

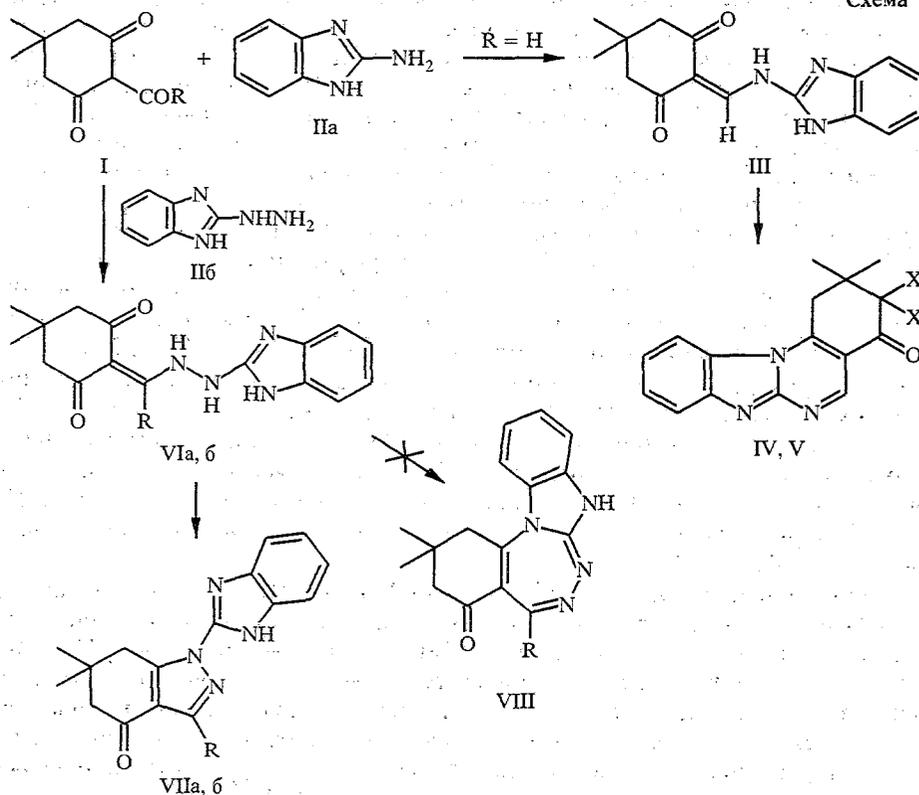
А. Я. Страков, М. В. Петрова, Ю. Попелис,
А. А. Краснова, И. А. Стракова

**РЕАКЦИИ 2-АМИНО- И 2-ГИДРАЗИНО-
БЕНЗИМИДАЗОЛОВ С 2-АЦИЛДИМЕДОНАМИ**

При взаимодействии 2-формилдимедона с 2-амино- и 2-гидразинобензимидазолами при 20 °С в этаноле получены 2-(2-бензимидазолил)аминометилен- и 2-[2-(2-бензимидазолил)гидразинометилен]-5,5-диметилциклогексан-дионы, а при кипячении в этаноле в присутствии кислоты — 2,2-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолино [1,2-а] бензимидазол и 1-(2-бензимидазолил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол соответственно.

В продолжение работ по синтезу гетероциклов на основе 2-ацил-1,3-цик-
ландионов [1, 2] нами изучено взаимодействие 2-ацилдимедонов (Iа,б) с
2-амино- и 2-гидразинобензимидазолами (IIа,б соответственно) (схема 1).

Схема 1



I, VI, VII a R = H, б R = Me; IV X, X = H, H; V X, X = O

Ранее были исследованы реакции 2-аминобензимидазола IIа с α,β -непредельными кетонами, приводящие к производным пиримидо [1,2-а]-бензимидазола [3, 4].

