

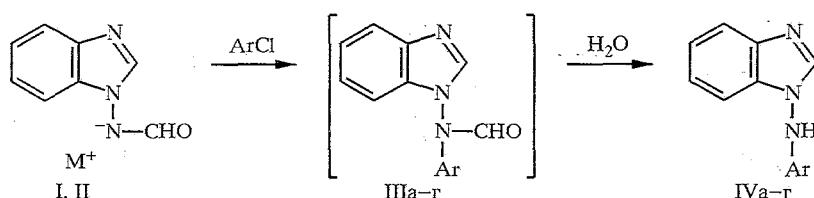
А. Ф. Пожарский, О. В. Дябло, В. В. Кузьменко,  
Е. А. Евграфова

### N-АРИЛИРОВАНИЕ 1-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА

При действии пикрилхлорида, 2,4-динитрохлорбензола, 2- и 4-нитрохлорбензолов на натриевую (калиевую) соль 1-формиламинобензимидазола в ацетоне или ДМФА получены соответствующие 1-ариламинобензимидазолы. Это первый случай прямого арилирования аминогруппы в N-аминобензимидазоле.

Недавно нами были предложены удобные методы получения 1-диалкиламино- [1] и 1-алкиламинобензимидазолов [2], основанные на алкилировании N-анионов соответственно 1-амино- и 1-ациламинобензимидазолов. В развитие этих работ представлялось интересным распространить данный подход на получение 1-ариламинобензимидазолов, которые до последнего времени были практически неизвестны [3]. Следует заметить, что единственным примером прямого арилирования N-аминоазолов к началу настоящего исследования был описанный в патенте [4] синтез 2-*o*-нитрофениламинобензотриазола.

В качестве исходного вещества мы использовали натриевую или калиевую соль 1-формиламинобензимидазола I, II, которую вводили в реакцию с пикрилхлоридом, 2,4-динитрохлорбензолом, а также с 2- или 4-нитрохлорбензолами. При перемешивании соли I с эквимолярным количеством пикрилхлорида в ацетоне при комнатной температуре были выделены с выходом 43 и 36% соответственно 1-пикриламинобензимидазол (IVa) и его N-формильное производное IIIa. Очевидно, что соединение IVa образуется в результате гидролиза формамидогруппы в формиламине IIIa следами воды. В тех же условиях соль I реагирует с 2,4-динитрохлорбензолом с образованием соединения IVb с выходом 52%. Соответствующее формиламинопроизводное IIIb выделить в данном случае не удалось. Соль I не реагирует в ацетоне с *o*- и *n*-нитрохлорбензолами, но при нагревании калиевой соли II в ДМФА реакция протекает и с выходом 35...40% образуются 1-(4-нитрофенил)амино- и 1-(2-нитрофенил)аминобензимидазолы (IVb,г).



I M = Na; II M = K; III — IVa Ar = 2,4,6-(O<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; b Ar = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; в Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; г Ar = 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

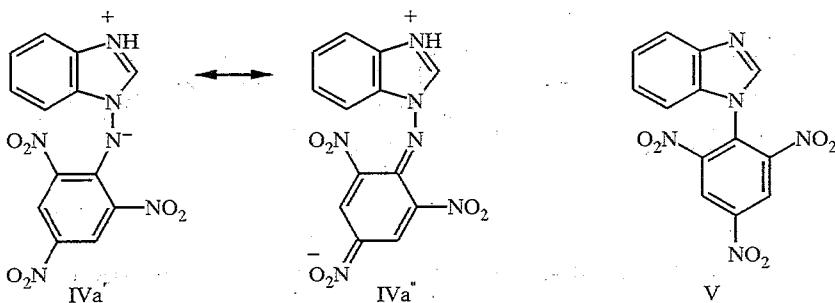
1-Ариламинобензимидазолы IVa—г — довольно высокоплавкие кристаллические вещества, окрашенные в желтые тона различных оттенков. Они растворимы в разбавленной водной щелочи, образуя оранжевые или оранжево-красные растворы. Заметно труднее растворяется в щелочи *o*-нитроариламинопроизводное IVг, что, возможно, является результатом образования внутримолекулярной водородной связи с участием протона группы NH и нитрогруппы. Растворимость в щелочи, как и окраска,

Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР  
1-(нитроарил)аминобензимидазолов IVa—г

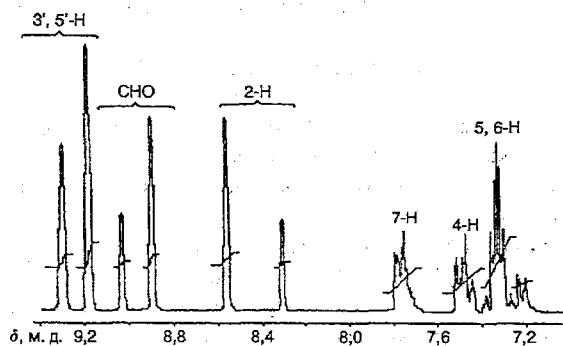
Соединение	Арил	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д., $J$ , Гц			
		2-Н (1Н, с)	бензольное кольцо	N-арил	NH (1Н, с)
IVa	2,4,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	9,61	7,68 (2Н, м, 5-Н, 6-Н), 7,84 (2Н, м, 4-Н, 7-Н)	8,58 (2Н, д, 3'-Н, 5'-Н, $^4J$ 3'5' = 0,73)	6,49 (шир. с)
IVb	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	8,48	7,32 (2Н, м, 5-Н, 6-Н), 7,45 (1Н, м, 7-Н), 7,79 (1Н, м, 4-Н)	6,34 (1Н, д, 6'-Н, $^3J$ 5'6' = = 9,38), 8,27 (1Н, д, д, 5'-Н, $^3J$ 5'6' = 9,67, $^4J$ 3'5' = 2,35), 8,95 (1Н, д, 3'-Н, $^4J$ 3'5' = = 2,35)	11,46
IVc	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8,46	7,29 (3Н, м, 5-Н — 7-Н), 7,76 (1Н, м, 4-Н)	6,57 (2Н, д, 2'-Н, 6'-Н, $^3J$ 2'3' = $^3J$ 5'6' = 8,79), 8,12 (2Н, д, 3'-Н, 5'-Н, $^3J$ 2'3' = $^3J$ 5'6' = 9,16)	10,74
IVd	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8,43	7,27 (2Н, м, 5-Н, 6-Н), 7,35 (1Н, м, 7-Н), 7,76 (1Н, м, 4-Н)	6,09 (1Н, д, д, 6'-Н, $^3J$ 5'6' = = 8,43), 6,99 (1Н, д, т, $^4J$ 4'6' = = 1,10, $^3J$ 3'4' = 8,42), 7,48 (1Н, д, т, 5'-Н, $^4J$ 3'5' = 1,47, $^3J$ 4'5' = 7,32), 8,22 (1Н, д, д, 3'-Н, $^4J$ 3'5' = 1,46, $^3J$ 3'4' = 8,42)	10,56

свидетельствуют о сопряжении электронной пары аминного азота и нитроарильного заместителя.

Интересную информацию об особенностях строения соединений IVa—г дают их спектры ПМР (таблица). Так, сигнал протона 2-Н имидазольного кольца в спектре 1-пикриламинобензимидазола (9,61 м. д.) находится в значительно более слабом поле, чем в случае других 1-ариламино-бензимидазолов (8,4...8,5 м. д.). Это типично для солей бензимидазоля [5], на основании чего можно заключить, что соединение IVa существует в форме биполярного иона IVa'. Дополнительным подтверждением может служить положение сигналов протонов пикрильной группы. Если в 1-пикрил-бензимидазоле (V) протоны 3'-Н и 5'-Н дают синглет при 9,40 м. д., то в соединении IVa сигнал, отвечающий этим протонам, существенно смещен в сильное поле (8,59 м. д.), очевидно, вследствие их экранирования со стороны несущего отрицательный заряд аминного азота.



