

К. Д. Амбачеу, В. Г. Плешаков, Б. С. Баатх,  
В. П. Зволинский, М. Д. Харламова, А. А. Обычный,  
Н. С. Простаков

## ХИМИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

### 1. 5-АМИНО-2-МЕТИЛ(АРИЛ, АРИЛАЛКИЛ, ПИРИДИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛЫ

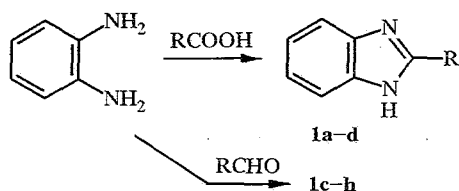
Синтезирован ряд 2-замещенных бензимидазолов, которые последовательно превращены в 5-нитро- и 5-амино-2-замещенные бензимидазолы.

**Ключевые слова:** 2-замещенные бензимидазолы, 2-пиридилбензимидазолы, основания Шиффа, противоопухолевые препараты ряда СН-кислот с аннелированными инденильными и азаинденильными фрагментами.

Недавно одним из нас выдвинута концепция общности механизма действия интерферониндуцирующих и противоопухолевых препаратов ряда СН-кислот с аннелированными инденильными и азаинденильными фрагментами по модели  $\pi$ -взаимодействующих с основаниями ДНК комплексов в стэкинг-структурах [1—3]. Для исследований, направленных на развитие этой концепции, несомненный интерес представляют производные ряда бензимидазола [4—6], занимающего по степени насыщенности азотом промежуточное положение между индолом и дезазапуринами. Однако, несмотря на многочисленность известных соединений указанного ряда, отсутствуют сведения об основаниях Шиффа с азометиновой группой, связанной с фениленовым фрагментом бензимидазола. Описаны лишь азометины, полученные на основе 1-метил-2-формил-бензимидазола и иодида 1,2,3-триметилбензимидазолия [5, 7].

В настоящей работе описан синтез ряда производных бензимидазола, в том числе новых 5-нитро- и 5-аминозамещенных. Последние предполагаются использовать в дальнейшем для синтеза азометинов.

Исходные 2-R-бензимидазолы типа 1 получены двумя обычно применяемыми методами: соединения 1a—d с R = метил, фенил,  $\beta$ - или  $\gamma$ -пиридил синтезированы конденсацией *o*-фенилендиамин с соответствующими кислотами, бензимидазолы 1e—h, в которых R =  $\alpha$ -пиридил, 5-нитрофурил-2, 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)фенил, 3-(4-изопропилфенил)пропил-2, получены при нагревании *o*-фенилендиамин с соответствующими альдегидами в растворе нитробензола. Аналогично синтезированы соединения 1c,d, однако сравнение указанных выше методов и доступности исходных компонентов указывает на предпочтительность синтеза  $\beta$ - или



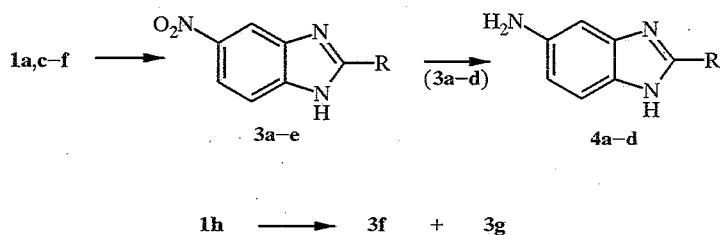
1 a R = -CH<sub>3</sub>, b R = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, c R =  $\beta$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, d R =  $\gamma$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, e R =  $\alpha$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  
f R =  $\alpha$ -C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>-5, g R = C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-3,5-[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>-OH,  
h R = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2-4</sub>

$\gamma$ -пиридилзамещенных продуктов 1с,d по кислотному способу. Соединения 1а—g описаны ранее [6—10]. В работе [11] замещенный бензимидазол 1g получен конденсацией гидрохлорида 4-гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилбензиминоэтилового эфира с *o*-фенилендиамином. Метилированием впервые синтезированного соединения 1h иодистым метилом в водно-спиртовом растворе едкого натра получено его N-метилпроизводное 2. За исключением 2-метил(1а)- и 2-фенилбензимидазолов (1b), выбранных нами в качестве модельных соединений настоящего исследования, свойства соединений 1с—h и 2 практически не изучены. В связи с этим, а также тематической направленностью в данной работе значительное внимание уделено спектральным (анализ данных ЯМР  $^1\text{H}$ , масс-, ИК, УФ спектров) и квантово-химическим характеристикам как исходных, так и целевых бензимидазолов, особенно пиридилзамещенных.

