

Д. Ю. Вандышев^{1*}, Х. С. Шихалиев¹,
А. Ю. Потапов¹, М. Ю. Крысин¹

**КАСКАДНЫЕ ДВУХ- И ТРЁХКОМПОНЕНТНЫЕ
РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ
1,2-ДИАМИНО-4-ФЕНИЛИМИДАЗОЛА
И ЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ**

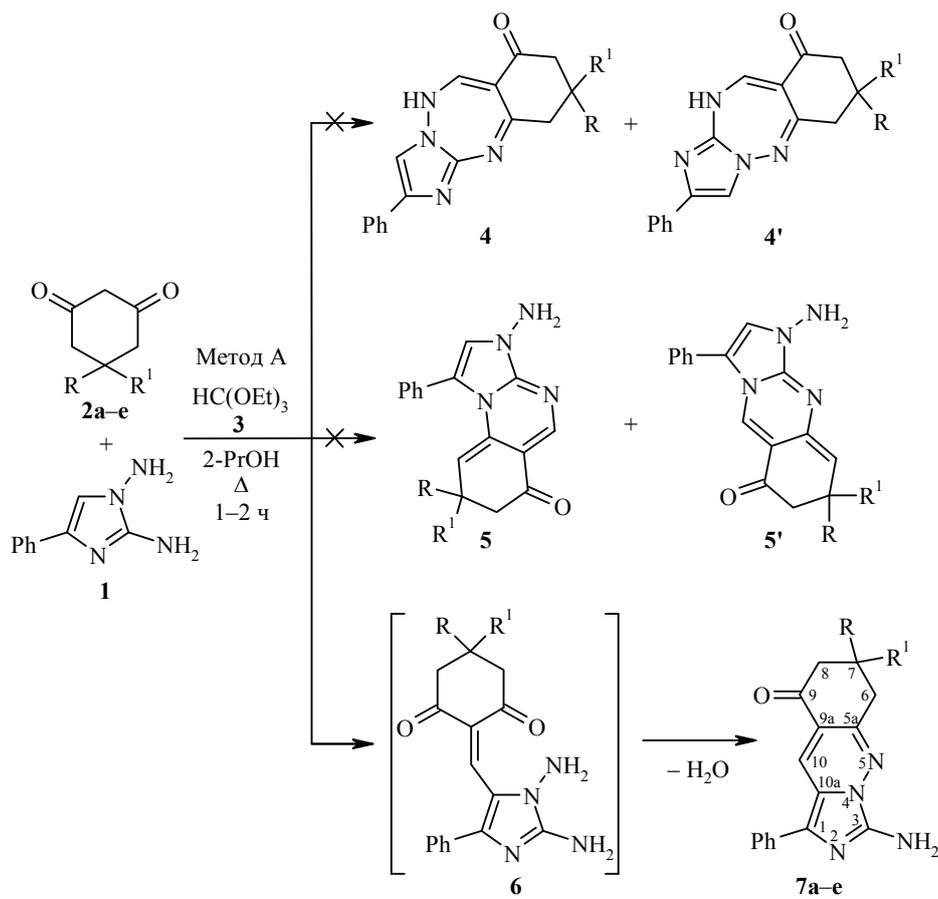
Взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола с 5,5- R,R^1 -циклогексан-1,3-дионами и с диметилацеталем диметилформамида или триэтилортоформиатом с высокими выходами приводит к 7,7- R,R^1 -3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-онам, которые также могут быть получены из 1,2-диамино-4-фенилимидазола и 5,5- R,R^1 -2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дионов.

Ключевые слова: 3-амино-7,8-дигидро-1-фенилимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-оны, 1,2-диамино-4-фенилимидазол, диметилацеталь диметилформамида, триэтилортоформиат, 2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дионы, циклогексан-1,3-дионы, трёхкомпонентная конденсация.

