



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 543.544:547.784:547.784

doi: 10.17308/sorpchrom.2023.23/11150

Применение методов ТСХ и ВЭЖХ/МС для оптимизации условий синтеза 10-аминобензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов

Дмитрий Юрьевич Вандышев¹✉, Татьяна Николаевна Хмелевская²,
Владислав Юрьевич Газин¹, Хидмет Сафарович Шихалиев¹

¹Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, francy_2007@mail.ru✉

²Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Современный рациональный дизайн полифункциональных (по сферам практического назначения) гетероциклических соединений требует высокой эффективности вследствие необходимости одновременного повышения молекулярной сложности и минимизации числа стадий синтетических процедур. Эти проблемы становятся еще более значимыми при конструировании различных полиазо-гетероциклических структур, в том числе содержащих имидазольный фрагмент. Поэтому, актуальными являются проблемы, связанные с поиском новых селективных синтетических подходов к построению гетероциклических систем на основе имидазола, изучением с помощью хроматографических методов механизмов их образования, реакционной способности и дальнейшей направленной функционализации, выбора доступных реагентов для их синтеза.

В этом отношении перспективны 1,2-диаминоимидазолы, интерес к которым обусловлен их двойственной реакционной способностью. Наличие в данной молекуле четырех (1,2-диамино-4-R-имидазол) или трех (1,2-диаминобензимидазол, 1,2-диамино-4-R-5-R1-имидазол) неэквивалентных нуклеофильных центров обеспечивает альтернативные возможности в направлении реакций с диэлектрофилами что, за счет подбора определенных условий и катализаторов, открывает широкие возможности получения новых пяти-, шести- и семичленных аннелированных и линейно связанных азотсодержащих гетероциклических соединений, перспективных в том числе для использования в качестве добавок в процессах электрохимического меднения [1-2].

В данной работе, нами предложен новый способ получения имидазо[1,2-а]пиримидинов, образующихся в ходе взаимодействия 1,2-диаминобензимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом. При помощи ВЭЖХ-МС и тонкослойной хроматографии (ТСХ) изучены и подобраны оптимальные условия для проведения данной реакции.

Ключевые слова: 1,2-диаминобензимидазол, высокоэффективная жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография, масс-спектрометрия, имидазо[1,2-а]пиримидины, оптимизация условий

Благодарности: результаты получены в рамках выполнения работ при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2022-2024 годы, проект № FZGU-2022-0003.

Для цитирования: Вандышев Д.Ю., Хмелевская Т.Н., Газин В.Ю., Шихалиев Х.С. Применение методов ТСХ и ВЭЖХ/МС для оптимизации условий синтеза 10-аминобензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов // Сорбционные и хроматографические процессы. 2023. Т. 23, № 2. С. 269-279. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11150>



Original article

Application of TLC and HPLC/MS methods for the optimize of the conditions for the synthesis of 10-aminobenzo[4,5]imidazo[1,2-A]pyrimidines

Dmitry Yu. Vandyshev¹✉, Tatiana N. Khmelevskaya²,
Vladislav Yu. Gazin¹, Khidmet S. Shikhaliev¹

¹Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, francy_2007@mail.ru✉

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Abstract. The modern rational design of polyfunctional (according to practical use) heterocyclic compounds requires high efficiency due to the need simultaneously increase the molecular complexity and minimize the number of steps in synthetic procedures. These problems become even more important in the construction of various polyazaheterocyclic structures, including those containing an imidazole fragment. Therefore, the problems associated with the search for new selective synthetic approaches to the construction of heterocyclic systems based on imidazole, the study of the mechanisms of their formation, reactivity and further directed functionalization, the choice of available reagents for their synthesis using chromatographic methods are important. Therefore, 1,2-diaminoimidazoles with dual reactivity are promising compounds. The presence in this molecule of four (1,2-diamino-4-R-imidazole) or three (1,2-diaminobenzimidazole, 1,2-diamino-4-R-5-R1-imidazole) of non-equivalent nucleophilic centres provides alternative possibilities in the direction of reactions with dielectrophiles, which, due to the selection of certain conditions and catalysts, opens up wide possibilities for obtaining new five-, six-, and seven-membered annelated and linearly bonded nitrogen-containing heterocyclic compounds, which are also promising for use as additives in the processes of electrochemical copper plating [1-2].

In this study, we proposed a new method for obtaining imidazo[1,2-A]pyrimidines formed during the interaction of 1,2-diaminobenzimidazole with dimethylacetylenedicarboxylate. Using HPLC-MS and thin-layer chromatography (TLC), the optimal conditions for this reaction were studied and selected.

