

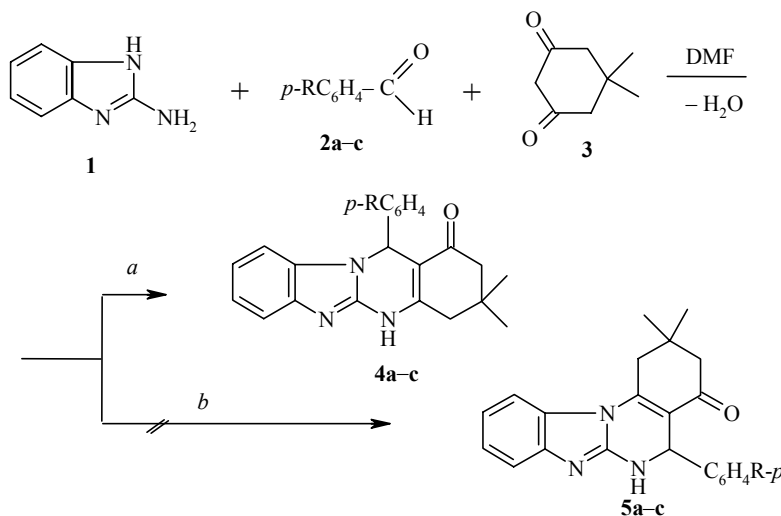
В. В. Липсон, С. М. Десенко^{а,б}, С. В. Шишкина^б, М. Г. Широбокова,
О. В. Шишкин^б, В. Д. Орлов^а

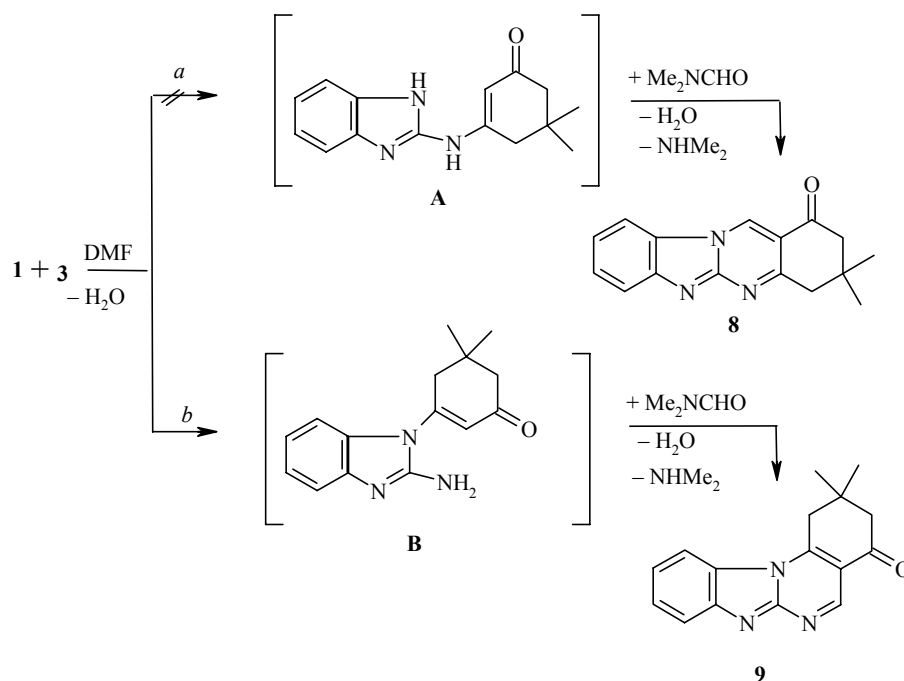
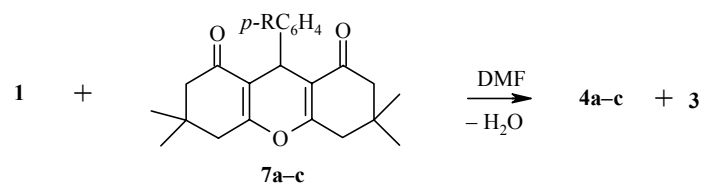
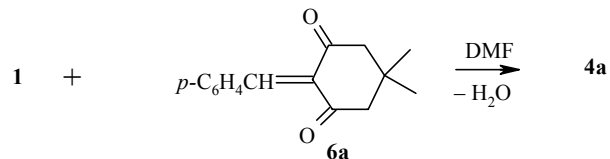
**ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА
С ДИМЕДОНОМ И ЕГО АРИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫМИ**