Молекула 1,2-диаминоимидазола имеет четыре неэквивалентных нуклеофильных центра, что позволяет получать в реакциях с диэлектрофилами различные конденсированные системы [1]. В первых работах [1–3] 1,2-диаминоимидазолы рассматривались как 1,4-динуклеофилы, позволяющие аннелировать к ним триазепиновый цикл. Позже было показано, что в реакциях с α,β -ненасыщенными кетонами, их моно- и дибромпроизводными, с ароилакриловыми кислотами, а также в трёхкомпонентной конденсации с альдегидами и кислотой Мельдрума или циклогександионами формируется не триазепиновый, а пиридазиновый цикл [4, 5].

Целью данной работы стало изучение синтетического потенциала двух- и трёхкомпонентных реакций 1,2-диамино-4-фенилимидазола (**1**) с 5,5- R,R^1 -циклогексан-1,3-дионами **2a–e** и их 2-фениламинометиленовыми производными. Установлено, что трёхкомпонентная реакция диаминоимидазола **1** с 1,3-дикетонами **2a–e** и триэтилортоформиатом (**3**) с высокими выходами приводит к образованию тугоплавких кристаллических веществ тёмно-фиолетового цвета, растворимых в ДМФА и горячих спиртах (метод А). Оптимальными условиями проведения этого процесса оказалось кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте в течение 2 ч.

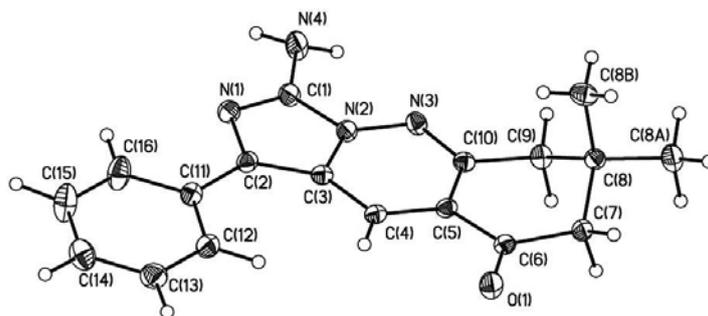
На основании литературных данных [1–9] можно предположить три варианта протекания этой многокомпонентной реакции. Первый предполагает образование аннелированных триазепиновых систем **4** или **4'**. Во втором случае реакция с участием 2-аминогруппы и эндоциклического атома азота может приводить к замыканию пиридинового цикла соединений **5** или **5'**. Третье направление предусматривает реакцию по положению 5 имидазольного цикла и построение пиридазинового цикла конденсацией по *N*-аминогруппе интермедиатов **6**.



На основе спектральных данных полученным соединениям была приписана структура 7,7-R,R¹-3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-онов **7a-e**. Так, сравнение спектров ЯМР ¹H соединений **7a-e** со спектром исходного диаминоимидазола **1** показывает, что в них сохраняется характерный сигнал протонов 2-аминогруппы при ~6.8 м. д., отсутствуют сигналы протонов 1-аминогруппы и имидазольного протона СН, которые в исходном соединении наблюдались при ~5.33 и ~7.09 м. д. соответственно, а при ~8.45 м. д. появляется синглет протона Н-10 нового цикла. В спектре NOESY соединения **7b** сигнал этого протона не коррелирует с сигналом *орто*-протонов ароматического ядра.

