

Т. А. Кузьменко, **В. В. Кузьменко**, А. С. Морковник,
Л. Н. Диваева

СИНТЕЗ
4- И 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ- И 2-(2-КАРБОКСИЭТИЛ)-
1,2,4-ТРИАЗИНО[2,3-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-4(5)Н-3-ОНОВ

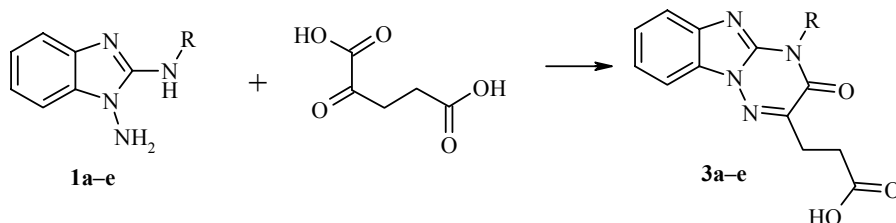
Конденсацией 1-амино-2-алкиламинобензимидазолов и четвертичных солей 1,2-диамино-3R-бензимидазолия с эфиром пировиноградной кислоты и α -кетоглутаровой кислотой синтезированы 4- и 5-замещенные 2-метил- и 2-(2-карбоксиэтил)-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-5(4)Н-3-оны.

Ключевые слова: 1,2-диаминобензимидазолы, 1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4(5)Н-3-оны, конденсация.

Реакции конденсации 1,2-диаминобензимидазола с производными α -кетокислот, приводящие к NH-незамещенным 1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4(5)Н-3-онам, исследованы на примерах пировиноградного эфира, 3-бензоилпропанон-2-овых кислот и этилкарбоксиформимидата [1–3]. Позднее было показано, что и 2-алкиламино-1-аминобензимидазолы **1** также циклизуются этилпируватом в N₍₄₎-алкил-2-метилпроизводные этой гетероциклической системы [4], способные, как оказалось, влиять на желудочную секрецию [5].

С целью разработки методов синтеза новых N₍₄₎- и до сих пор неописанных N₍₅₎-замещенных 1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4(5)Н-3-онов в настоящей работе изучены реакции диаминов **1** и четвертичных солей 1,2-диамино-3R-бензимидазолия **2** с этилпируватом и α -кетоглутаровой кислотой. Эта кетокислота привлекла наше внимание в связи с появившимися недавно сведениями о разносторонней фармакологической активности карбоксильных производных изомерных 1,2,4-триазино[4,3-*a*]бензимидазол-3Н-4-онов [6, 7].

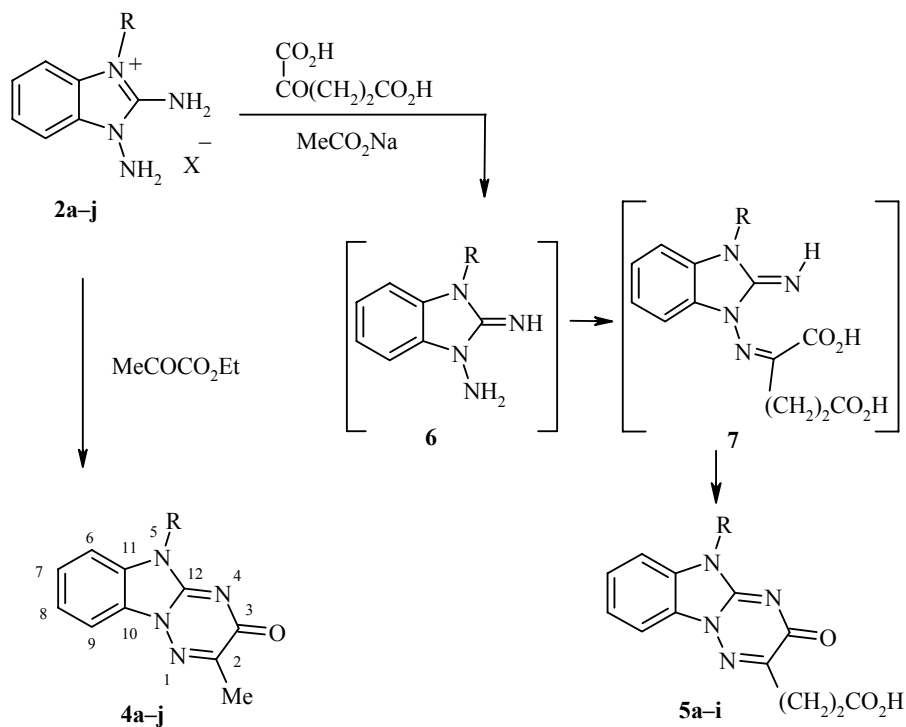
Мы установили, что 2-алкиламино-1-аминобензимидазолы **1** при кипячении с α -кетоглутаровой кислотой в ледяной уксусной кислоте гладко циклизуются в 4-алкил-2-(2-карбоксиэтил)триазино[2,3-*a*]бензимидазол-5Н-3-оны **3а–е** (табл. 1 и 2).



