

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.853.7

ОКСАЗОЛО[5,4-d]ПИРИМИДИНЫ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫ, Т. А. ХАЧАТРЯН, А. Г. МАНУКЯН и  
М. А. КАЛДРИКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 13 XII 1984

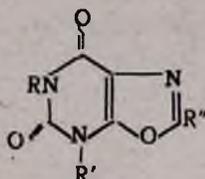
Систематизирован накопленный к настоящему времени материал по методам синтеза и химическим свойствам оксазоло[5,4-d]пиримидинов.

В в е д е н и е

Среди конденсированных гетероциклических систем особое место занимают оксазоло[5,4-d]пиримидин и его производные, которые не были найдены в природных продуктах. Известны лишь его синтетические производные, являющиеся оксоаналогами природных пуринов и представляющие интерес как потенциальные антиметаболиты нуклеинового обмена.

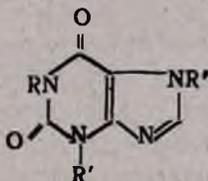
Кроме того, указанные соединения могут служить промежуточными веществами для получения некоторых биологически важных соединений. Так, Фалко с сотр. [1] синтезирован ряд неприродных пуринов и родственных конденсированных пиримидиновых систем в качестве исходных веществ для синтеза нуклеиновых кислот.

Некоторые производные оксазоло[5,4-d]пиримидина I—IV



- I.  $R=R'=R''=H$ ; II.  $R=R'=CH_3$ ,  $R''=H$ ; III.  $R'=R''=H$ ,  $R'=CH_3$ ;  
IV.  $R=R'=CH_3$ ,  $R$ —алкил, арил и аралкил

являются аналогами ксантина (V), кофеина (VI), теофиллина (VII) и теобромина (VIII)



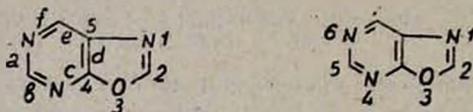
- V.  $R=R'=R''=H$ ; VI.  $R=R'=R''=CH_3$ ; VII.  $R=R'=CH_3$ ,  $R''=H$ ;  
VIII.  $R=H$ ,  $R'=R''=CH_3$

Так как кофеин, теofilлин и теобромин применяются в медицине как стимуляторы ЦНС, коронарорасширяющие средства и диуретики [2], то из-за близкого структурного сходства можно было ожидать, что N-метилированные оксазоло[5,4-d]пиримидины будут обладать определенной биологической активностью. И действительно, синтезированные Хагером и сотр. [3] оксазолопиримидины IV оказались биологически активными соединениями, в частности, они обладали гипотензивными свойствами.

Впервые оксазоло[5,4-d]пиримидин был синтезирован в 1905 г. [4], однако широкие исследования этого ряда соединений проведены после 50-х годов. К настоящему времени назрела необходимость обобщения литературных данных по химии оксазолопиримидинов.

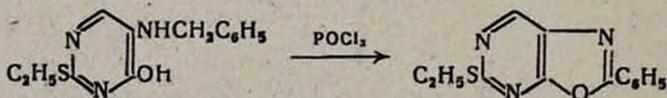
В данном обзоре рассмотрены основные методы синтеза оксазоло[5,4-d]пиримидинов и их химические свойства. Методы синтеза можно разделить на две группы: замыкание оксазолового цикла исходя из производных шестичленного гетероцикла—пиримидина и замыкание пиримидинового цикла исходя из производных пятичленного гетероцикла—оксазола.

Ниже приведена номенклатура и нумерация системы оксазолопиримидина по ИЮПАК, которые мы будем использовать в настоящем обзоре.



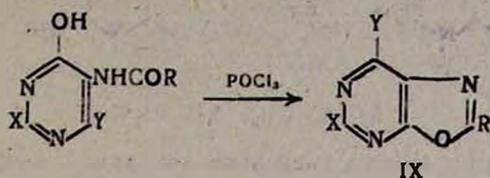
## II. Методы синтеза оксазоло[5,4-d]пиримидинов замыканием оксазолового цикла в замещенных пиримидинах

Основными исходными веществами этого метода являются замещенные или незамещенные 5-амино-6-оксипиримидины. Система оксазоло[5,4-d]пиримидина впервые была получена Джонсоном кипячением 2-этилтио-4-окси-5-бензиламинопиримидина с хлорокисью фосфора [4].



Широкие исследования по синтезу оксазоло[5,4-d]пиримидинов были проведены Хитчингс и сотр. [1, 5], которые фактически вновь «открыли» эту малоизвестную систему, исследовав как способы ее получения, так и некоторые химические свойства. Ими обнаружено в частности, что в зависимости от условий проведения реакции 4-окси-5-ацетиламинопиримидинов с хлорокисью фосфора получается смесь пуринов и оксазоло[5,4-d]пиримидинов. Показано, что при применении тщательно высушенных амидопиримидинов и свежеперегнанной хлорокиси фосфора выходы оксазолопиримидинов снижаются до следов, в то время как при использовании хлорокиси фосфора, содержащей 0,5 мл воды на моль амидопи-

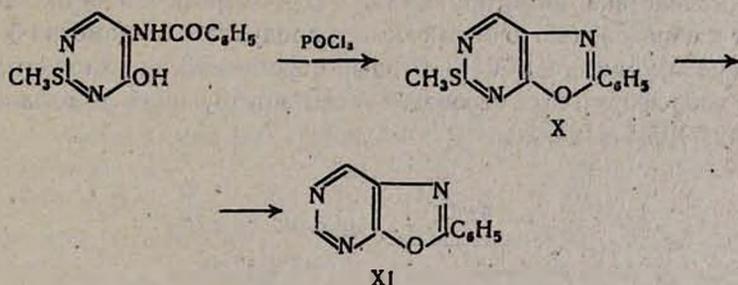
римидинов, оксазолопиримидины получают с достаточно высокими выходами. Этим способом исходя из 5-ациламинопиримидинов была получены различные 2,5,7-тризамещенные оксазоло[5,4-d]пиримидины IX.



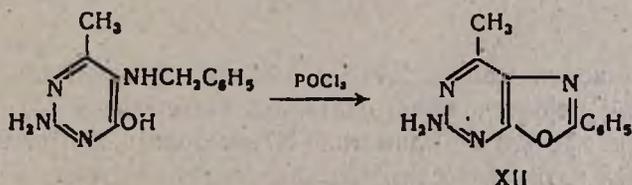
R = H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>,  
3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = H, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, NH<sub>2</sub>;  
Y = H, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>

Нагреванием IX (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = Cl, Y = H) со спиртовым раствором аммиака при 140° получено 5-аминопроизводное 2-фенилоксазоло[5,4-d]-пиримидина (IX, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = NH<sub>2</sub>, Y = H).

