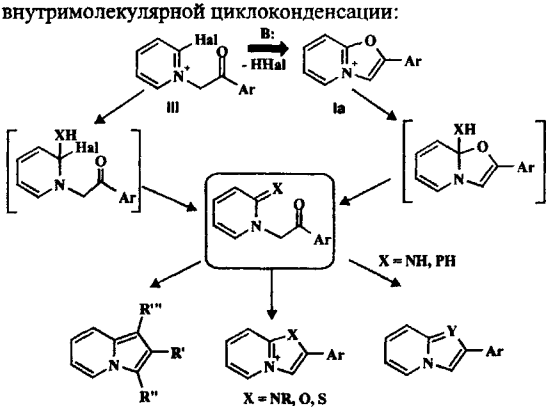


Схема 22. Аналогии в поведении солей **Ia** и **III** в реакциях с нуклеофилами.

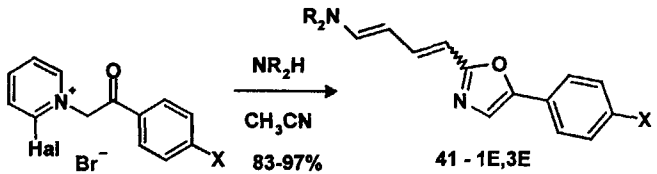
Другой, менее изученный аспект "генетического" родства между моноциклом **III** и бициклом **Ia** состоит в том, что при енолизации CH_2-группы в солях **III** происходит легкое замыкание оксазольного фрагмента (показано жирной стрелкой на Схеме 22).

Отметим, что границы подобной синтетической эквивалентности далеко не выяснены. Например, до сих пор не изучались простейшие реакции солей **III** со вторичными аминами.

3.1. Изучение реакций солей 2-галогено-N-фенацилпиридиния 40a,b со вторичными аминами.

Синтезы исходных солей пиридиния - бромидов *N*-(4-нитрофенацил)-2-хлорпиридиния **40a** и *N*-фенацил-2-бромпиридиния **40b** — были осуществлены взаимодействием 2-галогенпиридинов с соответствующими фенацилбромидами по известным методикам.

Нами найдено, что в реакции со вторичными аминами 2-хлор-N-(4-нитрофенацил)пиридиний бромид **40a** подвергается необычной трансформации с участием пиридиниевого цикла, приводящей к 1-амино-4-(оксазол-2-ил)бута-1,3-диенам **41a-f** и **42a-e** (Схема 23).



40a Hal = Cl, X = NO_2

40b Hal = Br, X = H

Схема 23. Реакция соединения **40a** со вторичными аминами.

Реакция между бромидом **40a** и алифатическими вторичными аминами гладко протекает при кипячении в ацетонитриле и с высокими выходами приводит к нерастворимым в воде интенсивно окрашенным соединениям. На основании данных масс-спектрометрии и элементного анализа полученных соединений (см. Таблицу 5) можно сделать вывод о том, что их состав отвечает присоединению молекулы вторичного амина к молекуле исходной соли **40a** и одновременному элиминированию молекул HCl и HBr из такого аддукта. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **41, 42** наблюдаются сигналы протонов фрагмента соответствующего амина в алифатической области, слабопольный синглет протона оксазольного кольца (около 7,5 м д), стандартный мультиплет протонов *p*-нитрофенильного заместителя и характерный набор сигналов протонов бута-1,3-диенового фрагмента.

В масс-спектрах соединений **41, 42** самым интенсивным пиком для всех продуктов является наблюдаемый пик с m/z 241 ([M – NR_2]). (Возможным объяснением этого наблюдаемого факта может быть предположение о замыкании аминобутадиеновой цепочки в пиридиниевый цикл в молекулярном ионе.)

Таблица 5. Выходы и данные об элементном составе аминобутадиенов **41** и **42**.

