

14. Vernin, D. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3 (2H) benzo [2,3 b] diazepines-1,5 ones-2 / D. Vernin, H. Domloi, C. Siv, J. Metzger, A. Archavlis, J.R. Llinas // Chem. Scripta. – 1980. – V. 16. – P. 157-162.

Надійшла до редколегії 15.02.10

УДК 547.834.23:547.781.2:547.859.1

Г. Е. Хорошилов¹, Т. А. Сараева¹, В. С. Броварец²

¹ Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко, 91011, Украина,

² Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины

АЦИЛИРОВАНИЕ И ПЕРЕАЦИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНО-3-АРОИЛ-1-(2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ)ИНДОЛИЗИНОВ

Ацилюванням ароїлхлоридами 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)індолізинів отримані продукти екзоциклічного моно-*N*-ацилювання, які при кип'ятінні в оцтовому ангідриді підлягають переацилюванню з утворенням нової гетероциклічної системи – 3-метиліндолізино[2',1':4,5]пиримідо[1,6-*a*]бензімідазолів.

Ключові слова: індолізини, ацилювання, переацилювання, бензімідазоли

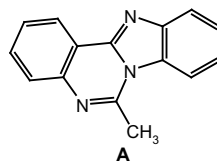
Ацилированием ароилхлоридами 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазоліл)индолизинов получены продукты экзоциклического моно-*N*-ацилирования, которые при кипячении в уксусном ангидриде подвергаются переацилированию с образованием новой гетероциклической системы – 3-метилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолов.

Ключевые слова: индолизини, ацилирование, переацилирование, бензимидазоли

Acylation of 2-amino-3-aroil-1-(2-benzimidazolyl)indolyzines by aroyl chlorides has been obtained products exocyclic mono-*N*-acylation, acetic anhydride boiling subjecting transacylation with formation of the new heterocyclic system – 3-metylindolyzino[2',1':4,5]pyrimido[1,6-*a*]benzimidazoles.

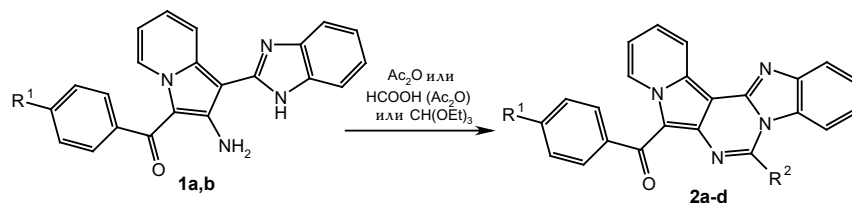
Key words: acylation, indolyzines, transacylation, benzimidazoles

Синтез соединений, принадлежащих к бензимидазо[1,2-*c*]хиназолиновому ряду, является перспективной областью химии гетероциклических соединений, что обусловлено наличием ДНК-связывающих свойств подобных веществ [4]. В [5] синтезирован 6-метилбензимидазо[1,2-*c*]хиназолин **A**, который является биологически активным соединением.



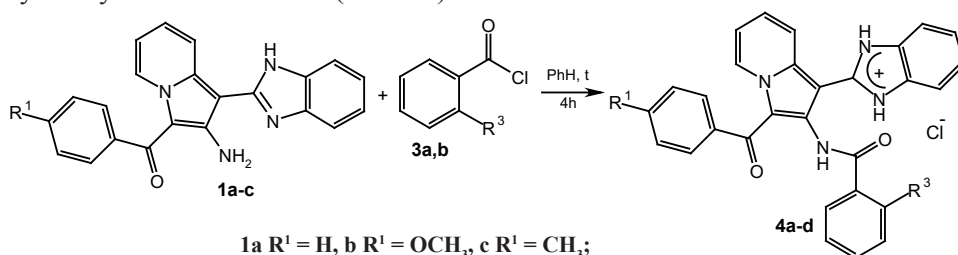
Ранее нами было показано, что кипячение 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазоліл)индолизинов **1a,b** в уксусном ангидриде, муравьиной кислоте в присутствии уксусного ангидрида либо в триэтилортоформате приводит к образованию новой гетероциклической системы – индолизино[2',1':4,5]-пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолам **2a-d** [2; 3] – которая может рассматриваться как аналог вышеописанной биологически активной молекулы **A** (схема 1).

