

И. Б. Дзвинчук, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский

***n*-(ДИМЕТИЛАМИНО)БЕНЗАЛЬДЕГИДНАЯ МОДИФИКАЦИЯ
РЕАКЦИИ ГАНЧА:
СИНТЕЗ 3-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-5,7-ДИМЕТОКСИХИНОЛИНОВ**

Трехкомпонентной циклоконденсацией *n*-(диметиламино)бензальдегида с 3,5-диметоксианилином и 2-фенацил-1Н-бензимидазолами получены ранее неизвестные 2-арил-3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-5,7-диметоксихинолины. Взаимодействие протекает в кипящей уксусной кислоте по схеме реакции Ганча и сопровождается ароматизацией образующихся 1,4-дигидрохинолинов в результате отщепления N,N-диметиланилина.

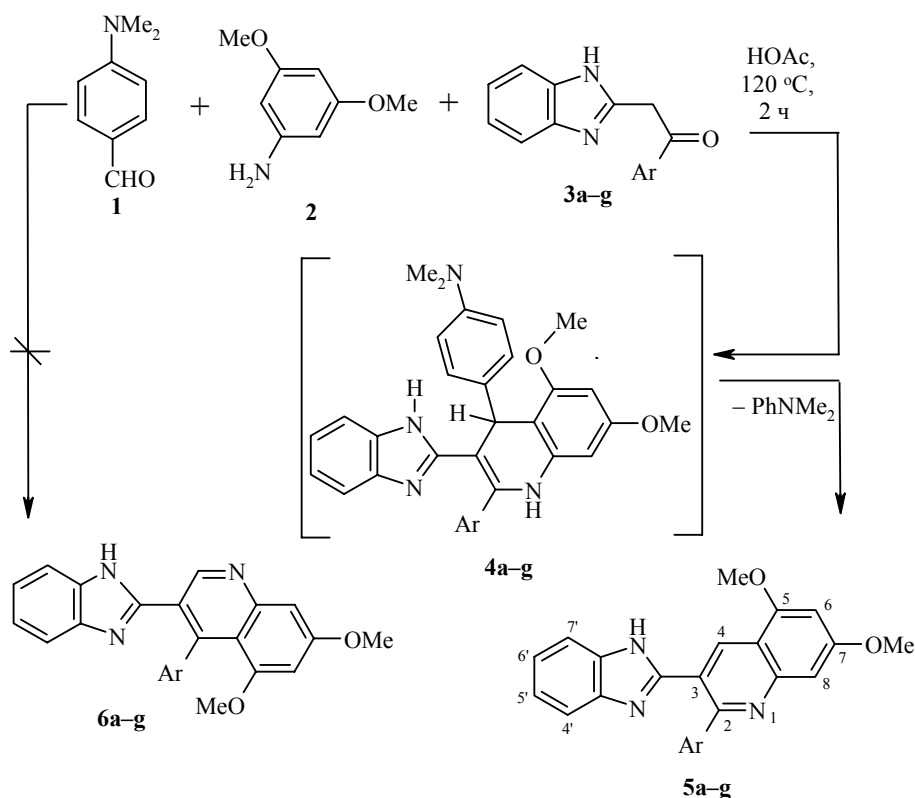
Ключевые слова: альдегиды, анилины, бензимидазолы, хинолины, ароматизация, дезарилирование, реакция Ганча, селективность.

