

НОВЫЙ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ МЕТИЛ-3-(4-ГИДРОКСИБЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИМИДИН-3-ИЛ)-3-ОКСОПРОПАНОАТА

В. А. Поликарчук, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 30.04.2018 г.

Аннотация. В последнее время в органической химии достаточно бурно развиваются исследования в области разработки методов синтеза новых практически значимых соединений на основе трехкомпонентных реакций с использованием различных полинуклеофильных реагентов. Получение новых гетероциклических соединений мультикомпонентными методами, рассматривается как наиболее перспективное, с точки зрения создания комбинаторных библиотек для высокопроизводительного биологического скрининга, позволяющего *in vitro* одновременно протестировать тысячи соединений на различные виды биоактивности. Важнейшей проблемой, которую необходимо решить для ее реализации, является разработка высокоселективных, безотходных, простых методов синтеза комбинаторных библиотек органических соединений. Основные направления решения данных задач включают не только модернизацию синтетических процедур посредством внедрения методологий мультикомпонентных и тандемных процессов, но так же разработку методов дальнейшей функционализации полученных веществ. Также такой подход способствует сокращению стадий и образованию меньшего количества побочных продуктов, следовательно, и удешевлению всего процесса.

Кроме этого, основной проблемой при исследовании трехкомпонентных каскадных реакций с использованием различных полинуклеофильных матриц является определение последовательности процессов, приводящих к целевым продуктам. Для реализации этой задачи необходимы сведения о строении промежуточных соединений, возможность индивидуализации которых весьма затруднительна. Поэтому для решения подобных проблем в последнее время все чаще стали использовать масс-спектрометрию в сочетании с жидкостной хроматографией, позволяющей анализировать составы интермедиатов и конечных продуктов реакций, проходящих в жидкой фазе, без выделения их из реакционной массы.

Установлено, что взаимодействие диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты с диметилацеталем диметилформамина и 2-аминобензимидазолом приводит к образованию метил-3-(4-гидроксibenzo[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата в виде лактимной соли с 2-аминобензимидазолом. Проведен ВЭЖХ/МС анализ реакционной массы. Показан наиболее вероятный путь протекания реакции через образование промежуточного енамина.

Строение синтезированного соединения подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии, а также результатами ВЭЖХ/МС анализа. Спектр ЯМР ^1H содержит набор сигналов, соответствующих карбометокси, ароматическим и метиленовым протонам, а также протону пиридинового фрагмента.

Ключевые слова: 2-аминобензимидазол, диметилацетон-1,3-дикарбоксилат, трехкомпонентная реакция, высокоэффективная жидкостная хроматография.

В настоящее время пиримидо[1,2-а]бензимидазолы привлекают внимание ученых благодаря тому, что представляют собой группу органических соединений с широким спектром фармацевтической активности. Вследствие структурного сходства с естественными пуриновыми основаниями пиримидо[1,2-а]бензимидазолы обладают антимикробным [1-3], антиаритмическим [4], противомаларийным [5], гипотензивным [6], противоопухолевым

[7], анестетическим [8], противовоспалительным [9, 10] и другими действиями. Пиримидо[1,2-а]бензимидазолы обычно синтезируются путем двух- и трехкомпонентной гетероциклизации 2-аминобензимидазола с 1,3-бизлектрофилами. [11-14], но одним из главных недостатков этих способов является образование дигидропроизводных, которые нуждаются в дальнейшем окислении.

