

Е. Ю. Камбулов, В. К. Василин, Е. А. Кайгородова,
Л. Д. Конюшкин, Г. Д. Крапивин

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ НОВОЙ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ БЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО-
[1,2-*c*]ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[2,3-*e*]ПИРИМИДИНА

Путем последовательных реакций в три стадии — алкилированием 3-цианопиридин-2(1H)-тионов 2-хлорметилбензимидазолом с образованием 2-бензимидазолметилтио-3-цианопиридинон, замыканием тиофенового цикла в последних с образованием 3-амино-2-(бензимидазолметилтио)тиено[2,3-*b*]пиридинов и циклизацией пиридинового цикла по реакции ацилирования ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, получены производные новой гетероциклической системы — бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидина.

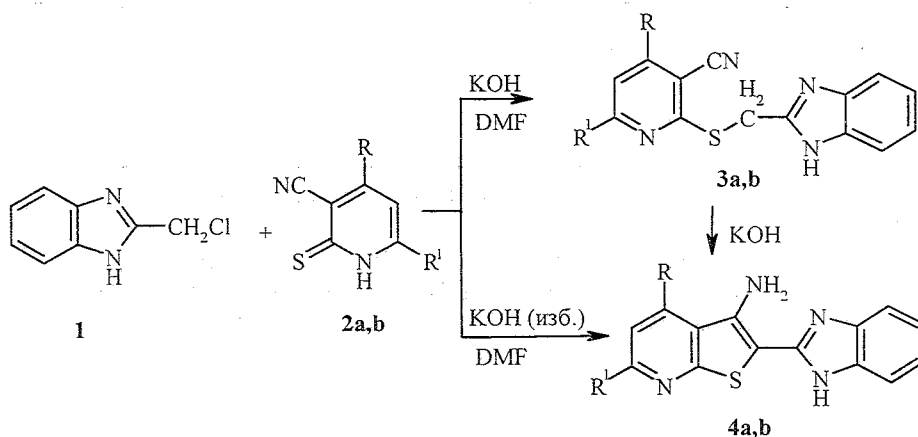
Ключевые слова: 3-амино-2-(бензимидазолметилтио)тиено[2,3-*b*]пиридины, 2-бензимидазолметилтио-3-цианопиридинон, бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидины, 2-хлорметилбензимидазол, 3-цианопиридин-2(1H)-тионы.

В последнее время широко исследуются возможности построения конденсированных гетероциклических соединений на основе производных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов [1–4] и бензимидазола [5–8]. О синтезе систем, содержащих в своей структуре одновременно пиридинтионовый и бензимидазольный фрагменты, мы сообщали ранее [9].

Целью настоящей работы является направленный синтез производных бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидина и изучение их физико-химических характеристик.

Для построения пентациклической гетероароматической системы в качестве исходных веществ использовали 2-хлорметилбензимидазол (1) и производные 3-цианопиридин-2(1H)-тионов (2). S-Алкилирование пиридинтионов 2 действием соединения 1 проводили в водной среде в присутствии щелочи. При эквимолярном соотношении реагентов 1, 2 и KOH в качестве основного продукта образуются S-бензимидазолметилтиопиридины (3). Последние при нагревании в ДМФА в присутствии водной щелочи циклизуются (по Торпу–Циглеру) в 3-амино-2-бензимидазолметилтиопиридины (4) с выходом 65%. Соединения 4 можно получать и в одну стадию из тех же исходных без выделения промежуточного продукта, используя двукратный избыток KOH. В этом случае выход целевых продуктов достигает 80% (табл. 1).

Метилтиопиридины 3 представляют собой бесцветные, а тиенопиридины 4 — желтые вещества, растворимые в полярных растворителях (этанол, ДМФА).



Для установления структуры метилтиопиридинов **3** информативными оказались данные ЯМР ^1H и ИК спектров. Так, в ИК спектрах соединений **3** (табл. 2) имеется полоса поглощения в области $2240\text{--}2215 \text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям нитрильной группы и узкая полоса поглощения валентных колебаний связи N–H бензимидазольного фрагмента в области $3300\text{--}3280 \text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) присутствуют сигналы всех протонов, причем сигнал протонов бензольного кольца представляет собой симметричный мультиплет AA'BB' спиновой системы протонов.