Синтез пиридинов по Ганчу обычно включает две стадии: трехкомпонентную циклоконденсацию альдегидов с ацетоуксусным эфиром и аммиаком (или ацетатом аммония) и последующее окисление образующихся 1,4-дигидропиридинов [1]. При замене ацетоуксусного эфира на димедон аналогично получают и соединения акридина с ароматическим пиридиновым циклом, в том числе и не содержащие заместитель в положении 10, хотя первая стадия синтеза с участием формальдегида (или параформа) протекает весьма малоизбирательно, с выходом лишь 41% [2]. То же соединение акридина, как мы уже сообщали [3], получается с выходом 85% при замене в исходной трехкомпонентной системе формальдегида на *n*-(диметиламино)бензальдегид **1**. В этом случае взаимодействие реагентов при кипячении в уксусной кислоте не завершается образованием соответствующего 10-арил-1,10-дигидроакридина, а сопровождается ранее неизвестным превращением – ароматизацией в результате отщепления N,N-диметиланилина. Такая модификация реакции Ганча имеет явные достоинства: 1) альдегид **1** доступен и, в отличие от формальдегида, устойчив при хранении и легко дозируется; 2) использования окислителя не требуется; 3) образующийся в реакции N,N-диметиланилин обладает повышенной растворимостью и не затрудняет выделение продукта из реакционной смеси; 4) процесс одностадийный и эффективный. Данное видоизменение реакции Ганча, по нашему мнению, целесообразно использовать в качестве нового и удобного метода получения соединений с γ -незамещенным пиридиновым циклом, что и продемонстрировано в настоящей работе на примере синтеза новых соединений хинолина.

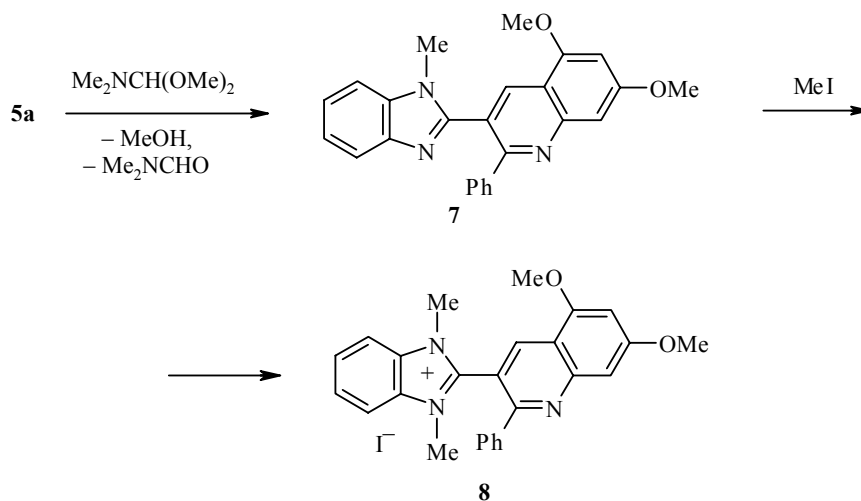
Мы исходили из того, что один из способов получения 1,4-дигидропиридинов основан на трехкомпонентной [1+3+2]-циклоконденсации альдегидов с β -аминокротоновым эфиром и ацетоуксусным эфиром [4].

Этот способ получил развитие путем варьирования природы компонентов реакции, в частности использован в синтезе пиразолохинолинов из альдегидов, 5-аминопиразолов и димедона [5]. Аналогичным образом нами в реакции с альдегидом **1** впервые использованы в качестве 1,3-[N,C]-динуклеофильного компонента 3,5-диметоксианилин **2**, а в качестве метилкарбонильного – 2-фенацил-1H-бензимидазола **3a-g**. Отметим, что трехкомпонентная циклоконденсация альдегидов, анилинов и метилкетонов с образованием хинолинов, известная под названием реакции Байера, протекает так, что исходный альдегид вносит свой заместитель в положение 2 целевого продукта [6].

Нами найдено, что взаимодействие реагентов **1-3** в кипящей уксусной кислоте протекает региоселективно по схеме реакции Ганча, однако не завершается образованием типичных для нее соединений **4a-g**, содержащих 1,4-дигидропиридиновый фрагмент, а сопровождается последующей ароматизацией с отщеплением N,N-диметиланилина и приводит к ранее неизвестным 4-незамещенным 2-арил-3-(1H-бензимидазол-2-ил)-5,7-диметоксихинолинам **5a-g**. Продукты изомерного строения 2-незамещенных хинолинов **6a-g** не выявлены (их образование было бы возможным при протекании процесса по схеме реакции Байера).