Несмотря на разнообразие электрофильных реагентов, описанных в вышеуказанных методах, синтетический потенциал диметилового эфира

3-оксопентандикарбоновой кислоты, как предшественника этого класса гетероциклов, до сих пор не был протестирован. Этот диэфир является активным трикарбонильным соединением, что предоставляет возможность для дальнейшей модификации гетероциклических структур, полученных на его основе.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученного соединения, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254, элюенты – индивидуальные растворители (петролейный эфир, хлороформ, 2-пропанол) и их смеси. Проявление хроматограмм – в УФ-свете или парах йода. Температура плавления определена на приборе Stuart SMP30. Спектр ЯМР ^1H записан на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500,13 МГц при 20 °С в $\text{DMSO}-d_6$ с внутренним стандартом Me_4Si . Хроматографический анализ полученного соединения осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с УФ и масс-детектированием. В качестве детектора масс применен времяпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Градиентное элюирование: ацетонитрил-вода (0.1 % муравьиной кислоты), скорость потока 0.4 мл/мин. Программное обеспечение для сбора и обработки результатов исследования – MassHenter Workstation/Data Acquisition V.06.00.

Методика синтеза метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата (8)

В 80 мл 2-пропанола добавляли 7,3 мл (25 ммоль) диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1**, 4,7 мл (25 ммоль) диметилацетата диметилформамида и 3,3 г (25 ммоль) 2-аминобензимидазола **3a-d**, **4a-c**. Смесь кипятили в течение 3 часов. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 2-пропанолом и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанола и ДМФА.

Лактимная соль метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата (8) с 2-аминобензимидазолом (3). Выход 52%, т. пл. >300 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500,13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д., (J, Гц): 3.62 (3H, с., CH_3O); 4.05 (2H, с., CH_2); 7.08-7.12 (2H, м., $2\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.24 (1H, т., $J=7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.26-7.30 (2H, м., $2\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.38 (1H, т., $J=7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.58 (1H, д., $J=8.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.73 (2H, уш. с., NH_2); 8.43 (1H, д., $J=8.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.68 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиримидин}}$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее было установлено, что диалкилацетон-1,3-дикарбоксилат широко используется для синтеза пиразоло[4,3-d]-пиридин-7-карбоксилатов [15], пиразолилзамещенных пиридопиримидинов, пиранопирандионов [16]. Также известно проведение на его основе трехкомпонентного синтеза этил-(2-этокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-карбоксилата [17].

С целью синтеза новых функциональных производных пиримидо[1,2-а]бензимидазолов нами были предприняты попытки проведения трехкомпонентной реакции диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1** с диметилацеталем диметилформамида **2** и 2-аминобензимидазолом **3** (схема). Реакцию проводили в изопропиловом спирте в течение 3 часов. Установлено, что в результате эквимольного взаимодействия исходных реагентов неожиданно была выделена лактимная соль метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата **8** с аминобензимидазолом **3** вместо ожидаемого метилового эфира 3-карбометоксипиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-илуксусной кислоты **7**, что подтверждается данными ВЭЖХ-МС и ЯМР ^1H спектроскопии.

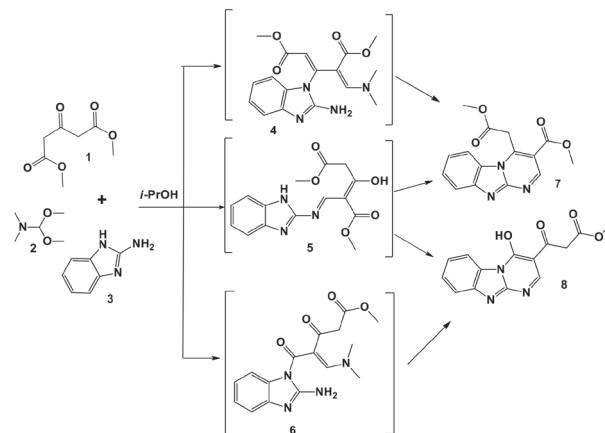


Схема 1

В спектрах ЯМР ^1H соли **8** с бензимидазолом **3** наблюдаются сигналы только одной метоксигруппы при $\delta=4.04$ м.д., уширенный сигнал NH_2 -группы при $\delta=7.73$ м.д. Кроме того, в ароматической области присутствуют дополнительные сигналы протонов, соответствующих второму бензимидазольному фрагменту.