© Г.Е. Хорошилов, Т.А. Сараева, В.С. Броварец, 2010



1a R¹ = H, b R¹ = OCH₃;
2a R¹ = H, R² = CH₃; b R¹ = OCH₃, R² = CH₃; c R¹ = R² = H; d R¹ = OCH₃, R² = H
Схема 1

Кипячение индолизинов **1a-c** в сухом бензоле с эквимолярным количеством ароилхлоридов **3a,b** приводит к образованию моноацелированных по экзоциклическому атому азота солей **4a-d** (схема 2).

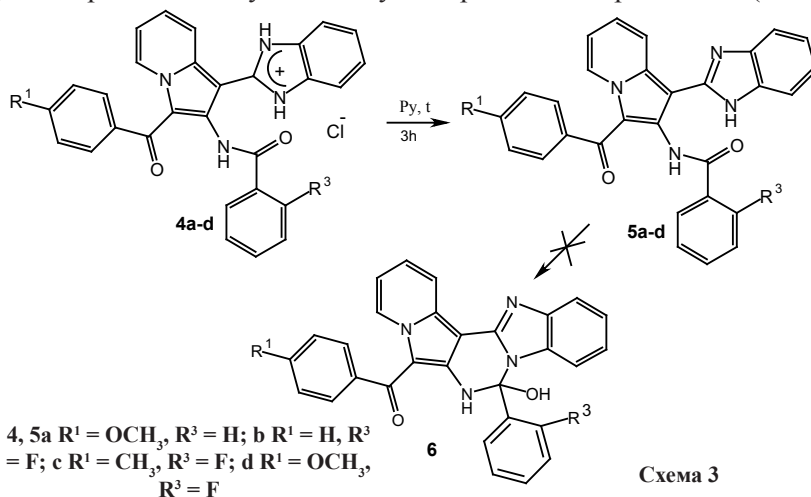


1a R¹ = H, b R¹ = OCH₃, c R¹ = CH₃;
3a R³ = H, b R³ = F;
4a R¹ = OCH₃, R³ = H; b R¹ = H, R³ = F; c R¹ = CH₃, R³ = F; d R¹ = OCH₃, R³ = F
Схема 2

Строение продуктов **4a-d** доказано с помощью элементного анализа на атом галогена, ИК-, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1,2).

В спектрах ЯМР ¹H солей **4a-d** исчезает сигнал протонов аминогруппы исходных индолизинов **1** (6,39-6,45 м.д., уш. с) [2] и появляется сигнал протона амидного фрагмента в области 10,52–10,95 м.д. в виде синглета. Имидазольное кольцо протонируется и сигналы NH-протонов фиксируются в виде сильно уширенного синглета в области 14,90-15,24 м.д.

Нагревание солей **4a-d** в сухом пиридине с последующей обработкой реакционной массы водой приводит к образованию в индивидуальном состоянии продуктов экзоацилирования **5a-d**. Ожидаемой гетероциклизации, ранее описанной авторами [1] в новую гетероциклическую систему – **6** при этом не происходит (схема 3).



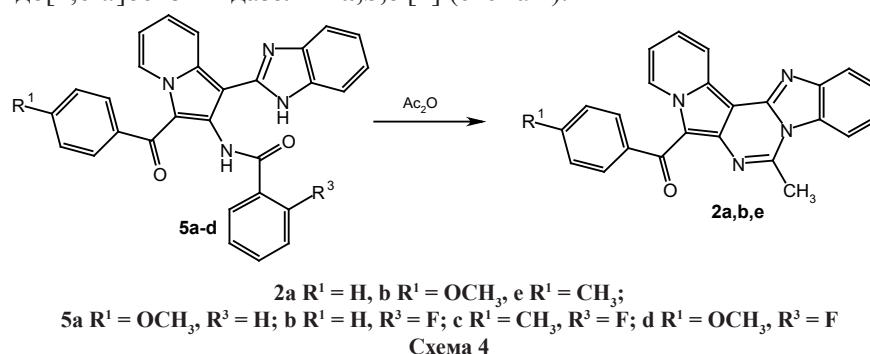
4, 5a R¹ = OCH₃, R³ = H; b R¹ = H, R³ = F;
c R¹ = CH₃, R³ = F; d R¹ = OCH₃, R³ = F
Схема 3

