

В. А. Анисимова^{1*}, И. Е. Толпыгин¹, О. И. Аскалепова²

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ
ИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

32*. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО-
И 2,3,4,10-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-
9(10)-ИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием незамещённых 2,3-дигидро-9*H*-имидазо- и 2,3,4,10-тетрагидро-10*H*-пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов с эфирами галогенуксусных кислот синтезируются эфиры гетарил-9(10)-уксусных кислот. Щелочной и кислотный гидролиз этих эфиров ведёт к соответствующим кислотам. Подтверждено цвиттер-ионное строение полученных кислот. Последние также получены прямым алкилированием незамещённых азагетероциклов действием хлорацетата натрия или гидролизом соответствующих ацетонитрилов. Синтезированные эфиры легко подвергаются аминолузу и гидразинолизу.

Ключевые слова: амиды, бетаины, гетарилуксусные кислоты, гидразиды, 2,3-дигидро-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолы, 2,3,4,10-тетрагидро-10*H*-пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы, основность, протолитическое равновесие.

Интерес к аннелированным бензимидазольным системам, имеющим общий атом азота, обусловлен их высокой биологической активностью и широтой проявляемого действия (спазмолитического, антиагрегантного, гипотензивного, антиоксидантного, гипогликемического и др.) [2–4].

Одним из наиболее эффективных путей усиления физиологического действия препаратов является их структурная модификация за счёт введения фрагментов алифатических кислот и их производных в гетероароматическое ядро [5–10]. Азагетероциклические структуры, содержащие карбоксиалкильный заместитель при эндоциклическом атоме азота, по структуре аналогичны производным аминокислот, что делает перспективным их изучение [11–13].

Вместе с тем направленность синтетических работ в этой области требует детального знания структурных и химических свойств синтезируемых соединений, которые во многом определяются тем, в какой таутомерной форме существуют эти соединения. Особую роль играет изучение равновесия в системах, способных образовывать цвиттер-ионные формы [14, 15]. В ряде случаев через цвиттер-ионные структуры протекают такие реакции, как декарбоксилирование, амидирование, полимеризация и др. [16–18].

В связи с изложенными выше фактами и с целью изучения таутомерного равновесия в гетарилуксусных кислотах взаимодействием 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **1**, **2** с алкилгалогенацетатами синтезированы 9(10)-алкоксикарбонилметилпроизводные **3–8** этих гетероциклов, которые под действием кислотных или щелочных агентов легко переходят в свободные кислоты.

Реакцию трициклов **1**, **2** с галогенэфирами можно проводить в различных растворителях: ацетоне, толуоле, ДМФА, а также в избытке используемых для

* Сообщение 31 см. [1].

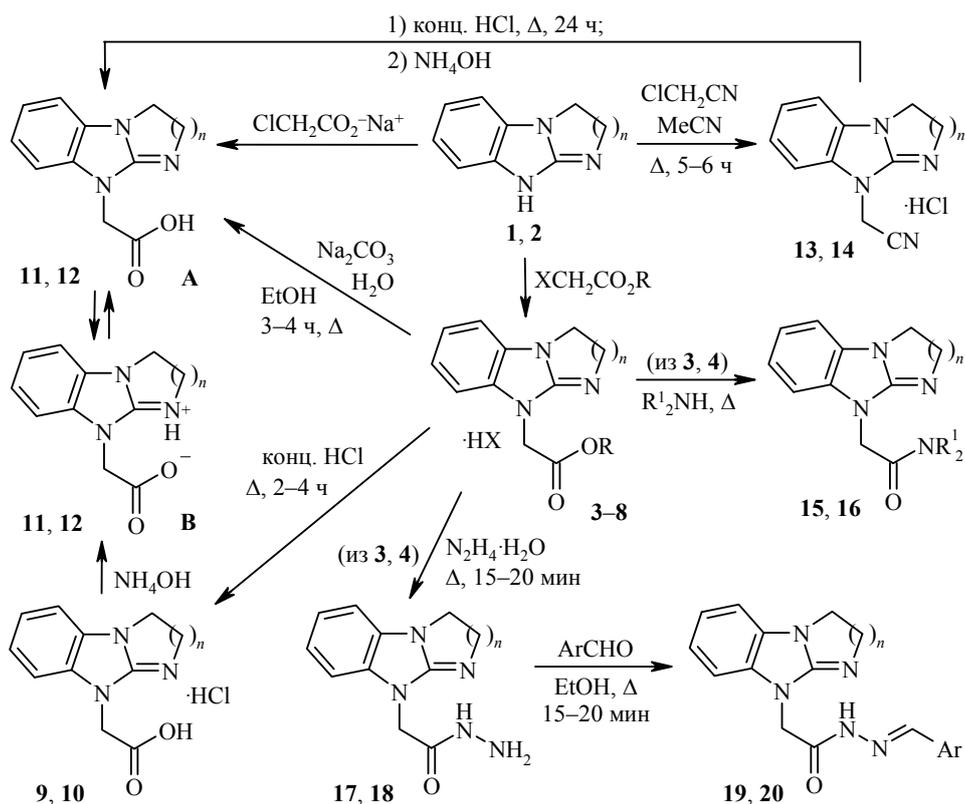
реакции галогенэфиров. Так как исходные трициклические системы существуют в виде 1*H*-изомеров, алкилирование в нейтральных условиях протекает по положению 9(10) гетероциклов [19].

