

К. Н. Зеленин, И. В. Украинцев, В. В. Алексеев

### ИНТЕРМЕДИАТЫ РЕАКЦИИ *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И ИХ ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

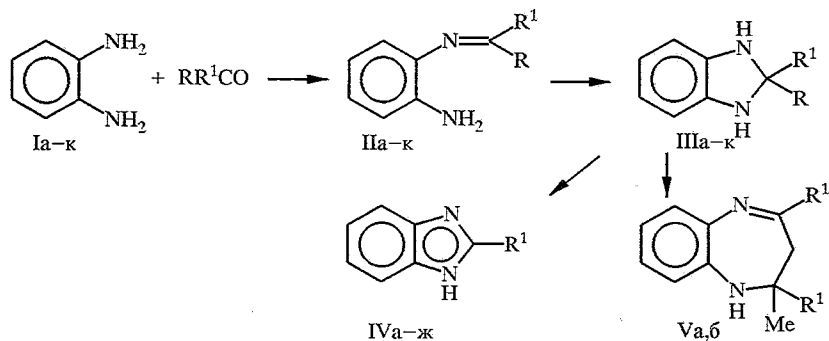
Методом спектроскопии ПМР изучено взаимодействие *o*-фенилендиаминна с альдегидами и кетонами, в результате чего установлено, что реакция начинается с образования моноимinov (выделенных в конденсации с ароматическими альдегидами), которые циклизуются в соответствующие бензимидазолины. Последние в реакции с альдегидами и пинаколином превращаются в 2-замещенные бензимидазолы, а с ацетоном и ацетофеноном — в производные 2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]-1,4-дiazепина.

Реакция *o*-фенилендиаминна с альдегидами и кетонами, известная с 1879 г. [1], служит одним из универсальных способов синтеза производных бензимидазола [1—4]. Если использовать в конденсации енолизирующиеся кетоны, то она становится удобным методом получения 2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]-1,4-дiazепинов [5, 6]. В отдельных случаях реакция применена для синтеза соответствующих бисиминов [7, 8]. Продукты взаимодействия альдегидов с *o*-фенилендиамином без их выделения нашли препаративное использование для восстановления электронодефицитной кратной связи [9, 10].

Принято считать, что в основе этих превращений лежит первоначальное образование соответствующих моноимinov, однако они были выделены лишь в реакции с некоторыми ароматическими альдегидами, содержащими гидроксильную группу [8], а также с бензальдегидом [11], причем условия получения и характеристики последнего отсутствовали. В некоторых работах [9, 10] моноимины характеризовались спектрально без выделения из реакционных смесей. Предпринимались также попытки проследить за ходом взаимодействия *o*-фенилендиаминна с оксосоединениями [6], однако они не дали положительного результата. Таким образом, сложившееся мнение [3] о том, что синтез бензимидазолов реализуется через стадии образования моноимinov, их последующей циклизации в бензимидазолины с дегидрированием (деалкилированием) последних, не имело экспериментального подтверждения.

Настоящее исследование было предпринято с целью выяснения этого вопроса. Нами были выбраны такие условия реакции, чтобы можно было избежать образования бисиминов и связанных с этим сложных последующих превращений [11]. Для этого использовался двойной избыток *o*-фенилендиаминна в растворе ДМСО- $D_6$ , в который добавлялось соответствующее карбонильное соединение. За ходом конденсации следили с помощью спектроскопии ПМР.

В этих условиях наблюдается сильное различие в реакционной способности альдегидов и кетонов. В данном случае кетоны не вступают в реакцию. Различно поведение алифатических и ароматических альдегидов. Если ароматические альдегиды реагируют практически мгновенно, то за расходом предельного альдегида можно проследить во времени: неразветвленные альдегиды Ia—в расходуется в течение 5...10 мин, а изомаcлянный альдегид Ig полностью исчезает примерно через полчаса. Во всех случаях количественно образуются соответствующие моноимины IIa—ж.



