

А. В. Борисов^{1,2*}, А. А. Толмачев¹, О. А. Завада³,
И. А. Журавель³, С. Н. Коваленко³

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРАЗИНА И ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНА

Рассмотрены синтетические подходы к построению бициклических систем, содержащих ядро имидазола. Изучены методы получения производных имидазо[1,2-*a*]-пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина, разработаны методы их каталитического гидрирования. Впервые обнаружено частичное восстановление имидазольного цикла при гидрировании производных имидазо[1,2-*a*]пиримидинов.

Ключевые слова: 2-аминоимидазол, имидазо[1,2-*a*]пиразины, имидазо[1,2-*a*]пиримидины, каталитическое гидрирование.

Одним из приоритетных направлений современной медицинской химии является целенаправленный синтез нового поколения биологически активных соединений, в которых успешно сочетаются высокая эффективность и низкая токсичность.

Учитывая широкий спектр биологического действия производных имидазола, пиразина и пиримидина [1–6], актуальной задачей становится синтез новых конденсированных гетероциклов на их основе. На сегодня наиболее изучены химия и свойства *N*-алкилированных и функционализированных по положению 2 имидазолов и значительно меньше внимания уделено конденсированным двухъядерным структурам, содержащим цикл имидазола. Перспективными в этом плане, на наш взгляд, могут быть имидазо[1,2-*a*]пиразины, которые можно рассматривать как производные 2-аминометилимидазола с жёстко фиксированным заместителем, и имидазо[1,2-*a*]пиримидины – аналоги 2-аминоимидазола. Учитывая фармакологическую перспективность таких аннелированных гетероциклов, поиск новых подходов к их синтезу, расширение арсенала доступных методов и реагентов их химической модификации остаются актуальными и практически значимыми.

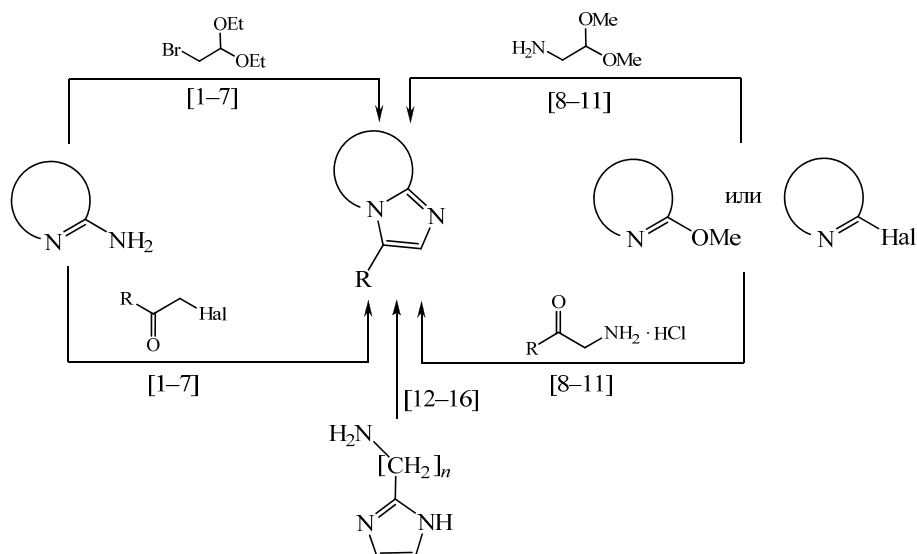
В нашей работе рассмотрены способы получения аннелированных производных имидазодиазинов и реакции их восстановления.

Существует несколько направлений синтеза таких аннелированных производных с использованием в качестве исходных реагентов 2-функционализированных азинов или 2-аминоалкилимидазолов.

Оптимальным путём решения поставленной задачи, на наш взгляд, является использование реакции соответствующих 2-аминодиазинов с α -галогенкарбонильными соединениями или их ацеталями [1–7], что связано с доступностью и относительной дешевизной исходных реагентов.