Keywords: 1,2-diaminobenzimidazole, high performance liquid chromatography, thin layer chromatography, mass spectrometry, imidazo[1,2-a]pyrimidines, optimization of conditions.

Acknowledgments: the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of the government order to higher education institutions in the sphere of scientific research for years 2022-2024, project No. FZGU-2022-0003.

For citation: Vandyshev D.Yu., Khmelevskaya T.N., Gazin V.Yu., Shikhaliev Kh.S. Application of TLC and HPLC/MS methods for the optimize of the conditions for the synthesis of 10-aminobenzo[4,5]imidazo[1,2-A]pyrimidines. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2023. 23(2): 269-279 (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11150>

Введение

В последние годы было синтезировано значительное количество новых производных имидазопиримидинов, обладающих различной фармакологической активностью, а также применимых в качестве различных добавок в процессах, применяемых в микроэлектронике [1-2]. Интерес к построению данной матрицы прежде всего обусловлен структурным сходством с природными биологически активными веществами, в частности с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. Среди образующихся соединений

обнаружены ингибиторы фосфодиэстеразы, топоизомеразы, р38 MAP-киназы, антагонисты эстрогенположительных рецепторов и CRF рецепторов 1, 2 α и 2 β типов [3-9]. В связи с этим они используются в качестве противовоспалительных, успокоительных, сосудорасширяющих, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, противоопухолевых лекарственных средств [10-12]. Из возможных вариантов сочленения бензимидазольного и пиримидинового циклов наиболее распространенными являются пиримидо[1,2-а]бензимидазолы, которые можно синтезировать различными методами [10].



Одним из способов синтеза пиримидо[1,2-а]бензимидазолов является гетероциклизация пиримидинов с аминокспиртами [3] или 2-аминопиримидинов с бромкетонами [6-7]. Однако это направление, как правило, включает большое количество стадий, в том числе с использованием труднодоступных реагентов. Поэтому синтетически более привлекательным представляется построение бензимидазопиримидиновой системы из производных бензимидазола, в частности из 2-аминобензимидазола [13-16] и 1,2-диаминобензимидазола.

Полинуклеофильность 1,2-диаминобензимидазола обуславливает различные варианты взаимодействия с диэлектрофильными реагентами. Для создания пиримидинового цикла 1,2-диаминобензимидазол должен взаимодействовать с 1,3-диэлектрофилами как 1,3-N-C-N-динуклеофил. Известна двухкомпонентная реакция данного диамина с этоксиметиленовыми производными диэтилмалоната и циануксусного эфира [17], а также с N-арилмалеимидами [18] и N-арилитаконидами [19]. При взаимодействии с хлорангидридами карбоновых кислот [20], карбоновыми кислотами [21], их сложными эфирами и 1,3-дикарбонильными соединениями [22] 1,2-диаминобензимидазол реагирует как 1,4-N-N-C-N-динуклеофил, что приводит к образованию пяти- и шестичленных систем.

На основании всего вышеизложенного целью данной работы являлось изучение взаимодействия 1,2-диаминобензимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД): подбор оптимальных условий данной реакции с использованием методов классического органического синтеза и аналитической химии. Стоит также отметить, что ДМАД – это универсальный синтетический инструмент для химиков-органиков, благодаря которому были открыты совершенно новые методы в комбинаторной химии и многокомпонентных реакциях получения гетероцикличе-

ских соединений. Являясь представителем электронодефицитных ацетиленовых производных, в зависимости от выбираемых условий, он может выступать в роли акцептора Михаэля или вступать в реакции циклоприсоединения. Особый интерес представляют взаимодействия ДМАД с аминоксололами, приводящие, в зависимости условий, к образованию различных гетероциклических систем из структурно схожих исходных бинуклеофильных субстратов. Все эти различия могут быть связаны с эффектом растворителя, катализа, а также с природой заместителей [23-29].

Экспериментальная часть

Исходный 1,2-диаминобензимидазол синтезирован по ранее описанной методике [30], ДМАД и этилпропаргилат – приобретены в компании Alinda-Chemical Ltd (США-Россия).

