

В. В. Липсон, В. Д. Орлов<sup>а</sup>, С. М. Десенко<sup>а,б</sup>, С. В. Шишкина<sup>б</sup>,  
О. В. Шишкин<sup>б</sup>, М. Г. Широбокова

### 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО[1,2-*a*]- БЕНЗИМИДАЗОЛ-2- И -4-ОНЫ

Изучено взаимодействие 2-аминобензимидазола с эфирами замещенных коричных кислот и арилиденпроизводными кислоты Мельдрума, установлена направленность формирования тетрагидрооксопиримидинового цикла. Проведено рентгеноструктурное исследование 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-она.

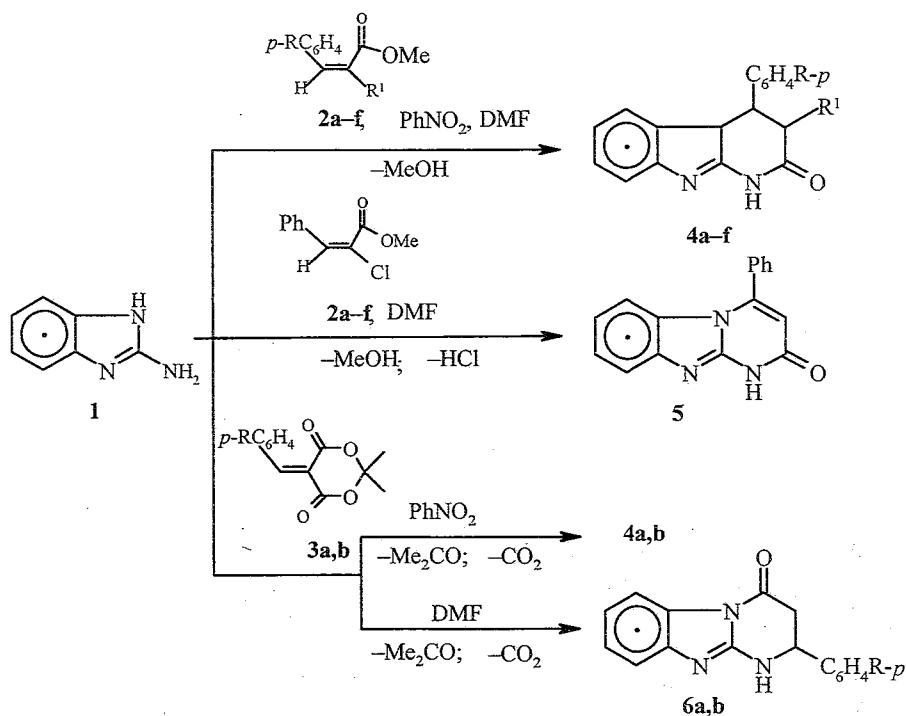
**Ключевые слова:** 2-аминобензимидазол, арилиденпроизводные кислоты Мельдрума, частично гидрированные пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы, эфиры замещенных коричных кислот, рентгеноструктурное исследование, циклоконденсация.

Среди частично гидрированных азолопиримидинов с узловым атомом азота соответствующие пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы наименее изучены. В то же время это оригинальные объекты для фармакологических исследований [1, 2] и удобные модели для анализа стабильности и конформационных особенностей аннелированных ди- и тетрагидрогетероароматических систем [3, 4].

Конденсацией 2-аминобензимидазола (1) с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами и гидрохлоридами оснований Манниха нами были получены разнообразные арилзамещенные 1,4(3,4)-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы [2, 3]. Стремясь расширить круг реагентов, используемых в синтезе частично гидрированных азолопиримидинов, мы исследовали конденсацию эфиров замещенных коричных кислот 2а–g и арилиденпроизводных кислоты Мельдрума 3а,b с амином 1 в различных условиях.

Оказалось, что при кипячении эквимолярных количеств амина 1 как с эфирами 2а–f, так и с арилиденпроизводными кислоты Мельдрума 3а,b в нитробензоле образуются 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-2-оны (4а–f). Те же продукты 4а–f получены при проведении конденсации между амином 1 и эфирами 2а–f в ДМФА. В случае эфира  $\alpha$ -хлоркоричной кислоты 2g имеет место дополнительное отщепление HCl и образование соединения 5.