Характерной особенностью масс-спектров соединений 1а—g является наличие максимальных по интенсивности ( $I_{\text{отн}} \sim 100\%$ ) пиков молекулярных ионов, отличающихся высокой стабильностью. Наибольшее сходство имеют масс-спектры фенил- и пиридилзамещенных бензимидазолов 1b—e, причем в случае соединений 1b,d,e интенсивность пиков фрагментных ионов не превышает 22% и только в масс-спектре  $\beta$ -пиридилзамещенного бензимидазола 1с интенсивность пика иона  $[\text{M}-\text{H}]^+$  составляет 42%. Повышенная электронная плотность в  $\beta$ -положении пиридинового цикла по сравнению с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениями, вероятно, определяет легкость выброса атома Н из группы NH при диссоциативной ионизации соединения 1с. В спектрах как модельного 2-фенилбензимидазола 1b, так и изомерных пиридилбензимидазолов 1с—e присутствуют пики ионов, обусловленных расщеплением имидазольного кольца:  $[\text{Ph}(\text{Py})-\text{C}=\text{N}]^+$ ,  $[\text{Ph}(\text{Py})-\text{C}=\text{NH}]^+$  и др. Особый интерес представляют пики  $[\text{M}-\text{CN}]^+$  и  $[\text{M}-\text{HCN}]^+$ ; они могут быть следствием лишь сложной скелетной перегруппировки с миграцией арильного (гетарильного) заместителя и последующим расщеплением имидазольного фрагмента. В случае распада под действием электронного удара соединений 1h и 2, содержащих аралкильные заместители, интенсивность пиков их молекулярных ионов снижается до 69 и 60% соответственно. При этом наблюдается также образование характерных ионов  $[\text{M}-\text{H}]^+$  и  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , причем интенсивность пика последнего иона составляет 100%.

В результате нитрования соединений 1а,c—f нитрующей смесью при 0—20 °С с выходами от 81 до 100% получены соответствующие 2-R-замещенные 5-нитробензимидазолы 3а—e, из которых соединения 3а,e были синтезированы ранее исходя из 4-нитро-*o*-фенилендиамин или его N,N-диацетильного производного [8, 12].

Нитрованием соединения 1h получена смесь мононитропроизводного 3f и 5-нитро-2-[3-(*n*-изопропил-*o*-нитрофенил)пропил-2]бензимидазола (3g).



3, 4 a R = -CH<sub>3</sub>, b R =  $\beta$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, c R =  $\gamma$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, d R =  $\alpha$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N;  
 3e R =  $\alpha$ -C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>-5; 3f R = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4;  
 3g R = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>-2)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4

