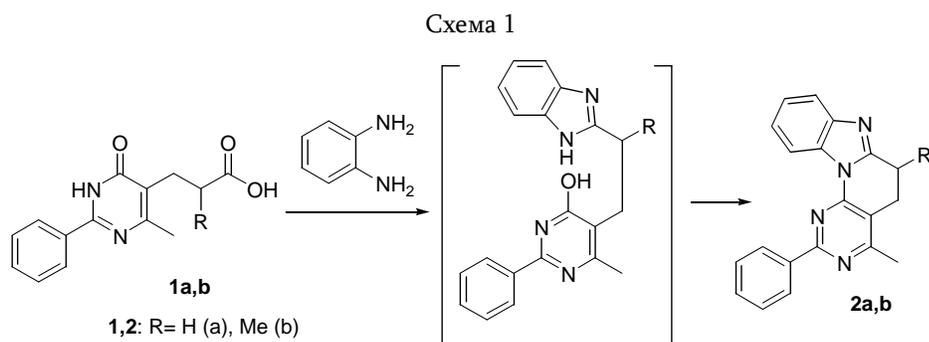
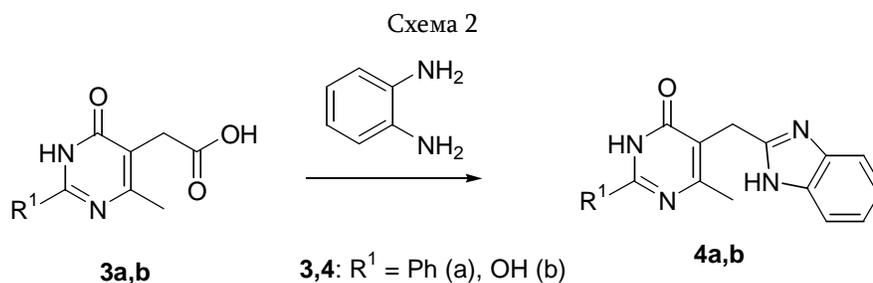


СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ
СИСТЕМЫ 5,6-ДИГИДРОБЕНЗО[4',5']ИМИДАЗО[2',1':6,1]ПИРИДО [2,3-
d]ПИРИМИДИНА

В ходе исследований по синтезу новых химиотерапевтически активных производных пиримидинов [1] нами осуществлено взаимодействие соответствующих 2-фенил-6-метил-3,4-дигидро-4-оксопиримидин-5-илпропановой и 2-метилпропановой кислот **1a,b** с *o*-фенилендиамином в полифосфорной кислоте (ПФК) [2], приведшее, вместо ожидаемых продуктов конденсации, к 4-метил- и 4,6-диметил-2-фенилпроизводным новой гетероциклической системы 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1] пиридо[2,3-d]пиримидина **2a** и **2b** (в виде рацемической смеси). Реакция представляется протекающей по нижеследующей схеме 1, согласно которой, по всей вероятности, первоначально образовавшееся в результате конденсации карбоксильной группы пиримидина с *o*-фенилендиамином производное бензимидазола в условиях реакции далее циклизуется в соединения **2a,b**.



В отличие от этого, нами найдено, что пиримидин-5-илуксусные кислоты **3a,b** с *o*-фенилендиамином в тех же условиях образуют исключительно производные бензимидазола **4a,b** по схеме 2.



Полученные результаты однозначно свидетельствуют в пользу предпочтительного образования шестичленных циклов по сравнению с пятичленными [3].

Экспериментальная часть

ИК-спектр снят на приборе “Nicolet Avatar 330” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе “Varian Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр получен на спектрометре “MX-1321A” с непосредственным вводом образца в источник ионизации. ТСХ проведена на пластинах марки “Silufol UV-254”, проявитель – пары йода.

(RS)-2-Метил-3-(6-метил-4-оксо-2-фенил-3,4-дигидропиримидин-5-ил)пропановая кислота (1 b). Растворяют 2.3 г (0.1 моля) натрия в 520 г (4 моля) этилацетоацетата, прибавляют 100 г (1 моля) метилметакрилата и раствор нагревают 24 ч при 70-80°C с обратным холодильником. Нейтрализуют 10% HCl, выделившееся масло отделяют, промывают водой, сушат Na₂SO₄ и перегоняют в вакууме. Собирают фракцию при 200-210°C/110 мм рт ст. Выход 140 г (60.9%). Полученный продукт (23.0 г, 0.1 моля) и 15.6 г (0.1 моля) гидрохлорида бензамидина добавляют в раствор 4.6 г (0.2 моля) натрия в 150 мл абсолютного спирта, смесь кипятят 8 ч, отгоняют досуха. Прибавляют раствор 5 г NaOH в 100 мл воды, кипятят с обратным холодильником 6 ч и подкисляют HCl до pH 3. Выпавший продукт отфильтровывают и сушат. Выход 16.4 г (60.3%), т. пл. 235-236°C (этанол), R_f 0.60 (этанол-дихлорэтан, 1:4). Найдено, %: N 10.42. C₁₅H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: N 10.29. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.14 (д, 3H, CH₃CH, ³J = 6.7); 2.35 (с, 3H, CH₃); 2.53 (дд, 1H, CH₂, ²J = 13.2, ³J = 5.4); 2.73-2.81 (м, 2H, CHCH₂); 7.40-7.47 (м, 3H) и 8.15 (м, 2H, C₆H₅); 12.10 (ш, 2H, OH).