3-6 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 4-MeC₆H₄, **d** Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂,
e Ar = 4-BrC₆H₄, **f** Ar = 3-O₂NC₆H₄, **g** Ar = 4-O₂NC₆H₄

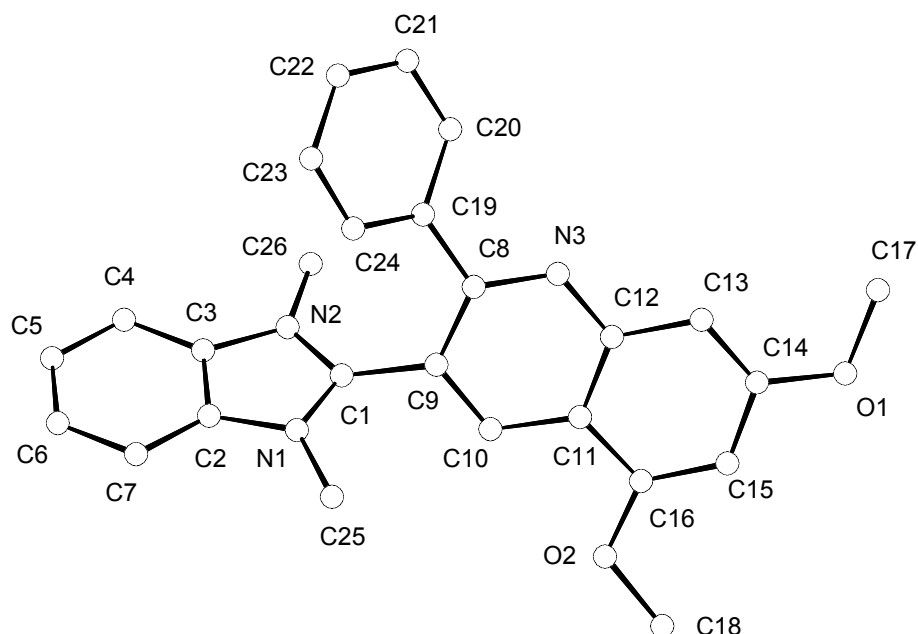


Превращение не осложняется существенно побочными процессами (например, взаимодействием альдегида **1** с целевыми продуктами по имеющимся в них нуклеофильным реакционным центрам) и завершается за 2 ч. Продукты выделяются при разбавлении реакционных смесей водой. Их выходы составляют 72–94%.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
5a	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>75.48</u>	<u>4.89</u>	<u>10.89</u>	300–301.5	88
		75.57	5.02	11.02		
5b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>72.79</u>	<u>5.01</u>	<u>10.03</u>	319–320.5	75
		72.98	5.14	10.21		
5c	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>75.78</u>	<u>5.44</u>	<u>10.47</u>	311–312.5	87
		75.93	5.35	10.63		
5d	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₅	<u>68.65</u>	<u>5.25</u>	<u>8.74</u>	233–235	86
		68.78	5.34	8.91		
5e	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	<u>62.49</u>	<u>3.81</u>	<u>8.97</u>	287.5–289	92
		62.62	3.94	9.13		
5f	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>67.47</u>	<u>4.18</u>	<u>13.07</u>	272.5–274	72
		67.60	4.25	13.14		
5g	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>67.49</u>	<u>4.15</u>	<u>13.09</u>	276.5–278	94
		67.60	4.25	13.14		
7	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>75.79</u>	<u>5.21</u>	<u>10.48</u>	198.5–200	91
		75.93	5.35	10.63		
8	C ₂₆ H ₂₄ IN ₃ O ₂	<u>58.05</u>	<u>4.26</u>	<u>7.69</u>	273–276 (разл.)	81
		58.11	4.50	7.82		