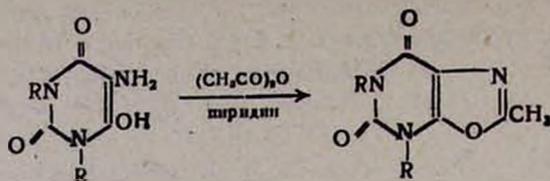
Боарланд и Маккоми [6], проводя синтеза 5-амино-4-оксипиримидинов—аналогов цитозина, получили 2-фенилоксазоло[5,4-d]пиримидин (XI) обработкой 5-бензиламида-4-окси-2-метилтиопиримидина хлор-окисью фосфора и последующим десульфуриванием образовавшегося 2-фенил-5-метилтиооксазоло[5,4-d]пиримидина X.



Аналогично нагревание 2-амино-5-бензиламино-4-метил-6-оксипиримидина с хлорокисью фосфора при 110° приводит к 5-амино-7-метил-2-фенилоксазоло[5,4-d]пиримидину (XII) [7].

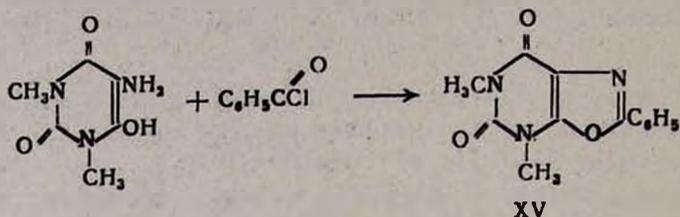


Интересные исследования по синтезу производных оксазоло[5,4-d]-пиримидинов были проведены Билтцем и сотр., а также Хагером и сотр., [8—10], которые конденсацией 1,3-диметилурамила и урамилла с уксусным ангидридом синтезировали оксазоло[5,4-d]пиримидин XIII—8-замещенный аналог теофиллина и 2-метилоксазоло[5,4-d]пиримидин XIV.



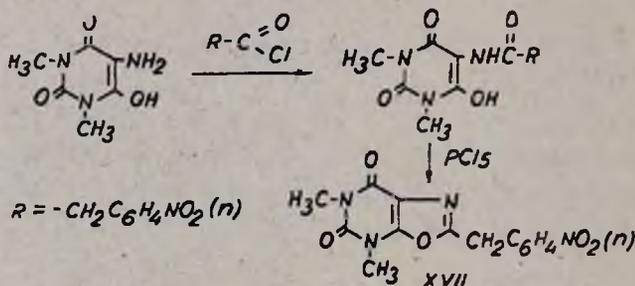
XIII R=CH<sub>3</sub>; XIV R=H

При применении вместо уксусного ангидрида хлористого бензоила получено 2-фенильное производное XV.

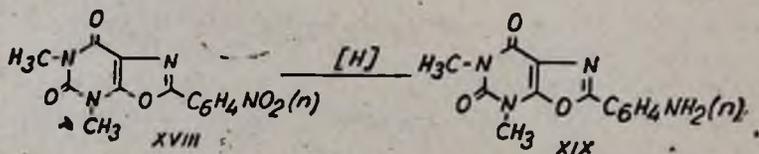


Использование эфиров, нитрилов, свободных кислот и альдегидов в конденсациях такого типа в отличие от ангидридов кислот не привело к удовлетворительным результатам [11].

Взаимодействие диметилурамила с 4-нитрофенилацетилхлоридом приводит к образованию нециклического продукта—1,3-диметил-5-(4-нитрофенилацето)урамила (XVI), который обработкой пятихлористым фосфором в хлороформе был переведен в соответствующий оксазоло[5,4-d]-пиримидин XVII [12].

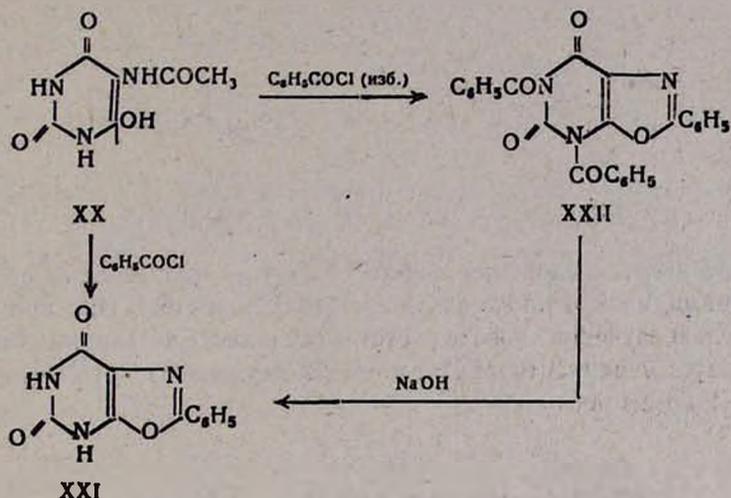


Попытка восстановить XVII в 2-(4-аминобензил)-4,6-диметил-5,7-оксазоло[5,4-d]пиримидиндион оказалась безуспешной [3], в то время как 2-(4-аминофенил)-4,6-диметил-5,7-оксазоло[5,4-d]пиримидиндион (XIX) получен каталитическим восстановлением соответствующего нитросоединения XVIII.



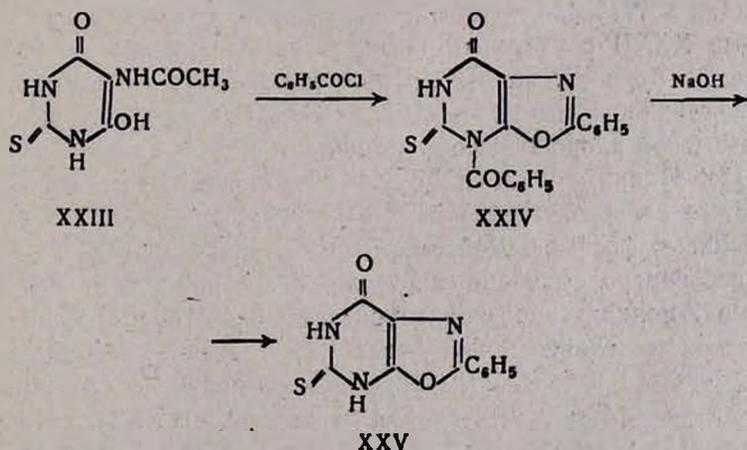
Исследования по синтезу оксазоло[5,4-d]пиримидинов из ацетилурамила и его тиоаналога проведены Нишавати [13], который установил,

что последние не циклизируются как хлорокись фосфора, так и ацетилхлоридом и уксусным ангидридом. При нагревании ацетилаурамила XX со свежеперегнанным хлористым бензоилом получается 2-фенилоксазо[5,4-d]пиримидин-5,7-дион (XXI). Однако большой избыток циклизующего агента приводит к образованию 2-фенилоксазо[5,4-d]пиримидин-4,6-добензоил-5,7-диона (XXII). Гидролизом последнего водным раствором едкого натра получается XXI.