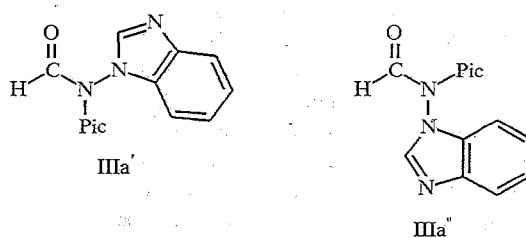
Обращает на себя внимание слабое раздвоение (на 0,73 Гц) сигнала протонов 3'-Н и 5'-Н в пикрильной группе соединения IVa. По-видимому, это свидетельствует о фиксации конформации, в которой эти протоны становятся магнитно-неэквивалентными. Логично предположить, что сопряжение пикрильной группы и анионного азота должно приводить к увеличению вклада резонансных структур типа IVa'. В них возросшая



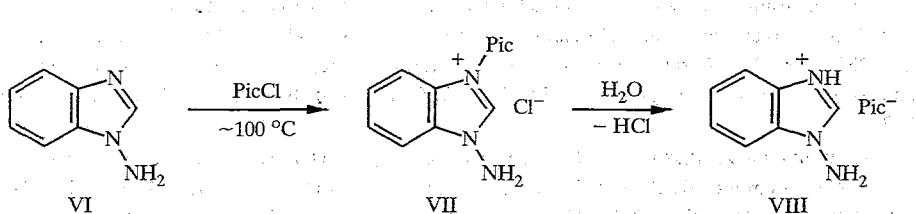
Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР  
1-(нитроарил)аминобензимидазолов IVa—g

кратность связи N-арил затрудняет свободное вращение арильного заместителя, что и стабилизирует конформацию с магнитно-незэквивалентными протонами пикрильной группы.

Особенно заметно влияние конформационных эффектов в соединении IIIa. В его спектре ПМР протоны имидазольного кольца, формила и пикрильной группы дают по два синглета с одним и тем же соотношением интенсивностей, равным  $\sim 2 : 1$ . Это говорит о существовании в данных условиях двух устойчивых конформеров (рисунок). Скорее всего, они различаются положением заместителей вокруг амидной связи C—N (ср. [6]), как это показано в структурах IIIa' и IIIa''. Мы полагаем, что в смеси преобладает форма IIIa', поскольку в ней сигнал имидазольного протона вследствие дезэкранирования карбонильным кислородом должен находиться в более слабом поле. Именно этот сигнал при 8,59 более интенсивен по сравнению со вторым пиком при 8,28 м. д.



В ходе исследования мы попытались также получить соль 1-амино-3-пикрилбензимидазолия (VII) путем сплавления 1-аминобензимидазола (VI) с пикрилхлоридом. Как известно, в нейтральных условиях соединение VI реагирует с алкилирующими агентами по более нуклеофильному пиридиниевому атому азота [7]. Однако в данном случае мы неизменно выделяли из реакционной смеси [8] пикрат 1-аминобензимидазолия (VIII). По-видимому, связь N-пикрил в солях типа VII относится к так называемым связям с богатой энергией [8] и поэтому подвергается легкому гидролитическому расщеплению.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на приборах UR-20 (для III, IV<sub>b</sub>, в и VIII), ИКС-40 (IV<sub>a</sub>) и Specord IR-75 (для IV<sub>c</sub>) в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Unity-300 в растворе ДМСО-Д<sub>6</sub>. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> IV ст. акт. по Брокману, элюент хлороформ, проявление парами йода. Температуры плавления измеряли на приборе ПТП в запаянных стеклянных капиллярах и не подвергали исправлению.

**Соли 1-формиламинобензимидазола (I, II).** Раствор 1,1 г (6,8 ммоль) 1-формиламинобензимидазола [10] и 0,3 г (7,5 ммоль) NaOH или 0,42 г (7,5 ммоль) KOH в 3 мл воды выпаривают досуха в вакууме. Остаток сушат 1,5 ч при 100 °C. Полученные соли без дополнительной очистки сразу вводят в реакции арилирования.