Изучены реакции 2-аминобензимидазола с замещенными бензальдегидами и димедоном, 2-арилиденпроизводными димедона, 9-арилгексагидро-1Н-ксантен-1,8(2Н)-диоами, а также с димедоном и ДМФА. Установлена и обсуждена направленность формирования пиримидинового цикла. Проведено рентгеноструктурное исследование 2,2-диметил-2,3-дигидробензимидазо-[1,2-*a*]хиназолин-4(1Н)-она.

Ключевые слова: 2-аминобензимидазол, 2-арилиденпроизводные димедона, димедон, частично гидрированные хиназолиновые системы, РСА, циклоконденсация.

Регионаправленности в циклизациях α -аминоазолов с карбонильными 1,3-бизэлектрофилами посвящен ряд работ [1–4]. Однако исследования в этой области не утратили актуальности в связи с многообразием реагентов, используемых в подобных реакциях. В настоящей работе изучено взаимодействие 2-аминобензимидазола (**1**) в среде ДМФА с замещенными бензальдегидами **2a–c** и димедоном **3**, с продуктами межмолекулярной конденсации последних – 2-арилиден-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом (**6a**) и 9-арил-3,3,6,6-тетраметил-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1Н-ксантен-1,8(2Н)-диоами **7a–c**, а также с димедоном **3**.





2, 4, 5, 7 a R = H, b R = MeO, c R = NO₂

В зависимости от природы карбонильных соединений, вступающих в реакцию с амином **1**, имеет место одно из альтернативных направлений формирования пиримидинового цикла (*a* либо *b*).

Так кратковременное (3–5 мин) кипячение в ДМФА эквимольных количеств амина **1**, альдегида **2a–c** и димедона **3** приводит к 12-арил-3,3-диметил-3,4,5,12-тетрагидробензимидазо[1,2-*b*]хиназолин-1(2H)-онам **4a–c**. Аналогичные результаты получены и в реакциях соединения **1** с ариленпроизводным **6a** либо ксантендионами **7**.

Напротив, при взаимодействии эквимольных количеств аминобензимидазола **1** с димедоном **3** в ДМФА реализуется направление *b*, приводящее к соединению **9** с иным, чем в случае продуктов **4**, сочленением безимидазольного и тетрагидрохиназолинового фрагментов.

Характеристики соединений **4a–c** и **9**

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С	ИК спектр (КВт), ν , см^{-1}	Выход, %*
4a	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	<u>11.9</u> 12.2	>300	3100–2500, 1640, 1612, 1592, 1568	65
4b	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>11.1</u> 11.3	>300	3100–2500, 1644, 1612, 1592, 1568	57
4c	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>14.3</u> <u>14.4</u>	>300	3100–2500, 1644, 1612, 1592, 1568	53
9	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	<u>15.6</u> 15.8	256–258	2972, 1692, 1592, 1512	60

* По методике А.

Строение синтезированных веществ **4a–c**, **9** установлено методами ИК, масс-спектрометрии и ЯМР ^1H (табл. 1, 2). Структура соединения **9** подтверждена также результатами РСА.

В масс-спектрах соединений **4a,b**, **9** зарегистрированы пики молекулярных ионов с m/z 343, 373 и 265 соответственно. В случае соединения **9** (спектр см. экспериментальную часть) это значение свидетельствует о том, что в образовании продукта реакции в качестве одного из карбонильных компонентов принимает участие молекула ДМФА.

ИК спектры веществ **4a–c** однотипны, в них отмечены полосы поглощения карбонильной группы 1640 и широкая полоса в области 3100–2600 см^{-1} , являющаяся результатом наложения полос, характерных для ассоциированной группы NH, метильных и метиленовых. В ИК спектре соединения **9** наиболее характеристичным является поглощение карбонильной группы при 1648 см^{-1} .