Методика синтеза метил 10-амино-2-оксо-2,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-4-карбоксилата 5. К 5 ммоль диаминоимидазола 1, растворенного в 5 см³ метанола с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты (2-3 капли), по каплям прибавляли 5 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты 2. После добавления 2, реакционную массу кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 60 минут. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Выход 93%, т.пл. 257-259°C. ¹H ЯМР спектр, δ, м.д.: 7.66 (1H, д, J=8.3, H_{бенз}); 7.55 (1H, д, J=7.4, H_{бенз}); 7.45 (1H, т, J=7.4, H_{бенз}); 7.26 (1H, тд, J=7.3, J=1.2, H_{бенз}); 6.56 (1H, с, СН_{пиримид}); 5.82 (2H, с, NH₂); 4.03 (3H, с, СН₃). Найдено, m/z: 259.0825 [M+H]⁺. C₁₂H₁₀N₄O₃. Вычислено, m/z: 259.0826 [M+H]⁺.

Методика синтеза 10-амино-2-оксо-2,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-4-карбоновой кислоты 6. К 5 ммоль соединения 5 добавляли 5.5 ммоль гидроксида калия, предварительно растворенного в 5 см³ воды. Смесь кипятили

в течение 2 часов, до полного исчезновения 5 (контроль по ТСХ). По охлаждению реакционной массы смесь подкисляли соляной кислотой до кислой реакции среды. Образующийся осадок отфильтровывали. Выход 78%, т.пл. 290-292°C. ^1H ЯМР спектр, δ , м.д.: 12.32 (1H, уш.с, OH); 7.62 (1H, д, $J = 8.2$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 7.53 (1H, д, $J=7.7$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 7.41 (1H, т, $J=8.0$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 7.34 (1H, тд, $J=7.3$, $J=1.2$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 6.51 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 5.76 (2H, с, NH_2). Найдено, m/z : 245.0670 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 245.0669 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика синтеза 10-аминобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(10H)-она 7. Способ А: 5 ммоль кислоты 6 растворяли в 5 см³ дифенилового эфира и при постоянном нагревании и перемешивании прибавляли 15 ммоль ацетата меди (II). Реакционную массу оставляли кипеть в течение 3 часов. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали водой, а затем перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид, 2:1. Способ Б: К 5 ммоль диаминоимидазола 1, предварительно растворенного в 5 см³ метанола с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты (2-3 капли), при постоянном перемешивании и нагревании в пределах 40°C по каплям добавляли 5 ммоль этилпропиоата 8. После, реакционную массу выдерживали при этой температуре в течение 60 минут. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид, 2:1. Выход 49% (А) и 83% (Б), т.пл. >300 °C. ^1H ЯМР спектр, δ , м.д.: 8.66 (1H, д, $J=7.5$, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 7.91 (1H, д, $J=8.0$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 7.49 (1H, д, $J=7.9$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 7.41 (1H, т, $J=7.6$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 7.30 (1H, т, $J=7.5$, $\text{H}_{\text{бенз}}$); 6.15 (1H, д, $J=7.5$, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 5.77 (2H, с, NH_2). Найдено, m/z : 201.0771 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, m/z : 201.0771 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Для проведения анализа методом ТСХ использовалась подвижная фаза (ПФ) в составе хлороформ-метанол (20:1), (10:1)

или метанол. Компоненты ПФ смешивались непосредственно перед анализом, время насыщения камеры составляло 10 минут. Пробоподготовка заключалась в растворении 400 мкг анализируемого образца в 0.5 см³ диметилформамида. Хроматографирование проводилось на пластинках для ТСХ TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) длиной 4 см. Объем пробы – 1 мкл. Время анализа 10 минут. Для проявления хроматографических зон пластину помещали в УФ камеру или обрабатывали парами йода. Все используемые реактивы имели степень чистоты не менее «хч».

^1H ЯМР и NOESY спектры были зарегистрированы на спектрометре BrukerDRX-500 (500.13 МГц) в DMSO-D₆ с внутренним стандартом TMS. ВЭЖХ/МС анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролетный детектор масс высокого разрешения), метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N_2) 20 psig, газ-осушитель (N_2) 6 см³/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50-2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 x 50 мм; 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил/вода (0.1% муравьиной кислоты); скорость потока 0.4 см³/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30.