В ИК спектрах солей **3–8** наблюдаются полосы поглощения, характеризующие валентные колебания групп C=O (1725–1744 см⁻¹) и C=N (1652–1675 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H присутствует характеристический синглетный сигнал группы CH₂ алкоксикарбонилметильного фрагмента при 5.17–5.32 м. д.

Гидролизом эфиров **3–8** в конц. HCl получены гидрохлориды кислот **9, 10**.

Свободные кислоты **11, 12** могут быть получены щелочным гидролизом эфиров **3–8** действием Na₂CO₃ в разбавленном этаноле или выделены из гидрохлоридов **9, 10** при обработке их раствором аммиака. Кислоты **11, 12** также могут быть непосредственно синтезированы при взаимодействии трициклических систем **1, 2** с хлорацетатом натрия [20].

В ИК спектрах соединений **9, 10** сигнал поглощения карбонильной группы наблюдается при 1739 и 1746 см⁻¹, в то время как в спектрах кислот **11, 12** валентные колебания группы C=O проявляются при 1660 и 1672 см⁻¹. Подобное смещение полосы поглощения в сторону низких частот, а также значительное уширение сигнала группы OH до 2200–3500 см⁻¹ свидетельствует об образовании цвиттер-ионной структуры [21]. Также при переходе от гидрохлоридов **9, 10** к свободным кислотам **11, 12** происходит слабый сдвиг сигналов в спектрах ЯМР ¹H, для сигналов протонов группы CH₂CO достигающий 0.7–0.8 м. д.



3, 4 R = Me; **5, 6** R = Et; **7, 8** R = *n*-Bu; **15** R¹ = H; **16** R¹+R¹ = (CH₂CH₂)₂O;

19 Ar = 2-HO-3,5-(O₂N)₂C₆H₂; **20** Ar = антрацен-9-ил;

1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 *n* = 1; **2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20** *n* = 2; **3–6** X = Br, **7, 8** X = Cl

Были также изучены способы получения различных производных кислот **11**, **12**. Наиболее удобным способом получения гетарилзамещённых ацетонитрилов **13**, **14** является взаимодействие соединений **1**, **2** с хлорацетонитрилом при нагревании в MeCN, толуоле или ДМФА. Введение цианометиленового фрагмента подтверждается появлением в спектрах ЯМР ^1H дополнительного сигнала группы CH_2 в виде синглета при 5.72 и 5.79 м. д. соответственно. Нитрилы **13**, **14** при кислотном гидролизе (конц. HCl) и последующей обработке раствором аммиака образуют кислоты **11**, **12**.

Эфиры **3**, **4** при взаимодействии с концентрированным раствором аммиака и морфолином образуют амиды **15**, **16**. Кратковременное нагревание в течение 15–20 мин эфиров **3**, **4** с гидразингидратом приводит к образованию гидразидов кислот **17**, **18**. В ИК спектрах соединений **17**, **18** полоса поглощения карбонильной группы и деформационные колебания группы NH проявлялись при 1674, 1678 и 1627, 1631 cm^{-1} соответственно. Валентные колебания группы NH_2 характеризовались двумя полосами в области 3161–3312 cm^{-1} . Полученные гидразиды **17**, **18** легко вступают в реакцию конденсации с ароматическими альдегидами, образуя гидразоны **19**, **20**.

Электронные спектры поглощения гидробромидов эфиров **3**, **4** имеют интенсивную ($\lg \epsilon \approx 4.5$) полосу поглощения при 205 нм. Для гидрохлоридов кислот **9**, **10** наблюдается незначительное bathochromное смещение коротковолновой полосы до 209 нм. В длинноволновой области электронных спектров солей **3**, **4**, **9**, **10** наблюдается полоса поглощения с двойным максимумом при 275–285 нм ($\lg \epsilon \approx 3.6$).

В электронных спектрах соединений **3**, **4**, **9–12** не происходит существенных изменений при pH 1–7. При нейтрализации гидробромидов эфиров **3**, **4**, гидрохлоридов кислот **9**, **10** и кислот **11**, **12** наблюдается исчезновение полосы в области 275–285 нм и появление новой полосы с максимумом 298 нм ($\lg \epsilon \approx 4.0$). Электронные спектры гидробромидов эфиров **3**, **4** и кислот **11**, **12** идентичны, что свидетельствует о существовании свободных кислот **11**, **12** в растворах в цвиттер-ионной форме **B**.

