

И. Б. Дзвинчук\*, М. О. Лозинский

СИНТЕЗ МЕТИЛ-6-АРИЛ-5-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-  
2-МЕТИЛНИКОТИНАТОВ

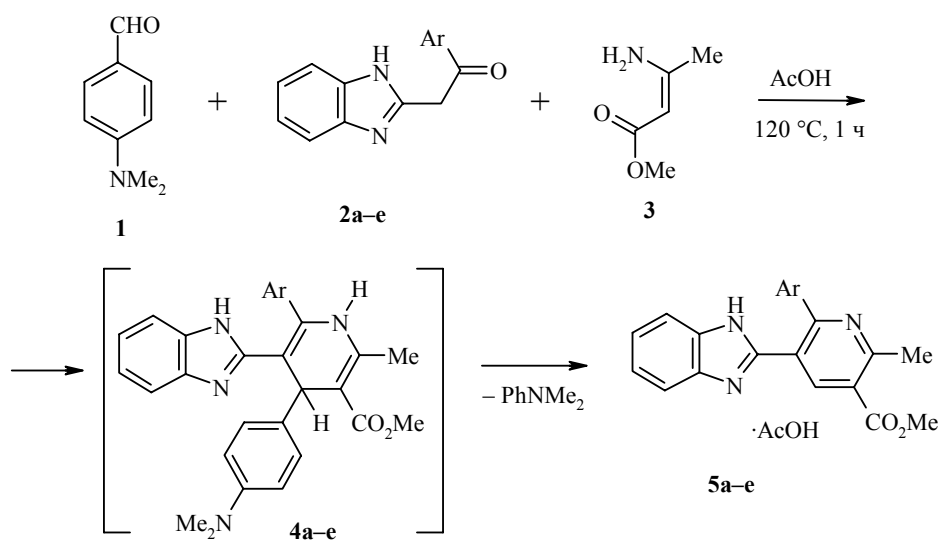
Трехкомпонентная циклоконденсация 4-(диметиламино)бензальдегида, 2-фенацил-1Н-бензимидазолов и метил-3-аминобут-2-еноата в кипящей уксусной кислоте протекает по схеме реакции Ганча и сопровождается отщеплением N,N-диметил-анилина с образованием ранее неизвестных метил-6-арил-5-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-метилникотинатов.

**Ключевые слова:** бензимидазолы, пиридины, ароматизация, дезарилрование, реакция Ганча.

Ранее нами было найдено [1], что типичная для реакции Ганча трехкомпонентная циклоконденсация с использованием в качестве альдегидного компонента 4-(диметиламино)бензальдегида (**1**) протекает в кипящей уксусной кислоте своеобразно. Она не останавливается на образовании продукта 1,4-дигидропиридиновой структуры, а легко сопровождается его ароматизацией за счет дезарилрования (отщепления N,N-диметиланилина). На этой основе предложен удобный одностадийный способ синтеза  $\gamma$ -незамещенных пиридинов, конденсированных с другими циклами, что позволило получить ряд производных хинолина [2], акридина [3], пиразоло[3,4-*b*]пиридина [4] и пиридо[2,3-*d*]пиримидина [5]. В настоящей работе данный метод распространен на синтез ранее неизвестных функционализированных производных пиридина.

Нами установлено, что трехкомпонентное взаимодействие альдегида **1**, 2-фенацил-1Н-бензимидазолов **2a–e** и метил-3-аминобут-2-еноата (**3**) в кипящей уксусной кислоте также протекает по схеме реакции Ганча через 1,4-дигидропиридины **4** и после отщепления N,N-диметиланилина приводит к метил-6-арил-5-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-метилникотинатам, которые с указанным растворителем образуют легко кристаллизующиеся соли **5a–e** в молярном соотношении 1 : 1.