На основе спектральных данных, а также легкости образования дибензоильного производного XXII Нишавати установлено, что 2-фенил-оксазо[5,4-d]пиримидин-5,7-дион (XXI) преобладающе существует в лактамной форме.

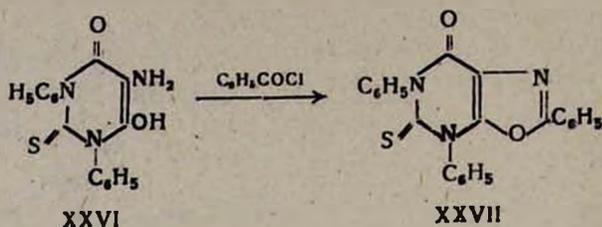
Обработка 2-тиоурацила XXIII хлористым бензоилом дает монобензоилированное соединение XXIV, гидролиз которого водным раствором едкого натра в ацетоне приводит к образованию 2-фенил-оксазо[5,4-d]пиримидин-5-тион-7-она (XXV).



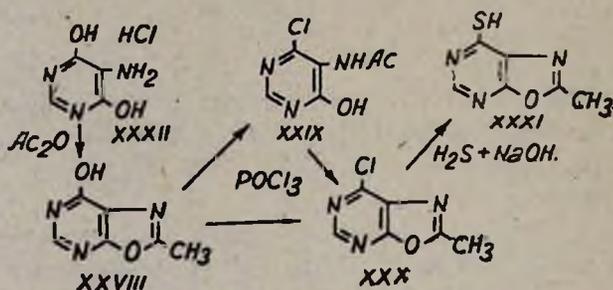
Эти результаты указывают на то, что переацилирование ацетильной группы бензольной происходит до циклизации в оксазо[5,4-d]пиримидин-5,7-дион.

мидин. Возможно при этом происходит гидролитическое расщепление ацетильной группы с последующим бензоилированием урамила или его тиоаналога.

2,4,6-Трифенильоксазоло[5,4-d]пиримидин XXVII синтезирован Ниваваки [13, 14] кипячением 5-амино-1,3-дифенил-2-тиобарбитуровой кислоты XXVI с хлористым бензоилом.

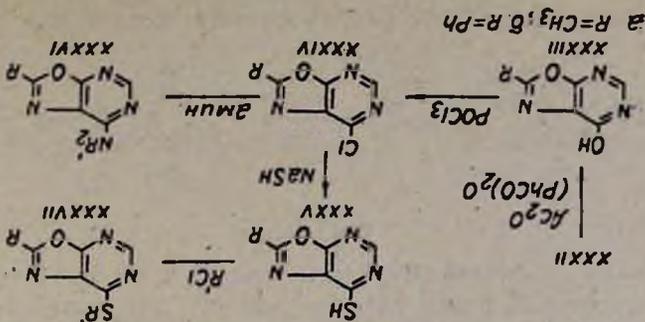


Интересные исследования в области синтеза производных оксазоло[5,4-d]пиримидинов, а также их превращений проведены Ишидейт и Юки [15]. С целью изучения свойств системы оксазоло[5,4-d]пиримидина ими описан синтез 7-меркаптопроизводного 2-метилоксазоло[5,4-d]пиримидина XXXI по схеме:



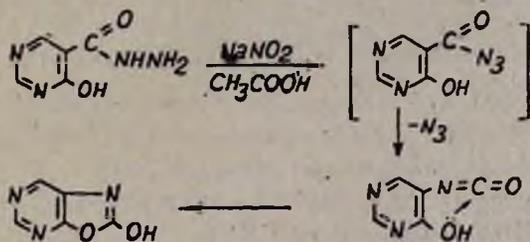
Исходным веществом для синтеза XXXI служил 7-оксидоксазоло[5,4-d]пиримидин XXVIII, полученный конденсацией гидрохлорида 5-аминопиримидина XXXII с уксусным ангидридом. Кипячением с избытком хлорокиси фосфора оксазоло[5,4-d]пиримидин XXVIII рециклизуется в 5-ацетиламино-6-хлор-4-оксипиримидин (XXIX). Последний при взаимодействии с избытком хлорокиси фосфора циклизуется в 7-хлорпроизводное оксазоло[5,4-d]пиримидина XXX с низким выходом. Это соединение получено также непосредственно из 7-оксипроизводного XXVIII обработкой хлорокисью фосфора. Действием на 7-хлорпроизводное XXX насыщенным сероводородом водно-спиртовым раствором едкого натра синтезировано 7-меркаптопроизводное оксазоло[5,4-d]пиримидина XXXI.

Кипячением солянокислой соли 4,6-диокси-5-аминопиримидина XXXII с уксусным и бензойным ангидридами получены соответственно 2-метил- и 2-фенил-7-оксидоксазоло[5,4-d]пиримидины XXXIII. Последние аналогично [15] переведены в 7-меркаптоаналог XXXV через 7-хлороксазоло[5,4-d]пиримидины (XXXIV). Из хлорпроизводного XXXIV действием амина получены 7-аминоксазолопиримидины XXXVII [16].

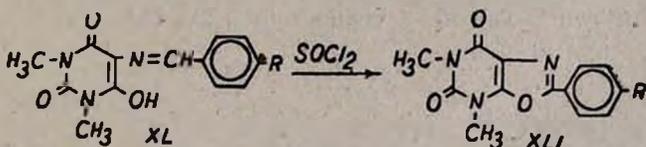


- а.  $R=CH_3$ ;  $R'=CH_3$ ; б.  $R=CH_3$ ;  $R'=CH_2C_6H_5$ ; в.  $R=C_6H_5$ ;  $R'=CH_3$ ;  
 г.  $R=C_6H_5$ ;  $R'=CH_2C_6H_5$

В работе [17] описан синтез 2-оксиоксазоло[5,4-d]пиримидина (XXXVIII) из гидразида 4-окси-5-карбокспиримидина (XXXIX) перегруппировкой Курциуса действием нитрита натрия и уксусной кислоты при комнатной температуре.