Значительные отличия в электронных спектрах поглощения соединений с протонированным и депротонированным пиридиновым атомом азота позволяют спектрофотометрически определить константу основности [22]. Для эфиров **3**, **4** константы протолитического равновесия (pK_a) соответственно равны 8.27 и 9.61. Данное различие может быть объяснено как различиями пространственной структуры соединений и влиянием заместителей при атомах азота, так и эффективностью сольватации протонированной формы.

Методом потенциометрического титрования раствором NaOH в смеси H_2O –EtOH (v/v 4:5) при постоянной ионной силе раствора ($\mu = 0.1$, NaCl) были определены константы протолитического равновесия для соединений **3**, **4**, **9**, **10**. Расчёт констант проводился по формуле (1), которая получена путём совместного решения уравнений материального баланса и электронейтральности [23]:

$$pK_a = \text{pH} + \lg \frac{(1-a) \cdot C_R - [\text{H}^+] + [\text{OH}^-]}{a \cdot C_R + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-]}, \quad (1)$$

где K_a – константа диссоциации, a – степень нейтрализации, C_R – общая концентрация.

Константы протолитического равновесия соединений **3**, **4**, **9**, **10**

Соединение	Константы протолитического равновесия
3	$pK_a = 8.38$
4	$pK_a = 9.72$
9	$pK_{a1} = 3.08; pK_{a2} = 9.94$
10	$pK_{a1} = 3.09; pK_{a2} = 11.40$

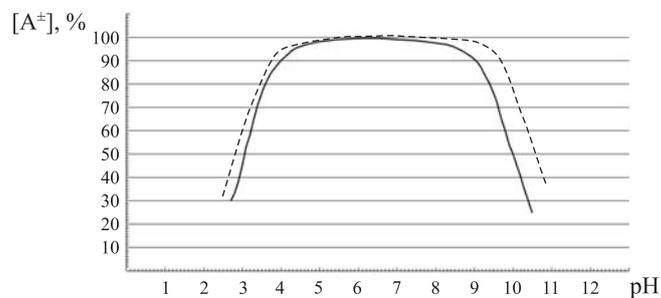
Анализируя полученные данные (таблица), можно сделать вывод, что pK_a эфиров **3**, **4** (8.38 и 9.72) и вторые константы диссоциации pK_{a2} кислот **9**, **10** (9.94 и 11.40) характеризуют основность пиридинового атома азота гетероциклов [24, 25]; тогда как pK_{a1} соединений **9**, **10** (3.08 и 3.09) характеризуют подвижность атома водорода карбоксильной группы. Подобные значения констант диссоциации характерны для гуанидиналкановых кислот. Существенное различие между первой и второй константами ионизации амфолитов предполагает существование их в цвиттер-ионной форме. Содержание цвиттер-ионной формы в изоэлектрической точке зависит от константы таутомерного равновесия и от соотношения констант ионизации [26]. Содержания цвиттер-ионных форм в зависимости от pH среды может быть рассчитано с применением формулы (2).

$$[A^\pm]_{\max, K_m \rightarrow \infty} = \frac{100}{1 + \frac{[H^+]}{K_{a1}} + \frac{K_{a2}}{[H^+]}} \quad (2)$$

где K_{a1} и K_{a2} – константы равновесия, $[H^+]$ – концентрация ионов водорода в изоэлектрической точке, $K_m = [A^\pm]/[A]$ ($[A]$ – концентрация молекулярной формы амфолита).

Расчёты значений содержания цвиттер-ионной формы в зависимости от pH показали, что в области pH 4–8 соединение **11** на 90% и более находится в виде цвиттер-иона, а для соединения **12** эта область шире – pH 4–10. Чем больше разница в значениях констант K_{a1} и K_{a2} , тем шире интервал существования цвиттер-ионной формы (рисунок).

Таким образом, в результате проведённого исследования были разработаны методы синтеза производных 2,3-дигидроимидазо- и 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-9(10)-илуксусных кислот: эфиров, амидов, нитрилов, гидразидов, гидразонов. Методом потенциометрического титрования определены константы диссоциации кислот и установлены интервалы кислотности среды, в которых исследованные кислоты находятся в цвиттер-ионной форме.



Содержание цвиттер-ионной формы в растворах соединений **11** (———), **12** (- - - - -) в зависимости от pH среды ($c = 2 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $H_2O-EtOH$ 4:5; $\mu = 0.1$)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR методом нарушенного полного внутреннего отражения с использованием кристалла ZnSe. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian Unity 300 (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (δ 2.50 м. д.). Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Varian Cary 100. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП (М). Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ (пластины Silufol U-254, элюент CHCl_3 , проявление парами иода во влажной камере). Исходные соединения **1** и **2** получены по известным методикам [27, 28].

