

М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салютин\*, О. Н. Чупахин

РЕГИОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ  
ПОЛИФТОРАЛКИЛИРОВАННЫХ  
ПИРИМИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Найдены условия для регионаправленной циклизации 2-аминобензимидазолов этиловыми эфирами 3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионовой кислоты по этоксиметилиденфторацильному фрагменту с образованием этиловых эфиров пиримидобензимидазол-3-карбоновых кислот.

**Ключевые слова:** 2-аминобензимидазол, пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол, эфир 3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионовой кислоты, конденсация, регионаправленность.

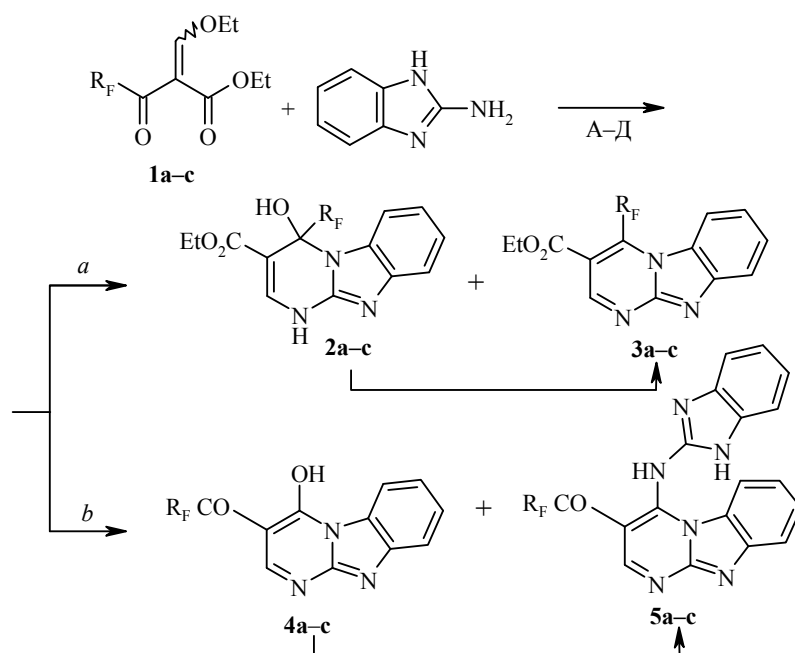
Производные пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола проявляют различные виды биологической активности: антибактериальную [1], противораковую [2], нейротропную [3], успокаивающую [4] и антиаритмическую [5]. В связи с этим разработка методов синтеза соединений этого класса представляется важной задачей.

Ранее нами было показано, что для реакций этиловых эфиров 3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионовой кислоты **1a–c** с гидразинами [6], мочевиной [7], 3-амино-1,2,4-триазолом [8], 5-аминопиразолами и 5-аминоимидазолами [9] характерна региоселективная циклизация по этоксиметилиденполифторацильному фрагменту (путь *a*). При этом были использованы различные растворители: этанол [6], ДМФА [7, 9] и 1,4-диоксан [8, 9].

Однако недавно нами было обнаружено, что циклизация эфиров **1a–c** с 2-аминобензимидазолом в кипящем 1,4-диоксане осуществляется не селективно, а одновременно по двум направлениям: по этоксиметилиденполифторацильному (путь *a*) и по этоксиметилиденэтоксикарбонильному (путь *b*) фрагментам с образованием этиловых эфиров 4-гидрокси-4-полифторалкил-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоновых кислот **2a–c** и 4-гидрокси-3-полифторацилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **4a–c** соответственно. Кроме того, в условиях синтеза были получены этиловые эфиры 4-полифторалкилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазо-3-карбоновых кислот **3a–c** и 4-(1*H*-бензимидазол-2-иламино)-3-полифторацилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы **5a–c** [10]. При комнатной температуре в 1,4-диоксане наблюдалось образование тех же продуктов реакции, но для полной конверсии исходных реагентов требовалось 5–7 сут.

