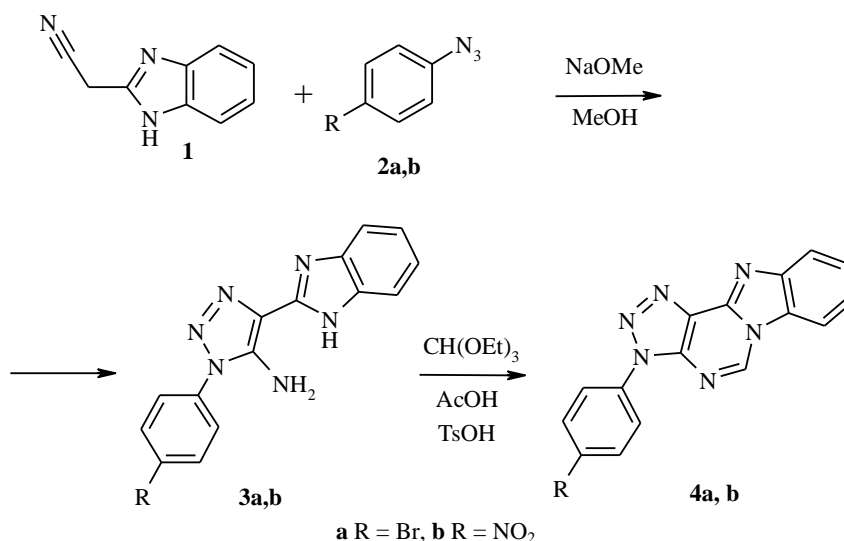


СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ –
[1,2,3]ТРИАЗОЛО[4',5':4,5]ПИРИМИДО[1,6-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

Ключевые слова: азиды, бензимидазол, [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо-[1,6-*a*]бензимидазол, гетероциклизация, циклоприсоединение.

Производные бензимидазола используют в медицине как противоязвенные, антигипертензивные, антигиперлипидемические, антигипергликемические, антигиперхолестеринемические, антигипертензивные, антигиперлипидемические, антигипергликемические, антигиперхолестеринемические, антигипертензивные, антигиперлипидемические, антигипергликемические, антигиперхолестеринемические средства [1–3]. Биологическую активность проявляют также производные имидазо[1,2-*a*]пириимидина [4–9] и триазоло[4,5-*d*]пириимидина [10–16]. В настоящей работе предложен удобный метод синтеза новой полиядерной системы – [1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазола, в которой сочетаются упомянутые фрагменты.

Известно, что при циклоприсоединении арилизидов к СН-кислотам образуются производные 1Н-1,2,3-триазола [17]. Однако реакции азидов с метиленактивными нитрилами изучены недостаточно.



Мы полагали, что 1Н-бензимидазол-2-илацетонитрил **1** будет реагировать столь же легко, как и аналогичный 1,3-бензотиазол-2-илацетонитрил (длительность реакции 1–2 мин, выходы триазолов – более 80%).

Однако, как показали опыты, в реакции нитрила **1** с арилизидами **2** выходы соединений **3a,b** были ниже (52 и 68%), причем реакция длилась дольше и требовала дополнительного эквивалента основания. Это может быть следствием стабилизации карбаниона **1** за счет возможной делокализации заряда с участием атома азота в 1Н-бензимидазольной системе и протекания конкурирующих реакций.

Наличие в соединениях **3** двух нуклеофильных центров (NH₂ и NH) можно использовать для формирования нового цикла. Нами установлено, что при взаимодействии аминотриазолов **3a,b** с ортоэтилформиатом довольно легко замыкается пириимидиновый цикл. При этом продукты **4a,b** получены с хорошими выходами, несмотря на невысокую реакционную способность аминогруппы, дезактивированной электроноакцепторным влиянием триазольного кольца. Аналогичные 4-(тиазолил/бензотиазолил)-1-арил-1Н-1,2,3-триазол-5-иламины и метил 5-амино-1-арил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилаты в уксусной кислоте с ортоэтилформиатом не реагируют. Вероятно, в случае

образования соединений **4a,b** реакция начинается с атаки ортоэтилформиата по атому азота в бензимидазольном фрагменте, а последующее взаимодействие аддукта с аминогруппой в триазольном цикле приводит к образованию ароматической системы.

Таким образом, разработанный подход открывает возможности для синтеза представителей новой гетероциклической системы – [1,2,3]три-азоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолов – путем варьирования заместителей в азидах **2**, 1Н-бензимидазоле и ортоэфире.

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Unity +400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектро-метре Agilent 1100 LC/MSD с химической ионизацией.

4-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1-(4-бромфенил)-1Н-1,2,3-триазол-5-иламин (3a). К раствору метилата натрия, приготовленного из 0.5 г натрия и 20 мл метанола, прибавляют при интенсивном перемешивании 1.57 г (0.01 моль) 1Н-бензимидазол-2-илацетонитрила **1** и 0.01 моль арилазида **2a**. Перемешивают при комнатной температуре до образования осадка. Осадок отфильтровывают и очищают пере-кристаллизацией из смеси этанол–ДМФА. Выход 52%. Т. пл. 237–238 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.71 (2H, с, NH_2); 7.10–7.13 (2H, м, $\text{H}_{\text{Bim-6,5}}$); 7.44–7.47 (1H, м, $\text{H}_{\text{Bim-4}}$); 7.54–7.56 (1H, м, $\text{H}_{\text{Bim-7}}$); 7.67 (2H, д, *J* = 8.8, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$); 7.77 (2H, д, *J* = 8.8, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$); 12.83 (1H, с, $\text{H}_{\text{Bim-1}}$). Масс-спектр, *m/z*: 356 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 50.64; Н 3.22; N 23.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_6$. Вычислено, %: С 50.72; Н 3.12; N 23.66.

