

О. Ю. Слабко, Г. А. Вербицкий, В. А. Каминский

РЕАКЦИИ
7-ОКСО(7-R-ИМИНО)-1,2,7,10-ТЕТРАГИДРО-1,10a-ЦИКЛОГЕКСАНО-
2-R¹-3-R²-4-R³-ПИРИДО[1,2-a]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ
С С-НУКЛЕОФИЛАМИ И ТИОГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

Взаимодействие хинонмоноиминов и N-фенилхинондиимина ряда пиридо[1,2-*a*]бензимидазола с 1,3-индандионом, барбитуровой кислотой, малонитрилом, а также с тиогликолевой кислотой приводит к монозамещению в положение 8. Напротив, взаимодействие N-циклогексилхинондиимина указанного ряда с С-нуклеофилами приводит к монозамещению в положение 9.

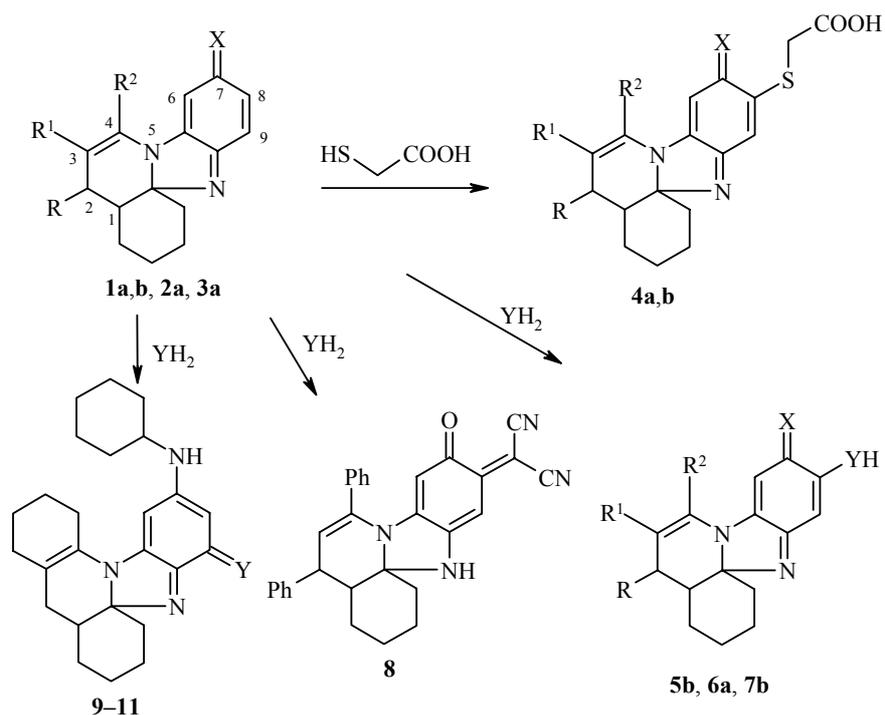
Ключевые слова: С-нуклеофилы, S-нуклеофилы, пиридо[1,2-*a*]бензимидазол, хинондиимин, хинонмоноимин, нуклеофильные реакции.

Взаимодействие *n*-хиноидных соединений с разнообразными O-, S-, N-, С-нуклеофильными реагентами изучено достаточно широко [1–3]. В случае *n*-хинонов и хинониминов реакция, в основном, идет в хиноидное ядро по типу 1,4-нуклеофильного присоединения, а в случае метиленхинонов – по типу 1,6-присоединения. В то же время, реакции присоединения С-нуклеофилов в ядро изучены большей частью на примере *n*-бензо-(нафто)хинонов [1]; значительно меньше в литературе примеров участия в подобных реакциях хинонмоноиминов [4–6], хинондииминов [7, 8] и метиленхинонов [2]. Для классических *n*-метиленхинониминов такие реакции не известны вовсе (известен пример присоединения С-нуклеофила к метиленхиноннитрониевой соли [9]). Кроме того, в качестве субстратов использовались чаще всего симметричные хиноидные соединения, тогда как значительно менее исследовано присоединение С-нуклеофилов к хиноидному ядру несимметричных хиноидных соединений.

