

Н. Н. Тонких, А. Я. Страков, М. В. Петрова, В. В. Чернышев^а,
Х. Схенк^б

**2-[2-(2,3-ДИГИДРОБЕНЗИМИДАЗОЛИЛИДЕН)]-
И 2-[2-(2,3-ДИГИДРОПИРИДО[2,3-*d*]ИМИДАЗОЛИЛИДЕН)]-5,5-
ДИМЕТИЛ-1,3-ЦИКЛОГЕКСАНДИОНЫ**

В реакциях 2,3-диаминопиридина, 1,2-фенилендиамина, его 4-метил-, 4-нитро-, 4-гидрокарбонил-, 4-бензоилпроизводных и 3,3'-диаминобензидина с 2-аминокарбонил-5,5-диметил-1,3-циклогександионом получены соответствующие 2-[2-(2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]имидазолилиден)]- и 2-[2-(2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]имидазолилиден)]-5,5-диметил-1,3-циклогександионы, строение которых подтверждено данными спектров ЯМР ¹H и рентгеноструктурным анализом.

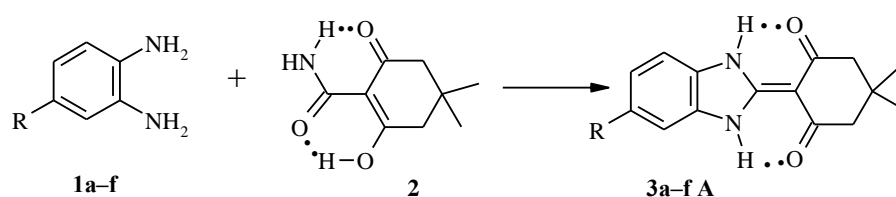
Ключевые слова: 2-аминокарбонилдимедон, ароматические 1,2-диамины, 2-[2-(2,3-дигидробензимидазолилиден)]-5,5-диметил-1,3-циклогександионы.

С целью получить производные пиридо[3,2-*b*]бензо[*e*][1,4]дiazепина, к которым относятся и продукты взаимодействия 2,3-диаминопиридина с 2-формилдимедоном [1], мы осуществили реакции ароматических 1,2-диаминов – 1,2-фенилендиамина (**1a**), его 4-метил- (**1b**), 4-нитро- (**1c**), 4-гидрокарбонил- (**1d**), 4-бензоилпроизводных (**1e**), 3,3'-диаминобензидина (**1f**) и 2,3-диаминопиридина (**1g**) – с 2-аминокарбонил-5,5-диметил-1,3-циклогександионом (**2**). Сплавление эквимольных количеств диамина **1a–g** и амида **2** в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты приводит к образованию 2-[2-(2,3-дигидробензимидазолилиден)]- (**3a–f**) и 2-[2-(2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]имидазолилиден)]-5,5-диметил-1,3-циклогександионам соответственно.