№ NR_2	Выход %	Брутто-формула	Вычислено %	Найдено %	Масс-спектр, m/z (%)
41a, 42a $N(CH_2)_4$	85	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	C 65,6; H 5,5	C 65,1; H 5,0	311 (30) [M^+], 241 (100), 195 (47)
41b, 42b $N(CH_2)_6$	93	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	C 67,3; H 6,2	C 67,1; H 6,5	339 (52) [M^+], 241 (100), 195 (26)
41c, 42c N-CH_3-piperaz	95	$C_{18}H_{20}N_4O_3$	C 63,5; H 5,9	C 63,3; H 5,7	340 (49) [M^+], 241 (100), 195 (21)
41d, 42d morph	95	$C_{17}H_{17}N_3O_4$	C 62,4; H 5,2	C 62,0; H 5,2	327 (32) [M^+], 241 (100), 195 (35)
41f $N(CH_3)_2$	60	$C_{15}H_{15}N_3O_3$	C 63,2; H 5,3	C 63,8; H 5,7	285 (32) [M^+], 241 (100), 195 (56)

Вероятный механизм реакции. Можно предложить два возможных механизма превращения пиридиниевой соли **40a** в оксазолы **41** и **42**. Первый из них, включающий первоначальное раскрытие пиридиниевого кольца и последующую циклизацию открытой цепи в оксазольное кольцо, представляется маловероятным. Более правдоподобным выглядит другой механизм, который включает образование в качестве интермедиата катиона оксазоло[3,2-a]пиридиния и дальнейшее раскрытие его шестичленного фрагмента (Схема 24).

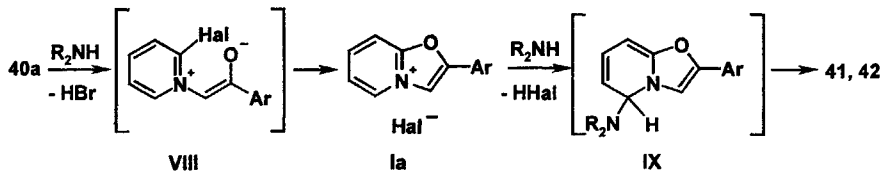


Схема 24. Предполагаемый механизм образования соединений **41** и **42**

Обе стадии этого механизма имеют аналогии в химии гетероциклов (ср Схемы 2 и 22). На первой стадии вторичный амин выступает в качестве основания, превращая соль **40a** в енол-бетаин **VIII**, который внутримолекулярно циклизуется в стабильный ароматический катион **Ia**. На второй стадии вторичный амин выступает в качестве нуклеофила, трансформируя катион **Ia** в продукты **41** и **42** через стадию образования аддукта **IX**. Эта стадия также имеет прямое экспериментальное доказательство: раскрытия катионов оксазоло-, тиазоло- и имидазопиридиния в различные 1-амино-4-азолилбута-1,3-диены хорошо известны. Так и в этом случае, нами было обнаружено, что реакции взаимодействия как соединения **40a**, так и перхлората 2-(4-нитрофенил)оксазоло[3,2-a]пиридиния **43** (катион **Ia**) с морфолином в одних и тех же условиях (кипячение, CH_3CN, 3 ч) приводят к образованию одних и тех же продуктов **41d**, **42d**. (Таблица 6).

Таблица 6. Сравнение двух методов получения соединений **41, 42**.

№ NR_2	Выход, % из соли 40a	Выход, % из соли Ia	Примечания
41d, 42d morph	**95**	**90**	Выход для **смеси** изомеров, кипячение, 3 ч
41e, 42e $N(CH_2)_5$	**97**	**88**[a]	Выход для **смеси** изомеров, кипячение, 3 ч
42e $N(CH_2)_5$	**83**	**81**[a]	Выход для **одного** изомера, **комн. темп.**, 1 ч
41g, 42g $N(CH_2)_5$	**56**[b]	**67**[a, c]	Выход для **смеси** изомеров, кипячение, 3 ч

[a] Литературные данные; [b] Из соли **40b**; [c]Описан как вязкое масло

Стереохимия продуктов. На основании данных ЯМР ^{1}H спектроскопии можно сделать вывод, что бутадиены образуются в виде смеси 1*E*,3*E*- **41** и 1*E*,3*Z*-изомеров **42** с большим преобладанием (83-90%) изомера **41** во всех случаях. Соотношение изомеров в каждом случае было рассчитано исходя из интенсивностей хорошо разрешенных сигналов протонов бутадиенового фрагмента (см Рис. 4). Хроматографические свойства пар изомеров идентичны Заметим, что ранее конфигурации каждого соединения из одной пары изомеров (**41e** и **42e**) были установлены по данным NOESY экспериментов. Это облегчило установление конфигурации изомеров **41** и **42** в нашем случае,

поскольку положение сигналов бутадиеновых протонов для каждого из двух типов изомеров слабо меняется при вариации аминогруппы. Данные спектральных исследований соединений **41** и **42** приведены в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Химические сдвиги (δ, м.д.) и КССВ (*J*, Гц) в спектрах ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) 1*E*,3*Z*-бутадиенов **42**[a].