Для определения последовательности процессов, приводящих к продукту **8**, нами был проведен ВЭЖХ-МС анализ реакционной смеси после 10 минут кипячения.

На приведенной ниже хроматограмме (рис. 1) можно увидеть пики, которые соответствуют исходному 2-аминобензимидазолу **3** (m/z 134.0577 $[\text{M}+\text{H}]^+$), продукту реакции (m/z 300.0556 $[\text{M}+\text{H}]^+$) и возмож-

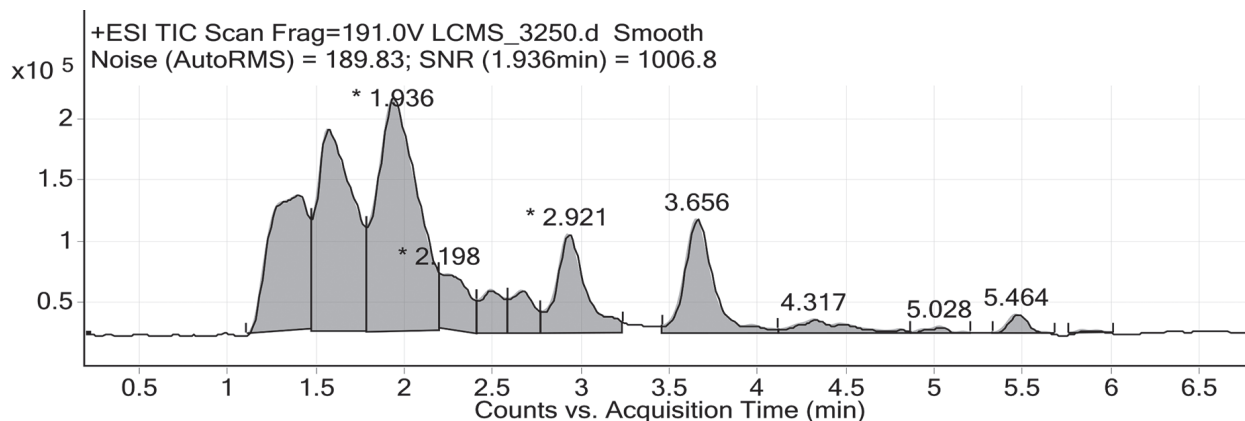


Рис. 1. Интегрированная сканированная хроматограмма реакционной смеси. Детекция по полному ионному току. Время реакции 10 минут.

ным побочным соединениям, строение которых определить не удалось. После окончания реакции, образовавшийся осадок был отфильтрован и проанализирован. Хроматограмма (рис. 2) содержит сигнал конечного продукта **8** (m/z 286.0977 $[M+H]^+$) и аминобензимидазола **3**. Необходимо отметить, что расхождения в молекулярных массах продукта **8** в реакционной массе и после выделения можно объяснить особенностью ионизации молекул методом электроспрея, при котором возможно межмолекулярное взаимодействие последнего с молекулой метанола.

Опираясь на работы [18-20], мы предполагаем, что, наиболее вероятно, рассматриваемая трёхкомпонентная реакция протекает через образование промежуточного енамина **5**, который затем, циклизуется в конечный продукт **8** за счет взаимодействия эндочиклического атома азота с карбонильной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что взаимодействие диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты с диметилацеталем диметилформамида и 2-ами-

нобензимидазолом приводит к образованию метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата в виде лактимной соли с 2-аминобензимидазолом. Метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноат обладает большими препаративными возможностями, что открывает путь к синтезу гетероциклических соединений с фрагментом бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdelhamid A. O., Abdelall E. K., Abdel-Riheem N. A., Ahmed S. A. // Phosphorus Sulfur Silicon. 2010. Vol. 185. № 4, pp. 709-718.
2. Algul O., Meric A., Polat S., Yuksek N. D., Serin M. // Open Chem. 2009. Vol. 7. № 3, pp. 337-342.
3. Shaaban M. R. // Heterocycles. 2008. Vol. 75. № 12, pp. 3005-3014.
4. Анисимова, В. А., Толпыгин, И. Е., Спасов, А. А., Яковлев, Д. С., Колобродова, Н. А., Гу-