В результате взаимодействия 2-формилдимедона Iа с амином IIа в этаноле при 20 °С в первую очередь образуется аминометиленпроизводное III, которое постепенно циклизуется. По этой причине в чистом виде удалось

выделить только первые кристаллы соединения (путем декантации реакционной смеси). Следует отметить, что при реакциях 2-ацил-1,3-циклогександионов и их енольных эфиров с амидинами и гетероциклическими аналогами последних [5—7], как правило, сразу получались производные хиназолина, а выделить промежуточные продукты, подобные диону III, не удалось. Кипячение реагентов Ia и IIa в этаноле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты приводит исключительно к продукту циклизации соединения III — тетрагидрохиназолинобензимидазолу IV. Превращение III → IV протекает и просто при нагревании. Кристаллы соединения III плавятся при 170 °С, затем расплав затвердевает и снова плавится, как и соединение IV при 289...292 °С, не давая депрессии температуры плавления с заведомым образцом последнего.

Окисление тетрагидрохиназолинобензимидазола IV селенистой кислотой по известной методике [8] приводит к α -дикетону V.

Строение 4-оксо- (IV) и 3,4-диоксо-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолино [1,2-*a*]бензимидазолов (V) подтверждается данными спектров ПМР и ИК спектров. Сигналы протонов метиленовых групп соединения IV в отличие от диона III сильно различаются и наблюдаются при 2,62 и 3,53 м. д. соответственно. Протоны метиленовой группы дикетона V магнитно неэквивалентны и проявляются в виде синглетов при 4,42 и 5,80 м. д. В ИК спектре этого соединения частоты карбонильных групп обнаруживаются при 1758 и 1720 см^{-1} .

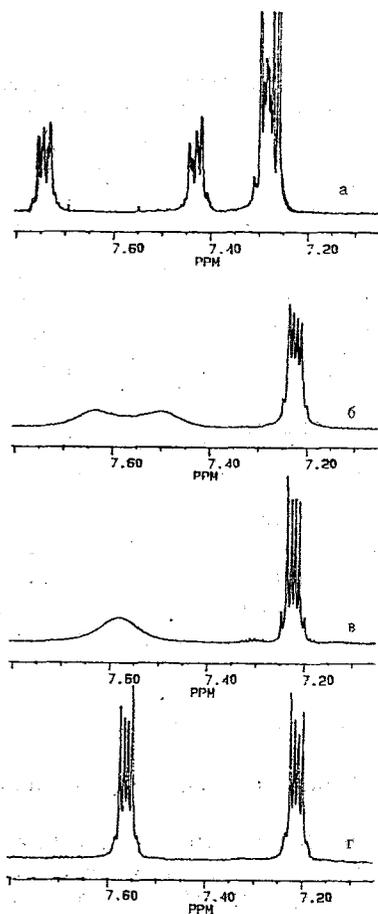
Подобно описанным выше превращениям протекает взаимодействие 2-ацилдимедонов Ia,б с 2-гидразинобензимидазолом IIб: при комнатной температуре из последнего и формилдимедона Ia образуется гидразинометиленпроизводное VI, а кипячение реагентов Ia,б и IIб в изопропиловом спирте в присутствии HCl приводит исключительно к продуктам VIIа,б соответственно. Ранее отмечалось образование 2-пиразолилбензимидазолов из гидразина IIб и нециклических 1,3-дикарбонильных соединений [9—11].

При циклизации замещенных гидразинов VI помимо производных индазола VII возможно образование изомерных им дибензо [b,e]имидазо [1,2-*c*]1,2,4-триазепинов (VIII). Подобный вариант циклизации обсуждался ранее для взаимодействия 2-гидразинобензимидазола и ацетилацетона [9], при этом показано, что продукт имеет структуру бензимидазолилпиразола.

Вопрос о строении синтезированных в настоящей работе продуктов в пользу структуры VII решен нами с помощью анализа полученных для них данных спектроскопии ЯМР. Так, протонные спектры соединений VIIа,б в CDCl_3 содержат характерные синглетные сигналы метильных и метиленовых протонов, а также мультиплет AA'BC ароматических протонов (см. эксперим. часть и рис. 1а). Низкопольное поглощение протонов группы NH при 10,05 м. д. свидетельствует о вовлечении его во внутримолекулярную связь типа =N—H...N ≡.

