

Посвящается академику О. Н. Чупахину в связи с его 80-летием

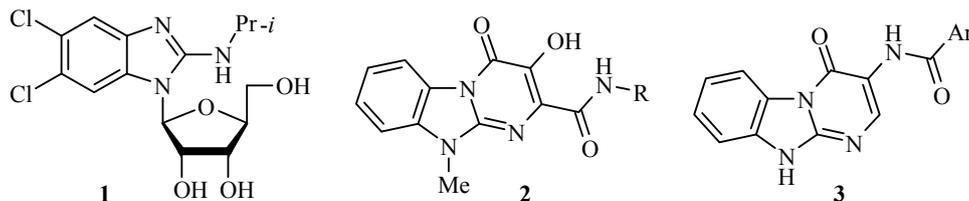
Е. Н. Уломский<sup>1\*</sup>, О. С. Ельцов<sup>1</sup>, С. С. Борисов<sup>1</sup>, К. В. Саватеев<sup>1</sup>,  
Е. К. Воинков<sup>1</sup>, В. В. Федотов<sup>1</sup>, В. Л. Русинов<sup>1</sup>

ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ  
2-МЕТИЛПИРИМИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-4(10*H*)-ОНЫ

Синтезирован ряд 3-галогенозамещённых пиримидобензимидазолонов, исследована реакция алкилирования полученных производных.

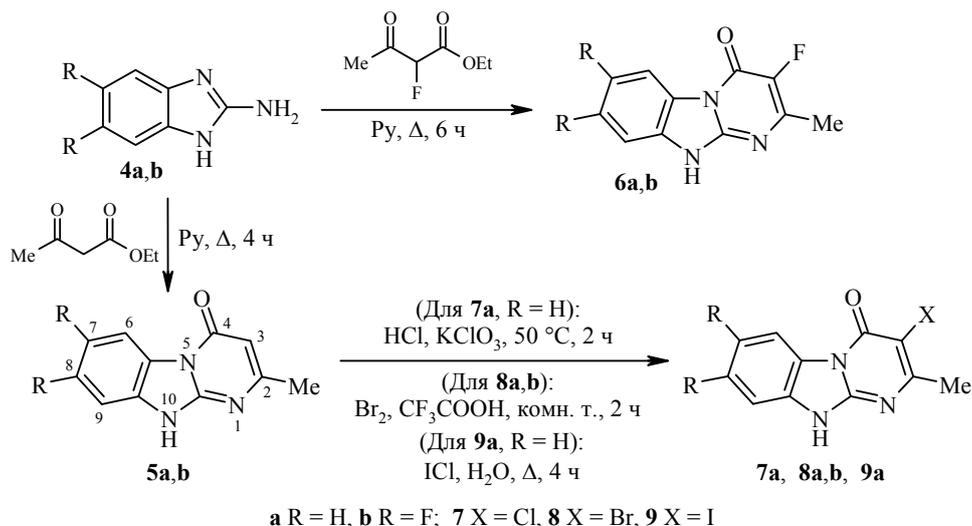
**Ключевые слова:** азолопиримидины, азотистые гетероциклы, пиримидо[1,2-*a*]-бензимидазол-4(10*H*)-он, алкилирование, галогенирование.

Аминобензимидазолы и их структурные аналоги принадлежат к важной группе соединений, многие представители которой проявляют широкий спектр биологической активности, включая противовирусное действие. Одним из лидеров среди противовирусных 2-аминобензимидазолов является марибавир (**1**) [1, 2].



Конденсированные трициклические производные аминобензимидазолов – пиримидобензимидазолы **2**, **3** – также проявляют высокую активность в отношении респираторно-синтициального вируса, вируса герпеса и ВИЧ [3, 4]. Биологическое действие галогенсодержащих бензимидазолов и пиримидобензимидазолов объясняют их способностью связываться с белками [5, 6] и ДНК [7], что неудивительно, учитывая очевидно близкое структурное сходство с хинолонами-4, которые во множестве примеров демонстрируют противомикробное и противовирусное действие, основанное на ингибировании ДНК-гиразы [8, 9]. Таким образом, галогенсодержащие 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны являются перспективной группой соединений, достойной повышенного внимания. В настоящей работе представлены результаты исследований по синтезу галогенсодержащих пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов и их алкилированию.

