

В. А. Анисимова<sup>1\*</sup>, И. Е. Толпыгин<sup>1</sup>, Г. С. Бородкин<sup>1</sup>

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ  
ИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

31\*. СИНТЕЗ 3-(9*H*-ИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-3-ИЛ)-  
АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием 2- $R^1$ -9- $R^2$ -имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов с пропиоловой кислотой в полифосфорной кислоте получены замещённые 3-(9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)акриловые кислоты. Исследована их реакция этерификации с целью синтеза потенциальных биологически активных соединений.

**Ключевые слова:** акриловые кислоты, имидазо[1,2-*a*]бензимидазолы, пропиоловая кислота, полифосфорная кислота, присоединение.

Интерес к ароматическим и гетероароматическим системам, содержащим фрагмент акриловой кислоты, определяется, прежде всего, широким спектром их биологической активности [2–5]. Введение подобных фрагментов в положение 3 замещённых имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов приводит к созданию конденсированных аналогов уроканиновой кислоты, являющейся одним из основных факторов защиты от ультрафиолетового излучения [6, 7].

Для синтеза производных акриловой кислоты, как правило, используют взаимодействие альдегидов с метиленактивными соединениями (малоновая кислота или кислота Мельдрума) с последующим декарбоксилированием [6, 8], реакцию Виттига [3, 5] или же сочетание по Мизороки–Хеку [4, 9]. Также возможно прямое замещение атома водорода на фрагмент акриловой кислоты [10].

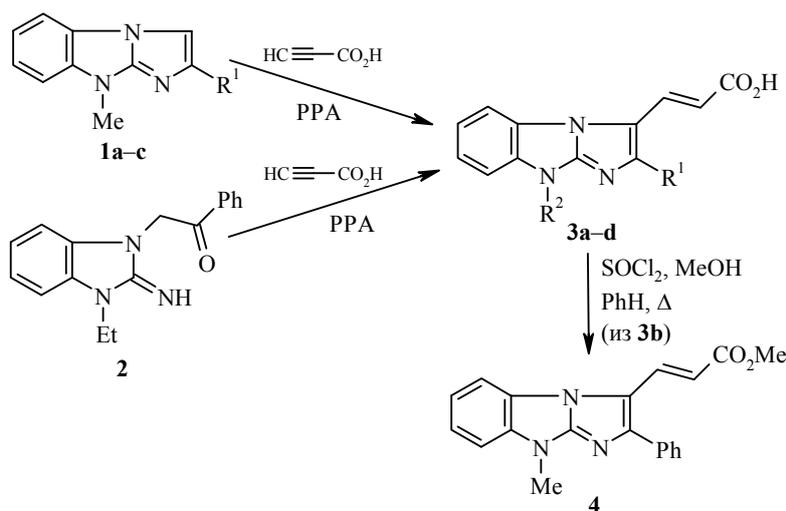
Ранее была показана возможность синтеза метилового эфира 3-(9-метил-2-фенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)акриловых кислот взаимодействием 9-метил-2-фенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбальдегида [11] с резонансно-стабилизированными фосфоранами [12]. Недостатком данного метода является продолжительность процесса (10–40 ч), сложность получения исходных альдегидов и низкие выходы целевых соединений (~14%). Следует также отметить, что получить акриловые кислоты из 3-формилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов в условиях реакций Кнёвенагеля–Дебнера или Перкина не удаётся, что связано с низкой реакционной способностью исходного альдегида [11].

Высокая  $\pi$ -электронная избыточность имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов позволяет достаточно легко проводить электрофильное замещение и присоединение по положению 3 трициклической системы, что было продемонстрировано на примере реакции с акриловой кислотой или её производными в полифосфорной кислоте (ПФК, РРА), приводящей к соответствующим производным 3-(имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)пропионовой кислоты [13, 14].

\* Сообщение 30 см. [1].

В данной статье нами описан метод синтеза новых 3-(имидазо[1,2-*a*]бензиимидазолил)замещённых акриловых кислот взаимодействием имидазо[1,2-*a*]бензиимидазолов **1a–c** с пропиоловой кислотой. Установлено, что нагревание реагентов в ПФК при 65–75 °С приводит к образованию 3-(2-*R*<sup>1</sup>-9-*R*<sup>2</sup>-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензиимидазол-3-ил)акриловых кислот **3a–c** с выходами 66–76%.

