

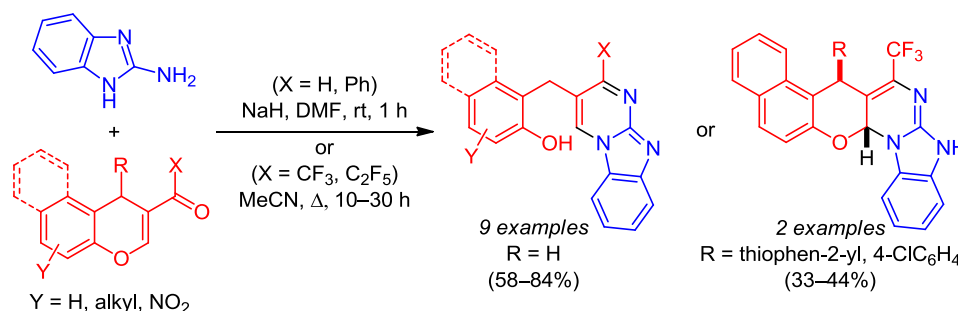
4*H*-Хромены как 1,3-бизлектрофилы в реакции с 2-аминобензимидазолом: синтез пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов

Виталий А. Осянин^{1*}, Дмитрий В. Осипов¹, Кирилл С. Корженко¹,
Олег П. Демидов², Юрий Н. Климовичкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyenin@mail.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: odemidov@gmail.com

Поступило 4.11.2020
Принято после доработки 17.03.2021



На основе реакции β-карбонилзамещенных 4*H*-хроменов и их бензаналогов с 2-аминобензимидазолом предложен метод получения пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов, содержащих в положении 3 2-гидроксibenзильную или (2-гидрокси-нафталин-1-ил)-метильную группу. В случае замещенных по метиленовому фрагменту хроменов были выделены 7,13а-дигидро-5*H*-бензо[5',6']-хромено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы.

Ключевые слова: 2-аминобензимидазол, β-карбонилзамещенные 1*H*-бензо[*f*]хромены, пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы, 4*H*-хромены, аза-реакция Михаэля, [3+3]-циклоконденсация.

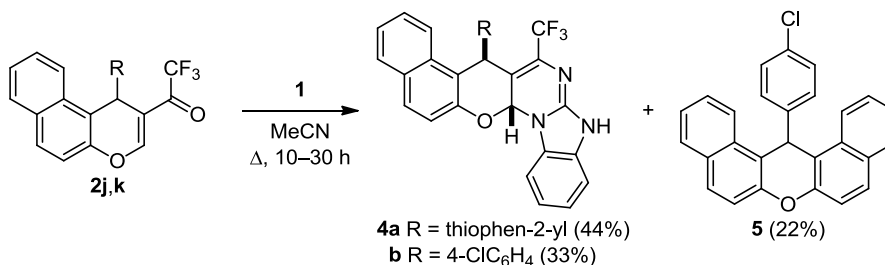
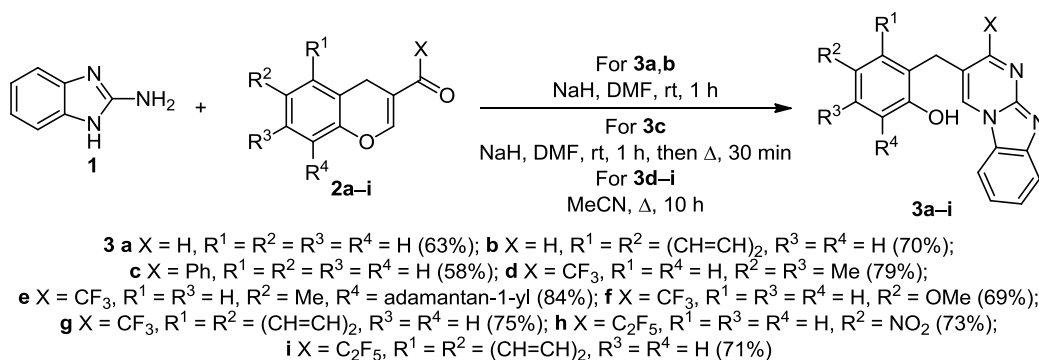
Пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы и родственные им имидазо[1,2-*a*]пиримидины,¹ являясь биоизостерными аналогами пуриновых оснований, проявляют широкий спектр биологической активности, включая антиаритмическую,² противораковую,³ противовоспалительную,⁴ антигипертензивную,⁵ а также обладают интересными оптическими свойствами⁶ и могут, например, быть использованы как флуоресцентные сенсоры ионов металлов.⁷ Среди 2-трифторметилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов найдены ингибиторы ДНК-топоизомеразы I,⁸ а также эффективные гербициды.⁹ В то же время количество описанных в литературе 2-трифторметилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов невелико, а перфторэтильные производные неизвестны.