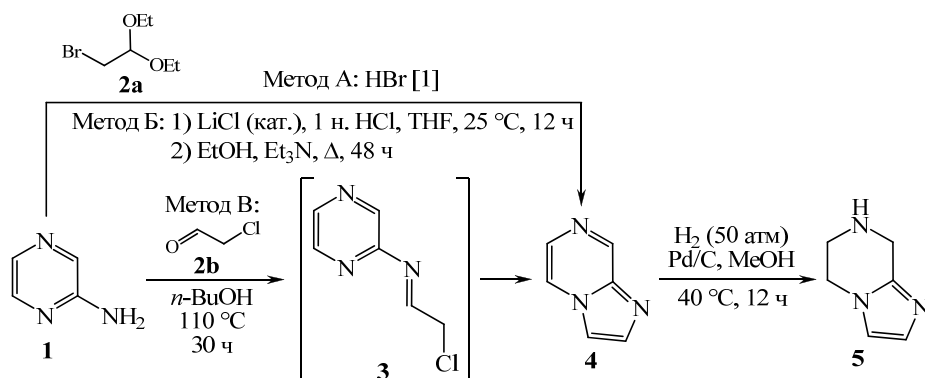
Второй способ, заключающийся во взаимодействии 2-алкоксидиазинов или 2-галогендиазинов с соответствующими аминометилкарбонильными соединениями или их ацеталями [8–11], имеет ряд недостатков, ограничивающих его применение. К таким факторам, например, относятся трудоёмкость получения исходных метоксипроизводных диазинов, образование

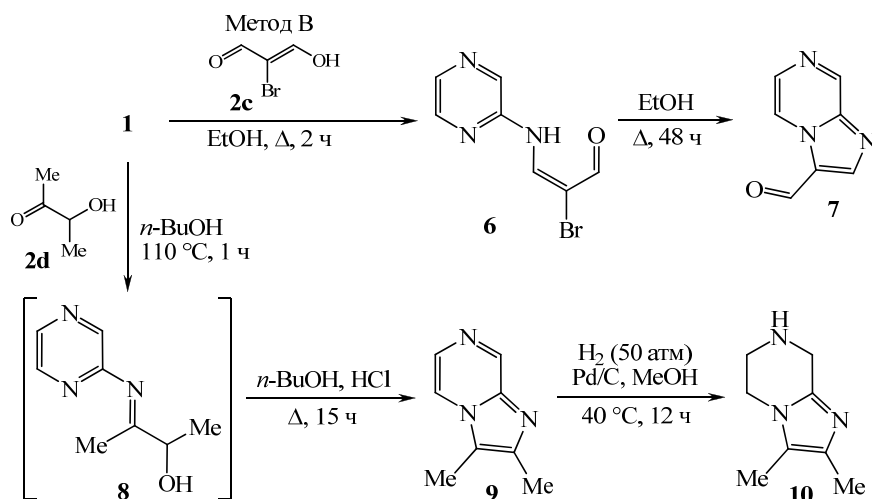
побочных продуктов при снятии ацетальной защиты. Использование в реакции гидроклоридов аминокетонов также сопровождается образованием побочных продуктов самоконденсации – симметричных 2,5-дизамещённых пиразинов, что снижает выходы целевых продуктов.



Третий путь – формирование диазинового цикла на основе 2-аминоалкилпроизводных имидазола, как правило, идёт с лучшими выходами, но синтез исходных полупродуктов достаточно трудоёмок [12–16].

Для синтеза имидазо[1,2-*a*]пиразинов нами реализована стратегия с использованием реакции 2-аминопиразина (**1**) с α -галогенкарбонильными соединениями и их ацетальми. Взаимодействие соединения **1** с диэтил-ацеталем бромуксусного альдегида (**2a**) протекает через стадию образования четвертичной соли, которая при последующей обработке концентрированной HBr циклизуется в продукт **4** (метод А) [1]. Выход соединения **4** составляет всего 10%, очевидно, вследствие разрушения пиразинового цикла минеральными кислотами. Таким образом, наиболее эффективным способом повышения выхода продукта реакции, на наш взгляд, является активирование карбонильной группы путём снятия ацетальной защиты с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты в ТГФ в присутствии хлорида лития (метод Б, выход 47%).





Реакции 2-аминопиридина (**1**) с α -галогенкарбонильными соединениями – хлоруксусным альдегидом (**2b**) и броммалоновым диальдегидом (**2c**) (метод В) – протекают через стадию образования оснований Шиффа **3** и **6**, что подтверждено анализом реакционных смесей методом ЖХ-МС: обнаружены соединения с m/z 156 $[M+H]^+$ (соединение **3**) и m/z 227 $[M-H]^-$ (соединение **6**). Циклизация интермедиатов **3** и **6** приводит к целевым аннелированным производным имидазола **4** и **7** соответственно. В случае реакции аминопипридина **1** с броммалоновым диальдегидом (**2c**) при кипячении в спирте в течение 2 ч нами был выделен интермедиат **6** в чистом виде. Дальнейшее кипячение в течение 48 ч приводит к замыканию цикла и образованию имидазо[1,2-*a*]пиридина **7**. Наличие в структуре соединения **7** альдегидной группы является благоприятным фактором для последующей модификации структуры.