Обсуждение результатов

Учитывая, что процессы с участием диаминоазолов и ДМАД сильно зависят



Таблица 1. Содержание 1,2-диаминобензимидазола в реакционной массе
Table 1. The content of 1,2-diaminobenzimidazole in the reaction mass

Растворитель	Время реакции, мин		
	0	60	120
Бензол	100	80	63
1,4-Диоксан	100	50	35
Хлористый метилен	100	60	40.2
Хлороформ	100	70	54.5
Этанол	100	37.6	0.57
Метанол	100	14.6	0
Метанол/уксусная кислота (кат)	100	0.71	-
Метанол/уксусная кислота (1:1)	100	42.1	32.8

от природы растворителя, нами были изучены и подобраны оптимальные условия реакции между 1,2-диаминобензимидазолом 1 и ДМАД 2. На основании литературных данных и растворимости исходного диамина в качестве растворителей нами были выбраны бензол, диоксан, хлороформ, хлористый метилен, метанол и этанол. Оценка состава реакционной массы осуществлялась при помощи ТСХ и ВЭЖХ/МС анализа. Интерпретация сигналов произведена на основе предварительно рассчитанных масс, в виде молекулярных ионов с $[M+H]^+$, всех возможных исходных, промежуточных и образующихся веществ. Пробы отбирались в 0, 60 и 120 минут. Необходимо также отметить, что ДМАД в условиях нашего эксперимента ВЭЖХ/МС не протонировался и не детектировался при данной длине волны. Полученные результаты отражены в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, при использовании таких растворителей как бензол, диоксан, хлороформ, хлористый метилен максимальная конверсия исходного диамина после двухчасового кипячения составляет около 37-45 %. При этом в реакционной массе фиксируются сигналы образующихся интермедиатов и продуктов их внутримолекулярной циклизации.

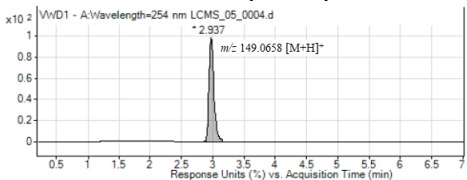
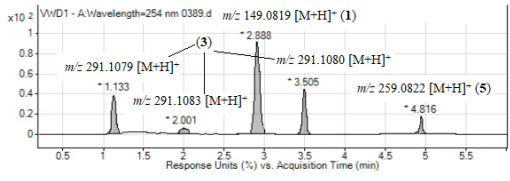
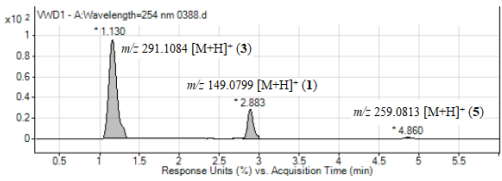
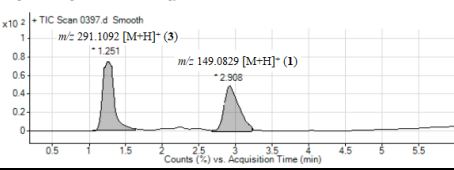
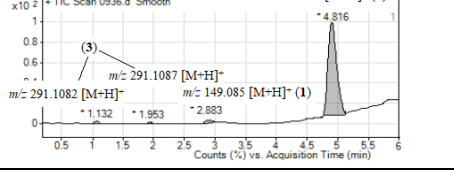
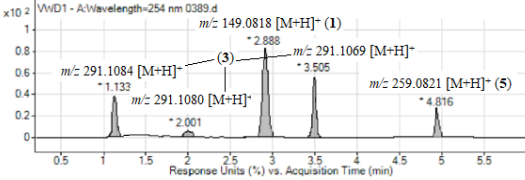
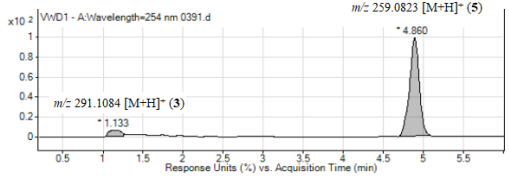
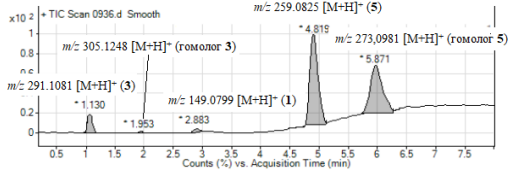
Иная картина наблюдается при использовании метанола и этанола. Полная конверсия 1 происходит за 2 часа. Однако, в случае применения этилового спирта, образование целевого продукта реакции было значительно ниже, что

можно объяснить протекающим процессом переэтерификации сложноэфирного фрагмента и образующаяся смесь этиловых и метиловых эфиров не поддавалась индивидуализации.