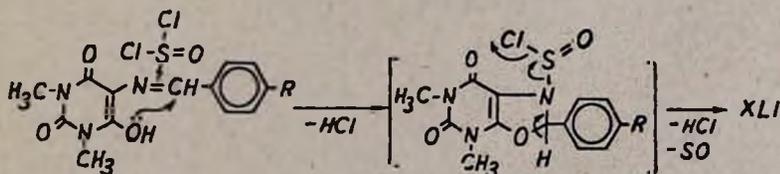


Новый метод по синтезу оксазоло[5,4-d]пиримидинов, предложенный японскими авторами [18, 19] заключается во взаимодействии 5-бензил-иденамино-1,3-диметилбарбитуровых кислот XL с избытком хлористото тионила при 55°.



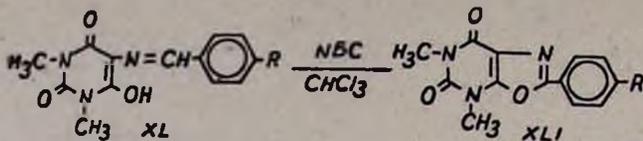
- $R=H, 4-Br, 4-Cl, 2,4-Cl_2, 3,4-Cl_2, 4-NO_2, 4-CH_3, 4-OCH_3, 3,4-(OCH_3)_2$

Авторы предполагают, что получение оксазоло[5,4-d]пиримидина XLI происходит через первоначальное образование промежуточного сульфенилхлорида и последующее элиминирование хлористого водорода и монооксида серы по схеме:



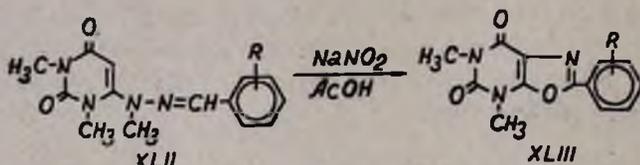
Некоторые из вышеуказанных соединений с довольно хорошими выходами были синтезированы этими же авторами [20] действием N-бром-

сукцинамида на 5-бензилиденамино-1,3-диметилбарбитуровые кислоты (XL) в хлороформе при температуре кипения последнего.



R=H, Br, OCH<sub>3</sub>

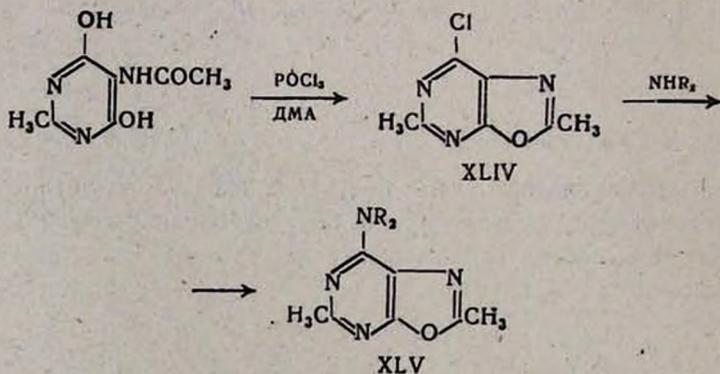
Кипячением 6-(бензилиден-1-метилгидразино)-1,3-диметилурацилов (XLII) с нитритом натрия в уксусной кислоте получены соответствующие 2-арил-5,7-диметил-оксазоло[5,4-d]пиримидин-4,6-дионы (XLIII) с низкими выходами [21].



R=H, 4-Br, 4-Cl, 3,4-Cl<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>.

Авторы полагают, что эта реакция несомненно включает в себя первоначальное нитрозирование в положении 5 урацила XLII, однако подробности механизма реакции пока не сообщаются.

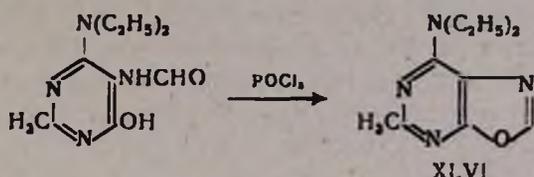
Нами предложен метод синтеза 2,5-диметил-7-хлор- и 7-аминозамещенных оксазоло[5,4-d]пиримидинов XLIV, XLV исходя из 2-метил-4,6-диокси-5-ацетиламинопиримидина. Нагреванием последнего в избытке хлорокси фосфора в присутствии диметиланилина синтезирован 2,5-диметил-7-хлороксазоло[5,4-d]пиримидин (XLIV), действием на который различных вторичных аминов в мягких условиях получены 7-замещенные амино-2,5-диметил-оксазоло[5,4-d]пиримидины XLV, обладающие невысокой противоопухолевой активностью [22, 23].



NR<sub>2</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 1(C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, , , COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Позднее в японском патенте описано получение 5-метил-7-диэтиламинооксазоло[5,4-d]пиримидина (XLVI) циклизацией 4-диэтиламино-5-

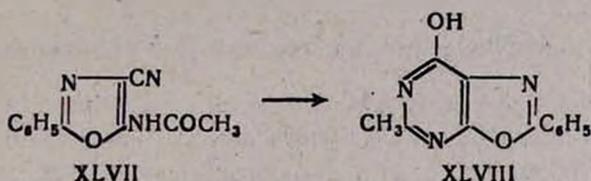
формаидо-6-окси-2-метилпиримидина в избытке хлорокиси фосфора [24].



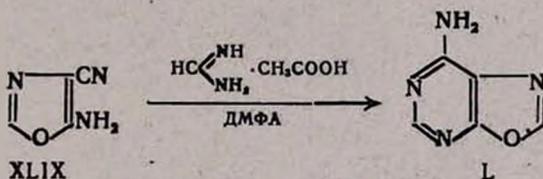
Указано, что соединение XLVI обладает биологической активностью, однако не приведено конкретных данных.

### III. Методы синтеза оксазоло[5,4-d]пиримидинов замыканием пиримидинового цикла в замещенных оксазолах

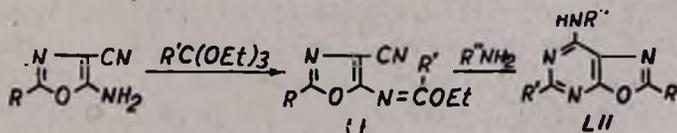
Впервые система оксазоло[5,4-d]пиримидина исходя из пятичленного гетероцикла получена в 1961 году на примере 2-фенил-5-метил-7-оксазоло[5,4-d]пиримидина (XLVIII) с 12% выходом в результате реакции 5-ацетиламино-4-циан-2-фенилоксазола (XLVII) с 10% водным раствором едкого кали и 6% пережисью водорода [25].