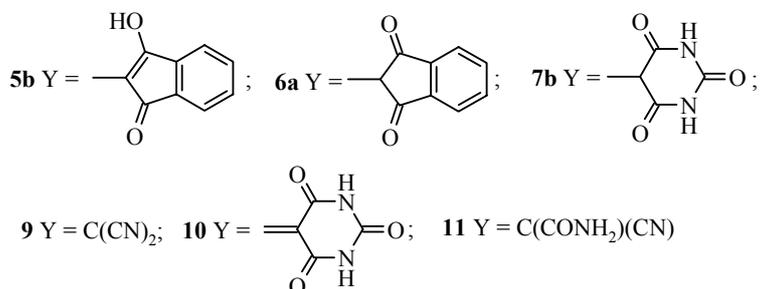
Ранее мы показали, что взаимодействие хинонмоно- и -дииминов ряда пиридо[1,2-*a*]бензимидазола с анилином и тиофенолом приводит к образованию 8-монозамещенных хиноидных соединений [10]. В данной работе мы изучили взаимодействие некоторых хиноидных соединений этого ряда с тиогликолевой кислотой, но основное внимание уделили изучению ранее не исследованного взаимодействия с С-нуклеофилами.

Мы исследовали взаимодействие некоторых производных хинонмоноиминов **1a,b** [11] и хинондииминов **2a, 3a** [12] с 1,3-индандионом, барбитуровой кислотой и малонитрилом, а для соединения **2a** – также с цианоацетамидом.

Во всех случаях после первоначально протекающей реакции 1,4-присоединения происходит окисление с образованием продуктов хиноидной структуры; добавления окислителя для этого не требуется.



1–4, 6 a R = H, R¹ + R² = (CH₂)₄, 1b, 4b, 5b R = R² = Ph, R¹ = H;
 1a,b, 4a,b, 5b, 7b X = O; 2, 6 X = NPh; 3a X = N-cyclo-C₆H₁₁;



Взаимодействие хинониминов **1a,b** и хинондиимина **2a** с указанными выше метиленактивными реагентами и тиогликолевой кислотой идет региоселективно и приводит к образованию 8-монозамещенных *n*-хиноидных продуктов реакции **4a,b**, **5b**, **6a**, **7b**. Соединение **8**, также 8-монозамещенное, находится в *o*-хиноидной форме. Напротив, взаимодействие хинондиимина **3a** с малонитрилом, барбитуровой кислотой и цианоацетамидом приводит к региоселективному присоединению по положению 9 хиноидного фрагмента с образованием *o*-хинондииминной структуры (соединения **9–11**). В соединении **5b** индандионовый фрагмент находится в енольной форме с чрезвычайно "кислым" протоном (по данным ЯМР ¹H), следствием чего является хорошая растворимость в водно-спиртовом растворе Na₂CO₃.

Позиционная селективность нуклеофильного присоединения к хинондииминам **2a** и **3a** определяется наличием в их молекулах экзоциклических иминогрупп двух типов: с циклогексильным и фенильным заместителями. Качественное рассмотрение эффекта заместителя в рамках традиционного механизма присоединения – отщепления с промежуточным образованием анионного σ -комплекса показывает, что из-за вклада резонансной структуры с переносом заряда от $N_{(5)}$ к $N_{(7)}$ присоединение по положению 8 (σ -комплекс **A**) благоприятно при наличии фенильного заместителя, способного к делокализации отрицательного заряда (соединение **2a**). Замена последнего на циклогексильный приводит к тому, что эффективная стабилизация резонансной структуры с переносом заряда становится невозможной вследствие $+I$ -эффекта циклогексильного заместителя; σ -комплекс **B** становится более устойчивым и присоединение направляется по положению 9, в результате образуются энергетически более выгодные *орто*-метиленихинониминные структуры.

