

П. М. Кочергин^а, И. А. Мазур, Г. К. Рогульченко,
Е. В. Александрова, Б. Е. Мандриченко

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

100*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНА ИЗ 2-АМИНОПИРИМИДИНОВ, МЕТИЛАРИЛКЕТОНОВ И ГАЛОГЕНОВ

Осуществлен синтез производных имидазо[1,2-*a*]пиримидина реакцией 2-аминопиримидинов с метиларилкетонами и галогенами (бром, иод). Применение брома приводит к образованию 6-бром- и 3,6-дибромзамещенных 2-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидинов.

Ключевые слова: амидазопиримидины, аминопиримидины, галоиды, имидазол, метиларилкетоны, циклизация.

Недостатком метода синтеза производных имидазо[1,2-*a*]пиримидина реакцией 2-аминопиримидинов с α -бромкетонами [2–6] является неудобство работы с α -бромкетонами, многие из которых относятся к лакриматорам и к тому же неустойчивы при хранении.

Продолжая работы [7] по синтезу производных имидазо[1,2-*c*]пиримидина из 4-аминопиримидинов, кетонов и галогенов, мы распространили этот метод на синтез производных имидазо[1,2-*a*]пиримидина и изучили реакцию 2-аминопиримидина и его некоторых *S*-замещенных с метиларилкетонами и галогенами – бромом и иодом. Эта реакция легко протекает в органических растворителях (хлороформ, этанол, ДМФА) при 60–100 °С в присутствии карбоната или гидрокарбоната натрия, необходимого для связывания галогенводорода, выделяющегося в процессе реакции.

Первой стадией процесса является галогенирование кетонов по метильной группе с образованием соответствующих фенацилбромидов (иодидов). Последние атакуют кольцевой атом азота пиримидинового ядра с образованием промежуточных 1-фенацил-2-имино-1,2-дигидропиримидинов. Дегидратация этих лабильных соединений приводит к энергетически устойчивым производным гетероароматической системы имидазо[1,2-*a*]пиримидина [8]. Взаимодействием 2-аминопиримидина, его 5-хлор- и 5-бромзамещенных с эквимолярными количествами кетонов (ацетофенон, *n*-нитроацетофенон) и галогенов (бромом или иодом) синтезированы 2-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидины (**1a–c**).

* Сообщение 99 см. [1].

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		С	Н	N	Br(Cl)		
1a	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₂	<u>60.0</u>	<u>3.2</u>	<u>22.9</u>		350 (ДМФА–вода, 1:1)	71–80
		60.0	3.3	23.3			
1b	C ₁₂ H ₈ ClN ₃	<u>63.1</u>	<u>3.4</u>	<u>18.1</u>	<u>(15.3)</u>	279–281 (этанол)	52
		62.8	3.5	18.3	15.4		
1c	C ₁₂ H ₈ BrN ₃	<u>52.4</u>	<u>2.9</u>	<u>15.2</u>	<u>28.9</u>	276–277* (этанол)	30–45
		52.6	2.9	15.3	29.2		
1d	C ₁₂ H ₇ BrN ₄ O ₂	<u>44.8</u>	<u>2.4</u>	<u>17.5</u>	<u>25.2</u>	350 (ДМФА–вода, 1:1)	70
		45.1	2.2	17.6	25.0		
1e	C ₁₂ H ₇ Br ₂ N ₃	<u>40.4</u>	<u>2.2</u>	<u>12.0</u>	<u>45.1</u>	191–192 (этанол)	27–30
		40.8	2.0	11.9	45.3		

* По данным [3], т. пл. 279 °С.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках с КВг. Индивидуальность полученных соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода или в УФ свете.

Имидазо[1,2-а]пиримидины (1a–e). А. К раствору 0.95 г (0.01 моль) 2-аминопиримидина в 20 мл хлороформа добавляют 1.65 г (0.01 моль) *n*-нитроацетофенона, раствор 2.54 г (0.01 моль) иода в 20 мл хлороформа и 2–2.5 г безводного тонкоизмельченного гидрокарбоната натрия. Смесь кипятят 4 ч, растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 50–60 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом, сушат. Получают 1.7 г (71 %) соединения **1a**.

Б. К раствору 1.65 г (0.01 моль) *n*-нитроацетофенона в 20 мл этанола добавляют 1.6 г (0.01 моль) брома. Смесь нагревают при 50–60 °С и перемешивают до обесцвечивания раствора. Затем добавляют небольшими порциями 2–2.5 г гидрокарбоната или карбоната натрия, перемешивают до окончания выделения СО₂, после чего добавляют 0.95 г (0.01 моль) 2-аминопиримидина. Реакционную массу кипятят 2 ч и обрабатывают как описано в опыте А. Получают 1.9 г (80 %) соединения **1a**. Проба смешения образцов, полученных по методам А и Б, не дала депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны.

