

Т. А. Кузьменко<sup>1</sup>, А. С. Морковник<sup>1\*</sup>, Л. Н. Диваева<sup>1</sup>,  
Г. С. Бородкин<sup>1</sup>, В. В. Кузьменко

### СИНТЕЗ И ЦИКЛИЗАЦИЯ 2-АМИНО- И 2-МЕТИЛЗАМЕЩЁННЫХ СОЛЕЙ 1,3-ДИАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ

*N*-Аминированием 1-амино(алкиламино, бензилиденамино)замещённых 2-амино- и 2-метилбензимидазолов *O*-пикрилгидроксиламином получены соответствующие соли 1,2,3-триамино- и 1,3-диамино-2-метилбензимидазолия, которые при действии уксусного ангидрида в присутствии  $K_2CO_3$  циклизуются в не описанные ранее производные *N*-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]бензимидазолов и *N*-аминопиразоло[1,5-*a*]бензимидазолов. Наличие *S*-ацетильного заместителя в образующихся пиразоло[1,5-*a*]бензимидазолах, по данным квантово-химического исследования, обусловлено ацилированием промежуточного метиленового основания, а не трициклической системы.

**Ключевые слова:** 1-амино-2-метилбензимидазол, 1,2-диаминобензимидазол, *O*-пикрилгидроксиламин, пиразоло[1,5-*a*]бензимидазол, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]бензимидазол, *N*-аминирование, циклизация.

Ранее была изучена молекулярная и кристаллическая структура соли 1,3-диаминобензимидазолия, полученной прямым *N*-аминированием 1-аминобензимидазола [1]. Исследована конденсация мезитиленсульфоната 1,3-диамино-2-метилбензимидазолия с 1,2-дикетонами [2]. Недавно описаны соли 3-амино-1-(арилметиленамино)бензимидазолия [3].

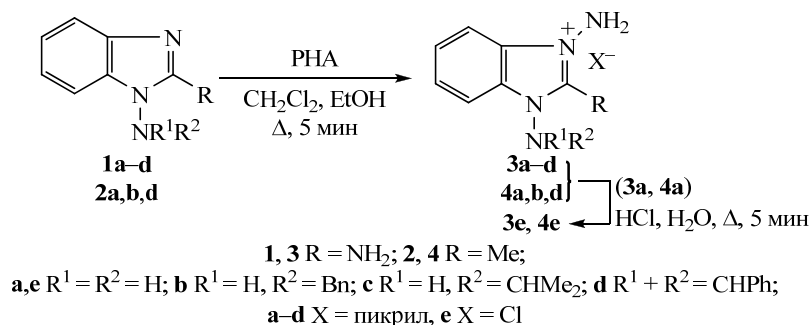
В настоящей работе методом *N*-аминирования синтезированы 2-амино- и 2-метилзамещённые соли 1,3-диаминобензимидазолия с целью их циклизации в производные не описанных ранее *N*-аминов 1,2,4-триазоло[1,5-*a*] и пиразоло[1,5-*a*]бензимидазолов, представляющих интерес в связи с разнообразной фармакологической активностью этих трициклических систем [4–9] и близких по структуре имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов [10, 11].

Исходные 1,2-диамино- (**1a**), 2-амино-1-бензиламино(бензилиденамино)-бензимидазолы **1b,d** [12] и 1-амино-2-метилбензимидазолы **2a,b,d** [13, 14] были уже известны. 2-Амино-1-изопропиламинобензимидазол (**1c**) синтезирован нами конденсацией 1,2-диаминобензимидазола с ацетоном при 100 °С в присутствии  $HCuO_4$  с последующим восстановлением образующегося азометина  $NaBH_4$ .

Авторы работы [15], получившие соли 1,3-диаминоимидазолия при аминировании имидазолов в водном растворе одним из наиболее доступных *N*-аминирующих агентов – гидроксиламин-*O*-сульфо кислотой, отметили, что 2-метилбензимидазол в таких условиях из-за ограниченной растворимости не аминирован. Также плохо растворимы в воде *N*-аминопроизводные **1** и **2**. При выборе *N*-аминирующего агента, с которым можно было бы работать в неводных средах, мы отдали предпочтение *O*-пикрилгидроксиламину (ПГА, РНА) [16]. Этот реагент не уступает по реакционной способности *O*-мезитиленсульфонилгидроксиламину, широко применяемому для аминирования неионизированных азолов [2, 17], но значительно превосходит его в стабильности и лёгкости очистки.

Аминирование *N*-аминов **1a–d** и **2a,b,d** ПГА протекает при кратковременном нагревании эквимольных количеств реагентов в хлористом метиле с выходами пикратов **3a–d** и **4a,b,d** 75–86% (табл. 1). При кипячении в соляной кислоте пикраты **3a** и **4a** легко переходят в соответствующие хлориды **3e**, **4e** (схема 1). Соли **3** и **4** весьма устойчивы и разлагаются лишь при повышенных температурах.

Схема 1



Катион триаминобензимидазолия **3a** относится к довольно редкому типу структур с 1,2,3-расположением аминогрупп. По данным проведённого квантово-химического исследования (B3LYP/6-31G\*\*) он обладает плоским каркасом неводородных атомов и существует в трёх конформерных формах **A**, **B** и **C**, имеющих симметрию  $C_{2v}$  или  $C_s$  (рис. 1). 2-Аминогруппа в них имеет  $sp^2$ -гибридизованный атом азота, располагается в плоскости бензимидазольного цикла и максимально сопряжена с  $\pi$ -системой гетероцикла, на что указывает и расчётная длина связи C(2)–N 1.323 Å, существенно меньшая,