N	1-H, 2-H, 3-H	4-H	H_{oxaz}	41:42[b]
42a	**6,30, 6,94, 6,53**	**5,63**	**7,57**	**5:1**
42b	**6,41, 6,74, 6,52**	**5,62**	**7,56**	**6:1**
42c	**6,58 — 6,60**	**5,69**	**7,56**	**7:1**
42d	**6,55 — 6,65**	**5,74**	**7,56**	**9:1**
42e	**6,53 — 6,58**	**5,64**	**7,56**	**5:1, 1:10[c], 1:2[d]**

Примечание к Табл.7. [a] сигналы групп п-NO_2-C_6H_4 и NR_2 перекрываются с соответствующими сигналами для 1*Г*,3*E*-изомера, [b] приведено для полученных по общему методу (3 ч, 82°С), [c] 1 ч при 20 °С; [d] вещество из предыдущего опыта нагревают 1 ч при 82 °С

Влияние температуры. Как хорошо известно из литературы, конфигурация образующихся азолилбутадиенов могла бы зависеть от температуры проведения реакции. Мы изучили влияние температуры на соотношение продуктов **41**:**42** образующихся из соли **40a** Оказалось, что при реакции соединения **40a** с пиперидином в ацетонитриле при

Таблица 8. Данные ЯМР ^{1}H для изомерных 1*E*,3*E*-бутадиенов **41**.

№	1-H	2-H	3-H	4-H	H_{oxaz}	p-X-C_6H_4	NR_2	*J*, Гц J_{12}; J_{23}; J_{34}
41a	**6,90**	**5,18**	**7,30**	**5,94**	**7,48**	**8,26-8,23; 7,73-7,70**	**3,30; 1,96**	**12,1; 11,3; 15,6**
41b	**6,71**	**5,23**	**7,31**	**5,94**	**7,48**	**8,25-8,23; 7,72-7,70**	**3,30; 1,74; 1,59**	**12,4; 11,6; 15,0**
41c	**6,55**	**5,36**	**7,27**	**6,01**	**7,48**	**8,26-8,24; 7,73-7,71**	**3,21; 2,45; 2,32**	**12,2; 11,0; 16,2**
41d	**6,54**	**5,39**	**7,26**	**6,04**	**7,49**	**8,25-8,23; 7,73-7,71**	**3,75; 3,17**	**12,2; 11,0; 15,6**
41e	**6,59**	**5,34**	**7,30**	**5,98**	**7,49**	**8,25-8,22; 7,72-7,69**	**3,15; 1,60**	**12,2; 11,6; 15,1**
41f	**6,64**	**5,20**	**7,27**	**5,96**	**7,47**	**8,24-8,21; 7,71-7,68**	**2,89**	**12,1; 11,3; 15,1**
41g[a]	**6,78**	**5,35**	**7,21**	**5,87**	**7,52**	**7,68-7,65; 7,43; 7,29**	**3,14; 1,54**	**13,2; 11,2; 15,2**

[a] в ДМСО-d_6.

комнатной температуре соотношение изомеров **41e**:**42e** составило 1:10 (Рис. 4, С). Если ту же реакцию проводить при кипячении, то соотношение изомеров составляет 5:1 (Рис 4, А; см. Табл. 7).