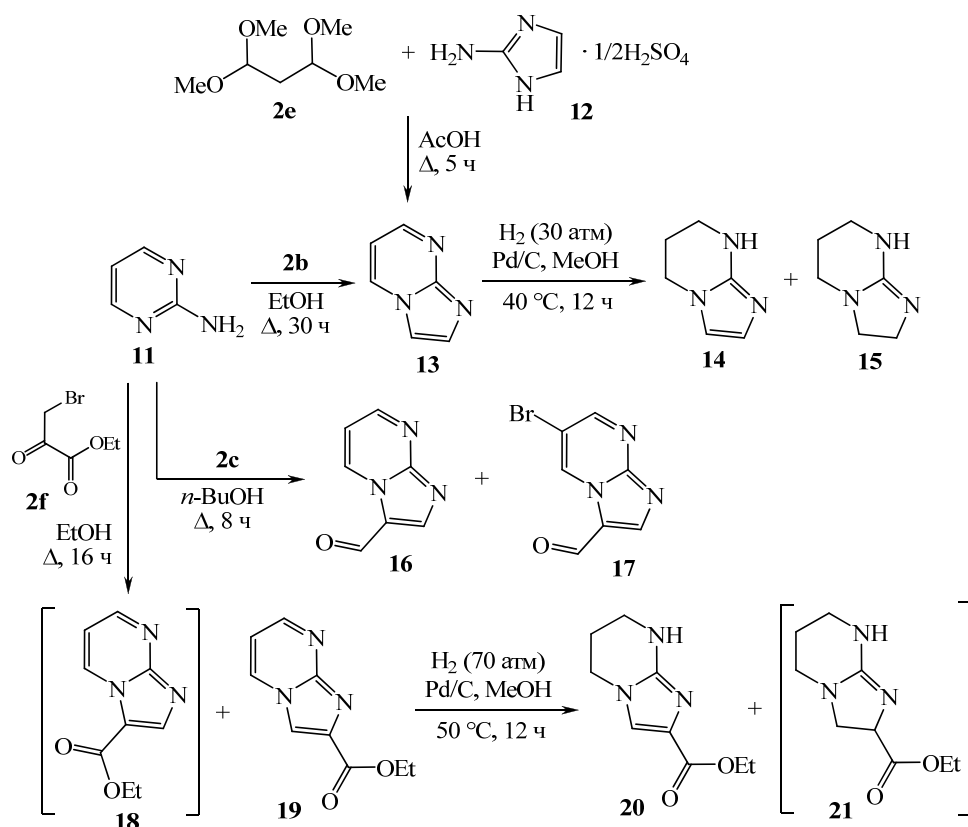
Реакцию соединения **1** с 3-хлорбутанолом осуществить не удалось. Поэтому нами предложен метод синтеза 2,3-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридина (**9**), который заключается в циклизации соединения **1** с кетоспиртом **2d**. Образование аннелированной имидазо[1,2-*a*]пиридиновой структуры подтверждено данными элементного анализа, а также спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C .

При восстановлении соединений **4**, **9** водородом на палладиевом катализаторе с высокими выходами (95–98%) были выделены 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины **5**, **10**.

Синтез имидазо[1,2-*a*]пиримидина (**13**) осуществляли как циклизацией 2-аминопиримидина (**11**) с хлоруксусным альдегидом (**2b**), так и реакцией 2-аминоимидазола (**12**) с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном (**2e**). Реакции с использованием 2-аминопиримидина (**11**), в отличие от реакций с 2-аминопиридином (**1**), протекают с более высокими выходами (80–85%), кроме того конечные продукты не требуют хроматографической очистки.

При восстановлении имидазо[1,2-*a*]пиримидина (**13**) водородом на палладии получена смесь продуктов: 5,6,7,8-тетрагидропроизводного **14** [17] и не описанного ранее 2,3,5,6,7,8-гексагидропроизводного **15** (около 15%), которые были разделены хроматографически. Следует отметить, что варьирование условий восстановления (давление, температура, разбавление, количество катализатора) не привело к изменению состава смеси.

Провести дальнейшее восстановление тетрагидропроизводного **14** в соединение **15** нам не удалось.