Приведенная выше качественная оценка позиционной селективности подкрепляется данными квантово-химических расчетов соответствующих анионных σ -комплексов при использовании в качестве модельного нуклеофила аниона малонитрила (*ab initio*, базис 3-21G, программа Dalton [13]). Для соединения **2a** более стабильным на 31.6 кДж/моль является σ -комплекс **A**; для соединения **3a** напротив – σ -комплекс **B** (на 21.9 кДж/моль).

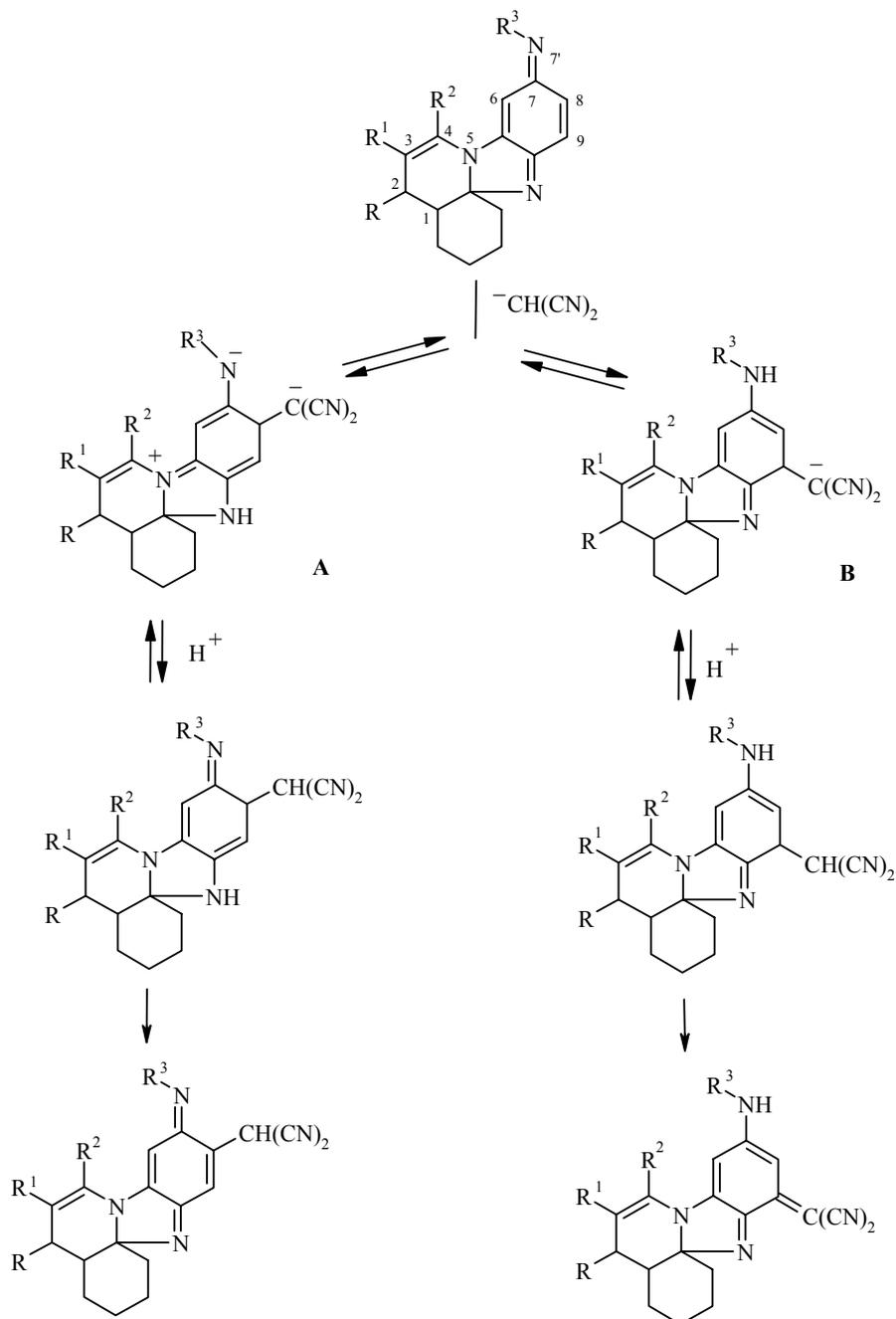
Реакция хинонмоноиминов **1a,b** с тиогликолевой кислотой, как и в случае с тиофенолом [10], требует щелочной активации реагента и приводит к региоселективному образованию 8-монозамещенных хинонмоноиминов **4a,b**.