Неоднозначность результатов реакции эфиров **1a–c** с 2-аминобензимидазолом в 1,4-диоксане [10] побудила нас к изучению этих превращений в других растворителях (этанол, ТГФ, ацетонитрил и ДМФА), обладающих различными физико-химическими характеристиками [11, 12].

Циклизация 2-аминобензимидазолов в кипящем протонодонорном этаноле была исследована на примере эфиров **1a, b**. Найдено, что использование этого растворителя, по сравнению с превращениями в кипящем 1,4-диоксане, суще-



1–5 a R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub>, b R<sub>F</sub> = (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H, c R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>

A – 1,4-диоксан, кипячение; Б – EtOH, кипячение; В – ТГФ, 22 °С (кипячение);  
Г – MeCN, 22 °С (кипячение); Д – ДМФА, 22 °С

ственно не изменяет соотношения продуктов реакции **2a,b**, **3a,b**, **4a,b** и **5a,b** (таблица). Анализ реакционной смеси методом ТСХ показывает образование других побочных продуктов, которые не удалось выделить. Это приводит к общему снижению выходов пиридино[1,2-*a*]бензимидазолов **2a,b**, **3a,b**, **4a,b** и **5a,b**, затруднению их выделения и очистки.

При проведении реакции эфиров **1a,b** с аминобензимидазолом в этаноле при комнатной температуре не удаётся достичь полной конверсии исходных реагентов даже в течение недельной выдержки, при этом образование побочных продуктов также фиксируется с помощью ТСХ.

Взаимодействие эфиров **1a–c** с аминобензимидазолом в слабополярном апротонном ТГФ и в высокополярном ацетонитриле увеличивает селективность превращений эфиров **1a,b**, содержащих CF<sub>3</sub> и (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H заместители, так как образуются только продукты циклизации по этоксиметилиденполифторацильному фрагменту **2a,b** и **3a,b** (путь *a*). При этом при комнатной температуре основными продуктами циклизации являются дигидропиридино[1,2-*a*]бензимидазолы **2a,b**, а при кипячении – их дегидратированные производные **3a,b**. Варьирование времени реакции не приводит к образованию исключительно соединений **2a,b** или **3a,b**.

Гептафторпропилсодержащий эфир **1c**, напротив, реагирует с аминобензимидазолом в ТГФ и ацетонитриле как при комнатной температуре, так и при кипячении по двум направлениям, образуя все четыре типа соединений **2c**, **3c**, **4c** и **5c**.

Проведение реакций в ДМФА при комнатной температуре не изменяет общее направление превращений в полярных растворителях, при этом получают продукты циклизации **2a,b** и **3a,b** (путь *a*). При проведении реакции в ТГФ и ацетонитриле соединения **2a,b** выделялись в виде кристаллов из реак-

**Выход пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов 2–5**

Метод	Соединение	Выход*, %	Соединение	Выход*, %	Соединение	Выход*, %	
А	<b>2a</b>	12	<b>2b</b>	10	<b>2c</b>	5	
	<b>3a</b>	65	<b>3b</b>	34	<b>3c</b>	12	
	<b>4a</b>	Следы**	<b>4b</b>	5	<b>4c</b>	18	
	<b>5a</b>	8	<b>5b</b>	30	<b>5c</b>	46	
	<b>2a</b>	10	<b>2b</b>	8	–	–	
Б	<b>3a</b>	35	<b>3b</b>	20			
	<b>4a</b>	Следы**	<b>4b</b>	5			
	<b>5a</b>	8	<b>5b</b>	24			
	<b>2a</b>	56 (30)	<b>2b</b>	52 (19)	<b>2c</b>	14 (11)	
В	<b>3a</b>	34 (58)	<b>3b</b>	31 (62)	<b>3c</b>	Следы** (7)	
					<b>4c</b>	27 (39)	
					<b>5c</b>	34 (20)	
	Г	<b>2a</b>	62 (32)	<b>2b</b>	56 (20)	<b>2c</b>	21 (11)
		<b>3a</b>	30 (59)	<b>3b</b>	35 (66)	<b>3c</b>	10 (23)
					<b>4c</b>	49 (34)	
Д					<b>5c</b>	5 (17)	
	<b>2a</b>	46	<b>2b</b>	35	–	–	
	<b>3a</b>	22	<b>3b</b>	28			

\* В скобках даны выходы при кипячении.