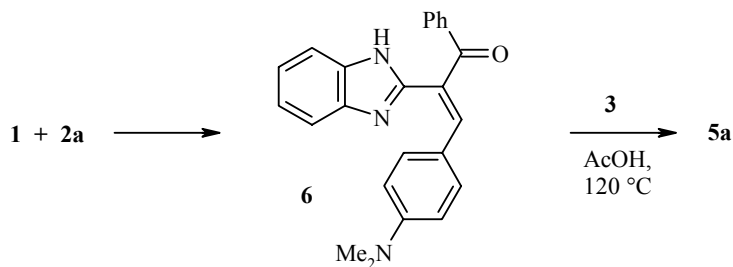
Реакция, в отличие от упомянутых выше примеров [1–5], протекает малоизбирательно. При взаимодействии исходных реагентов **1**, **2**, **3** в молекулярном соотношении 1 : 1 : 1 выделить целевые продукты затруднительно, а при соотношении 1 : 1 : 2.2 (метод А) продукты **5** легко выкристаллизовываются из реакционной смеси с выходами 39–49%.



**2, 4, 5 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Выход соединения **5a** не удается повысить при разделении процесса на две части (метод Б): 1) проведение конденсации альдегида **1** с метилен-активным соединением **2a** по Кневенагелю (описано нами ранее [6]); 2) введение полученного халкона **6** в циклоконденсацию с реагентом **3**.

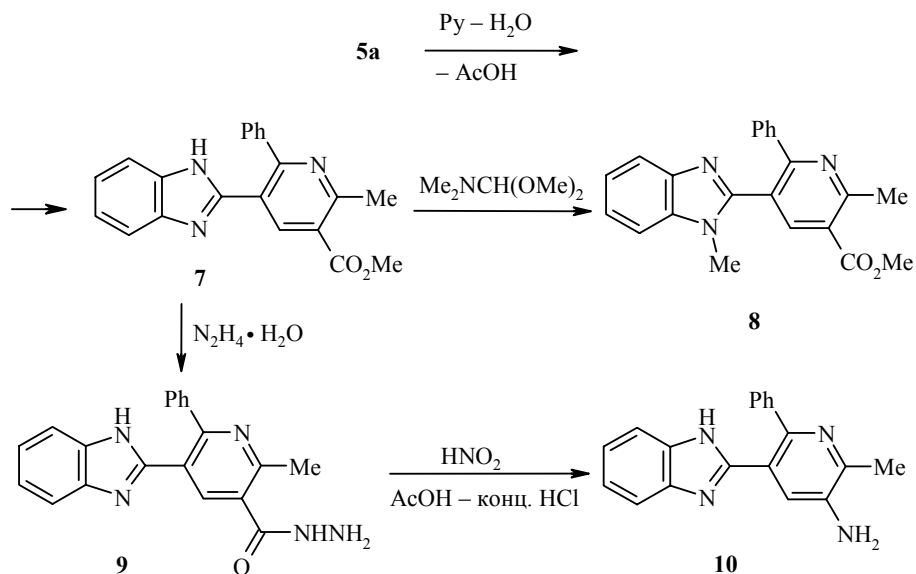
Выход на первой стадии составляет 75, на второй – 52, что соответствует общему выходу 39%. В то же время трехкомпонентный вариант синтеза приводит к соединению **5a** с выходом 49%.



Кристаллосольваты **5a–e** устойчивы при 20–40 °С. При их выдерживании в течение 5 ч при 120 °С удается избавиться от уксусной кислоты на 93–95% (данные спектра ЯМР <sup>1</sup>H). Соединение **5a**, как нами найдено, при высаживании водой из кипящего раствора в пиридине легко превращается в свободное основание **7**. Его строение подтверждено химическими превращениями: реакцией с диметилацеталем ДМФА с образованием N-метилпроизводного **8** и гидразиолизом до гидразида **9**, из которого по методу Курциуса был получен амин **10**.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены элемент-

ным анализом (табл. 1) и данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии (табл. 2).