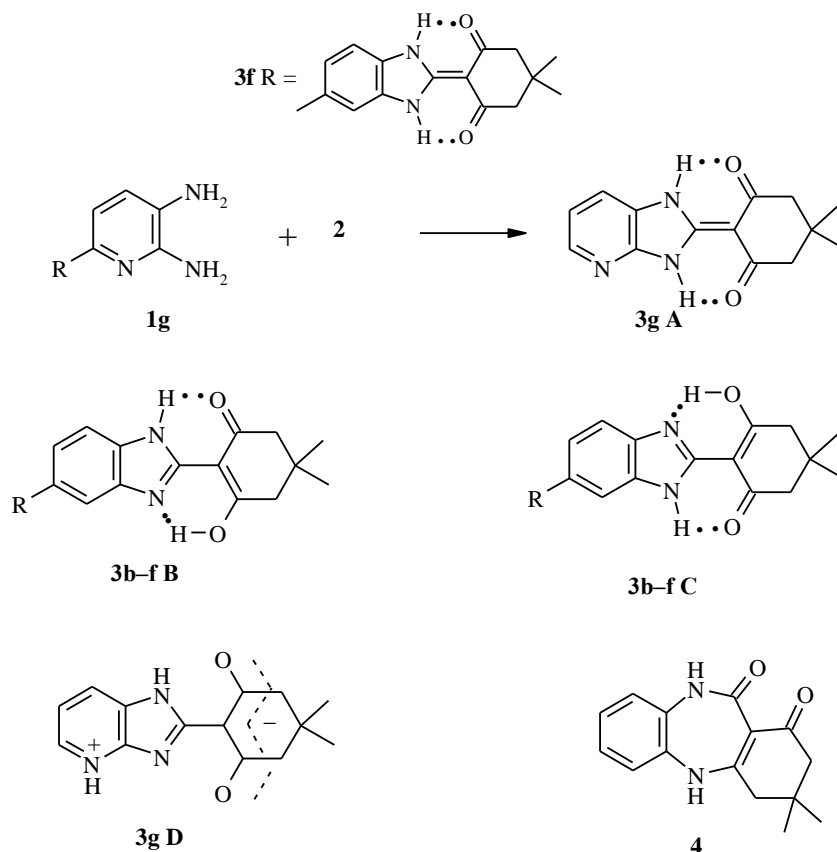
В литературе описано значительное число производных 1,3-циклогександионов с непосредственно присоединенной гетероциклической замещающей группой в положении 2 [2–15], однако нет данных о 2-бензимидазолилпроизводных.

Ранее 3-(2-бензимидазолил)производные были получены лишь в ряду 4-гидрокси-2-хинолинонов [16, 17] взаимодействием соответствующих 2-этоксикарбонилпроизводных с *o*-фенилендиамином. Учитывая многогранную биологическую активность производных бензимидазола [18], мы ввели в реакции с 2-аминокарбонилдимедоном ряд 4-замещенных 1,2-фенилендиамина (**1a–f**).

В спектрах ЯМР ¹H всех бензимидазолилидендимедонов **3a–f** наблюдаются синглетные четырехпротонные сигналы C₍₄₎- и C₍₆₎-метиленовых групп димедонового фрагмента и двухпротонные уширенные синглетные сигналы протонов NH в диапазоне 11.5–13.5 м. д.; валентные колебания этих связей NH характеризуются частотами 3250–3200 см⁻¹.



1, 3 a R = H; b R = Me; c R = NO₂; d R = COOH; e R = COPh. 1f R = C₆H₃(NH₂)₂(3,4);



Приведенные выше спектральные характеристики заставляют отдать предпочтение симметричным структурам **3a-fA** и **3gA** и исключают диазепиновые структуры типа **4**, а также наличие любых продуктов моноконденсации, образовавшихся в результате выделения 1 моль воды в реакциях диаминов **1** и амида **2**.

Следует допустить для бензимидазолилпроизводных **3b-f** помимо таутомерных форм **3A**, наличие форм **3B** и **3C**, а в случае **3g** – также бетаиновых форм **3D**. Реальное присутствие бетаиновой формы в твердом состоянии соединения **3g** отрицают данные ИК спектров, в которых отсутствуют частоты валентных колебаний связей $\equiv\text{N}^+-\text{H}$.

Рентгеноструктурные исследования, например, нитробензимидазола **3c** подтверждают наличие структуры **3cA**, свидетельствуя, что каждый атом водорода N–H в твердом состоянии связан (находится в поле) с двумя атомами кислорода.