В масс-спектрах соединений **5a,d** молекулярные ионы фиксируются с невысоким процентом (**5a** [M⁺] = 11 %, **5d** [M⁺] = 33 %), основной же частицей в масс-спектрах соединений **5a,d** являются ионы, подвергшиеся дегидратации (468 и 485 соответственно) (табл. 3).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a-d** проявляются два синглета: NH-протонов имидазольного цикла (12,23-12,37 м.д.) и амидного фрагмента в области 10,91-11,66 м. д. (табл. 4).

Для исключения вероятности существования гетероциклической системы **6**, были сняты спектры ЯМР ¹³C соединений **5c,d**, по данным которых в молекулах имеются два карбонильных атома углерода – кетонной и амидной групп, сигналы которых проявляются в области 185,35–185,47 м. д. и 161,24–162,37 м. д. соответственно.

При кипячении в уксусном ангидриде продуктов экзоацилирования **5a-d** происходит переацилирование с последующей гетероциклизацией. В результате образуются ранее полученные другим методом замещенные 3-метилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-a]бензимидазолы **2a,b,e** [2] (схема 4).



Невозможность циклизации соединений типа **5** в гетероциклическую систему **6**, вероятно, связана со стерической перегруженностью возможных циклических продуктов, что косвенно подтверждается с помощью моделей Стюарта-Бриглеба.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений получены на приборах «Bruker DPX-200», 200 МГц **1c**, **4a,d**, «Bruker AVANCE II-400», 400 МГц **2e**, **4b,c**, **5a,c,d**, «Mercury-400» 400 МГц **5b** (ДМСО-d₆) внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР ¹³C синтезированных соединений получены на приборе «Bruker DPX-200», 200 МГц **5c,d**. ИК спектры записаны на приборах ИКС-40 в вазелиновом масле **1c**, **4a,d**, «Vertex 70» в таблетках KBr **2e**, **4b,c**, **5d**, FIR-spectrometer SPECTRUM ONE (perkin Elmv) в таблетках KBr **5a-c**. Масс-спектры зарегистрированы на приборах Varian 1200 L (70 эВ) **4a**, MX-1321 (70 эВ) **2e**, **5a,d**. Температуры плавления измерены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ (пластины Silufol UV-254, ацетон-гексан 3:5, проявитель – пары йода, УФ). Элементный анализ осуществляли при помощи Carlo Erba.

2-Амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизины (1a-c). Индолизины **1a-c** получены по методике [2] и по свойствам аналогичны ранее описанным.

2-Амино-1-(2-бензимидазолил)-3-(4-метил)бензоилиндолизин (1c). Выход 28 %. Т. пл. 248-250 °С. Найдено, %: С 75,31; Н 4,97; N 15,25. C₂₃H₁₈N₄O. Вычислено,

%. С 75,39; Н 4,95; N 15,29. М. 366,42. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3469 (NH), 3336 (NH_2), 1685 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 3,15 с (3H, CH_3), 6,43 уш. с (2H, NH_2), 6,84 т (1H, J = 6,9, J = 6,9, H-6), 7,06-7,11 м (2H, аром), 7,32-7,53 м (7H, аром), 8,12 д (1H, J = 8,6, H-8), 9,54 д (1H, J = 6,7, H-5), 11,96 с (1H, NH).

1-Ароил-3-метилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-а]бензимидазолы (2a,b,e)

Кипятят 1 ммоль соответствующего соединения **5a-d** в 10 мл уксусного ангидрида в течение 3 часов. После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают последовательно два раза по 5 мл уксусной кислотой и два раза по 10 мл этанолом, сушат гексаном.

1-Бензоил-3-метилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-а]бензимидазол (2a). Выход 78 %. По свойствам аналогичен ранее описанному [2].

3-Метил-1-(4-метокси)бензоилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-а]-бензимидазол (2b). Выход 60 % (из **5a**), выход 75 % (из **5d**). По свойствам аналогичен ранее описанному [2].