Описано получение 7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидина (L) — кислородного аналога аденина с 26% выходом, заключающееся во взаимодействии 4-циан-5-аминооксазола (XLIX) с ацетатом формаидина в диметилформамиде при 100° в токе азота [26].



Японскими авторами получены различные 7-аминозамещенные оксазоло[5,4-d]пиримидины LII из 5-амино-4-цианоксазолов через N-этокси-метиленипроизводные LI действием аммиака и некоторых аминов [27, 28].

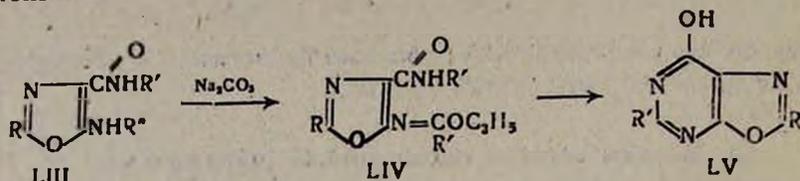


где R=R'=H; R=H; R'=CH<sub>3</sub>; R=CH<sub>3</sub>; R'=H; R=R'=CH<sub>3</sub>; R=H, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'=H; R=H, R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=H; R''=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, фурфуриламино\*

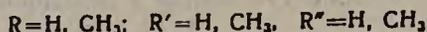
\* Это соединение ускоряет деление клеток [29].

Взаимодействие с ариламинами требует более жестких условий и при этом получают соответствующие гипоксантины [28].

7-Оксиоксазоло[5,4-d]пиримидин, 2-метил- и 2,6-диметил-7-оксиоксазоло[5,4-d]пиримидины LV синтезированы нагреванием 5-ациламинооксазоло-4-карбоксамидов (I.III) с раствором двууглекислого натрия [30], а также из 5-аминооксазоло-4-карбоксамидов через промежуточные 5-этоксиметиленамино-4-карбоксамиды LIV [31]:



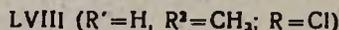
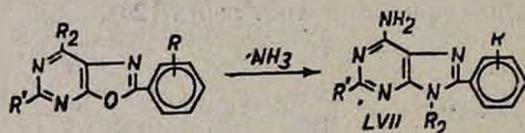
где



Ряд 5-алкокси-7(6H)иминооксазоло[5,4-d]пиримидинов (LVI), содержащих различные заместители во 2 и 5 положениях, были получены подобно описанному ранее методу [28] взаимодействием 4-циан-5-диалкоксиметиленаминооксазолов с некоторыми первичными аминами [32].

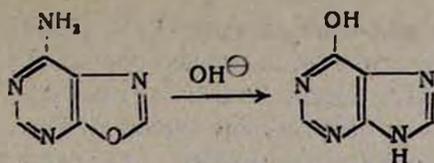
#### IV. Химические свойства оксазоло[5,4-d]пиримидинов

Наиболее важным свойством оксазоло[5,4-d]пиримидинов является их способность превращаться в производные пурина, что было впервые установлено Хитчингсом и сотр. [1], которые получили гипоксантины LVII длительным нагреванием 2-фенил-5-хлороксазоло[5,4-d]пиримидина и 2-(4-хлорфенил)-5,7-диаминооксазоло[5,4-d]пиримидина со спиртовым раствором аммиака при 160° в запаянной трубке.

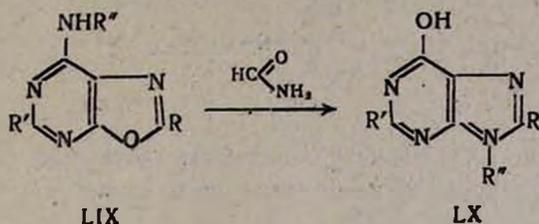


В этой же работе осуществлено превращение 7-амино-2-(4-хлорфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидина в 6-амино-8-(4-хлорфенил)-9-метилпурин (LVIII) нагреванием со спиртовым метиламином при 160°.

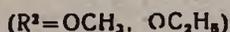
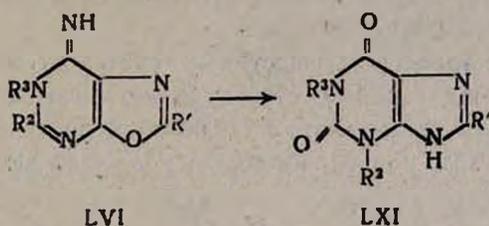
Аналогичные превращения производных оксазоло[5,4-d]пиримидинов в гипоксантины описаны японскими авторами. Действием 4N водного раствора едкого натра на 7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин сначала при комнатной температуре, далее при температуре 60—80° с последующим подкислением реакционной смеси получен гипоксантин [28]. Реакция происходит за счет разрушения оксазольного кольца в результате атаки гидроксильной группы по С<sub>5</sub> атому оксазольного цикла и последующего образования оксипурина [33, 34].



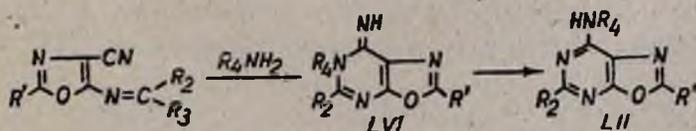
При нагревании оксазо[5,4-d]пиримидинов LIX с формамидом получены 9-замещенные гипоксантины LX, содержащие во 2-ом и 5-ом положениях водород или метильные группы, а в 9-ом—алкильные и арильные заместители [28].



Иначе происходит превращение 6-замещенных 7(6H)-иминооксазо[5,4-d]пиримидинов LVI, содержащих в положении 5 алкоксильную группу. В щелочной среде или при нагревании с формамидом из этих соединений образуются 3-замещенные ксантины LXI [32].



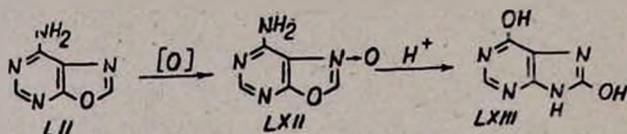
Тщательное изучение реакции 4-циано-5-этоксиметиленаминооксазола с водным раствором метиламина показало, что при этом также получается промежуточное иминосоединение LVI ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ), структура которого в сыром виде подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии. Однако дальнейшая очистка его перегруппировкой Дильпорта, приводящую к образованию соединения LII ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ) [32].