Обычно пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы получают из 2-аминобензимидазолов и 1,3-бизлектрофилов,¹⁰ в качестве которых для синтеза трифторметилпроизводных использовались трифторметилированные 1,3-дикарбониль-

ные соединения¹¹ и их синтетические эквиваленты – 3-трифторацетиллактамы,¹² β-трифторацетилвинилсульфоны,¹³ 4-трифторацетил-2,3-дигидропирролы¹⁴ и некоторые др.¹⁵ При этом в случае несимметричных 1,3-бизлектрофильных реагентов могут образовываться смеси региоизомеров 2- и 4-трифторметилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов,^{8,15a,16} и, кроме того, реакция может останавливаться на стадии образования полуаминалей, которые нуждаются в дальнейшей дегидратации.^{13,15b,c}

В продолжение исследований по изучению синтетического потенциала пуш-пульных 4*H*-хроменов применительно к получению гетероциклов¹⁷ нами исследовано взаимодействие 2-аминобензимидазола (**1**) с β-карбонилзамещенными 4*H*-хроменами **2a–i** и 1*H*-бензо[*f*]хроменами **2j,k** (схема 1). В случае менее поляризованных хроменкарбальдегидов **2a,b** и 3-бензоил-4*H*-хромена (**2c**) реакцию проводили в ДМФА в присут-

Схема 1



ствии NaH. При этом выходы пиридино[1,2-*a*]бензимидазолов **3a–c** составили 58–70%. Попытки проведения реакции без NaH в кипящих AcOH, MeCN или EtOH оказались безуспешными. Следует отметить, что синтез соединения **3b** с меньшим выходом (54%) был осуществлен при кипячении в ДМФА в течение 2 ч. В то же время β-перфторацетилхромены **2d–i** являются более активными, и реакцию удается осуществить в кипящем MeCN без основания. Соответствующие 2-замещенные пиридино[1,2-*a*]бензимидазолы **3d–i** были выделены с выходами 69–84%. Для сравнения, соединение **3g** было получено в условиях, аналогичных условиям получения соединения **3a**, однако выход соединения **3g** оказался ниже (66%), чем в кипящем MeCN (75%). Полученные продукты представляют собой термически стабильные соединения, некоторые из которых обладают флуоресценцией как в растворе, так и в твердом состоянии. В случае замещенных по метиленовому фрагменту 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*l*]хроменов **2j,k** при кипячении в MeCN были выделены бесцветные 7,13а-дигидро-5*H*-бензо[5',6']хромено[3',2':5,6]пиридино[1,2-*a*]бензимидазолы **4a,b**. Причем их растворы в MeCN и ДМСО окрашиваются в желтый цвет и обладают желтой флуоресценцией, что, по-видимому, связано с частичным раскрытием пиранового цикла и образованием таутомерных пиридино[1,2-*a*]бензимидазолов. В случае хромена **2k** из реакционной смеси также был выделен 14*H*-дibenzo[*a,j*]ксантен **5** с низким выходом (22%).

В ИК спектрах соединений **3a–i** присутствует широкая полоса поглощения группы OH, ассоциированной водородными связями, в области 3500–2400 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–i**, записанных в растворе ДМСО-*d*₆, протоны метиленовой, гидроксильной групп и протон Н-4 пиридинового цикла проявляются в виде синглетов в области 3.96–4.67, 9.44–

10.00 (при 7.70 м. д. для соединения **3e** из-за пространственных затруднений к образованию межмолекулярных водородных связей, обусловленных присутствием адамантанового фрагмента) и 8.37–9.58 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b** сигнал протона Н-2 пиридинового цикла обнаруживается при 8.72 и 8.68 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–i** атом С-4 пиридина проявляется в диапазоне 132.8–140.0 м. д., а атом углерода метиленового фрагмента – в интервале 23.7–30.6 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–c** сигнал атома С-2 пиридинового фрагмента находится в области 158.2–166.2 м. д., а в спектрах трифторметилзамещенных производных **3d–g** – в виде характерного квартета в диапазоне 150.1–150.5 м. д. (²J_{CF} = 33.4–34.3 Гц). В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3d–g** атом углерода группы CF₃ регистрируется в виде квартета в диапазоне 121.4–121.7 м. д. (¹J_{CF} = 275.6–276.5 Гц). В случае перфторэтильных производных **3h,i** атом С-2 пиридинового фрагмента характеризуется триплетным сигналом при 150.2 м. д. (²J_{CF} = 26.7 Гц). В спектрах ЯМР ¹⁹F атомы фтора групп CF₃ зарегистрированы в области –64.7 м. д. (соединения **3d–g**), а для перфторэтильных производных **3h,i** наблюдаются два синглета при –79.4÷–79.7 (CF₃) и –109.5 (CF₂) м. д.