В реакциях амина **1** с бензальдегидами **2a–c** и димедоном **3** возможно образование конденсированных систем двух типов – **4** и **5**. Выбор между изомерами сделан на основании анализа спектров ЯМР ^1H полученных продуктов (табл. 2). В них имеются сигналы арильных протонов, групп NH и CH, двух фрагментов CH_2 , образующих АВ системы, и двух групп CH_3 . Значение сигнала протона группы NH δ 11.3–11.0 м. д. типично для

Спектры ЯМР ^1H соединений **4a–c**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)						CH_3 (3H, c)
	NH (1H, уш. c)	Наром (м)	12-N (1H, c)	2,2- и 4,4- H_2 (H_AH_B)			
				H_A (2H, д)	H_B (2H, д)	J_{AB}	
4a	11.10	7.41–6.92 (9H)	6.41	2.58, 2.53	2.06, 2.05	–14.1, –15.6	0.94, 1.06
4b*	11.01	7.42–6.73 (8H)	6.35	2.62, 2.53	2.06, 2.25	–16.5, –16.2	0.95, 1.06,
4c	11.31	8.10–7.04 (8H)	6.60	2.66, 2.57	2.07, 2.28	–20.7, –15.9	0.92, 1.07

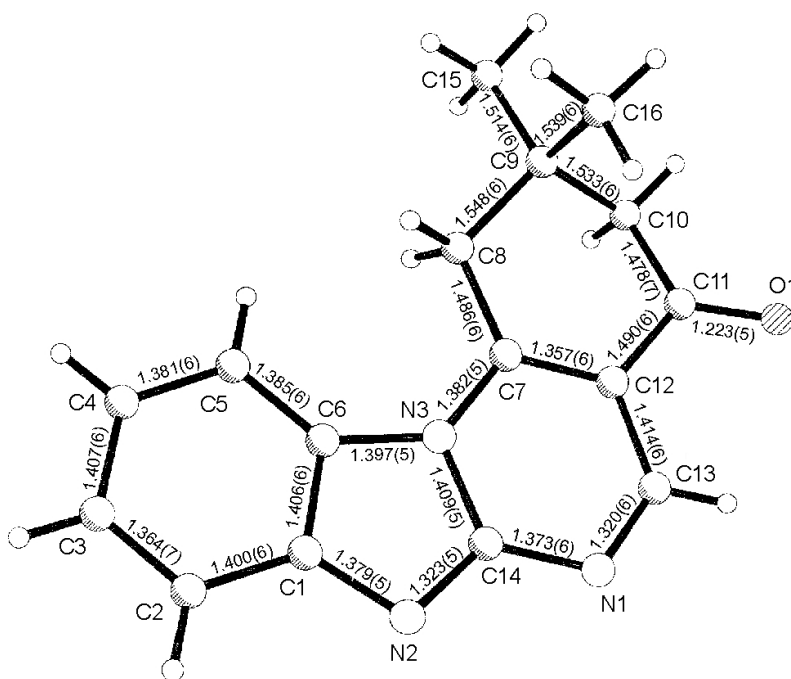
* Сигнал группы OCH_3 расположен в области 3.66 м. д. (3H, c).

дигидроазолопиримидиновых систем, содержащих фрагмент C=CN–H: в дигидроизомерах с изолированными аминогруппой и этиленовым фрагментом рассматриваемый протон резонирует в существенно более сильном поле (при 8–9 м. д.) [4, 5]. Таким образом, синтезированные соединения имеют структуру **4**.

Реакция между амином **1** и димедоном **3** при участии ДМФА также может протекать по путям *a* или *b*, приводящим к структурам **8** или **9** соответственно.

В спектре ЯМР ^1H полученного нами продукта имеются сигналы всех групп и фрагментов указанных для него возможных структур. Отметим значительное смещение сигналов протонов одной из метиленовых групп в область слабого поля по сравнению с соединениями **4** (табл. 2). Это следует связать как с электроноакцепторным воздействием пиримидобензимидазольного фрагмента, так и с его сильным дезэкранирующим влиянием через пространство, что можно считать косвенным доводом в пользу реализации структуры **9** полученного соединения.