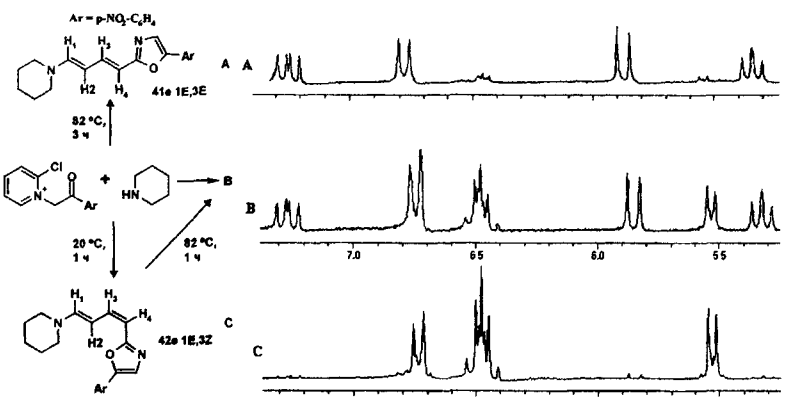
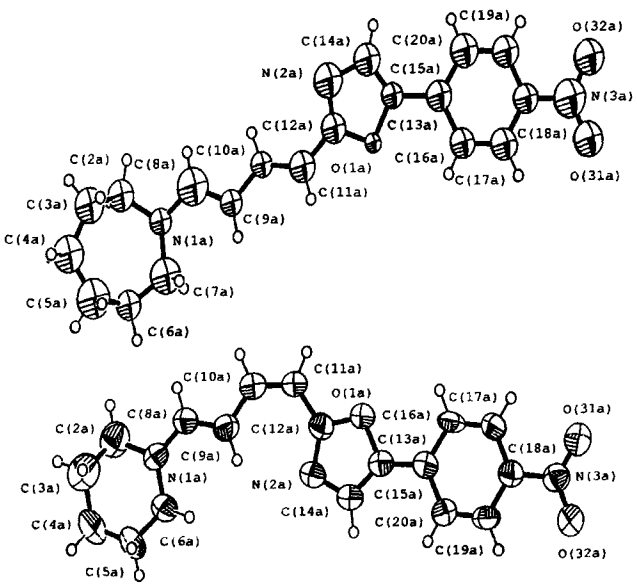


Рисунок 4 Вид спектров ЯМР ^{1}H соединений **41e** (**A**), **42e** (**C**) и их смеси в соотношении 1:2 (**B**).

Ранее, в результате реакции соединения **Ia** (R=p-NO_2-C_6H_4) с морфолином при комнатной температуре был получен только 1*E*,3*Z*-изомер **42d**. Мы синтезировали соответствующий 1*E*,3*E*-изомер **41d** (практически без примеси изомера **42d**) взаимодействием как перхлората **43** (выход 90%), так и бромида **40a** (выход 95%) с морфолином при кипячении в ацетонитриле.

Теоретические расчеты подтверждают, что 1*E*,3*E*-изомеры **41** более стабильны, чем 1*E*,3*Z*-изомеры **42**. В соответствии с расчетами по методу MNDO разница в энергиях между изомерами **41e** и **42e** составляет 5,7 ккал/моль. Нами установлено, что при выдерживании бутадиена **42e** при комнатной температуре в ацетонитриле в течение 3 дней его изомеризация в изомер **41e** не происходит Однако, такая изомеризация наблюдается при кипячении в ацетонитриле: после 1 ч кипячения соотношение изомеров **41e:42e** меняется с 1:10 до 1:2.

Направленный синтез региоизомеров 41 и 42. Изучив влияние температуры и времени проведения реакции на соотношение изомеров в образующейся смеси соединений **41, 42** мы научились управлять региоселективностью этой реакции Таким способом нам удалось осуществить направленный синтез каждого изомера практически без примеси сопутствующего и провести рентгеноструктурные исследования на примере соединений **41b** и **42e** (Рис. 5).



Строение диенов по данным РСА. По данным РСА структуры **41b** и **42e** содержат по две кристаллографически независимые молекулы А и В. Фрагменты молекул **41b** (А) и **42e** (А) от атомов N(1a) (по нумерации приведенной на Рис. 5) циклических аминогрупп до концевых нитрогрупп практически плоские. Связи N(2a)-C(12a) и C(14a)-C(13a) в обеих молекулах имеют существенно двойной характер. Для фрагментов C(8a)-C(11a) наблюдается диеновый характер распределения длин связей. Циклы гексаметиленимина и пиперидина находятся в конформациях «кресло».

Рисунок 5. Строение молекулы **41b** (А) (вверху) и **42e** (А) (внизу) по данным РСА.