I—IV a R = H, R<sup>1</sup> = Me; б R = H, R<sup>1</sup> = Et; в R = H, R<sup>1</sup> = Pr; г R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr; д R = H, R<sup>1</sup> = Ph;  
 е R = H, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ж R = H, R<sup>1</sup> = MeOCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; з R = R<sup>1</sup> = Me; и R = Me, R<sup>1</sup> = *t*-Bu;  
 к R = Me, R<sup>1</sup> = Ph; V a R<sup>1</sup> = Me, б R<sup>1</sup> = Ph

Их структура однозначно доказывается присутствием сигнала резонанса азометинового протона соответствующей интенсивности в области 8,0...8,5 м. д. и прочими данными спектров ПМР (табл. 1).

Производные ароматических альдегидов IIд—ж устойчивы независимо от электронных свойств заместителя в *п*-положении ароматического кольца, и их можно выделить в чистом виде при конденсации с соотношением реагентов 1 : 1 (см. экспериментальную часть).

Иначе ведут себя растворы моноиминов IIа—г: в течение нескольких часов они количественно превращаются в соответствующие бензимидазолины IIIа—г (табл. 1), что подтверждается заменой в спектрах ПМР сигнала азометинового протона сигналом протона 2-Н в интервале 5,0...6,0 м. д. Это же превращение происходит мгновенно, если добавить в раствор каталитические количества трифторуксусной кислоты.

Циклизация моноимина II в бензимидазолин III наблюдается при каталитическом действии CF<sub>3</sub>COOH и в растворах ароматических моноиминов IIд—ж (см. табл. 1). Однако она происходит в течение нескольких суток, причем сопровождается постепенным накоплением продуктов дегидрирования соответствующих бензимидазолов IVд—ж, которые по завершении реакции (на что требуется несколько суток) были препаративно выделены и охарактеризованы (табл. 2). Таким образом, бензимидазолины IIIд—ж неустойчивы, а в реакционных смесях содержатся примеси моноимина и бензимидазола.

Не удается выделить и количественно получающиеся бензимидазолины IIIа—г, так как сразу после их образования в растворах можно обнаружить присутствие соответствующих бензимидазолов IVа—г (табл. 2), которые становятся единственными продуктами через несколько суток, независимо от того, проведена ли реакция в отсутствие кислоты или при ее каталитическом действии.

Разницу в устойчивости предельных и ароматических моноиминов можно объяснить стабилизацией последних в результате *π,π,π*-сопряжения.

При катализе CF<sub>3</sub>COOH в реакцию с *о*-фенилендиамином вступают и выбранные нами кетоны Iз—к (ацетон, ацетофенон, пинаколин), однако их поведение отлично от альдегидов и различается между собой.

Реакция с ацетоном Iз происходит мгновенно, и ее единственным продуктом является соответствующий бензимидазолин IIIз. Сильнопрольный синглетный сигнал метильных групп (1,43 м. д., табл. 1) при *sp*<sup>3</sup>-атоме углерода C(2) однозначно доказывает строение этого вещества. Однако его не удается выделить, так как уже через несколько минут в реакционной смеси можно обнаружить присутствие соответствующего 2,2,4-триметил-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]-1,4-диазепина (Va). Примерно через неделю бензодиазепин становится единственным продуктом реакции, который был выделен и охарактеризован (см. экспериментальную часть).

Реакция ацетофенона (Iк) с *o*-фенилендиамином идет медленно. Лишь через несколько дней он расходуется полностью. Образующийся при этом моноимин (IIк, табл. I) сразу же начинает претерпевать циклизацию в бензимидазолин IIIк (табл. I), который постепенно трансформируется в единственный выделенный продукт реакции 2-метил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1Н-бензо[*b*]-1,4-дiazепин (Vб, см. экспериментальную часть). Таким образом, с начала проведения реакции в реакционной смеси присутствуют все три соединения II, III, V, как и в случае взаимодействия *o*-фенилендиамина с ароматическими альдегидами в присутствии трифторуксусной кислоты.

Разницу в поведении ацетона и ацетофенона следует усматривать как в меньшей активности последнего в конденсации с амином за счет стерических причин (что замедляет образование моноимина IIк), так и в стабилизации моноимина IIк за счет  $\pi, \pi, \pi$ -сопряжения (что тормозит стадию его циклизации в бензимидазолин IIIк).