Отнесение полученных продуктов к 2- или 4-трифторметилзамещенным изомерам основано на том факте, что атом углерода, связанный с трифторметильной группой и с атомом азота одинарной связью, обычно резонирует в области 135 м. д., тогда как сигнал азометинового атома углерода, связанного с группой CF₃, обнаруживается в более слабом поле (>145 м. д.) спектров соединений с фиксированным положением двойных связей.^{1c,8,11b,12,13,15a} Для дополнительного подтверждения положения фенильной и трифторметильной групп в соединениях **3c,g** были записаны спектры

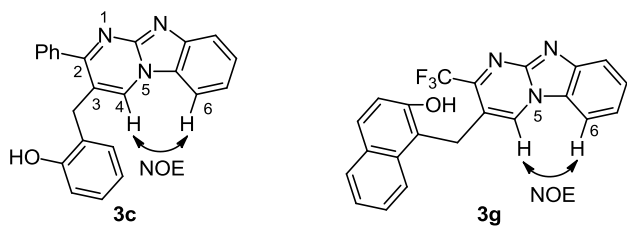


Рисунок 1. Основные взаимодействия в спектрах NOESY соединений **3c,g**.

NOESY, в которых присутствуют кросс-пики, отвечающие взаимодействию пространственно близких атомов H-4 и H-6 (рис. 1).

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **4a,b** характеризуются наличием сигнала группы CH в области 77.4–77.9 м. д., соответствующего полуаминальному атому углерода. Протон группы NH в спектрах ЯМР ^1H обнаруживается в виде уширенного синглета при 12.23–12.27 м. д. Структура соединения **4a** была подтверждена данными РСА (рис. 2), которые свидетельствуют о *цис*-расположении полуаминального атома Н и тиенильного заместителя в дигидропирановом цикле, а также о локализации атома водорода группы NH в имидазольном фрагменте.

Предполагается, что образование пиримидо[1,2-*a*]-бензимидазолов **3a–i** происходит в результате присоединения по Михаэлю более нуклеофильного эндциклического атома азота к α,β -ненасыщенной системе хромона с образованием интермедиата **A** (схема 2). Далее следует внутримолекулярное присоединение по карбонильной группе с формированием интермедиата **B** и раскрытие дигидропиранового цикла (путь *a*). В случае бензохроменов **2j,k** не происходит раскрытия дигидропиранового цикла интермедиата **B**, а осуще-

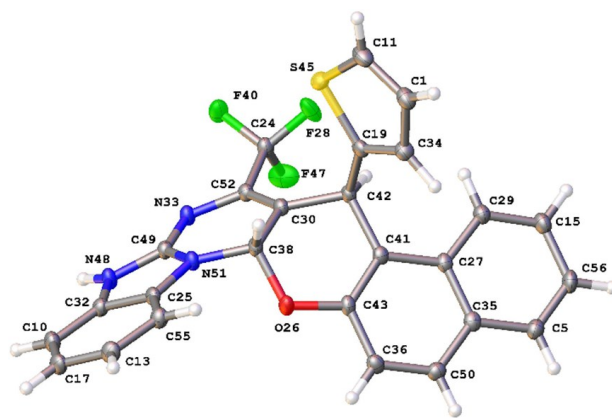


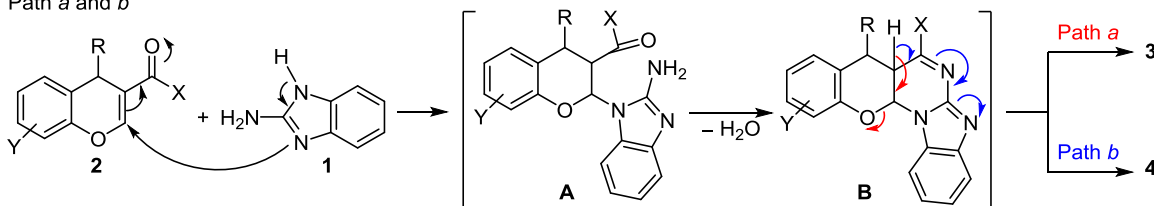
Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

ствляется миграция протона к атому азота (путь *b*). Образование 14*H*-дibenzo[*a,j*]ксантена **5** можно объяснить возможным протеканием ретро-реакции Дильса–Альдера, приводящей к генерированию промежуточного 1,2-нафтохинон-1-метида **C**. Последующая гидратация и ретроальдовый распад приводят к образованию 2-нафтола, который присоединяется к 1,2-нафтохинон-1-метида **C** по Михаэлю как C-нуклеофил и в результате циклодегидратации образуется продукт **5** (путь *c*).