Гидробромид метил-2,3-дигидро-9H-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илацетата (3). В горячий раствор 1.6 г (10 ммоль) 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**) в 60–70 мл ацетона добавляют 1.0 мл (11 ммоль) метилбромацетата. Смесь кипятят при перемешивании в течение 2.5–3.0 ч, при этом через 15–20 мин наблюдается начало выпадения белоснежных кристаллов конечной соли. После окончания реакции смесь оставляют на ночь при 5–8 °С. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают ацетоном. Выход 2.6 г (84%), т. пл. 203–204 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1198 (C–O), 1675 (C=N), 1738 (C=O), 2600–3200 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.29–4.50 (4H, м, 2,3- CH_2); 5.18 (2H, с, NCH_2CO); 7.28–7.40 (2H, м, H-6,7); 7.50 (1H, д. д., $^3J = 7.5$, $^4J = 1.5$, H-5); 7.61 (1H, д. д., $^3J = 7.6$, $^4J = 1.5$, H-8); 9.73 (1H, уш. с, N^+H). Найдено, %: C 46.25; H 4.46; Br 25.55; N 13.51. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 46.17; H 4.52; Br 25.60; N 13.46.

Гидробромид метил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2*H*)-илацетата (4). Смесь 1.7 г (10 ммоль) 2,3,4,10-тетрагидро-1*H*-пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (**2**) и 1.4 мл (15 ммоль) метилбромацетата в 5 мл сухого ДМФА нагревают до кипения, выдерживают при кипячении в течение 10 мин, а затем в течение 30 мин – на кипящей водяной бане. Реакционный раствор оставляют на ночь при комнатной температуре, затем разбавляют смесью 15 мл сухого Et_2O и 5 мл сухого ацетона. Через 1 ч осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и эфиром. Выход 2.9 г (88%), т. пл. 211–212 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1200 (C–O), 1660 (C=N), 1731 (C=O), 2650–3100 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.20 (2H, кв, $J = 7.0$, 3- CH_2); 3.60 (2H, т, $J = 7.0$, 4- CH_2); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.20 (2H, т, $J = 7.0$, 2- CH_2); 5.20 (2H, с, NCH_2CO); 7.25–7.35 (2H, м, H-7,8); 7.47–7.58 (2H, м, H-6,9); 9.75 (1H, с, N^+H). Найдено, %: C 47.79; H 5.00; Br 24.44; N 12.94. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 47.87; H 4.94; Br 24.50; N 12.88.

Гидробромид этил-2,3-дигидро-9H-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илацетата (5) получают из трицикла **1** и этилбромацетата в ДМФА в условиях синтеза соединения **3**. Выход 98%, т. пл. 210–211 °С (2-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1191 (C–O), 1668 (C=N), 1725 (C=O), 2600–3100 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.22 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.30–4.49 (4H, м, 2,3- CH_2); 5.17 (2H, с, NCH_2CO); 7.26–7.39 (2H, м, H-6,7); 7.49 (1H, д. д., $^3J = 7.3$, $^4J = 1.7$, H-5); 7.60 (1H, д. д., $^3J = 7.3$, $^4J = 1.7$, H-8); 9.80 (1H, уш. с, N^+H). Найдено, %: C 47.96; H 4.88; Br 24.44; N 12.95. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 47.87; H 4.94; Br 24.50; N 12.88.

Гидробромид этил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2*H*)-илацетата (6). В раствор 1.7 г (10 ммоль) соединения **2** в 50 мл абс. PhMe, полученный при нагревании, вносят при энергичном перемешивании 1.3 мл (12 ммоль) этилбромацетата и продолжают перемешивание до выпадения осадка (1.5–2,0 ч). Затем смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 ч. На следующей день осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром. Выход 3.2 г (95%), т. пл. 231–232 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1217 (C–O), 1656 (C=N), 1739 (C=O), 2650–3150 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.16 (2H, кв, $J = 6.8$, 3- CH_2); 3.56 (2H, т, $J = 5.5$, 4- CH_2); 4.14–4.27 (4H, м, 2- CH_2 , OCH_2CH_3); 5.17 (2H, с, NCH_2CO); 7.29–7.40 (2H, м, H-7,8); 7.53–7.65 (2H, м, H-6,9); 9.63 (1H, с, N^+H). Найдено, %: C 49.36; H 5.42; Br 23.54; N 12.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 49.43; H 5.33; Br 23.49; N 12.35.