Общая методика конденсации пиримидинил-5-карбоновых кислот с о-фенилендиамином. Смесь 1.08 г (0.01 моля) о-фенилендиамина и 0.01 моля кислот **1 a** [4], **1 b** или **3a** [5], **3b** [6] в 10,0 г ПФК нагревают 3 ч при 210-220°C, затем охлаждают, обрабатывают избытком NH₄OH, отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из спирта.

4-Метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (2 а). Выход 0.9 г (57.7%), т. пл. 174-176°C. R_f 0.50 (изопропанол-дихлорэтан, 1:10). Найдено, %: N 17.58. C₂₀H₁₆N₄. Вычислено, %: N 17.94. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.64 (с, 3H, CH₃); 3.16 и 3.32 (м, 2H и 2H, CH₂CH₂); 7.29 (м, 1H), 7.3 (м, 1H), 7.63 (м, 1H) и 8.61 (м, 1H, C₆H₄); 7.46-7.55 (м, 3H) и 8.49 (м, 2H, C₆H₅). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 312[M]⁺ (100), 270 (18), 168 (14).

(RS)-4,6-Диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидин (2 б). Выход 1.1 г (67.5%), т. пл. 161-162°C. R_f 0.45 (изопропанол-дихлорэтан, 1:10). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.61 (д, 3H, CH₃CH, ³J=6.7); 2.63 (с, 3H, CH₃); 2.77 (дд, 1H, CH₂, ²J=15.9, ³J=11.2); 3.28 (дд, 1H, CH₂, ²J=15.9, ³J=6.2); 3.41 (м, 1H, CHCH₃); 7.29 (м, 1H), 7.37 (м, 1H), 7.65 (м, 1H) и 8.61 (м, 1H, C₆H₄); 7.48-7.55 (м, 3H) и 8.48 (м, 2H, C₆H₅). Найдено, %: N 17.40. C₂₁H₁₈N₄. Вычислено, %: N 17.17.

5-(1Н-Бензимидазол-2-илметил)-6-метил-2-фенил-3,4-дигидро-4-пиримидин (4а). Выход 2.5 г (79.1%), т.пл. 282-284°C. R_f 0.42 (этанол-дихлорэтан, 1:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹ 3390 (NH); Спектр ПМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 (с, 3H, CH₃), 4.07 (с, 2H, CH₂), 7.00-7.06 (м, 2H) и 7.37-7.42 (м, 2H, C₆H₄), 7.43-7.49 (м, 3H) и 8.18 (м, 2H, C₆H₅), 12.05 (ш, 2H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 316 [M]⁺ (100), 104 (82). Найдено, %: N 17.48. C₁₉H₁₆N₄O. Вычислено, %: N 17.71.

5-(1Н-Бензимидазол-2-илметил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидин (4б). Выход 2.0 г (78.1%), т.пл. 225-227°C. R_f 0.32 (этанол-дихлорэтан, 1:4). Спектр ПМР ¹H, δ, м. д.: 2.10 (с, 3H, CH₃), 3.82 (с, 2H, CH₂), 7.09 (м, 2H, C₆H₄), 7.43 (ш, 2H, C₆H₄), 10.82, 11.04 и 11.96 (все ш, по 1H, NH). Найдено, %: N 21.58. C₁₃H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: N 21.86.

ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ

5,6-ԴԻԶԻԴՐՈԲԵՆՉՈ[4',5']ԻՄԻԴԱԶՈ[2',1':6,1]ՊԻՐԻԴՈ[2,3-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՍԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

3-(4-Մեթիլ-6-օրսն-2-ֆենիլ-1,6-դիհիդրոպիրիմիդին-5-իլ)- և 2-մեթիլ-3-(4-մեթիլ-6-օրսն-2-ֆենիլ-1,6-դիհիդրոպիրիմիդին-5-իլ)պրոպանաթթուների կոնդենսացումը օ-ֆենիլենդիամինի հետ պոլիֆոսֆորական թթվի միջավայրում բերում է սպասվելիք բենզիլմիդազոլի ածանցյալի փոխարեն նոր հետերոցիկլիկ համակարգի՝ 5,6-դիհիդրոբենզո[4',5']-իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինի 4-մեթիլ- և 4,6-դիմեթիլ-2-ֆենիլածանցյալների ստացմանը:

**SYNTHESIS OF THE DERIVATIVES
OF THE NEW HETEROCYCLIC SYSTEM
5,6-DIHYDROBENZO[4',5']IMIDAZO[2',1':6,1]PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINE**

A.A. HARUTYUNYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Reactions of 3-(4-methyl-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)propanoic acid and its 2-methyl analog with o-phenyldiamine in polyphosphoric acid proceed via condensation and cyclization steps leading to 4-methyl- and 4,6-dimethyl-2-phenyl derivatives of the new 5,6-dihydrobenzo[4',5']-imidazo[2',1':6,1]-pyrido[2,3-d]pyrimidine heterocyclic system.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Арутюнян А.А., Хачатрян В.Э.* // Материалы Международного симпозиума под эгидой ЮНЕСКО «Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики». Ереван, 2007, с. 65.
- [2] *Al-Rashood K.A., Abdel-Aziz H.A.* // *Molecules*, 2010, v. 15, p. 3775.
- [3] *Райд К.* Курс физической органической химии. М., Мир, 1972, 576 с. [K.F.Reid, Properties and reactions of bonds in organic molecules, Longman, Green and Co. LTD, London, 1968].
- [4] *Hullar T.L., French W.C.* // *J. Med. Chem.*, 1969, v. 12, №9, p. 424.
- [5] *Pinner A.* // *Ber.*, 1889, v. 22, p.2609.
- [6] *Beilstein*, v. 25, p. 261.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутяна, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

А. А. АРУТЮНЯН

Поступило 20 I 2012