Образование в реакции с кетонами не бензимидазолов IV, а бензодиазепинов V — следствие того, что деалкилирование, необходимое для превращения бензимидазолин  $\rightarrow$  бензимидазол, происходит в более жестких условиях, чем дегидрирование в случае производных альдегидов [3]. С другой стороны, нет особых затруднений для превращения в бензодиазепин, что можно объяснить несколькими способами [6]. Простейший из них состоит в возможном раскрытии кольца бензимидазолина с переходом его в моноимин, гидролизе моноимина до исходных компонентов, последующей альдолизации кетона и конденсации продукта альдолизации с *o*-фенилендиамином.

Т а б л и ц а 1

Спектры ПМР соединений Па—ж,к и Ша—к в ДМСО-D<sub>6</sub>

Соединение	Спектр ПМР. $\delta$ , м. д. (КССВ, J, Гц)			
	R	R <sup>1</sup>	Наром	NH
Па	8,04 (1Н, кв, 6,0)	2,10 (3Н, д, 6,0)	6,45...7,12 (4Н, м)	4,72 (2Н, уш. с)
Пб	8,07 (1Н, т, 6,0)	1,25 (3Н, т, 6,0); 2,41...2,55 (2Н, м)	6,34...7,09 (4Н, м)	4,84 (2Н, уш. с)
Пв	8,02 (1Н, т, 6,5)	1,03 (3Н, т, 6,0); 1,62...1,76 (2Н, м); 2,42...2,57 (2Н, м)	6,40...7,02 (4Н, м)	4,87 (2Н, уш. с)
Пг	8,00 (1Н, т, 6,5)	1,23 (6Н, д, 6,0); 2,55...2,71 (1Н, м)	6,43...7,17 (4Н, м)	5,11 (2Н, уш. с)
Пд	8,44 (1Н, с)	6,27...7,93 (5Н, м)	6,27...7,93 (4Н, м)	5,02 (2Н, уш. с)
Пе	8,32 (1Н, с)	3,51 (3Н, с); 6,25...7,81 (4Н, м)	6,25...7,81 (4Н, м)	5,08 (2Н, уш. с)
Пж	8,57 (1Н, с)	3,70 (3Н, с); 6,28...7,98 (4Н, м)	6,28...7,98 (4Н, м)	5,12 (2Н, уш. с)
Пк	2,39 (3Н, с)	6,51...8,03 (5Н, м)	6,51...8,05 (5Н, м)	4,59 (2Н, уш. с)
Ша	5,03 (1Н, кв, 6,0)	1,08 (3Н, д, 6,0)	6,45...6,80 (4Н, м)	4,73 (2Н, уш. с)
Шб	5,17 (1Н, т, 6,0)	1,01 (3Н, т, 6,0); 1,51...2,65 (2Н, м)	6,43...6,77 (4Н, м)	4,67 (2Н, уш. с)
Шв	5,11 (1Н, т, 6,5)	0,99 (3Н, т, 6,0); 1,52...1,66 (4Н, м)	6,44...6,77 (4Н, м)	4,64 (2Н, уш. с)
Шг	5,06 (1Н, т, 6,5)	1,03 (6Н, д, 6,0); 1,61...1,81 (1Н, м)	6,44...6,85 (4Н, м)	4,86 (2Н, уш. с)
Шд	5,60 (1Н, с)	6,27...7,93 (5Н, м)	6,27...7,93 (4Н, м)	4,41 (2Н, уш. с)
Ше	5,77 (1Н, с)	3,77 (3Н, с); 6,55...7,86 (4Н, м)	6,55...7,86 (4Н, м)	4,29 (2Н, уш. с)
Шж	6,04 (1Н, с)	3,65 (3Н, с); 6,35...8,10 (4Н, м)	6,35...8,10 (4Н, м)	4,59 (2Н, уш. с)
Шз	1,43 (3Н, с)	1,43 (3Н, с)	6,44...6,83 (4Н, м)	4,66 (2Н, уш. с)
Ши	1,79 (3Н, с)	6,51...8,05 (5Н, м)	6,51...8,05 (4Н, м)	5,80 (2Н, уш. с)
Шк	1,33 (3Н, с)	1,00 (9Н, с)	6,59...6,91 (4Н, м)	5,95 (2Н, уш. с)