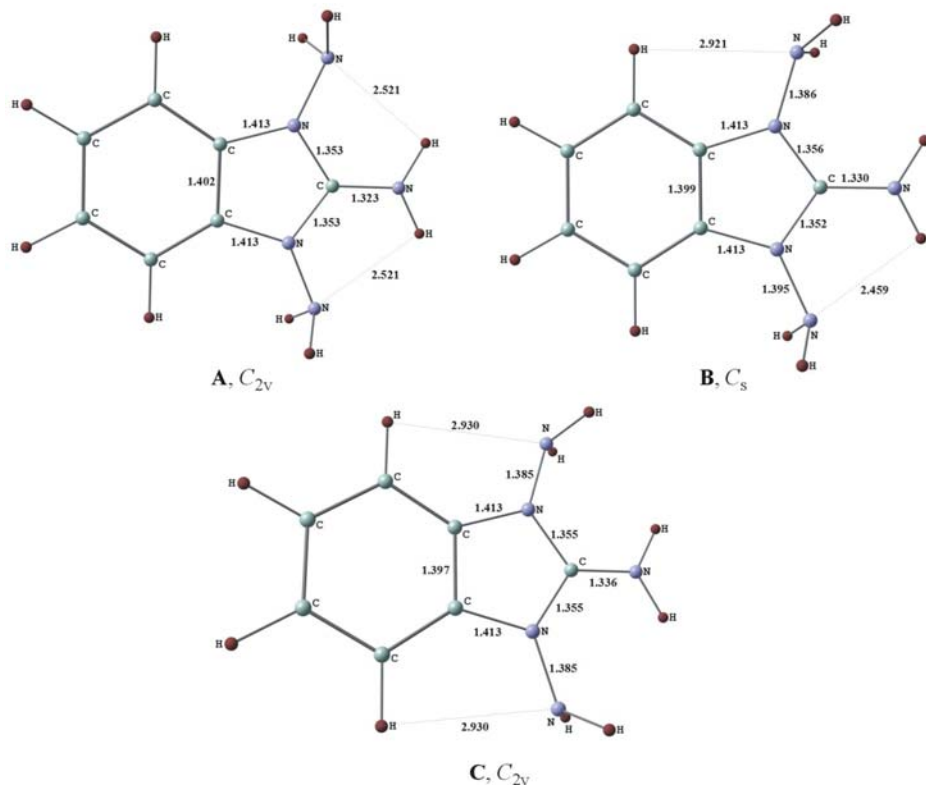


Рис. 1. Конформерные формы катиона 1,2,3-триаминобензимидазолия **3a** и их симметрия. Цифрами указаны некоторые длины связей и межъядерные расстояния в Å

## Физико-химические характеристики соединений 3–12

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.*, °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	<u>39.92</u>	<u>3.27</u>	<u>28.74</u>	218–220	87
		39.80	3.08	28.56		
<b>3b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	<u>50.12</u>	<u>3.67</u>	<u>23.42</u>	182–184	91
		49.80	3.76	23.23		
<b>3c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	<u>44.24</u>	<u>3.91</u>	<u>25.72</u>	153–154	58
		44.24	4.18	25.80		
<b>3d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	<u>49.97</u>	<u>3.50</u>	<u>23.53</u>	174–176	84
		50.00	3.36	23.33		
<b>3e**</b>	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub>	<u>42.31</u>	<u>5.14</u>	<u>35.18</u>	325–326	74
		42.11	5.05	35.08		
<b>4a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	<u>43.15</u>	<u>3.18</u>	<u>24.92</u>	167–168	82
		42.97	3.35	25.06		
<b>4b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	<u>52.33</u>	<u>3.95</u>	<u>20.15</u>	162–164	83
		52.39	3.98	20.37		
<b>4d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	<u>52.70</u>	<u>3.72</u>	<u>20.65</u>	201–203	84
		52.61	3.57	20.45		
<b>4e***</b>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	<u>44.47</u>	<u>6.18</u>	<u>25.91</u>	289–290	79
		44.35	6.05	25.86		
<b>5a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O	<u>57.42</u>	<u>4.63</u>	<u>30.43</u>	190–191	70 (из <b>3a</b> ) 72 (из <b>3e</b> )
		57.63	4.84	30.55		
<b>5b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O	<u>67.90</u>	<u>5.52</u>	<u>22.16</u>	101–102	62
		67.70	5.37	21.93		
<b>5c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O	<u>61.89</u>	<u>6.10</u>	<u>25.71</u>	139–140	63
		61.98	6.32	25.81		
<b>6a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub>	<u>57.75</u>	<u>4.78</u>	<u>37.38</u>	214–215	75
		57.74	4.85	37.41		
<b>6b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	<u>69.46</u>	<u>5.27</u>	<u>25.38</u>	185–186	86
		69.30	5.45	25.25		
<b>7</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>	<u>69.75</u>	<u>4.60</u>	<u>25.57</u>	151–152	92 (из <b>3d</b> ) 91 (из <b>6a</b> )
		69.80	4.76	25.44		
<b>8a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.26</u>	<u>5.16</u>	<u>20.88</u>	221–223	30 (из <b>4a</b> ), 67 (из <b>4d</b> )
		62.21	5.22	20.73		
<b>8b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.87</u>	<u>5.70</u>	<u>15.40</u>	144–146	69
		69.98	5.59	15.54		
<b>9</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>61.42</u>	<u>5.20</u>	<u>17.82</u>	205–207	46
		61.53	5.16	17.94		
<b>10</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	<u>64.65</u>	<u>5.27</u>	<u>29.95</u>	138–140	87 (из <b>8a</b> ) 84 (из <b>9</b> )
		64.50	5.41	30.09		
<b>11</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	<u>71.85</u>	<u>5.48</u>	<u>17.80</u>	194–195	76
		71.68	5.70	17.60		
<b>12</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	<u>74.30</u>	<u>5.19</u>	<u>20.54</u>	141–142	69
		74.43	5.14	20.42		

\* Соединения **5a**, **8a** перекристаллизованы из EtOAc, соединения **5b,c**, **7**, **8b**, **10** – из *n*-гептана, соединения **6a,b**, **11** – из PhH, соединения **9**, **12** – из EtOH.

\*\* Найдено, %: Cl 17.63. Вычислено, %: Cl 17.76.