**1-Пикриламинобензимидазол (IV<sub>a</sub>).** К суспензии 1,25 г (6,8 ммоль) натриевой соли 1-формиламинобензимидазола (I) в 10 мл абсолютного ацетона при перемешивании присыпают в один прием 1,6 г (6,8 ммоль) пикрилхлорида. Ярко-красную реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывают образовавшийся осадок и промывают 30 мл воды. Получают 1,05 г (43%) соединения IV<sub>a</sub>. Светло-желтые кристаллы с  $T_{пл}$  215...217 °C (из этанола). ИК спектр: 1322 (с) и 1549 (с, NO<sub>2</sub>), 1603 (ср.) и 1629 (ср., кольцо), 3345 см<sup>-1</sup> (ср., NH). Найдено, %: C 45,34, H 2,32, N 24,31. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 45,36, H 2,34, N 24,41.

Ацетоновый маточный раствор досуха упаривают и получают 0,85 г (36%) 1-пикрилформиламинобензимидазола (III<sub>a</sub>). Коричневые кристаллы с  $T_{пл}$  158...160 °C (из бутанола). ИК спектр: 1345 (с) и 1545 (с, NO<sub>2</sub>), 1600 (ср., кольцо), 1715 (с, CO), 3105 см<sup>-1</sup> (с, NH). Спектр ПМР: 7,33 (3Н, м, 5-H...7-H), 7,75 (1Н, м, 4-H), 8,28 (1Н, с, 2-H конформации III<sub>a</sub>'), 8,59 м. д. (1Н, с, 2-H конформации III<sub>a</sub>'), 8,91 (1Н, с, СНО конформации III<sub>a</sub>'), 9,02 (1Н, с, СНО конформации III<sub>a</sub>'), 9,19 (2Н, с, 3'-H, 5'-H конформации III<sub>a</sub>'), 9,31 м. д. (2Н, с, 3'-H, 5'-H конформации III<sub>a</sub>'). Найдено, %: C 45,50, H 2,40, N 22,34. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 45,17, H 2,17, N 22,58.

**1-(2,4-Динитрофенил)аминобензимидазол (IV<sub>b</sub>).** Получают аналогично соединению IV<sub>a</sub> из 0,6 г (3,28 ммоль) соли и 0,67 г (3,28 ммоль) 2,4-динитрохлорбензола. Выход соединения IV<sub>b</sub> 0,51 г (52%). Бледно-желтые кристаллы с  $T_{пл}$  262...263 °C (из ДМФА—бутанол, 3 : 1). ИК спектр: 1350 (с) и 1500 (с, NO<sub>2</sub>), 1585 (ср.) и 1610 (ср., кольцо), 3110 см<sup>-1</sup> (ср., NH). Найдено, %: C 51,83, H 3,26, N 23,21. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 52,18, H 3,03, N 23,40.

**1-(4-Нитрофенил)аминобензимидазол (IV<sub>c</sub>).** К раствору 1 г (5 ммоль) калиевой соли II в 10 мл абсолютного ДМФА присыпают в один прием 0,8 г (5,1 ммоль) 4-нитрохлорбензола. Реакционную смесь перемешивают 8 ч при 80...85 °C, при этом ее окраска постепенно меняется от бесцветной до темно-красной. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают 15 мл горячего хлороформа и отфильтровывают нерастворившийся осадок. Хлороформный раствор пропускают через колонку с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( $l$  = 15 см,  $d$  = 2 см), элюент хлороформ, собирая желтую фракцию с  $R_f$  0,22. Выход 0,5 г (40%). Желтые кристаллы с  $T_{пл}$  228...229 °C (из этанола). ИК спектр: 1340 (с) и 1490 (с, NO<sub>2</sub>), 1590 (ср., кольцо), 3200 см<sup>-1</sup> (ср., NH). Найдено, %: C 61,74, H 3,80, N 22,21. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 61,41, H 3,96, N 22,04.