В ИК спектрах всех полученных соединений (табл. 1) имеются валентные колебания связей $C=N$ и $C=C$. В спектрах соединений **4a,b** появляется полоса 1722 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям $C=O$ карбоксильной группы. В спектрах продуктов взаимодействия с 1,3-индандионом (соединения **5b**, **6a**) проявляется полоса, соответствующая валентным колебаниям карбонильных групп индандионового фрагмента

Таблица 1

ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			
	$C_{(3)}=C_{(4)}$	$C=O$, $C=N$	$C=C$ хин.	другие
4a	1648	1608	1576, 1540	3500 уш. (OH), 1722 (CO)
4b	1650	1605	1573, 1539	3500 уш. (OH), 1725 (CO)
5b	1649	1619	1580, 1542	1715, 1687 (CO)
6a	1660	1620, 1605	1550, 1530	1725 (CO)
7b	1654	1617	1585, 1570	3214 (NH), 1718 (CO)
8	1653	1608	1595, 1540	3330 (NH), 2191 (CN)
9	1668	1640	1590, 1575	3250 (NH), 2192 (CN)
10	1648	1638	1565	3380, 3196 (NH), 1711 (CO)
11	1645	1632	1581	3402, 3325 (NH_2), 3235 (NH), 2160 (CN), 1671 (CO)



(1712–1725 cm^{-1}). Кроме того, в спектре соединения **5b** появляется слабо выраженная широкая диффузная полоса, соответствующая колебаниям водородносвязанного енольного гидроксила (3200–2800 cm^{-1}). В спектрах соединений **8**, **9**, **11** наблюдаются полосы поглощения колебаний сильно сопряженных нитрильных групп (2191, 2192, 2160 соответственно), а в спектрах соединений **7b**, **10**, **11** – полосы поглощения амидных групп в интервале 3200–3400 cm^{-1} . В ИК спектрах соединений **8–11** отмечены полосы поглощения валентных колебаний вторичной аминогруппы, указывающие на *o*-хиноидную структуру продуктов.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)						другие
	H-2	H-3, д	H-6	H-8	H-9, с	H _{Ar} , м	
4a	2.62 (м)	–	5.82 (с)	–	7.35	–	3.73 (2H, с, SCH_2COOH)
4b	3.82 (д, д, $J_{1,2}=10.0$; $J_{2,3}=3.5$)	5.60 ($J=3.5$)	4.80 (с)	–	–*	7.15–7.45	3.72 (2H, м, SCH_2COOH)
5b	3.90 (д, д, $J_{1,2}=10.0$; $J_{2,3}=3.5$)	5.70 ($J=3.5$)	4.93 (с)	–	8.77	7.20–7.55	17.7 (1H, с, ОН-енольный)
6a**	–***	–	5.57 (с)* ⁴ ; 5.50 (с)* ⁵	–	8.38 (с)* ⁴ ; 8.32 (с)* ⁵	7.35–7.70	5.20 (1H, с, C(O)CHC(O))* ⁴ ; 5.30 (1H, с, C(O)CHC(O))* ⁵
7b	4.00 (д, д, $J_{1,2}=10.0$; $J_{2,3}=3.5$)	5.60 ($J=3.5$)	4.75 (с)	–	7.60 (с)	7.20–7.50	4.30 (1H, с); 11.33 (с, NH); 11.30 (с, NH)
8	3.89 (д, д, $J_{1,2}=10.0$; $J_{2,3}=3.0$)	5.68 ($J=3.0$)	4.98 (с)	–	6.76 (с)	7.15–7.55	5.72 (уш. с, NH)
9	3.70 (м)	–	5.69 (уш. с); 5.54 (уш. с)	5.77 (уш. с); 6.00 (уш. с)	–	–	8.80 (д, $J=7.5$, NH); 8.52 (д, $J=7.5$, NH)
10	3.90 (м)	–	6.00 (с)	7.15 (с)	–	–	9.63 (2H, уш. с, NH); 9.38 (д, $J=7.5$, NH)
11 * ⁶	–***	–	5.60 (с)* ⁴ 5.52 (с)* ⁵	2.58 (с)* ⁴ 7.52 (с)* ⁵	–	–	8.54 (д, $J=7.5$, NH); 7.98 (д, $J=7.5$, NH); 6.30 (2H, уш. с, NH_2)* ⁴ ; 6.05 (2H, уш. с, NH_2)* ⁵