1, 3 а R = Me; **б** R = Bn; **с** R = CH₂CH₂OH; **д** R = CH₂CH₂NEt₂; **е** R = Ph

Даже 2-фениламинобензимидазол **1e** [8], у которого нуклеофильность вторичной аминогруппы существенно понижена, превращается в 4-фенилтриазинон **3e** с выходом 75–80%. Циклизация 2-(2-гидроксиэтил)производного **1c** сопровождается нежелательным O-ацетилированием, что вызывает необходимость дополнительно проводить гидролиз образующегося эфира **3** (R = CH₂CH₂OCOMe) путем нагревания в 20% HCl. Поэтому для получения соединения **3c** в качестве растворителя удобнее использовать ДМФА, хотя выход продукта реакции при этом не превышает 60%. Карбоновые кислоты **3a–e** мало растворимы в воде, но дают водорастворимые соли в разбавленных растворах щелочей и конц. NH₄OH. В их ИК спектрах наблюдается весьма характерная и для 4-замещенных 2-метилтриазино[2,3-*a*]бензимидазол-3-онов [4] серия трех интенсивных полос поглощения при ~1600, ~1620 и ~1680 см⁻¹, отвечающих колебаниям связей C=C, C=N и C=O цикла. Полоса ν_{CO} группы COOH проявляется при 1720–1730 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H соединений **3**, представленные в таблице, полностью согласуются с предложенной для них структурой.

Четвертичные соли 1,2-диамино-3-R-бензимидазолия **2**, как показали наши исследования, также циклизуются и этилпироватом, и α-кетоглутаровой кислотой с образованием соответствующих N₍₅₎-R-триазинобензимидазолов **4** и **5**.



2, 4, 5 a R = Me, **b** R = Bn, **c** R = CH₂COMe, **d** R = CH₂CO-*t*-Bu, **e** R = CH₂CO₂Et, **f** R = CH₂CH₂OH, **g** R = CH₂CH₂OPh, **h** R = β-пиперидиноэтил, **i** R = β-морфолиноэтил, **2, 4 j** R = CH₂CH₂NEt₂; **2 a** X = I; **b, c, e, f, h–j** X = Cl; **d, g** X = Br

Эта реакция представляет значительный препаративный интерес, поскольку исходные соли **2**, в том числе и с функциональными заместителями, достаточно легко образуются из 1,2-диаминобензимидазола и соответствующих алкилирующих агентов [9–11]. Кроме того, при алкилировании уже циклического NH-незамещенного 2-метил-1,2,4-триазино[2,3-*a*]-бензимидазол-4(5)H-3-она соединения **4** образуются с очень низким выходом (результаты этих исследований будут опубликованы нами позднее).

Циклизация солей **2** α -кетоглутаровой кислотой в кипящей уксусной кислоте протекает значительно труднее, чем этилпироватом, однако, в присутствии ацетата натрия, или в том случае, если в реакцию вводят заведомый имин **6** [10], выход соответствующих 2-карбокситилпроизводных **5** удается повысить до 75–80%. Роль ацетата натрия, таким образом, заключается в предварительной активации обоих нуклеофильных центров солей **2** за счет их превращения в реакционноспособные соединения **6** [9], что способствует как более легкому образованию промежуточных кетиминов **7**, так и их последующему замыканию в триазины **5**.

Интересно отметить, что соли 3-ацетонил- и 3-пивалоилметил-1,2-диаминобензимидазолия **2c,d**, которые могли бы за счет собственной группы C=O внутримолекулярно конденсироваться в известные 9-аминоимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы [10], в данном случае превращаются исключительно в 5-ацетонил(пивалоилметил)триазинобензимидазолы **4c,d**, **5c,d**.

В процессе циклизации 3-(2-гидроксиэтил)замещенной соли **2f**, аналогично реакции с участием диамина **1c**, происходит ацетилирование группы OH, но образующиеся при этом ацетоксипроизводные **4**, **5** (R = CH₂CH₂OCOMe) легко гидролизуются при кипячении в 20% HCl в триазины **4f**, **5f**. В результате кислотного гидролиза эфиров **4e**, **5e** получены производные уксусных кислот **4k**, **5j** (R = CH₂CO₂H).