Известно, что при нагревании 2-аминобензимидазола (**4a**) с ацетоксусным эфиром в полифосфорной кислоте [10] или этаноле [11] образуется 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-он (**5a**). Нами установлено, что соединения **5a** и его дифторзамещённый аналог **5b** легко образуются при проведении этой реакции в кипящем пиридине с выходами выше 80%. Использование фторацетоацетата в реакции с 2-аминобензимидазолами **4a,b** в этих же условиях позволило получить 2-метил-3-фторпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны **6a,b** с выходами 78 и 71% соответственно.



Строение фторпроизводных **6a,b** было установлено на основании данных спектроскопии ЯМР и элементного анализа (табл. 1–3). В спектре ЯМР <sup>19</sup>F присутствует один резонансный пик, свидетельствующий о наличии атома фтора в молекулярной структуре **6a** ( $\delta$  –168.2 м. д., табл. 2), что вполне соответствует данным для спектров близких структурных аналогов – 6-фтор-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов ( $\delta$  –169 ÷ –170 м. д.) [12]. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C также подтверждают присутствие одного атома фтора в пиримидо-бензимидазолоне **6a**. Так, резонансные сигналы четырёх углеродных атомов пиримидинового фрагмента (C-2,3,4 и CH<sub>3</sub>) проявляются в спектре ЯМР <sup>13</sup>C в виде дублетов, обусловленных спин-спиновым взаимодействием с атомом фтора ( $\delta$ , м. д. / *J*, Гц соответственно: 126.2/26.0, 139.9/228.8, 151.9/28.1, 17.4/4.0, табл. 3). Кроме того, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигнал метильной группы представляет собой дублет ( $\delta$  2.30 м. д., *J* = 3.7 Гц, табл. 2), что также подтверждает присутствие атома фтора в пиримидиновом фрагменте.

Для синтеза других 3-галогенопроизводных 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов, содержащих в пиримидиновом цикле атомы хлора, брома и иода, были разработаны индивидуальные способы получения. Так, хлорпроизводное **7a** было получено с выходом 59% действием хлората калия в соляной кислоте на пиримидобензимидазолон **5a**. Описанный в литературе метод синтеза соединения **7a** конденсацией 2-аминобензимидазола (**4a**) с этил-2-хлорацетоацетатом в метаноле [13] вполне эффективен (препаративный выход составляет 88%), однако хлорацетоуксусный эфир способен вступать в побочные реакции алкилирования аминоазолов, потому предлагаемый нами метод представляется более общим для синтеза хлоразоло- [1,5-*a*]пиримидинов.

Синтез 3-бром-2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов **8a,b** осуществлён действием брома в трифторуксусной кислоте на пиримидо-бензимидазол-4(10*H*)-оны **5a,b**. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H бромпроизводных **8a,b** присутствуют один трёхпротонный синглет при 2.47–2.49 м. д. и мультиплеты при 7.34–8.38 м. д., соответствующие резонансу протонов метильной группы и бензольного фрагмента (табл. 2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения **8a** представлен резонансными сигналами атома углерода метильной группы при 25.9 м. д., а также сигналами десяти атомов углерода гетероциклической системы в области 89.7–161.3 м. д. (табл. 3).