Ранее нами было установлено, что реакции гетероциклизаций с участием диаминоимидазола протекают с большей скоростью в присутствии кислотного катализа (уксусной кислоты) [18-19, 23]. Введение ее в изучаемый процесс к подобранному, оптимальному растворителю (метанол) в различных количествах, существенно изменяло картину взаимодействия. Как видно из таблицы 1, при добавлении каталитических количеств уксусной кислоты полная конверсия реагентов достигалась за 60 минут. При этом, следует отметить, что, несмотря на полную конверсию диамина уже через 60 минут, проведение реакции в чистой уксусной кислоте приводило к образованию многочисленных побочных продуктов с молекулярными массами, отличными от расчетных значений предполагаемого продукта. Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока для реакционных масс исследуемого процесса, на примере бензола, метанола, этанола и метанола с каталитическим количеством уксусной кислоты, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Примеры полученных хроматограмм.

Table 2. Examples of obtained chromatograms

t, мин	Интегрированные сканированные хроматограммы полного ионного тока
0	<p style="text-align: center;">Независимо от растворителя</p> 
60	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Бензол</p>  </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Метанол</p>  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Этанол</p>  </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Метанол с каталитическим количеством уксусной кислоты</p>  </div> </div>
120	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Бензол</p>  </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Метанол</p>  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Этанол</p>  </div> </div>

Таким образом, установлено, что наиболее гладко реакция между диметилацетилендикарбоксилатом 2 и 1,2-диаминобензимидазолом 1 протекает при использовании в качестве растворителя метанола с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты. При этом полная конверсия исходного диаминна и мак-

симальный выход целевого продукта достигаются после часового кипячения реагентов.

Принимая во внимание полинуклеофильный характер исходного 1,2-диаминобензимидазола 1, на схеме 1 отражены структуры всех возможных полупродуктов его взаимодействия с ДМАД 2. Так, на первом этапе,

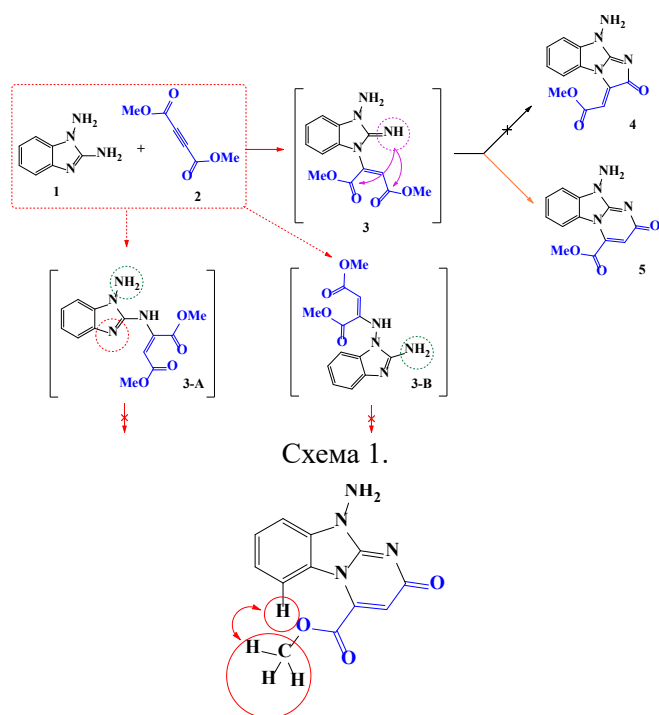


Рис. 1. Ключевые взаимодействия в спектрах NOESY соединения 5.
 Fig. 1. Key interactions in the NOESY spectra of the compound 5

присоединение 1 по тройной связи к 2 за счет NH-фрагмента цикла и NH₂ групп, может приводить к соответствующим интермедиатам 3, 3-A и 3-B. Образующиеся аддукты Михаэля могут подвергаться внутримолекулярной циклизации, за счет «ближайшей» или «дальней» карбоксильной группы, с образованием соответствующих продуктов. Для простоты восприятия, на схеме указаны наиболее вероятные имидазопиримидин 5 и имидазоимиазолин 4.

В ЯМР¹H спектре предполагаемого метил 10-амино-2-оксо-2,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-карбоксилата 5, в отличие от исходного диамина 1, отсутствуют характерные сигналы протонов аминогруппы гидразинового фрагмента, а фиксируется сигнал протона пиримидинового цикла при $\delta=6.57$ м.д. Дополнительным подтверждением этого предположения, является сохранение сигналов аминогруппы гидразинового фрагмента. Ключевым критерием при выборе структуры полученных (между 4 и 5) соединений является присутствие кросс-пиков в спектре NOESY

между протонами метильной группы сложноэфирного фрагмента и протоном бензольного кольца в шестом положении изображенного на рисунке 1, реализация которых невозможно в случае имидазоимидазолина 4. Таким образом можно заключить, что в ходе взаимодействия диаминоимидазлов 1 и ДМАД однозначно образуется метиловый эфир 10-амино-2-оксо-2,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-карбоновой кислоты 5.