Однозначный ответ о структуре рассматриваемого вещества получен на основании результатов его РСА (рисунок, табл. 3, 4). В молекуле соединения **9** трициклический пиримидо[1,2-*a*]бензимидазольный фрагмент



Строение молекулы соединения **9**

Таблица 3

Некоторые валентные (ω) и торсионные (τ) углы в молекуле 9

Угол	ω , град.	Угол	τ , град.
C(13)N(1)C(14)	115.3(4)	C(12)C(7)C(8)C(9)	-13.9(6)
C(14)N(2)C(1)	104.2(4)	C(7)C(8)C(9)C(10)	43.1(5)
C(6)N(3)C(14)	106.3(3)	C(8)C(9)C(10)C(11)	-58.1(5)
N(2)C(1)C(6)	112.7(4)	C(9)C(10)C(11)C(12)	43.7(5)
C(7)N(3)C(14)	120.7(4)	C(10)C(11)C(12)C(7)	-12.2(5)
C(5)C(4)C(6)	122.1(5)	C(11)C(12)C(7)C(8)	-3.1(6)
C(12)C(7)N(3)	116.8(4)	C(14)N(3)C(7)C(12)	2.8(5)
N(3)C(6)C(1)	104.0(4)	N(3)C(7)C(12)C(13)	-0.9(5)
C(12)C(7)C(8)	123.8(4)	C(7)C(12)C(13)N(1)	-0.9(6)
C(7)C(8)C(9)	114.1(4)	C(12)C(13)N(1)C(14)	0.7(6)
C(7)C(12)C(13)	120.2(4)	C(13)N(1)C(14)N(3)	1.2(5)
N(1)C(14)N(3)	122.3(4)	N(1)C(14)N(3)C(7)	-3.1(5)
C(7)C(12)C(11)	119.7(4)		
N(1)C(13)C(12)	124.6(4)		
N(2)C(14)N(3)	112.8(4)		

Таблица 4

Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) неводородных атомов в молекуле 9

Атом	x	y	z	U_{eq}
O(1)	3488(6)	6655(5)	3084(2)	78(1)
N(1)	2719(5)	7085(5)	4846(2)	49(1)
N(2)	2075(5)	5513(5)	5681(2)	49(1)
N(3)	2528(4)	4080(4)	4856(1)	39(1)
C(1)	1972(5)	3836(6)	5778(2)	43(1)
C(2)	1674(6)	3037(7)	6300(2)	54(1)
C(3)	1669(6)	1353(7)	6311(2)	54(1)
C(4)	1963(6)	437(6)	5809(2)	50(1)
C(5)	2263(6)	1188(6)	5288(2)	47(1)
C(6)	2241(5)	2898(6)	5279(2)	42(1)
C(7)	2829(5)	3971(5)	4273(2)	39(1)
C(8)	2816(6)	2324(5)	3987(2)	43(1)
C(9)	2657(6)	2391(5)	3307(2)	43(1)
C(10)	4003(7)	3756(6)	3138(2)	49(1)
C(11)	3521(6)	5382(6)	3373(2)	41(1)
C(12)	3106(6)	5412(5)	3993(2)	49(1)
C(13)	3052(6)	6932(6)	4295(2)	43(1)
C(14)	2433(5)	5630(6)	5130(2)	60(1)
C(15)	3219(7)	730(6)	3077(2)	56(1)
C(16)	548(6)	2776(6)	3050(2)	78(1)

планарен с точностью до 0.03 Å. Циклогексеноновый фрагмент находится в конформации *полукресло* (параметры складчатости [6]: $S = 0.73$, $\theta = 37.34^\circ$, $\psi = 29.36^\circ$). Отклонения атомов C(10) и C(9) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.33 и -0.40 Å соответственно. Некоторая асимметрия конформации *полукресло*, вероятно, обусловлена укороченными внутримолекулярными контактами Н(16А)...С(7) 2.85, Н(16А)...С(11) 2.67, Н(16А)...С(12) 2.85, Н(8А)...С(6) 2.86 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [7]) и Н(8А)...Н(5) 2.17 Å (2.32 Å). Следует отметить, что конформация тетрагидроцикла – *полукресло* – не характерна для такого типа соединений (в подобных системах имеет место конформация *софы* или несколько искаженной в сторону *полукресла софы* [8–13]). Связь С(7)–С(12) 1.357(6) Å в молекуле **9** несколько удлинена по сравнению со средним значением 1.326 Å [14], что свойственно аналогичным структурам [8–13].