Общий вид катиона соединения **8**. Основные длины связей (l) и валентные углы (ω)
 l : (N₍₁₎-C₍₁₎ 1.334(2), N₍₁₎-C₍₂₎ 1.386(2), N₍₂₎-C₍₁₎ 1.335(2), N₍₂₎-C₍₃₎ 1.384(2), N₍₃₎-C₍₈₎ 1.318(2),
 N₍₃₎-C₍₁₂₎ 1.362(2) Å;
 ω : C₍₁₎N₍₁₎C₍₂₎ 108.4(1), C₍₁₎N₍₂₎C₍₃₎ 108.7(1), C₍₈₎N₍₃₎C₍₁₂₎ 119.7(2) град

Строение соединения **5a** подтверждается метилированием по бензимидазольному атому азота и последующей кватернизацией продукта **7** метилиодидом с образованием соли **8**. Из этой соли, в отличие от остальных синтезированных соединений, нам удалось вырастить кристаллы, пригодные для исследования методом РСА. Общий вид катиона **8**, а также его основные геометрические параметры приведены на рисунке. Обе бициклические системы N₍₁₎N₍₂₎C₍₁₋₇₎ и N₍₃₎C₍₈₋₁₆₎ планарны (отклонения атомов от соответствующих среднеквадратичных плоскостей не превышают 0.007 и 0.026 Å). Двугранный угол между этими системами составляет 65.6°. Бензольное кольцо C₍₁₉₋₂₄₎ развернуто относительно плоскости N₍₃₎C₍₈₋₁₆₎ на 39.4°. Атомы N₍₁₎ и N₍₂₎ имеют плоскотригональную конфигурацию связей (сумма валентных углов при этих атомах составляет 360.0 и 359.9°). Очевидно, что в хинолиновом цикле катиона **8** незамещенным является именно положение 4, а не 2. Этот вывод распространяется и на соединения **7** и **5a**, поскольку проведенные с ними химические превращения изменяют в молекулах лишь непосредственное окружение атомов азота.

Состав и строение всех синтезированных соединений подтверждаются элементарным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

Однотипность строения соединений **5a–g** следует из того, что химические сдвиги сигналов одинаково расположенных протонов их бициклических фрагментов имеют очень небольшие различия, вполне закономерно связанные с изменением природы заместителя Ar. В частности, синглетный сигнал H-4 хинолинового кольца отчетливо проявляется при 8.64–8.81 м. д., сдвигаясь в сторону слабых полей при последовательном переходе от электронодонорных к электроноакцепторным арильным заместителям R.

