

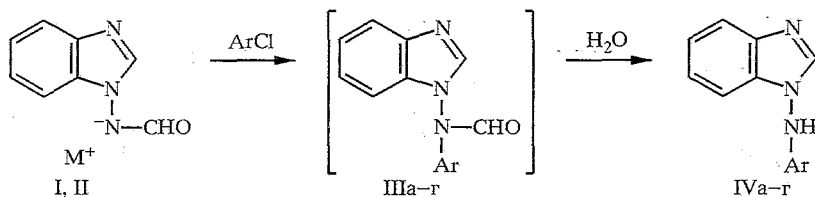
А. Ф. Пожарский, О. В. Дябло, В. В. Кузьменко,  
Е. А. Евграфова

# 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-о-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 эквимольным 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 IVб с выходом 52%. Соответствующее формиламинопроизводное IIIб выделить в данном случае не удалось. Соль I не реагирует в ацетоне с о- и п-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 (IVв,г).



I M = Na; II M = K; III—IV а Ar = 2,4,6-(O<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; б 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 о-нитроариламинопроизводное IVг, что, возможно, является результатом образования внутримолекулярной водородной связи с участием протона группы NH и нитрогруппы. Растворимость в щелочи, как и окраска,

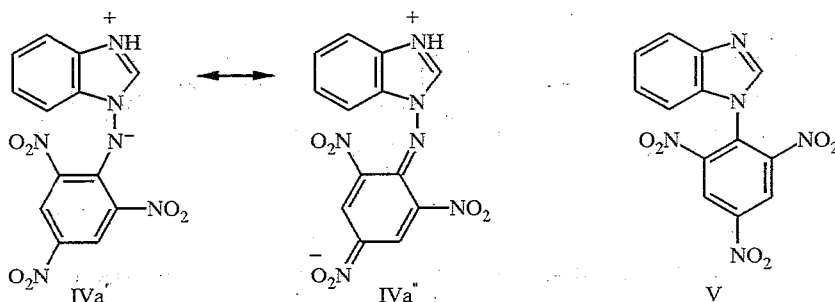


Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР  
1-(нитроарил)аминобензимидазолов IVa—г

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

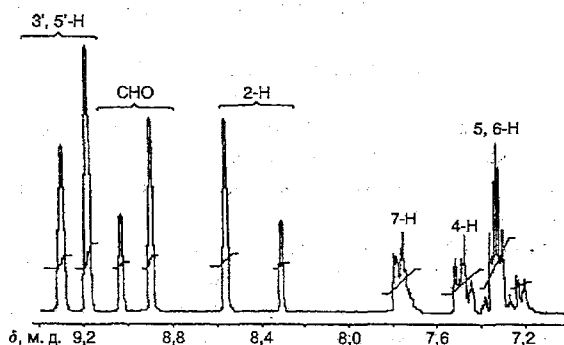
свидетельствуют о сопряжении электронной пары аминного азота и нитроарильного заместителя.

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-ариламинобензимидазолов (8,4...8,5 м. д.). Это типично для солей бензимидазолия [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-пикрилбензимидазоле (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

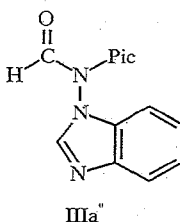
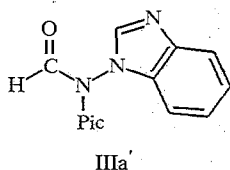




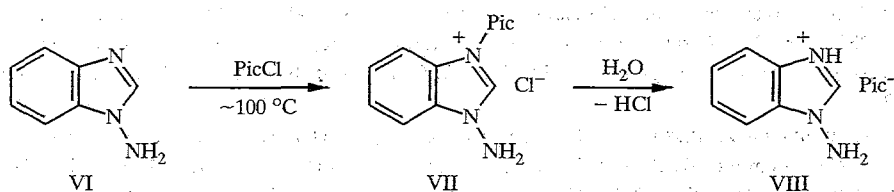
Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР  
1-(нитроарил)аминобензимидазолов IVa—г

кратность связи N-арил затрудняет свободное вращение арильного заместителя, что и стабилизирует конформацию с магнитно-неэквивалентными 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 пиридиновому 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 IIIa, IVb, в и VIII), ИКС-40 (IVa) и Spersord IR-75 (для IVr) в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Unity-300 в растворе ДМСО- $D_6$ . Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с  $Al_2O_3$  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) КОН в 3 мл воды выпаривают досуха в вакууме. Остаток сушат 1,5 ч при 100 °С. Полученные соли без дополнительной очистки сразу вводят в реакции арилирования.