В качестве дополнительного способа доказательства структуры образующегося 10-амино-2-оксо-2,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-карбоксилата 5 нами была осуществлен ряд последовательных химических процессов (схема 2). Так, в ходе щелочного гидролиза с последующим декарбоксилированием (путь А) образовывались соответственно карбоновая кислота 6 и 10-аминобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(10*H*)-он 7. Стоит отметить, что оптимальными условиями щелочного гидролиза являлось кипячение эфира 5 в метаноле с использованием 2,5 избытка гид-

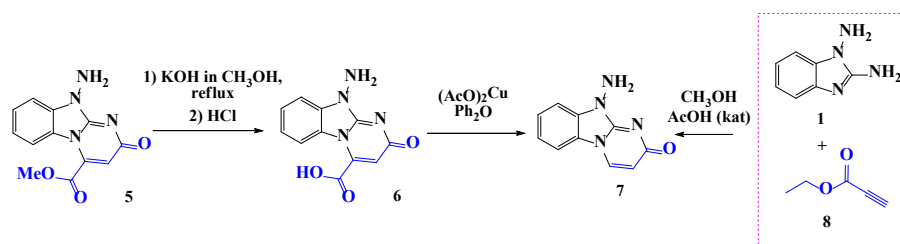


Схема 2

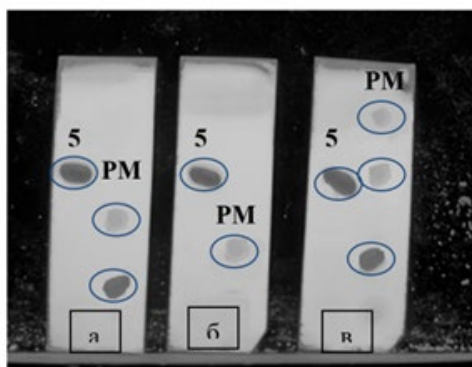


Рис. 2. Хроматографические профили реакционной массы (PM) процесса гидролиза метилового эфира имидазопиримидинкарбоновой кислоты 5.

Соотношение 5 с KOH: 1:1 (а); 1:2.5 (б); 1:3 (с).

Fig. 2. Chromatographic profiles of the reaction mass of the hydrolysis process of imidazopyrimidine carboxylic acid methyl ester 5. Ratio 5 with KOH: 1:1 (a); 1:2.5 (b); 1:3 (c).

роксида калия, а уменьшение или увеличение этого количества способствовало образованию трудно разделяемых смесей (контроль по ТСХ, рисунок 2).

Для соединения 7 был проведен его встречный синтез – взаимодействие 1,2-диаминобензимидазола 1 с этилпропаргилатом 8 (путь В). Как и в случае с ДМАД, оптимальным условием оказалось кипячение смеси реагентов в метаноле с добавлением пары капель уксусной кислоты в течение 60 минут при постоянном перемешивании реагентов. Строение выделенных соединений 6 и 7 доказано при помощи ЯМР¹H спектроскопии, NOESY и масс-спектрометрии.

Заключение

Таким образом, был предложен новый синтетический подход для удобного по-

Список литературы/References

1. Li J., Zhou G., Hong Y., Wang C., He W., Wang S., Chen Y., Wen Z., Wang Q. Copolymer of Pyrrole and 1,4-Butanediol Diglycidyl as an Efficient Additive Leveler

лучения функционализированных производных 10-аминобензо[4,5]имидазо-[1,2-а]пиримидина из легкодоступных 1,2-диаминобензимидазола и диметилацетилендикарбоксилата. Исследованием реакционных масс и конверсии исходного диаминина при помощи ВЭЖХ/МС анализа установлено, что оптимальными условиями процесса является часовое кипячение смеси реагентов в метаноле с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

for Through-Hole Copper Electroplating. *ACS Omega*. 2020; 5: 4868-4874. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03691>