В обнаруженную реакцию можно вводить не только соединения **1**, но и их предшественники, например 2-(2-имино-3-этил-2,3-дигидробензиимидазол-1-ил)-1-фенилэтан-1-он (**2**), нагревание которого в ПФК ведёт к циклизации в соответствующий имидазо[1,2-*a*]бензиимидазол, который затем присоединяется к пропиоловой кислоте по связи C≡C с образованием соединения **3d**.



a  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ , b  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ , c  $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$ , d  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Et}$

Структура полученных кислот **3a–d** подтверждается отсутствием в их спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигнала протона Н-3 имидазольного цикла и появлением сигналов винильного фрагмента (два дублета при 6.04–6.34 и 7.75–7.83 м. д.). В ИК спектрах наблюдаются валентные колебания групп С=О (1660–1686) и ОН (2200–3600 см<sup>-1</sup>), причём широкий интервал полос поглощения последней свидетельствует о существовании кислот в виде димеров.

Следует отметить, что описываемая реакция протекает селективно с образованием в качестве основного продукта *транс*-изомеров ((*2E*)-изомеров) акриловых кислот (КССВ 15.6–15.9 Гц). Такой характер присоединения может быть обусловлен влиянием стерических препятствий для образования *цис*-изомеров, их нестабильностью к изомеризации в условиях проведения реакции (ПФК, нагревание) и стабилизацией *транс*-формы за счёт образования внутри- или межмолекулярных водородных связей.

С целью выявления возможных путей модификации синтезированных акриловых кислот в различные потенциально биологически активные вещества проведена этерификация кислоты **3b**. Так, при её последовательном взаимодействии в бензоле с хлористым тиоилом и метанолом получен эфир **4** с выходом 71%.

Таким образом, нами разработан новый способ синтеза 3-(9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензиимидазол-3-ил)акриловых кислот и показана возможность их дальнейшей функционализации за счёт образования эфиров.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 600 (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя ( $\delta$  2.50 м. д.). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП (М). Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ (пластины Silufol UV-254, элюент  $\text{CHCl}_3$ , проявление парама иода во влажной камере).

**(2E)-3-(2,9-Диметил-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол-3-ил)акриловая кислота (3a).** Смесь 1.9 г (10 ммоль) 2,9-диметилимидазо[1,2-a]бензимидазола (**1a**) [11] и 1.4 мл (20 ммоль) пропиоловой кислоты в 25 г ПФК нагревают в течение 15 ч при 68–72 °С. Реакционную смесь охлаждают до 45–50 °С и выливают при энергичном перемешивании в 75 мл холодной воды. Раствор нейтрализуют 22% раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH 5–6. Выпавший жёлтый осадок продукта **3a** отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат на воздухе и перекристаллизовывают из бутанола. Маточный раствор подщелачивают раствором аммиака до pH 8, выделившийся маслянистый осадок экстрагируют хлороформом, хлороформ выпаривают, выделяя при этом 0.8 г не вступившего в реакцию исходного соединения **1a**. Выход соединения **3a** 1.2 г (47% на вступивший в реакцию трицикл **1a**), мелкие ярко-жёлтые кристаллы, т. пл. 212–213 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1491, 1581, 1620 (C=C, C=N), 1660 (C=O), 2350–3100 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.39 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.70 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 6.04 (1H, д,  $J = 15.7$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.23–7.27 (1H, м, H-6); 7.32–7.37 (1H, м, H-7); 7.54 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-8); 7.73 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 7.75 (1H, д,  $J = 15.7$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 167.8; 150.0; 148.0; 135.3; 129.7; 124.2; 123.2; 120.5; 116.8; 111.3; 110.5; 110.1; 28.7; 15.1. Найдено, %: C 65.82; H 5.22; N 16.55.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 65.87; H 5.13; N 16.46.