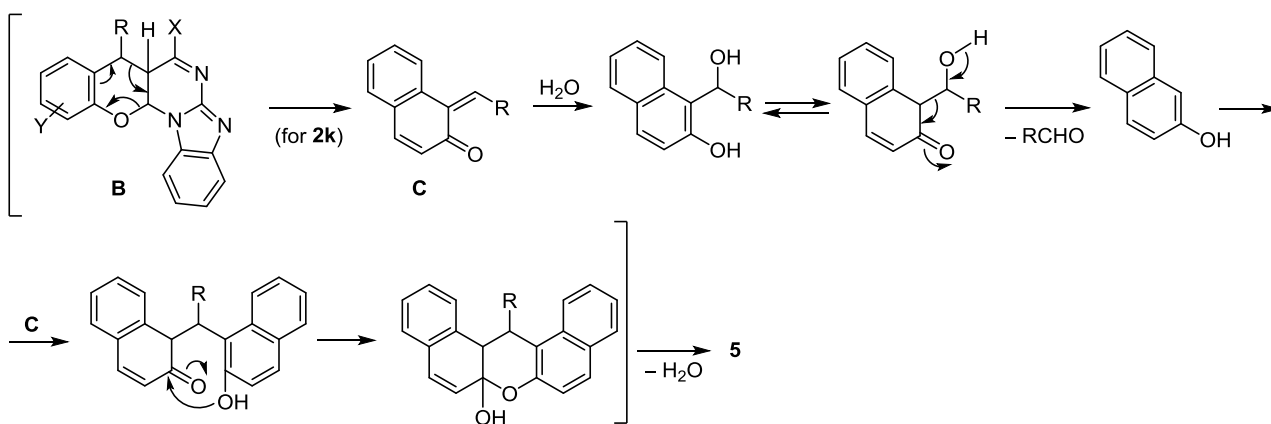
Таким образом, мы показали, что незамещенные по метиленовому фрагменту β -карбонилзамещенные 4*H*-хромены и их бензаналоги в реакции с 2-аминобензимидазолом выступают как трехуглеродные биелектрофильные синтоны. В случае β -перфторалкилхроменов реакция не требует использования каких-либо оснований и приводит исключительно к образованию 2-перфторалкилзамещенных региоизомеров.

Схема 2

Path a and b



Path c



Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1, оснащенном приставкой Specac Diamond ATR GS10800-B. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F (400, 100 и 376 МГц соответственно), DEPT-135, а также ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HMQC и NOESY (время смещения 0.7 с, для соединений **3c,g**) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в ДМСО- d_6 , внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C) или CFCl_3 (0.0 м. д. для ядер ^{19}F). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Тонкослойная хроматография проведена на алюминиевых пластинах, покрытых силикагелем (Merck M60 F₂₅₄), проявление в УФ свете и парах иода.

Исходные хромены **2a–k** получены по описанному ранее методу.¹⁸

Получение пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов 3a–c (общая методика). К раствору 0.16 г (1.2 ммоль) 2-аминобензимидазола (**1**) в 5 мл безводного ДМФА добавляют 0.05 г (1.25 ммоль) NaH (в виде 60% суспензии в парафине), смесь перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода и добавляют 1 ммоль хромена **2a–c**. Полученный раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч (в случае соединения **2c** затем нагревают при кипении еще в течение 30 мин), выливают в 15 мл H_2O , прикапывают AcOH до pH 6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O , сушат на воздухе и перекристаллизовывают.

2-(Пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-илметил)фенол (3a). Выход 173 мг (63%), желтые кристаллы, т. пл. 261–263°C (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–2400 (ОН), 1636, 1611, 1593, 1528, 1499, 1452, 1400, 1387, 1371, 1308, 1279, 1238, 1167, 1142, 1096, 923, 887, 860, 734. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.96 (2H, с, CH_2); 6.73 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 6.81 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.04 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.16 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 7.34–7.38 (1H, м, H Ar); 7.47–7.51 (1H, м, H Ar); 7.79 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.24 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.72 (1H, с, H-2'); 9.35 (1H, с, H-4'); 9.60 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.2 (CH_2); 112.9 (CH); 115.7 (CH); 119.8 (2CH); 120.2; 121.8 (CH); 126.4 (CH); 126.6; 127.3; 128.4 (CH); 130.6 (CH); 133.8 (CH); 144.3; 150.1; 155.6; 158.9 (CH). Найдено, %: C 74.26; H 4.70; N 15.12. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 74.17; H 4.76; N 15.26.

1-[(Пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)метил]-нафталин-2-ол (3b). Выход 228 мг (70%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 300–302°C (с разл., ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200–2400 (ОН), 1620, 1574, 1528, 1501, 1458, 1435, 1400, 1319, 1238, 1146, 984, 818, 772, 756, 745. Спектр ЯМР ^1H (100°C), δ , м. д. (J , Гц): 4.67 (2H, с, CH_2); 7.25 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.27 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.34 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.41–7.49 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, $J = 9.0$, H Ar); 7.77 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.06 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 8.15 (1H, д, $J = 8.3$,

H Ar); 8.68 (1H, с, H-2'); 9.21 (1H, с, H-4'); 9.68 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100°C), δ , м. д.: 25.2 (CH_2); 112.6 (CH); 116.9; 119.0 (CH); 119.8 (CH); 120.6; 121.7 (CH); 123.0 (2CH); 126.2 (CH); 127.1 (CH); 127.4; 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.2; 132.8 (CH); 133.5; 144.5; 150.3; 153.5; 158.2 (CH). Найдено, %: C 77.47; H 4.60; N 12.99. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 77.52; H 4.65; N 12.91.