2. Yang S., Thacker Z., Allison E., Bennett M., Cole N., Pinhero P. Electrodeposi-



- tion of Copper for Three-Dimensional Metamaterial Fabrication. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017; 9: 40921-40929. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b04721>
3. Gala D., Di Benedetto D.J., Kugelman M., Mitchell M.B. A novel synthesis of guanine PDE inhibitors via tricyclic imidazopyrimidines. *Tetrahedron Lett*. 2003; 44: 2721-2723. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00383-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00383-6)
4. Abdel-Mohsen H.T., Regab F. A.F., Ramla M.M., El Diwani H.I. Novel benzimidazole-pyrimidine conjugates as potent antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem*. 2010; 45: 2336-2344. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.011>
5. Chandra, Puttaraju, K.B., Mahesh S.S., Shivashankar K., Lokanath N.K., Madegowda M.J. Molecular docking studies of benzimidazopyrimidine and coumarin substituted benzimidazopyrimidine derivatives: As potential human Aurora A kinase inhibitors. *Biomed. Inform*. 2014; 10: 288-292. <https://doi.org/10.6026/97320630010288>
6. Rupert K.C., Henry J.R., Dodd J.H., Wadsworth S.A., Cavender D.E., Olini G.C., Fahmy B., Siekierka J.J. Imidazopyrimidines, potent inhibitors of p38 MAP kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2003; 13: 347-350. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)01020-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)01020-X)
7. Zobel A.W., Nickel T., Künzel H.E., Ackl N., Sonntag A., Ising M., Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res*. 2000; 34: 171-181. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(00\)00016-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(00)00016-9)
8. Binneman B., Feltner D., Kolluri S., Shi Y., Qiu R., Stiger T. A 6-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial of CP-316,311 (a Selective CRH 1 Antagonist) in the Treatment of Major Depression. *Am. J. Psychiatry*. 2008; 165: 617-620. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07071199>
9. Coric V., Feldman H.H., Oren D.A., Anantha Shekhar M.D., Joseph Pultz, Randy C. Dockens, Xiaoling Wu, Kimberly A. Gentile B.S., Shu-Pang Huang, Eileen Emison, Terrye Delmonte B.S., Bernadette B. D'Souza M.D., Daniel L. Zimbroff M.D., Jack A. Grebb M.D., Andrew W. Goddard M.D., Elyse G. Stock M.D. Multicenter, randomized, double-blind, active comparator and placebo-controlled trial of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2010; 27: 417-425. <https://doi.org/10.1002/da.20695>
10. Clements-Jewery, S., Dansawan, G., Gardener C.R., Matharu S.S., Murdoch R., Tully W.R., Westwood R. Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)phenylmethanones and related compounds as potential non-sedative anxiolytics. *J. Med. Chem*. 1988; 31: 1220-1226. <https://doi.org/10.1021/jm00401a025>
11. Meshram, H.M., Kumar A.S., Kumar G.S., Swetha A., Reddy B.Ch., Ramesh P. Boric acid promoted an efficient and practical synthesis of fused pyrimidines in aqueous media. *Pharma Chem*. 2012; 4: pp. 956-960.
12. Kojima T., Mochizuki M., Takai T., Hoashi Y., Morimoto S., Seto M., Nakamura M., Kobayashi K., Sako Y., Tanaka M., Kanzaki N., Kosugi Y., Yano T., Aso K. Discovery of 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles as novel class of corticotropin releasing factor 1 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem*. 2018; 26: 2229-2250. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.01.020>
13. Rudenko R.V., Komykhov S.A., Musatov V.I., Konovalova I.A., Shishkin O.V., Desenko S.M. Reactions of N-arylmaleimides with 3-amino-1,2,4-triazole and 2-aminobenzimidazole. *J. Heterocycl. Chem*. 2011; 48: 888-895. <https://doi.org/10.1002/jhet.660>
14. Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Kryl'skii D.V. 2-Aminobenzimidazole in three-component cyclization reactions with formaldehyde and primary amines. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed*. 2007; 56: 367-369. (In Russ.)