При добавлении к раствору продукта VIIа в CDCl_3 нескольких капель ДМСО или D_2O наблюдалось существенное уширение сигналов бензимидазольного фрагмента, а в растворе ДМСО сигналы протонов 7-Н и 4-Н представляли собой две широкие неразрешимые полосы (рис. 1б), которые с повышением температуры до 90 °С сближались и коалесцировали (рис. 1в). Наблюдаемые изменения носили обратимый характер: при понижении температуры первоначальная спектральная картина восстанавливалась. Подобные явления наблюдались и в спектрах ЯМР ^{13}C , где существенно уширенные сигналы всех ядер ароматических углеродов подобным же образом зависели от температуры.

Добавление к раствору продуктов конденсации (VII или VIII) в ДМСО нескольких капель CF_3COOH или D_2O трансформировало ароматическую часть спектра ЯМР ^1H в симметричный мультиплет типа AA'BB' (рис. 1г), усредняя пары сигналов неравноценных атомов углерода C₄ и C₇, C₅ и C₆, C_{3а} и C_{7а} (табл. 1).



Зависимость от растворителя и температуры характера поглощения в спектрах ПМР бензимидазольного фрагмента соединения VIIa: а CDCl_3 , 303 К; б DMSO , 303 К; в DMSO , 367 К; г DMSO , содержащий следы кислоты или воды

В силу крайне малой растворимости соединения VII в CDCl_3 нам не удалось зарегистрировать сигналы всех атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C , хотя поглощение ядер ароматических углеродов (табл. 1) однозначно указывает на асимметричное строение его 2-бензимидазольного фрагмента. Как и в протонном спектре вид сигналов всех ядер ароматических углеродов зависел от температуры.

Интерпретация наблюдаемых спектральных особенностей продукта VIIa может быть следующей. В присутствии следов кислот или воды, а также при повышении температуры быстрые (в шкале времени ЯМР) вырожденные миграции протона NH группы приводят к усреднению спектральных параметров, что создает видимость симметричного строения бензимидазольного фрагмента. При этом скорость обменных процессов зависит от типа растворителя, указывая на возможность межмолекулярного механизма протонного переноса, который реализуется путем образования самоассоциатов и ассоциатов с растворителем (схема 2).

Наряду с изложенным отметим заторможенное вращение частично сопряженных гетероциклических фрагментов соединения VIIa вокруг связи C—N (равновесия AB, AD, BC, CD, схема 2). Ранее в работах [12—14] отмечалось, что подобные азотсодержащие бисгетероциклические системы в растворе могут иметь неплоскую конфигурацию, связанную с поворотом гетероциклических фрагментов вокруг простых связей. При этом высказывалось предположение, что пространственная структура соединений

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединения VIIa,
полученные в разных растворителях

Растворитель	T, K	Химические сдвиги ^{13}C , м. д.				
		2	3a	4	5	6
CDCl_3	303	*2	142,29	119,46	122,34	122,80
DMSO	303	145,26	*2	*2	*2	*2
DMSO	367	145,34	135,17*	118,52*	122,18*	
$\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$	303	145,17	137,07	114,93	122,27	
$\text{DMSO} + \text{CF}_3\text{COOH}$	303	145,43	137,29	115,19*	122,52*	
		7	7a	3'	4'	5'
CDCl_3	303	110,59	131,65	*2	118,30	151,22
DMSO	303	*2	*2	149,36	117,28	150,98
DMSO	367	111,45	135,17*	149,65	117,46	151,26
$\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$	303	114,93	137,07	149,66	117,29	151,02
$\text{DMSO} + \text{CF}_3\text{COOH}$	303	115,19	137,29	149,96	117,60	151,26