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
5a	3.97 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.02 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.77 (1H, д, $J = 1.8$, H-6); 7.12 (1H, д, $J = 1.8$, H-8); 7.16–7.19 (2H, м, H-5',6'); 7.33 (3H, м, 3H _{Ph-m,-p}); 7.40 (1H, м, H-7'); 7.46–7.48 (2H, м, 2 H _{Ph-o}); 7.61–7.63 (1H, м, H-4'); 8.70 (1H, с, H-4); 12.40 (1H, с, NH*)
5b	3.74 (3H, с, CH ₃ O _{Ar}); 3.96 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.00 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.72 (1H, д, $J = 1.8$, H-6); 6.85 и 7.46 (2 × 2H, два д, $J = 8.4$, 4H _{Ar}); 7.08 (1H, д, $J = 1.8$, H-8); 7.16–7.19 (2H, м, H-5',6'); 7.42 (1H, м, H-7'); 7.61–7.64 (1H, м, H-4'); 8.64 (1H, с, H-4); 12.24 (1H, с, NH)
5c	2.28 (3H, с, CH ₃); 3.96 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.00 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.74 (1H, д, $J = 1.8$, H-6); 7.09 и 7.39 (2 × 2H, два д, $J = 8.7$, 4H _{Ar}); 7.08 (1H, д, $J = 1.8$, H-8); 7.16–7.19 (2H, м, H-5',6'); 7.41 (1H, м, H-7'); 7.61 (1H, м, H-4'); 8.65 (1H, с, H-4); 12.38 (1H, с, NH)
5d	3.45 (6H, с, 2CH ₃ O _{Ar-m}); 3.65 (3H, с, CH ₃ O _{Ar-p}); 3.98 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.00 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.75 (1H, д, $J = 1.8$, H-6); 6.78 (2H, с, 2H _{Ar}); 7.11 (1H, д, $J = 1.8$, H-8); 7.20–7.23 (2H, м, H-5',6'); 7.43–7.46 (1H, м, H-7'); 7.65–7.68 (1H, м, H-4'); 8.64 (1H, с, H-4); 12.45 (1H, с, NH)
5e	3.97 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.02 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.78 (1H, д, $J = 2.1$, H-6); 7.12 (1H, д, $J = 2.1$, H-8); 7.17–7.22 (2H, м, H-5',6'); 7.39 и 7.52 (2 × 2H, два д, $J = 8.7$, 4H _{Ar}); 7.43–7.46 (1H, м, H-7'); 7.60–7.63 (1H, м, H-4'); 8.72 (1H, с, H-4); 12.51 (1H, с, NH)
5f	3.97 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.04 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.80 (1H, д, $J = 2.1$, H-6); 7.15–7.18 (3H, м, H-8 + H-5',6'); 7.41 (1H, д, $J = 7.2$, H-7'); 7.52–7.56 (2H, м, H-4' + H _{Ar-5}); 7.66 (1H, д, $J = 7.2$, H _{Ar-6}); 8.20 (1H, д, $J = 7.5$, H _{Ar-4}); 8.42 (1H, с, H _{Ar-2}); 8.81 (1H, с, H-4); 12.64 (1H, с, NH)
5g	3.97 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.04 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.80 (1H, д, $J = 2.1$, H-6); 7.11 (1H, д, $J = 2.1$, H-8); 7.15–7.23 (2H, м, H-5',6'); 7.44 (1H, д, $J = 7.2$, H-7'); 7.55 (1H, д, $J = 7.2$, H-4'); 7.67 и 8.15 (2 × 2H, два д, $J = 9.0$, 4H _{Ar}); 8.81 (1H, с, H-4); 12.74 (1H, с, NH)
7	3.10 (3H, с, NCH ₃); 3.98 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.00 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.78 (1H, д, $J = 1.8$, H-6); 7.15 (1H, д, $J = 1.8$, H-8); 7.25–7.37 (5H, м, H-5',6' + 3H _{Ph-m,-p}); 7.42–7.44 (3H, м, H-7' + 2H _{Ph-o}); 7.69–7.72 (1H, м, H-4'); 8.62 (1H, с, H-4)
8	3.70 (6H, с, 2NCH ₃); 4.02 (3H, с, 5-CH ₃ O); 4.03 (3H, с, 7-CH ₃ O); 6.90 (1H, д, $J = 1.8$, H-6); 7.27 (1H, д, $J = 1.8$, H-8); 7.33 (2H, т, $J = 7.8$, 2H _{Ph-m}); 7.40–7.46 (3H, м, 3H _{Ph-o,p}); 7.71–7.75 (2H, м, H-5',6'); 8.02–8.07 (2H, м, H-4',7'); 9.08 (1H, с, H-4)

* Подвергается дейтерообмену.

Таким образом, ограничения реакции Ганча в синтезе соединений с ароматическим γ -незамещенным пиридиновым циклом можно эффективно преодолеть, заменив формальдегид *n*-(диметиламино)бензальдегидом. Такая модификация реакции имеет перспективы достаточно широкого применения, в частности, пригодна для получения ранее неизвестных 4-незамещенных 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-5,7-диметоксихинолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Спектры ЯМР ^1H соединений регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , стандарт – ТМС. Соединения перед определением элементного анализа и спектральными исследованиями высушивали 5 ч при 145 °С (кристаллы соли **8** высушивали для РСА при 20–25 °С).