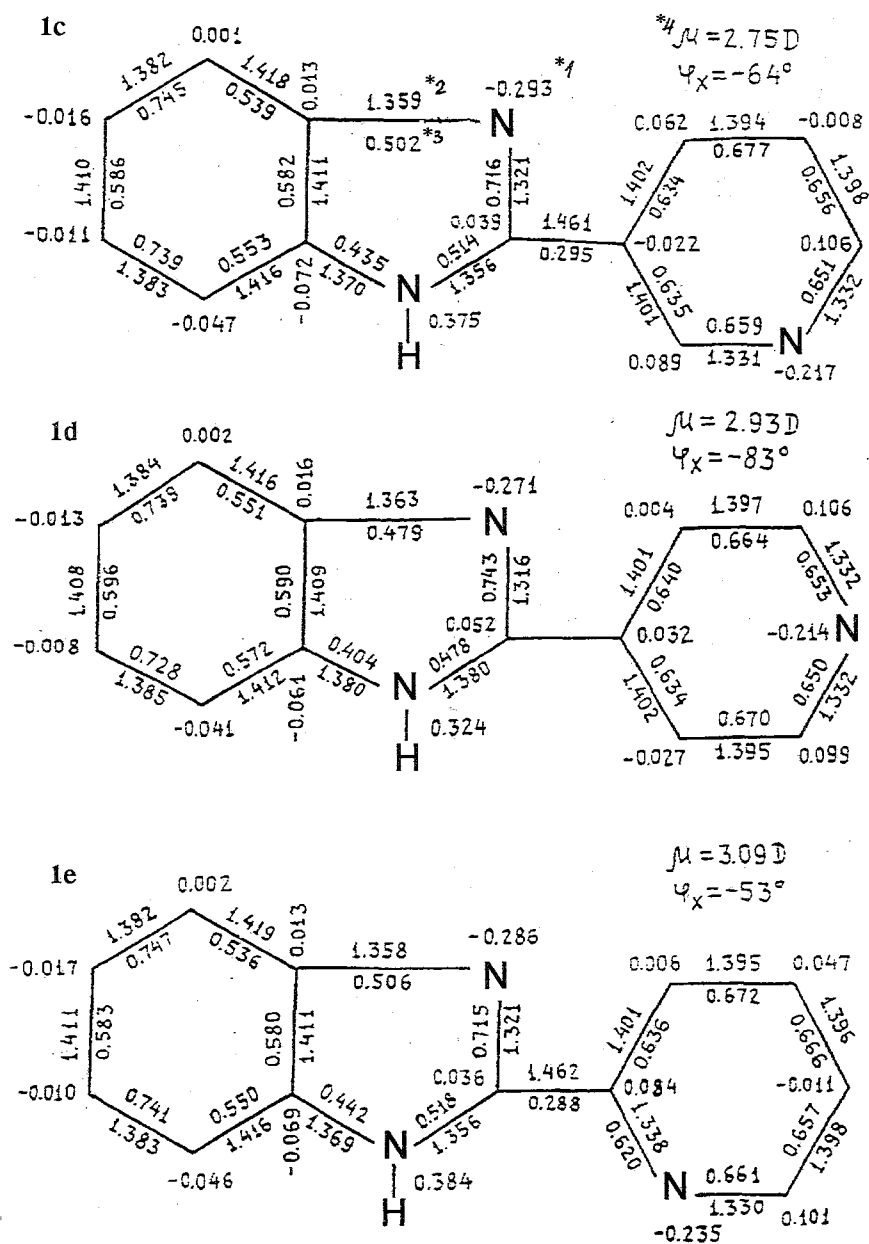


Рис. 1. Молекулярные диаграммы пиридилзамещенных бензимидазолов 1с—е:  
 \*1 — заряды; \*2 — длины связей; \*3 — порядки связей; \*4 — дипольные моменты

Направления нитрования бензимидазолов 1а,с—f,h подтверждены данными ЯМР  $^1H$ , ИК и масс-спектров. Кроме того, для определения ориентации при электрофильном замещении пиридилсодержащих бензимидазолов 1с—е был проведен квантово-химический расчет молекул этих соединений методом ППП (молекулярные диаграммы расчетов приведены на рис. 1, 2). Нитрование бензимидазола протекает по положению 5. Результаты квантово-химического прогнозирования показывают, что по сравнению с незамещенным бензимидазолом в соединениях 1с—е под влиянием пиридилных заместителей увеличивается  $\pi$ -дефицитность фениленового цикла, электронная плотность в положениях 5 и 6