В ИК спектрах соединений 4а–f и 5 (табл. 1) имеются полосы, характерные для амидного фрагмента  $\nu_{\text{N-H}}$  (3250–3050  $\text{cm}^{-1}$ ) и  $\nu_{\text{C=O}}$  (1700–1684  $\text{cm}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  веществ 4а,d идентифицируются сигналы арильных протонов, группы NH и системы АВХ протонов фрагмента –CH–CH<sub>2</sub>– пиримидинового кольца (табл. 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 5 содержит уширенный синглет группы NH, мультиплет



2, 4, 6a,e,f R = H, b R = NO<sub>2</sub>, c R = OMe, d R = F; a-d R<sup>1</sup> = H, e R<sup>1</sup> = Me, f R<sup>1</sup> = Ph

арильных протонов и синглет протона, находящегося в положении 3 пиримидинового кольца. Низкопольное (11.5–12.7 м. д.) положение сигнала группы NH в спектрах соединений 4, 5 типично для азолопиримидонов, содержащих фрагмент NH—C=O [6], и указывает на то, что направленность реакции формирования пиримидинового цикла соответствует ацилированию с участием аминогруппы, а не эндоциклического реакционного центра.

При осуществлении реакции между арилидензамещенными кислотами Мельдрума  $3a,b$  и амином 1 в ДМФА получены продукты  $6a,b$ , не отличающиеся от 2-оксипроизводных  $4a,b$  ни содержанием азота, ни молекулярной массой (см. табл. 1), но имеющие иные температуры плавления и спектральные характеристики. В ИК спектрах соединений  $6a,b$  полоса  $\nu_{\text{C=O}}$  смещена к  $1732 \text{ см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал группы NH сдвинут по сравнению с таковым у соединений  $4g,d$  на 3 м. д. в область более сильного поля, что свидетельствует об изменении взаимного расположения групп NH и C=O. Изменяется и характер расщепления сигналов протонов фрагмента  $\text{CH—CH}_2$ : он соответствует системе  $A_2X$ , а не  $ABX$  (табл. 2). На основании приведенных данных веществам  $6a,b$  приписано строение 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов, подтвержденное результатами рентгеноструктурного исследования соединения  $6a$ .

По данным РСА (рис., табл. 3), тетрагидропиримидиновый цикл в соединении  $6a$  находится в конформации софы. Отклонение атома  $\text{C}_{(7)}$  от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет  $0.57 \text{ \AA}$ .

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С*	ИК спектр (KBr), ν, см <sup>-1</sup>	$\frac{[M+H]}{[M-H]}$	Выход, %
4a	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	<u>16.02</u> 15.97	289—291* <sup>2</sup>	3056—2650, 1684, 1636, 1588	<u>264</u> 262	61, (48)* <sup>3</sup>
4b	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>18.03</u> 18.18	260—261	3250—2700, 1684, 1584, 1352		57 (54)* <sup>3</sup>
4c	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>14.20</u> 14.33	243—245	3048—2650, 1696, 1632, 1580		56
4d	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>14.90</u> 14.95	242—244	3100—2600, 1700, 1636, 1588		67
4e	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>14.95</u> 15.16	255 (разл.)	3060—2736, 1688, 1640, 1588		50
4f	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>12.40</u> 12.39	250—251	3056—2650, 1692, 1636, 1588		52
5	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	<u>16.12</u> 16.09	278—279	3080, 2900—2500, 1684, 1656, 1580		58
6a	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	<u>16.03</u> 15.97	297—299	3100—2900, 1732, 1648, 1592	<u>264</u> 262	63
6b	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>18.10</u> 18.18	>300	3100—3916, 1732, 1648, 1524	<u>309</u> 307	60

\* Соединения 4a—f, 6a, b перекристаллизованы из смеси ДМФА—пропанол-2, соединение 5 — из пропанола-2.

\*<sup>2</sup> 289—290 [5].

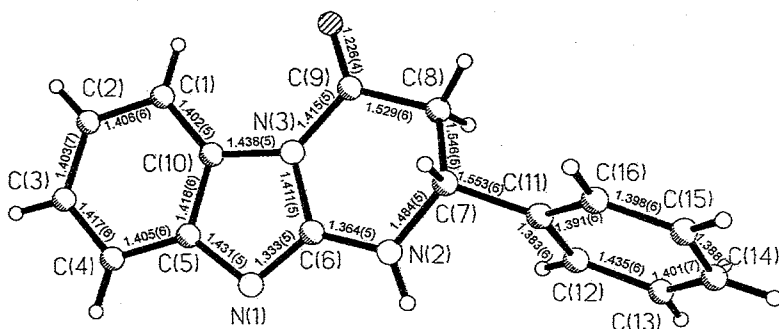
\*<sup>3</sup> По методике Б.