**(2E)-3-(9-Метил-2-фенил-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол-3-ил)акриловая кислота (3b).** Получают аналогично соединению **3a** из 9-метил-2-фенилимидазо[1,2-a]бензимидазола (**1b**) [15]. Полученный осадок сначала многократно обрабатывают горячим бензолом, а затем кристаллизуют из бутанола. Выход 66%, ярко-жёлтые мелкие кристаллы, т. пл. 187–188 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1489, 1591, 1621 (C=C, C=N), 1665 (C=O), 2300–3600 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.73 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.26 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.24 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-6); 7.36 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-7); 7.40 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4'); 7.48 (2H, т,  $J = 7.5$ , H-3',5'); 7.53 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-8); 7.65 (2H, д,  $J = 7.4$ , H-2',6'); 7.75–7.80 (2H, м,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 167.6; 150.6; 149.6; 135.7; 134.2; 130.6; 128.5 (2C); 128.4 (2C); 128.0, 124.3, 123.6; 120.4; 116.8, 112.3; 112.0; 110.5; 28.8. Найдено, %: C 71.82; H 4.83; N 13.35.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 71.91; H 4.76; N 13.24.

**(2E)-3-{2-(4-Бромфенил)-9-метил-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол-3-ил}акриловая кислота (3c).** Получают аналогично соединению **3a** из 2-(4-бромфенил)-9-метилимидазо[1,2-a]бензимидазола (**1c**) [15]. Полученное вещество многократно обрабатывают кипящим ацетоном, а затем промывают бензолом, хлороформом и кристаллизуют из бутанола. Выход 72%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1491, 1588, 1599, 1620 (C=C, C=N), 1680 (C=O), 2300–3300 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.78 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.34 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.27–7.33 (1H, м, H-6); 7.39–7.44 (1H, м, H-7); 7.58–7.70 (5H, м, H-8,2',3', H-4',5'); 7.78 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.86 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 167.5; 150.5; 147.4; 135.8; 133.4; 131.2 (2C); 130.1 (2C); 129.7; 124.3; 123.6; 121.2; 120.4; 116.8; 113.9; 111.9; 110.4; 28.7. Найдено, %: C 57.52; H 3.48; Br 20.09; N 10.70.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 57.59; H 3.56; Br 20.17; N 10.60.

**(2E)-3-(2-Фенил-9-этил-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол-3-ил)акриловая кислота (3d).** Смесь 1.4 г (5 ммоль) 2-(2-имино-3-этил-2,3-дигидробензимидазол-1-ил)-1-фенилэтан-1-она (**2**) [16] и 15 г ПФК нагревают до 90 °С и выдерживают при этой

температуре в течение 15–20 мин, затем температуру снижают до 65–70 °С, добавляют 0.7 мл (10 ммоль) пропиоловой кислоты и продолжают нагревание при этой температуре до завершения реакции (контроль ТСХ). Выделение кислоты **3d** проводят аналогично вышеописанному для соединения **3b**. Выход 70%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 185–186 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1487, 1580, 1616 (C=C, C=N), 1686 (C=O), 2200–3500 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.42 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.30 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.31 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.26–7.31 (1H, м, H-6); 7.37–7.44 (2H, м, H Ar); 7.47–7.52 (2H, м, H Ar); 7.63–7.69 (3H, м, H Ar); 7.83 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.87 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 167.6; 150.0; 149.6; 134.7; 134.2; 130.6; 128.6 (2C); 128.4 (2C); 128.0; 124.4; 123.7; 120.4; 116.7; 112.5; 112.2; 110.6; 37.6; 13.1. Найдено, %: C 72.56; H 5.23; N 12.78.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 72.49; H 5.17; N 12.68.