## Физико-химические характеристики соединений 5–21

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>5a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	<u>66.29</u>	<u>4.60</u>	<u>21.11</u>	287–290	85
		66.32	4.55	21.09		
<b>5b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>56.15</u>	<u>2.95</u>	<u>17.82</u>	>300	88
		56.18	3.00	17.87		
<b>6a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>60.79</u>	<u>3.73</u>	<u>19.37</u>	>300	78
		60.83	3.71	19.35		
<b>6b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	<u>52.22</u>	<u>2.42</u>	<u>16.55</u>	>300	71
		52.18	2.39	16.60		
<b>7a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>56.60</u>	<u>3.41</u>	<u>17.97</u>	>300	59
		56.55	3.45	17.98		
<b>8a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>47.45</u>	<u>2.97</u>	<u>15.10</u>	>300	75
		47.51	2.90	15.11		
<b>8b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>42.13</u>	<u>1.99</u>	<u>13.44</u>	>300	72
		42.07	1.93	13.38		
<b>9a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> IN <sub>3</sub> O	<u>40.61</u>	<u>2.52</u>	<u>12.91</u>	>300	69
		40.64	2.48	12.92		
<b>10a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>3</sub> NaO	<u>55.28</u>	<u>2.97</u>	<u>17.50</u>	>300	92
		55.24	2.95	17.57		
<b>11a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>3</sub> NaO	<u>51.66</u>	<u>2.79</u>	<u>16.43</u>	>300	93
		51.68	2.76	16.44		
<b>12a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>3</sub> NaO	<u>44.00</u>	<u>2.40</u>	<u>13.98</u>	>300	91
		44.03	2.35	14.00		
<b>12b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>5</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> NaO	<u>39.36</u>	<u>1.57</u>	<u>12.57</u>	>300	94
		39.31	1.50	12.50		
<b>13a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> IN <sub>3</sub> NaO	<u>38.09</u>	<u>2.05</u>	<u>12.05</u>	>300	90
		38.07	2.03	12.11		
<b>14a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>62.38</u>	<u>4.32</u>	<u>18.15</u>	155–157	40
		62.33	4.36	18.17		
<b>15a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>58.13</u>	<u>4.11</u>	<u>17.00</u>	160–162	42
		58.19	4.07	16.97		
<b>16a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>49.29</u>	<u>3.43</u>	<u>14.45</u>	153–156	39
		49.34	3.45	14.38		
<b>16b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>43.99</u>	<u>2.52</u>	<u>12.88</u>	155–157	44
		43.93	2.46	12.81		
<b>17a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> IN <sub>3</sub> O	<u>42.46</u>	<u>3.03</u>	<u>12.37</u>	161–163	41
		42.50	2.97	12.39		
<b>18a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>62.43</u>	<u>4.34</u>	<u>18.23</u>	200–203	20
		62.33	4.36	18.17		
<b>19a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>58.22</u>	<u>4.16</u>	<u>17.09</u>	205–207	17
		58.19	4.07	16.97		
<b>20a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>49.37</u>	<u>3.49</u>	<u>14.48</u>	201–204	23
		49.34	3.45	14.38		
<b>20b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>44.01</u>	<u>2.55</u>	<u>12.92</u>	204–206	25
		43.93	2.46	12.81		
<b>21a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> IN <sub>3</sub> O	<u>42.56</u>	<u>3.06</u>	<u>12.44</u>	199–202	22
		42.50	2.97	12.39		

Т а б л и ц а 2

## Спектральные характеристики соединений 5–21

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)	Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
	C=O	N-H		
1	2	3	4	5
<b>5a</b>	1681	3077	2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.73 (1H, с, H-3); 7.26–7.30 (1H, м, H-7); 7.35–7.39 (1H, м, H-8); 7.46 (1H, д, $J = 8.0$ , H-9); 8.38 (1H, д, $J = 8.0$ , H-6)	
<b>5b</b>	1683	3078	2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.78 (1H, с, H-3); 7.63–7.68 (1H, м, H-9); 8.19–8.23 (1H, м, H-6); 12.83 (1H, уш. с, NH)	–140.4 (д, $J = 17.3$ ); –145.1 (д, $J = 21.9$ )
<b>6a</b>	1692	3052	2.30 (3H, д, $J = 3.7$ , CH <sub>3</sub> ); 7.28–7.32 (1H, м, H-9); 7.44–7.49 (2H, м, H-7,8); 8.37 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	–168.2
<b>6b</b>	1690	3052	2.36 (3H, д, $J = 3.6$ , CH <sub>3</sub> ); 7.45–7.49 (1H, м, H-9); 8.29–8.33 (1H, м, H-6)	–140.5 (д, $J = 17.3$ ); –145.1 (д, $J = 21.9$ ); –168.2 (с, F-3)
<b>7a</b>	1695	3100	2.43 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.34–7.39 (1H, м, H-9); 7.49–7.53 (2H, м, H-7,8); 8.38 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	
<b>8a</b>	1697	3106	2.47 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.34–7.38 (1H, м, H-9); 7.48–7.52 (2H, м, H-7,8); 8.38 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	
<b>8b</b>	1696	3105	2.49 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.47–7.51 (1H, м, H-9); 8.31–8.35 (1H, м, H-6)	–140.3 (д, $J = 17.3$ ); –145.0 (д, $J = 21.9$ )
<b>9a</b>	1704	3097	2.57 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.35–7.38 (1H, м, H-9); 7.48–7.52 (2H, м, H-7,8); 8.37 (1H, д, $J = 7.9$ , H-6)	
<b>10a</b>	1693	3053	2.30 (3H, д, $J = 3.7$ , CH <sub>3</sub> ); 7.28–7.32 (1H, м, H-9); 7.44–7.49 (2H, м, H-7,8); 8.37 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	–168.9
<b>11a</b>	1696	3103	2.42 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.31–7.35 (1H, м, H-9); 7.46–7.50 (2H, м, H-7,8); 8.39 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	
<b>12a</b>	1688	3105	2.48 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.95–7.00 (1H, м, H-9); 7.24–7.28 (1H, м, H-8); 7.43–7.47 (1H, м, H-7); 8.38 (1H, д, $J = 7.9$ , H-6)	
<b>12b</b>	1689	3101	2.48 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.47–7.51 (1H, м, H-9); 8.34–8.38 (1H, м, H-6)	–140.4 (д, $J = 17.3$ ); –145.0 (д, $J = 21.9$ )
<b>13a</b>	1690	3062	2.57 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.32–7.36 (1H, м, H-9); 7.47–7.51 (2H, уш. с, H-7,8); 8.37 (1H, д, $J = 8.0$ , H-6)	
<b>14a</b>	1693	–	2.45 (3H, д, $J = 3.7$ , 2-CH <sub>3</sub> ); 3.79 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> ); 7.39–7.43 (3H, м, H-7,8,9); 8.64 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	–167.4
<b>15a</b>	1694	–	2.58 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.82 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> ); 7.42–7.46 (3H, м, H-7,8,9); 8.65 (1H, д, $J = 8.1$ , H-6)	
<b>16a</b>	1693	–	2.62 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.81 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> ); 7.39–7.43 (3H, м, H-7,8,9); 8.62 (1H, д, $J = 8.0$ , H-6)	