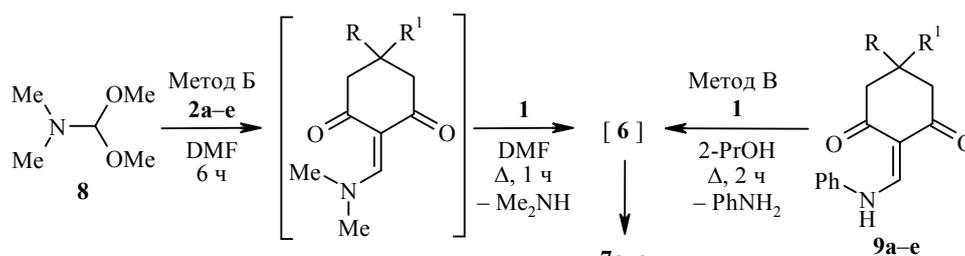
Спектр ЯМР ¹³C соединения **7b** содержит характерный сигнал углерода карбонильной группы при 193 м. д., а в его спектре НМВС ¹H-¹³C протон Н-10 нового цикла даёт корреляционный пик через две связи с узловым атомом углерода С-10а и корреляционные пики через три связи с карбонильным и узловым циннолиновым (С-5а) атомами углерода. Присутствие в спектрах ЯМР ¹H соединений **7a-e** сигналов двух метиленовых групп также не противоречит предложенной структуре.

Окончательно строение соединений **7a-e** доказано методом РСА на примере 3-амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-она (**7b**) (рисунок).



Молекулярная структура соединения **7b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

При замене триэтилортоформиата (**3**) на его синтетический эквивалент – димилацеталь диметилформаида (**8**) – наблюдалось образование тех же продуктов реакции **7a–e** (метод Б). Аналогично при кипячении в 2-пропанол протекает двухкомпонентное взаимодействие диамина **1** с 2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-диоами **9a–e** (метод В). Это позволяет предположить, что вышеописанные трёхкомпонентные процессы протекают через стадию образования аминометилиденовых производных циклогександиона, циклизующихся далее с диаминоимидазолом **1** через интермеиаты **6a–e**.



9 a,c–e R = H, **b** R = Me; **9 a** R¹ = H, **b** R¹ = Me, **c** R¹ = Ph, **d** R¹ = 4-(Me₂CH)C₆H₄, **e** R¹ = 2-фурил

Все предложенные методы синтеза имидазо[1,5-*b*]циннолинонов **7a–e** характеризуются сопоставимыми выходами и использованием легкодоступных реагентов. Недостатком метода Б является большая продолжительность и необходимость последовательного ввода реагентов, а метода В – дополнительная стадия получения 2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дионов **9a–e**.

Таким образом, установлено, что взаимодействие 1,2-диамино-4-фенил-имидазола с циклогександионами и триэтилортоформиатом или димилацеталем диметилформаида протекает с участием 1-аминогруппы и протона Н-5 имидазольного цикла и приводит к 7,7-дизамещённым 3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-онам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H всех новых соединений и спектры НМВС ¹H–¹³C соединения **7b** зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц для ядер ¹H и ¹³C соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Спектры NOESY ¹H–¹H записаны на спектрометре Bruker AV600 (600 МГц) в ДМСО-*d*₆, время смешения τ_m 0.4 с, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре LKB-9000 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba NA 1500.

Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Merck); элюенты: метанол, хлороформ и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм – в УФ свете и в парах иода.

Исходный диаминоимдазол **1** получен по методике [10]. Соединения **2a,b** приобретены в компании Acros Organics, циклогексан-1,3-дионы **2c–e** и 2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дионы **9a,b** синтезированы по методикам, описанным в работах [11] и [12] соответственно. Соединения **9c–e** получены по методике [12].

Синтез 3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимдазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-онов 7a–e (общая методика). А. Смесь 0.87 г (5 ммоль) диаминоимдазола **1**, 5 ммоль циклогександиона **2a–e**, 0.83 мл (0.74 г, 5 ммоль) триэтилортоформиата (**3**) и 5 мл 2-пропанола кипятят в течение 1–2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–ДМФА, 2:1. Получают игольчатые фиолетовые кристаллы соединений **7a–e**.

Б. Смесь 5 ммоль циклогександиона **2a–e**, 0.67 мл (0.60 г, 5 ммоль) диметил-ацетала диметилформамида (**8**) и 2 мл ДМФА оставляют на 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 0.87 г (5 ммоль) диаминоимдазола **1** и кипятят в течение 1 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок очищают, как описано для метода А.