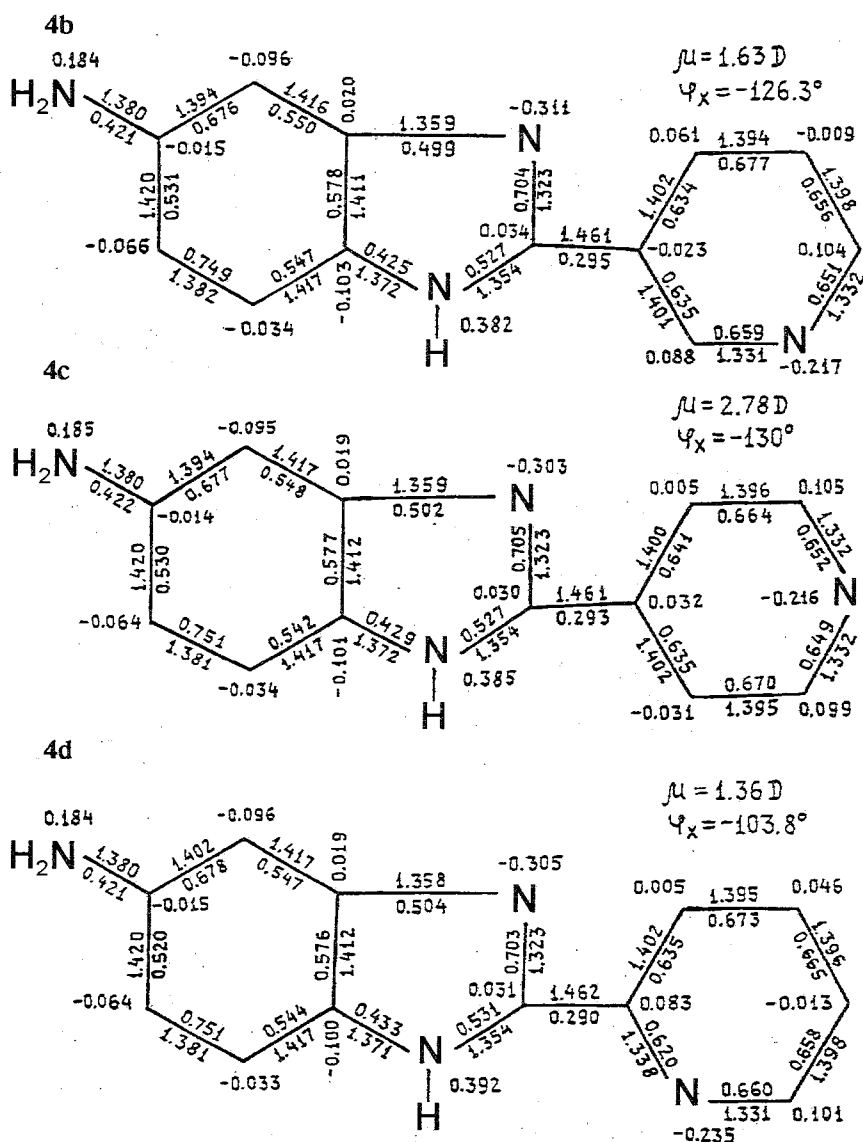


Рис. 2. Молекулярные диаграммы 5-амино-2-пиридилбензимидазолов 4b—d

уменьшается и значительно увеличивается (от 0.029 до  $-0.041$ — $-0.047$ ) при атоме C(7), а при C(4) происходит ее изменение в обратном направлении (от  $-0.024$  до  $0.001$ — $0.002$ ). Однако в изученных нами примерах фенольные циклы подвергаются электрофильной атаке только по положению 5 или 6. Такое направление реакции определяется *para*-ориентирующим влиянием иминогруппы диазольного цикла, а также, вероятно, блокированием протоном этой группы отрицательно заряженного атома C(7).

Поведение нитробензимидазолов 3a—e при действии электронного удара подобно типичным ароматическим соединениям. Для их масс-спектров наиболее характерны интенсивные ( $I_{\text{отн}} = 100\%$ ) пики молекулярных ионов  $M^+$ . Малоинтенсивные пики ионов  $[M-O]^+$  и ионов  $[M-NO]^+$  средней интенсивности обусловлены нитро-нитритной перегруппировкой. Присутствуют также пики ионов  $[M-NO_2]^+$  ( $I_{\text{отн}} = 23$ — $70\%$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3a—e имеются дублетные сигналы протонов 4-H и 7-H,

взаимодействующих с протоном 6-Н ( $J_{46} = 2.00-2.5$ ;  $J_{67} = 9.0-9.2$  Гц). Сигнал последнего имеет вид дублета дублетов.

Смесь моно- и динитропроизводных 3f и 3g (выход 84%) разделить на индивидуальные компоненты не удалось. В ИК спектре этой смеси в области поглощения валентных колебаний группы  $\text{NO}_2$  присутствуют очень интенсивные полосы с максимумами поглощения при 1553 и 1533 (дублет), а также при 1347 и 1323  $\text{см}^{-1}$  (плечо). В масс-спектре той же смеси, записанном в интервале 110—245 °С, наблюдаются пики молекулярных ионов с  $m/z$  323 (соединение 3f) и  $m/z$  368 (3g), причем диссоциативная фрагментация монокитропроизводного 3f происходит в интервале 200—230 °С, а динитропроизводного 3g — при 245 °С. Установлено, что при распаде соединения 3f интенсивности пиков ионов  $\text{M}^+$ ,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  ( $m/z$  308) и  $[\text{M}-\text{NO}]^+$  ( $m/z$  293) составляют 50, 100 и 30% соответственно. Последние два типа фрагментных ионов обнаруживаются и при распаде соединения 3g ( $m/z$  353 и 338), для фрагментации которого характерен также выброс иона  $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{NO}]^+$  с  $m/z$  323, а соотношение интенсивностей пиков ионов  $\text{M}^+$ ,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ,  $[\text{M}-\text{NO}]^+$ ,  $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{NO}]^+$  составляет ~43 : 23 : 14 : 100 соответственно.