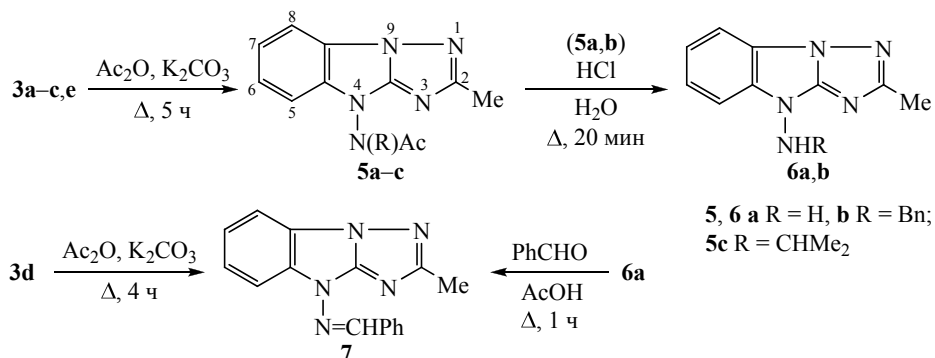
\*\*\* Найдено, %: Cl 16.53. Вычислено, %: Cl 16.36.

чем, например, в анилине. В *N*-аминогруппах атомы азота, так же как в катионе 1,3-диаминобензимидазолия [1] и в других *N*-аминоазолах [18, 19], *sp*<sup>3</sup>-гибридизованы и не сопряжены с бензимидазольным циклом, поскольку оси их неподелённых электронных пар (НЭП) расположены в плоскости гетероцикла. В основном конформере **A** НЭП обеих *N*-аминогрупп направлены в сторону *C*-аминогруппы. В минорной форме **B** с относительной энергией 4.9 ккал/моль таким образом ориентирована только одна из НЭП, а другая развернута в сторону бензольного фрагмента. В эту же сторону повернуты обе НЭП *N*-аминогрупп в самой невыгодной форме **C** (10.5 ккал/моль).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H солей **3** и **4** сигналы *N*-аминогрупп проявляются в области 6.0–6.8 м. д., а сигналы *C*-аминогруппы в солях **3** расположены в более слабом поле (8.5–9.3 м. д.) вследствие её сильного сопряжения и некоторого дезэкранирующего эффекта со стороны НЭП соседних атомов азота (табл. 2).

Пикраты 1,2,3-триаминобензимидазолия **3a** и 1-алкиламинопроизводных **3b,c** и хлорид **3e**, так же как и соли 3-алкил-1,2-диаминобензимидазолия [12], циклизуются уксусным ангидридом в присутствии поташа с замыканием триазольного цикла, образуя 4-ацетиламинозамещённые 2-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]бензимидазолы **5a–c** (схема 2).

Схема 2



Соединения **5**, как показано на примере амидов **5a,b**, легко дезацилируются в конц. HCl до *N*-аминотриазолобензимидазолов **6**. Амин **6a** даёт основание Шиффа **7** при нагревании в уксусной кислоте с бензальдегидом, но не конденсируется с ним в кипящем этаноле в присутствии пиперидина. Азаметин **7** можно получить также циклизацией пикрата 1-бензилиденамино-2,3-диаминобензимидазолия (**3d**).

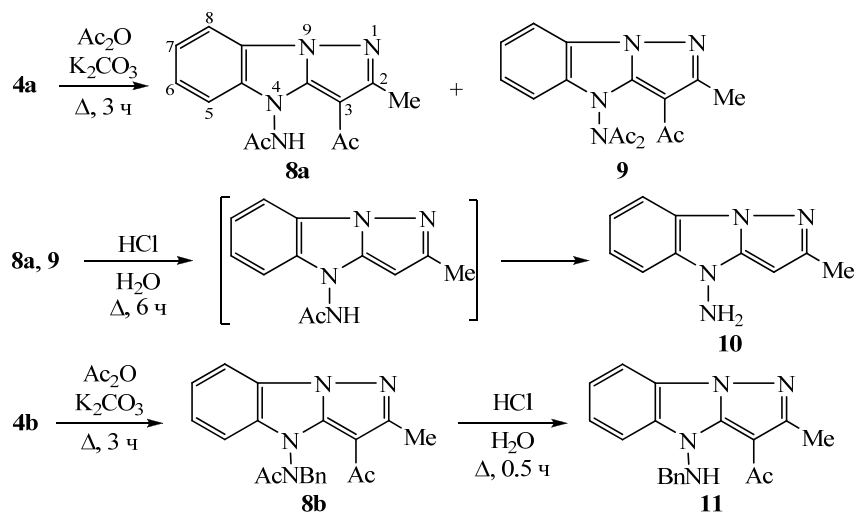
Соли 1,3-диамино-2-метилбензимидазолия **4**, как и соответствующие 3-алкилзамещённые аналоги [13], конденсируются уксусным ангидридом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с аннелированием пиразольного цикла. При этом из соли **4a** с хорошим суммарным выходом образуется смесь 4-моноацетил- **8a** и 4-диацетиламинопроизводных 3-ацетил-2-метилпиразоло[1,5-*a*]бензимидазола **9** в соотношении 2:3, которую разделяют хроматографически. 1-Бензиламинозамещённая соль **4b** циклизуется при этом в соответствующий пиразолобензимидазол **8b** (схема 3).

Характерно, что пиразоло[1,5-*a*]бензимидазолы, полученные из четвертичных солей 1-амино-2-метилбензимидазолия таким способом, всегда содержат 3-ацильную группу [13, 20]. Однако до сих пор оставалось неясным, связано ли это с бис-ацилированием промежуточного метиленового основания или с электрофильным замещением в уже трициклической системе по наиболее электроноизбыточному положению 3 [21, 22].