1	2	3	4	5
<b>16b</b>	1694	–	2.62 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.77 (3H, c, 10-CH <sub>3</sub> ); 7.89–7.93 (1H, м, Н-9); 8.36–8.40 (1H, м, Н-6)	–141.4 (д, $J = 17.3$ ); –145.0 (д, $J = 21.9$ )
<b>17a</b>	1695	–	2.90 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.83 (3H, c, 10-CH <sub>3</sub> ); 7.40–7.44 (3H, м, Н-7,8,9); 8.61 (1H, д, $J = 8.1$ , Н-6)	
<b>18a</b>	1693	–	2.55 (3H, д, $J = 3.6$ , 2-CH <sub>3</sub> ); 3.93 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 7.55–7.59 (3H, м, Н-7,8,9); 8.52 (1H, д, $J = 7.9$ , Н-6)	–166.7
<b>19a</b>	1694	–	2.70 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 4.00 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 7.54–7.58 (3H, м, Н-7,8,9); 8.49 (1H, д, $J = 8.1$ , Н-6)	
<b>20a</b>	1693	–	2.76 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 4.03 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 7.52–7.56 (3H, м, Н-7,8,9); 8.78 (1H, д, $J = 8.0$ , Н-6)	
<b>20b</b>	1694	–	2.76 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.96 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 7.56–7.60 (1H, м, Н-9); 8.09–8.29 (1H, м, Н-6)	–140.4 (д, $J = 17.3$ ); –145.0 (д, $J = 21.9$ )
<b>21a</b>	1695	–	3.01 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.87 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 7.45–7.49 (3H, м, Н-7,8,9); 8.66 (1H, д, $J = 7.9$ , Н-6)	

Таблица 3

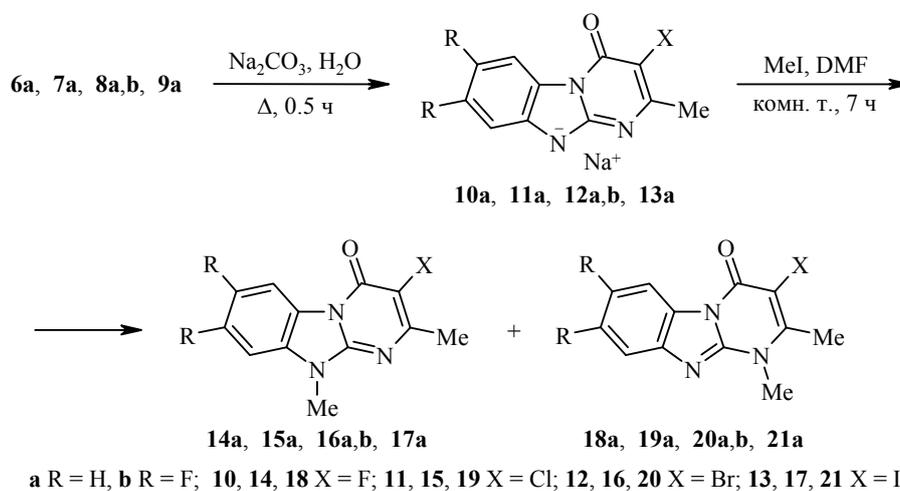
Спектры ЯМР <sup>13</sup>С соединений 6–21