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  для синтезированных соединений в ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д., КССВ ( $J$ ), Гц

Соединение	NH (1H, уш. с)	$\text{H}_{\text{аром}}$ , М	CH( $\text{H}_X$ )	CH <sub>2</sub> ( $\text{H}_A$ , $\text{H}_B$ )
4a	11.7	7.0—7.3 (9H)	5.95 (1H, д. д., $J_{\text{AX}} = 7.1$ , $J_{\text{BX}} = 3.5$ )	3.50 (1H, д. д.) 2.90 (1H, д. д., $J_{\text{AB}} = -16.0$ )
4b	11.8	7.1—8.2 (8H)	6.16 (1H, д. д., $J_{\text{AX}} = 7.3$ $J_{\text{BX}} = 3.0$ )	3.62 (1H, д. д.) 3.04 (1H, $J_{\text{AB}} = -16.4$ )
4c*	11.7	6.9—7.4 (8H)	5.84 (1H, д. д., $J_{\text{AX}} = 7.0$ $J_{\text{BX}} = 3.6$ )	3.43 (1H, д. д.) 2.88 (1H, $J_{\text{AB}} = -16.5$ )
4d	11.5	7.0—7.5 (8H)	5.91 (1H, д. д., $J_{\text{AX}} = 7.1$ $J_{\text{BX}} = 3.4$ )	3.47 (1H, д. д.) 2.91 (1H, $J_{\text{AB}} = -16.5$ )
4e* <sup>2</sup>	11.7	6.6—7.5 (9H)	5.54 (1H, д., $J_{\text{AB}} = 5.0$ )	3.12 (1H, м)
4f	12.0	6.9—7.5 (14H)	6.09 (1H, д., $J_{\text{AB}} = 4.0$ )	4.41 (1H, д)
5	12.7	6.9—7.7 (9H)	5.92 (1H, с)	—
6a	8.6	7.0—7.9 (9H)	5.02 (1H, т., $J = 7.4$ )	3.12 (2H, д)
6b	8.8	6.95—8.35 (8H)	5.20 (1H, т., $J = 6.6$ )	3.17 (2H, д)

\* Сигнал протонов группы  $\text{OCH}_3$  : 3.69 (3H, с).\*<sup>2</sup> Сигнал протонов группы  $\text{CH}_3$  : 1.23 (3H, д.,  $J = 7.5$  Гц).

Фенильный заместитель имеет экваториальную ориентацию (торсионный угол  $C_{(11)}-C_{(7)}-C_{(8)}-C_{(9)}$   $168.0(4)^\circ$ ). Связь  $C_{(7)}-C_{(11)}$  ( $1.553(6)$  Å) несколько удлинена по сравнению со средним значением  $1.513$  Å [7].



Строение молекулы 7a (без атомов водорода) с длинами связей (Å)

Таблица 3

Координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) неводородных атомов в молекуле 7a

АТОМ	x	y	z	$U_{eq}$
O(1)	3026(2)	5523(6)	2148(2)	67(1)
N(1)	1438(2)	-324(6)	491(2)	51(1)
N(2)	270(2)	2228(6)	856(2)	51(1)
N(3)	2168(2)	2766(6)	1268(2)	47(1)
C(1)	4132(3)	2029(10)	1386(3)	64(1)
C(2)	4751(3)	466(10)	1136(2)	73(2)
C(3)	4302(3)	-1431(10)	662(2)	70(2)
C(4)	3196(3)	-1859(9)	419(2)	64(1)
C(5)	2563(3)	-318(8)	664(2)	47(1)
C(6)	1242(3)	1530(8)	854(2)	42(1)
C(7)	149(3)	4650(8)	1116(2)	55(1)
C(8)	1103(3)	5223(8)	1817(2)	53(1)
C(9)	2187(3)	4611(7)	1770(2)	49(1)
C(10)	3038(3)	1589(8)	1139(2)	47(1)
C(11)	-920(3)	4818(8)	1259(2)	47(1)
C(12)	-1231(4)	3108(10)	1656(3)	70(2)
C(13)	-2230(4)	3259(10)	1770(3)	72(2)
C(14)	-2882(4)	5208(11)	1471(3)	76(2)
C(15)	-2577(4)	6939(10)	1074(3)	78(2)
C(16)	-1597(4)	6718(9)	975(3)	64(1)

В кристалле молекулы **6a** образуют centrosymmetric димеры за счет очень слабой межмолекулярной водородной связи  $N_{(2)}-H_{(2N)}\dots N_{(1)}$  ( $-x, -y, -z$ );  $H\dots N$  2.37 Å,  $N-H\dots N$  132°.