Особые случаи. Влияние заместителей. Отдельно стоит упомянуть реакцию соли **40a** с водным раствором диметиламина. Несмотря на очевидное присутствие в таком реагенте гидроксид-иона, реакция протекает без побочных продуктов с образованием только 1*E*,3*E*-изомера **41f** с выходом 60%.

Для расширения круга бутадиенов, доступных таким путем, а также с целью очертить границы обнаруженного превращения, мы изучили реакции двух других солей 2-бромпиридиния **40b,c** с пиперидином. При использовании в качестве субстрата бромида 1-ацетонил-2-бромпиридиния **40c** было выделено неустойчивое маслообразное соединение, которое не удалось охарактеризовать. Между тем, в реакции пиперидина с бромидом 2-бром-1-фенацилпиридиния **40b** удалось выделить и

идентифицировать полученное вещество как описанный ранее 1*E*,3*E* 1-(пиперидил-1)-4-(5-фенилоксазолил-2)-бута-1,3-диен **41g** (см. Таблицу 8).

Таким образом, открытая новая «one-pot» реакция рециклизации легкодоступных солей 2-галоген-*N*-фенацилпиридиния под действием вторичных аминов открывает новый путь синтеза представителей класса 1-амино-4-(оксазол-2-ил)бутадиенов. В этом случае соли 2-галоген-*N*-фенацилпиридиния и соли оксазоло[3,2-а]пиридиния вновь оказываются синтетическими эквивалентами.

3.2. Необычная рециклизация иодида 2-метилтио-1-фенацил-4-(4-хлорфенил)пиримидиния 16 под действием морфолина.

Как мы уже отмечали (Схема 12), действие третичных аминов на соли *N*-фенацилазиния, содержащих уходящую группу во втором положении кольца азиния (например, метилтио-группу в случае солей пиримидиния, или галоген- в случае солей пиридиния) вызывает внутримолекулярную циклизацию с замыканием оксазольного цикла (Схема 25). Реакции солей 2-галоген-*N*-фенацилпиридиния со вторичными аминами подробно обсуждались в предыдущем разделе 3.1. Похожим образом реагируют и соли 2-метилтио-*N*-фенацилпиридиния

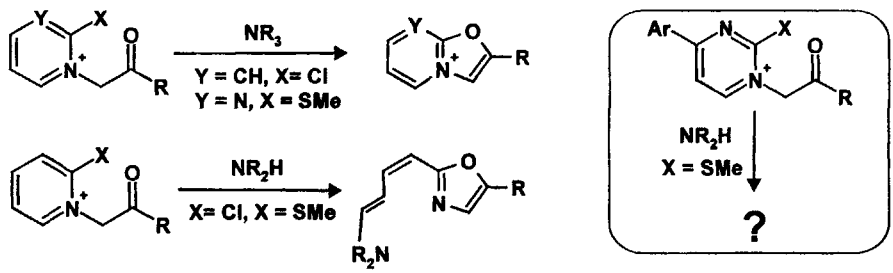


Схема 25. Поведение солей *N*-ацилпири(ми)диния, содержащих уходящую группу во втором положении, в реакциях с нуклеофилами.

Между тем, реакции солей *N*-фенацилпиримидиния, содержащих во втором положении уходящую группу, со вторичными аминами не изучались. Заранее предсказать результат такой реакции затруднительно, но наиболее вероятными представляются следующие два варианта. Во-первых, как и в случае третичного амина могла бы образовываться соль оксазоло[3,2-а]пиримидиния, которая может дальше реагировать со вторичным амином (подобно превращению **17** - **18**, см раздел 2.2). Во-вторых, можно было ожидать атаки нуклеофила по циклу пиримидиния.

Реакция иодида 16 с пиперидином. Нами обнаружено необычное направление рециклизации иодида 2-метилтио-1-фенацил-4-(4-хлорфенил)пиримидиния **16** под действием вторичного амина (Схема 26). В результате реакции соединения **16** с десятикратным избытком пиперидина при кипячении в ацетонитриле было выделено ковалентное кристаллическое вещество **44**, в масс-спектре которого наблюдается интенсивный пик молекулярного иона [M^+] с m/z 328.