Характеристики бензимидазолов IVa—ж

Соединение	T <sub>пл.</sub> , °C	Спектр ПМР в ДМСО-D <sub>6</sub> , δ, м. д. (КССВ, J, Гц)		
		R <sup>1</sup>	Наром	NH
IVa	177...178	2,74 (3H, c)	7,21...7,69 (4H, м)	4,55 (1H, уш. c)
IVб	175...176	1,45 (3H, т, 6,0); 3,01 (2H, кв)	7,20...7,61 (4H, м)	4,61 (1H, уш. c)
IVв	150...151	1,13 (3H, т, 6,0); 1,82...2,01 (2H, м); 2,86...3,09 (2H, т, 6,0)	7,22...7,70 (4H, м)	4,54 (1H, уш. c)
IVг	226...228	1,54 (6H, д, 6,0); 1,82...2,01 (1H, м)	7,26...7,74 (4H, м)	4,60 (1H, уш. c)
IVд	287...290	6,47...7,16 (5H, м)	7,70...8,37 (4H, м)	4,53 (1H, уш. c)
IVе	229...231	3,97 (3H, c); 6,85...7,29 (4H, м)	6,85...7,29 (4H, м)	4,67 (1H, уш. c)
IVж	194...196	3,95 (3H, c); 6,93...8,05 (4H, м)	6,93...8,05 (4H, м)	4,58 (1H, уш. c)

Предполагалось, что в реакции с кетонами дестабилизация моноимина, с одной стороны, и стерические препятствия к альдолизации — с другой могут привести к получению устойчивых бензимидазолинов без заместителей при атомах азота, сведения о которых отсутствовали. Это можно было ожидать в реакции с пинаколином. Как и конденсация с ацетофеноном, эта реакция даже при катализе трифторуксусной кислотой идет медленно, однако, как и при реакции с ацетоном, в результате образуется бензимидазолин IIIи (табл. 1), который, однако, постепенно дезалкилируется в 2-метилбензимидазол IVa (табл. 2). Через неделю в реакционной смеси обнаруживается лишь этот продукт и остаток не вступившего в реакцию пинаколина Ia.

Таким образом, подбирая условия реакции и варьируя структуру карбонильной компоненты, можно пронаблюдать последовательное течение реакции по стадиям: моноимин → бензимидазолин → конечный продукт (бензимидазол или 2,3-дигидро-1H-бензо[b]-1,4-дiazепин). Оказывается возможным получать соответствующие стабильные интермедиаты, а именно 2-(1-арилметилиденамино)фениламины (в результате реакции с ароматическими альдегидами). В целом же эту реакцию можно рассматривать в качестве метода синтеза бензимидазолов из альдегидов и 2,3-дигидро-1H-бензо[b]-1,4-дiazепинов из енолизирующихся кетонов. В свою очередь, если использовать моноимины (точнее — изомерные им бензимидазолины) в качестве источников гидрирования непредельных соединений, можно рекомендовать два варианта выполнения этой реакции: с применением предварительно приготовленных и устойчивых при хранении 2-(1-арилметилиденамино)фениламинов или генерируя их *in situ* взаимодействием алканалей с *o*-фенилендиамином в избытке последнего.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на приборе Tesla BS-497 (100 МГц).

Конденсация *o*-фенилендиамина с карбонильными соединениями. К раствору 0,108 г (1 ммоль) *o*-фенилендиамина в 1 мл ДМСО-D<sub>6</sub> добавляют 0,5 ммоль соответствующего карбонильного соединения. Контроль за прохождением реакции вели по данным спектров ПМР. В случае оксосоединения Ia—г, з—к промежуточно образуются соответствующие неустойчивые моноимины и бензимидазолины, которые с течением времени изомеризуются в бензимидазолы IV

или бензодиазепины V (см. обсуждение результатов), идентифицированные по данным спектров ПМР (табл. 2) и встречным синтезом. В случае взаимодействия с бензальдегидом (Ид), 4-метокси-(Пе) и 4-карбометоксибензальдегидами (Иж) моноимины устойчивы и были выделены препаративно.

2-Бензилденаминоанилин (Ид). К раствору 1,08 *o*-фенилендиамин (10 ммоль) в 10 мл метанола по каплям в течение 30 мин добавляют раствор 1,06 г (10 ммоль) бензальдегида в 10 мл метанола. К реакционной смеси добавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение двух суток. Выход 1,71 г (87%). T<sub>пл</sub> 63...64 °C. Найдено, %: C 79,56; H 6,16; N 14,27. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 79,67; H 6,11; N 14,35.

