

# ОБЗОР СИНТЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ ИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

Төлеш А.М.<sup>1</sup>, Ибраев М.К.<sup>1</sup>, Алжаппарова Н.А.<sup>1</sup>, Бабаев Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Карагандинский университет имени Е.А. Букетова

<sup>2</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова

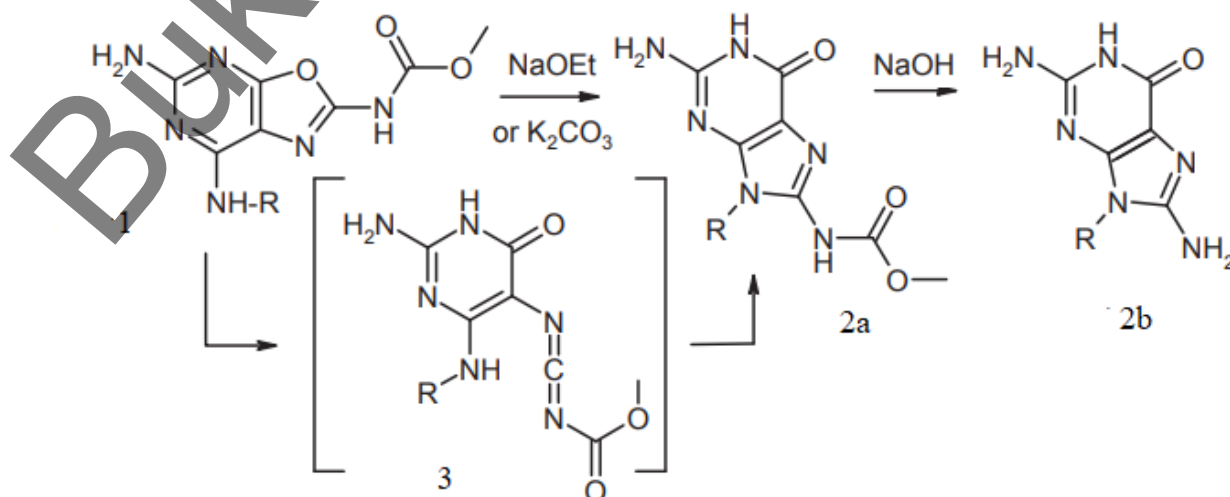
После открытия имидазола в 1840-х годах исследование и разработка соединений на основе имидазола были интересными и активными областями исследований. Имидазолы обладают широким спектром биологической активности, такой как противораковое, противогрибковое, противовирусное, антибактериальное, противотуберкулезное, противопаразитарное, антигистаминное, противовоспалительное, антинейропатическое, против ожирения антигипертензивное и другие лекарственные свойства. Среди различных фармацевтических активностей имидазолы использовались в качестве эффективных противоопухолевых средств.

Многие исследовательские работы показали, что имидазолы обладают потенциалом противораковых препаратов [1].

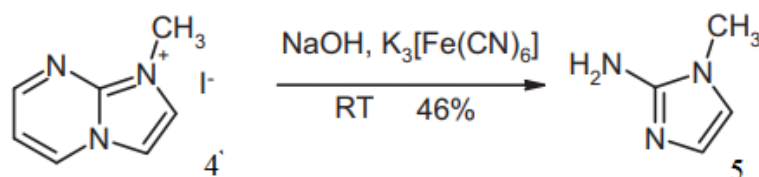
Среди различных методов лечения рака антипролиферативный подход является одним из важных способов борьбы с этим смертельным заболеванием. Различные гетероциклические молекулы, особенно имидазолы, обладают большим антипролиферативным потенциалом.

В 1984 г. Таунсенд и Черн открыли новый тип превращения оксазолоимидазольного кольца оксазоло[5,4-d]пиримидинов. Согласно их открытию, оксазольное кольцо 1 в основных условиях было раскрыто до карбодиимидного промежуточного соединения (3) с последующим замыканием кольца до бициклической структуры (1) 2-АИ (2-аминоимидазолов) (2a) или (2b) [2].

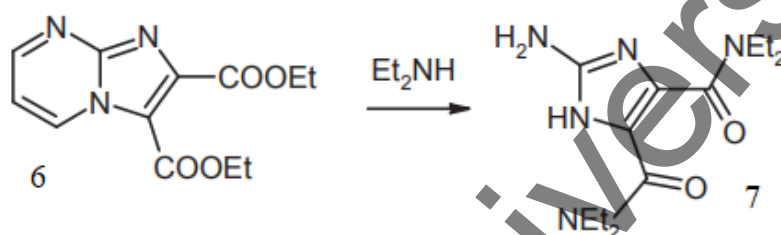
Синтез 2-АИ из производных имидазо[1,2-a]пиримидина и их солей был одной из самых интересных страниц в химии аминокимидазолов [3].