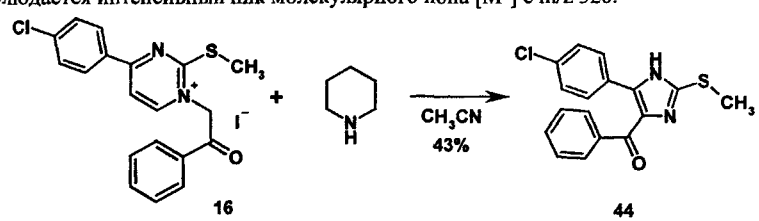


Схема 26. Реакция соединения **16** с пиперидином.

В спектре ЯМР ^{1}H этого вещества присутствуют следующие сигналы: два синглета протона NH при 12,91 м.д. и 12,96 м.д. (суммарной интенсивности 1H), два синглета протонов метильной группы при 2,63 м.д. и 2,69 м.д. (суммарной интенсивности 3H) и мультиплеты протонов фенильных заместителей (суммарной интенсивности 9H). Как нетрудно заметить, сигналы протонов фрагмента пиперидина в алифатической области не наблюдаются, но в то же самое время сохраняются сигналы протонов метилтио-группы и двух арильных заместителей и исчезают сигналы протонов пиримидиниевого кольца. По данным элементного анализа брутто-формула полученного вещества соответствует $C_{17}H_{13}ClN_2OS$. Совокупность этих спектральных данных позволила предположить, что продуктом этой реакции является 4(5)-бензоил-2-(метилтио)-5(4)-(4-хлофенил)-1*H*-имидазол **44**. Как известно, соединения класса имидазолов существуют в виде двух таутомеров, что и объясняет удвоение сигналов протонов метильной группы и NH-группы в спектре ЯМР ^{1}H.

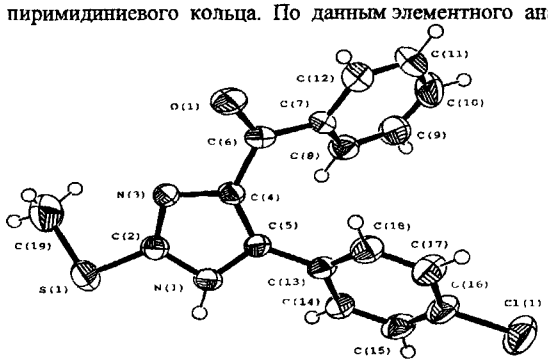


Рис. 6. Строение молекулы **44** по данным РСА.

Окончательно строение соединения **44** было установлено с помощью рентгеноструктурного анализа (Рис 6), и его результаты подтвердили наше первоначальное предположение. По данным РСА в монокристалле соединения **44** присутствует только один таутомер, а именно, 4-бензоил-2-(метилтио)-5-(4-хлофенил)-1*H*-имидазол Также отметим, что по данным РСА между атомами азота имидазольного кольца в соединении **44** имеются водородные связи.

С формальной точки зрения, соединение **44** имеет в своем составе на два атома углерода меньше по сравнению с соединением **16**. Предполагаемый механизм образования соединения **44** приведен на Схеме 27. По-видимому, эта необычная рециклизация протекает по классическому ANRORC механизму. Реакция начинается с атаки пиперидина по положению 6 пиримидиниевого цикла соединения **16**, в результате которой этот цикл раскрывается с образованием раскрытой формы **X**. Метиленовая группа в раскрытой форме **X**, очевидно, обладает достаточной CH-кислотностью, чтобы в основных условиях потерять протон, с образованием аниона **XI**. Далее, анионный центр атакует азометиновый углеродный атом, замыкая пятичленный цикл **XII** На заключительном этапе интермедиат **XII** ароматизуется с образованием имидазольной структуры **44** за счет элиминирования двухуглеродного фрагмента (например, в виде енамина ацетальдегида).

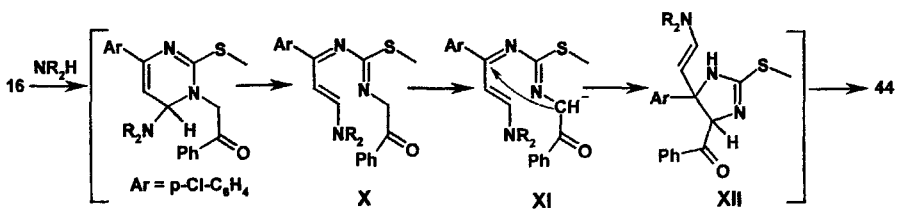


Схема 27. Предполагаемый механизм образования соединения **44**.