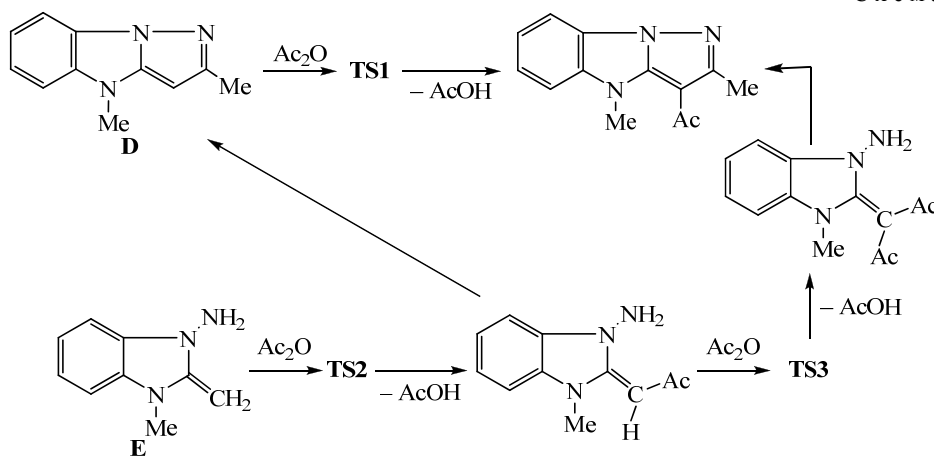
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3–12

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>3a</b>	6.04 (4H, с, 1,3-NH <sub>2</sub> ); 7.26–7.50 (4H, м, H Ar); 8.54 (2H, с, 2-NH <sub>2</sub> ); 8.58 (2H, с, H пикрил)
<b>3b</b>	4.19 (2H, д, $J = 4.8$ , CH <sub>2</sub> ); 5.96 (2H, с, 3-NH <sub>2</sub> ); 7.12–7.44 (10H, м, H Ar, NH); 8.54 (2H, с, 2-NH <sub>2</sub> ); 8.59 (2H, с, H пикрил)
<b>3c</b>	1.02 (6H, д, $J = 6.0$ , CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.69 (1H, септ, $J = 6.9$ , CH); 6.11 (2H, с, 3-NH <sub>2</sub> ); 6.90 (1H, с, NH); 7.31–7.37 (2H, м, H-5,6); 7.44–7.52 (2H, м, H-4,7); 8.56 (2H, с, H пикрил); 8.73 (2H, с, 2-NH <sub>2</sub> )
<b>3d</b>	6.14 (2H, с, 3-NH <sub>2</sub> ); 7.29–7.61 (5H, м, H Ar); 7.95–8.24 (4H, м, H Ar); 8.57 (2H, с, H пикрил); 9.06 (2H, с, 2-NH <sub>2</sub> ); 9.26 (1H, с, =CH)
<b>3e</b>	6.17 (4H, с, 1,3-NH <sub>2</sub> ); 7.25–7.51 (4H, м, H Ar); 8.67 (2H, с, 2-NH <sub>2</sub> )
<b>4a</b>	2.82 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.62 (4H, с, 1,3-NH <sub>2</sub> ); 7.57–7.91 (4H, м, H Ar); 8.58 (2H, с, H пикрил)
<b>4b</b>	2.58 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.30 (2H, д, $J = 4.5$ , CH <sub>2</sub> ); 6.59 (2H, с, 3-NH <sub>2</sub> ); 7.24–7.32 (5H, м, H-5,6,3',4',5'); 7.56–7.60 (2H, м, H-4,7); 7.85–7.93 (3H, м, H-2',6', NH); 8.54 (2H, с, H пикрил)
<b>4d</b>	2.94 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.78 (2H, с, 3-NH <sub>2</sub> ); 7.56–7.81 (5H, м, H Ar); 7.93–8.27 (4H, м, H Ar); 8.57 (2H, с, H пикрил); 9.38 (1H, с, =CH)
<b>4e</b>	2.85 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.78 (4H, с, 1,3-NH <sub>2</sub> ); 7.56–7.93 (4H, м, H Ar)
<b>5a</b>	2.28 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ); 2.48 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.24–7.35 (3H, м, H-5,6,7); 7.71 (1H, д, $J = 6.6$ , H-8); 11.12 (1H, с, NH)
<b>5b</b>	1.93 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ); 2.50 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.67 (1H, д, $J = 14.1$ ) и 5.34 (1H, д, $J = 14.1$ , CH <sub>2</sub> ); 6.73 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5); 7.07–7.26 (7H, м, H-6,7, H Ph); 7.66 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8)
<b>5c</b>	1.19 (3H, д, $J = 6.0$ ) и 1.30 (3H, д, $J = 6.6$ , CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.73 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ); 2.53 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.07 (1H, септ, $J = 6.8$ , CH); 7.24–7.37 (3H, м, H-5,6,7); 7.75–7.78 (1H, м, H-8)
<b>6a</b>	2.50 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.83 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.22–7.36 (2H, м, H-6,7); 7.53 (1H, д, $J = 7.8$ , H-5); 7.67 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8)
<b>6b</b>	2.56 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.46 (2H, д, $J = 4.8$ , CH <sub>2</sub> ); 5.07 (1H, т, $J = 4.8$ , NH); 7.19–7.28 (5H, м, H-6,7,3',4',5'); 7.37–7.43 (3H, м, H-5,2',6'); 7.63–7.66 (1H, м, H-8)
<b>7</b>	2.61 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.33–7.49 (5H, м, H-6,7,3',4',5'); 7.73 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5); 7.89 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8); 7.92–7.95 (2H, м, H-2',6'); 9.50 (1H, с, =CH)
<b>8a</b>	2.25 (3H, с, NCOCH <sub>3</sub> ); 2.42 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.61 (3H, с, CCOCH <sub>3</sub> ); 7.24–7.33 (3H, м, H-5,6,7); 7.75–7.78 (1H, м, H-8); 8.83 (1H, с, NH)
<b>8b</b>	1.94 (3H, с, NCOCH <sub>3</sub> ); 2.45 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.67 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ); 4.32 (1H, д, $J = 14.1$ ) и 5.50 (1H, д, $J = 14.4$ , CH <sub>2</sub> ); 6.77 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5); 6.99–7.24 (7H, м, H-6,7, H Ph); 7.71 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8)
<b>9</b>	2.37 (6H, с, N(COCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.42 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.62 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ); 7.36–7.39 (2H, м, H-6,7); 7.66–7.76 (1H, м, H-8); 7.82–7.94 (1H, м, H-5)
<b>10</b>	2.43 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.55 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 5.63 (1H, с, H-3); 7.17–7.28 (2H, м, H-6,7); 7.36 (1H, д, $J = 7.8$ , H-5); 7.71 (1H, д, $J = 7.5$ , H-8)
<b>11</b>	2.51 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.66 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ); 4.08 (2H, д, $J = 6.3$ , CH <sub>2</sub> ); 6.97 (1H, т, $J = 6.3$ , NH); 7.24–7.31 (7H, м, H-6,7, H-Ph); 7.45 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5); 7.73 (1H, д, $J = 9.0$ , H-8)
<b>12</b>	2.51 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.05 (1H, с, H-3); 7.24–7.35 (2H, м, H-6,7); 7.42–7.46 (3H, м, H-3',4',5'); 7.74–7.86 (4H, м, H-5,8,2',6'); 8.32 (1H, с, CH)