2-(4-Метоксифенилметиленамино)анилин (Пе). К раствору 1,08 г *o*-фенилендиамин (10 ммоль) в 10 мл метанола по каплям в течение 30 мин добавляют раствор 1,36 г (10 ммоль) 4-метоксибензальдегида в 10 мл метанола. Смесь выдерживают при комнатной температуре 30 мин и охлаждают до -5 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение двух суток. Выход 1,56 г (69%). T<sub>пл</sub> 98...99 °C. Найдено, %: C 74,31; H 6,24; N 12,38. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 74,22; H 6,15; N 12,45.

2-(4-Метоксикарбонилфенилметиленамино)анилин (Пж). Получают аналогично соединению Пе. Выход 2,34 г (92%). T<sub>пл</sub> 131...132 °C. Найдено, %: C 70,85; H 5,55; N 11,02. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 70,77; H 5,50; N 11,15.

Заведомые бензимидазолы IV были получены взаимодействием *o*-фенилендиамин с соответствующими карбонильными соединениями по методике [12]. Константы соединений IVa—e (табл. 2) соответствуют литературным данным.

2-(4-Метоксикарбонилфенил)бензимидазол (IVж). Получен аналогично из *o*-фенилендиамин и 4-карбометоксибензальдегида. Выход 72%. T<sub>пл</sub> 194...196 °C. Найдено, %: C 71,42; H 4,79; N 11,10. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 71,57; H 4,71; N 11,22.

2,2,4-Триметил-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*]-1,4-диазепин (Va). Раствор 1,08 г (10 ммоль) *o*-фенилендиамин и 1,16 г (20 ммоль) ацетона в 15 мл метанола кипятят с обратным холодильником в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты в течение 1 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 1,53 г (81%). T<sub>пл</sub> 104 °C. Спектр ПМР (DMCO-D<sub>6</sub>): 1,27 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,33 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2,25 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 2,30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,25 (1H, с, NH); 6,50...6,95 м. д. (4H, м, H<sub>аром</sub>).

Аналогично получают соединение Vб. Выход 2,32 г (82%). T<sub>пл</sub> 124...125 °C. Спектр ПМР (DMCO-D<sub>6</sub>): 1,69 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2,91, 3,29 (2H, J<sub>AB</sub> = 13,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 4,85 (1H, с, NH); 6,70...7,75 м. д. (14H, м, H<sub>аром</sub>). Соединения Va,б идентичны образцам, полученным по методике [13].

Авторы выражают благодарность РФФИ за финансирование исследований в области химии диаминов (код проекта № 97-03-33028а).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ladenburg A., Rugheimer L. // Chem. Ber. — 1879. — Bd 12. — S. 951.
2. Wright J. B. // Chem. Rev. — 1951. — Vol. 48, N 2. — P. 397.
3. Elderfield R. C., McCarthy J. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 975.
4. Elderfield R. C., Meyer V. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 1883.
5. Dang Q. Q., Cajolle R., Dang T. B. T. // Compt. Rend. C. — 1971. — Vol. 272. — P. 1518.
6. Орлов В. Д., Десенко С. М., Колос Н. Н. // ХГС. — 1984. — № 1. — С. 126.
7. Srivastava S. // Asian J. Chem. — 1993. — Vol. 5, N 2. — P. 259.
8. Latiff N., Mishriky N., Asad F. M. // Rec. Trav. Chim. — 1983. — Vol. 102. — P. 73.
9. Chikashita H., Nishida S., Miyazaki M., Itoh K. // Synth. Commun. — 1983. — Vol. 13. — P. 1033.
10. Itoh K., Ishida H., Chikashita H., Nishida S., Morita Y. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1987. — Vol. 60. — P. 737.
11. Smith J. G., Ho I. // Tetrah. Lett. — 1971. — N 38. — P. 3541.
12. Weidenhagen R. // Chem. Ber. — 1936. — Bd 69. — S. 2263.
13. Reid W., Stahlfhofen P. // Chem. Ber. — 1957. — Bd 90. — S. 815.