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.,* °C	Вы- ход** %
		C	H	N		
<b>5a</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HO}(\text{COMe})$	<u>68.72</u>	<u>5.16</u>	<u>10.63</u>	268.0–269.5	49
		68.47	5.25	10.42		
<b>5b</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HO}(\text{COMe})$	<u>66.76</u>	<u>5.23</u>	<u>9.72</u>	221.0–222.5	46
		66.50	5.35	9.69		
<b>5c</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HO}(\text{COMe})$	<u>69.34</u>	<u>5.27</u>	<u>10.23</u>	236.0–237.5	48
		69.05	5.55	10.07		
<b>5d</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HO}(\text{COMe})$	<u>63.31</u>	<u>4.48</u>	<u>9.77</u>	260.5–262.0	46
		63.09	4.60	9.60		
<b>5e</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HO}(\text{COMe})$	<u>57.43</u>	<u>3.88</u>	<u>8.85</u>	246.5–248.0	39
		57.27	4.18	8.71		
<b>7</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>73.34</u>	<u>5.07</u>	<u>12.18</u>	268.0–269.5	98
		73.45	4.99	12.24		
<b>8</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>73.78</u>	<u>5.20</u>	<u>11.54</u>	175.0–176.5	78
		73.93	5.36	11.76		
<b>9</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	<u>69.81</u>	<u>5.12</u>	<u>20.18</u>	283.0–284.5	85
		69.96	4.99	20.39		
<b>10</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4$	<u>75.77</u>	<u>5.42</u>	<u>18.43</u>	222.0–223.5	88
		75.98	5.37	18.65		

\* Аддукты **5a–e** при нагревании теряют уксусную кислоту и плавятся в виде свободных оснований.

\*\* Выход соединений **5a–e** по методу А; выход соединений **5a** по методу Б 52%.

ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр (C=O, N-H), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>5a</b>	1700, 1720	1.90 (3H, с, $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ); 2.86 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.16–7.20 (2H, м, H-5',6'); 7.30 (2H, т, $J = 7.0$ , H-3,5 Ph); 7.35 (1H, т, $J = 7.0$ , H-4 Ph); 7.38–7.40 (1H, м, H-7'); 7.41 (2H, д, $J = 7.0$ , H-2,6 Ph); 7.60–7.64 (1H, м, H-4'); 8.51 (1H, с, H-4); 11.96 (1H, с, HOAc); 12.40 (1H, уш. с, NH)
<b>5b</b>	1705, 1720	1.90 (3H, с, $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ); 2.84 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.72 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 3.88 (3H, с, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 6.85 (2H, д, $J = 8.5$ , H Ar); 7.38 (2H, д, $J = 8.5$ , H Ar); 7.17–7.21 (2H, м, H-5',6'); 7.40–7.44 (1H, м, H-7'); 7.62–7.66 (1H, м, H-4'); 8.46 (1H, с, H-4); 11.96 (1H, с, HOAc); 12.38 (1H, уш. с, NH)
<b>5c</b>	1700, 1720	1.90 (3H, с, $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ); 2.26 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Ar}$ ); 2.84 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.09 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.31 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.16–7.20 (2H, м, H-5',6'); 7.38–7.42 (1H, м, H-7'); 7.60–7.64 (1H, м, H-4'); 8.48 (1H, с, H-4); 11.94 (1H, с, HOAc); 12.38 (1H, уш. с, NH)
<b>5d</b>	1700, 1725	1.89 (3H, с, $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ); 2.84 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.90 (3H, с, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.18–7.20 (2H, м, H-5',6'); 7.37 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.41 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.41–7.45 (1H, м, H-7'); 7.60–7.64 (1H, м, H-4'); 8.54 (1H, с, H-4); 11.96 (1H, с, HOAc); 12.44 (1H, уш. с, NH)
<b>5e</b>	1705, 1725	1.90 (3H, с, $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ); 2.85 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.90 (3H, с, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.17–7.21 (2H, м, H-5',6'); 7.34 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.51 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.41–7.45 (1H, м, H-7'); 7.60–7.64 (1H, м, H-4'); 8.54 (1H, с, H-4); 11.96 (1H, с, HOAc); 12.48 (1H, уш. с, NH)
<b>7</b>	1720	2.86 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.17–7.19 (2H, м, H-5',6'); 7.30 (2H, т, $J = 7.0$ , H-3,5 Ph); 7.35 (1H, т, $J = 7.0$ , H-4 Ph); 7.39–7.43 (1H, м, H-7); 7.42 (2H, д, $J = 7.0$ , H-2,6 Ph); 7.60–7.64 (1H, м, H-4'); 8.51 (1H, с, H-4); 12.38 (1H, уш. с, NH)
<b>8</b>	1720	2.89 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.08 (3H, с, 1'- $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.24–7.29 (4H, м, H-5',6', H-3,5 Ph); 7.33–7.37 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.42–7.46 (1H, м, H-7'); 7.67–7.71 (1H, м, H-4'); 8.44 (1H, с, H-4)
<b>9</b>	1665, 3240, 3330	2.66 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.57 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 7.15–7.17 (2H, м, H-5',6'); 7.27–7.33 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.36–7.40 (3H, м, H-2,6 Ph, H-7'); 7.59–7.63 (1H, м, H-4'); 8.02 (1H, с, H-4); 9.73 (1H, с, $\text{NHCO}$ ); 12.31 (1H, с, NH)
<b>10</b>	3375, 3455	2.41 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 5.41 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 7.13–7.18 (5H, м, H-3,4,5 Ph, H-5',6'); 7.22 (1H, с, H-4); 7.24–7.26 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.32–7.36 (1H, м, H-7'); 7.58–7.62 (1H, м, H-4'); 12.09 (1H, с, NH)