Скорость этой перегруппировки уменьшается с возрастанием электронной плотности пиримидинового кольца. Поэтому в настоящей реакции электронодонорный эффект заместителя положения 5 ( $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ) может стабилизировать иминную структуру LVI.

7-Аминооксазоло[5,4-d]пиримидин LII ( $R^2=R^1=R^3=H$ ) можно рассматривать как соединение, имеющее промежуточную структуру между аденином и гипоксантином. В связи с этим было исследовано его поведение при обработке надуксусной кислотой. Показано, что при этом из 7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидина получается 6,8-диоксипурин (LXIII).

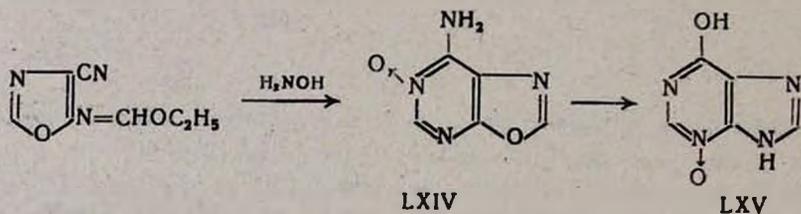
Отсука и сотр. [35] полагают, что образование этого продукта происходит через промежуточный 7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-1-оксид (LXII).



Превращение LXII в LXIII может быть объяснено по аналогии с известной перегруппировкой альдонитрилов в изомерные амиды в кислой среде.

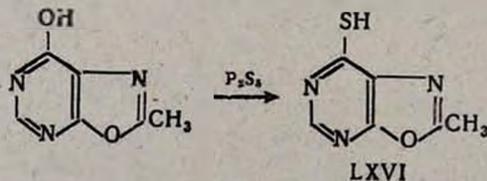
Окисление атома азота в оксазоло[5,4-d]пиримидине в отличие от пуринов и триазолопиримидинов происходит в 1-ом положении; авторы это приписывают различию в электронной плотности пятичленных циклов. Электроноизбыточный характер цикла оксазола и электронодефицитный пиримидинового объясняет предпочтительное окисление оксазольного цикла в оксазоло[5,4-d]пиримидине.

Этими же авторами осуществлен синтез 7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-6-оксида (LXIV), структура которого была подтверждена физико-химическими свойствами, а также его перегруппировкой в гипоксантин-3-оксид (LXV) при обработке водной щелочью.

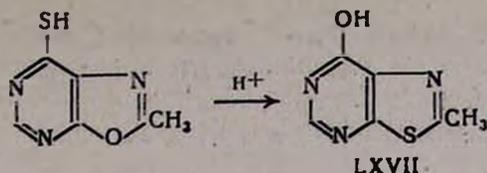


Попытка получить 7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин каталитическим восстановлением LXIV Pt/C оказалась безуспешной [36].

Ишидейт и Юки установили, что 2-метил-7-оксиоксазоло[5,4-d]пиримидин при нагревании с пентасернистым фосфором в тетралине при 170—180° превращается в 7-меркаптопроизводное LXVI [15].

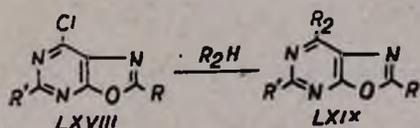


Последний 20-минутным кипячением с 10% соляной кислотой легко превращается в триазоло[5,4-d]пиримидин LXVII.



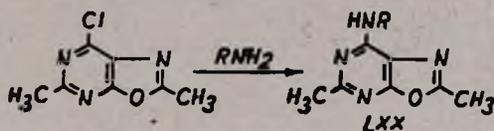
Такое же превращение происходит и при нагревании кристаллов 2-метил-7-меркаптооксазола[5,4-d]пиримидина при 270—300° [15].

Следует отметить высокую реакционную способность атома хлора в 7-ом положении оксазола[5,4-d]пиримидина, который в отличие от хлорпиримидинов намного легче подвергается нуклеофильному замещению [16, 23, 37].



R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = алкиламино, диалкиламино, алкилтио, меркапто, морфолил, пиперидил

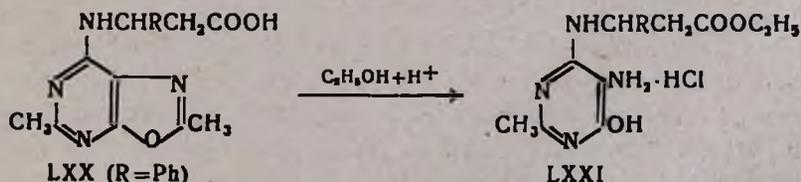
Впервые нами также исследована реакция 2,5-диметил-7-хлороксазола[5,4-d]пиримидина с аминокислотами [38].



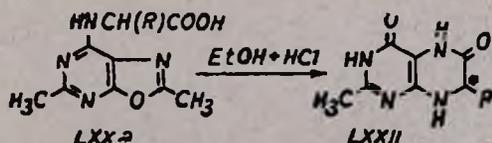
где R — остаток аминокислоты (глицин, D-(L)-аланин, L-(L)-аланин, D,L-валин, D-лейцин, L-лейцин, β-фенил-β-аланин, саркозин, γ-аминоасляная кислота и L-пролин)

Реакцию проводят при определенном значении pH среды (9,5—10,5).

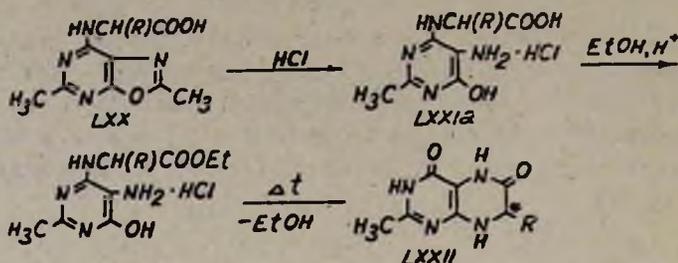
На примере N-2,5-диметил-7-β-фенил-β-аланина (LXX) показан возможный переход к пиримидиламинокислотам LXXI.