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. ( $J$ , Гц)										
	C-2	C-3	C-4	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-9a	C-10a	2-CH <sub>3</sub>
<b>6a</b>	126.2 (д, $^2J = 26.0$ )	139.9 (д, $^1J = 228.8$ )	151.9 (д, $^2J = 28.1$ )	131.5	111.3	126.3	115.4	121.5	145.0	147.5	17.4 (д, $^3J = 4.0$ )
<b>6b</b>	125.7 (д, $^2J = 26.0$ )	139.2 (д, $^1J = 228.8$ )	152.1 (д, $^2J = 28.1$ )	131.5	111.3	124.2–128.1 (м)	114.2–116.4 (м)	119.5–120.9 (м)	143.6–147.2 (м)	147.5	17.4 (д, $^3J = 4.0$ )
<b>7a</b>	130.2	106.8	160.7	130.3	110.5	122.9	116.5	126.8	156.0	125.3	23.6
<b>8a</b>	129.2	89.7	161.3	128.2	114.7	123.6	117.8	115.3	156.7	142.8	25.9
<b>8b</b>	125.7	90.2	152.2 (д, $^2J = 28.1$ )	131.5	111.3	124.5–128.7 (м)	114.1–115.9 (м)	119.8–121.2 (м)	143.2–146.9 (м)	147.5	17.4 (д, $^3J = 4.0$ )
<b>9a</b>	132.2	112.4	164.8	126.7	100.0	122.0	116.0	112.3	157.0	149.0	29.7
<b>10a</b>	126.2 (д, $^2J = 26.0$ )	139.9 (д, $^1J = 228.8$ )	151.9 (д, $^2J = 28.1$ )	131.5	111.3	126.3	115.4	121.5	145.0	147.5	17.4 (д, $^3J = 4.0$ )

<b>11a</b>	127.1	147.0	159.6	131.3	111.5	121.9	115.5	125.8	155.0	126.4	22.7
<b>12a</b>	130.2	89.7	160.3	128.2	114.8	123.6	117.7	115.2	156.7	142.8	25.9
<b>12b</b>	125.7	90.8	152.2 (д, <sup>2</sup> J=28.1)	131.5	111.3	124.5–128.7 (м)	114.1–115.9 (м)	119.8–121.2 (м)	143.2–146.9 (м)	147.5	17.4 (д, <sup>3</sup> J=4.0)
<b>13a</b>	132.2	112.4	164.9	126.7	100.0	122.0	116.0	112.3	157.0	149.1	29.8
<b>14a</b>	125.0 (д, <sup>2</sup> J=26.0)	139.4 (д, <sup>1</sup> J=228.8)	152.0 (д, <sup>2</sup> J=28.1)	131.5	111.3	126.3	115.4	121.5	145.0	148.6	17.4 (д, <sup>3</sup> J=4.0)
<b>15a</b>	127.1	147.0	159.6	131.3	111.5	121.9	115.5	125.8	155.0	126.4	22.7
<b>16a</b>	130.2	89.7	160.3	128.2	114.8	123.6	117.7	115.2	156.7	142.8	25.9
<b>16b</b>	125.7	90.8	152.2 (д, <sup>2</sup> J=28.1)	131.5	111.3	123.9–127.7 (м)	114.5–116.8 (м)	119.2–121.1 (м)	143.4–147.1 (м)	147.5	17.4 (д, <sup>3</sup> J=4.0)
<b>17a</b>	132.2	112.8	164.9	126.7	100.0	122.0	116.0	112.3	157.0	149.1	29.8
<b>18a</b>	125.7 (д, <sup>2</sup> J=26.0)	138.2 (д, <sup>1</sup> J=228.8)	152.1 (д, <sup>2</sup> J=28.1)	131.5	111.3	126.3	115.4	121.5	145.0	147.2	17.4 (д, <sup>3</sup> J=4.0)
<b>19a</b>	127.1	146.9	159.6	131.3	111.5	121.9	115.5	125.8	155.0	126.4	22.7
<b>20a</b>	130.2	89.7	160.3	128.2	114.8	123.6	117.7	115.2	156.7	142.8	25.9
<b>20b</b>	125.7	90.8	152.2 (д, <sup>2</sup> J=28.1)	131.5	111.3	124.3–127.9 (м)	113.9–116.1 (м)	119.6–121.3 (м)	143.3–147.1 (м)	147.5	17.4 (д, <sup>3</sup> J=4.0)
<b>21a</b>	132.2	113.6	164.9	126.7	100.0	122.0	116.0	112.3	157.0	149.1	29.8

Наконец, синтез иодпроизводного **9a** был осуществлён с выходом 69% действием водного раствора иодохлора на пиримидобензимидазолон **5a**. Общей особенностью спектральной картины для галогенопроизводных **6–9** является увеличение значения химического сдвига сигнала метильной группы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  от фторпроизводного **6a** (2.30 м. д.) к иодпроизводному **9a** (2.57 м. д.).