Анализ спектра ЯМР  $^1\text{H}$  рассматриваемой смеси (сравнение со спектром исходного соединения 1h, оценка интегральной интенсивности сигналов, расположение последних) позволяет сделать выводы о положении нитрогрупп в ее компонентах и приблизительном соотношении последних. Так, в сложной картине этого спектра (из-за положения ряда сигналов) можно выделить сигналы при 8.39 (д,  $J = 2.3$  Гц), 8.11 (д, д,  $J = 2.3$  и 8.8 Гц) и 7.58 м. д. ( $J = 8.8$  Гц), отнесенные нами к равноценным для обоих соединений протонам бензимидазольного фрагмента (4-, 6- и 7-Н соответственно), а также сигналы при 7.78 (д,  $J = 2.0$  Гц), 7.42 (уш. д,  $J = 7.9$  Гц) и 7.78 м. д. (д,  $J = 7.9$  Гц), отнесенные к протонам фрагмента  $\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2$  (3-, 5- и 6-Н соответственно) динитропроизводного 3g. Сигналы метильных групп изопропильной группировки (при 1.21 м. д., д,  $J = 7.0$  Гц), а также протонов групп  $\text{CH}$  и  $\text{CH}_2$  смеси (2.73—3.66 м. д., м) практически не отличаются от таковых исходного 1h. Вместе с тем, сигнал группы  $\text{CH}_3$  в фрагменте  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  (1.50 м. д., д) смещен по сравнению с сигналом аналогичной группы соединения 1h на 0.05 м. д. в слабое поле, а каждая его компонента имеет дополнительное подрасщепление. Мы полагаем, что эти особенности спектра объясняются положением сигналов моно- и динитропроизводных 3f и 3g, а также влиянием в последнем группы  $\text{NO}_2$  фрагмента  $\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2$ . По интенсивности сильно- и слабополюной компоненты рассматриваемого сигнала можно заключить, что соединения 3g в смеси в 1.5 раза больше.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных новых 2-пиридилзамещенных 5-нитро- и 5-аминобензимидазолов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	$R_f$ (этанол)	Выход, %
		С	Н	N			
3b	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$	60.02	3.51	23.13	275—277	0.56	81.3
		60.00	3.33	23.33			
3c	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$	59.92	3.32	23.50	282—284	0.65	97.5
		60.00	3.33	23.33			
3d	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$	58.90	3.43	23.21	212—213	0.88	99.6
		60.00	3.33	23.33			
4b	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$	68.32	5.03	26.30	248—250	0.57	49.0
		68.57	4.76	26.67			
4c	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$	68.20	4.81	26.61	84—88	0.58	71.4
		68.57	4.76	26.67			
4d	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$	68.32	4.41	26.51	203—205	0.66	76.2
		68.57	4.76	26.67			

\* Соединения 3b—d перекристаллизованы из ацетона, 4b—d — из воды.

## Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр $\nu_{\text{NH}_2}$ и $\nu_{\text{NH}}$ , $\text{см}^{-1}$	УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ нм ( $\lg \epsilon$ )*	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , химические сдвиги, $\delta$ , м. д.; КССВ, J, Гц*2
3b	3400—2810	210 (4.46), 215 (4.30), 266 (4.49), 310 пл. (4.30), 322 (4.36)	9.38 (1H, уш. д. д, 2'-H); 8.68 (1H, уш. д. д, 6'-H); 8.51 (1H, д. д, 4'-H); 8.48 (1H, д, 4-H); 8.13 (1H, д. д, 6-H); 7.77 (1H, д, 7-H); 7.50 (1H, д. д, 5'-H); $J_{2'6'} = 2.0$ ; $J_{4'5'} = 7.5$ ; $J_{4'6'} = 2.5$ ; $J_{5'6'} = 5.0$ ; $J_{46} = 2.0$ ; $J_{67} = 9.0$
3c	3190—2820	213 (4.47), 270 (4.66), 310 пл. (4.44), 326 (4.49), 350 пл. (4.64)	8.82 (2H, м, 2'-H + 6'-H); 8.60 (1H, д, 4-H); 8.23 (1H, д. д, 6-H); 8.16 (2H, м, 3'-H + 5'-H); 7.84 (1H, д, 7-H); $J_{46} = 2.2$ ; $J_{67} = 9.2$
3d	3200—2830	215 (4.30), 264 (4.38), 298 (4.40), 315 пл. (4.33), 327 (4.40), 340 пл. (4.30)	8.68 (1H, уш. д, 6'-H); 8.46 (1H, д, 4-H); 8.26 (1H, уш. д, 3'-H); 8.12 (1H, д. д, 6-H); 7.94 (1H, т. д, 4'-H); 7.65 (1H, д, 7-H); 7.43 (1H, к. д, 5'-H); $J_{3'4'} = 7.5$ ; $J_{3'5'} = 1.0$ ; $J_{4'5'} = 7.5$ ; $J_{4'6'} = 2.0$ ; $J_{5'6'} = 4.5$ ; $J_{46} = 2.5$ ; $J_{67} = 9.0$
4b	3400—2870	208 (4.58), 233 (4.38), 250 пл. (4.22), 320 пл. (3.36); 344 (4.36), 390 пл. (3.90)	9.14 (1H, д, 2'-H); 8.54 (1H, д. д, 6'-H); 8.36 (1H, д. д. д, 4'-H); 7.50 (1H, д. д, 5'-H); 7.39 (1H, д. д, 7-H); 6.90 (1H, д, 4-H); 6.76 (1H, д. д, 6-H); $J_{2'6'} = 1.8$ ; $J_{4'5'} = 8.2$ ; $J_{4'6'} = 1.6$ ; $J_{5'6'} = 4.7$ ; $J_{46} = 2.0$ ; $J_{47} = 0.5$ ; $J_{67} = 8.5$
4c	3390—2800	216 (4.64), 220 (4.46), 275 (4.22), 350 (4.38), 390 пл. (4.20)	8.69 (2H, м, 2'- и 6'-H); 7.96 (2H, м, 3'- и 5'-H); 7.38 (1H, д. д, 7-H); 6.83 (1H, д, 4-H); 6.73 (1H, д. д, 6-H); $J_{46} = 2.0$ ; $J_{47} = 0.5$ ; $J_{67} = 8.5$
4d	3400—2800	212 (4.43), 265 (4.16), 320 пл. (4.00), 350 (4.06), 390 пл. (3.94)	8.80—6.58 (6H, м, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 4-, 7-H); 6.46 (1H, д. д, 6-H); $J_{67} = 8.5$