Сравнительный анализ характеристик изомерных молекул, который может быть полезен в структурных исследованиях, показывает, что N₍₅₎-триазинобензимидазолы **4** по сравнению с их N₍₄₎-изомерами, как правило, имеют более высокие температуры плавления, хуже растворяются в малополярных органических растворителях, обладают значительно меньшей хроматографической подвижностью. В ИК спектрах N₍₅₎-замещенных соединений **4**, **5** полоса поглощения кольцевой группы C=O сдвинута в область 1630–1640 см⁻¹ и имеет слабую интенсивность, а валентные колебания карбонильной группы кислотного заместителя проявляются при 1700–1705 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H 5-алкилзамещенных триазинов **4a,b,h,j**, в CDCl₃, в самом слабом поле в области 7.7–7.9 м. д. находится мультиплет протона Н-9, а общий мультиплет протонов Н-6, Н-7 и Н-8 – в интервале 7.2–7.5 м. д. Правильность отнесения сигналов протонов Н-6 и Н-9 была подтверждена расчетом химических сдвигов протонов в модельной молекуле 2-метил-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4H-3-она, выполненного методом GIAO (RHF/6-31G//RHF/6-31G). Несмотря на то, что расчет систематически завышает δ примерно на 0.2–0.6 м. д., прогнозируемый им химический сдвиг протона Н-9 в слабое поле относительно протона Н-6 составляет 0.71 м. д., что достаточно близко к реально наблюдаемым значениям.

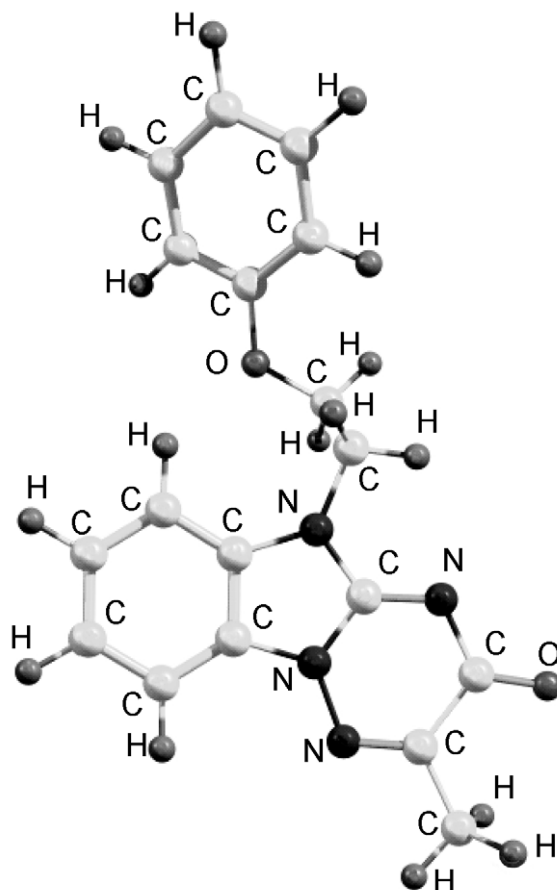


Рис. 1. 5-(2-Феноксиэтил)-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4Н-3-он (**4g**), конформация с гош-конфигурцией диметиленового мостика

В спектре 5-(2-феноксиэтил)производного **4g** сигнал протона Н-6 смещается в слабое поле в область 7.64 м. д, выделяясь в отдельный мультиплет. Дезэкранирование протона Н-6 в этом случае происходит, очевидно, за счет пространственного влияния атома кислорода заместителя в конформации, имеющей *гош*-конфигурацию диметиленового фрагмента, в которой по данным расчета (*RHF/6-31G*) межъядерное расстояние между атомами Н-6 и О минимально и составляет 3.10 Å (рис. 1).

В спектрах 5-ацетонил- и 5-пивалоилметилзамещенных **4c,d** сигнал протона Н-6 напротив сдвигается по отношению к общему мультиплету протонов Н-7 и Н-8 в сильное поле в область 7.08–7.10 м. д. При этом разница в химсдвигах сигналов протонов Н-6 и Н-9, каждый из которых представляет собой как бы дублет мультиплетов, возрастает до ~0.7 м. д.

Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>57.62</u>	<u>4.83</u>	<u>20.87</u>	271–272 (ДМФА)	85
		57.35	4.44	20.58		
3b	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>65.23</u>	<u>4.85</u>	<u>16.43</u>	283–285 (ДМФА)	82
		65.51	4.63	16.08		
3c	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄	<u>55.36</u>	<u>4.86</u>	<u>18.39</u>	258–260 (ДМФА)	60
		55.63	4.67	18.53		
3d	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃	<u>60.22</u>	<u>6.21</u>	<u>20.00</u>	201–202 (ДМФА)	80
		60.49	6.49	19.59		
3e	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>65.02</u>	<u>4.05</u>	<u>16.67</u>	279–280 (ДМФА)	78
		64.67	4.22	16.76		
4a	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O	<u>61.45</u>	<u>4.59</u>	<u>26.35</u>	266–267 (EtOH)	73
		61.67	4.71	26.15		
4b	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	<u>70.55</u>	<u>5.09</u>	<u>9.13</u>	242–243 (BuOH)	78
		70.33	4.86	9.30		
4c	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	<u>61.23</u>	<u>5.04</u>	<u>21.54</u>	261–262 (BuOH)	76
		60.93	4.72	21.86		
4d	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>64.10</u>	<u>6.19</u>	<u>19.13</u>	234–235 (EtOH)	81
		64.41	6.08	18.78		
4e	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>58.92</u>	<u>4.69</u>	<u>19.83</u>	217–218 (EtOH)	74
		58.74	4.93	19.57		
4f	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	<u>59.44</u>	<u>5.16</u>	<u>22.79</u>	250–251 (H ₂ O)	65
		59.01	4.95	22.94		
4g	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>67.09</u>	<u>5.16</u>	<u>17.81</u>	189–190 (MeCN)	85
		67.49	5.03	17.49		
4h	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O	<u>65.58</u>	<u>6.99</u>	<u>22.53</u>	205–206 (MeCN)	72
		65.57	6.80	22.49		
4i	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₂	<u>61.33</u>	<u>6.23</u>	<u>22.48</u>	228–229 (PhH)	73
		61.33	6.11	22.35		
4j	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O	<u>63.78</u>	<u>7.02</u>	<u>23.69</u>	117–118 (MeCN)	70
		64.19	7.07	23.39		
4k	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>55.38</u>	<u>3.99</u>	<u>21.94</u>	299–301 (BuOH)	95
		55.81	3.90	21.70		
5a	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>57.00</u>	<u>4.84</u>	<u>20.32</u>	260–262	75
		57.35	4.44	20.58		
5b	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>65.45</u>	<u>4.89</u>	<u>16.18</u>	248–250	80
		65.51	4.63	16.08		
5c	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄	<u>57.47</u>	<u>4.33</u>	<u>17.95</u>	224–225	77
		57.32	4.49	17.83		
5d	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>60.27</u>	<u>5.71</u>	<u>15.98</u>	227–228	82
		60.67	5.66	15.72		
5e	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₅	<u>56.24</u>	<u>5.00</u>	<u>16.20</u>	205–207	75
		55.81	4.68	16.27		
5f	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄	<u>55.19</u>	<u>4.78</u>	<u>18.57</u>	242–243	70
		55.63	4.67	18.53		
5g	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>63.28</u>	<u>4.77</u>	<u>15.07</u>	218–220	83
		63.49	4.79	14.81		
5h	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₃	<u>61.77</u>	<u>6.22</u>	<u>19.21</u>	215–216	68
		61.77	6.28	18.96		
5i	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄	<u>58.39</u>	<u>5.44</u>	<u>18.25</u>	253–254	71
		58.21	5.70	18.86		
5j	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₅	<u>53.00</u>	<u>3.97</u>	<u>17.45</u>	294–295	96
		53.17	3.82	17.71		

* Соединения **5a–j** очищены пересаживанием из водного раствора.

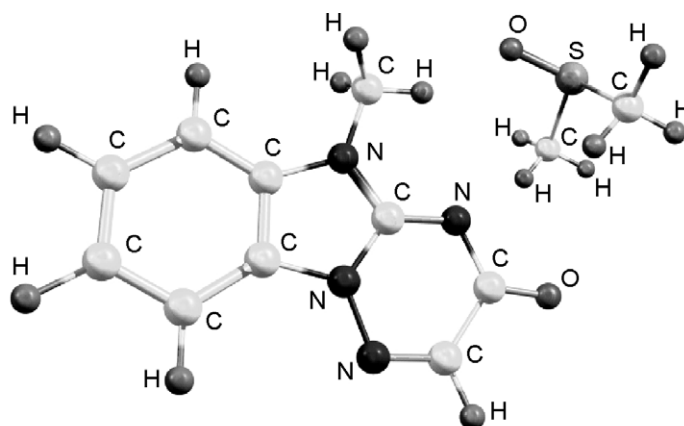


Рис. 2. Структура комплекса 5-метил-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4Н-3-он–ДМСО по данным расчета методом Хартри–Фока

Согласно проведенному нами анализу возможных конформаций соединения **4с**, такой несколько неожиданный экранирующий эффект *N*-ацилметильных заместителей, скорее всего, является следствием преобладания таких конформеров, в которых алкильные группы развернуты в сторону протона Н-6 и тем самым экранируют этот протон, одновременно препятствуя дезэкранирующему влиянию карбонильной группы.

Интересно, что при переходе от CDCl_3 к полярному DMSO-d_6 в спектрах $N_{(5)}$ -замещенных соединений **4**, в отличие от их $N_{(4)}$ -изомеров, наблюдается выраженное смещение сигнала протона Н-6 в слабое поле примерно на 0.4–0.6 в область 7.7–7.8 м. д. Это явление, очевидно, обусловлено образованием комплексов между полярными соединениями **4** и растворителем (ср. [9]). Данные расчета модельной бимолекулярной системы 5-метил-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4Н-3-он–ДМСО методом *RHF/6-31G*** подтверждают возможность образования такого комплекса, имеющего отрицательную энергию стабилизации в 8.2 ккал/моль и плоскость симметрии, совпадающую с плоскостью гетероциклической системы. При этом фрагмент $\text{S}=\text{O}$ молекулы ДМСО располагается в плоскости гетероцикла со стороны поляризованной цепочки атомов $N_{(5)}\text{--}C_{(11)}\text{--}N_{(4)}\text{--}C_{(3)}\text{--}O$, ориентируясь атомом кислорода в направлении группы $\text{N}\text{--}\text{Me}$, а *S*-метильные группы находятся над и под плоскостью гетерокольца (рис. 2).