При изучении реакции раскрытия оксазольного цикла в оксазола[5,4-d]пиримидил-7-аминокислотах LXXa под действием каталитического количества соляной кислоты в среде этанола обнаружена новая рециклизация, протекающая по схеме:



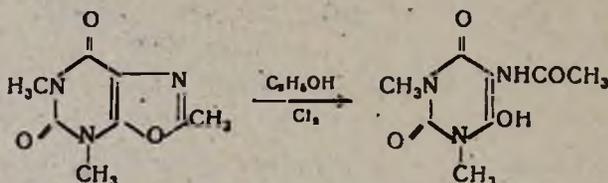
Очевидно, на первой стадии происходит раскрытие оксазольного цикла под действием соляной кислоты до соответствующих пиримидиламинокислот LXXIa, далее происходит этерификация с последующей циклизацией образующихся эфиров в птеридиндионы LXXII.



где R—остаток аминокислоты (аланин, валин, лейцин и β-фенил-α-аланин)

В пользу протекания реакции по указанной схеме говорит тот факт, что в аналогичных условиях оксазоло[5,4-d]пиримидины, содержащие β- или γ-аминокислоты, не подвергаются такой рециклизации. При этом реакция завершается на стадии образования эфира пиримидиламинокислоты [38].

Неустойчивость цикла оксазола в оксазоло[5,4-d]пиримидинах была показана еще Бильцем [8], который осуществил их расщепление в исходные 7-ацетиламидометилурамы кипячением со спиртом и хлором.



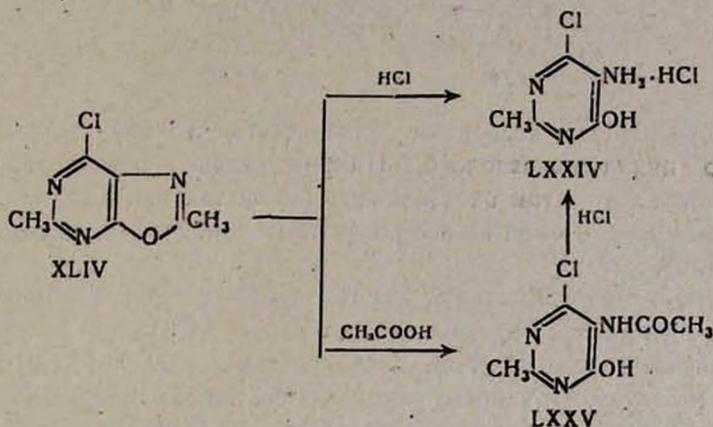
Хагером и Кайзером установлено, что оксазольное кольцо в оксазоло[5,4-d]пиримидинах неустойчиво в разбавленных минеральных кислотах [3].

Нами были проведены работы по исследованию поведения системы оксазоло[5,4-d]пиримидина в щелочной и кислой среде и предложен новый метод синтеза полифункциональных 5-аминопиримидинов [39]. Показано, что действие этилата натрия на 2,5-диметил-7-хлор- и 7-аминозамещенные оксазоло[5,4-d]пиримидины приводит к раскрытию оксазольного цикла с получением 2-метил-4-хлор- и 4-диалкиламино-5-ацетил-амино-6-этоксипиримидинов LXXIII.

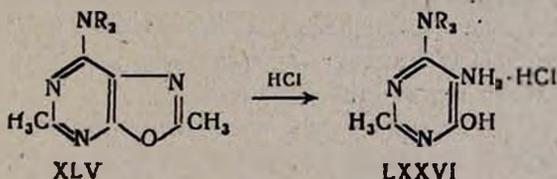


XLIV. R = Cl; XLV. R = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

Так же легко проходит гидролиз оксазоло[5,4-d]пиримидинов под действием кислот. Кратковременным кипячением 2,5-диметил-7-хлороксазоло[5,4-d]пиримидина (XLIV) с концентрированной соляной кислотой получен гидрохлорид 2-метил-4-хлор-5-амино-6-оксипиримидина (LXXIV) с высоким выходом. А в случае уксусной кислоты образуется 2-метил-4-хлор-5-ацетиламино-6-оксипиримидин (LXXV), который далее при кипячении с соляной кислотой деацетилируется в соединение LXXIV.

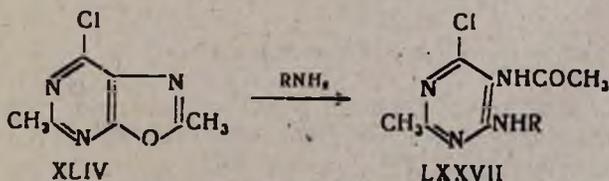


Аналогично взаимодействие полученных ранее [23] 2,5-диметил-7-диалкиламинозамещенных оксазоло[5,4-d]пиримидинов XLV с соляной кислотой приводит к получению гидрохлоридов 2-метил-4-диалкиламино-5-амино-6-оксипиримидинов LXXVI [39].



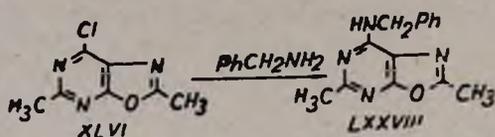
$\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2, \text{морфолил}, \text{пиперидил}$

Установлено, что действием бензил-, *n*-алкоксибензил-, 3-хлор-4-метоксибензилокси- и  $\gamma$ -хлоркротилоксиаминов на 2,5-диметил-7-хлороксазоло[5,4-d]пиримидин (XLIV) раскрывается оксазольный цикл и получают соответственно 2-метил-4-хлор-5-ацетиламино-6-бензил (*n*-алкоксибензил-, 3-хлор-4-метоксибензилокси-,  $\gamma$ -хлоркротилокси) аминопиримидины (LXXVII) [37, 39].



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, \text{p-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, \text{p-C}_3\text{H}_7\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2,$   
 $\text{m-iso-C}_3\text{H}_7\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, \text{p-C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, \text{3-Cl-4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O}, \text{CH}_2\text{CCl}=\text{CHCH}_2\text{O}$

Однако при проведении этой реакции с избытком бензиламина в ма-лополярном растворителе (гексан, гептан) в присутствии поташа наряду с основным продуктом образуется и в небольшом количестве побочный продукт реакции—продукт замещения атома хлора бензиламином (LXXVIII) [37].



Эти результаты позволяют утверждать, что при раскрытии окса-зольного цикла в оксазоло[5,4-d]пиримидинах нуклеофильной атаке подвергается С<sub>(6)</sub> атом оксазольного цикла, так как в случае атаки по С<sub>(2)</sub> атому образование вышеприведенных продуктов реакции исклю-чается [39].

В литературе отсутствуют данные о закономерностях масс-спектро-метрического распада производных оксазоло[5,4-d]пиримидинов. Одним из нас изучено поведение 7-аминозамещенных оксазоло[5,4-d]пиримиди-нов под электронным ударом, определяя состав важнейших ионов, на ос-новании масс-спектров высокого разрешения [40].