Гидрохлорид бутил-2,3-дигидро-9H-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илацетата (7). Смесь 1.6 г (10 ммоль) соединения **1** и 7 мл бутилхлорацетата нагревают на масляной бане при 110–120 °С до полной конверсии исходного соединения (2–3 ч, контроль ТСХ, Silufol, CHCl_3). Затем реакционный раствор упаривают досуха в вакууме и остаток перекристаллизовывают из MeCN. Выход 2.3 г (75%), т. пл. 196–197 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1205 (C–O), 1671 (C=N), 1738 (C=O), 2700–3100 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.33–1.44 (2H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.49–1.62 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.08 (2H, т, $J = 6.4$, OCH_2); 4.25–4.47 (4H, м, 2,3- CH_2); 5.17 (2H, с, NCH_2CO); 7.20–7.37 (2H, м, H-6,7); 7.48 (1H, д, д, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.4$, H-5); 7.57 (1H, д, д, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.4$, H-8); 9.91 (1H, с, N^+H). Найдено, %: C 58.22; H 6.47; Cl 11.38; N 13.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.16; H 6.51; Cl 11.44; N 13.56.

Гидрохлорид бутил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2H)-илацетата (8) получен аналогично соединению **6** нагреванием трицикла **2** с избытком бутилхлорацетата. Выход 61%, т. пл. 170–171 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1210 (C–O), 1652 (C=N), 1744 (C=O), 2700–3150 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.36–1.45 (2H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.52–1.60 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.19 (2H, кв, $J = 6.7$, 3- CH_2); 3.63 (2H, т, $J = 5.8$, 4- CH_2); 4.02–4.30 (4H, м, 2- CH_2 , OCH_2); 5.20 (2H, с, NCH_2CO); 7.24–7.39 (2H, м, H-7,8); 7.50–7.60 (2H, м, H-6,9); 9.80 (1H, уш. с, N^+H). Найдено, %: C 59.42; H 6.79; Cl 11.02; N 13.04. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.35; H 6.85; Cl 10.95; N 12.98.

Гидрат гидрохлорида 2,3-дигидро-9H-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илуксусной кислоты (9). Раствор 2.0 г (7.1 ммоль) эфира **3** в 10 мл конц. HCl кипятят в течение 2 ч, после охлаждения смесь помещают в холодильник (3–4 °С). На следующий день осадок гидрохлорида кислоты **9** отфильтровывают, промывают ацетоном и Et_2O . Перекристаллизация из воды приводит к гидрату с 1 молекулой воды. Выход 1.5 г (77%), т. пл. 274–275 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1204 (C–O), 1660 (C=N), 1739 (C=O), 2650–3200 (OH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.28–4.47 (4H, м, 2,3- CH_2); 5.16 (2H, с, NCH_2CO); 7.25–7.38 (2H, м, H-6,7); 7.47 (1H, д, д, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.5$, H-5); 7.57 (1H, д, д, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.5$, H-8); 10.38 (1H, уш. с, N^+H); 13.60 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: C 48.55; H 5.11; Cl 13.14; N 15.54. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 48.63; H 5.19; Cl 13.05; N 15.47.

Гидрохлорид 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2H)-илуксусной кислоты (10). Раствор 1.9 г (6 ммоль) эфира **4** в 10 мл конц. HCl кипятят в течение 3–4 ч и упаривают досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 1.3 г (81%), т. пл. 287–289 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1196 (C–O), 1667 (C=N), 1746 (C=O), 2400–3200 (OH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (2H, кв, $J = 6.7$, 3- CH_2); 3.53 (2H, т, $J = 5.1$, 4- CH_2); 4.15 (2H, т, $J = 5.7$, 2- CH_2); 5.10 (2H, с, NCH_2CO); 7.20–7.40 (2H, м, H-7,8); 7.48–7.67 (2H, м, H-6,9); 9.87 (1H, с, N^+H); 13.50 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: C 53.89; H 5.21; Cl 13.32; N 15.62. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.84; H 5.27; Cl 13.24; N 15.70.

2,3-Дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илуксусная кислота (11). При нагревании растворяют 1.10 г (4 ммоль) гидрохлорида **9** в 10 мл EtOH, к горячему раствору добавляют 10 мл 22% раствора NH_4OH . Смесь охлаждают, через 30 мин выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 90% EtOH. Выход 0.85 г (98%), т. пл. 269–270 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=N), 1660 (C=O), 2200–3500 (OH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.22–4.41 (6H, м, 2,3- CH_2 , NCH_2CO); 7.17–7.29 (2H, м, H-6,7); 7.34–7.43 (2H, м, H-5,8). Найдено, %: C 60.75; H 5.04; N 19.42. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.82; H 5.10; N 19.34.

Кислота **11** может быть также получена при гидролизе соответствующего нитрила. Раствор 1.2 г (5 ммоль) гидрохлорида нитрила **13** в 20 мл конц. HCl кипятят в течение 20 ч, упаривают до минимального объема и нейтрализуют до pH 4–5 22% раствором NH_4OH , охлаждают и через 3–4 ч осадок кислоты отфильтровывают, промывают ацетоном. Выход 0.7 г (64%), т. пл. 269–270 °С (с разл., H_2O). Спектральные характеристики идентичны описанным выше.