Спектры ЯМР ^1H соединений 3а–е, 4а–к, 5а–j

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*
1	2
3а	2.70 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 2.96 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 3.53 (3H, с, CH_3); 7.21–7.29 (2H, м, H-7,8); 7.60–7.71 (2H, м, H-6,9); 12.33 (1H, уш. с, CO_2H)
3б	2.75 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 3.03 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 5.36 (2H, с, N- CH_2); 7.29–7.39 (5H, м, H-7,8, <i>m</i> - и <i>p</i> - H_{Ar}); 7.48–7.52 (2H, м, <i>o</i> - H_{Ar}); 7.64–7.68 (1H, м, H-6); 7.71–7.76 (1H, м, H-9); 12.36 (1H, уш. с, CO_2H)
3с	2.69 (2H, т, $J = 7.1$, C- CH_2); 2.92 (2H, т, $J = 7.1$, C- CH_2); 3.75 (2H, т, $J = 5.3$, N- CH_2); 4.21 (2H, т, $J = 5.3$, O- CH_2); 7.34–7.46 (2H, м, H-7,8); 7.65–7.72 (2H, м, H-6,9); 12.23 (1H, уш. с, CO_2H)
3д	0.90 (6H, т, $J = 7.0$, (CH_3) ₂); 2.51 (4H, к, $J = 7.0$, (CH_2CH_3) ₂); 2.72 (2H, т, $J = 7.3$, C- CH_2); 2.79 (2H, т, $J = 7.3$, $\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2$); 2.98 (2H, т, $J = 6.9$, C- CH_2); 4.19 (2H, т, $J = 6.9$, N(<i>4'</i>)- CH_2); 7.27–7.37 (2H, м, H-7,8); 7.61–7.72 (2H, м, H-6,9)
3е	2.75 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 3.04 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 7.21–7.36 (2H, м, H-7,8); 7.40–7.61 (6H, м, H_{Ar} и H-6); 7.63–7.78 (1H, м, H-9); 12.16 (1H, уш. с, CO_2H)
4а	2.46 (3H, с, CH_3); 3.72 (3H, с, N- CH_3); 7.32–7.46 (3H, м, H-6,7,8); 7.74–7.78 (1H, м, H-9)
4б	2.49 (3H, с, CH_3); 5.39 (2H, с, CH_2); 7.23–7.41 (8H, м, Ar, H-6,7,8); 7.73–7.80 (1H, м, H-9) **
4с	2.31 (3H, с, COCH_3); 2.47 (3H, с, CH_3); 5.00 (2H, с, CH_2); 7.09–7.18 (1H, м, H-6); 7.34–7.44 (2H, м, H-7,8); 7.74–7.82 (1H, м, H-9)
4д	1.32 [9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 2.48 (3H, с, CH_3); 5.18 (2H, с, CH_2); 6.98–7.05 (1H, м, H-6); 7.30–7.40 (2H, м, H-7,8); 7.72–7.80 (1H, м, H-9)
4е	1.22 (3H, с, CH_2CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3); 4.18 (2H, к, CH_2CH_3); 5.11 (2H, с, CH_2CO); 7.38–7.49 (2H, м, H-7,8); 7.70–7.75 (1H, м, H-6); 7.78–7.82 (1H, м, H-9)
4ф	2.29 (3H, с, CH_3); 3.76 (2H, к, $J = 5.3$, OCH_2); 4.21 (2H, т, $J = 5.3$, N- CH_2); 4.92 (1H, с, $J = 5.4$, OH); 7.34–7.46 (2H, м, H-7,8); 7.69 (1H, д, $J = 7.9$, H-6); 7.75 (1H, д, $J = 7.3$, H-9)
4г	2.50 (3H, с, CH_3); 4.37 (2H, т, $J = 4.9$, CH_2); 4.62 (2H, т, $J = 4.9$, CH_2); 6.77 (2H, д, $J = 8.3$, <i>o</i> - H_{Ar}); 6.92 (1H, т. т, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.2$, <i>p</i> - H_{Ar}); 7.18–7.25 (2H, <i>m</i> - H_{Ar}); 7.40 (1H, т. д, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.3$, H-7 или H-8); 7.46 (1H, т. д, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.4$, H-8 или H-7); 7.64 (1H, д. м, $J = 7.9$, H-6); 7.77 (1H, д. м, $J = 7.7$, H-9)
4h	1.31–1.64 (6H, м, β - и γ - CH_2 пиперидил); 2.33–2.60 (7H, м, $\text{CH}_3 + \alpha$ - CH_2 пиперидил); 2.71 (2H, т, $J = 6.0$, 5- CH_2CH_2); 4.31 (2H, $J = 6.0$, т, CH_2 -5- CH_2CH_2); 7.33–7.50 (3H, м, H-6,7,8); 7.76 (1H, д, $J = 8.5$, H-9)
4i	2.30 (3H, с, CH_3); 2.41–2.50 (4H, м, CH_2NCH_2); 2.70 (2H, т, $J = 6.5$, 5-N CH_2CH_2); 4.29 (2H, т, $J = 6.5$, 5- CH_2CH_2); 7.38 (1H, т. д, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.2$, H-7 или H-8); 7.44 (1H, т. д, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.3$, H-8 или H-7); 7.72 (1H, д, $J = 7.6$, H-6); 7.76 (1H, д, $J = 7.6$, H-9)
4j	0.86 (6H, т, $J = 7.5$, (CH_3) ₂); 2.30 (3H, с, CH_3); 2.52 (4H, к, $J = 7.5$, (CH_2CH_3) ₂); 2.81 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2NEt_2); 4.25 (2H, т, $J = 7.0$, 5-N CH_2); 7.28–7.41 (3H, м, H-6,7,8); 7.73–7.80 (1H, д, $J = 7.5$, H-9)
4к	2.30 (3H, с, CH_3); 4.99 (2H, с, CH_2); 7.37–7.48 (2H, м, H-7,8); 7.70 (1H, д. д, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 1.4$, H-6); 7.75 (1H, д. д, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 1.3$, H-9)
5а	2.70 (2H, т, $J = 7.9$, CH_2); 2.94 (2H, т, $J = 7.9$, CH_2); 3.67 (3H, с, CH_3); 7.32–7.46 (2H, м, H-7,8); 7.60 (1H, д, $J = 8.4$, H-6); 7.71 (1H, д, $J = 7.6$, H-9); 12.03 (1H, уш. с, CO_2H)
5б	2.69 (2H, т, $J = 8.5$, CH_2); 2.96 (2H, т, $J = 8.5$, CH_2); 5.40 (2H, с, N- CH_2); 7.20–7.46 (7H, м, H_{Ar} и H-7,8); 7.50–7.58 (1H, м, H-6); 7.67–7.76 (1H, м, H-9); 12.04 (1H, уш. с, CO_2H)
5с	2.31 (3H, с, CH_3); 2.68 (2H, т, $J = 7.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 2.94 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2COOH); 5.21 (2H, с, CH_2CO); 7.32–7.42 (2H, м, H-7,8); 7.50–7.59 (1H, м, H-6); 7.70–7.79 (1H, м, H-9); 12.02 (1H, уш. с, CO_2H)
5д	1.32 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.65 (2H, т, $J = 7.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 2.97 (2H, т, $J = 7.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 5.38 (2H, с, CH_2CO); 7.38–7.45 (2H, м, H-7,8); 7.50–7.57 (1H, м, H-6); 7.77–7.82 (1H, м, H-9); 12.08 (1H, с, CO_2H)
5е	1.26 (3H, т, $J = 6.7$, CH_3); 2.68 (2H, т, $J = 5.7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 2.98 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 4.22 (2H, к, CH_2CH_3); 5.09 (2H, с, N- CH_2); 7.35–7.44 (2H, м, H-7,8); 7.61–7.70 (1H, м, H-6); 7.71–7.80 (1H, м, H-9); 12.10 (1H, уш. с, CO_2H)