Галогенопроизводные **6–9** проявляют свойства NH-кислот, образуя стабильные соли **10–13** при действии водных растворов карбоната натрия. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  натриевых солей **10–13** присутствует один трёхпротонный синглет при 2.30–2.57 м. д. (табл. 2). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  натриевых солей **10–13** наблюдается резонансный сигнал метильной группы при 17.4–29.8 м. д. и десять сигналов атомов углерода гетероциклической системы в области 89.7–164.9 м. д. (табл. 3). Таким образом, спектральные характеристики соединений **10–13** в целом совпадают со спектрами соответствующих 3-галоген-2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов **6–9**.



Следующим аспектом исследования галогенсодержащих пиримидобензимидазолов стало алкилирование солей **10–13**. Алкилирование NH-кислотных азолоазинов представляет интерес в качестве модельной реакции с точки зрения возможности получения неприродных нуклеозидов – структурных аналогов пуринов.

Литературные данные [14, 15] однозначно указывают на то, что алкилирование пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов протекает исключительно по имидазольному атому N-10. В отличие от описанных в литературе прецедентов, 3-галоген-2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-оны **10–13** реагируют с иодметаном в ДМФА с образованием двух региоизомеров **14–17** и **18–21**.

Во всех случаях преобладающими являются продукты алкилирования **14–17**, содержащие метильную группу при атоме N-10 (соотношение региоизомеров составляет 2:1, табл. 1). Алкилирование пиримидинового цикла, по-видимому, затруднено соседством метильной группы в положении 2. Примечательно, что природа галогена, расположенного в азиновом фрагменте, не оказывает влияние на соотношение продуктов N-алкилирования. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  обоих типов региоизомеров присутствует одинаковый набор сигналов, включающий два трёхпротонных синглета C- и N-метильной групп ( $\delta$  2.45–3.01 и 3.79–4.03 м. д. соответственно) и мультиплеты ароматических

протонов при 7.39–8.66 м. д. Основное различие спектральной картины 1,2- и 2,10-диметилпроизводных **14–17** и **18–21** заключается в характерном различии химического сдвига N-метильной группы. Для минорного изомера характерен более слабополюный химический сдвиг резонансного сигнала ( $\delta$  3.83–4.03 м. д.) в сравнении с основным продуктом реакции ( $\delta$  3.79–3.83 м. д.). Для однозначного определения положения N-метильной группы в исследуемой гетероциклической системе были использованы методы рентгеноструктурного анализа и двумерных спектров НМВС  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ . Так, основным продуктом метилирования натриевой соли 3-бром-2-метил-7,8-дифтор-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-она (**12b**) на основании данных РСА является 3-бром-2,10-диметил-7,8-дифтор-1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-он (**16b**) (рис. 1).

Для установления строения минорного продукта метилирования соединения **12b** был использован эксперимент НМВС  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  для обоих регио-изомеров. В спектрах ЯМР основного продукта метилирования **16b** резонансные сигналы групп N–CH<sub>3</sub> и C–CH<sub>3</sub> отличаются. Оказалось, что протоны обеих N- и C-метильных групп молекулы соединения **16b** вступают в гетероядерное взаимодействие с парой соседних четвертичных атомов углерода гетероциклической системы (рис. 2), однако для каждой из метильных групп эти пары разные (C-9a – C-10a и C-2 – C-3 соответственно). Это возможно лишь в случае соединения **16b**.

В свою очередь, в корреляционной картине минорного продукта метилирования наблюдаются кросс-пики обеих метильных групп с одним общим четвертичным атомом углерода C-2, что позволяет однозначно присвоить соединению структуру **20b**.

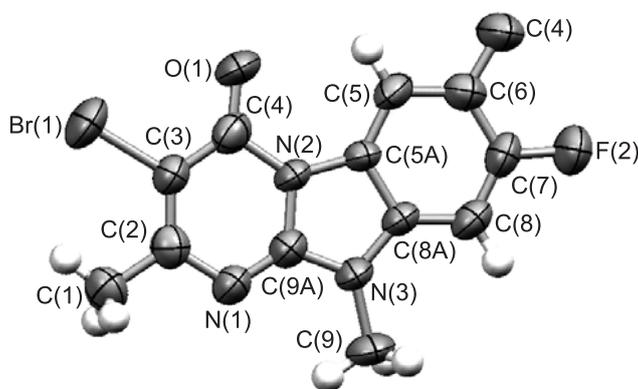


Рис. 1. Структура соединения **16b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