Анализ полученных масс-спектров и величин интенсивностей пиков характеристических ионов показывает, что увеличение размеров замести-телей в аминогруппе уменьшает стабильность молекулярных ионов.

Наблюдаемый характер масс-спектрометрического поведения 4-ами-нооксазолопиримидинов связан прежде всего с процессами диссоциации аминогруппы, а также с расщеплением оксазольного ядра, что позволяет предположить преимущественную локализацию заряда в их молекуляр-ных ионах в области пиримидинового ядра.

Анализом фрагментации таких соединений можно с уверенностью определить характер радикалов, стоящих у атома азота аминогруппы.

Таким образом, доступные методы синтеза и интересные химические свойства, особенно способность превращения в различные полизамещен-ные пиримидины, пурины, тиазоло[5,4-d]-пиримидины, а также сравни-тельно малая изученность биологической активности оксазоло[5,4-d]пи-римидинов объясняют интерес, проявляемый химиками-органиками к этой системе. Дальнейшие исследования в этой области, несомненно, при-ведут к созданию новых биологически активных производных оксазоло-[5,4-d]пиримидина.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Falko E. A., Elton G. B., Hitchings G. H. — J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, p. 4897; Hitchings G. H., Elton G. B., Falko E. A., Russel P. B., Vanderwerff H. — Ann. N. Y. Ac. Sc., 1950, vol. 52, p. 1318.
2. Krantz J. C., Carr C. J. — The Pharmacologic principles of medicinal practice, second Edition, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1951, p. 607.
3. Hager G. B., Kaiser C. — J. Am. Pharm. Assoc., 1955, vol. 44, p. 193.
4. Johnson T. B. — Am. Chem. J., 1905, vol. 34, p. 203.

5. *Russel P., Elton G. B., Hlichtings G. H.* — J. Am. Chem. Soc., 1949, vol. 71, p. 474.
6. *Boarland M. P. V., McOmik J. F. M.* — J. Org. Chem., 1952, vol. 32, p. 4942.
7. *Shirakawa K., Ban Sh., Yoneda M.* — J. Pharm. Soc. Japan, 1953, vol. 73, p. 643; C. A., 1954, vol. 48, 93646.
8. *Biltz H., Strafe K.* — Lieb. Ann., 1914, Bd. 404, S. 170.
9. *Biltz H.* — Lieb. Ann., 1914, Bd. 404, S. 180.
10. *Hager G. P., Krantz J. C., Harmon G. B., Burgtson R. M.* — J. Am. Pharm. Assoc., 1954, vol. 43, p. 152.
11. *Childress A. J., McKee R. L.* — J. Am. Chem. Soc., 1951, vol. 73, p. 3682.
12. *Kaiser C.* — Univ. Microfilms, Publ. № 14, 203, 38 p. Dissertation Abstr; C. A., 1956, vol. 50, 2611a.
13. *Nishiwaki T.* — Nature, 1966, vol. 21, p. 737.
14. *Nishiwaki T.* — Chem. Pharm. Bull., 1966, vol. 14, p. 1425; C. A., 1967, vol. 67, 3059v.
15. *Ishidate M., Yuki H.* — Chem. Pharm. Bull., 1960, vol. 8, p. 137; C. A., 1961, vol. 55, 5518h, 5519h.
16. *Patil V. D., Townsend L. B.* — J. Heterocycl. Chem., 1971, vol. 8, p. 503.
17. *Bredereck H., Effenberger F., Schwelzer E. H.* — Chem. Ber., 1962, vol. 95, p. 956.
18. *Senga K., Sato J., Nishigaki S.* — Heterocycles, 1977, vol. 6, p. 689.
19. *Senga K., Sato J., Nishigaki S.* — Chem. Pharm. Bull., 1978, vol. 26, p. 765; C. A., 1978, vol. 88, 190740d.
20. *Senga K., Sato J., Shimizu K., Nishigaki S.* — Heterocycles, 1977, vol. 6, p. 1919.
21. *Senga K., Kanamori Y., Nishigaki S.* — Heterocycles, 1977, vol. 6, p. 1925.
22. Авт. свид. 810699, СССР (Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатурян Т. А. — Булл. изобр., 1981, № 9, с. 92).
23. *Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатурян Т. А., Манукян Ж. С., Амирагов Дж. Г., Папоян С. А.* — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 4, с. 324.
24. Пат. 8235591 (1982), Яп. С. А., 1982, vol. 97, 92308g.
25. *Jansen A. B. A., Szelke M.* — J. Chem. Soc., 1961, p. 405.
26. *Ferris J. P., Orgel L. E.* — J. Am. Chem. Soc., 1966, vol. 88, p. 3829.
27. *Ohtsuka Y.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, vol. 43, p. 187.
28. *Ohtsuka Y.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, vol. 43, p. 3909.
29. Пат. 7305795 (1973), Яп.; C. A., 1973, vol. 78, 97703c.
30. *Sekiya M., Suzuki J.* — Chem. Pharm. Bull., 1970, vol. 18, p. 1233; C. A., 1970, vol. 73, 45453y.
31. *Sekiya M., Suzuki J.* — Chem. Pharm. Bull. 1970, vol. 18, p. 2242; C. A., 1971, vol. 74, 53705t.
32. *Ohtsuka Y.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, vol. 46, p. 506.
33. *Ohtsuka Y.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, vol. 40, p. 954.
34. Пат. 7220031 (1972), Яп.; C. A., 1972, vol. 77, 101674t.
35. *Ohtsuka Y., Sugimoto K.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, vol. 43, p. 2281.
36. *Ohtsuka Y., Sugimoto K.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, vol. 43, p. 3305.
37. *Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатурян Т. А., Мирзоян В. С., Степанян Г. М., Арсенян Ф. Г.* — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 12, с. 753.
38. *Мелик-Оганджян Р. Г., Манукян А. Г., Мирзоян В. С., Арсенян Ф. Г., Степанян Г. М., Гарибджанян Б. Т.* — Хим-фарм. ж., 1985, т. 19, № 6, с. 685.
39. *Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатурян Т. А., Мирзоян В. С., Арсенян Ф. Г.* — ХГС, 1983, № 1, с. 112.
40. *Мирзоян Р. Г., Басенцян К. Е., Терентьев П. Б., Мелик-Оганджян Р. Г., Хачатурян Т. А.* — ХГС, 1982, № 9, с. 1255.