Окончание таблицы 2

1	2
5f	2.68 (2H, т, $J = 7.3$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 2.93 (2H, т, $J = 7.3$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$); 3.76 (2H, т, $J = 5.6$, $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$); 4.22 (2H, т, $J = 5.6$, N- CH_2); 4.88 (1H, уш. с, OH); 7.35–7.44 (2H, м, H-7,8); 7.65–7.74 (2H, м, H-6,9); 12.12 (1H, уш. с, CO_2H)
5g	2.66 (2H, т, $J = 7.2$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 2.95 (2H, т, $J = 7.2$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$); 4.36 (2H, т, $J = 5.0$, CH_2); 4.59 (2H, т, $J = 5.0$, CH_2); 6.79 (2H, д, $J = 7.9$, $o\text{-H}_{\text{Ar}}$); 6.84 (1H, т, $J = 7.6$, $p\text{-H}_{\text{Ar}}$); 7.17 (2H, т, $J = 7.9$, $m\text{-H}_{\text{Ar}}$); 7.33–7.46 (2H, м, H-7,8); 7.68–7.76 (2H, м, H-6,9); 12.03 (1H, уш. с, CO_2H)
5h	1.30–1.52 (6H, м, β - и γ - $\text{H}_{\text{пиперидил}}$); 2.35–2.44 (4H, м, α - $\text{H}_{\text{пиперидил}}$); 2.60–2.80 (4H, м, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ и 5- CH_2CH_2); 2.98 (2H, т, $J = 7.4$, $\underline{\text{CH}}_2\text{COOH}$); 4.28 (2H, т, $J = 5.8$, 5- CH_2CH_2); 7.30–7.40 (2H, м, H-7,8); 7.52–7.61 (1H, м, H-6); 7.62–7.71 (1H, м, H-9); 11.90 (1H, уш. с, CO_2H)
5i	2.45 (4H, уш. т, $J = 4.5$, CH_2NCH_2); 2.62–2.72 (4H, м, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ и 5- CH_2CH_2); 2.96 (2H, т, $J = 7.5$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$); 3.43 (4H, уш. т, $J = 4.5$, CH_2OCH_2); 4.26 (2H, т, $J = 7.5$, 5- CH_2CH_2); 7.38–7.48 (2H, м, H-7,8); 7.73 (2H, д, $J = 8.2$, H-6,9); 12.20 (1H, уш. с, CO_2H)
5j	2.70 (2H, т, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 2.93 (2H, т, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$); 5.00 (2H, с, 5- CH_2); 7.39–7.50 (2H, м, H-7,8); 7.70–7.79 (2H, м, H-6,9); 12.25 (1H, уш. с, CO_2H)