В. Смесь 0.87 мг (5 ммоль) диаминоимдазола **1**, 5 ммоль 2-(анилинометилен)-циклогексан-1,3-диона **9a–e** и 5 мл 2-пропанола кипятят в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок очищают, как описано для метода А.

3-Амино-1-фенил-7,8-дигидроимдазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-он (7a). Выход 95% (метод А), 92% (метод Б), 89% (метод В), т. пл. 235–236 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.00–2.06 (2H, м, 7-CH₂); 2.58 (2H, т, *J* = 6.4, 8-CH₂); 2.88 (2H, т, *J* = 6.4, 6-CH₂); 6.81, 6.83 (1.67H, оба с, NH₂); 7.36 (1H, т, *J* = 7.5, H-4 Ph); 7.48 (2H, т, *J* = 7.5, H-3,5 Ph); 7.87 (2H, д, *J* = 7.5, H-2,6 Ph); 8.44 (1H, с, H-10). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 278 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 69.34; H 5.05; N 20.03. C₁₆H₁₄N₄O. Вычислено, %: C 69.05; H 5.07; N 20.13.

3-Амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимдазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-он (7b). Выход 92% (метод А), 91% (метод Б), 93% (метод В), т. пл. 240–241 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.04 (6H, с, 2CH₃); 2.48 (2H, с, 8-CH₂); 2.76 (2H, с, 6-CH₂); 6.79, 6.81 (1.61H, оба с, NH₂); 7.34–7.37 (1H, м, H-4 Ph); 7.46–7.50 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.87–7.89 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.42 (1H, с, H-10). Спектр ЯМР ¹³C (проекция ¹³C спектра НМВС ¹H–¹³C), δ, м. д.: 26 (2CH₃); 31 (C-7); 43 (C-8); 52 (C-6); 113 (C-9a); 118 (C-10a); 126 (C-3,5 Ph); 128 (C-10, C-4 Ph); 130 (C-2,6 Ph); 134 (C-1 Ph); 136 (C-1); 146 (C-3); 154 (C-5a); 193 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 70.28; H 5.89; N 18.21. C₁₈H₁₈N₄O. Вычислено, %: C 70.57; H 5.92; N 18.29.

3-Амино-1,7-дифенил-7,8-дигидроимдазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-он (7c). Выход 93% (метод А), 95% (метод Б), 94% (метод В), т. пл. 245–246 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77 (1H, д. д. д, *J* = 17.0, *J* = 4.0, *J* = 1.7) и 2.96 (1H, д. д, *J* = 17.0, *J* = 11.3, 8-CH₂); 3.04 (1H, д. д. д, *J* = 15.8, *J* = 3.7, *J* = 1.7) и 3.22 (1H, д. д, *J* = 15.8, *J* = 11.3, 6-CH₂); 3.51 (1H, т. т, *J* = 11.3, *J* = 3.9, 7-CH); 6.86 (1.88H, уш. с, NH₂); 7.24–7.27 (1H, м, H-4 Ph); 7.34–7.39 (5H, м, H Ph); 7.47–7.51 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.88–7.91 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.48 (1H, с, H-10). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 74.32; H 5.09; N 15.74. C₂₂H₁₈N₄O. Вычислено, %: C 74.56; H 5.12; N 15.81.