Соединение **11** может быть получено также гидролизом эфиров **3**, **5**, **7** по приведённой ниже методике синтеза соединения **12** из эфиров **4**, **6**, **8**, а также непосредственным алкилированием незамещённого гетероцикла **1** хлорацетатом натрия по методике алкилирования соединения **2** (см. ниже). Полученный продукт идентичен описанному выше.

Гидрат 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2*H*)-илуксусной кислоты (12). Смесь 5 ммоль эфира **4**, **6** или **8**, 1.10 г (10 ммоль) Na₂CO₃ и 20 мл 50% EtOH кипятят до полного гидролиза эфирной группы (3–4 ч, контроль ТСХ). Раствор отделяют от избытка соды и упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из 95% EtOH. Выход 72–80% в виде гидрата с 1 молекулой воды, т. пл. 236–237 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1605 (C=N), 1672 (C=O), 2400–3400 (OH, N⁺H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.14 (2H, кв, *J* = 6.8, 3-CH₂); 3.53 (2H, т, *J* = 5.4, 4-CH₂); 4.15 (2H, т, *J* = 5.9, 2-CH₂); 4.48 (2H, с, NCH₂CO); 7.23–7.32 (2H, м, H-7,8); 7.37–7.52 (2H, м, H-6,9); 8.60 (1H, уш. с, OH (N⁺H)). Найдено, %: C 57.90; H 5.99; N 16.91. C₁₂H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: C 57.82; H 6.07; N 16.86.

Действие конц. HCl на суспензию полученной кислоты **12** в ацетоне приводит к гидрохлориду **10**, идентичному описанному выше. Выход 94%, т. пл. 287–289 °С (с разл., 2-PrOH). В свою очередь, обработка соли **10** 22% раствором аммиака по методике, описанной выше для синтеза соединения **11** из соли **9**, приводит к кислоте **12** в нейтральной форме.

Кислота **12** также получена непосредственным алкилированием незамещённого трицикла **2** хлорацетатом натрия. К раствору 1.70 г (10 ммоль) соединения **2** в 20 мл смеси H₂O–DMФА, 1:2, добавляют 1.75 г (15 ммоль) хлорацетата натрия и кипятят в течение 10 ч. Затем смесь упаривают досуха при пониженном давлении, добавляют 10 мл холодной воды и 2 мл 22% раствора аммиака, тщательно размешивают и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и кристаллизуют из EtOH. Выход 1.60 г (68%), т. пл. 235–236 °С (с разл., EtOH).

Кислота **12** может быть также получена при кислотном гидролизе нитрила **14** (см. методику синтеза соединения **11** из нитрила **13**). Полученный продукт идентичен описанным выше.

Гидрохлорид 2,3-дигидро-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илацетонитрила (13). Добавляют 2.0 мл (32 ммоль) свежеперегнанного хлорацетонитрила в горячий раствор 1.6 г (10 ммоль) трицикла **1** в 50 мл MeCN. Смесь кипятят при перемешивании в течение 5–6 ч, охлаждают до 3–5 °С и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают холодным MeCN и ацетоном. Выход 2.0 г (85%), т. пл. 272–274 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C≡N), 2450–3150 (N⁺H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.25–4.44 (4H, м, 2,3-CH₂); 5.72 (2H, с, NCH₂CN); 7.31–7.66 (4H, м, H Ar); 10.66 (1H, с, N⁺H). Найдено, %: C 56.38; H 4.66; Cl 15.02; N 23.94. C₁₁H₁₁ClN₄. Вычислено, %: C 56.30; H 4.72; Cl 15.11; N 23.87.

Гидрохлорид 2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2*H*)-илацетонитрила (14) получают аналогично соединению **13** из трицикла **2**. Выход 88%, т. пл. 286–288 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1668 (C≡N), 2600–3150 (N⁺H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.15 (2H, кв, *J* = 6.9, 3-CH₂); 3.57 (2H, т, *J* = 5.4, 4-CH₂); 4.10 (2H, т, *J* = 5.7, 2-CH₂); 5.79 (2H, с, NCH₂CN); 7.35–7.44 (2H, м, H-7,8); 7.53–7.59 (1H, м, H-6); 7.62–7.69 (1H, м, H-9); 10.75 (1H, с, N⁺H). Найдено, %: C 58.04; H 5.19; Cl 14.62; N 22.45. C₁₂H₁₃ClN₄. Вычислено, %: C 57.95; H 5.27; Cl 14.25; N 22.53.

Гидрохлорид 2-(2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-ил)ацетамида (15). Суспензию 1.6 г (5 ммоль) эфира **3** в 50 мл 22% раствора аммиака кипятят в течение 10 ч, упаривают при пониженном давлении, охлаждают и подкисляют раствор конц. HCl до pH 2–3. Через 3–4 ч выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 0.9 г (72%), т. пл. 285–286 °С (с разл., EtOH). По спектральным характеристикам продукт идентичен соединению, полученному прямым алкилированием гетероцикла **1** хлорацетамидом [9].