Синтез имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбальдегида (**16**), согласно литературным данным, можно осуществить несколькими путями: формилированием по Вильсмейеру–Хааку [18], взаимодействием хлораля и имидазо[1,2-*a*]пиримидина с последующим щелочным расщеплением полученного замещённого трихлорметилкарбинола [19], реакцией имидазо[1,2-*a*]пиримидина с уротропином в уксусной кислоте [20] или циклизацией 2-аминопиримидина (**11**) с броммалоновым диальдегидом (**2c**) [21]. При воспроизведении методики, предложенной Талановой [19], выделить целевой альдегид **16** нам не удалось, хотя он был обнаружен в реакционной смеси методом ТСХ. В реакции с использованием уротропина конечный продукт загрязнён примесью уротропина, от которой сложно избавиться. Наиболее приемлемый метод получения альдегида **16** – это циклизация 2-аминопиримидина (**11**) с броммалоновым диальдегидом (**2c**), хотя реакция также осложняется побочными процессами. Так, в качестве побочного продукта нами выделен 6-бромимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбальдегид (**17**), что объясняется бромлирующими способностями броммалоновых производных.

Циклизация 2-аминопиримидина (**11**) с бромпировиноградным эфиром **2f** приводит к образованию смеси изомеров **18** и **19** [17], из которой в чистом виде нами выделен 2-карбэтоксиимидазо[1,2-*a*]пиримидин **19** с выходом около 30%.

Восстановление продукта **19** протекает аналогично восстановлению незамещённого имидазо[1,2-*a*]пиримидина – с примесью гексагидропроизводного **21** (около 7%). Чистое тетрагидропроизводное **20** было получено кристаллизацией из метанола.

Таким образом, на основе анализа закономерностей и факторов, определяющих путь построения бициклических систем, аннелированных ядром имидазола, разработаны и реализованы новые модификации синтеза производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина. Найдены оптимальные условия синтеза ряда новых гидрированных производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина. Впервые показано, что восстановление производных имидазо[1,2-*a*]пиримидина протекает с образованием побочного продукта частичного гидрирования имидазольного фрагмента на уровне 12–15%, в то время как непосредственное гидрирование 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидина не приводило к гидрированию имидазольного фрагмента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$ (спектры ЯМР ^1H соединений **7**, **13**, **16**, **17**, **19**, **20**, все спектры ЯМР ^{13}C) и в CDCl_3 (спектры ЯМР ^1H остальных соединений), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЖХ-МС записаны на приборе Agilent 1100 LC/MSD SL, снабжённом колонкой Rapid Resolution HT Cartridge 4.6 × 30 mm, 1.8-Micron, Zorbax SB-C18. Методы ионизации: ЭУ (70 эВ) (соединение **10**) или ХИ (200 эВ) (остальные соединения). Элементный анализ проведён на приборе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Исходные соединения – 2-аминопиразин (**1**), 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (**2a**), хлор-ацетальдегид (**2b**), 2-броммалоновый диальдегид (**2c**), 3-гидроксипропан-2-он (**2d**), 1,1,3,3-тетраметоксипропан (**2e**), 2-аминопиримидин (**11**), сульфат 2-аминоимидазола (**12**) – реактивы фирмы Epsamine Ltd. В синтезах использовали растворители отечественного производства марки "ч" или "хч".

Имидазо[1,2-*a*]пиразин (4). А. Методика приведена в работе [1]. Выход 10%.

Б. Смесь 100.0 г (0.50 моль) 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (**2a**), 100 мл ТГФ, 10 мл конц HCl и 0.3 г LiCl выдерживают при 25 °С в течение 12 ч. В полученный раствор вносят 55.0 г (0.55 моль) Et_3N , 47.5 г (0.50 моль) 2-аминопиразина (**1**) и 200 мл EtOH и кипятят в течение 48 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение **1** – R_f 0.3, соединение **4** – R_f 0.1). Растворитель удаляют в вакууме, остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором K_2CO_3 и экстрагируют CHCl_3 (4 × 30 мл). Экстракт сушат над K_2CO_3 , упаривают в вакууме до объёма 60 мл и хроматографируют на воронке Шотта (d 160 мм) через слой силикагеля (150 мм), элюент CHCl_3 –MeOH, 9:1. Выход 27.0 г (47%).