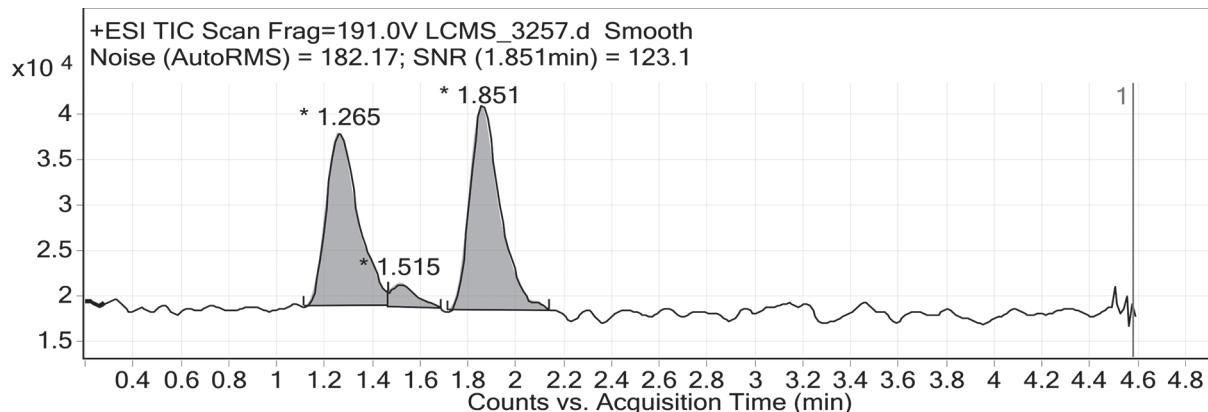


Рис. 2. Интегрированная сканированная хроматограмма лактимной соли метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата **8** с аминобензимидазолом **3**. Детекция по полному ионному току.

рова, Н. А., Митина, Т. М. // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46. № 6. С. 3-8.

5. Werbel L. M., Curry A., Elslager E. F., Hess C. A., Hutt M. P., Youngstrom C. // J. Heterocycl. Chem. 1969. Vol. 6. № 6, pp. 787-796.

6. Анисимова В. А., Осипова М. М., Спасов А. А., Турчаева А. Ф., Дудченко Г. П., Ларионов Н. П., Ковалев С. Г. // Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36. № 9. С. 468-473.

7. Abdel-hafez A. A. M. // Arch. Pharm. Res. 2007. Vol. 30. № 6, pp. 678-684.

8. Kreutzberger A., Leger M. // Archiv der Pharmazie. 1982. Vol. 315. № 7, pp. 651-653.

9. Sondhi S. M., Magan A., Sahu R., Mahesh V. K., Shukla R., Patnaik G. K. // Synthesis. 1994. Vol. 1994. № 11, pp. 1175-1180.

10. Martin M. W., Newcomb J., Nunes J. J., Boucher C., Chai L., Epstein L. F., Faust T., Flores S., Gallant P., Gore A. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. № 6, pp. 1637-1648.

11. Shaabani A., Rahmati A., Rezayan A. H., Darvishi M., Badri Z., Sarvari A. // Molecular Informatics. 2007. Vol. 26. № 9, pp. 973-979.

12. Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2004. Т. 47. № 3. С. 149 – 151.

13. Липсон В.В., Десенко С.М., Шишкина С.В., Шишкин О.В., Орлов В.Д. // Химия гетероциклических соединений. 2003. № 8. С. 1194-1201.