(2,3,4,10-Тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2*H*)-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (16). Раствор 1.7 г (5 ммоль) эфира **4** в 10 мл морфолина кипятят в течение 2 ч и упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток дважды обрабатывают петролейным эфиром для удаления остатков морфолина, сушат, промывают водой и

перекристаллизовывают из небольшого объёма MeCN или большого объёма гексана. Выход 1.1 г (75%), т. пл. 109–110 °С (с разл.). По спектральным характеристикам продукт идентичен соединению, полученному прямым алкилированием трицикла **2** 2-хлор-1-(морфолин-4-ил)этан-1-оном [9].

2,3-Дигидро-9H-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-илацетогидразид (17). Смесь 1.00 г (3 ммоль) эфира **3** и 10 мл N₂H₄·H₂O кипятят в течение 10–15 мин. Раствор упаривают на роторном испарителе, охлаждают, остаток кристаллизуют из 90% EtOH. Выход 0.53 г (76%), т. пл. 256–257 °С (с разл., H₂O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1627 (N–H), 1632 (C=N), 1674 (C=O), 3021, 3161, 3263 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.91 (2H, т, *J* = 6.3, 2-CH₂); 3.72 (2H, уш. с, NH₂); 3.81 (2H, т, *J* = 6.3, 3-CH₂); 4.42 (2H, с, NCH₂CO); 6.92–7.11 (4H, м, H Ar); 10.23 (1H, с, CONH). Найдено, %: C 57.21; H 5.62; N 30.34. C₁₁H₁₃N₅O. Вычислено, %: C 57.13; H 5.67; N 30.28.

2,3,4,10-Тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2H)-илацетогидразид (18) получают аналогично соединению **17** из эфира **4**. Выход 80%, т. пл. 234–235 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1631 (N–H), 1647 (C=N), 1678 (C=O), 3276, 3312 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.81 (2H, кв, *J* = 6.8, 3-CH₂); 3.32 (2H, т, *J* = 5.1, 4-CH₂); 4.10 (2H, т, *J* = 5.9, 2-CH₂); 4.24 (2H, уш. с, NH₂); 4.31 (2H, с, NCH₂CO); 6.78–7.89 (4H, м, H Ar); 9.24 (1H, уш. с, CONH). Найдено, %: C 58.84; H 6.09; N 28.63. C₁₂H₁₅N₅O. Вычислено, %: C 58.76; H 6.16; N 28.55.

N-(2-Гидрокси-3,5-динитробензилден)-2-(2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол-9-ил)ацетогидразид (19). К раствору 0.46 г (2 ммоль) гидразида **17** в 10 мл EtOH добавляют 0.43 г (2 ммоль) 3,5-динитросалицилового альдегида. Смесь кипятят в течение 15–20 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 0.76 г (89%), т. пл. >295 °С (с разл., 1-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1228 (C–N), 1316, 1550 (N–O), 1615 (C=N), 1675 (C=O), 3225, 3264 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.97 (2H, т, *J* = 5.7, 2-CH₂); 4.19 (2H, т, *J* = 5.7, 3-CH₂); 4.42 (2H, с, NCH₂CO); 6.83–7.11 (4H, м, H Ar); 7.82 (1H, уш. с, NH); 8.46–8.76 (2H, м, H Ar); 10.27 (0.7H, с) и 10.31 (0.3H, с, N=CH–Ar); 13.28 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: C 50.75; H 3.61; N 23.12. C₁₈H₁₅N₇O₆. Вычислено, %: C 50.83; H 3.55; N 23.05.

N-(Антрацен-9-илметилен)(2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-10(2H)-ил)ацетогидразид (20) получают аналогично гидразону **19** из соединения **18** и антрацен-9-карбальдегида. Выход 81%, т. пл. >280 °С (с разл., 1-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1228 (C–N), 1621 (C=N), 1668 (C=O), 3178 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.82 (2H, кв, *J* = 6.7, 3-CH₂); 3.80 (2H, т, *J* = 5.1, 4-CH₂); 4.61 (2H, т, *J* = 5.4, 2-CH₂); 5.00 (2H, с, NCH₂CO); 6.87–7.06 (4H, м, H Ar); 7.53–7.77 (5H, м, H Ar, NH); 8.17 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 8.60–8.75 (3H, м, H Ar); 9.26 (0.6H, с) и 9.43 (0.4H, с, N=CH–Ar). Найдено, %: C 74.75; H 5.42; N 16.08. C₂₇H₂₃N₅O. Вычислено, %: C 74.81; H 5.35; N 16.15.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, Г. С. Бородкин, *XTC*, 1379 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1285 (2013).]
2. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов, В. А. Косолапов, М. П. Самохина, А. В. Степанов, А. А. Орлова, *Хим.-фарм. журн.*, **41**, № 3, 9 (2007). [*Pharm. Chem. J.*, **41**, № 3, 126 (2007).]
3. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин, М. В. Черников, Д. С. Яковлев, И. И. Горягин, Н. А. Гурова, О. А. Салазникова, Л. В. Науменко, В. А. Косолапов, Л. В. Ельцова, Н. А. Колобродова, *Хим.-фарм. журн.*, **44**, № 5, 8 (2010). [*Pharm. Chem. J.*, **44**, № 5, 241 (2010).]
4. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов, Д. С. Яковлев, Н. А. Колобродова, Н. А. Гурова, О. А. Салазникова, Л. В. Науменко, В. А. Косолапов, Л. В. Ельцова, Т. М. Митина, М. П. Воронкова, К. В. Ленская, *Хим.-фарм. журн.*, **46**, № 6, 3 (2012). [*Pharm. Chem. J.*, **46**, № 6, 325 (2012).]
5. V. A. Anisimova, M. M. Osipova, T. A. Kuzmenko, D.-H. Caignard, P. Renard, D. Manechez, FR Pat. Appl. 2765223.
6. В. Pirotte, G. Dive, J. Delarge, В. Maseree, L. Dupont, L. Thunus, M. Schynts, J. Coyette, J. M. Frere, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 193 (1992).