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 8, выращенного из этанола, с линейными размерами 0.30 × 0.30 × 0.45 мм было проведено при комнатной температуре на автоматическом дифрактометре Bruker Apex II (MoK α -излучение, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$, $\theta_{\text{max}} = 35^\circ$, $-29 \leq h \leq 33$, $-17 \leq k \leq 14$, $-35 \leq l \leq 19$). Всего было собрано 25 150 отражений (9941 независимое отражение, $R_{\text{int}} = 0.023$). Кристаллы соединения **8** моноклинные, $a = 20.739(2)$, $b = 10.8940(8)$, $c = 22.033(2) \text{ \AA}$, $\beta = 91.84(1)^\circ$, $V = 4975.3(7) \text{ \AA}^3$, $M = 545.4$, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.46 \text{ г/см}^3$, $\mu = 13.16 \text{ см}^{-1}$, $F(000) = 2192$, пространственная группа $C2/c$ (N 15). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [7]. В уточнении использовано 6001 отражение с $I > 3\sigma(I)$ (294 уточняемых параметра, число отражений на параметр 20.4). Все атомы водорода (за исключением сольватной молекулы воды) выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. При уточнении использована весовая схема Чебышева [8] с пятью параметрами: 1.03, 1.09, 1.07, 0.38 и 0.27. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.029$ и $R_w = 0.031$, $\text{Goof} = 1.086$. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0.53 и 0.83 e/\AA^3 . Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **8** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 631876).

3-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-5,7-диметокси-2-фенилхинолин (5a). Смесь 0.164 г (1.1 ммоль) альдегида **1**, 0.229 г (1.5 ммоль) анилина **2** и 0.236 г (1 ммоль) 2-фенацил-1Н-бензимидазола **3a** в 2 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при 120 °С в течение 2 ч. К кипящему раствору прибавляют при перемешивании 4 мл воды. После остывания осадок отфильтровывают, промывают смесью 2-пропанол–вода, 1 : 1. Выход 0.338 г. Продукт перекристаллизовывают из смеси пиридин–вода, 4 : 1.

Соединения 5b–g получают аналогично из соединений **1**, **2** и **3b–g**.

3-(1Н-1-Метилбензимидазол-2-ил)-5,7-диметокси-2-фенилхинолин (7). Смесь 0.381 г (1 ммоль) соединения **5a**, 1 мл диметилацетата ДМФА и 1 мл безводного пиридина выдерживают при 105–110 °С в течение 6 ч. Прибавляют при перемешивании 3 мл воды. После остывания осадок отфильтровывают и промывают смесью 2-пропанол–вода, 1 : 1. Получают 0.361 г продукта в аналитически чистом состоянии.

Иодид 1,3-диметил-2-(5,7-диметокси-2-фенилхинолин-3-ил)-3Н-бензимидазол-1-ия (8). Смесь 0.198 г (0.5 моль) соединения **7**, 1.2 мл (20 моль) метилиодида и 2 мл безводного ацетонитрила нагревают на бане при 70–75 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь смешивают с 5 мл толуола, кипятят при перемешивании, удаляя легкокипящие компоненты, и фильтруют горячей. Осадок на фильтре промывают кипящим толуолом и после остывания диэтиловым эфиром. После кристаллизации из смеси этанол–вода, 3 : 1, получают 0.210 г продукта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. В. Вапуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, с. 133.
2. Г. Я. Ваняг, Э. И. Станкевич, *ЖОХ*, 3287 (1960).
3. И. Б. Дзвинчук, Н. А. Толмачева, *ХТС*, 554 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 506 (2001)].
4. Ф. Э. Саусиньш, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 435 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 3663 (1992)].
5. A. Normaza, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 575 (1998).
6. Б. И. Ардашев, *Успехи химии*, **23**, 45 (1954).
7. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*, Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford, 1996.
8. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

*Институт органической химии НАН Украины,
Киев 02094
e-mail: Rostov@bpci.kiev.ua*

Поступило 27.03.2007