1-(4-Метил)бензоил-3-метилиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-а]-бензимидазол (2e). Выход 82 %. Т. пл. 299 °С. Найдено, %: С 76,98; Н 4,62;

N 14,31. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 76,91; Н 4,65; N 14,35. М. 390,44. Масс-спектр, m/z (I отн, %) орг. катиона M^+ : 390[M^+] (100). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1659 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J, Гц): 2,46 с (3H, CH_3), 2,96 с (3H, CH_3), 7,34 д (2H, аром, J = 7,88 Гц), 7,43 т (1H, H-12, J = 7,45 Гц, J = 7,45 Гц), 7,51-7,58 м (2H, аром), 7,78-7,84 м (3H, аром, H-11), 7,92 д (1H, аром, J = 8,08 Гц), 8,16 д (1H, аром, J = 8,30 Гц), 8,64 д (1H, H-10, J = 8,99 Гц), 10,08 д (1H, H-13, J = 7,04 Гц).

Гидрохлориды 3-ароил-2-N-ароилимино-1-(2-бензимидазолил)-индолизинов (4a-d)

1 ммоль соответствующего соединения **1a-c** и 1 ммоль соответствующего бензоилхлорида **3a,b** кипятят 4 часа в 6 мл сухого бензола на водяной бане. Образующийся осадок фильтруют, промывают два раза по 5 мл бензола и 5 мл этанола. Сушат гексаном. (Табл.1, 2).

3-Ароил-2-N-ароилимино-1-(2-бензимидазолил)индолизины (5a-d)

1 ммоль соответствующего соединения **4a-d** в 5 мл сухого пиридина кипятят в течение 3 часов. После охлаждения разбавляют 10 мл дистиллированной воды, осадок фильтруют, промывают последовательно 5 мл дистиллированной водой и два раза по 5 мл этанолом. Сушат гексаном (табл. 3, 4).

3-(4-метил)бензоил-2-N-(2-фтор)бензоилимино-1-(2-бензимидазолил)-индолизин (5c). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 185,47, 161,24.

3-(4-метокси)бензоил-2-N-(2-фтор)бензоилимино-1-(2-бензимидазолил)-индолизин (5d). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 185,35, 162,37.

Выводы

1. Ацилирование ароилхлоридами 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)-индолизинов в сухом пиридине приводит к образованию продуктов экзоциклического моно-N-ацилирования.

2. 2-N-Ароилзамещенные индолизины подвергаются переацилированию при кипячении их в уксусном ангидриде с образованием новой гетероциклической системы – индолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-а]бензимидазолов.

Таблица 1

Характеристика гидрохлоридов 3-ароил-2-N-ароилимино-1-(2-бензимидазоллил)индолизинов 4a-d

Соединение	Брутто формула	Выход, %	Т. пл., °С	Cl		ν_{NH}^{\oplus} , cm^{-1}	$\nu_{\text{C=O}}$, cm^{-1}	$\nu_{\text{C(O)NH}}$, cm^{-1}	Масс-спектр m/z (I отн. %)
				Найдено, %	Вычислено, %				
4a	$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$	88	217-220	7,04	6,72	—	1676	1696	486[M ⁺] (39), 468[M-H ₂ O] ⁺ (10), 467 (4)
4b	$\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{FCIN}_4\text{O}_3$	68	247-250	6,98	6,71	2705	1673	1688	—
4c	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FCIN}_4\text{O}_3$	85	269-272	6,84	6,77	2725	1653	1686	—
4d	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FCIN}_4\text{O}_3$	83	197-200	6,91	6,73	—	1668	1716	—

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H гидрохлоридов 3-ароил-2-N-ароилимино-1-(2-бензимидазоллил)индолизинов 4a-d