Из сопоставления ИК спектров аддуктов **5a–e** и свободного основания **7** очевидно, что в аддуктах карбонильная группа уксусной кислоты проявляется при 1700–1705 см<sup>-1</sup>. Как известно [7], поглощение  $\nu_{C=O}$  карбоновых кислот в свободном мономерном состоянии наблюдается при 1750–1765, в виде Н-связанных димеров – при 1710–1720, а для карбоксилат-иона – при 1550–1610 см<sup>-1</sup>. Следовательно, весьма вероятно, что аддукты **5** существуют в кристаллическом состоянии в форме не солей, а сольватов, в которых атом водорода карбоксильной группы связан межмолекулярной водородной связью предположительно с бензимидазольным атомом азота, поскольку он несколько более основен, чем пиридиновый (для соответствующих незамещенных гетероциклов значения  $pK_a$  составляют 5.53 и 5.23 [8]).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H растворов аддуктов **5** в ДМСО-d<sub>6</sub> протоны Н-7',4', груп-пы ОН уксусной кислоты и протон Н-1' проявляются отдельными сигналами, соответственно, при 7.39–7.43, 7.62–7.64, 11.94–11.96 и 12.38–12.48 м. д.

В бензимидазолиевых же солях из-за симметрии гетерокольца и наличия в нем положительного заряда спектральная картина принципиально отличается, например, по данным [9] в хлоридах 2-(2,5-диарил-3-фурил)-3Н-бензимидазол-1-ия протоны Н-4 и Н-7 резонируют как эквивалентные в более слабом поле, при 7.75–7.90 м. д., а протоны Н-1 и Н-3 участвуют в быстрых обменных процессах и не проявляются четко выраженным сигналом. Примечательно, что в ДМСО-d<sub>6</sub> группа СН<sub>3</sub> уксусной кислоты в индивидуальной форме и в соединениях **5** проявляется почти одинаково при 1.91 [10] и 1.89–1.90 м. д. Более того, спектр аддукта **5a**, если исключить из него сигналы уксусной кислоты, практически идентичен спектру выделенного из него свободного основания **7**. Из этого вытекает, что в ДМСО-d<sub>6</sub> аддукты также не имеют солеобразной природы. Аддукты аналогичного строения мы описали недавно в ряду 2-(3,6-диарилпиридазин-4-ил)-1Н-бензимидазолов [11].

Таким образом, метод синтеза соединений с  $\gamma$ -незамещенным пиридиновым циклом, основанный на использовании в реакции Ганча 4-(диметиламино)бензальдегида, пригоден для получения ранее неизвестных метил-5-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-метил-6-арилникотинатов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записывали на приборе UR-20 в таблетках KBr, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на спектрометре Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Ход реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Перед определением выхода, проведением элементного анализа и спектральных исследований синтезированные соединения **5a–e** сушили 2 ч при 40 °С, а соединения **8–10** – 5 ч при 120 °С.