* Перекрываются с сигналами ароматических протонов.

** Соотношение *син-анти*, 4:1.

*** Перекрываются с сигналами алифатических протонов.

*⁴ Сигналы соответствуют *син*-форме.*⁵ Сигналы соответствуют *анти*-форме.*⁶ Соотношение *син-анти*, 3:1.

В спектрах ЯМР ^1H 8-замещенных хиноидных продуктов (табл. 2) в сравнении со спектрами исходных соединений исчезает сигнал протона Н-8, а сигналы протонов Н-6 и Н-9 становятся синглетными. Напротив, в спектрах 9-замещенных соединений **9–11** исчезает сигнал протона Н-9, а синглетными становятся сигналы протонов Н-6 и Н-8. На *орто*-хиноидную структуру соединений **8–11** указывает наличие однопротонного уширенного синглета (**8**) и дублета (**9–11**) сигнала вторичной аминогруппы. Спектры соединений **6a**, **11** содержат двойной набор сигналов соответствующих протонов, что позволяет предположить наличие смеси *син*-, *анти*-изомеров в различных соотношениях. Подобная картина наблюдалась и ранее в спектрах родственных хиноидных соединений [12]. В спектре соединения **9** также наблюдается удвоение сигналов хиноидных протонов и протонов вторичной аминогруппы. С помощью ядерного эффекта Оверхаузера было установлено наличие в данном случае устойчивых конформеров относительно σ -связи $\text{C}_{(7)}\text{--N}_{(7)}$. Кроме того, при записи спектра соединения **9** в дейтероацетоне проявляется дополнительное расщепление сигналов хиноидных протонов ($J = 1.5$ Гц). При записи спектров в дейтерохлороформе и ДМСО- d_6 этого не наблюдается. Точное отнесение сигналов хиноидных протонов и групп NH в спектре этого соединения производилось с использованием частичного подавления расщепления протонов – метода двойного межъядерного резонанса. В спектре соединения **7b** наличие устойчивых конформеров относительно σ -связи $\text{C}_{(8)}$ с атомом углерода барбитурового фрагмента подтверждается присутствием сигналов протонов двух групп NH. Енольная форма соединения **5b** подтверждается наличием однопротонного

Т а б л и ц а 3

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
			С	Н	Н		
4a	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	385.3	<u>65.82</u>	<u>6.05</u>	<u>7.38</u>	191–193	65
			65.63	6.25	7.29		
4b	$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	483.2	<u>72.26</u>	<u>5.15</u>	<u>5.97</u>	166–168	77
			72.20	5.39	5.81		
5b	$\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$	537.4	<u>80.38</u>	<u>5.02</u>	<u>5.48</u>	190–192	63
			80.60	5.22	5.22		
6a	$\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$	518.4	<u>78.59</u>	<u>6.14</u>	<u>8.33</u>	213–215	68
			78.92	6.00	8.12		
7b	$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$	519.2	<u>71.58</u>	<u>4.88</u>	<u>10.70</u>	147–149	61
			71.82	5.02	10.81		
8	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$	457.5	<u>79.05</u>	<u>5.13</u>	<u>12.25</u>	217–219	64
			78.95	5.26	12.28		
9	$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5$	440.3	<u>76.65</u>	<u>7.40</u>	<u>16.09</u>	232–234	72
			76.54	7.52	15.95		
10	$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$	502.1	<u>69.41</u>	<u>6.79</u>	<u>14.20</u>	226–228	73
			69.46	6.99	13.97		
11	$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$	458.3	<u>73.39</u>	<u>7.52</u>	<u>15.68</u>	112–114	59
			73.52	7.66	15.32		