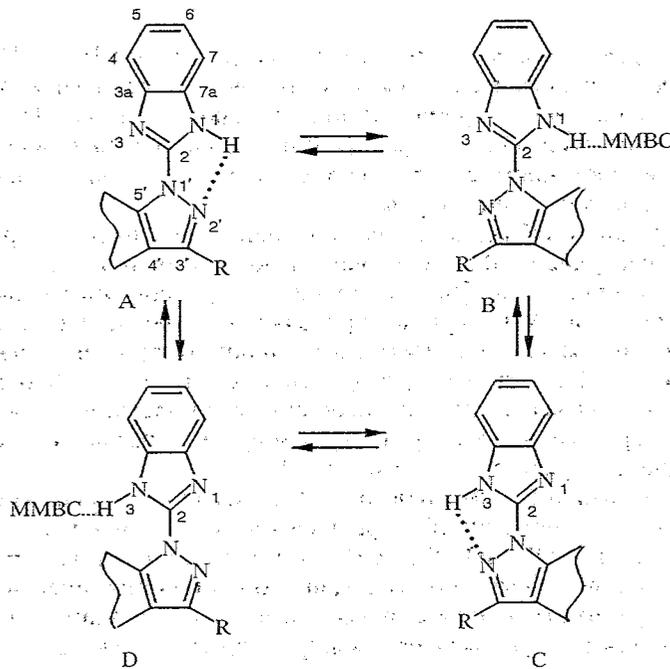
* Сигнал уширен.

*2 Сигнал не удалось зарегистрировать в связи с его значительной шириной или малой растворимостью соединения VIIa.

определяется не только стерическими факторами, но и степенью сопряжения между гетероциклами.

Стабилизацию плоской формы структуры VIIa в относительно инертном CDCl_3 и при малых концентрациях вещества можно объяснить возникновением ВМВС типа $=\text{N}-\text{H}\dots\text{N}=\text{C}$ (A и C, схема 2), а также некоторым сопряжением между гетероциклами. Подтверждением этому может служить факт возможного непланарного строения молекулы соединения VII в ДМСО — мощном сольватирующем растворителе, в котором

Схема 2



ВМВС уже не реализуется вследствие более сильной межмолекулярной водородной связи с молекулами растворителя (В и D, схема 2). При этом часть молекул может приобретать стерически более выгодную конформацию с нахождением бензимидазольного и индазольного фрагментов в разных плоскостях.

Повышение температуры, как и добавление следов кислоты, увеличивает скорость протонных миграций и ослабляет водородную связь, стабилизирующую определенную конформацию молекулы соединения VIIa. Это в свою очередь приводит к снятию стерических препятствий для вращения бензимидазольного фрагмента вокруг связи С—N и полной неразличимости соответствующих атомов водорода и углерода в спектрах ЯМР.

Так как рассмотренные явления для структуры VIII были бы невозможны, все отмеченные выше спектральные особенности, по нашему мнению, однозначно указывают на то, что продукты реакций 2-гидразинобензимидазола с 2-ацилдимедонами имеют строение VII.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord 75-IR для суспензий веществ в нуйоле ($1800\text{--}1500\text{ см}^{-1}$) и гексахлорбутадиене ($3600\text{--}2000\text{ см}^{-1}$); частоты валентных колебаний связей С—Н в области $3050\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ не приведены.

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометрах Bruker 90/DS (90 МГц) и Bruker AM-360 (360 МГц) в импульсном режиме с последующим преобразованием Фурье. Регистрация спектров ЯМР ^{13}C осуществлялась на спектрометре Bruker AM-360 (90,5 МГц). Внутренний стандарт ТМС. В спектрах ЯМР ^{13}C отнесение сигналов атомов углерода проводилось на основе анализа характерного спин-спинового взаимодействия с протонами $^n\text{J} (^{13}\text{C}, ^1\text{H})$.