3-Амино-7-[4-(изопропил)фенил]-1-фенил-7,8-дигидроимдазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-он (7d). Выход 90% (метод А), 91% (метод Б), 89% (метод В), т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, д, *J* = 6.9, 2CH₃); 2.76 (1H, д. м, *J* = 17.0) и 2.92 (1H, д. д, *J* = 17.0, *J* = 11.2, 8-CH₂); 2.86 (1H, септ, *J* = 6.9, Me₂CH); 3.03 (1H, д. м, *J* = 15.8) и 3.19 (1H, д. д, *J* = 15.8, *J* = 11.1, 6-CH₂); 3.46 (1H, т. т, *J* = 11.2, *J* = 3.9, H-7); 6.86 (1.89H, уш. с, NH₂); 7.20–7.23 (2H, м, H Ar); 7.26–7.29 (2H, м,

H Ar); 7.37 (1H, т, $J = 7.5$, H-4 Ph); 7.49 (2H, т, $J = 7.5$, H-3,5 Ph); 7.89 (2H, д, $J = 7.5$, H-2,6 Ph); 8.45 (1H, с, H-10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 396 $[M]^+$ (100). Найдено, %: C 75.96; H 6.08; N 14.06. $C_{25}H_{24}N_4O$. Вычислено, %: C 75.73; H 6.10; N 14.13.

3-Амино-7-(фуран-2-ил)-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6H)-он (7e). Выход 91% (метод А), 92% (метод Б), 90% (метод В), т. пл. 247–248 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.85 (1H, д. д, $J = 17.1$, $J = 8.1$) и 2.97 (1H, д. д, $J = 17.1$, $J = 4.5$, 8-CH₂); 3.13 (1H, д. д, $J = 16.0$, $J = 8.2$) и 3.25 (H, д. д, $J = 16.0$, $J = 4.1$, 6-CH₂); 3.63–3.69 (1H, м, H-7); 6.16 (1H, д, $J = 3.3$, H Fur); 6.37 (1H, д. д, $J = 3.2$, $J = 1.9$, H Fur); 6.88 (1.84H, уш. с, NH₂); 7.36 (1H, т, $J = 7.5$, H-4 Ph); 7.48 (2H, т, $J = 7.5$, H-3,5 Ph); 7.58 (1H, д, $J = 1.6$, H Fur); 7.86–7.89 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.42 (1H, с, H-10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 $[M]^+$ (100). Найдено, %: C 70.07; H 4.66; N 16.20. $C_{20}H_{16}N_4O_2$. Вычислено, %: C 69.76; H 4.68; N 16.27.

Синтез 2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дионов 9с–е. Смесь 5 ммоль циклогексан-1,3-диона **2с–е**, 0.46 г (5 ммоль) анилина и 1.1 г (1.25 мл, 7.5 ммоль) триэтилортоформиата (**3**) кипятят в течение 30 мин в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

5-Фенил-2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дион (9с). Выход 60 %, т. пл. 141–142 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.60–2.69 (2H, м), 2.81 (1H, д. д, $J = 11.6$, $J = 11.7$) и 2.91 (1H, д. д, $J = 11.5$, $J = 11.5$, 2CH₂); 3.42 (1H, т. т, $J = 11.6$, $J = 4.0$, CH); 7.21–7.29 (1H, м, H Ph); 7.31–7.36 (5H, м, H Ph); 7.43–7.47 (2H, м, H Ph); 7.50–7.53 (2H, м, H Ph); 8.55 (1H, д, $J = 13.6$, CH); 12.73 (1H, д, $J = 13.4$, NH). Найдено, %: C 77.93; H 5.90; N 4.79. $C_{19}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: C 78.33; H 5.88; N 4.81.

5-(4-Изопропилфенил)-2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дион (9d). Выход 75%, т. пл. 149–150 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (6H, д, $J = 6.9$, 2CH₃); 2.58–2.69 (2H, м) и 2.78 (1H, д. д, $J = 11.7$, $J = 11.6$, 2CH₂); 2.83–2.91 (2H, м, CH₂, (CH₃)₂CH); 3.37 (1H, т. т, $J = 11.6$, $J = 4.1$, CH₂); 7.19 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.26 (4H, м, Ar); 7.43–7.47 (2H, м, H Ar); 7.50–7.53 (2H, м, H Ar); 8.55 (1H, д, $J = 12.9$, CH); 12.73 (1H, д, $J = 12.7$, NH). Найдено, %: C 79.04; H 6.92; N 4.22. $C_{22}H_{23}NO_2$. Вычислено, %: C 79.25; H 6.95; N 4.20.