синглета при 17.7 м. д., что характерно только для чрезвычайно "кислого" протона енольного гидроксила. Масс-спектры химической ионизации всех полученных соединений содержат пики псевдомолекулярных ионов $[M+H]^+$, соответствующих вычисленным молекулярным массам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Spectrum-1000 BX-II в таблетках KBr и в растворе CH_2Cl_2 , спектры ЯМР 1H – на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в $CDCl_3$, $DMCO-d_6$ и $(CD_3)_2CO$, внутренний стандарт ТМС. Хроматограммы и масс-спектры записаны на жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором HP LC-MSD Series 1100 (химическая ионизация в режиме регистрации положительных ионов, напряжение фрагментатора 75 В; колонка Shimpack FLC-NH₂, элюент изопропиловый спирт, метанол). Контроль за ходом реакций осуществляли на пластинках Silufol и Sorbfil. Чистоту полученных соединений определяли методом ВЭЖХ-МС. Температуры плавления измерены на столике Voetius.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3.

8-Карбоксиметилтио-7-оксо-1,2,7,10-тетрагидро-1,10а-циклогексано-2-R-3-R¹-4-R²-пиридо[1,2-а]бензимидазолы (4a,b). Суспензию 2.2 ммоль соединения **1** [**1a** – 0.65 г, **1b** – 0.85 г) в 30 мл этанола нагревают до кипения для растворения исходного, охлаждают до 40 °С и добавляют 0.4 г (4.5 ммоль) тиогликолевой кислоты и суспензию 0.2 г (4.5 ммоль) NaOH в 10 мл этанола. Перемешивают 3–4 ч при ~20 °С до исчезновения в реакционной смеси исходного **1** (контроль по ТСХ). Реакционную смесь разбавляют водой в 2 раза и нейтрализуют 5% раствором соляной кислоты. В случае соединения **4a** реакционную смесь экстрагируют эфиром, из которого выпадает чистый темно-красный кристаллический осадок соединения **4a**. В случае соединения **4b** после нейтрализации выпадает осадок, кристаллизацией которого из этилацетата получают чистое ярко-красное кристаллическое вещество **4b**.

8-[2-(1-Гидрокси-3-оксоинден-1-ил)-7-оксо-2,4-дифенил-1,2,7,10-тетрагидро-1,10а-циклогексано]пиридо[1,2-а]бензимидазол (5b). К суспензии 50 ммоль соединения **1b** в 30 мл этанола при перемешивании добавляют 1.5-кратный молярный избыток 1,3-индандиона и выдерживают 1 сут при ~20 °С. Часть соединения **4b** выпадает, его отфильтровывают, маточный раствор разбавляют в 2 раза водой и экстрагируют эфиром (3 × 20 мл). Экстракт сушат безводным $MgSO_4$ и упаривают при атмосферном давлении. Объединенные фракции сырого вещества хроматографируют на Al_2O_3 (гексан–этилацетат, 1:1). Выделенное вещество кристаллизуют из смеси гексан–этилацетат, 2:1.

8-[2-(1,3-Диоксоинданил)-7-фенилимино-1,2,7,10-тетрагидро-1,10а-циклогексано-3,4-циклогексено]пиридо[1,2-а]бензимидазол (6a). К раствору 50 ммоль соединения **1a** в 30 мл ацетона добавляют 1,5-кратный избыток 1,3-индандиона. Перемешивают 5–6 ч при 50 °С до исчезновения в реакционной смеси исходного **1a** (контроль по ТСХ). Выпавший при охлаждении до 0 °С темно-зеленый порошок соединения **6a** кристаллизуют из смеси хлороформ–этанол, 10:1.

2,4-Дифенил-8-[6-(2,4,6-триоксогексагидропиримидинил)-7-оксо-1,2,7,10-тетрагидро-1,10а-циклогексано]пиридо[1,2-а]бензимидазол (7b). К суспензии 50 ммоль соединения **1b** в 40 мл этанола добавляют эквимольное количество барбитуровой кислоты и перемешивают 5–6 ч при ~20 °С до исчезновения в реакционной смеси исходного **1b** (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь разбавляется в 2 раза 5% раствором HCl. Выпавший осадок соединения **7b** отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из смеси хлороформ–этанол, 1:6.