Квантово-химическое исследование методом DFT с функционалом B3LYP/6-31G\*\* ацетилирования уксусным ангидридом модельного 2,4-диметилпиразоло[1,5-*a*]бензимидазола **D** и образующегося при этом бимолекулярного переходного состояния (ПС) **TS1** (схема 4, рис. 2) показало, что данный процесс требует очень высокой энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$  40.1 ккал/моль относительно предреакционного комплекса) и имеет весьма необычный для электрофильного ароматического замещения механизм, обсуждению которого будет посвящена отдельная публикация. Моноацилирование высоко-



нуклеофильного метиленового основания **E** через ПС **TS2**, протекающее подобно классическому электрофильному замещению в аренах, напротив, является низкобарьерным ( $\Delta G^\ddagger$  12.3 ккал/моль относительно комплекса реагентов) и не лимитирует скорость рассматриваемой реакции. Введение второй ацетильной группы (ПС **TS3**), происходит гораздо труднее ( $\Delta G^\ddagger$  24.6 ккал/моль), но значительно легче, чем ацетилирование пиразолобензимидазольного цикла. Таким образом, бисацетилирование метиленового основания является предпочтительным направлением реакции.



Амиды **8a** и **9** при длительном кипячении в конц. HCl гидролизуются до 4-аминопиразолобензимидазола **10** (схема 3). При этом в спектре ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси, образующейся через 30 мин после начала реакции, интегральная интенсивность сигнала протона Н-3 при 5.79 м. д. примерно в 20 раз превышает интенсивность сигнала группы NH<sub>2</sub> (4.54 м. д.), что свидетельствует о неожиданно более лёгком отщеплении C-ацетильной группы по сравнению с N-ацетильной. Наоборот, в молекуле N-бензил-ацетамида **8b** быстрее отщепляется N-ацетильный заместитель и через такое же время образуется 3-ацетил-4-бензиламинопроизводное **11** с выходом 76%.

N-Бензилацетамида **5b** и **8b** характеризуются химической неэквивалентностью метиленовых протонов бензильной группы, которые в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H

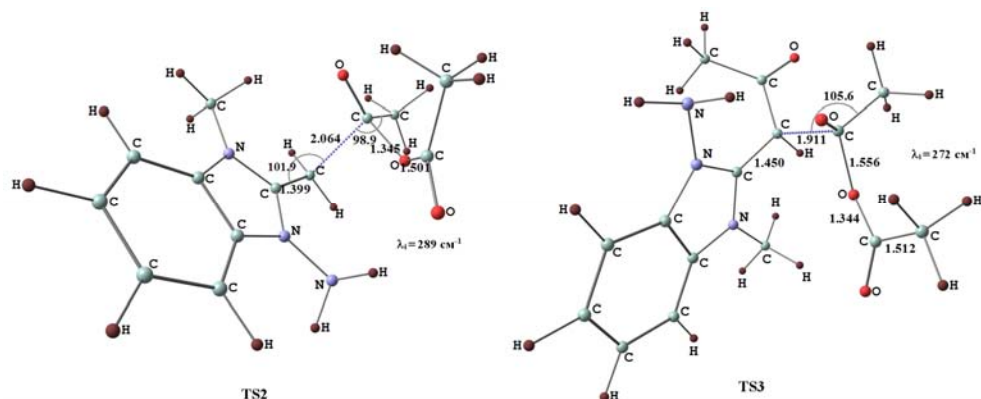


Рис. 2. Геометрия и частоты мнимых колебательных мод ( $\lambda_i$ ) переходных состояний **TS2** и **TS3** ацетилирования метиленового основания **E**

проявляются двумя дублетами при 4.67 (4.32) и 5.34 (5.50) м. д. Неэквивалентны и две метильные группы в *N*-(изопропил)ацетамидотриазоло[1,5-*a*]-бензимидазоле **5c**. Очевидно это связано с затруднённым вращением *N*-заместителя вследствие стерического влияния ацетильной группы, так как в исходных солях **3b**, **4b,c** и в дезацелированных производных **6b** и **11** такой эффект отсутствует.

Как правило, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  триазоло[1,5-*a*]- и пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазолов сигналы протонов H-5 и H-8, чаще всего в виде дублетов, наблюдаются в более слабом поле (7.5–7.7 м. д.) по сравнению с общим мультиплетом протонов H-6 и H-7 (7.2–7.3 м. д.). Однако в спектрах соединений **5b** и **8b** сигнал протона H-5 смещён в самое сильное поле (6.73 и 6.77 м. д.) по сравнению с сигналами других ароматических протонов. Логично предположить, что в этих случаях протон H-5 испытывает воздействие кольцевых токов близкорасположенного фенильного ядра бензильного заместителя. В результате квантово-химического изучения соединения **8b** методом V3LYP/6-31G\*\* была локализована конформерная форма, в которой протон H-5 находится на расстоянии менее 3 Å от фенильной группы и образует почти прямые углы с двумя парами её углеродных атомов (рис. 3). Повышенное экранирование протона H-5 и влияние на это именно фенильной группы дополнительно показывает расчёт методом SOS DFPT [23] химических