**Метилловый эфир (2E)-3-(9-метил-2-фенил-9H-имидазо[1,2-а]бензимидазол-3-ил)акриловой кислоты (4)**. К суспензии 0.32 г (1 ммоль) кислоты **3b** в 5 мл абсолютного PhH добавляют 0.1 мл  $\text{SOCl}_2$  и кипятят смесь на водяной бане 40–50 мин, затем добавляют 1.5–2.0 мл абсолютного MeOH и нагревают в течение 15–20 мин. Растворитель выпаривают, маслянистый осадок обрабатывают 3–4% раствором аммиака. Полученный эфир очищают вначале хроматографически на колонке с  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (элюент – PhH), собирая лимонно-жёлтую фракцию, а затем кристаллизуют из EtOH. Выход 0.25 г (71%), лимонно-жёлтые иглы, т. пл. 161–162 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1161, 1246 (C–O–C), 1488, 1587, 1617 (C=C, C=N), 1708 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.70 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 6.28 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ); 7.24–7.30 (1H, м, H-6); 7.36–7.44 (2H, м, H Ar); 7.47–7.53 (2H, м, H Ar); 7.59 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-8); 7.63–7.66 (2H, м, H Ar); 7.78 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-5); 7.81 (1H, д,  $J = 15.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 166.8; 150.7; 150.3; 135.7; 134.0; 130.9; 128.5 (2C); 128.4 (2C); 128.1; 124.3; 123.7; 120.5; 116.7; 111.9; 110.6; 110.5; 51.0; 28.8. Найдено, %: C 72.40; H 5.09; N 12.78.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 72.49; H 5.17; N 12.68.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов, Т. С. Сердюк, А. Г. Сухов, *Биоорг. химия*, **37**, 836 (2011). [*Rus. J. Bioorg. Chem.*, **37**, 758 (2011).]
2. J. P. D. van Veldhoven, C. C. Blad, C. M. Artsen, C. Klopman, D. R. Wolfram, M. J. Abdelkadir, J. R. Lane, J. Brussee, A. P. Ijzerman, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **21**, 2736 (2011).
3. C. D. Haffner, J. M. Lenhard, A. B. Miller, D. L. McDougald, K. Dwornik, O. R. Ittoop, R. T. Gampe, Jr., H. E. Xu, S. Blanchard, V. G. Montana, T. G. Consler, R. K. Bledsoe, A. Ayscue, D. Croom, *J. Med. Chem.*, **47**, 2010 (2004).
4. R. Cincinelli, S. Dallavalle, R. Nannei, S. Carella, D. De Zani, L. Merlini, S. Penco, E. Garattini, G. Giannini, C. Pisano, L. Vesce, P. Carminati, V. Zuco, C. Zanchi, F. Zunino, *J. Med. Chem.*, **48**, 4931 (2005).
5. S. Hibi, Y. Okamoto, K. Tagami, H. Numata, N. Kobayashi, M. Shinoda, T. Kawahara, K. Harada, K. Miyamoto, I. Yamatsu, *J. Med. Chem.*, **39**, 3148 (1996).
6. D. S. Millan, R. H. Prager, C. Brand, P. H. Hart, *Tetrahedron*, **56**, 811 (2000).
7. G. Kavanagh, J. Crosby, M. Norval, *Br. J. Dermatol.*, **133**, 728 (1995).
8. S. D. Kumar, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **50B**, 1479 (2011).
9. Y. Akita, T. Noguchi, M. Sugimoto, A. Ohta, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1481 (1986).
10. J. Koubachi, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Synthesis*, 271 (2009).
11. А. М. Симонов, В. А. Анисимова, Л. Е. Грушина, *ХГС*, 838 (1970). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **6**, 778 (1970).]
12. В. А. Анисимова, Н. И. Авдюнина, А. М. Симонов, Г. В. Ковалев, Ю. Н. Симкина, *Хим.-фарм. журн.*, **12**, № 12, 40 (1978). [*Pharm. Chem. J.*, **12**, 1575 (1978).]

13. В. А. Анисимова, Л. И. Журкина, Н. К. Чуб, *ХГС*, 271 (1983). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **19**, 225 (1983).]
14. В. А. Анисимова, Т. Б. Корочина, Л. И. Журкина, *ХГС*, 1496 (1987). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **23**, 1195 (1987).]
15. А. М. Симонов, В. А. Анисимова, *ХГС*, 1102 (1968). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **4**, 801 (1968).]
16. А. М. Симонов, П. М. Кочергин, *ХГС*, 316 (1965). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **1**, 210 (1965).]

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт  
физической и органической химии  
Южного федерального университета,  
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: anis@ipoc.sfedu.ru

Поступило 10.05.2013