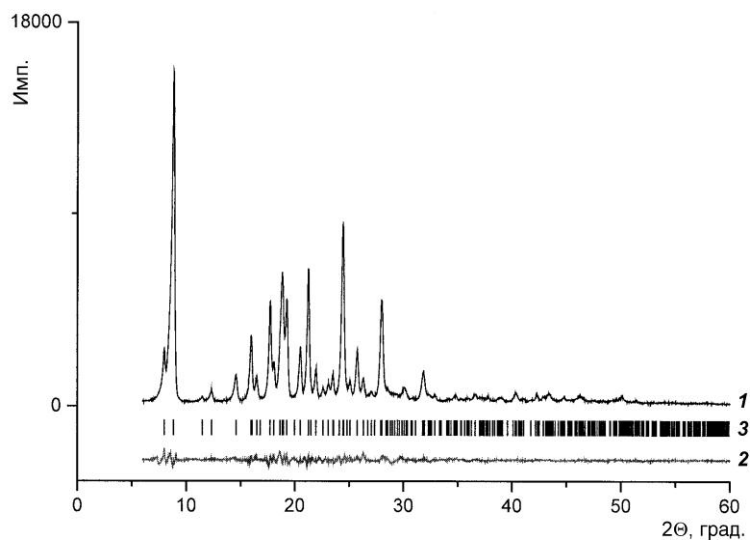


Рис. 1. Экспериментальный (1) и разностный (2) профили после уточнения кристаллической структуры нитробензимидазола методом Ритвельда. 3 – вычисленные положения дифракционных пиков

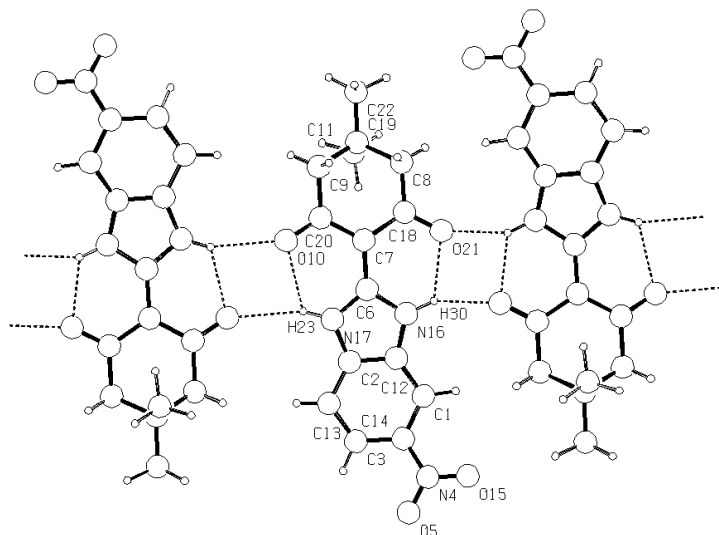


Рис. 2. Водородные связи в кристаллической структуре нитробензимидазола

Т а б л и ц а 1

Кристаллографические данные для нитробензимидазола

Формула	$C_{15}H_{15}N_3O_4$
M_r	301.30
Пр. гр.	$P2_1/n$
a , Å	22.185(7)
b , Å	6.355(2)
c , Å	11.093(4)
β , °	115.81(3)
V , Å ³	1407.9(9)
F_{30}	12 (0.010, 270)
Z	4
D_x , г/см ³	1.421