* Растворители ДМСО- d_6 (соединения **3a–e**, **4d–f,i,k**, **5a–j**) и CDCl_3 (соединения **4a–c,g,h,j**).

** Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м. д.: 2.31 (3H, с, CH_3); 5.39 (2H, с, CH_2); 7.23–7.45 (7H, м, Ar +H-7,8); 7.54–7.62 (1H, м, H-6); 7.74–7.81 (1H, м, H-9).

Судя по величинам межъядерных расстояний рассматриваемый комплекс частично стабилизирован тремя слабыми неклассическими водородными связями типа C–H...O и C–H...N с участием одного протона N-метильной группы и двух протонов S-метильных групп. В качестве акцепторов протонов выступают атом азота в положении 4 и атом кислорода ДМСО. Расчетные длины водородной связи $\text{S}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$ и двух практически эквивалентных связей $\text{N}(4)\cdots\text{H}-\text{CH}_2-\text{S}$ составляют соответственно, 2.30 и 2.81 и 2.82 Å. Для комплекса 5-метил-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4H-3-он–ДМСО обнаружен еще один энергетический минимум с энергией примерно на 2 ккал/моль большей и с локализацией молекулы ДМСО над плоскостью гетероциклической системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы в вазелиновом масле на приборе Specord IR-75. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Unity-300 (300 МГц). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 III ст. акт., элюент – хлороформ, проявление парами иода. Квантово-химические расчеты проведены с использованием версии *PC GAMESS* (6.4)* и оригинальной версии пакета квантово-химических программ *GAMESS (US)* [12]. Геометрия рассчитываемых структур первоначально оптимизировалась полуэмпирическим методом *PM3*. Оценка энергии стабилизации комплекса 5-метил-1,2,4-триазино[2,3-*a*]бензимидазол-4H-он-3 – ДМСО проведена с коррекцией колебательной энергии нулевой точки.

* Alex A. Granovsky, <http://www.classic.chem.msu.ru/gran/gamess/index.html>.

Хлорид 3-(2-гидроксиэтил)-1,2-диаминобензимидазолия (**2f**). Раствор 1.48 г (0.01 моль)

1,2-диаминобензимидазола [9] и 0.7 мл (0.01 моль) этиленхлоргидрина в 6 мл ДМФА кипятят 30 мин. Выделяющийся при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Выход 1.9 г (83%). Бесцветные кристаллы с т. пл. 252–253 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 47.02; Н 5.93; Cl 15.07; N 24.84. C₉H₁₃ClN₄O. Вычислено, %: С 47.27; Н 5.73; Cl 15.50; N 24.50.

Бромид 1,2-диамино-3-(2-феноксиптил)бензимидазолия (2g) получают аналогично соли **2f** с выходом 74%. Бесцветные кристаллы с т. пл. 264–265 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 51.22; Н 5.11; Br 23.23; N 5.73. C₁₅H₁₇BrN₄O. Вычислено, %: С 51.59; Н 4.91; Br 22.88; N 6.04.

Хлорид 1,2-диамино-3-(2-пиперидиноэтил)бензимидазолия (2h). Раствор 1.48 г (0.01 моль) 1,2-диаминобензимидазола и 1.8 г (0.012 моль) 2-пиперидиноэтилхлорида в 15 мл спирта кипятят 1.5 ч. Выделяющийся осадок (0.2 г), который представляет собой побочный продукт реакции (дихлорид диспиро-N,N'-дипиперидинпиперазиния), отфильтровывают из горячего раствора. Фильтрат упаривают до половины объема и выделяющийся при охлаждении осадок отфильтровывают. Выход 2.15 г (72%). Бесцветные кристаллы с т. пл. 238–239 °С (из спирта). Найдено, %: С 56.80; Н 7.44; Cl 11.65; N 23.16. C₁₄H₂₂ClN₅. Вычислено, %: С 56.84; Н 7.50; Cl 11.98; N 23.67.