15. Shikhaliev H.S., Krylsky D.V., Potapov A.Y., Krysin M.Y., Trefilova I.N. Aminobenzimidazole in three-component condensation reactions. *Izv. vuzov. Chemistry and Chemical Technology*. 2004; 47: 149-150. (In Russ.)
16. Kovygin Yu.A., Shikhaliev Kh.S., Potapov Yu.A., Krylsky D.V. Aminoazoles in heterocyclisation reactions. *Izv. vuzov. Chemistry and Chemical Technology*. 2005; 48: 59-60. (In Russ.)
17. Romano C., Cuesta E., Avendaño C. Reactions of 1,2-Diaminobenzimidazoles with β -Dielectrophiles: Synthesis of Pyrimido[1,2-a]benzimidazole Derivatives. *Heterocycles*. 1990; 31: 267-276. <https://doi.org/10.3987/COM-89-5197>
18. Vandyshev D.Yu., Shikhaliyev Kh.S., Potapov A.Yu. Interaction of 1,2-diaminobenzimidazole with N-arylimides. *Eur. Chem. Bull.* 2015; 4: 424-427.
19. Vandyshev D.Y., Shikhaliev K.S., Kokonova A.V., Potapov A.Yu., Kolpakova M.G., Sabynin A.L., Zubkov F.I. A novel method for the synthesis of pyrimido[1,2-a]benzimidazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016; 52: 493-497. <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1914-7>
20. Morkovnik A.S., Kuz'menko T.A., Divaeva L.N., Borodkin G.S. 2-aryl(hetaryl)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazoles. *Rus. J. Org. Chem.* 2013; 49: 895-903. <https://doi.org/10.1134/S107042801306016X>
21. Klyuev N.A., Povstyanoi M.V., Orlov V.M., Gnidets V.P., Kruglenko V.P. Study of the prototropic tautomerism in the 1,2,4-triazino[2,3-a]benzimidazol-(4h)-3-one system. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1992; 28: 779-784. <https://doi.org/10.1007/BF00474492>
22. Kuz'menko T.A., Kuz'menko V.V., Pozharskii A.F., Simonov A.M. 1-Amino-2-alkylaminobenzimidazoles and their reactions with carbonyl-containing compounds. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1988; 24: 880-884. <https://doi.org/10.1007/BF00479342>
23. Vandyshev D.Yu., Shikhaliev Kh.S. Recyclization of Maleimides by Binucleophiles as a General Approach for Building Hydrogenated Heterocyclic Systems. *Molecules*. 2022; 27: 5268. <https://doi.org/10.3390/molecules27165268>
24. Aouali M., Allouche F., Zouari I., Mhalla D., Trigui M., Chabchoub F. Synthesis, Antibacterial, and Antifungal Activities of Imidazo[2,1-c][1,2,4]triazoles and 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyrimidinones. *Synthetic Comm.* 2014; 44: 748-756. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.804576>
25. Hassanabadi A. PPh₃-Mediated One-Pot Synthesis of Functionalised 4-oxo-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2,a]pyrimidines. *J. Chem. Res.* 2013; 37: 340-341. <https://doi.org/10.3184/2F174751913X13677735388608>
26. Nair M.D., Sudarsanam V., Desai J. A. Nitro imidazoles 12. reaction of 1 methyl 5 nitro imidazoles with acid chlorides. *Ind. J. Chem. - Sect. B Org. and Med. Chem.* 1982; 21: 1030-1032.
27. Bouvier M., Marinier A., Ruel R., René P., Chantigny Y., Dagneau P., Gingras S., Pyrazolopyridine and Pyrazolopyrimidine Derivatives as Melanocortin-4 Receptor Modulators. US9018395B2. U.S. Patent. 2012 January 26. WO2012/100342 A1, 2012.
28. Da Settimo F., Primofiore G., Da Settimo A., La Motta C., Taliani S., Simorini F., Novellino E., Greco G., Lavecchia A., Boldrini E. [1,2,4]Triazino[4,3-a]benzimidazole Acetic Acid Derivatives: A New Class of Selective Aldose Reductase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2001; 44: 4359-4369. <https://doi.org/10.1021/jm0109210>
29. Miyamoto Y. Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles 12. Reactions of 2-Amino-1-benzylideneamino-1H-imidazoles with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. *Heterocycles*. 2009; 78: 691-698. <https://doi.org/10.3987/COM-08-11558>
30. Pozharsky A.F., Anisimova V.A., Tsupak E.B. Practical work on the chemistry of heterocycles. Rostov, Publishing house of Rostov University, 1998, 106 p. (In Russ.)



Информация об авторах / Information about the authors

Д.Ю. Вандышев – к.х.н., доцент кафедры органической химии, доцент кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидной химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Т.Н. Хмелевская – к.х.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж Россия

В.Ю. Газин – магистр, кафедра органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Х.С. Шихалиев – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

D.Yu. Vandyshev – Ph.D., Associate Professor of the Organic Chemistry Department, Associate Professor of High Molecular Compounds and Colloid Chemistry Department, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

T.N. Khmelevskaya – Ph.D., Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

V.Yu. Gazin – master's student, Department of Organic chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

Kh.S. Shikhaliev – grand Ph.D., Professor, Head of Organic Chemistry Department, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

Статья поступила в редакцию 06.03.2023; одобрена после рецензирования 27.03.2023; принята к публикации 05.04.2023.

The article was submitted 06.03.2023; approved after reviewing 27.03.2023; accepted for publication 05.04.2023.