14. Saleh T. S., Eldebss T. M., Albishri H. M. // Ultrasonics Sonochemistry. 2012. Vol. 19. № 1, pp. 49-55.

15. Bevk D., Jakse R., Colobic A. // Heterocycles. 2004. Vol. 63. № 3, pp. 609-629.

16. Bevk D., Golic L., Golobic A. // Heterocycles. 2005. Vol. 66, pp. 207-218.

17. Zupancic, S., Svete, J., & Stanovnik, B. // Heterocycles. 2009. Vol. 77. № 2, pp. 899-908.

18. Федотов В. В., Уломский Е. Н., Горбуно, Е. Б., Ельцов О. С., Воинков, Е. К., Саватеев К. В., Русинов В. Л. // Химия гетероциклических соединений. 2017. Т. 53. № 5. С. 582-588.

19. Горяева М. В., Бургарт Я. В., Салоутин В. И., Чупахин О. Н. // Химия гетероциклических соединений. 2013. № 2. С. 395-399.

20. Потапов А.Ю. Дисс. докт. хим. наук. Воронеж, 2014, 95 с.

Воронежский государственный университет

*Поликарчук В. А., аспирант кафедры органической химии

e-mail: polikarchyk@mail.ru

Voronezh State University

*Polikarchuk V. A., postgraduate student, department of organic chemistry

e-mail: polikarchyk@mail.ru

Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор кафедры органической химии

e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev K. S., Ph.D (chemistry), DSci., Full Professor, department of organic chemistry

e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

A NEW THREE-COMPONENT SYNTHESIS OF METHYL 3-(4-HYDROXYBENZO[4,5]IMIDAZO[1,2-A]PYRIMIDIN-3-YL)-3-OXOPROPANOATE

V. A. Polikarchuk, Kh. S. Shikhaliev

Voronezh State University

Abstract. recently, in organic chemistry, research in the field of developing methods for the synthesis of new practically significant compounds based on three-component reactions using various polynucleophilic reagents is developing quite rapidly. The preparation of new heterocyclic compounds by multicomponent methods is considered as the most promising from the point of view of creating combinatorial libraries for high-performance biological screening, which allows in vitro simultaneous testing of thousands of compounds for different types of bioactivity. The most important problem that must be solved for its implementation is the development of highly selective, non-waste, simple methods for the synthesis of combinatorial libraries of organic compounds. The main directions of the solution of these tasks include not only the modernization of synthetic procedures through the introduction of multicomponent and tandem processes, but also the development of methods for further functionalization of the substances obtained. Also, this approach contributes to the reduction of the stages and the formation of a smaller amount of by-products, and hence to a cheaper process.

In addition, the main problem in the study of three-component cascade reactions using different polynucleophilic matrices is the determination of the sequence of processes leading to the target products.

To realize this task, information is needed on the structure of the intermediate compounds, the possibility of individualization of which is very difficult. Therefore, to solve such problems, mass spectrometry has recently become increasingly used in combination with liquid chromatography, which makes it possible to analyze the compositions of intermediates and final products of reactions in the liquid phase, without separating them from the reaction mass.

It was found that the reaction of dimethyl ester of 3-oxopentanedicarboxylic acid with dimethyl acetal of dimethylformamide and 2-aminobenzimidazole led to the formation of methyl 3- (4-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl) -3- oxopropanoate in the form of a lactam salt with 2-aminobenzimidazole. HPLC / MS analysis of the reaction mass. The most probable way of the reaction proceeding through the formation of the intermediate enamine is shown.

The structure of the synthesized compound was confirmed by NMR ¹ H spectroscopy, as well as by HPLC / MS analysis. The ¹ H NMR spectrum contains a set of signals corresponding to carbomethoxy, aromatic and methylene protons, as well as the proton of the pyridine fragment.

Keywords: 2-aminobenzimidazole, dimethylacetone-1,3-dicarboxylate, three-component reaction, high performance liquid chromatography.