2-(2-Бензимидазол)аминометил-5,5-диметил-1,3-циклогексантион (III). К раствору 0,84 г (5 ммоль) 2-формилдимедона в 15 мл этанола при 20°C приливают раствор 0,67 г (5 ммоль) 2-аминобензимидазола в 20 мл этанола. Через 5...10 мин начинается образование крупных кристаллов, при появлении которых реакционный раствор декантируют. Получают 0,1 г желтых кристаллов продукта III, $T_{\text{пл}} 170^\circ\text{C}$ (выше 175°C расплав затвердевает и снова плавится при $275\text{--}280^\circ\text{C}$). ИК спектр: 1680, 1646, 1632, 1612, 1552, 1540, 3300, 3200 см^{-1} . Спектр ПМР в CDCl_3 : 1,09 (6H, c, 2CH_3); 2,42 (2H, c, CH_2); 2,46 (2H, c, CH_2); 7,13...8,10 (5H, шир. м, NH, C_6H_4); 9,02 (1H, =CH—N); 12,80 м. д. (1H, NH). Найдено, %: C 67,60; H 6,20; N 14,60. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67,82; H 6,05; N 14,83. Из декантированного раствора в течение 2 ч выделяют 0,50 г кристаллического вещества, при кипячении которого в 20 мл этанола с добавлением 2...3 капель HCl получают 0,40 г продукта, идентичного ($T_{\text{пл}}$, ИК и ПМР спектры) соединению IV (см. ниже).

2,2-Диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолино[1,2-а]бензимидазол (IV). Кипятят 0,84 г (5 ммоль) 2-формилдимедона, 0,67 г (5 ммоль) 2-аминобензимидазола и 0,05 г л-толуолсульфокислоты в 30 мл этанола 3 ч, охлаждают, через 24 ч продукт IV отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,63 г (55%), $T_{\text{пл}} 289\text{--}292^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1695, 1630, 1600, 1550, 1515 см^{-1} . Спектр ПМР (CDCl_3): 1,29 (6H, c, 2CH_3); 2,62 (2H, c, CH_2); 3,53 (2H, c, CH_2); 7,42...8,04 (4H, шир. м, C_6H_4), 9,22 м. д. (1H, c, =CH—N). Найдено, %: C 72,40; H 5,65; N 15,80. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72,43; H 5,70; N 15,84.

2,2-Диметил-3,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолино[1,2-а]бензимидазол (V). Кипятят 0,55 г (2 ммоль) соединения IV и 0,70 г (6 ммоль) селенистой кислоты в 30 мл диоксана 8 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок селена, в фильтрат добавляют 150 мл воды и выпавший осадок продукта V перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0,28 г (50%), $T_{\text{пл}} 300\text{--}303^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1758, 1720, 1654, 1620, 1602, 1586, 1578, 1550 см^{-1} . Спектр ПМР (DMCO-D_6): 1,33 (6H, c, 2CH_3); 4,42 (1H, c, $\text{C}_{(1)}\text{H}$); 5,80 (1H, c, $\text{C}_{(1)}\text{H}$); 7,50...8,29 (4H, шир. м, C_6H_4); 9,35 м. д. (1H, c, =CH—N). Найдено, %: C 68,57; H 4,58; N 15,00. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68,80; H 4,69; N 15,05.

5,5-Диметил-2-[2-(2-бензимидазол)гидразинометил]-1,3-циклогексантион (VIa). К раствору 0,42 г (2,5 ммоль) 2-формилдимедона в 5 мл этанола приливают раствор 0,34 г (2,5 ммоль) 2-гидразинобензимидазола в 10 мл этанола. Через 1 ч отфильтровывают кристаллы продукта VIa. Выход 41%, $T_{\text{пл}} 265\text{--}267^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1685, 1650, 1610, 1560, 1545, 1510, 3360,

3220, 3180 cm^{-1} . Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,02 (6H, с, 2 CH_3); 2,29 (4H, с, 2 CH_2); 6,89...7,24 (5H, шир. м, NH, C_6H_4); 8,09 (1H, с, =CH—N); 11,38 м. д. (1H, NH). Найдено, %: C 64,58; H 6,15; N 18,60. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64,41; H 6,08; N 18,78.

