

П. М. Кочергин^а, И. А. Мазур, Г. К. Рогульченко,
Е. В. Александрова, Б. Е. Мандриченко

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

101*. СИНТЕЗ 2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНА
ИЗ 2-АМИНОПИРИМИДИНА

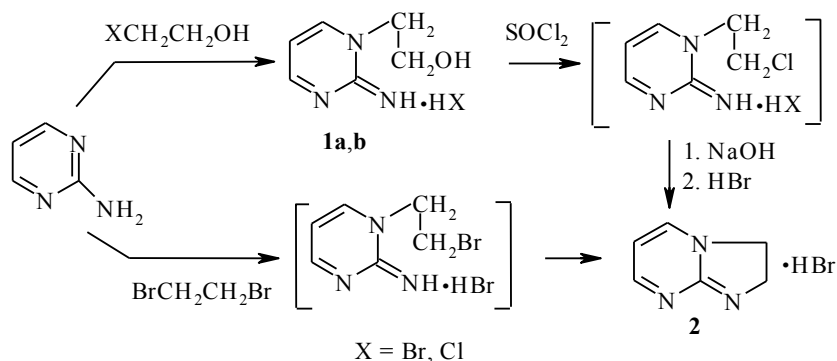
Разработано два новых препаративных метода получения 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидина из 2-аминопиримидина – реакцией с 1,2-дибромэтаном и реакцией с этиленхлор(бром)гидрином, последующей обработкой 1-β-гидроксиэтил-2-имино-1,2-дигидропиримидина тионилхлоридом и циклизацией промежуточного 1-β-хлорэтил-2-имино-1,2-дигидропиримидина под действием едкого натра.

Ключевые слова: 2-аминопиримидин, 1,2-дибромэтан, дигидроимидазопиримидин, имидазол, этиленхлор(бром)гидрины, циклизация.

Известен синтез 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидина [2] и его некоторых замещенных в пиримидиновой части молекулы [3, 4] из 2-метилмеркаптопиримидина [2] и 2-хлорпиримидина и его C-замещенных. Недостатком этих методов синтеза имидазолинопиримидина и его производных является трудная доступность исходных веществ, а также необходимость проведения реакции при высокой температуре (180 °С при применении 2-метилмеркаптопиримидина) [2].

Мы разработали два более простых метода получения 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидина, основанные на использовании доступного 2-аминопиримидина – полупродукта производства сульфаниламидного препарата сульфадиазина.

По первому из этих методов 2-аминопиримидин нагревают с этиленхлоргидрином или этиленбромгидрином в органическом растворителе, при этом получают гидрохлорид или гидробромид 1-β-гидроксиэтил-2-имино-1,2-дигидропиримидина **1a,b**.



* Сообщение 100 см. [1].

Соединения **1a,b** при обработке тионилхлоридом превращаются в 1-β-хлорэтил-2-имино-1,2-дигидропиримидин. Последний без выделения в чистом виде нагревают с едким натром в этаноле. При этом происходит отщепление молекулы хлористого водорода с образованием 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидина (**2**), выделенного в виде гидробромида (выход 93%). Ранее соединение **2** было описано в виде гидрохлорида [2].

Еще более простым одностадийным методом синтеза бициклического соединения **2** является реакция 2-аминопиримидина с 1,2-дибромэтаном при нагревании в смеси ДМФА–бутанол. Выход соединения **2** 90%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Индивидуальность полученных соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода или в УФ свете.

Гидрохлорид 1-β-гидроксиэтил-2-имино-1,2-дигидропиримидина (1a). Раствор 1.9 г (0.02 моль) 2-аминопиримидина и 3.2 г (0.04 моль) этиленхлоргидрина в 8 мл безводного толуола кипятят 8 ч. Растворитель декантируют, остаток растирают с ацетоном, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 2.7 г (77 %) соединения **1a**. Бесцветные кристаллы с т. пл. 178–180 °С (с разл., из этанола). Найдено, %: С 41.30; Н 5.50; Cl 19.80; N 23.90. C₆H₉N₃O·HCl. Вычислено, %: С 41.00; Н 5.70; Cl 20.20; N 23.90.

Гидробромид 1-β-гидроксиэтил-2-иминодигидропиримидина (1b). Раствор 9.5 г (0.1 моль) 2-аминопиримидина и 9.0 г (0.11 моль) этиленбромгидрина в смеси 40 мл бутанола и 10 мл ДМФА кипятят 9 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 17.6 г (80%) соединения **1b**. Бесцветные кристаллы с т. пл. 183–185 °С (с разл., из пропанола-2). Найдено, %: С 35.20; Н 5.10; Br 39.40; N 20.80. C₆H₉N₃O·HBr. Вычислено, %: С 35.30; Н 5.10; Br 39.20; N 20.60.

Гидробромид 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидина (2). А. К 0.01 моль соединения **1a** или **1b** осторожно добавляют 8–10 мл тионилхлорида. Смесь кипятят 2 ч, тионилхлорид отгоняют в вакууме досуха, к остатку добавляют 40 мл 10% спиртового раствора едкого натра и кипятят 2 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток извлекают ацетоном при нагревании (2 × 20 мл), раствор фильтруют, добавляют 1 мл 42–46% бромистоводородной кислоты. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 2.0 г (93%) соединения **2**. Бесцветные призмы с т. пл. 281–283 °С (с разл., из бутанола). Найдено, %: С 38.90; Н 3.80; Br 37.20; N 19.30. C₆H₇N₃·HBr. Вычислено, %: С 39.30; Н 3.80; Br 37.30; N 19.60.

Б. Раствор 2.9 г (0.03 моль) 2-аминопиримидина и 16.9 г (0.09 моль) 1,2-дибромэтана в смеси 5 мл ДМФА и 15 мл бутанола кипятят 6 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 5.8 г (90%) соединения **2** с т. пл. 281–283 °С (с разл., из бутанола). Проба смешения с образцом соединения **2**, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кочергин, И. А. Мазур, Г. К. Рогульченко, Е. В. Александрова, Б. Е. Мандриченко, *ХГС*, 1674 (2000).
2. W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.*, 2778 (1965).
3. J. Clark, T. Ramsden, *J. Chem. Soc. (C)*, 675 (1971).
4. J. Clark, T. Ramsden, *J. Chem. Soc. (C)*, 679 (1971).

*а*Центр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 13.04.99

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье 330074, Украина