В. В двугорлой колбе смешивают 190.0 г (2.00 моль) 2-аминопиразина (**1**), 330.0 г (2.05 моль) 50% водного раствора хлор-ацетальдегида (**2b**) и 1000 мл BuOH. Смесь нагревают на масляной бане при 110 °С в атмосфере аргона в течение 30 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение **1** – R_f 0.3, соединение **3** – R_f 0.6, соединение **4** – R_f 0.1). Получают коричневатый раствор, растворитель удаляют в вакууме, остаток нейтрализуют насыщенным раствором K_2CO_3 и экстрагируют CHCl_3 (4 × 30 мл). Объединённые экстракты высушивают над K_2CO_3 и упаривают в вакууме, концентрируя до объёма 60 мл. Полученную смесь хроматографируют на воронке Шотта (d 160 мм) через слой силикагеля (150 мм), элюент CHCl_3 –MeOH, 9:1. Остаток после удаления растворителя очищают перекристаллизацией из 100 мл EtOAc, маточный раствор подвергают повторному хроматографическому разделению. Выход 61.9 г (26%), бледно-жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 83–85 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (1H, с, H-5); 7.82 (1H, с, H-6); 7.88 (1H, д, $J = 4.5$, H-3); 8.10 (1H, д, д, $J = 4.5$, $J = 1.3$, H-2); 9.11 (1H, с, H-8). Найдено, %: C 60.51; H 4.24; N 35.31. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$. Вычислено, %: C 60.50; H 4.23; N 35.27.

5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирозин (5). В автоклав загружают 1000 мл MeOH, 107.2 г (0.9 моль) имидазо[1,2-*a*]пирозина (4) и 25.0 г 10% Pd/C. Реакционную смесь нагревают при 40 °С в атмосфере H₂ (50 атм) в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме до образования вязкой жидкости. Содержимое колбы заливают 500 мл CHCl₃, высушивают над K₂CO₃ и снова удаляют растворитель в вакууме. Получают маслянистое вещество, которое не кристаллизуется и содержит 3–4% воды (по Фишеру). Выход 102 г (98%). После вакуумной перегонки (фракция 150–160 °С (4 мм рт. ст.) получено белое кристаллическое вещество (сильно гигроскопическое). Выход 99.5 г (90%), т. пл. 56–60 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.85 (1H, уш. с, NH); 3.20 (2H, т, *J* = 5.4, 5-CH₂); 3.92 (2H, т, *J* = 5.4, 6-CH₂); 4.04 (2H, с, 8-CH₂); 6.77 (1H, с, Н-3); 6.93 (1H, д, *J* = 6.6, Н-2). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 124 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 58.48; Н 7.39; N 34.14. С₆H₉N₃. Вычислено, %: С 58.52; Н 7.37; N 34.12.

2-Бром-3-[(пирозин-2-ил)амино]-2-пропеналь (6) и имидазо[1,2-*a*]пирозин-3-карбальдегид (7). В 1000 мл EtOH растворяют 95.1 г (1.0 моль) 2-аминопирозина (1), в полученный раствор добавляют 156.9 г (1.0 моль) 2-броммалонового диальдегида (2с), кипятят в течение 2 ч, в результате образуется обильный коричневый осадок промежуточного соединения 6 (100 мг осадка отбирают на анализ). Далее реакционную смесь продолжают нагревать ещё в течение 48 ч. Контроль протекания реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение 1 – *R_f* 0.3, соединение 6 – *R_f* 0.7, соединение 7 – *R_f* 0.1). Растворитель удаляют в вакууме досуха, добавляют насыщенный водный раствор K₂CO₃ до pH ~13. Водный раствор экстрагируют CHCl₃ (4 × 100 мл), экстракт высушивают над K₂CO₃, концентрируют на ротонном испарителе до объёма 60 мл и хроматографируют на воронке Шотта (*d* 160 мм) через слой силикагеля (150 мм), элюент CHCl₃–MeOH, 9:1. Растворитель отгоняют, остаток очищают перекристаллизацией из 1000 мл EtOAc, фильтрат подвергают повторному хроматографическому разделению.

Соединение 6. Коричневые кристаллы, т. пл. 138–145 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.34 (2H, с, Н Ar); 8.73 (1H, с, Н Ar); 8.90 (1H, с, NH–CH=); 9.27 (1H, с, CHO); 10.46 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 184.7; 148.5; 146.4; 142.5; 139.6; 136.2; 107.4. Найдено, %: С 36.75; Н 2.70; Br 35.10; N 18.45. С₇H₆BrN₃O. Вычислено, %: С 36.87; Н 2.65; Br 35.04; N 18.43.

Соединение 7. Выход 36.7 г (25%), светло-коричневый порошок, т. пл. 190–192 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.31 (1H, д, *J* = 6.6, Н Ar); 8.68 (1H, с, Н Ar); 9.26 (1H, д, *J* = 6.6, Н Ar); 9.39 (1H, с, Н Ar); 10.11 (1H, с, CHO). Найдено, %: С 57.12; Н 3.44; N 28.58. С₇H₅N₃O. Вычислено, %: С 57.14; Н 3.43; N 28.56.