Координаты атомов в кристаллической структуре нитробензимидазола

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
C1	0.1073(7)	-0.299(2)	0.361(1)	C20	-0.0539(8)	0.527(3)	0.236(1)
C2	0.0712(6)	-0.010(3)	0.456(1)	O21	-0.0454(6)	0.158(2)	-0.007(1)
C3	0.1409(6)	-0.280(3)	0.601(1)	C22	-0.192(1)	0.764(3)	-0.093(2)
N4	0.1937(6)	-0.529(3)	0.512(1)	H23	0.026(4)	0.27(1)	0.461(7)
O5	0.2292(5)	-0.582(3)	0.626(1)	H24	0.106(3)	-0.01(1)	0.657(7)
C6	0.0110(7)	0.182(2)	0.275(2)	H25	-0.138(3)	0.41(1)	-0.136(6)
C7	-0.0339(8)	0.342(3)	0.184(2)	H26	-0.066(3)	0.77(1)	0.111(6)
C8	-0.1068(6)	0.478(4)	-0.055(1)	H27	-0.220(3)	0.51(1)	0.080(6)
C9	-0.0992(8)	0.691(3)	0.139(2)	H28	-0.231(3)	0.38(1)	-0.062(6)
O10	-0.0313(6)	0.552(2)	0.358(1)	H29	-0.218(3)	0.69(1)	-0.189(7)
C11	-0.1955(7)	0.436(4)	0.029(2)	H30	0.025(3)	-0.02(1)	0.149(6)
C12	0.0737(7)	-0.108(3)	0.346(1)	H31	0.107(3)	-0.36(1)	0.280(7)
C13	0.1084(6)	-0.087(3)	0.586(1)	H32	0.168(3)	-0.34(1)	0.688(6)
C14	0.1447(7)	-0.381(3)	0.490(1)	H33	-0.075(3)	0.60(1)	-0.053(7)
O15	0.1976(6)	-0.619(4)	0.421(1)	H34	-0.124(3)	0.76(1)	0.178(7)
N16	0.0358(6)	0.009(3)	0.236(1)	H35	-0.165(3)	0.31(1)	0.088(7)
N17	0.0353(6)	0.172(2)	0.411(1)	H36	-0.226(3)	0.83(1)	-0.062
C18	-0.0614(7)	0.315(3)	0.039(1)	H37	-0.161(3)	0.88(1)	-0.101(7)
C19	-0.1498(7)	0.594(3)	0.005(2)				

Водородные связи в кристаллической структуре нитробензимидазола

Связь*	<i>l</i> , Å	Связь*	<i>l</i> , Å	Связь*	<i>l</i> , Å
N16 ... O21	2.68(2)	H30 ... O21	2.10(6)	N16 – H30 ... O21	121(5)
N16 ... O21 ⁱ	2.85(2)	H30 ... O21 ⁱ	2.01(8)	N16 – H30 ... O21 ⁱ	152(6)
N17 ... O10	2.76(2)	H23 ... O10	2.21(6)	N17 – H23 ... O10	118(5)
N17 ... O10 ⁱⁱ	3.13(2)	H23 ... O10 ⁱⁱ	2.27(8)	N17 – H23 ... O10 ⁱⁱ	160(6)

* Коды симметрии: (i) $-x, -y, -z$; (ii) $-x, 1-y, 1-z$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord 75-IR для суспензий в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) и Varian-BB Mercury (200 МГц) в растворах CDCl₃, DMSO-d₆; внутренний стандарт ГМДС.

Использованы диамины фирм "Acros" и "Maybridge".

2-[2-(5Н- (3а), 5-метил- (3б), 5-нитро- (3с), 5-гидроксикарбонил- (3д) и 5-бензоил- (3е) 2,3-дигидробензимидазолилден)]-5,5-диметил-1,3-циклогександионы, бис[2,3-дигидро-2-(5,5-диметил-1,3-циклогександион-2-илиден)-5-бензимидазолил (3ф) и 2-[2-(2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]имидазолилден)]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (3г). Смесь 4 ммоль 2-аминокарбонилдимедона (2), 4 ммоль соответствующего диамина 1 (в случае 1ф – 2 ммоль) и каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты в широкой пробирке сплавляют на масляной бане при 200 °С (температура бани) в течение 25–35 мин. Первоначальное вспенивание заканчивается образованием жидкого расплава, который быстро затвердевает. Дважды перекристаллизовывают с добавлением активированного угля.

3а. Выход 48 %. Т. пл. 249–250 °С (из этанола–ДМФА, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 1625–1615, 1565, 1550; 3200–3180. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.1 (6H, с, 2CH₃); 2.44 (4H, с, 2CH₂); 7.36 (4H, м, C₆H₄); 11.91 (2H, уш.с, 2NH). Найдено, %: С 70.32; Н 6.53; N 10.94. C₁₅H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 70.32; Н 6.71; N 10.97.