7. K. Ogawva, I. Yamawaki, Y. I. Matsusita, N. Nomura, P. F. Kador, J. H. Kinoshita, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 769 (1993).
8. S. K. Singh, N. Manne, P. C. Ray, M. Pal, *Beilstein J. Org. Chem.*, **4**, № 42, 4 (2008).
9. R. J. Herr, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 3379 (2002).
10. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов, И. Е. Толпыгин, Е. В. Тибирькова, О. А. Салазникова, В. А. Кузнецова, Н. А. Гурова, К. В. Ленская, Д. С. Яковлев, Д. В. Мальцев, Н. А. Колобродова, Т. М. Митина, О. Ю. Гречко, *Хим.-фарм. журн.*, **46**, № 11, 15 (2012). [*Pharm. Chem. J.*, **46**, № 11, 647 (2013)].
11. V. Colotta, L. Cecchi, D. Catarzi, G. Filacchioni, A. Galli, F. Mori, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 95 (1994).
12. Э. Лукевиц, С. Германе, И. Сегал, А. Заблоцкая, *ХГС*, 270 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 234 (1997).]
13. S. D. Larsen, M. A. Connell, M. M. Cudahy, B. R. Evans, P. D. May, M. D. Meglasson, T. J. O'Sullivan, H. J. Schostarez, J. C. Sih, F. C. Stevens, S. P. Tanis, C. M. Tegley, J. A. Tucker, V. A. Vaillancourt, T. J. Vidmar, W. Watt, J. H. Yu, *J. Med. Chem.*, **44**, 1217 (2001).
14. A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.*, **104**, 2777 (2004).
15. S. Gao, Z.-Y. Zhang, L.-H. Huo, J.-G. Zhao, S. M. Zain, S. W. Ng, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **60**, o1006 (2004).
16. P. Haake, L. P. Bausher, J. P. McNeal, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7045 (1971).
17. A. Ljungqvist, K. Folkers, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **42**, 408 (1988).
18. T. Saegusa, S. Kobayashi, *Pure. Appl. Chem.*, **50**, 281 (1978).
19. R. J. North, A. R. Day, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 655 (1969).
20. A. R. Katritzky, G. L. Sommen, A. V. Gromova, R. M. Witek, P. J. Steel, R. Damavarapu, *ХГС*, 127 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 111 (2005).]
21. Г. А. Гольдфарм, Л. С. Кондакова, *Журн. общ. химии*, **10**, 1055 (1940).
22. И. Я. Берштейн, Ю. Л. Каминский, *Спектрофотометрический анализ в органической химии*, Химия, Ленинград, 1986, с. 115–150.
23. Я. Инцеди, *Применение комплексов в аналитической химии*, Мир, Москва, 1979, с. 26–31, 76–84.
24. S. Guha, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **B29**, 2163 (1973).
25. T. Mas, R. M. Claramunt, M. D. Santa Maria, D. Sanz, S. H. Alarcon, M. Perez-Torralba, J. Elguero, *ARKIVOC*, v, 48 (2002).
26. А. Э. Кууск, *Журн. орган. химии*, **19**, 485 (1983).
27. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Ю. В. Кощиенко, А. Ф. Пожарский. А. с. СССР 952847; *Бюл. изобрет.*, № 31, 126 (1982).
28. V. A. Anisimova, M. V. Levchenko, T. B. Korochina, A. A. Spasov, S. G. Kovalev, G. P. Dudchenko, US Pat. Appl. 5623073.

¹ Научно-исследовательский институт
физической и органической химии
Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: anis@iroc.sfedu.ru

Поступило 5.10.2013

² Химический факультет
Южного федерального университета,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: ask-olga@yandex.ru