4-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазол-5-иламин (3b) синтезируют аналогично с использованием 4-нитрофенилазида **2b**. Выход 68%. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.99 (2H, с, NH_2); 7.10–7.17 (2H, м, $\text{H}_{\text{Bim-6,5}}$); 7.50–7.55 (2H, м, $\text{H}_{\text{Bim-4,7}}$); 8.05 (2H, д, *J* = 8.8, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$); 8.46 (2H, д, *J* = 8.8, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$). Масс-спектр, *m/z*: 322 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 55.89; Н 3.56; N 30.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.07; Н 3.45; N 30.52.

3-(4-Бромфенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол (4a). К суспензии 50 ммоль соединения **3** в 25 мл этилортоформиата прибавляют при перемешивании 40 мл уксусной кислоты и 0.2 г толуолсульфо-кислоты. Нагревают 4 ч при 95–100 °С; при этом образуется осадок. Охлаждают смесь до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают и очищают пере-кристаллизацией из смеси этанол–ДМФА. Выход 80%. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.54 (1H, т, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-9}}$); 7.62 (1H, т, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-8}}$); 7.89 (2H, д, *J* = 8.8, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$); 7.95 (1H, д, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-7}}$); 8.17 (2H, д, *J* = 8.8,

$\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$); 8.45 (1H, д, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-10}}$); 10.03 (1H, с, $\text{H}_{\text{Pyr-5}}$). Масс-спектр, *m/z*: 366 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 52.47; Н 2.40; N 23.13. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_6$. Вычислено, %: С 52.62; Н 2.48; N 23.01.

3-(4-Нитрофенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4',5':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол (4b) синтезируют аналогично. Выход 88%. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.58 (1H, т, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-9}}$); 7.65 (1H, т, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-8}}$); 7.99 (1H, д, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-7}}$); 8.49 (1H, д, *J* = 8.0, $\text{H}_{\text{Bim-10}}$); 8.58 (4H, ш. с, C_6H_4); 10.07 (1H, с, $\text{H}_{\text{Pyr-5}}$). Масс-спектр, *m/z*: 332 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 57.90; Н 2.53; N 29.47. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.01; Н 2.74; N 29.60.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. N. Preston, *Chem. Rev.*, **74**, 279 (1974).
2. P. N. Preston, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*, Pt 2, John Wiley and Sons, New York, 1980, **40**, Chap. 10.
3. A. A. Spasov, I. N. Yozhitsa, L. I. Bugaeva, V. A. Anisimova, *Pharm. Chem. J.*, **33**, 232 (1999).
4. G. Trapani, M. Franco, A. Latrofa, G. Genchi, V. Iacobazzi, C. A. Ghiani, E. Maciocco, G. Liso, *Eur. J. Med. Chem.*, **32**, 83 (1997).
5. A. Gueiffieri, Y. Blache, J. P. Chapat, E. M. E. Elhakmaoui, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, O. Chavignon, J. C. Teulade, F. Fauvelle, *Nucleosides Nucleotides*, **14**, 551 (1995).
6. L. Dalla Via, O. Gia, S. M. Magno, A. Da Settimo, A. M. Marini, G. Primofiore, F. Da Settimo, S. Salerno, *Farmaco*, **65**, 159 (2001).
7. Y. Rival, G. Grassy, G. Michel, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1170 (1992).
8. Y. Rival, G. Grassy, A. Taudou, R. Ecalte, *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, 13 (1991).
9. L. Almirante, L. Polo, A. Mugnani, E. Provincialli, P. Rugarli, A. Gambá, A. Olivi, W. Murmann, *J. Med. Chem.*, **9**, 29 (1965).
10. L. M. Beauchamp, J. V. Tuttle, M. E. Rodriguez, M. L. Sznajdman, *J. Med. Chem.*, **39**, 949 (1996).
11. L. Betti, G. Biagi, G. Giannaccini, I. Giorgi, O. Livi, A. Lucacchini, C. Manera, V. Scartoni, *J. Med. Chem.*, **41**, 668 (1998).
12. L. Betti, G. Biagi, G. Giannaccini, I. Giorgi, O. Livi, A. Lucacchini, C. Manera, V. Scartoni, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 867 (1999).
13. G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, A. Nardi, F. Pacchini, V. Scartoni, A. Lucacchini, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 983 (2003).

14. G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, P. L. Barili, *Farmaco*, **58**, 551 (2003).
15. J. C. Bussolari, R. P. Panzica, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 2373 (1999).
16. L. Havlicek, K. Fuksova, V. Krystof, M. Orsag, B. Vojtesek, M. Strnad, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 5399 (2005).
17. В. П. Кривоपालов, О. П. Шкурко, *Успехи химии*, **74**, 369 (2005).
18. P. Jones, M. Chambers, *Tetrahedron*, **58**, 9973 (2002).

Н. Т. Походьло, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак*

*Львовский национальный университет
им. Ивана Франко, Львов 79005, Украина
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

Поступило 21.12.2008