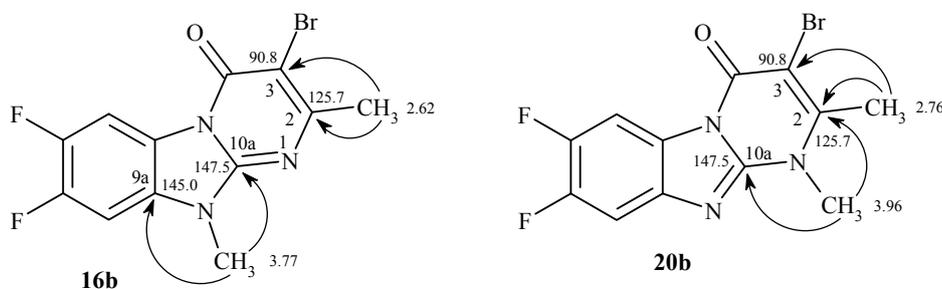


Рис. 2. Корреляции в спектрах НМВС  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  соединений **16b**, **20b**

На основании данных РСА и корреляционного спектра НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  однозначно установлено, что основными продуктами метилирования натриевых солей 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов **14–17** являются 2,10-диметилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-оны **14–17**, а минорными продуктами – 1,2-диметилзамещённые производные **18–21**.

Таким образом, разработаны методы синтеза галогенсодержащих 2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов, исследовано алкилирование их натриевых солей, установлено строение продуктов метилирования и отсутствие влияния природы галогена на соотношение региоизомеров.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400, 100 и 376 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренние стандарты ТМС (для ядер  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ ) и  $\text{CFCl}_3$  (для ядер  $^{19}\text{F}$ ). Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 CHN. Температуры плавления определены на приборе Staffordshire ST15 OSA. Контроль за ходом реакций осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент  $\text{EtOAc}$  или  $\text{CHCl}_3$ . Региоизомеры **14–17** и **18–21** разделены колоночной хроматографией на силикагеле Silica 60 (0.040–0.063 мм), элюент  $\text{CHCl}_3$ .

**2-Метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны 5a,b.** К раствору 0.01 моль 2-амино-1*H*-бензимидазола **4a,b** в 10 мл пиридина добавляют 1.26 мл (0.01 моль) ацетоуксусного эфира. Смесь доводят до кипения и кипятят в течение 4 ч (в процессе кипения начинает выпадать осадок). Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают  $\text{EtOH}$  и сушат на воздухе.

**2-Метил-3-фторпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны 6a,b.** К раствору 0.01 моль 2-амино-1*H*-бензимидазола **4a,b** в 10 мл пиридина добавляют 1.25 мл (0.01 моль) 2-фторацетоуксусного эфира. Смесь доводят до кипения и кипятят в течение 6 ч (в процессе кипения начинает выпадать осадок). Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**2-Метил-3-хлорпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-он (7a).** К суспензии 0.40 г (2.0 ммоль) соединения **5a** в 1.6 мл конц.  $\text{HCl}$ , нагретой до 50 °С, по каплям добавляют раствор 0.17 г (1.4 ммоль)  $\text{KClO}_3$  (реакция протекает очень бурно). Полученный раствор выдерживают при 50 °С в течение 2 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**3-Бром-2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны 8a,b.** К раствору 2 ммоль соединения **5a,b** в 5 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$  порциями добавляют раствор 0.1 мл (2 ммоль)  $\text{Br}_2$  в 2 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

**3-Иод-2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-он (9a).** К раствору 0.65 г (4 ммоль)  $\text{ICl}$  в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляют 0.40 г (2 ммоль) соединения **5a** и доводят полученный раствор до кипения. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

**Натриевые соли 3-галоген-2-метилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов 10a, 11a, 12a,b, 13a** (общая методика). К суспензии 2 ммоль соединения **6a, 7a, 8a,b, 9a** в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляют 5 мл 2 М раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь нагревают до кипения, кипятят 0.5 ч до образования гомогенного раствора, после чего охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

**3-Галоген-2,10-диметилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-оны 14a, 15a, 16a,b, 17a** и **3-галоген-1,2-диметилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(1*H*)-оны 18a, 19a, 20a,b, 21a** (общая методика). К раствору 3 ммоль соли **10a, 11a, 12a,b, 13a** в 10 мл ДМФА добавляют 0.37 мл (6 ммоль)  $\text{MeI}$ . Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 7 ч. Растворитель упаривают в глубоком вакууме при комнатной температуре, полученный остаток разделяют колоночной

хроматографией, выделяя следующие пары региоизомеров (в скобках указан  $R_f$  каждого изомера в  $\text{CHCl}_3$ ): **14a** (0.62) и **18a** (0.29), **15a** (0.61) и **19a** (0.31), **16a** (0.64) и **20a** (0.28), **16b** (0.63) и **20b** (0.30), **17a** (0.60) и **21a** (0.32).