Соединение **3b** также было получено по следующей методике: раствор 0.21 г (1 ммоль) 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегида **2b** и 0.133 г (1 ммоль) 2-аминобензимидазола (**1**) в 3 мл ДМФА кипятят в течение 2 ч. Раствор вливают в 15 мл H_2O , выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из ДМФА. Выход 176 мг (54%).

2-[(2-Фенилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)-метил]фенол (3c). Выход 204 мг (58%), желтые кристаллы, т. пл. 268–269°C (с разл., EtOH–ДМФА, 5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–2400 (ОН), 1632, 1605, 1512, 1485, 1454, 1416, 1389, 1342, 1312, 1285, 1258, 1238, 1119, 764, 745, 706. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.98 (2H, с, CH_2); 6.59 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-4); 6.69 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3); 6.72 (1H, д. д, $J = 8.1$, $J = 0.9$, H-6); 6.97 (1H, т. д, $J = 7.8$, $J = 1.7$, H-5); 7.36 (1H, д. д. д, $J = 8.1$, $J = 7.2$, $J = 0.9$, H-7'); 7.41–7.57 (6H, м, H Ph, H-8'); 7.82 (1H, д, $J = 8.2$, H-9'); 8.24 (1H, д, $J = 8.2$, H-6'); 9.31 (1H, с, H-4'); 9.44 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.6 (CH_2); 113.0 (6'-CH); 115.3 (6-CH); 117.8 (C-3'); 119.4 (4-CH); 119.6 (9'-CH); 121.7 (7'-CH); 126.3 (C-2); 126.5 (8'-CH); 127.2 (C-5'a); 128.0 (5-CH); 128.7 (3,5-CH Ph); 129.0 (2,6-CH Ph); 129.8 (4-CH Ph); 129.9 (3-CH); 135.9 (4'-CH); 139.1 (C-1 Ph); 144.8 (C-9'a); 150.1 (C-10'a); 155.3 (C-1); 166.2 (C-2'). Найдено, %: C 78.55; H 4.94; N 11.88. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 78.61; H 4.88; N 11.96.

Получение пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов 3d–i (общая методика). Смесь 1 ммоль хромена **2d–i** и 0.16 г (1.2 ммоль) 2-аминобензимидазола (**1**) в 6 мл MeCN кипятят при перемешивании в течение 10 ч, охлаждают до комнатной температуры и затем выдерживают в течение 2 ч при –30°C. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

4,5-Диметил-2-[[2-(трифторметил)пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил]метил]фенол (3d). Выход 293 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл. 244–246°C (с разл., ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500–2400, 1620, 1520, 1493, 1454, 1420, 1362, 1323, 1281, 1192, 1134, 1103, 1065, 1015, 760, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96 (3H, с, CH_3); 2.07 (3H, с, CH_3); 4.04 (2H, с, CH_2); 6.61 (2H, с, H-3,6); 7.47 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.60 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.92 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.32 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 9.22 (1H, с, H-4'); 9.52 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 18.9 (CH_3); 19.7 (CH_3); 28.2 (CH_2); 113.9 (CH); 115.6; 116.7 (CH); 120.3 (CH); 121.4 (κ , $^1J_{\text{CF}} = 275.6$, CF_3); 122.6; 123.0 (CH); 126.6; 127.1; 127.6 (CH); 130.8 (CH); 135.5; 139.5 (CH); 145.3; 147.9; 150.4 (κ , $^2J_{\text{CF}} = 33.4$, CCF_3); 153.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –64.7 (с, CF_3). Найдено, %: C 64.74; H 4.29; N 11.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 64.69; H 4.34; N 11.32.