Установленное строение соединений **4a–c** указывает, что направленность процесса формирования пиримидинового цикла соответствует протеканию взаимодействия между карбонильным атомом углерода димедона **3** (либо димедонового фрагмента соединений **6**, **7**) и аминогруппой аминоктола, но не его эндоциклическим реакционным центром. Это согласуется с общими закономерностями, найденными для реакций амина **1** с α,β -непредельными кетонами [5], и свидетельствует в пользу того, что первой стадией взаимодействия 2-аминобензимидазола с альдегидами и димедоном является конденсация двух карбонильных компонентов реакции.

Изменение направленности формирования пиримидинового цикла при образовании соединения **9** следует связать с изменением последовательности стадий гетероциклизации, а именно – с взаимодействием амина сначала с димедоном, а затем с ДМФА. При этом, согласно данным [15, 16], на первой стадии реакции можно ожидать образования двух изомерных енаминокетонов **A** и **B**. Однако последующая реакция интермедиата **A** с ДМФА должна была бы привести к формированию хиназолиновой системы **8**, чего не наблюдается. Предлагаемый нами механизм образования продукта **9** включает стадию конденсации кетона по эндоциклическому атому азота амина **1**, приводящую к интермедиату **B**. Последний при участии молекулы ДМФА циклизуется в целевой продукт **9**. Аналогичный механизм предлагался ранее для реакций аминоктолов с ДМФА и бензоциклоалканонами [16].

Отсутствие же соединения **9** в продуктах реакции аминоктобензимидазола с альдегидами и димедоном следует связать со значительно большей реакционной способностью бензальдегидов по сравнению с ДМФА.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурное исследование соединения 9. Кристаллы 2,2-диметил-2,3-дигидробензимидазо[1,2-*a*]хиназолин-4(1H)-она **9** моноклинные, $C_{16}H_{15}N_3O$, при 20 °С: $a = 6.972(3)$, $b = 8.097(2)$, $c = 22.905(12)$ Å, $\beta = 97.85(4)^\circ$, $V = 1280.9(9)$ Å³, $M_r = 265.31$, $Z = 4$, пространственная группа $P2(1)/c$, $d_{\text{выч}} = 1.376$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.089$ мм⁻¹, $F(000) = 560$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2409 отражений (2214 независимых, $R_{\text{int}} = 0.07$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX97 [17]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной группы, $n = 1,2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.250$ по 2214 отражениям ($R_1 = 0.082$ по 1181 отражению с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.979$). Координаты и эквивалентные изотропные тепловые параметры неводородных атомов молекулы **9** приведены в табл. 4.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord M-82 для таблеток КВг, спектры ЯМР – на спектрометре Varian 300 (300 МГц) для растворов в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan M-95 при непосредственном вводе образца в ионный источник. Температура ионизационной камеры 180 °С, ионизирующее напряжение 70 эВ, ток эмиссии 100 мкА. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон–хлороформ, 1:1.

3,3-Диметил-12-фенил-3,4,5,12-тетрагидробензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-1(2H)-он (4a). А. Смесь 0.14 г (1 ммоль) 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **3**, 0.11 г (1 ммоль) бензальдегида **2a** и 0.133 г (1 ммоль) 2-аминобензимидазола **1** в 1 мл ДМФА кипятят 5 мин до образования кристаллического осадка. Реакционную массу охлаждают, добавляют 5 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.22 г соединения **4a**, которое перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-пропанол, 1:2.

Соединения 4b,c получают аналогично, используя альдегиды **2b,c**.

Б. Смесь 0.272 г (1 ммоль) соединения **6a** и 0.133 г (1 ммоль) 2-аминобензимидазола **1** в 1 мл ДМФА кипятят 3 мин. Реакционную массу охлаждают, добавляют 5 мл 2-пропанола, осадок продукта **4a** отделяют фильтрованием. Выход 0.21 г (62%). Продукт очищают перекристаллизацией из смеси ДМФА–2-пропанол, 1:2. Полученное вещество **4a** полностью совпадает по спектральным характеристикам и т. пл. с образцом, синтезированным по методике А.