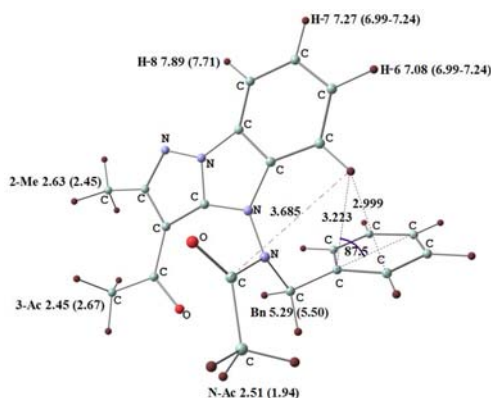
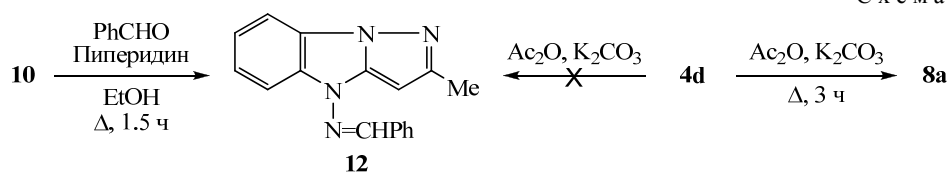


Рис. 3. Конформер соединения **8b**, ответственный за эффект дополнительного экранирования протона H-5. Цифрами указаны расчётные и экспериментальные (в скобках) химические сдвиги протонов, а также некоторые межъядерные расстояния (Å) и углы (град.)

сдвигов протонов этого конформера и двух неоптимизированных модельных структур, образующихся из него при замене *N*-ацетильной или бензильной группы атомом водорода с сохранением взаимного расположения всех остальных атомов. Некоторый экранирующий эффект оказывает также диполь карбонильной группы, хотя в спектре *N*-изопропилацетамида **5c** сигнал протона Н-5 наблюдается в обычной для таких сигналов области.

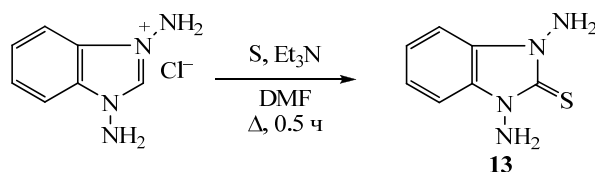
*N*-Амин **10** гладко образует основание Шиффа **12** с бензальдегидом при нагревании в этаноле, но получить его циклизацией пикрата 3-амино-1-бензилиденамино-2-метилбензимидазолия (**4d**) уксусным ангидридом не удаётся. В этом случае реакция приводит к 4-ацетамидопиразолобензимидазолу **8a** (схема 5).

Схема 5



Как известно, производные пиразоло[1,5-*a*]бензимидазола можно синтезировать также из 1-амино-3-алкилбензимидазолин-2-тионов [24, 25]. Поэтому перспективным промежуточным соединением в синтезе 4-аминопроизводных этого гетероцикла может быть 1,3-диамино-1,3-дигидробензимидазол-2-тион (**13**), полученный нами тиолированием хлорида 1,3-диаминобензимидазолия [1] серой в кипящем ДМФА (схема 6).

Схема 6



Таким образом, в дополнение к уже известным *N*-аминопроизводным имидазо[1,2-*a*]- [26], пирроло[1,2-*a*]- [14], пиридазино[1,6-*a*]- [2], 1,2,4-триазино[2,3-*a*]- и 1,2,4-триазино[4,3-*a*]бензимидазолов [27] синтезированы новые представители малоизученных *N*-аминозамещённых конденсированных трициклических систем на основе бензимидазола.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR методом нарушенного полного внутреннего отражения в порошке. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1c**, **3**, **4**, **13** в растворе ДМСО- $d_6$ , а соединений **5–12** в  $\text{CDCl}_3$  записаны на спектрометре Varian Unity-300 (300 МГц). Химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  приведены относительно остаточных сигналов протонов дейтерорастворителя ( $\delta$  для ДМСО- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$  2.49 и 7.24 м. д. соответственно). Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus. Элементный анализ проведён классическим методом микроанализа [28]. Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ (пластины с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  III степени активности, элюент  $\text{CHCl}_3$ , проявление парами иода во влажной камере). Методики синтеза исходных 2-аминобензимидазолов **1a, b, d** описаны в работе [12], 2-метилбензимидазолов **2a** – в работе [13], **2b, d** – в работе [14], *O*-пикрилгидроксиламина – в работе [16].

Метод SOS DFPT для расчёта констант экранирования и химических сдвигов [21] был использован в программной реализации DeMon (уровень теории



B3LYP/6-31G\*\*//PW91-PW91/IGLOII) [29]. Оптимизация структуры исследованных соединений и переходных состояний **TS1**, **TS2** выполнена с использованием программы Firefly 8.0 [30], частично основанной на коде программы Gamess [31]. Расчёт энергий найденных структур проведён с поправкой на колебательную энергию нулевого уровня 0.961 [32].

**2-Амино-1-изопропиламинобензимидазол (1c)**. К суспензии 2.96 г (20 ммоль) 1,2-диаминобензимидазола (**1a**) в 20 мл ацетона добавляют 3–5 капель 70% HClO<sub>4</sub> и нагревают при 100 °С в течение 5 ч. Испаряют досуха, остаток обрабатывают 5 мл конц. NH<sub>4</sub>OH, экстрагируют 25–30 мл хлороформа и хроматографируют на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 × 50 мм), элюент EtOAc, R<sub>f</sub> 0.5. Выход 3.21 г (85%), т. пл. 104–106 °С (изооктан). К раствору 1.88 г (10 ммоль) полученного азометина в 20 мл MeOH порциями добавляют 0.72 (20 ммоль) NaBH<sub>4</sub>, кипятят в течение 0.5 ч. После охлаждения добавляют 100 мл воды, выделяющийся при этом осадок отфильтровывают. Выход 1.75 г (92%), т. пл. 188–190 °С (PhH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3413, 3273, 3057, 2859, 1647, 1615. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.95 (6H, д, J = 6.3, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.53 (1H, септ. д, J = 6.3, J = 1.8, CH); 6.17 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 6.19 (1H, д, J = 1.8, NH); 6.84–6.93 (2H, м, H-5,6); 7.08–7.12 (2H, м, H-4,7). Найдено, %: С 63.26; Н 7.25; N 29.31. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.13; Н 7.42; N 29.45.