2-(Адамантан-1-ил)-4-метил-6-{{2-(трифторметил)-пиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил}метил}фенол (3e). Выход 413 мг (84%), желтые кристаллы, т. пл. 227–230°C (с разл., EtOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3500–2400 (ОН), 2901, 2847 (СН Ad), 1628, 1609, 1528, 1493, 1450, 1304, 1281, 1196, 1134, 1107, 1065, 1026, 748. Спектр ЯМР ^1H (100°C), δ , м. д. (J , Гц): 1.75 (6H, уш. с, CH_2 Ad); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.11 (3H, с, СН Ad); 2.15 (6H, уш. с, CH_2 Ad); 4.18 (2H, с, CH_2); 6.56 (1H, с, Н-3(5)); 6.88 (1H, с, Н-5(3)); 7.45 (1H, т, $J = 7.7$, Н Ar); 7.60 (1H, т, $J = 7.7$, Н Ar); 7.70 (1H, с, ОН); 7.92 (1H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 8.13 (1H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 9.12 (1H, с, Н-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.2 (CH_3); 29.0 (3CH); 29.3 (CH_2); 36.9; 37.2 (3 CH_2); 40.8 (3 CH_2); 113.7 (CH); 115.1; 120.3 (CH); 121.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 276.5$, CF_3); 123.1 (CH); 125.9 (CH); 127.2; 127.4 (CH); 127.6 (CH); 128.5; 128.8; 138.3; 139.5 (CH); 145.3; 148.0; 150.5 (к, $^2J_{\text{CF}} = 34.3$, CCF_3); 151.2. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –64.7 (с, CF_3). Найдено, %: С 70.92; Н 5.73; N 8.42. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.86; Н 5.74; N 8.55.

4-Метокси-2-{{2-(трифторметил)пиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил}метил}фенол (3f). Выход 280 мг (69%), желтые кристаллы, т. пл. 215–217°C (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2400 (ОН), 1609, 1512, 1493, 1450, 1439, 1281, 1261, 1227, 1200, 1157, 1134, 1103, 1069, 1045, 806, 775, 760, 737, 729. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.53 (3H, с, CH_3O); 4.09 (2H, с, CH_2); 6.47 (1H, д, $J = 2.5$, Н-3); 6.64 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.5$, Н-5); 6.75 (1H, д, $J = 8.7$, Н-6); 7.47 (1H, т, $J = 7.7$, Н Ar); 7.61 (1H, т, $J = 7.7$, Н Ar); 7.93 (1H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 8.32 (1H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 9.15 (1H, с, Н-4'); 9.54 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 28.7 (CH_2); 55.8 (CH_3); 112.6 (CH); 113.9 (CH); 115.1; 115.7 (CH); 116.3 (CH); 120.3 (CH); 121.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 276.5$, CF_3); 123.0 (CH); 126.6; 127.2; 127.6 (CH); 139.6 (CH); 145.3; 148.0; 149.1; 150.3 (к, $^2J_{\text{CF}} = 34.3$, CCF_3); 152.7. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –64.7 (с, CF_3). Найдено, %: С 61.01; Н 3.66; N 11.35. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.13; Н 3.78; N 11.26.

1-{{2-(Трифторметил)пиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил}метил}нафталин-2-ол (3g). Выход 295 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 309–311°C (с разл., EtOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2400 (ОН), 1630, 1584, 1516, 1493, 1452, 1443, 1425, 1360, 1323, 1281, 1265, 1247, 1198, 1172, 1136, 1123, 1171, 1105, 991, 810, 760, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.51 (2H, с, CH_2); 7.23–7.29 (2H, м, Н Ar); 7.31 (1H, д, $J = 8.7$, Н Ar); 7.35 (1H, т, $J = 7.3$, Н Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.7$, Н Ar); 7.64 (1H, д, $J = 8.3$, Н Ar); 7.82–7.86 (3H, м, Н Ar); 8.02 (1H, д, $J = 8.2$, Н-6'); 8.39 (1H, с, Н-4'); 10.00 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.7 (CH_2); 113.0; 113.8 (CH); 116.6; 118.9 (CH); 120.2 (CH); 121.7 (к, $^1J_{\text{CF}} = 275.6$, CF_3); 122.8 (CH); 122.9 (CH); 123.1 (CH); 126.9; 127.36 (CH); 127.4 (CH); 129.0; 129.2 (CH); 129.9 (CH); 133.7; 135.9 (CH); 145.0; 147.7; 150.1 (к, $^2J_{\text{CF}} = 33.4$, CCF_3); 154.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –65.2 (с, CF_3). Найдено, %: С 67.12; Н 3.64; N 10.60. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 67.17; Н 3.59; N 10.68.

4-Нитро-2-{{2-(перфторэтил)пиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил}метил}фенол (3h). Выход 320 мг (73%),