2,4-Дифенил-8-дицианометилено-7-оксо-1,2,7,8-тетрагидро-1,10а-циклогексано]пиридо[1,2-а]бензимидазол (8). К суспензии 4 ммоль соединения **1b** в 100 мл этанола прибавляют при перемешивании 2-кратный молярный избыток малондинитрила и кипятят 3–4 ч до исчезновения в реакционной смеси исходного **1b** (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждают до 0 °С, выпавший осадок кристаллизуют из смеси бензол–дихлорметан, 5:1.

9-[R¹,R²-Метилено]-7-циклогексиламино-1,2,9,10-тетрагидро-1,10а-циклогексано-

пиридо[1,2-а]бензимидазолы 9–11. К раствору 4 ммоль соединения **1a** в 100 мл этанола прибавляют при перемешивании 1.5-молярный избыток малондинитрила (синтез соединения **9**), барбитуровой кислоты (синтез соединения **10**), цианоацетамида (синтез соединения **11**) и перемешивают 4–5 ч при ~20 °С до исчезновения в реакционной смеси исходного **1a** (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь разбавляют водой в 2 раза, отфильтровывают выпавший осадок и кристаллизуют его из смеси гексан–ацетон, 3:1 (соединение **9**), этанол–ДМФА, 5:1 (соединение **10**); осадок соединения **11** хроматографируют на Al₂O₃, элюент эфир.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The Chemistry of Quinonoid Compounds*, S. Patai (Ed.), Inter. Sci., New York, 1974, 877 p.
2. Б. П. Беспалов, В. В. Титов, *Успехи химии*, **44**, 2249 (1975).
3. А. А. Володькин, В. В. Ершов, *Успехи химии*, **57**, 595 (1988).
4. Л. Д. Болибрух, Д. Г. Щегловых, В. П. Новиков, В. П. Маковецкий, В. Т. Колесников, в сб. *Всесоюзная конференция по химии хинонов и хиноидных соединений. Тез. докл.*, Новосибирск, 1991, с. 114.
5. K. A. Parker, S. K. Kang, *J. Org. Chem.*, **44**, 1536 (1979).
6. R. Adams, L. Whitaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 658 (1956).
7. R. Adams, W. P. Samuels Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5375 (1955).
8. R. Adams, D. C. Blomstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3405 (1953).
9. M. Makosza, S. Ludwiczak, *J. Org. Chem.*, **49**, 4562 (1984).
10. О. Ю. Слабко, О. И. Брицина, В. А. Каминский, *ХТС*, 982 (1991).
11. В. А. Каминский, О. Ю. Слабко, М. Н. Тиличенко, *ХТС*, 793 (1988).
12. О. Ю. Слабко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХТС*, 1500 (1989).
13. T. Helgaker, H. J. Aa. Jensen, P. Jørgensen, J. Olsen, K. Ruud, H. Ågren, A. A. Auer, K. L. Bak, V. Bakken, O. Christiansen, S. Coriani, P. Dahle, E. K. Dalskov, T. Enevoldsen, B. Fernandez, C. Hättig, K. Hald, A. Halkier, H. Heiberg, H. Hettema, D. Jonsson, S. Kirpekar, R. Kobayashi, H. Koch, K. V. Mikkelsen, P. Norman, M. J. Packer, T. B. Pedersen, T. A. Ruden, A. Sanchez, T. Saue, S. P. A. Sauer, B. Schimmelpfennig, K. O. Sylvester-Hvid, P. R. Taylor, O. Vahtras, *Dalton, a Molecular Electronic Program*, Release 1.2 (2001).

Дальневосточный государственный
университет,
Институт химии и прикладной экологии,
Владивосток 690600, Россия
e-mail: slabko@chem.dvgu.ru

Поступило в редакцию 16.09.2003
После доработки 09.02.2006