Хлорид 1,2-диамино-3-(2-морфолиноэтил)бензимидазолия (2i) получают аналогично соли **2h** с выходом 90%. Бесцветные кристаллы с т. пл. 257–258 °С (из спирта). Найдено, %: С 52.02; Н 7.07; Cl 11.99; N 23.61. C₁₃H₂₀ClN₅O. Вычислено, %: С 52.43; Н 6.77; Cl 11.91; N 23.52.

Хлорид 1,2-диамино-3-(2-диэтиламиноэтил)бензимидазолия (2j) получают так же, как и соль **2h**, но продукт реакции осаждают из спиртового раствора эфиром. Выход 67%. Бесцветные кристаллы с т. пл. 223–225 °С (из 2-пропанола). Найдено, %: С 55.00; Н 7.95; Cl 13.02; N 25.07. C₁₃H₂₂ClN₅. Вычислено, %: С 55.02; Н 7.81; Cl 12.49; N 24.68.

4-Замещенные 2-(2-карбокситил)-1,2,4-триазино[2,3-а]бензимидазол-5Н-3-оны 3а–е. Растворы 5 ммоль 2-алкиламино-1-аминобензимидазолов **2a,b,d,e** [4, 9] и 0.73 г (5 ммоль) α-кетоглутаровой кислоты в 8 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 30 мин. Выделяющиеся при охлаждении осадки отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

Соединение 3с получают аналогично в ДМФА.

5-Замещенные 2-метил-1,2,4-триазино[2,3-а]бензимидазол-4Н-3-оны 4а–j. Суспензию 5 ммоль четвертичной соли **2** (синтез соединений **2a,b** описан в работе [9], солей **2c,d** – [10], соли **2e** – [11]) и 0.6 мл (5 ммоль) этилпирувата в 30 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 1.5–2 ч до полного растворения осадка, а затем еще 30 мин. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают водой и выделяющийся при этом осадок отфильтровывают. Очищают хроматографированием на колонке (2 × 10 см) с Al₂O₃, элюент хлоро-форм, R_f 0.35.

5-Замещенные-2-(2-карбокситил)-1,2,4-триазино[2,3-а]бензимидазол-4Н-3-оны 5а–i. Суспензию 5 ммоль четвертичной соли **2** и 0.73 г (5 ммоль) α-кетоглутаровой кислоты в 30–40 мл уксусной кислоты кипятят в присутствии 1.26 г (15 ммоль) безводного ацетата натрия 2–2.5 ч до полного растворения осадка, а затем еще 1 ч. Растворитель упаривают до половины объема, выпадающий осадок отфильтровывают, промывают водой.

2-Метил- и 2-(2-карбокситил)-5-карбоксиметил-1,2,4-триазино[2,3-а]бензимидазол-4Н-3-оны 4k, 5j. Растворы 3 ммоль эфиров **4e, 5e** в 5 мл конц. HCl кипятят 20 мин. Выделяющиеся после охлаждения осадки отфильтровывают и промывают водой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Ростовской области (грант № 04-03-96804).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. I-fu Ho, A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **38**, 3084 (1973).
2. В. П. Кругленко, В. П. Гнидец, Н. А. Ключев, Е. В. Логачев, М. А. Клыков, М. В. Повстяной, *XTC*, 1402 (1985).
3. E. Gomez, C. Avendano, A. McKillop, *Tetrahedron*, **42**, 2625 (1986).

4. Т. А. Кузьменко, В. В. Кузьменко, А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, *ХГС*, 1070 (1988).
5. Г. В. Ковалев, А. А. Спасов, П. А. Бакумов, М. Е. Решетов, В. А. Анисимова, Т. А. Кузьменко, Ю. В. Сорокин, В. М. Дианов, *Хим.-фарм. журн.*, 127 (1990).
6. G. Primofiore, F. Da Settimo, S. Taliani, A. M. Marini, F. Simorini, E. Novellino, G. Greco, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **336**, 413 (2003).
7. F. Da Settimo, G. Primofiore, A. Da Settimo, C. La Motta, S. Taliani, F. Simorini, E. Novellino, G. Grtco, A. Lavecchia, E. Boldrini, *J. Med. Chem.*, **44**, 4359 (2001).
8. А. Ф. Пожарский, И. М. Нанавян, В. В. Кузьменко, А. И. Чернышов, Ю. В. Орлов, Н. А. Клюев, *ХГС*, 1486 (1989).
9. В. В. Кузьменко, Т. А. Кузьменко, А. Ф. Пожарский, В. Н. Доронькин, Н. Л. Чикина, С. С. Пожарская, *ХГС*, 209 (1989).
10. Т. А. Кузьменко, В. В. Кузьменко, А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, *ХГС*, 1517 (1990).
11. Т. А. Кузьменко, В. В. Кузьменко, В. А. Анисимова, *ЖОрХ*, **31**, 106 (1995).
12. M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).

НИИ физической и органической химии
Ростовского государственного
университета,
Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

Поступило в редакцию 18.10.2004