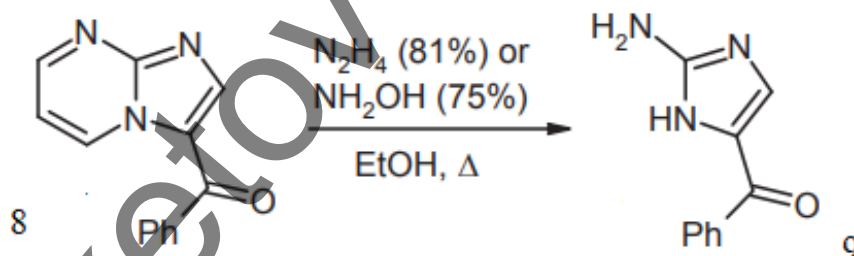
В 1968 г. Паудлер и Хелмик осуществили первый синтез замещенного 2-АИ (5) из соли метилимидазо[1,2-а]пиримидиния (4). Этот метод был использован для определения положения алкилирования (и протонирования)[4].



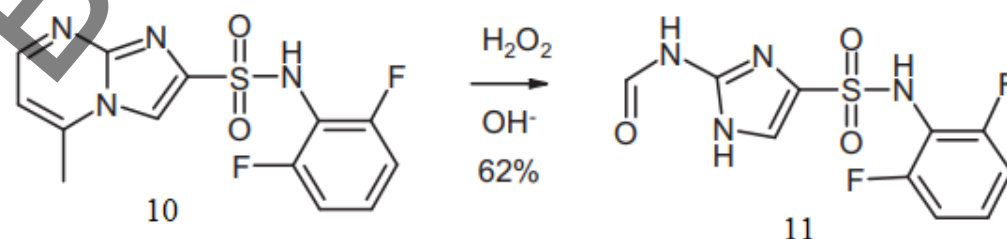
В 1972 г. итальянская группа показала, что реакция диэтилимидазо[1,2-а]пиримидин-2,3-дикарбоксилата (6) с этиламино неожиданно дала продукт расщепления пиримидинового кольца, N,N'-диэтил-2-аминоимдазол 4,5-дикарбоксамид (7).



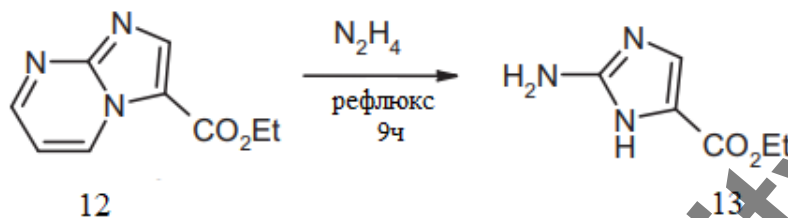
В 1982 г. Файгель и Становник продемонстрировали возможность селективного расщепления пиримидинового кольца имидазо[1,2-а]пиримидина с образованием 2-АИ. Так, 3-бензоилимидазо[1,2-а]пиримидин (8) кипятили с гидразином или гидроксиламином, получая 4(5)-замещенный 2-амино-1H-имидазол (9) с высокими выходами[5].



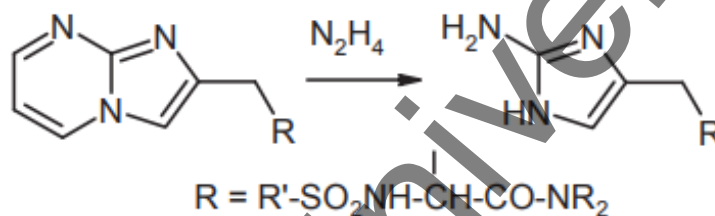
В 1989 г. химики Dow Chemicals запатентовали (среди многих других имидазо[1,2-а]пиримидинов) структуру 2-АИ (11) как продукт окислительного расщепления пиримидинового кольца (10).



В 1993 г. компания Commercon из Рон-Пуленк запатентовала способ получения 2-АИ, содержащего группу 4(5)-CO<sub>2</sub>Et (13), путем расщепления кольца этилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилата (12) с выходом 82%[6].



Немецкая группа в 1999 г. запатентовала серию 2-АИ, полученных гидразинолизом 2-замещенных имидазо[1,2-а]пиримидинов.



Метод трансформации кольца в синтезе 2-АИ (и особенно морских алкалоидов), по-видимому, все еще недооценен. Общие циклические превращения пятичленных колец (синтез 2-АИ из оксазолов и оксадиазолов) имеют ограниченную применимость. Напротив, реакции расщепления/трансформации шестичленных колец (пиримидины, алолопиримидины, пиридины) приводят к разноразмещенным производным 2-АИ и природным соединениям [7].

#### Литература

- 1 Иман А., Мохаммад Н.Л., Хассан Ю.А. // The Royal Society of Chemistry, 2017г, DOI: 10.1039/c7md00067g
- 2 Бабаев Е.В. // Studies in Natural Products Chemistry, Том 52, 2020г. С. 69-113.
- 3 J.W. Chern, D.S. Wise, L.B. Townsend // Heterocycles 22 (1984) 2439e2441.
- 4 C. Casagrande, R. Ferrini, G. Miragoli, G. Ferrari // Farmaco Ed. Sci. 27 (1972) 715e730
- 5 S. Fajgelj, B. Stanovnik, M. Tisler // Heterocycles 24 (1986) 379e386.
- 6 A. Commercon, France-Patent 539,229, 1993
- 7 Рыбаков В.Б., Бабаев Е. В. // Acta Crystallographica Section E, 2018 DOI: 10.1107/S1600536811039614