2,3-Диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин (9). В конической колбе смешивают 500 мл BuOH, 95 г (1.0 моль) 2-аминопирозина (1), 88 г (1.1 моль) 3-гидроксибутан-2-она (2d). Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч с отгонкой азеотропа. Затем доливают 100 мл конц. HCl и кипятят в атмосфере аргона ещё 15 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение 1 – *R_f* 0.30, соединение 8 – *R_f* 0.70, соединение 9 – *R_f* 0.15). По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток нейтрализуют 40% водным раствором K₂CO₃. Продукт экстрагируют CHCl₃ (3 × 200 мл). Полученную смесь упаривают и хроматографируют на воронке Шотта (*d* 160 мм) через слой силикагеля (150 мм) (градиентное элюирование: CHCl₃, EtOAc, MeOH), растворитель удаляют в вакууме. Выход 44 г (30%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 170–171 °С (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, CH₃); 2.50 (3H, с, CH₃); 7.75 (1H, д, *J* = 3.4, Н-5); 7.86 (1H, д, *J* = 4.4, Н-6); 8.97 (1H, с, Н-8). Найдено, %: С 65.28; Н 6.18; N 28.53. С₈H₉N₃. Вычислено, %: С 65.29; Н 6.16; N 28.55.

2,3-Диметил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирозин (10). В 400 мл MeOH растворяют 36.8 г (0.25 моль) 2,3-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозина (9) и добавляют 15.0 г 10% Pd/C. Реакционную смесь нагревают в автоклаве при 40 °С в атмосфере H₂ (50 атм) в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме до образования вязкой жидкости. Остаток заливают 500 мл CHCl₃, сушат

над K_2CO_3 , раствор фильтруют, растворитель удаляют в вакууме. Выход 34.0 г (95%), белые кристаллы, т. пл. 60–62 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.93 (1H, уш. с, NH); 2.05 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, CH_3); 3.21 (2H, т, $J = 5.5$, 5- CH_2); 3.69 (2H, т, $J = 5.4$, 6- CH_2); 3.97 (2H, с, 8- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 141.1; 130.5; 120.5; 44.6; 43.1; 42.9; 12.0; 8.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 151 $[M]^+$ (100). Найдено, %: С 63.53; Н 8.68; N 27.77. $C_8H_{13}N_3$. Вычислено, %: С 63.55; Н 8.67; N 27.79.

Имидазо[1,2-*a*]пиримидин (13). А. В 200 мл EtOH растворяют 47.5 г (0.5 моль) 2-аминопиримидина (**11**), в полученный раствор добавляют 100.0 г 50% водного раствора хлорацетальдегида (**2b**). Реакционную смесь кипятят в атмосфере аргона в течение 30 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение **11** – R_f 0.3, соединение **13** – R_f 0.1). По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток нейтрализуют 40% водным раствором K_2CO_3 . Продукт экстрагируют $CHCl_3$ (4 × 300 мл), экстракт сушат над K_2CO_3 и концентрируют на ротационном испарителе до объёма 100 мл. Полученный раствор хроматографируют на воронке Шотта (d 160 мм) через слой силикагеля (150 мм), элюент $CHCl_3$ –MeOH, 9:1. Полученный после упаривания остаток кристаллизуют из 100 мл EtOAc. Выход 49.0 г (84%).

Б. В колбу помещают 17.9 г (0.1 моль) сульфата 2-аминоимидазола (**12**), 18.0 г (0.1 моль) 1,1,3,3-тетраметоксипропана (**2e**) и 50 мл AcOH. Полученный раствор кипятят в течение 5 ч при постоянном перемешивании. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток нейтрализуют 20% водным раствором K_2CO_3 (рН 9–10). Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Экстракт сушат над K_2CO_3 , полученный раствор упаривают в вакууме досуха. Выход 11.1 г (92%), бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.05 (1H, д. д, $J = 6.5$, $J = 4.0$, Н Ar); 7.74 (1H, с, Н Ar); 7.93 (1H, с, Н Ar); 8.47–8.60 (1H, м, Н Ar); 9.00 (1H, д. д, $J = 6.6$, $J = 1.1$, Н Ar). Найдено, %: С 60.55; Н 4.28; N 35.29. $C_6H_5N_3$. Вычислено, %: С 60.50; Н 4.23; N 35.27.