\* Экзоциклическая связь.

\*2 Спектры соединений 3b,c сняты в ацетоне-d<sub>6</sub>, 3d, 4b,c — в CD<sub>3</sub>OD, 4d — в DMSO-d<sub>6</sub>.

Нитрозамещенные бензимидазолы 3a—d были восстановлены кипячением их водно-этанольных растворов с избытком цинковой пыли в присутствии хлористого кальция до соответствующих 2-замещенных 5-аминобензимидазолов 4a—d. В выбранных условиях восстановить динитропроизводное фурилбензимидазола 3e не удалось. Амины 4a—d (табл. 1, 2) получены с выходами 49—76%. Соединение 4a впервые описано в работе [13]. Диссоциация соединений 4a—d под действием электронного удара аналогична диссоциации незамещенных в положении 5 бензимидазолов 1a,c—e: наиболее интенсивными ( $I_{\text{отн}} = 100\%$ ) являются пики молекулярных ионов.

Результаты биоскрининга соединений 1b,d,h, 3b,c на пестицидную активность позволяют рассматривать 2-β-пиридилзамещенные бензимидазолы 1c и 3b перспективными в этом отношении. В режиме *in vitro* они проявили среднюю (54 и 46%) антибактериальную (тест-объект *Bacteria Xcnt. Maiv.*) и фунгицидную (50 и 60%, тест-объект *Sol. Sol.* и *Vent. In.*) активность. При изучении фунгицидной активности *in vivo* их действие несколько выше (57%) на мучнистой росе огурцов, а в некоторых случаях на фитофторе томатов. Такую активность проявили все изученные соединения, кроме соединения 1d, фунгицидная активность которого в этих условиях не превышает 28%.

Из бензимидазолов 1с—е, h получены их гидрохлориды 5а—d, из соединений 1с, d — иодметилаты 6а, b, а также бромиды 3-аллил-2-β-пиридил (γ-пиридил)бензимидазола 7а, b. Из четвертичных солей, являющихся объектами биологического изучения, описаны гидрохлориды 5а—с [6, 7].

Квантово-химические расчеты соединений 1с—е показывают, что наиболее электроотрицательным атомом азота в их молекулах является N(3), по которому должна преимущественно протекать кватернизация.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr, УФ спектры — на приборе UV-vis в этаноле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометрах Bruker WP-80 (80 МГц) или Super-scp-400 (400 МГц) для растворов образцов в CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, ДМСО-d<sub>6</sub> или ацетоне-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры измерены на спектрометрах MX-1303, Finnigan MAT-4615 или хромато-масс-спектрометре Kratos MS-25RF с ионизирующим напряжением 70 эВ. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент — этанол.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2, молекулярные диаграммы (метод ППП) соединений 1с—е, 1b—d представлены на рис. 1, 2.