Таким образом, взаимодействие 2-аминобензимидазола с арилиден-производными кислоты Мельдрума **6a,d** в нитробензоле и ДМФА протекает в разных направлениях и приводит к 2- либо 4-оксопроизводным тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола. Аналогичная зависимость направления конденсации от ее условий наблюдалась в реакции соединения **3a** с 3-амино-1,2,4-триазолом [8].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы 1,2,3,4-тетрагидро-2-фенилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-она моноклинные,  $C_{16}H_{13}N_3O$ :  $a = 13.427(4)$ ,  $b = 5.641(2)$ ,  $c = 19.295(6)$  Å,  $\beta = 110.01^\circ$ ,  $V = 1373.2(8)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 263.29$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.274$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.083$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 552$ , параметры элементарной ячейки и интенсивности 2319 отражений (2223 независимых  $R_{\text{int}} = 0.05$ ) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK $\alpha$ , графитовый монохроматор,  $2\theta/2\theta$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS [9]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с фиксированными  $U_{\text{изо}} = 1.2U_{\text{эке}}$  неводородного атома, связанного с данным водородом. Уточнение по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 2535 отражениям проведено до  $wR_2 = 0.178$  по 2223 отражениям ( $R_1 = 0.071$  по 1061 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.942$ ). Координаты атомов приведены в табл. 3.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord M-82 для таблеток КВг, спектры ЯМР <sup>1</sup>H — на спектрометре Bruker AM-300 и Bruker AM-100 для растворов в ДМСO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре MSBC SELMI (источник 10 мкС <sup>252</sup>Cf) для положительных и отрицательных ионов при ускоряющем напряжении ±20 кВ. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент этилацетат—бензол—метанол, 2 : 2 : 1.

**4-Фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-2-он (4a).** Раствор 0.32 г (2 ммоль) метилового эфира коричной кислоты **2a** и 0.36 г (2 ммоль) 2-аминобензимидазола **1** в 1 мл ДМФА кипятят 5 мин до образования кристаллического осадка, охлаждают, смешивают с 5 мл пропанола-2 и отфильтровывают 0.32 г соединения **4a** (из смеси ДМФА—пропанол-2).

Аналогично из амина **1** и эфиров получают соединения **4b—f**.

Б. Смесь 2.32 г (0.01 моль) 5-бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона **3a** и 1.33 г (0.01 моль) амина **1** в 2 мл нитробензола кипятят 1 ч. Охлаждают, добавляют 5 мл метанола, осадок продукта отделяют фильтрованием. Получают 1.26 г соединения **4a**.

Аналогично из амина **1** и диона **2b** получают соединения **4b**.

**4-Фенил-1,2-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-2-он (5).** Раствор 0.39 г (2 ммоль) метилового эфира α-хлоркоричной кислоты **2g** и 0.36 г (2 ммоль) амина **1** в 1 мл ДМФА кипятят 15 мин, охлаждают, смешивают с 5 мл пропанола-2 и отфильтровывают 0.3 г соединения **5**.

**2-Фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-он (6a).** Смесь 2.32 г (0.01 моль) диона **3a** и 1.33 г (0.01 моль) амина **1** в 2 мл ДМФА кипятят 10 мин. Охлаждают, добавляют 10 мл пропанола-2, осадок отделяют фильтрованием. Получают 1.66 г продукта **6a**.

Аналогично из амина **1** и диона **3b** получают соединения **6b**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Szarvasi, D. Festal, M. Grand, J. C. Depin, T. N. Luong, *Eur. J. Med. Chem.Chim. Ther.*, **16**, 327 (1981).
2. В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Е. Н. Рындина, А. В. Чувурин, Н. И. Горбенко, А. А. Кириченко, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 14 (1994).
3. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, Х. Эстрада, *ХТС*, 1215 (1991).
4. Dalal Abou El Ella, E. Gobnitzer, W. Wendelin, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 373 (1996).
5. А. А. Шаженов, Ч. Ш. Кадыров, *ХТС*, 1389 (1977).
6. S. M. Desenko, V. V. Lipson, O. V. Shishkin, S. A. Komykhov, V. D. Orlov, E. E. Lakin, V. P. Kuznetsov, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 205 (1999).
7. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure correlation*, VCH, Weinheim, 1994, **2**, 741.
8. В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Т. М. Карножицкая, М. Г. Широбокова, *ХТС*, 664 (1999).
9. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS . PC Version*. A sistem of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data . Rev. 5.02.1994.

Украинский НИИ фармакотерапии  
эндокринных заболеваний,  
Харьков 61002, Украина

Поступило в редакцию 13.07.99

<sup>a</sup>Харьковский национальный университет  
им. В. Н. Каразина,  
Харьков 61077, Украина

<sup>b</sup>НТК "Институт Монокристаллов",  
Харьков 61001, Украина