Соединение	NH _{индолеол}	NHC(O)	H _{аром}		Другие протоны
4a	15,00 уш.с (2H)	10,71 с (1H)	6,81 д (2H, аром, J = 8,78 Гц), 7,22-7,79 м (13H, аром), 8,18 д (1H, H-8, J = 9,03 Гц), 9,31 д (1H, H-5, J = 7,10 Гц).		3,62 с (3H, ОСН ₃)
4b	14,95 уш.с (2H)	10,52 с (1H)	6,93 т (1H, аром, J = 6,89 Гц, J = 6,89 Гц), 7,10 т (1H, аром, J = 7,53 Гц, J = 7,53 Гц), 7,16-7,21 м (1H, аром), 7,31 т (1H, H-6, J = 7,01 Гц, J = 7,01 Гц), 7,39-7,65 м (7H, аром), 7,74 д (2H, аром, J = 7,29 Гц), 7,79-7,81 м (2H, аром), 8,19 д (1H, H-8, J = 9,10 Гц), 9,38 д (1H, H-5, J = 7,01 Гц).		—
4c	15,17 уш.с (2H)	10,53 с (1H)	6,83 т (1H, аром, J = 7,29 Гц, J = 7,29 Гц), 7,07 т (1H, аром, J = 7,50 Гц, J = 7,50 Гц), 7,12-7,19 м (3H, аром), 7,27 т (1H, H-6, J = 6,96 Гц, J = 6,96 Гц), 7,44-7,52 м (3H, аром), 7,57-7,63 м (3H, аром), 7,79 д (2H, аром, J = 6,01 Гц, J = 2,86 Гц), 8,16 д (1H, H-8, J = 8,98 Гц), 9,33 д (1H, H-5, J = 7,06 Гц).		2,40 с (3H, СН ₃)
4d	14,90 уш.с (2H)	10,55 с (1H)	6,80-7,35 м (6H, аром), 7,51 к (4H, аром, J = 7,57 Гц, J = 13,49 Гц, J = 13,39 Гц, J = 13,39 Гц), 7,69-7,90 м (4H, аром), 8,17 д (1H, H-8, J = 8,96 Гц), 9,27 д (1H, H-5, J = 7,07 Гц).		3,72 с (3H, ОСН ₃)

Таблица 3

Характеристика 3-ароил-2-N-ароилимино-1-(2-бензимидазолил)индолизинов 5a-d

Соединение	Брутто формула	Выход, %	Т. пл., °С	ν_{NH} , cm^{-1}	$\nu_{\text{NH(CO)}}$, cm^{-1}	$\nu_{\text{C=O}}$, cm^{-1}	$\nu_{\text{C(O)NH}}$, cm^{-1}	Масс-спектр m/z (I огн %)
5a	$\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	18	220	3428	3291	1636	1715	486[M^+] (11), 468[$\text{M-H}_2\text{O}^+$] (100)
5b	$\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$	68	230-233	3429	3255	1651	1734	–
5c	$\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$	54	255-256	3436	3218	1638	1671	–
5d	$\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$	84	271	3432	3241	1637	1678	504[M^+] (33), 486[$\text{M-H}_2\text{O}^+$] (32), 485 (100)

Таблица 4

Спектры ЯМР ^1H 3-ароил-2-N-ароилимино-1-(2-бензимидазолил)индолизинов 5a-d

Соединение	$\text{NH}_{\text{имидазол}}$	NHС(O)	$\text{H}_{\text{аром}}$	Другие протоны
5a	12,27 с (1H)	11,66 с (1H)	6,78 д (2H, аром, J = 8,59 Гц), 7,01 т (1H, аром, J = 6,71 Гц, J = 6,71 Гц), 7,15 дд (2H, аром, J = 5,63 Гц, J = 2,96 Гц), 7,38 дд (3H, аром, J = 16,55 Гц, J = 8,59 Гц), 7,45–7,47 м (1H, аром), 7,56–7,62 м (2H, аром), 7,70 д (4H, аром, J = 8,27 Гц), 8,42 д (1H, H-8, J = 8,95 Гц), 9,29 д (1H, H-5, J = 7,03 Гц).	3,67 с (3H, OCH_3)
5b	12,37 с (1H)	11,02 с (1H)	7,10–7,21 м (6H, аром), 7,38–7,55 м (7H, аром), 7,74 д (2H, аром, J = 6,80 Гц), 8,46 д (1H, H-8, J = 8,80 Гц), 9,41 д (1H, H-5, J = 6,40 Гц).	–
5c	12,32 с (1H)	10,91 с (1H)	7,07 т (1H, H-6, J = 6,91 Гц, J = 6,91 Гц), 7,15–7,22 м (6H, аром), 7,26–7,31 м (1H, аром), 7,49–7,55 м (3H, аром, H-7), 7,64 д (3H, аром, J = 7,81 Гц), 8,48 д (1H, H-8, J = 8,94 Гц), 9,38 д (1H, H-5, J = 7,05 Гц).	2,24 с (3H, CH_3)
5d	12,23 с (1H)	11,46 с (1H)	6,83 д (2H, аром, J = 8,43 Гц), 7,02 т (1H, аром, J = 6,75 Гц, J = 6,75 Гц), 7,11–7,20 м (4H, аром), 7,30–7,38 м (2H, аром), 7,47–7,55 м (3H, аром), 7,73 д (2H, аром, J = 8,43 Гц), 8,39 д (1H, H-8, J = 8,99 Гц), 9,29 д (1H, H-5, J = 7,00 Гц).	3,72 с (3H, OCH_3)