REFERENCES

1. Abdelhamid A. O., Abdelall E. K., Abdel-Riheem N. A., Ahmed S. A. // *Phosphorus Sulfur Silicon*, 2010, Vol. 185, No. 4, pp. 709-718. DOI: 10.1080/10426500902922933
2. Algul O., Meric A., Polat S., Yuksek N. D., Serin M. // *Open Chem.*, 2009, Vol. 7, No. 3, pp. 337-342. DOI: 10.2478/s11532-009-0023-1
3. Shaaban M. R. // *Heterocycles*, 2008, Vol. 75, No. 12, pp. 3005-3014.
4. Anisimova, V. A., Tolpygin, I. E., Spasov, A. A., Yakovlev, D. S., Kolobrodova, N. A., Gurova, N. A., Mitina, T. M. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2012, Vol. 46, No. 6, pp. 3-8. DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-6-3-8
5. Werbel L. M., Curry A., Elslager E. F., Hess C. A., Hutt M. P., Youngstrom C. // *J. Heterocycl. Chem.*, 1969, Vol. 6, No. 6, pp. 787-796. DOI: 10.1002/jhet.5570060603
6. Anisimova V. A., Osipova M. M., Spasov A. A., Turchaeva A. F., Dudchenko G. P., Larionov N. P., Kovalev S. G. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2002, Vol. 36, No. 9, pp. 468-473. DOI: 10.1023/A:1021888520874
7. Abdel-hafez, A. A. M. // *Arch. Pharm. Res.*, 2007, Vol. 30, No. 6, pp. 678-684. DOI: 10.1007/BF02977627
8. Kreutzberger, A., Leger, M. // *Archiv der Pharmazie*, 1982, Vol. 315, No. 7, pp. 651-653. DOI: 10.1002/ardp.19823150715
9. Sondhi, S. M., Magan, A., Sahu, R., Mahesh, V. K., Shukla, R., Patnaik, G. K. // *Synthesis*, 1994, Vol. 1994, No. 11, pp. 1175-1180. DOI: 10.1055/s-1994-25667
10. Martin, M. W., Newcomb, J., Nunes, J. J., Boucher, C., Chai, L., Epstein, L. F., Faust T., Flores S., Gallant P., Gore A. // *J. Med. Chem.*, 2008, Vol. 51, No. 6, pp. 1637-1648. DOI: 10.1021/jm701095m
11. Shaabani, A., Rahmati, A., Rezayan, A. H., Darvishi, M., Badri, Z., Sarvari, A. // *Molecular Informatics*, 2007, Vol. 26 No. 9, pp. 973-979. DOI: 10.1002/qsar.200620024
12. Shikhaliev Kh.S., Kryl'skii D.V., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu. // *Izv. vuzov. Khimiya i khim. tekhnologiya*, 2004, Vol. 47, No. 3, pp. 149 – 151.
13. Lipson B.B., Desenko C.M., Shishkina C.B., Shishkin O.B., Orlov V.D. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2003, No. 8, pp. 1194-1201.
14. Saleh T. S., Eldebss T. M., Albishri H. M. // *Ultrasonics sonochemistry*, 2012, Vol. 19, No. 1, pp. 49-55. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2011.05.003
15. Bevk D., Jakse R., Colobic A. // *Heterocycles*, 2004, Vol. 63, No. 3, pp. 609-629.
16. Bevk D., Golic L., Golobic A. // *Heterocycles*, 2005, Vol. 66, pp. 207-218.
17. Zupancic, S., Svete, J., & Stanovnik, B. // *Heterocycles*, 2009, Vol. 77, No. 2, pp. 899-908.
18. Fedotov V. V., Ulomskii E. N., Gorbuno, E. B., El'tsov O. S., Voinkov, E. K., Savateev K. V., Rusinov V. L. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2017, Vol. 53, No. 5, pp. 582-588.
19. Goryaeva M. V., Burgart Ya. V., Saloutin V. I., Chupakhin O. N. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, No. 2, pp. 395-399.
20. Potapov A.Yu. Diss. dokt. khim. nauk. Voronezh, 2014, 95 p.