5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин (14). В 100 мл MeOH растворяют 40.0 г (0.3 моль) имидазо[1,2-*a*]пиримидина (**13**), в раствор добавляют 10.0 г 10% Pd/C. Реакционную смесь нагревают при 40 °С в атмосфере H_2 (30 атм) в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме до маслообразного продукта. Смесь хроматографируют на воронке Шотта (d 160 мм) через слой силикагеля (150 мм), элюент $CHCl_3$ –MeOH, 9:1. Полученный раствор упаривают досуха. Выход 23.5 г (64%), белый кристаллический порошок, т. пл. 106–109 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94–2.23 (2H, м, CH_2); 3.24–3.38 (2H, м, CH_2); 3.87 (2H, т, $J = 5.9$, CH_2); 5.09 (1H, уш. с, NH); 6.44 (1H, с, Н Ar); 6.61 (1H, с, Н Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 124 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 58.53; Н 7.38; N 34.14. $C_6H_9N_3$. Вычислено, %: С 58.52; Н 7.37; N 34.12.

2,3,5,6,7,8-Гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин (15). Выделен при элюировании соединения **14** смесью $CHCl_3$ –MeOH– Et_3N , 60:35:5. Выход 0.32 г (1%), желтоватая маслянистая жидкость. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94–2.09 (2H, м, CH_2); 3.26 (2H, т, $J = 5.9$, CH_2); 3.29 (2H, т, $J = 5.9$, CH_2); 3.40 (1H, уш. с, NH); 3.52–3.59 (2H, м, CH_2); 3.59–3.65 (2H, м, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 176.7; 48.7; 42.0; 37.7; 25.5; 20.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 126 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 57.62; Н 8.97; N 33.59. $C_6H_{11}N_3$. Вычислено, %: С 57.57; Н 8.86; N 33.57.

Синтез альдегидов 16, 17. В 300 мл BuOH растворяют 19.0 г (0.2 моль) 2-аминопиримидина (**11**), 32.0 г (0.2 моль) 2-броммалонового диальдегида (**2c**) и кипятят при перемешивании на масляной бане при 120 °С в течение 8 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение **16** – R_f 0.5, соединение **17** – R_f 0.7). После окончания реакции растворитель удаляют в вакууме, добавляют 200 мл H_2O и нейтрализуют раствором $NaHCO_3$. Продукт экстрагируют $CHCl_3$ (4 × 200 мл), объединённые фракции сушат над Na_2SO_4 , упаривают до объёма 100 мл. Полученную смесь хроматографируют на воронке Шотта (d 160 мм) через слой силикагеля (150 мм), элюент $CHCl_3$ –MeOH, 2:1. Собирают две фракции.

Имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксальдегид (16). Выход 19.5 г (60%), серовато-белый порошок, т. пл. 198–200 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.44 (1H, д. д., *J* = 6.6, *J* = 4.3, H Ar); 8.70 (1H, с, H Ar); 8.88 (1H, д. д., *J* = 4.1, *J* = 1.9, H Ar); 9.67 (1H, д. д., *J* = 6.7, *J* = 1.8, H Ar); 9.97 (1H, с, CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 148 [M+H]⁺ (100), 120 [M-CHO]⁺ (8). Найдено, %: С 57.15; Н 3.41; N 28.57. С₇H₅N₃O. Вычислено, %: С 57.14; Н 3.43; N 28.56.

6-Бромимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбальдегид (17). Выход 1.13 г (2.5%), серовато-белый порошок, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.70 (1H, с, H Ar); 8.86 (1H, д., *J* = 3.2, H Ar); 9.69 (1H, д., *J* = 3.2, H Ar); 9.94 (1H, с, CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) (для изотопа ⁸¹Br): 228 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 37.21; Н 1.79; Br 35.43; N 18.62. С₇H₄BrN₃O. Вычислено, %: С 37.20; Н 1.78; Br 35.35; N 18.59.

Этил-имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (19). В 300 мл EtOH растворяют 28.5 г (0.3 моль) 2-аминопиримидина (11) и 58.5 г (0.3 моль) этилового эфира бромпировиноградной кислоты (2f) и кипятят в течение 16 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (элюент EtOAc; соединение 18 – *R*_f 0.3, соединение 19 – *R*_f 0.1). После окончания реакции реакционную смесь охлаждают, нейтрализуют 20% водным раствором К₂СО₃ (рН 9–10), осадок отфильтровывают. Продукт очищают перекристаллизацией из 100 мл ДМФА. Выход 17.0 г (30%), белый порошок, т. пл. 179–181 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т., *J* = 7.1, ОСН₂СН₃); 4.34 (2H, к., *J* = 7.0, ОСН₂СН₃); 7.17 (1H, д. д., *J* = 6.6, *J* = 4.1, H Ar); 8.51 (1H, с, H Ar); 8.61–8.75 (1H, м, H Ar); 8.99 (1H, д., *J* = 6.8, H Ar). Найдено, %: С 56.53; Н 4.75; N 21.97. Вычислено, %: С 56.54; Н 4.74; N 21.98.

Этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (20). В 100 мл MeOH растворяют 12.0 г (0.06 моль) этил-имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилата (19) и добавляют 3.0 г 10% Pd/C. Реакционную смесь нагревают при 50 °С в атмосфере Н₂ (70 атм) в течение 12 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают перекристаллизацией из 100 мл MeOH. Выход 10.5 г (90%), прозрачные призматические кристаллы, т. пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (3H, т., *J* = 7.1, ОСН₂СН₃); 1.80–2.00 (2H, м, СН₂); 3.23 (2H, д., *J* = 4.2, СН₂); 3.89 (2H, т., *J* = 6.0, СН₂); 4.15 (2H, к., *J* = 7.1, ОСН₂СН₃); 6.51 (1H, уш. с, NH); 7.32 (1H, с, H Ar). Найдено, % С 55.40; Н 6.75; N 21.53. С₉H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 55.37; Н 6.71; N 21.52.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H.-Y. Kim, S.-G. Yang, J.-H. Shin, C.-H. Lee, H.-J. Ko, EP Pat. Appl. 1970376.
2. A. Krowczynski, L. Kozerski, *Heterocycles*, **24**, 1209 (1986).
3. Y. Rival, G. Grassy, A. Taudou, R. Ecalle, *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, 13 (1991).
4. E. Abignente, A. Sacchi, S. Laneri, F. Rossi, M. D'Amico, L. Berrino, V. Calderaro, C. Parrillo, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 279 (1994).
5. W. W. Paudler, J. E. Kuder, *J. Org. Chem.*, **31**, 809 (1966).
6. C. L. Sun, C. Liang, P. Huang, G. D. Harris, H. Guan, US Pat. Appl. 2004220189.
7. M. F. DePompei, W. W. Paudler, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 861 (1975).
8. A. D. Hobson, S. Fix-Stenzel, K. P. Cusack, E. C. Breinlinger, G. K. Ansell, R. H. Stoffel, WO Pat. Appl. 2008076356.
9. T. Wang, Y. Ueda, L. G. Hamann, Z. Zhang, Z. Yin, A. Regueiro-Ren, D. J. Carini, J. Swidorski, Z. Liu, B. L. Johnson, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, WO Pat. Appl. 2009158394.
10. L. L. Brockunier, J. L. Duffy, D. Kim, E. R. Parmee, A. E. Weber, WO Pat. Appl. 03082817.
11. G. A. McCort, J. C. Pascal, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4443 (1992).
12. L. Dubois, Y. Evanno, L. Even, C. Gille, A. Malanda, D. Machnik, N. Rakotoarisoa, US Pat. Appl. 2009042873.
13. F. Gatta, M. R. D. Giudice, A. Borioni, C. Mustazza, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 81 (1994).

14. M. Kuenstlinger, E. Breitmaier, *Synthesis*, 161 (1983).
15. T. B. Gordon, B. A. Morgan, EP Pat. Appl. 1382607.
16. O. Cherkaoui, E.M. Essassi, R. Zniber, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 255 (1991).
17. E. Abignente, A. Sacchi, S. Laneri, F. Rossi, M. D'Amico, L. Berrino, V. Calderaro, C. Parrillo, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 279 (1994)
18. J.-C. Teulade, P.-A. Bonnet, J.-N. Rieu, H. Viols, J.-P. Chapat, G. Grassy, A. Carpy, *J. Chem. Res., Miniprint*, 1842 (1986).
19. В. А. Анисимова, Н. И. Авдюнина, А. Ф. Пожарский, А. Н. Симонов, Л. Н. Таланова, *ХГС*, 528 (1980). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **16**, 409 (1980).]
20. T. Ikemoto, M. Wakimasu, *Heterocycles*, **55**, 99 (2001).
21. M. Hayakawa, H. Kaizawa, K. Kawaguchi, N. Ishikawa, T. Koizumi, T. Ohishi, M. Yamano, M. Okada, M. Ohta, S. Tsukamoto, F. I. Raynaud, M. D. Waterfield, P. Parker, P. Workman, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 403 (2007).

¹ НПП "Енамин",
ул. Матросова, 23А, Киев 01103, Украина
e-mail: boav.79@gmail.com

Поступило 29.06.2012

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина

³ Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: kosn@ic.kharkov.ua