Таким образом, поведение соли 2-метилтио-N-фенацилпиримидиния в реакции с пиперидином отличается от поведения аналогичной пиридиниевой соли, т.е. моноциклическая соль пиримидиния

уже не является синтетическим эквивалентом бициклической соли оксазоло[3,2-а]-пиримидиния. Открытая реакция является весьма необычным примером трансформации пиримидинов в имидазолы.

Выводы

1. Из доступных пиридонов-2 в нескольких простых стадий синтезированы гомологи и трициклические аналоги солей оксазоло[3,2-а]пиридиния, являющиеся представителями ранее неизвестных гетероциклических систем 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-b]изохинолиния-4 и 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-а]хинолиния-10.

2. Установлено, что полученные би- и трициклические соли оксазоло[3,2-а]пиридиния в реакциях со вторичными аминами или метилатом натрия образуют труднодоступные другими путями 5-замещенные индолизины и их трициклические аналоги за счет трансформации оксазольного цикла в пиррольный. При этом наблюдаемые для трициклов трансформации являются примерами скелетной перестройки, изменяющей структурный тип сочленения колец: структуры линейного типа превращаются в ангулярные, а ангулярные - в пери-конденсированные.

3. Синтезирован ряд изоструктурных гетероаналогов солей оксазоло[3,2-а]пиридиния, в которых пиридиновый цикл заменен на пиримидиновый, а оксазольный – на тиазольный или имидазольный и изучено направление реакций гидразинолиза и аммонолиза модельных систем. Показана взаимосвязь между направлением раскрытия циклов (шестичленного или пятичленного) таких катионов и природой гетероатома в азольном фрагменте, а для случая солей оксазолопиримидиния – с наличием или отсутствием 5-СН3-группы.

4. Установлено, что соль 5-метилоксазоло[3,2-а]пиримидиния в реакциях со вторичными аминами и метилатом натрия ведет себя подобно пиридиновому аналогу, приводя в результате рециклизации оксазольного цикла в пиррольный к неизвестным ранее 1-замещенным пирроло[1,2-с]пиримидинам. Итоговый дизайн построения скелета системы пирроло[1,2-с]пиримидина (из 2-аминооксазола через стадию катионоидного бицикла и рециклизацию последнего) не имеет аналогий в литературе.

5 Показано, что на основе производных пиримидина (N-фенацилпиримидин-2-тиона или 2-(метиламино)пиримидина) через стадию образования бициклических азолопиримидиниевых солей и их последующего гидразинолиза (аммонолиза) можно получать 1-аминозамещенные гетероциклы: 2-аминооксазолы, 2-аминотиазолы, 2-аминоимидазолы, 3-аминодигидро-триазины Выявлен ряд интермедиатов этих превращений и доказано их строение.

6. Обнаружено, что соли 2-галоген-N-фенацилпиридиния в реакциях со вторичными аминами подвергаются новой "one-pot" трансформации пиридиниевого цикла в оксазольный, с образованием 1-амино-4-(оксазолил-2)-бутадиенов-1,3. Методами ЯМР и РСА подробно изучено строение образующихся диенов и влияние температуры реакции на их Z-/E- конфигурацию. Предложен механизм этой ступенчатой реакции, свидетельствующий о синтетической эквивалентности подобных моноциклических пиридиниевых солей и бициклических солей оксазоло[3,2-а]пиридиния.

7. Найдено, что соль 2-метилтио-N-фенацилпиридиния в реакции с пиперидином ведет себя отлично от аналогичной пиридиниевой соли и не является синтетическим эквивалентом системы оксазоло[3,2-а]пиримидиния. Найдена крайне необычная трансформация соли 2-метилтиопиримидиния в 2-метилтиоимидазол (с потерей двухуглеродного фрагмента) и предложен ее механизм.

Список публикаций

1. Бабаев Е.В., Цисевич А А. Неожиданная рециклизация соли пиридиния в оксазол // ХГС, 1998, № 2, С. 278-279.