желтые кристаллы, т. пл. 277–278°C (с разл., EtOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2400 (ОН), 1624, 1599, 1525, 1493, 1449, 1342, 1319, 1289, 1266, 1205, 1167, 1159, 1140, 1113, 1094, 998, 929, 771, 761, 744. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.22 (2H, с, CH_2); 7.01 (1H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 7.46 (1H, т, $J = 7.6$, Н Ar); 7.60 (1H, т, $J = 7.6$, Н Ar); 7.87 (1H, д, $J = 2.3$, Н-3); 7.90 (1H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 8.03 (1H, д, $J = 8.9$, $J = 2.3$, Н-5); 8.33 (1H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 9.58 (1H, с, Н-4'). Протон гидроксильной группы обменивается с протоном H_2O , присутствующей в $\text{DMSO}-d_6$. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 28.5 (CH_2); 112.7 (т. к, $^1J_{\text{CF}} = 255.5$, $^2J_{\text{CF}} = 36.2$, CF_2); 114.1 (CH); 115.2; 115.6 (CH); 119.0 (к. т, $^1J_{\text{CF}} = 285.1$, $^2J_{\text{CF}} = 35.3$, CF_3); 120.3 (CH); 123.2 (CH); 125.1 (CH); 126.3 (CH); 127.06; 127.11; 127.8 (CH); 140.0 (CH); 140.3; 145.3; 147.5; 150.2 (т, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$, CCF_2); 161.9. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –79.7 (с, CF_3); –109.5 (с, CF_2). Найдено, %: С 51.98; Н 2.60; N 12.67. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.07; Н 2.53; N 12.78.

1-{{2-(Перфторэтил)пиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил}метил}нафталин-2-ол (3i). Выход 315 мг (71%), желтые кристаллы, т. пл. 282–284°C (с разл., ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2400 (ОН), 1631, 1583, 1516, 1483, 1452, 1440, 1418, 1359, 1319, 1276, 1263, 1250, 1193, 1160, 993, 813, 770, 746, 731. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.56 (2H, с, CH_2); 7.23–7.27 (2H, м, Н Ar); 7.30 (1H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 7.33–7.37 (1H, м, Н Ar); 7.47–7.51 (1H, м, Н Ar); 7.65 (1H, д, $J = 8.5$, Н Ar); 7.80–7.84 (3H, м, Н Ar); 7.97 (1H, д, $J = 8.5$, Н Ar); 8.37 (1H, с, Н-4'); 9.98 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.8 (CH_2); 113.1; 113.8 (CH); 117.7; 118.9 (CH); 120.2 (CH); 122.7 (CH); 123.0 (CH); 123.1 (CH); 126.8; 127.4 (CH); 127.5 (CH); 129.0; 129.2 (CH); 129.9 (CH); 133.7; 136.1 (CH); 145.1; 147.3; 150.2 (т, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$, CCF_2); 154.4. Из-за низкой интенсивности сигналы атомов углерода группы C_2F_5 не обнаруживаются. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –79.4 (с, CF_3); –109.5 (с, CF_2). Найдено, %: С 62.25; Н 3.10; N 9.37. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 62.31; Н 3.18; N 9.48.

(5R*,13aR*)-5-(Тиофен-2-ил)-6-(трифторметил)-8,13а-дигидро-5H-бензо[5',6']хромено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-а]бензимидазол (4a). Смесь 1.0 г (2.8 ммоль) хромена 2j и 0.40 г (3 ммоль) 2-аминобензимидазола (1) кипятят в 10 мл MeCN в течение 10 ч, образовавшийся осадок фильтруют из горячего раствора и перекристаллизовывают дважды из MeCN. Выход 580 мг (44%), бесцветные кристаллы, т. пл. 298–300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400–2600 (NH), 1647, 1620, 1516, 1485, 1447, 1404, 1319, 1223, 1177, 1157, 1123, 1057, 984, 961, 937, 802, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.96 (1H, с, Н-5); 6.77 (1H, д, $J = 3.4$, Н-3 тиофен); 6.91 (1H, д, $J = 5.0$, $J = 3.4$, Н-4 тиофен); 7.04 (1H, д, $J = 8.7$, Н-15); 7.14–7.18 (1H, м, Н Ar); 7.23–7.27 (3H, м, Н Ar, Н-13a); 7.33–7.39 (2H, м, Н Ar, Н-5 тиофен); 7.43–7.47 (1H, м, Н Ar); 7.59 (1H, д, $J = 7.8$, Н Ar); 7.71 (1H, д, $J = 8.5$, Н-4); 7.83–7.87 (2H, м, Н Ar); 12.27 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 36.0 (5-CH); 77.9 (13a-CH); 104.0 (C-5a); 110.9 (12-CH); 111.0 (CH); 115.6 (C-4b); 119.2 (15-CH); 122.1 (CH); 122.7 (4-CH); 124.3

(CH); 124.7 (CH); 126.2 (CH); 127.3 (3-CH тиофен); 127.6 (4-CH тиофен); 127.8 (CH); 128.7; 129.2 (CH); 129.8; 130.7 (CH, C); 132.1; 145.4; 147.4; 149.9 (C-14a). Из-за низкой интенсивности сигналы атомов углерода трифторметильной группы и С-6 не обнаруживаются. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –61.2 (с, CF_3). Найдено, %: С 65.70; Н 3.32; N 8.76; S 6.63. $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 65.68; Н 3.39; N 8.84; S 6.74.