**Аддукт метил-5-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-метил-6-фенилникотината с уксусной кислотой (5a).** А. Смесь 0.149 г (1 ммоль) соединения **1**, 0.236 г (1 ммоль) соединения **2a** и 0.252 г (2.2 ммоль) соединения **3** в 1 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при 120 °С в течение 1 ч. Горячую реакционную смесь разбавляют 1 мл этанола, выдерживают до остывания, затем 30 мин при

20 °С и 30 мин при 8 °С. Остывшую массу фильтруют, осадок на фильтре промывают охлажденным этанолом и получают 0.186 г аналитически чистого продукта **5a**.

**Соединения 5b–e** получают аналогично из соединений **1**, **2b–e** и **3**. При получении соединения **5e** используют 2 мл уксусной кислоты, а реакционную смесь выдерживают при температуре не ниже 20 °С, чтобы избежать кристаллизации побочных продуктов.

Б. Смесь 0.126 г (1.1 ммоль) соединения **3** и 0.184 г (0.5 ммоль) соединения **6** в 1 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают 30 мин при 120 °С. Горячую реакционную смесь разбавляют 1 мл этанола и в дальнейшем обрабатывают как в методе А. Получают 0.105 г аналитически чистого продукта **5a**.

**Метил-5-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-метил-6-фенилникотинат (7)**. Смесь 0.403 г (1 ммоль) соединения **5a** и 1 мл пиридина кипятят при перемешивании до образования гомогенного раствора, к которому затем медленно прибавляют по каплям 1.5 мл воды. Остывшую массу фильтруют, осадок промывают водой и получают 0.336 г аналитически чистого продукта **7**.

**Метил-2-метил-5-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-6-фенилникотинат (8)**. Смесь 0.343 г (1 ммоль) соединения **7**, 1 мл диметилацетата ДМФА и 1 мл безводного пиридина выдерживают при 105 °С в течение 3 ч 30 мин. Горячую реакционную смесь разбавляют при перемешивании 3 мл воды. Остывшую массу фильтруют, осадок промывают охлажденным этанолом и получают 0.279 г аналитически чистого продукта **8**.

**5-(1H-Бензимидазол-2-ил)-2-метил-6-фенилникотиногидразид (9)**. Смесь 0.343 г (1 ммоль) соединения **8**, 0.4 мл гидразингидрата (80%) и 1 мл пиридина выдерживают при 100 °С в течение 1 ч 30 мин. Горячий раствор разбавляют 3 мл воды и перемешивают до начала кристаллизации. Остывшую массу фильтруют, осадок промывают водой и получают 0.293 г аналитически чистого продукта **9**.

**5-(1H-Бензимидазол-2-ил)-2-метил-6-фенилпиридин-3-амин (10)**. К раствору 0.343 г (1 ммоль) соединения **9** в смеси 1 мл ледяной уксусной кислоты и 0.5 мл конц. HCl при 15 °С в течение 5 мин при перемешивании прибавляют по каплям раствор 0.076 г (1.1 ммоль) нитрита натрия в 1 мл воды. Раствор выдерживают 30 мин при 15 °С, а затем нагревают в течение 1 ч 30 мин при 100 °С. Реакционную смесь разбавляют 2 мл воды, 3 мл диэтилового эфира и подщелачивают 3 мл 20% водного раствора аммиака. Смесь нагревают при перемешивании до упаривания диэтилового эфира и кристаллизации выделившегося масла. Горячую смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают водой и получают 0.265 г аналитически чистого продукта **10**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: Химия и биологическая активность*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPP PRESS, Москва, 2007, т. 6, с. 64.
2. И. Б. Дзвинчук, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *XTC*, 1792 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1519 (2007)].
3. И. Б. Дзвинчук, Н. А. Толмачова, *XTC*, 554 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 506 (2001)].
4. И. Б. Дзвинчук, *XTC*, 578 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 474 (2007)].
5. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *XTC*, 585 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 480 (2007)].

6. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, Т. В. Макитрук, *Укр. хим. журн.*, **65**, № 10, 111 (1999).
7. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 217, 282.
8. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 126.
9. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1637 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1390 (2007)].
10. Н. Е. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **62**, 7512 (1997).
11. И. Б. Дзвинчук, А. М. Нестеренко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 252 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 190 (2008)].

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

*Поступило 24.12.2008*