**Пикраты 1,2,3-триаминобензимидазолия 3a–d и 1,3-диамино-2-метилбензимидазолия 4a,b,d** (общая методика). К раствору 5 ммоль амина **1a–d**, **2a,b,d** в 25 мл хлористого метилена и 3–5 мл этанола добавляют порциями 1.22 г (5 ммоль) ПГА в течение 5–7 мин. Смесь кипятят в течение 5 мин, выделяющийся жёлто-зелёный осадок после охлаждения отфильтровывают, промывают 10 мл хлороформа и перекристаллизовывают из H<sub>2</sub>O (соединения **3a,c**, **4a**), MeCOOH (соединение **3b**), ДМФА (соединение **3d**), EtOH (соединения **4b,d**).

**Хлорид 1,2,3-триаминобензимидазолия (3e)**. Суспензию 0.39 г (1 ммоль) пикрата **3a** в 5 мл 18% раствора HCl кипятят в течение 5 мин. Охлаждают, бесцветный осадок отфильтровывают, промывают 5 мл EtOH и перекристаллизовывают из H<sub>2</sub>O. Выход 0.15 г.

**Хлорид 4e** получают из пикрата **4a** аналогично соединению **3e**.

**N-(2-Метил-4H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]бензимидазол-4-ил)ацетамид (5a)**. Смесь 0.78 г (2 ммоль) пикрата **3a** и 0.28 г (2 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 5 мл Ac<sub>2</sub>O кипятят в течение 5 ч. Охлаждают, добавляют 20 мл воды, выделяющийся после разложения избытка уксусного ангидрида осадок отфильтровывают, промывают водой. Очищают хроматографией на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 × 50 мм), элюент – хлороформ, R<sub>f</sub> 0.45. Выход 0.32 г. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3222, 1714, 1596.

**Соединение 5a** из хлорида **3e** и соединения **5b,c** получают аналогично соединению **5a**.

**2-Метил-4H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]бензимидазол-4-амин (6a)**. Раствор 0.46 г (2 ммоль) амида **5a** в 5 мл конц. HCl кипятят в течение 20 мин. Охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, обрабатывают 22% раствором NH<sub>4</sub>OH, промывают водой. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3329, 3155, 1619, 1587. Выход 0.28 г.

**4-Бензиламинопроизводное 6b** синтезируют аналогично.

**N-Бензилиден-2-метил-4H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]бензимидазол-4-амин (7)**. А. Смесь 0.48 г (1 ммоль) пикрата **3d** и 0.14 г (1 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 5 мл Ac<sub>2</sub>O кипятят в течение 4 ч. Упаривают, остаток хроматографируют на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 × 50 мм), элюент – хлороформ, R<sub>f</sub> 0.9. Выход 0.25 г. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1574, 1561, 1500.

Б. Раствор 0.19 г (1 ммоль) амина **6a** и 0.1 мл (1 ммоль) бензальдегида в 3 мл уксусной кислоты кипятят в течение 1 ч. По охлаждении вдвое разбавляют водой, выделяющийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 0.24 г. Депрессии температуры плавления пробы смешения с образцом, полученным по методу А, не наблюдается.

**Взаимодействие пикрата 4a с уксусным ангидридом**. Смесь 0.78 г (2 ммоль) пикрата **4a** и 0.28 г (2 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 7 мл Ac<sub>2</sub>O кипятят в течение 3 ч. Охлаждают,

добавляют 20 мл воды, полученный раствор нейтрализуют  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют хлороформом ( $3 \times 10$  мл). Смесь разделяют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $15 \times 100$  мм), элюент –  $\text{CHCl}_3$ . Вначале отделяют *N*-ацетил-*N*-(3-ацетил-2-метил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазол-4-ил)ацетамид (**9**),  $R_f$  0.7. Выход 0.29 г (46%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1743, 1724, 1643. А затем *N*-(3-ацетил-2-метил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазол-4-ил)-ацетамид (**8a**),  $R_f$  0.4. Выход 0.16 г (30%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3193, 1677, 1639, 1605.

Из соли **4d** соединение **8a** образуется в таких же условиях.

*N*-(3-Ацетил-2-метил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазол-4-ил)-*N*-бензилацетамид (**8b**) получают аналогично соединению **8a**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1698, 1640, 1546.

2-Метил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазол-4-амин (**10**). Раствор 0.31 г (1 ммоль) диацетамида **9** или 0.27 г (1 ммоль) амида **8a** в 3 мл конц.  $\text{HCl}$  кипятят в течение 6 ч. После охлаждения нейтрализуют 22% раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ , выделяющийся осадок отфильтровывают, промывают водой, выход 0.16 г.

1-(4-Бензиламино-2-метил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазол-3-ил)этанон (**11**). Раствор 0.36 г (1 ммоль) амида **8b** в 5 мл конц.  $\text{HCl}$  кипятят в течение 0.5 ч, охлаждают, нейтрализуют 22% раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ , осадок отфильтровывают. Выход 0.24 г. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3271, 1625, 1549.

*N*-Бензилиден-2-метил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*]-бензимидазол-4-амин (**12**). Раствор 0.19 г (1 ммоль) 4-аминопроизводного **10** и 0.1 мл (1 ммоль) бензальдегида в 3 мл этанола кипятят в течение 1.5 ч в присутствии каталитических количеств пиперидина. Охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 0.19 г.

1,3-Диамино-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тион (**13**). Смесь 0.38 г (1 ммоль) пикрата 1,3-диаминобензимидазолия [1], 0.04 г (1.25 ммоль) серы и 0.15 мл (1 ммоль) триэтиламина в 4 мл ДМФА кипятят в течение 0.5 ч. После охлаждения добавляют 10 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают и хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $15 \times 30$  мм), элюент – хлороформ,  $R_f$  0.2. Выход 0.15 г (83%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 204–206 °С (ДМФА– $\text{H}_2\text{O}$ , 20:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3325, 3285, 1639, 1610. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 5.75 (4H, с, 1,3- $\text{NH}_2$ ); 7.16–7.32 (4H, м, H Ar). Найдено, %: C 47.00; H 4.56; N 31.02; S 17.62.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 46.66; H 4.44; N 31.11, S 17.78.

*Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 4.196.2014/К) с использованием оборудования ЦКП «Молекулярная спектроскопия» Южного федерального университета.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. F. Pozharskii, V. V. Kuz'menko, C. Foces-Foces, A. L. Llamas-Saiz, R. M. Claramunt, D. Sanz, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 841 (1994).
2. J. Pastor, J. G. Siro, J. L. García-Navío, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, F. Gago, B. de Pascual-Teresa, M. Pastor, M. M. Rodrigo, *J. Org. Chem.*, **62**, 5476 (1997).
3. A. R. Katritzky, D. Jishkariani, R. Sakhuja, C. D. Hall, P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, **76**, 4082 (2011).
4. B. G. Mohamed, M. A. Hussein, A.-A. M. Abdel-Alim, M. Hashem, *Arch. Pharm. Res.*, **29**, 26 (2006).
5. B. G. Mohamed, A.-A. M. Abdel-Alim, M. A. Hussein, *Acta Pharm.*, **56**, 31 (2006).
6. Г. В. Ковалёв, А. А. Спасов, Т. А. Кузьменко, В. В. Кузьменко, А. М. Симонов, А. с. СССР 1427787; *Бюл. изобрет.*, № 18 (2014).
7. Т. А. Кузьменко, В. В. Кузьменко, Г. В. Ковалёв, А. А. Спасов, Г. П. Дудченко, А. с. СССР 1438179; *Бюл. изобрет.*, № 18 (2014).
8. В. В. Корхов, В. П. Макушева, Т. А. Кузьменко, В. В. Кузьменко, А. с. СССР 1640981; *Бюл. изобрет.*, № 18, (2014).

9. А. П. Галенко-Ярошевский, Т. А. Кузьменко, Т. В. Кузьменко, В. А. Анисимова, В. И. Минкин, В. В. Сергеев, И. А. Варлашкина, О. С. Набатова, Т. Н. Футорянская, И. А. Луговая, Пат. РФ 2314310; *Бюл. изобрет.*, № 1 (2008).
10. В. А. Анисимова, М. И. Балаболкин, Г. П. Вдовина, И. И. Дедов, В. И. Минкин, В. И. Петров, А. А. Спасов, Пат. РФ 2386634; *Бюл. изобрет.*, № 11 (2010).
11. А. А. Спасов, В. И. Петров, Н. А. Гурова, Б. М. Пятин, Н. И. Авдюнина, В. А. Анисимова, В. И. Минкин, Пат. РФ 2453313; *Бюл. изобрет.*, № 17 (2012).
12. V. V. Kuz'menko, T. A. Kuz'menko, A. F. Pozharskii, V. N. Doron', N. L. Chikina, S. S. Pozharskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **25**, 168 (1989). [*Химия гетероцикл. соединений*, 209 (1989).]
13. V. V. Kuz'menko, V. N. Komissarov, A. M. Simonov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **16**, 634 (1980). [*Химия гетероцикл. соединений*, 814 (1980).]
14. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, V. A. Anisimova, *Russ. J. Org. Chem.*, **32**, 103 (1996). [*Журн. орган. химии*, **32**, 114 (1996).]
15. V. H. Link, W. Klötzer, E. M. Karpitschka, M. Montavon, R. Müssner, N. Singewald, *Angew. Chem.*, **102**, 559 (1990).
16. Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **38**, 1239 (1973).
17. V. V. Kuz'menko, A. F. Pozharskii, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Elsevier, New York, 1992, vol. 53, p. 89.
18. R. M. Claramunt, D. Sanz, J. Catalán, F. Fabero, N. A. García, C. Foces-Foces, C. L. Llamas-Saiz, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1687 (1993).
19. A. F. Pozharskii, O. V. Kryshchalyuk, G. G. Aleksandrov, V. V. Kuz'menko, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **31**, 92 (1995). [*Химия гетероцикл. соединений*, 103 (1995).]
20. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, V. A. Anisimova, *Russ. J. Org. Chem.*, **40**, 221 (2004). [*Журн. орган. химии*, **40**, 249 (2004).]
21. M. A. Khan, V. L. T. Ribeiro, *Monatsh. Chem.*, **114**, 425 (1983).
22. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, A. M. Simonov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **24**, 36 (1988). [*Химия гетероцикл. соединений*, 43 (1988).]
23. V. G. Malkin, O. L. Malkina, M. E. Casida, D. R. Salahub, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5898 (1994).
24. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, A. F. Pozharskii, O. V. Kryshchalyuk, G. G. Aleksandrov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 167 (1992). [*Химия гетероцикл. соединений*, 205 (1992).]
25. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, O. V. Kryshchalyuk, A. F. Pozharskii, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 1461 (1992). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1698 (1992).]
26. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, A. F. Pozharskii, V. A. Anisimova, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 1264 (1991). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1517 (1990).]
27. Т. А. Кuz'menko, V. V. Kuz'menko, L. N. Divaeva, A. S. Morkovnik, G. S. Borodkin, *Russ. J. Org. Chem.*, **50**, 729 (2014). [*Журн. орган. химии*, **50**, 739 (2014).]
28. Н. Э. Гельман, Е. А. Терентьева, Т. М. Шанина, Л. М. Кипаренко, *Методы количественного органического элементного анализа*, Химия, Москва, 1987.
29. A. M. Köster, R. Flores-Moreno, G. Geudtner, A. Goursot, T. Heine, J. U. Reveles, S. Patchkovskii, A. Vela, D. R. Salahub, *DeMon2K 1.0.4. The deMon developers*. NRC, Canada, 2004. <http://www.demon-software.com>
30. A. A. Granovsky, <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.
31. M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, Sh. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, Sh. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comp. Chem.*, **14**, 1347 (1993).
32. K. K. Irikura, R. D. Johnson III, R. N. Kacker, *J. Phys. Chem., A*, **109**, 8430 (2005).

<sup>1</sup> НИИ физической и органической химии  
Южного федерального университета,  
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: astork2@ipoc.rsu.ru

Поступило 5.08.2014