Библиографические ссылки

1. **Воловенко Ю. М.** Синтез 2-амино-3-(бензимидазол-2-ил)-4(5H)-кетопирролов / Ю. М. Воловенко, Т. В. Шокол, Ф. С. Бабичев // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, №2. – С. 205-209.
2. **Хорошилов Г. Е.** 2-Амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизины в синтезе новой гетероциклической системы / Г.Е. Хорошилов, Т.А. Сараева, К.Ю. Кузнецов // ХГС. – 2008. – №7. – С. 1109-1111.
3. **Хорошилов Г.Е.** Региоселективная циклизация 2-амино-3-ароил-1-(2-бенз-имидазолил)индолизинов / Г.Е. Хорошилов, Т.А. Сараева // XI-я Молодежная конференция по органической химии: тезисы докл. – Екатеринбург, 2008. – С. 503-504.
4. **Dalla Via L.** Synthesis, in vitro antiproliferative activity and DNA-interaction of benzimidazoquinazoline derivatives as potential anti-tumor agents / L. Dalla Via, O. Gia, S. Marciani Magno, A. Da Settimo, A. M. Marini, G. Primofiore, F. Da Settimo, S. Salerno // Farmaco. – 2001. – Vol. 56. – P. 159-167.
5. **Valderrama J. A.** Access to quinazolines from 2-nitrobenzaldehyde and arylamines / J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia // Heterocycles. – 1999. – Vol. 51. – P. 2193-2201.

Надійшла до редколегії 22.12.09

УДК 544.422:547.551.54:547-415

М. Ф. Сеферова

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ АДУКТІВ ТА ЇХ ЕПОКСИДІВ НА ОСНОВІ ЦИКЛОПЕНТАДІєНУ І п-БЕНЗОХІНОНУ

Систематизовані методи синтезу і хімічні перетворення продуктів конденсації 1,4-бензохінона з циклопентадієном. Проведено аналіз різного роду реакцій епоксипохідних їх моно- і біс-адуктів – реакції відновлення, взаємодії з кислотами, лугами, меркаптанами і амінами. Описано перегрупування адуктів та їх епоксидів у нові поліциклічні системи, особливості будови адуктів і епоксипохідних.

Ключові слова: адукт, бензохінон, циклопентадієн, епоксид, синтез

Систематизированы методы синтеза и химические превращения продуктов конденсации 1,4-бензохинона с циклопентадиеном. Проведен анализ различного рода реакций эпоксипроизводных их моно- и бис-аддуктов – реакции восстановления, взаимодействия с кислотами, основаниями, меркаптанами и аминами. Описаны перегруппировки аддуктов и их эпоксидов, приводящие к новым полициклическим системам. Обсуждены особенности строения аддуктов и их эпоксипроизводных.

Ключевые слова: аддукт, бензохинон, циклопентадиен, эпоксид, синтез

Methods of synthesis and chemical transformations of the 1, 4-benzoquinone-cyclopentadiene condensation products are systematized. The analysis of a various epoxyderivatives reactions is carried - reactions of reduction, interaction with acids, bases, thiols and amines. Rearrangements of adducts and their s leading to new polycyclic systems are described. Features of the adducts and epoxyderivatives structure are discussed.

Keywords: adduct, benzoquinone, cyclopentadiene , epoxide, synthesis

Хінони та їх похідні уперше були застосовані для синтезу хінонових барвників і подалі знайшли використання у виробництві компонентів моментальної кольорової

© М.Ф. Сеферова, 2010