Аналогично из 2-амино-5-хлор- и 2-амино-5-бромпиримидинов получают соединения **1b, c** с тем отличием, что реакцию проводят в ДМФА (2.5 ч при 96–98 °С). Выход соединения **1c** 45 %.

В. К раствору 0.95 г (0.01 моль) 2-аминопиримидина в 20 мл безводного этанола добавляют 1.2 г (0.01 моль) ацетофенона, 3.2 г (0.02 моль) брома и 4.5 г карбоната натрия. Смесь перемешивают 20–30 мин при 55–60 °С, затем кипятят 3 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают как описано в опыте А. Получают 0.82 г (30%) соединения **1c**. Проба смешения с образцом, полученным по методу Б, не дала депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны.

Аналогично получают соединения **1d** с тем отличием, что реакцию проводят в ДМФА (3 ч при 96–98 °С).

Г. К раствору 2.4 г (0.02 моль) ацетофенона в смеси 30 мл этанола и 10 мл ДМФА добавляют 3.2 г (0.02 моль) брома. Смесь нагревают при 50–60 °С до обесцвечивания, добавляют 1.9 г (0.02 моль) 2-аминопиримидина, 3.2 г (0.02 моль) брома и 3.4 г (0.04 моль) гидрокарбоната натрия, кипятят 2 ч, охлаждают до 40–50 °С. В течение 10 мин добавляют к ней 3.2 г (0.02 моль) брома. Реакционную массу перемешивают 10–15 мин при той же температуре, спирт отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 30 мл воды и несколько капель 40 % раствора едкого натра до щелочной реакции. Выделившееся масло после декантации водного раствора и растирания с этанолом закристаллизовывается. Осадок промывают водой, сушат. Получают 1.9 г (27 %) соединения **1e**.

Д. К раствору 0.6 г (0.005 моль) ацетофенона в смеси 15 мл этанола и 5 мл ДМФА добавляют 0.8 г (0.005 моль) брома. Смесь нагревают 10–15 мин при 55–60 °С до обесцвечивания раствора, затем добавляют 2.5 г гидрокарбоната натрия и 0.87 г (0.005 моль) 2-амино-5-бромпиридина. Реакционную массу кипятят 2 ч, охлаждают до 40–50 °С, добавляют 0.8 г (0.005 моль) брома и выдерживают при этой температуре и перемешивании 10–15 мин. Далее реакционную массу обрабатывают как описано в опыте Г. Получают 0.52 г (30 %) соединения **1e**. Проба смешения с веществом, полученным по методу Г, не дала депрессии температуры плавления.

Е. К раствору 2.74 г (0.01 моль) 2-фенил-6-бромимидазо[1,2-*a*]пиримидина **1c** в 27 мл ДМФА добавляют постепенно при перемешивании раствор 1.6 г (0.01 моль) брома в 5 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 20–22 °С, ДМФА отгоняют в вакууме, к остатку добавляют воду и раствор едкого натра до щелочной реакции. Маслянистый осадок вскоре закристаллизовывается. Его отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1.72 г (50 %) соединения **1e**. Проба смешения с образцами, полученными по методам Г и Д, не дала депрессии температуры плавления. ИК и спектры ЯМР образцов идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кочергин, Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, Е. В. Александрова, *ХГС*, 54 (1999).
2. E. Ochiai, M. Yanai, *J. Pharm. Soc. Japan*, **59**, 97 (1939); *Chem. Abstr.*, **33**, 3791 (1939).
3. T. Matsukawa, Sh. Ban, *J. Pharm. Soc. Japan*, **71**, 760 (1951); *Chem. Abstr.*, **46**, 8094 (1952).
4. N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong, *Compt. Rend.*, **243**, 2090 (1956).
5. L. Almirante, L. Polo, A. Mugnaini, E. Provinciali, P. Rugarli, A. Gamba, A. Olivi, W. Murgann, *J. Med. Chem.*, **19**, 29 (1966).
6. Б. Е. Мандриченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, *Современные проблемы фармацевтической науки и практики. Тез. докл. II съезда фармацевтов УССР*, Киев, 1972, 380.
7. Г. К. Рогульченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, *ХГС*, 93 (1975).
8. W. L. F. Almarego, *J. Chem. Soc.*, 2778 (1965).

^a Центр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 13.04.99

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье 330074, Украина