**1-Пикриламинобензимидазол (IVa).** 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 IVa. Светло-желтые кристаллы с  $T_{пл}$  215...217 °С (из этанола). ИК спектр: 1322 (с) и 1549 (с,  $NO_2$ ), 1603 (ср.) и 1629 (ср., кольцо), 3345  $cm^{-1}$  (ср., NH). Найдено, %: С 45,34, Н 2,32, N 24,31.  $C_{13}H_8N_6O_6$ . Вычислено, %: С 45,36, Н 2,34, N 24,41.

Ацетоновый маточный раствор досуха упаривают и получают 0,85 г (36%) 1-пикрил-формиламинобензимидазола (IIIa). Коричневые кристаллы с  $T_{пл}$  158...160 °С (из бутанола). ИК спектр: 1345 (с) и 1545 (с,  $NO_2$ ), 1600 (ср., кольцо), 1715 (с, CO), 3105  $cm^{-1}$  (с, NH). Спектр ПМР: 7,33 (3H, м, 5-Н...7-Н), 7,75 (1H, м, 4-Н), 8,28 (1H, с, 2-Н конформации IIIa''), 8,59 м. д. (1H, с, 2-Н конформации IIIa'), 8,91 (1H, с, СНО конформации IIIa'), 9,02 (1H, с, СНО конформации IIIa''), 9,19 (2H, с, 3'-Н, 5'-Н конформации IIIa'), 9,31 м. д. (2H, с, 3'-Н, 5'-Н конформации IIIa''). Найдено, %: С 45,50, Н 2,40, N 22,34.  $C_{14}H_8N_6O_7$ . Вычислено, %: С 45,17, Н 2,17, N 22,58.

**1-(2,4-Динитрофенил)аминобензимидазол (IVб).** Получают аналогично соединению IVa из 0,6 г (3,28 ммоль) соли и 0,67 г (3,28 ммоль) 2,4-динитрохлорбензола. Выход соединения IVб 0,51 г (52%). Бледно-желтые кристаллы с  $T_{пл}$  262...263 °С (из ДМФА—бутанол, 3:1). ИК спектр: 1350 (с) и 1500 (с,  $NO_2$ ), 1585 (ср.) и 1610 (ср., кольцо), 3110  $cm^{-1}$  (ср., NH). Найдено, %: С 51,83, Н 3,26, N 23,21.  $C_{13}H_9N_5O_4$ . Вычислено, %: С 52,18, Н 3,03, N 23,40.

**1-(4-Нитрофенил)аминобензимидазол (IVв).** 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 °С, 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  $Al_2O_3$  ( $l = 15$  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 °С (из этанола). ИК спектр: 1340 (с) и 1490 (с,  $NO_2$ ), 1590 (ср., кольцо), 3200  $cm^{-1}$  (ср., NH). Найдено, %: С 61,74, Н 3,80, N 22,21.  $C_{13}H_{10}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 61,41, Н 3,96, N 22,04.

**1-(2-Нитрофенил)аминобензимидазол (IVг).** 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 °С. 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 пластинки с  $T_{пл}$  204...206 °С (из воды). Проба смешения с заведомым образцом депрессии температуры плавления не дает.

Хлороформный раствор хроматографируют на колонке с  $Al_2O_3$  ( $l = 15$  см,  $d = 2$  см), элюент хлороформ, собирая фракцию с  $R_f$  0,35. Выход соединения IVг 0,45 г (35%). Ярко-желтые призмы с  $T_{пл}$  235...236 °С (из бутанола). ИК спектр: 1335 (с) и 1494 (с,  $NO_2$ ), 1611 (с, кольцо), 3338  $cm^{-1}$  (ср., NH). Найдено, %: С 61,27, Н 3,72, N 21,93.  $C_{13}H_{10}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 61,41, Н 3,96, N 22,04.

**1-Пикрилбензимидазол (V).** Получен по методике [11]. Оранжево-желтые кристаллы с  $T_{пл}$  211...212 °С (из этанола). Спектр ПМР: 7,33 (3H, м, 4-Н — 6H), 7,79 (1H, м, 7-Н), 8,54 (1H, с, 2-Н), 9,40 м. д. (2H, с, 3'-Н, 5'-Н). Найдено, %: С 47,21, Н 2,17, N 21,46.  $C_{13}H_7N_5O_6$ . Вычислено, %: С 47,43, Н 2,14, N 21,27.



Попытка синтеза 1-амино-3-пикрилбензимидазолийхлорида (VII). Смесь 1,07 г (8 ммоль) 1-аминобензимидазола (VI) [1] и 0,2 г (8 ммоль) пикрилхлорида перемешивают при 95...100 °С в течение 30 мин. Масса сначала расплавляется, 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-аминобензимидазола (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-аминобензимидазола.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Бумбер А. А., Петров Э. С., Терехова М. И., Чикина Н. Л., Нанаян 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., Виткевич Н. Д., Желтоножко С. Я. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 2688.

Ростовский государственный университет,  
Ростов-на-Дону 344090

Поступило в редакцию 16.07.96