**1-(2-Нитрофенил)аминобензимидазол (IV<sub>d</sub>).** К раствору 1 г (5 ммоль) соли II в 10 мл абсолютного ДМФА добавляют 0,8 г (5,1 ммоль) *o*-нитрохлорбензола. Смесь перемешивают 8 ч при 75...80 °C. Растворитель отгоняют досуха в вакууме, остаток обрабатывают 30 мл хлороформа и отфильтровывают нерастворившийся осадок. Его растворяют в 10 мл воды и нейтрализуют конц. HCl до pH 7. Выпавший осадок 1-формиламинобензимидазола отфильтровывают, промывают 3 мл воды. Выход 0,25 г (31%). Бесцветные пластиинки с  $T_{пл}$  204...206 °C (из воды). Проба смешения с заведомым образцом депрессии температуры плавления не дает.

Хлороформный раствор хроматографируют на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( $l$  = 15 см,  $d$  = 2 см), элюент хлороформ, собирая фракцию с  $R_f$  0,35. Выход соединения IV<sub>d</sub> 0,45 г (35%). Ярко-желтые призмы с  $T_{пл}$  235...236 °C (из бутанола). ИК спектр: 1335 (с) и 1494 (с, NO<sub>2</sub>), 1611 (с, кольцо), 3338 см<sup>-1</sup> (ср., NH). Найдено, %: C 61,27, H 3,72, N 21,93. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 61,41, H 3,96, N 22,04.

**1-Пикрилбензимидазол (V).** Получен по методике [11]. Оранжево-желтые кристаллы с  $T_{пл}$  211...212 °C (из этанола). Спектр ПМР: 7,33 (3Н, м, 4-H — 6H), 7,79 (1Н, м, 7-H), 8,54 (1Н, с, 2-H), 9,40 м. д. (2Н, с, 3'-H, 5'-H). Найдено, %: C 47,21, H 2,17, N 21,46. C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 47,43, H 2,14, N 21,27.

Попытка синтеза 1-амино-3-пикрилбензимидазолийхлорида (VII). Смесь 1,07 г (8 ммоль) 1-амиnobензимидазола (VI) [1] и 0,2 г (8 ммоль) пикрилхлорида перемешивают при 95...100 °С в течение 30 мин. Масса сначала расплывается, но через 15 мин затвердевает. По охлаждении темно-коричневый плав растирают с 15 мл смеси хлороформа и этанола (1 : 1), осадок отфильтровывают. Получают 0,9 г (30%) пикрата 1-амиnobензимидазола (VIII). Ярко-коричневые кристаллы с  $T_{пл}$  213...216 °С (из этанола). Лит. данные: 223...226 °С [8]. ИК спектр полученного образца идентичен ИК спектру пикрата 1-амиnobензимидазола.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Бумбер А. А., Петров Э. С., Терехова М. И., Чикина Н. Л., Нанаевин И. М. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 221.
2. Дябло О. В., Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В. // Изв. АН. Сер. хим. — 1995. — № 11. — С. 2231.
3. Kuz'menko V. V., Pozharskii A. F. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1992. — Vol. 53. — P. 85.
4. Pat. 3184472 USA / Carboni R. A. // C. A. — 1965. — Vol. 63. — 4306.
5. Pozharskii A. F., Kuz'menko V. V., Foces-Foces C., Llamas-Saiz A. L., Claramunt R. M., Sanz D., Elguero J. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1994. — N 3. — P. 841.
6. Salazar L., Espada M., Arendano C., Claramunt R. M., Sanz D., Elguero J. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 1563.
7. Кузьменко В. В., Комиссаров В. Н., Симонов А. М. // ХГС. — 1980. — № 6. — С. 814.
8. Claramunt R. M., Sanz D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1993. — N 9. — P. 1687.
9. Пожарский А. Ф. // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 160.
10. Кузьменко В. В., Филатова И. А., Пожарский А. Ф. // ХГС. — 1992. — № 9. — С. 1196.
11. Симонов А. М., Виткович Н. Д., Желтонощко С. Я. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 2688.

Ростовский государственный университет,  
Ростов-на-Дону 344090

Поступило в редакцию 16.07.96