(5R*,13aR*)-6-(Трифторметил)-5-(4-хлорфенил)-8,13а-дигидро-5H-бензо[5',6']хромено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-а]бензимидазол (4b) получают аналогично из 0.39 г (1 ммоль) хромена **2k**. Время реакции 30 ч. Выход 167 мг (33%), бесцветные кристаллы, т. пл. 295–296°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.82 (1H, с, H-5); 7.04–7.08 (2H, м, H-5,13a); 7.12–7.17 (1H, м, H Ar); 7.20–7.42 (8H, м, H Ar); 7.51 (1H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.61 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.84–7.87 (2H, м, H Ar); 12.23 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 39.6 (CH); 77.4 (CH); 104.1; 111.3 (CH); 114.7; 119.3 (CH); 122.0 (CH); 122.8 (CH); 124.4 (CH); 124.7 (CH, C); 127.9 (CH); 128.4; 129.3 (4CH); 129.6; 130.5 (2CH); 130.6 (CH); 131.9; 132.4; 140.3; 147.2; 150.6. Из-за низкой интенсивности сигналы атомов углерода трифторметильной группы и С-6 не обнаруживаются. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –61.2 (с, CF_3). Найдено, %: С 66.80; Н 3.35; N 8.25. $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 66.74; Н 3.40; N 8.34.

14-(4-Хлорфенил)-14H-дibenzo[а,а']ксантен (5). Маточный раствор после фильтрования продукта **4b** упаривают, полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl_3). Выход 43 мг (22%). Спектральные характеристики соответствуют описанным в литературе.¹⁹

Рентгеноструктурный анализ соединения 4a проведен на дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного источника рентгеновского излучения с анодом из меди и координатным CCD-детектором Atlas S2. Кристаллы, пригодные для PCA, выращены путем медленного упаривания MeCN при комнатной температуре. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro.²⁰ Структура расшифрована с помощью программы ShelXT²¹ и уточнена с помощью программы ShelXL,²² молекулярная графика и подготовка материала для публикации выполнены с использованием программного пакета Olex2.²³ Полный набор данных PCA соединения **4a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2048534).

Файл сопроводительной информации, содержащий кристаллографические характеристики и параметры уточнения структуры соединения **4a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 18-33-20249).

Список литературы

- (a) Begunov, R. S.; Ryzvanovich, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 77. [*Ученые химии* **2013**, *82*, 77.] (b) Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 81608. (c) Jismy, B.; Aksira, M.; Knez, D.; Guillaumet, G.; Gobec, S.; Abarbri, M. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 9961. (d) Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L.; Ulomsky, E. N.; Mukhin, E. M.; Gorbunov, E. B.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 383. [*Химия гетероцикл. соединений* **2021**, *57*, 383.]
- Asobo, P. F.; Wahe, H.; Mbafor, J. T.; Nkengfack, A. E.; Fomum, Z. T.; Sopbue, E. F.; Döpp, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 457.
- Risley, V. A.; Henry, S.; Kosyrikhina, M. V.; Manzanares, M. R.; Payan, I.; Downer, C. D.; Hellmann, C. C.; Van Slambrouck, S.; Frolova, L. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 185. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 209.]
- Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Mayhoub, A. S.; Mansour, A.; Farag, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6344.
- El-Shorbagi, A.-N. A.; Hussein, M. A. *Pharma Chem.* **2015**, *7*(4), 190.
- Zhang, Z.-T.; Qiu, L.; Xue, D.; Wu, J.; Xu, F.-F. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 225.
- Rawat, M.; Rawat, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2341.
- Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, 2305.
- Kreutzberger, A.; Leger, M. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1982**, *315*, 438.
- (a) Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Pipko, S. E.; Tolmachev, A. A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 583. (b) Badran, A.-S.; El-Gohary, N. M.; Ibrahim, M. A.; Hashiem, S. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2570.
- (a) Kreutzberger, A.; Leger, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1587. (b) Saijo, R.; Watanabe, G.; Kurihara, K.; Kawase, M. *Heterocycles* **2014**, *89*, 2334.
- Bouillon, J.-P.; Janousek, Z.; Viehe, H. G.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 2907.
- Krasovsky, A. L.; Hartulyari, A. S.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2002**, 133.
- Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Saito, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2541.
- (a) Belyaev, D. V.; Chizhov, D. L.; Kodess, M. I.; Ezhikova, M. A.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 249. (b) Goryaeva, M. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 372. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 395.] (c) Goryaeva, M. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 432. [*Журн. орган. химии* **2010**, *46*, 437.]
- Tseng, S.-S.; Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Francisco, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 837.
- Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Targets Heterocycl. Syst.* **2018**, *22*, 436.
- (a) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1517. (b) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 711. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 711.]
- Shakibaei, G. I.; Mirzaei, P.; Bazzgir, A. *Appl. Catal., A* **2007**, *325*, 188.
- CrysAlisPro, version 1.171.38.41*; Rigaku Oxford Diffraction, 2015. <https://www.rigaku.com/en/products/smc/crystalis>.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.