\*\* Определены методом ТСХ.

ционной смеси в ходе превращений, а соединения **3a,b** – из фильтрата. Выделение продуктов реакции из ДМФА оказалось более затруднительным, чем из других растворителей, из-за хорошей растворимости в нём компонентов реакционной смеси; при этом выход продуктов реакции уменьшался. Нагревание в ДМФА приводило к осмолению реакционной массы.

Из проведённых экспериментов следует, что на соотношение образующихся соединений определяющее влияние оказывает природа используемого растворителя и длина фторалкильного заместителя. Так, реакции гептафторпропилзамещённого эфира **1c** отличает полное отсутствие селективности, поскольку, независимо от используемого растворителя, циклизация проходит по обоим направлениям (*a* и *b*). Сравнение суммарных выходов соединений **2c+3c** и **4c+5c**, образующихся по одному из направлений, свидетельствует о предпочтительности реализации пути *b*, что может быть объяснено стерическими факторами. Возможно, более объёмный гептафторпропильный заместитель препятствует атаке нуклеофила по соседнему карбонильному атому углерода, в связи с чем реализуется конкурентное присоединение по этоксикарбонильной группе.

Роль стерического фактора очевидна и для реакций эфиров **1a,b**. Так, для трифторметилсодержащего эфира **1a** в 1,4-диоксане прослеживается предпочтительность циклизации по пути *a*, а в полярных растворителях этот маршрут циклизации становится основным (таблица).

Тетрафторэтилсодержащий эфир **1b** показывает такую избирательность только в полярных апротонных растворителях, в то время как в протонодонорном этаноле и слабополярном диоксане наблюдается примерно одинаковое по суммарным выходам образование продуктов реакции **2b+3b** и **4b+5b**, что свидетельствует о равноправной реализации путей гетероциклизации *a* и *b*.

Таким образом, эксперименты показали, что использование апротонных полярных растворителей (ТГФ, ацетонитрил и ДМФА) в реакциях эфиров **1a,b**, имеющих "короткие" фторалкильные заместители, способствует региоселективному протеканию реакций по этоксиметилиденполифторацильному фрагменту (путь *a*).

Увеличение полярности растворителя не оказывает существенного влияния на выходы продуктов и направление циклизации. Так, в ТГФ и в более полярном ацетонитриле гетероциклы **2a,b** и **3a,b** образуются с практически одинаковыми выходами (см. таблицу).

При взаимодействии этиловых эфиров 3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионовой кислоты с 2-аминобензимидазолом региоселективность становится возможной только для этиловых эфиров 3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионовой кислоты с "коротким" фторалкильным заместителем и только в полярных апротонных растворителях из-за возможной активации наиболее полярного фторацильного центра, приводящей к образованию продуктов циклизации по этоксиметилиденполифторацильному фрагменту. Для гептафтропропилзамещённых эфиров определяющим фактором направления реакций с 2-аминобензимидазолом является стерический.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления соединений **2–5** определены на приборе Stuart SMP3. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-В-УФ. Колоночная хроматография проведена на силикагеле марки Merck 60 (0.063–0.200 мм). Физико-химические характеристики ( $R_f$ , температура плавления) и данные ИК и ЯМР спектроскопии соединений **2a–c**, **3a–c**, **4b,c**, **5a–c** соответствуют приведённым в работе [10].

### Взаимодействие эфиров **1a–c** с 2-аминобензимидазолом.

А. Смесь эфира **1a–c** (3 ммоль) и 2-аминобензимидазола (3 ммоль) кипятят в 30 мл 1,4-диоксана в течение 7–9 ч. Выпавший в ходе реакции осадок отфильтровывают из горячей реакционной смеси, промывают кипящим этанолом, получают соединения **5a–c**. После охлаждения фильтрата выпадает осадок, который отфильтровывают и кристаллизуют из ацетона, получают вещества **4b,c**. Затем фильтраты объединяют, упаривают, остаток промывают эфиром и кристаллизуют из этанола, получают соединения **2a–c**. Далее этанольные фильтраты вновь объединяют, концентрируют и методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ), с последующей кристаллизацией из этанола, выделяют вещества **3a–c**.