2-[3-(*n*-Изопропилфенил)пропил-2]бензимидазол (1h). Смесь 3 г (27 ммоль) *o*-фенилендиамина, 5.25 г (27 ммоль) γ-(*n*-изопропилфенил)-α-метилпропаналя и 15 мл нитробензола кипятят 15 мин. Кристаллический осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного спирта. Получают 2.62 г (34%) соединения 1h. Т. пл. 205—207 °С. R<sub>f</sub> 0.48 (Silufol, эфир). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 278(69) M<sup>+</sup>, 277(18), 263(87), 145(69), 133(17), 117(19). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (6H, д, *J* = 6.8 Гц, 2CH<sub>3</sub> в *i*-Pr); 1.45 (3H, д, *J* = 6.8 Гц, CH<sub>3</sub> в Pr); 2.58—3.50 (4H, м, Hалиф); 6.90—7.70 м. д. (8H, м, Наром). Найдено, %: С 81.42; Н 7.43; N 10.70. С<sub>19</sub>Н<sub>22</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 82.01; Н 7.91; N 10.07.

2-[3-(*n*-Изопропилфенил)пропил-2]-1-метилбензимидазол (2). К раствору 3 г (10 ммоль) бензимидазола 1h в 50 мл этанола добавляют 0.75 мл 50% раствора едкого натра в этаноле, затем 0.75 мл (12 ммоль) иодистого метила. Реакционную массу перемешивают 24 ч при 30—40 °С, добавляют 50 мл воды, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат сульфатом натрия, упаривают. Получают 2.2 г (69.8%) соединения 2 в виде вязкой маслянистой жидкости розовато-коричневого цвета. R<sub>f</sub> 0.82. Масс-спектр (*m/z*, *I*<sub>отн.</sub>, %): 292(60) M<sup>+</sup>; 277(100). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (6H, д, *J* = 6.8 Гц, 2CH<sub>3</sub> в *i*-Pr); 1.45 (3H, д, *J* = 6.8 Гц, CH<sub>3</sub> в Pr); 2.62—3.45 (8H, м, Hалиф); 6.82—7.75 м. д. (8H, м, Наром). Найдено, %: С 82.22; Н 8.23; N 9.50. С<sub>20</sub>Н<sub>24</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 82.19; Н 8.22; N 9.59.

5-Нитро-2-(β-пиридил)- (3b), 5-нитро-2-(γ-пиридил)- (3c), 5-нитро-2-(α-пиридил)бензимидазолы (3d). К перемешиваемой смеси концентрированных HNO<sub>3</sub> (4 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл) при 0 °С порциями добавляют раствор 1 г (5 ммоль) соединения 1с—е в 2 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную массу перемешивают 1 ч при 0 °С и 1 ч при 20 °С, затем выливают на лед, добавляют раствор соды до pH 8. Выделившийся осадок кристаллизуют из ацетона. Получают желтые кристаллы продукта 3b—d.

5-Нитро-2-(5-нитрофурил-2)бензимидазол (3e) синтезируют аналогично соединениям 3b—d нитрованием 3.5 г (13 ммоль) соединения 1f, растворенного в 20 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смеси концентрированных HNO<sub>3</sub> (10 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15 мл). Получают 3.5 г (97.7%) продукта 3e. Т. пл. 312—314 °С (из водного спирта) соответствует приведенной в литературе [8]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>): 8.44 (1H, д, *J*<sub>46</sub> = 2.0 Гц, 4-H); 8.12 (1H, д, д, *J*<sub>67</sub> = 9.0 Гц, 6-H); 7.82—7.62 (2H, м, 4- и 7-H); 7.52 м. д. (1H, д, *J*<sub>34</sub> = 4.0 Гц, 3-H).

5-Нитро-2-[3-(*n*-изопропилфенил)пропил-2]бензимидазол (3f), 5-нитро-2-[3-(*n*-изопропил-*o*-нитрофенил)пропил-2]бензимидазол (3g). К смеси 3 мл концентрированных HNO<sub>3</sub> и 4 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 0 °С постепенно добавляют раствор 2 г (7.1 ммоль) соединения 1h в 6 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную массу перемешивают 1 ч при 0 °С, 1 ч при 25 °С и далее обрабатывают как описано для соединений 3b—d. Получают 1.95 г смеси продуктов 3f, g в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 80—114 °С (из ацетона).

5-Амино-2-(β-пиридил)- (4b), 5-амино-2-(γ-пиридил)- (4c), 5-амино-2-(α-пиридил)бензимидазол (4d). К раствору 2 г (8.3 ммоль) соединения 3b—d в смеси 35 мл этанола и 8 мл воды добавляют раствор 0.5 г хлорида кальция в 1 мл воды, а затем при нагревании и перемешивании 12.5 г цинковой пыли. Реакционную смесь кипятят 2 ч при перемешивании и затем фильтруют.

Осадок на фильтре промывают спиртом, который после этого объединяют с фильтратом. Смесь упаривают, остаток кристаллизуют из горячей дистиллированной воды, получают продукт 4b—d в виде кристаллов желтого (4b,c) или темно-коричневого цвета (4d).