3б. Выход 64 %. Т. пл. 274–275 °С (из этанола–ДМФА, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 1624 1580–1560; 3200. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.11 (6H, с, 2CH₃); 2.44 (7H, с, 2CH₂, CH₃); 7.22 (3H, м, C₆H₃); 12.72 (2H, уш.с, 2NH). Найдено, %: С 70.88; Н 6.60; N 10.19. C₁₆H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 71.09; Н 6.71; N 10.36.

3с. Выход 29 %. Т. пл. 345–346 °С (ДМФА). ИК спектр, см⁻¹: 1630, 1612, 1570–1550; 3200–3200. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 1.08 (6H, с, 2CH₃); 2.38 (4H, с, 2CH₂); 7.88 (1H, д, J= 8 Гц, C₆H₃); 8.27 (1H, д, J= 8 Гц, J= 2 Гц, C₆H₃); 8.66 (1H, д, J= 2 Гц, C₆H₃); 11.49 (2H, уш. с, 2NH). Найдено, %: С 59.61; Н 5.05; N 13.86. C₁₅H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 59.79; Н 5.02; N 13.95.

3д. Выход 51 %. Т. пл. 360–362 °С (из пиридина–ДМФА, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 1625–1615, 1565, 1550, 1515; 3200–3180. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.02 (6H, с, 2CH₃); 2.33 (4H, с, 2CH₂); 7.83 (2H, м, C₆H₃); 8.34 (1H, с, C₆H₃); 12.9 (1H, уш. с, COOH); 13.21 (2H, уш. с, 2NH). Найдено, %: С 63.75; Н 5.25; N 9.19. C₁₆H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 63.99; Н 5.37; N 9.33.

3е. Выход 63 %. Т. пл. 290–291 °С (из пиридина). ИК спектр, см⁻¹: 1640, 1620, 1590, 1550, 1535; 3220. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.11 (6H, с, 2CH₃); 2.44 (4H, с, 2CH₂); 7.28–8.02 (8H, м, C₆H₅, C₆H₃); 12.94 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 73.13; Н 5.50; N 7.70. C₂₂H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 73.32; Н 5.59; N 7.77.

3ф. Выход 35 %. Т. пл. 376–378 °С (из уксусной кислоты). ИК спектр, см⁻¹: 1615, 1570; 3300–3200 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 1.02 (12H, с, 4CH₃); 2.41 (8H, с, 4CH₂); 7.74 (6H, м, 2C₆H₃); 13.13 (4H, уш. с, 4NH). Найдено, %: С 70.40; Н 5.81; N 10.83. C₃₀H₃₀N₄O₄. Вычислено, %: С 0.57; Н 5.92; N 10.97.

3г. Выход 51 %. Т. пл. 300–301 °С (из пиридина). ИК спектр, см⁻¹: 1628, 1612, 1556; 3200. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.09 (6H, с, 2CH₃); 2.44 (4H, с, 2CH₂); 7.24 (1H, д, д, J= 7.5 Гц, J= 4.5 Гц, C₅H₃N); 7.86 (1H, дд, J= .5 Гц, J= 1.5 Гц, C₅H₃N); 8.38 (1H, д, д, J= 4.5 Гц, J= 1.5 Гц, C₅H₃N); 12.99 (2H, уш. с, 2NH). Найдено, %: С 65.15; Н 5.73; N 16.11. C₁₄H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 65.36; Н 5.88; N 16.33.