Б. Смесь эфира **1a,b** (3 ммоль) и 2-аминобензимидазола (3 ммоль) кипятят в 30 мл этанола 5 ч (эфир **1a**) или 3 ч (эфир **1b**). Выпавший в ходе реакции осадок отфильтровывают из горячей реакционной смеси, промывают кипящим этанолом, получают соединения **5a,b**. Фильтрат концентрируют, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют из этанола, получают вещества **3a,b**. Эфирный и спиртовой фильтраты объединяют, растворители упаривают. Образовавшийся остаток промывают хлороформом и кристаллизуют из этанола, получают соединения **2a,b**. Из фильтрата соединения **2b** кристаллизацией из ацетона получают вещество **4b**.

В. Смесь эфира **1a–c** (3 ммоль) и 2-аминобензимидазола (3 ммоль) перемешивают в 30 мл ТГФ при комнатной температуре 2 ч или при кипячении 30 мин. Выпавший в ходе реакции осадок промывают гексаном, кристаллизуют из ацетона, получают соединения **2a,b** или **5c**. Фильтраты объединяют, упаривают. Образовавшийся в случае эфира **1c** осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола, получают веще-

ство **2c**. Методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ) получают соединения **3a–c** и **4c**.

Г. Смесь эфира **1a–c** (3 ммоль) и 2-аминобензимидазола (3 ммоль) перемешивают в 20 мл ацетонитрила при комнатной температуре 1 ч (при кипячении 10 мин). Выпавший осадок отфильтровывают, нагревают до кипения в 20 мл этанола, нерастворившуюся часть отфильтровывают, получают соединения **2a,b** или **5c**. Фильтраты объединяют, упаривают. В случае эфира **1c** выпавший осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола, получают вещество **2c**. Из оставшихся фильтратов методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ) выделяют соединения **3a–c** и **4c**.

Д. Смесь эфира **1a,b** (3 ммоль) и 2-аминобензимидазола (3 ммоль) в 20 мл ДМФА перемешивают при комнатной температуре 2 сут. Далее реакционную массу выливают в 30 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола, получают соединения **2a,b**. Водный фильтрат экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт и этанольный фильтрат объединяют, концентрируют, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют из этанола, получают соединения **3a,b**.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-03-00543а), программы Президиума УрО РАН (№ 12-П-3-1030), Совета по грантам Президента РФ (грант 5505.2012.3).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Chernuchová, G. Vo-Thanh, V. Milata, A. Loupy, S. Jantová, M. Theiszová, *Tetrahedron*, **61**, 5379 (2005).
2. A. A. M. Abdel-Hafez, *Arch. Pharm. Res.*, **30**, 678 (2007).
3. В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Е. Н. Рындина, А. В. Чувурин, Н. И. Горбенко, А. А. Кириченко, *Хим.-фарм. журн.*, **28**, № 2, 14 (1994).
4. A. Kreutzberger, M. Leger, *Arch. Pharm.*, **316**, 582 (1983).
5. A. Kreutzberger, M. Leger, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1587 (1981).
6. М. В. Прядеина, А. Б. Денисова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, *Журн. орган. химии*, **44**, 1838 (2008).
7. М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1224 (2009).
8. M. V. Pryadeina, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **18**, 276 (2008).
9. M. V. Goryaeva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, E. V. Sadchikova, E. N. Ulomskii, *Heterocycles*, **78**, 435 (2009).
10. М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, *Журн. орган. химии*, **46**, 437 (2010).
11. К. Райхардт, *Растворители в органической химии*, Химия, Ленинград, 1973.
12. Ю. Я. Фиалков, *Растворитель как средство управления химическим процессом*, Химия, Ленинград, 1990.

*Институт органического синтеза  
им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, Академическая, 22/20,  
Екатеринбург 620990, Россия  
e-mail: saloutin@ios.uran.ru*

*Поступило 11.01.2011*