В. Смесь 0.35 г (1 ммоль) 3,3,6,6-тетраметил-9-фенил-3,4,5,6,7,9-гексагидрооксантиен-1,8(2H)-диона **7a**, 0.133 г (1 ммоль) амина **1** в 1 мл ДМФА кипятят 3–5 мин до образования осадка. После охлаждения к реакционной массе добавляют 5 мл 2-пропанола, осадок продукта **4a** отделяют фильтрованием. Выход соединения **4a** 0.172 г (51%). Фильтрат экстрагируют хлороформом, полученный экстракт сушат сульфатом натрия, фильтруют, фильтрат упаривают. Из маслянистого остатка с помощью метанола выделяют 0.13 г димедона **3**, т. пл. 150–151 °С (т. пл. 150 °С [18]).

Соединения 4b,c получают аналогично из соединений **7b,c** соответственно.

2,2-Диметил-2,3-дигидробензимидазо[1,2-*a*]хиназолин-4(1H)-он (9). Смесь 0.14 г (1 ммоль) димедона **3**, 0.133 г (1 ммоль) амина **1** в 1 мл ДМФА кипятят 25 мин. К охлажденной массе прибавляют 5 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.16 г (60%) соединения **9**, которое перекристаллизовывают из 2-пропанола. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.44–7.51 (4H, м, 8-H–11-H); 9.08 (1H, с, 5-H); 2.61, 3.70 (2H, с, CH_2); 1.21 (6H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z (I , %): 265 (88), 250 (15), 209 (100), 181 (30), 154 (40), 133 (25), 103 (28), 77 (18), 51 (32).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Кост, *XTC*, 1200 (1980).
2. G. Fisher, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **57**, 81 (1993).
3. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *XTC*, 579 (1997).
4. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада, *XTC*, 999 (1990).
5. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский, О. В. Шишкин, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, *XTC*, 481 (1993).
6. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
7. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, 713 (1989).
8. H. N. De Armas, N. M. Blaton, O. M. Peeters et al., *Acta Crystallogr.*, **C55**, 596 (1999).
9. V. K. Ganesh, D. Velmurugan, M. B. Sagar, *Acta Crystallogr.*, **C54**, 557 (1998).

10. В. Д. Дяченко, В. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **33**, 1580 (1997).
11. В. Д. Дяченко, В. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХТС*, 785 (1997).
12. K. Gunasekaran, D. Velmurugan, P. Murugan, *Acta Crystallogr.*, **C53**, 1512 (1997).
13. A. D. Morales, S. Garsia-Granda, M. S. Navarro, *Acta Crystallogr.*, **C52**, 2356 (1996).
14. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, Structure correlation, VCH, Weinheim, 1994, **2**, 741.
15. И. Э. Лиелбриедис, Р. Б. Кампаре, Г. Я. Дубур, *Изв. АН ЛатвССР*, 212 (1990).
16. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада, С. М. Ивков, *ХТС*, 694 (1991).
17. G. M. Sheldrick, *SHELX97*. PC Version. A system of computer programs for the crystal structure solution and refinement. Rev. 2, 1998.
18. *Свойства органических соединений*. Справочник. Под ред. А. А. Потехина, Химия, Ленинград, 1984, 420.

*Институт проблем эндокринной
патологии им. В. Я. Данилевского
ФАН Украины, Харьков 61002
e-mail: stevoid@iper.vl.net.ua*

*Поступило в редакцию 15.03.2001
После доработки 06.09.2001*

^а*Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина
e-mail: orlov@univer.kharkov.ua*