6,6-Диметил- и 3,6,6-триметил-1-(2-бензимидазолил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы (VIIa, VIIб). Кипятят 2,5 ммоль 2-гидразинобензимидазола и 2,5 ммоль соответствующего 2-ацилдимедона в 20 мл изопропанола в присутствии 0,2 мл HCl 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок продукта VII отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

VIIa, выход 79%, $T_{\text{пл}}$ 267...269 °C. ИК спектр: 1668, 1625, 1552, 1505, 3100...3060 cm^{-1} . Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,18 (6H, с, 2 CH_3); 2,44 (2H, с, CH_2); 3,47 (2H, с, CH_2); 7,20...7,60 (4H, шир. м, C_6H_4); 8,07 (1H, с, =CH—); 12,48 м. д. (1H, NH). Найдено, %: C 68,50; H 5,66; N 19,91. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 68,55; H 5,75; N 19,99.

VIIб, выход 75%, $T_{\text{пл}}$ 260...263 °C. ИК спектр: 1666, 1626, 1605, 1560, 1500, 3240, 3070 cm^{-1} . Спектр ПМР (CDCl_3): 1,20 (6H, с, 2 CH_3); 2,40 (2H, с, CH_2); 2,56 (3H, с, CH_3); 3,42 (2H, с, CH_2); 7,20...7,67 (4H, шир. м, C_6H_4); 11,60 м. д. (1H, NH). Найдено, %: C 69,40; H 6,10; N 19,10. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 69,36; H 6,16; N 19,04.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стракова И. А., Страков А. Я., Петрова М. В. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 351.
2. Страков А. Я., Петрова М. В., Диш А., Стракова И. А., Лахвич О. Ф. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 336.
3. Липсон В. В., Десенко С. М., Орлов В. Д., Рындина Е. Н., Чувурин А. В., Рорбенко Н. И., Кириченко А. А. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28. — С. 14.
4. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Эстрада Х. // ХГС. — 1991. — № 9. — С. 1215.
5. Брутане Д. В., Страков А. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 2. — С. 202.
6. Брутане Д. В., Страков А. Я., Стракова И. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 4. — С. 485.
7. Брутане Д. В., Страков А. Я., Моисеенков А. М., Ахрем А. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 5. — С. 610.
8. Гудринице Э. Ю., Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Иевиньш А. Ф. // ДАН. — 1974. — Т. 216. — С. 1293.
9. Singh S. P., Kumar S. D. // Indian J. Chem. — 1993. — Vol. 32B. — P. 262.
10. Mohamed M. S., Youssef K. M., El-Badry O. M. // Aleksandria J. Chem. Pharm. Sci. — 1992. — Vol. 6. — P. 165; С. А. — 1993. — Vol. 118. — 80861z.
11. Youssef K. M., Kandell M. M., El-Ansary A. K. // Egypt J. Pharm. Sci. — 1992. — Vol. 33. — P. 1099; С. А. — 1994. — Vol. 121. — 9314e.
12. Колодяжный Ю. В., Гарновский А. Д., Сербина С. В., Осипов О. А., Ганасибчук Б. С., Резнова Л. Т., Ярцева С. В. // ХГС. — 1970. — № 6. — С. 819.
13. Колодяжный Ю. В., Садеков И. Д., Осипов О. А., Минкин В. И., Колодяжная С. Н., Симонов А. М. // ХГС. — 1970. — № 4. — С. 515.
14. Колодяжная С. Н., Симонов А. М., Колодяжный Ю. В., Осипов О. А., Брень В. А., Садеков И. Д. // ХГС. — 1970. — № 2. — С. 238.

Рижский технический университет,
Рига LV-1658

Поступило в редакцию 05.07.95

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006