2. Babaev E.V., Tsisevich A.A. Unusual Ring Transformation of 2-Halogen-N-Phenacylpyridinium salts in Reaction with Secondary Amines: a Facile "One-Pot" Route to 1-Amino-4-(Oxazolyl-2)-Butadienes. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, № 4, P. 399-401.

3. Рыбаков В.Б., Бабаев Е.В., Цисевич А.А., Аракчеева А.В., Шонлебер А. Рентгеноструктурное картирование в гетероциклическом дизайне. 9. Рентгеноструктурное исследование сопряженных аминодиенов. // Кристаллография, 2002, 47, № 6, С. 1042-1047.

4. Бабаев Е.В., Цисевич А.А., Альбов Д.В , Рыбаков В Б , Асланов Л А. Гетероциклы с мостиковым атомом азота. 16. Сборка пери-конденсированной системы из ангулярного трицикла при рециклизации оксазольного ядра в пиррольное. // Известия АН, Сер. Хим , 2005, № 1, С 253-256

5. Albov D V., Rybakov V B., Babaev E.V , Tsisevich A.A 4-Benzoyl-5-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfanyl)-1 H-imidazole // Acta Cryst., 2006, E62, o963–o965.

6. Babaev E.V., Cysevich A.A. 1-Amino-4-(Oxazolyl-2)Butadienes-1,3 from 2-Halogen-1-Phenacyl-pyridinium Salts. 12-th Symposium on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 7-th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Eger, Hungary, June 8-10, 1998. Conference Abstracts, PO5.

7. Бабаев Е.В., Орлова И.А., Цисевич А.А., Буш А.А., Пасичниченко К.Ю. Соли 2-галоген-N-фенацилпиридиния в гетероциклическом синтезе. Всероссийская конференция "Органический синтез и комбинаторная химия", Звенигород, 4-7 марта 1999 г., Тезисы докладов П13.

8. Бабаев Е.В., Ефимов А.В., Боженко С.В., Цисевич А.А. Новые рециклизации оксазолопиридинов с образованием биологически активных индолизинов. Всероссийская конференция "Органический синтез и комбинаторная химия", Звенигород, 4-7 марта 1999 г., Тезисы докладов П14.

9. Бабаев Е.В., Цисевич А.А., Орлова И.А , Ефимов А.В., Пасичниченко К.Ю., Буш А.А. Новые синтезы енаминов, диенаминов и тетраенаминов реакциями циклизации, рециклизации и раскрытия циклов. 3-я Уральская конференция "Енамины в органическом синтезе", 14-16 сентября 1999, Пермь Тезисы докладов С. 6.

10. Babaev E.V., Baranova O.D., Bush A.A., Orlova I.A., Pasichnichenko K.Yu., Smirnov G.A., Tsisevich A A. Challenges in the chemistry of mesoionic and cationic azolopyridines Вторая международная конференция "Modern trends in Organic chemistry on the eve of New era". С.Петербург, 28-30 июня 1999, Тезисы докладов С. 48.

11 Babaev E.V., Nasonov A.F., Pasichnichenko K.Yu., Tsisevich A.A. Reactivity of N-phenacylpyridinium ylides bearing living group at alpha position. First Eurasian Meeting "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry", Suzdal, Sept.16-19, 2000, Abstracts of papers, P. 9.

12. Цисевич А.А., Бабаев Е.В. Синтез и реакции с нуклеофилами солей тиазоло[3,2-а]пиримидиния. Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии», 2-6 апреля 2001, Новосибирск, Тезисы докладов, С. 38, Изд-во УрО РАН, Екатеринбург, 2001.

13. Алифанов В.Л., Цисевич А.А., Гормай П.В., Бабаев Е.В. Новые перегруппировки в ряду оксазола и пиримидина. VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии, 22-26 июня 2005 г., г. Казань, Тезисы докладов С. 32.

14. Babaev E.V., Tsisevich A.A., Alifanov V.L., Ermolatyev D.S. 2-Amino-1,3-azoles from pyrimidines. 11th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, August 28 - Sept. 1, 2005, Brno, Slovak Republic, Book of Abstracts, OC12.

Подписано в печать 20.03.2006
Формат 60×88 1/16. Объем 1.5 п.л.
Тираж 150 экз. Заказ № 505
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»
119992 г.Москва, Ленинские горы, д.1
Главное здание МГУ, к.102

2006A
7249

B-7249