Кватернизация 2-[ $\beta$ (1c), $\gamma$ (1d), $\alpha$ (1e)-пиридил]бензимидазолов и 2-[3-(*n*-изопропилфенил)пропил-2]бензимидазола (1h). Пропускают хлористый водород в раствор основания 1c—e в ацетоне или в эфирный раствор основания 1h. Получают гидрохлориды 5a—с и 5d соответственно. Последний выделяют в виде масла. Выход 91%. Гидрохлориды 5a—с получают в виде порошкообразных веществ с выходами 95, 98 и 99% соответственно. Т. пл. 298—300°C (5a), 266—268°C (5b) и 248—249°C (5c) соответствуют приведенным в литературе [6, 7].

Иодид 3-метил-2-( $\beta$ -пиридил)бензимидазолия (6a) и иодид 3-метил-2-( $\gamma$ -пиридил)бензимидазолия (6b) получены кипячением растворов оснований 1c и 1d в ацетоне с избытком метилиодида. Иодметилат 6a — коричневые кристаллы. Т. пл. 237—238°C. Выход 96.5%. Найдено, %: C 46.91; H 3.42; N 12.5; I 36.92. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 46.29; H 3.56; N 12.46; I 37.69. Иодметилат 6b — желтые кристаллы. Т. пл. 265—267°C (разл.). Выход 90.7%. Найдено, %: C 46.31; H 3.82; N 12.5; I 37.62. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 46.29; H 3.56; N 12.46; I 37.69.

Бромид 3-аллил-2-( $\beta$ -пиридил)бензимидазолия (7a). Раствор смеси 1 г (5.1 ммоль) соединения 1c и 0,4 мл бромистого аллила в 50 мл ацетона кипятят 12 ч. Выделившийся при охлаждении продукт кристаллизуют из ацетона. Получают 0.86 г (53%) соли 7a. Кристаллы бежевого цвета с Т. пл. 205—207°C (разл.). Найдено, %: C 55.81; H 4.30; N 13.23; Br 25.21. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 56.96; H 4.43; N 13.29; Br 25.32.

Бромид 3-аллил-2-( $\gamma$ -пиридил)бензимидазолия (7b) получают аналогично из 0.7 г (3.5 ммоль) соединения 1d и 0.3 мл бромистого аллила. Выход 58.4%. Желто-коричневые кристаллы. Т. пл. 208—210°C (разл.). Найдено, %: C 56.51; H 4.60; N 13.11; Br 24.90. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 56.96; H 4.43; N 13.29; Br 25.32.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Плешаков, К. Д. Амбачеу, М. А. Ряшенцева, В. П. Зволинский, Н. С. Простаков, *Научная конф. факультета физ.-мат. и естеств. наук. Университет дружбы народов: Тез. докл.*, Москва, 1994, 58.
2. В. Г. Плешаков, К. Д. Амбачеу, М. А. Ряшенцева, Н. Д. Сергеева, И. В. Венер, Л. А. Муругова, О. В. Зволинский, Н. С. Простаков, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 6, 1098 (1994).
3. В. Г. Плешаков, В. М. Акимов, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, К. Д. Амбачеу, А. Г. Дударева, М. А. Ряшенцева, В. П. Зволинский, Н. С. Простаков, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 4, 703 (1995).
4. W. L. Mosly, *Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms*, Intersci., N. Y., 1961.
5. А. Ф. Пожарский, Дис. докт. хим. наук, Ростов-на-Дону (1972).
6. P. N. Preston, *Chem. Rev.*, 74, 279 (1974).
7. M. T. Le Bris, H. Wahe, *Bull. Soc. chim. France*, N 2, 343 (1959).
8. А. Д. Гарновский, О. А. Осипов, Д. Д. Далгатов, А. М. Симонов, В. Н. Минкин, *ЖОХ*, 34, 3406 (1964).
9. D. Jerchel, H. Fischer, M. Kracht, *Lieb. Ann. Chem.*, 575, 162 (1952).
10. D. Jerchel, M. Kracht, K. Kruckes, *Lieb. Ann. Chem.*, 590, 232 (1954).
11. P. Spazzoni, Eur. Pat. 0252028, *Chem. Abstr.*, 108, 150478 (1988).
12. В. Г. Плешаков, К. Д. Амбачеу, Н. С. Простаков, *XXVII Научная конф. факультета физ.-мат. и естеств. наук. Университет дружбы народов: Тез. докл.*, Москва, 1991, 184.
13. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, РГУ, Ростов-на-Дону, 78, 82 (1988).