Рентгеноструктурные исследования. Нитробензимидазол **3с** был выделен в виде порошка желтоватого цвета. Параметры элементарной ячейки (табл. 1) определены программой TREOR90 [19] по положениям 30 пиков, измеренных в камере Гинье в диапазоне 0–50° 2θ с использованием CuKα₁ излучения. Пространственная группа *P2₁/n* выбрана исходя из условий систематических погасаний. Сбор дифракционных данных для решения и уточнения структуры проводился на лабораторном θ–2θ дифрактометре Philips X'pert с гониометром PW 3056/00, используя CuKα излучение (Ni фильтр, 40 кВ/50 мА) и пошаговое сканирование в области углов 6–60° 2θ с шагом 0.02° и временем счета 15с на каждом шаге. Структура решена методом систематического поиска [20] и уточнена методом Ритвельда по программе MR1A [21] до значений $R_p = 6.0\%$, $R_{wp} = 8.9\%$, $R_{exp} = 3.2\%$ (рис. 1). Координаты атомов приведены в табл. 2. В процессе уточнения накладывались ограничения на допустимые значения длин связей. Общий тепловой фактор U_{iso} для неводородных атомов уточнился до 0.093(2) Å². Для атомов водорода значение $U_{iso} = 0.05$ Å² было зафиксировано.

Кристаллическая упаковка молекул нитробензимидазола характеризуется бесконечными линейными цепочками (рис. 2), образованными центросимметричными водородными связями с обеих сторон молекул (табл. 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Strakovs, M. V. Petrova, N. N. Tonkikh, E. E. Brooks, S. J. Biehle, G. P. Kreishman, *J. Org. Chem.*, **64**, 1426 (1999).
2. А. Н. Андин, В. А. Каминский, С. В. Дубовицкий, *XГС*, 1497 (1999).
3. M. C. Pirrung, J. Zhang, K. Lackey, D. D. Sternbach, F. Brown, *J. Org. Chem.*, **60**, 2112 (1995).
4. В. В. Давыдов, В. И. Сокол, Е. В. Балебанова, Ю. В. Шкляев, В. Ф. Захаров, С. Л. Кузнецов, Б. Е. Зайцев, *XГС*, 922 (1995).

5. С. В. Толкунов, А. И. Хижан, С. И. Симонова, Н. С. Семенов, С. Н. Лящук, *ХГС*, 321 (1994).
6. Т. Л. Пиличева, В. Л. Русинов, А. В. Мясников, А. Б. Денисова, Г. Г. Александров, О. Н. Чупахин, *ЖОрХ*, **29**, 622 (1993).
7. G. Labbe, L. Bastin, D. Wieghe, L. Van Meervelt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 3051 (1993).
8. А. А. Горбунов, М. Ю. Дормидонтов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 1651 (1992).
9. В. Н. Пшеничный, О. В. Гулякевич, В. А. Хрипач, *ХГС*, 1409 (1990).
10. А. А. Ахрем, Е. В. Борисов, Ю. Г. Чернов, *ЖОрХ*, **26**, 1114 (1990).
11. Zul-Qarnain Khan, J. Sandström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2085 (1988).
12. K. Nagarajan, P. K. Talwalker, S. J. Shenoy, *Eur. J. Med. Chem.*, **23**, 189 (1988).
13. N. M. Berry, M. C. P. Darey, L. M. Harwood, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2319 (1986).
14. T. Eicher, W. Freinhoff, *Synthesis*, 908 (1986).
15. Eistert, A. Schmith, T. J. Arackal, *Chem. Ber.*, **109**, 1549 (1976).
16. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, 105 (1993).
17. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, А. В. Туров, *ХГС*, 692 (1997).
18. А. А. Спасов, И. Н. Иежица, Л. И. Бугаева, В. А. Анисимова, *Хим. фарм. журн.*, **33**, № 5, 6 (1999).
19. P.-E. Werner, L. Eriksson, M. Westdahl, *J. Appl. Cryst.*, **18**, 367 (1985).
20. V. V. Chernyshev, H. Schenk, *Z. Kristallogr.*, **213**, 1 (1998).
21. V. B. Zlokazov, V. V. Chernyshev, *J. Appl. Cryst.*, **25**, 447 (1992).

Рижский технический университет
Рига LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lv

Поступило в редакцию 11.01.2001

^a*Московский государственный университет*
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия

^b*Амстердамский университет,*
лаборатория кристаллографии
1018 WV Амстердам, Нидерланды
e-mail: hs@cryst.chem.uva.nl