**Рентгеноструктурный анализ соединения 16b** выполнен на монокристалльном рентгеновском дифрактометре Xcalibur 3 с CCD-детектором с использованием пакета программ SHELXL-97 [16], MoK $\alpha$ -излучение,  $\lambda$  0.71073, при 295(2) К. Размер кристалла 0.22  $\times$  0.16  $\times$  0.07 мм, триклинная система, пространственная группа  $P1$ , параметры элементарной ячейки:  $a$  7.312(2),  $b$  7.786(2),  $c$  10.689(3) Å;  $\alpha$  107.47(3),  $\beta$  92.08(2),  $\gamma$  103.74(2)°. Комплектность 97.0% ( $\theta \leq 26.37^\circ$ ). Собрано 7106 отражений, из них независимых 2214 ( $R_{\text{int}}$  0.1058), 1083 с  $I > 2\sigma(I)$ . Структура расшифрована прямым методом в изотропном приближении и уточнена в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник" в изотропном приближении. Поправка на поглощение введена эмпирически методом мультисканирования,  $\mu$  3.692  $\text{mm}^{-1}$ . Окончательное значение параметров расхождености  $R_1$  0.0468,  $wR_2$  0.0963 (для отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ) при факторе добротности  $S$  1.004. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.387 и  $-0.882 \text{ e} \cdot \text{Å}^{-3}$ .

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 13-0300867 А) и в рамках государственного задания Минобрнауки РФ.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. K. Swan, W. B. Smith, T. C. Marbury, M. Schumacher, C. Dougherty, B. A. Mico, S. A. Villano, *J. Clin. Pharmacol.*, **47**, 209 (2007).
2. S. Chou, G. I. Marousek, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 3470 (2006).
3. E. D. Jones, N. Vandegraff, G. Le, N. Choi, W. Issa, K. MacFarlane, N. Thienthong, L. J. Winfield, J. A. V. Coates, L. Lu, X. Li, X. Feng, C. Yu, D. I. Rhodes, J. J. Deadman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 5913 (2010).
4. T. Chiba, S. Shigeta, Y. Numazaki, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1081 (1995).
5. R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.*, **56**, 1363 (2013).
6. M. Di Braccio, G. Grossi, M. G. Signorello, G. Leoncini, E. Cichero, P. Fossa, S. Alfei, G. Damonte, *Eur. J. Med. Chem.*, **62**, 564 (2013).
7. A. Da Settimo, G. Primofiore, F. Da Settimo, A. M. Marini, S. Taliani, S. Salerno, L. Dalla Via, *J. Heterocycl. Chem.*, **40**, 1091 (2003).
8. M. Witvrouw, D. Daelemans, C. Pannecouque, J. Neyts, G. Andrei, R. Snoeck, A. M. Vandamme, J. Balzarini, J. Desmyter, M. Baba, E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, **9**, 403 (1998).
9. E. Filippini, G. Cruciani, O. Tabarrini, V. Cecchetti, A. Fravolini, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **15**, 203 (2001).
10. I. Hermecz, Á. Horváth, L. Vasvári-Debreczy, Z. Mészáros, *Synthesis*, 152 (1984).
11. H. Ogura, M. Kawano, T. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2019 (1973).
12. Е. Н. Уломский, Н. Р. Медведева, А. В. Щепочкин, О. С. Ельцов, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Э. Г. Деева, О. И. Киселев, *ХТС*, 1411 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1164 (2011).]
13. H. Bohme, K. H. Weisel, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **309**, 959 (1976).
14. S. M. Sirko, N. Yu. Gorobets, V. I. Musatov, S. M. Desenko, *Molecules*, **14**, 5223 (2009).
15. K. B. Puttaraju, K. Shivashankar, Chandra, M. Mahendra, V. P. Rasal, P. N. Venkata Vivek, K. Rai, M. Beebina Chanu, *Eur. J. Med. Chem.*, **69**, 316 (2013).
16. <http://shelx.uni-ac.gwdg.de/SHELX/download.php>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия  
e-mail: ulomsky@yandex.ru

Поступило 8.04.2014