5-(2-Фурил)-2-(фениламинометилен)циклогексан-1,3-дион (9e). Выход 65%, т. пл. 129–130 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.67–2.90 (4H, м, 2CH₂); 3.48 (1H, т. т, $J = 11.6$, $J = 4.5$, CH); 6.16 (1H, д, $J = 3.3$, H Fur); 6.37 (1H, д. д, $J = 3.2$, $J = 1.9$, H Fur); 7.26 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.42–7.46 (2H, м, H Ph); 7.48–7.52 (2H, м, H Ph); 7.57 (1H, д, $J = 1.6$, H Fur); 8.55 (1H, д, $J = 13.8$, CH); 12.73 (1H, д, $J = 13.7$, NH). Найдено, %: C 72.23; H 5.35; N 5.00. $C_{17}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: C 72.58; H 5.37; N 4.98.

Рентгенодифракционные исследования соединения 7b выполнены на дифрактометре SMART APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование) [13]. Кристаллы соединения **7b** ($C_{18}H_{18}N_4O$, M 306.37) моноклинные, выращены в ДМФА, тёмно-фиолетового цвета. При 120 К: a 12.3829(5), b 5.8218(2), c 21.1382(8) Å; β 94.1470(10)°; V 1519.88(10) Å³; $d_{\text{выч}}$ 1.339 г/см³; пространственная группа $P2_1/c$; Z 4. Окончательный фактор расходимости R 0.0441, максимальный угол Брэгга $2\theta_{\text{max}}$ 60°. Всего собрано 18833 отражения, из них независимых – 4436. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Атомы водорода локализованы из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS (PC Version. Rev. 5.1) [14]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 995964).

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (договор № 02.G25.31.0007).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. D. Orlov, I. Z. Papiashvili, M. V. Povstyanoi, V. A. Idzikovskii, O. M. Tsyguleva, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **19**, 83 (1983). [*Химия гетероцикл. соединений*, 93 (1983).]
2. М. В. Повстяной, Н. А. Клюев, Е. Х. Данк, В. А. Идзиковский, В. П. Кругленко, *Журн. орган. химии*, 380 (1983).
3. N. N. Kolos, V. D. Orlov, B. V. Paponov, O. V. Shishkin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 1207 (1999). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1388 (1999).]
4. V. V. Lipson, N. V. Svetlichnaya, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, *Mendeleev Commun.*, **18**, 141 (2008).
5. V. V. Lipson, N. V. Svetlichnaya, M. G. Shirobokov, V. I. Musatov, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, *Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 273 (2012). [*Журн. орган. химии*, **48**, 281 (2012).]
6. Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov, D. V. Kryl'skii, *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.*, **56**, 367 (2007). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 355 (2007).]
7. C. Romano, E. Cuesta, C. Avendaño, *Heterocycles*, **31**, 267 (1990).
8. X. С. Шихалиев, Д. В. Крыльский, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин, И. Н. Трефилова, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **47**, вып. 3, 149 (2004).
9. Ю. А. Ковыгин, X. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, Д. В. Крыльский, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **48**, вып. 1, 59 (2005).
10. A. V. Ivashchenko, V. T. Lazareva, E. K. Prudnikova, S. P. Ivashchenko, V. G. Rumyantsev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **18**, 236 (1982). [*Химия гетероцикл. соединений*, 185 (1982).]
11. Синтезы органических препаратов, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949, сб. 2, с. 220.
12. O. S. Wolfbeis, E. Ziegler, *Z. Naturforsch.*, **B31**, 1519 (1976).
13. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
14. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Воронежский государственный университет,
 Университетская пл., 1, Воронеж 394006, Россия
 e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 24.04.2014
 После доработки 10.07.2014