^б*НТК "Институт монокристаллов",
Харьков 61001, Украина*

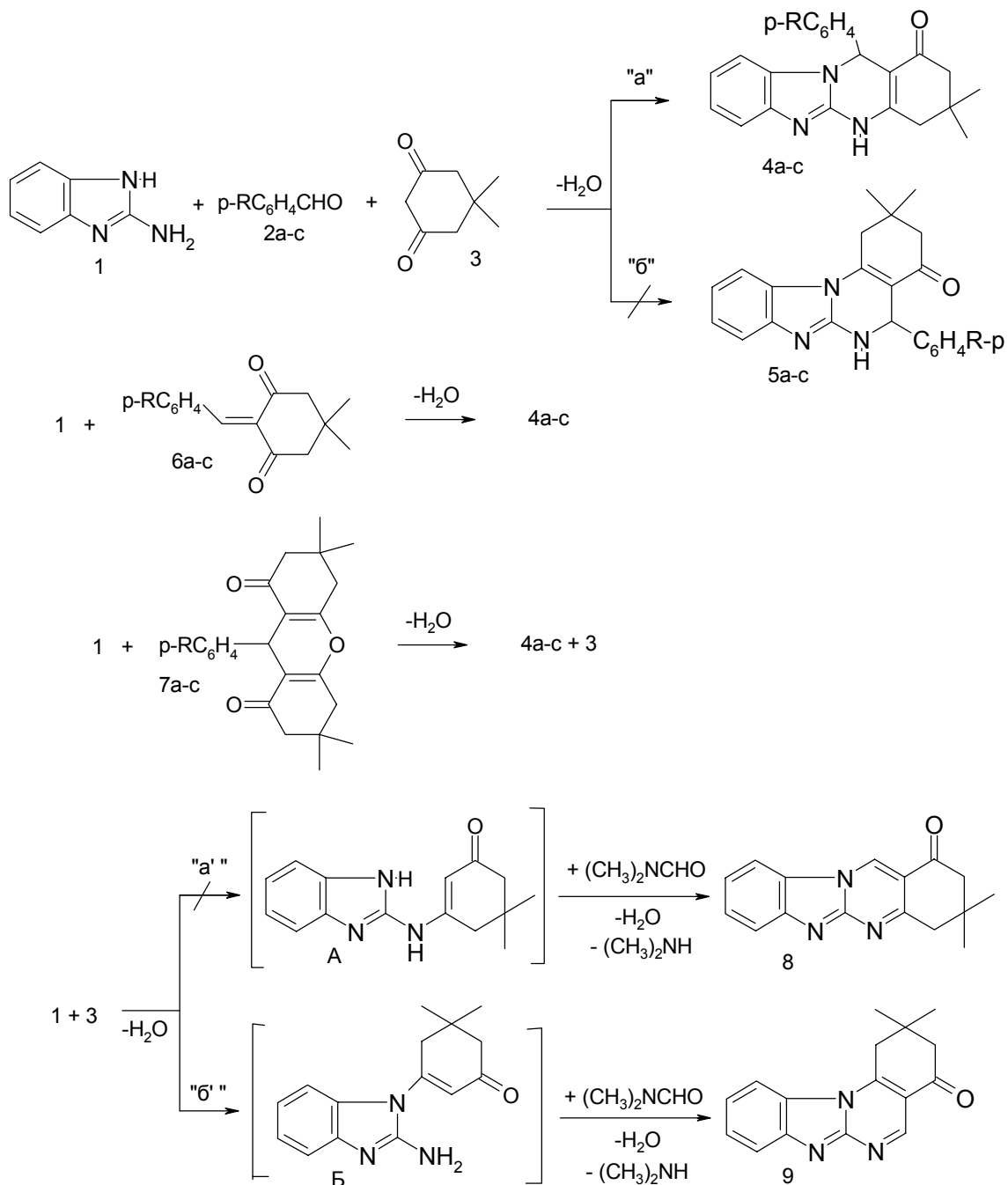


Схема на стр. 2

47/2001

В. В. Липсон, С. М. Десенко, С. В. Шишкина, М. Г. Широбокова, О. В.

Шишкин, В. Д. Орлов

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА С
ДИМЕДОНОМ И ЕГО АРИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫМИ

V. V. Lipson, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shihkin, V. D. Orlov

CYCLICONDENSATION OF 2-AMINOBENZIMIDAZOLE WITH
DIMEDONE AND ITS ARYLIDENDERIVATIVES