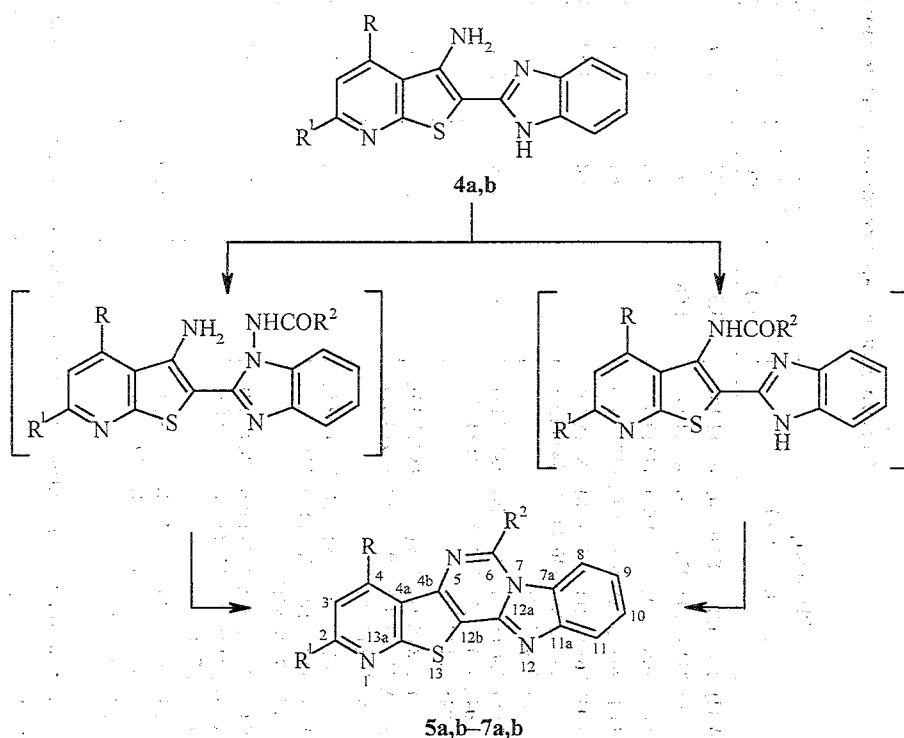
Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений 3–7

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °C	Найдено. % Вычислено, %			Выход, %
			C	H	N	
3a	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ OS	119–120	<u>62.75</u>	<u>4.71</u>	<u>17.41</u>	84
			62.94	4.97	17.27	
3b	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ OS	114–115	<u>62.99</u>	<u>5.01</u>	<u>17.55</u>	75
			62.94	4.97	17.27	
4a	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ OS	242–243	<u>62.69</u>	<u>4.69</u>	<u>17.19</u>	92
			62.94	4.97	17.27	
4b	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ OS	232–233	<u>63.03</u>	<u>4.74</u>	<u>17.32</u>	81
			62.94	4.97	17.27	
5a	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS	239–240	<u>64.39</u>	<u>4.36</u>	<u>16.86</u>	91
			64.65	4.22	16.75	
5b	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS	235–236	<u>64.46</u>	<u>4.31</u>	<u>16.93</u>	87
			64.65	4.22	16.75	
6a	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS	249–250	<u>65.39</u>	<u>4.84</u>	<u>16.17</u>	95
			65.50	4.63	16.08	
6b	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS	246–247	<u>65.37</u>	<u>4.69</u>	<u>16.21</u>	93
			65.50	4.63	16.08	
7a	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ OS	219–220 (с разл.)	<u>59.87</u>	<u>3.70</u>	<u>14.88</u>	76
			59.61	3.95	14.63	
7b	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ OS	208–209 (с разл.)	<u>59.45</u>	<u>3.78</u>	<u>14.49</u>	72
			59.61	3.95	14.63	

Критерием циклизации метилтиопиридинов **3** в тиенопиридины **4** служит отсутствие в ИК спектрах полосы поглощения группы CN в области 2240–2215 см⁻¹, а также исчезновение в спектрах ЯМР ¹H резонансного сигнала протонов метиленового звена, характерного для соединений **3**, и появление уширенного синглета протонов аминогруппы тиенопиридинового цикла соединений **4** (табл. 2).

Замыкание центрального пиримидинового кольца бензо[4,5]имидазо[1,2-с]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-е]пиримидиновой системы проводили ацилированием тиенопиридинов **4** муравьиной кислотой в уксусном ангидриде с образованием соединений **5**, уксусным ангидридом с образованием соединений **6** и хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в хлороформе с образованием соединений **7**. Попытки выделить промежуточные ациклические продукты ацилирования для установления места ацилирования (аминогруппа или атом азота бензоимидазольного фрагмента) оказались безуспешными, возможно, потому, что скорость реакции циклизации (движущая сила – образование гетероароматической системы) оказалась выше скорости предшествующей реакции ацилирования.



5-7 a R = CH₂OMe, R¹ = Me; **b** R = Me, R¹ = CH₂OMe; **5a,b** R² = H, **6a,b** R² = Me; **7a,b** R² = CH₂Cl

Пентациклические конденсированные гетероциклы **5-7** представляют собой бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества (табл. 1), плохо растворимые как в полярных, так и в неполярных растворителях. Их разбавленные спиртовые растворы флуоресцируют.

Спектральные характеристики соединений 3--7

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹	УФ спектр, λ _{max} , нм, (lg ε)	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)								
			-S-CH ₂ - (с)	-CH ₂ -O- (с)	-O-CH ₃ (с)	-CH ₃ (с)	H _{бензол} (м, 4H)*	H _{нитрид} (с, 1H)	с (6)-R ²	-NH ₂ (уп. с)	N-H (с)
3a	3300, 2240	270 (4.82), 276 (4.84), 282 (4.80), 308 (4.18)	4.53	4.98	3.31	2.54	7.11-7.55	7.26	-	-	10.21
3b	3280, 2215	263 (4.79), 271 (4.81), 277 (4.77), 303 (4.17)	4.68	4.72	3.57	2.50	7.15-7.50	7.25	-	-	10.08
4a	3250-3500	216 (4.06), 266 (3.89), 313 (4.08), 382 (3.87)	-	4.90	3.43	2.60	7.15-7.60	7.27	-	7.10	10.61
4b	3250-3500	218 (4.04), 262 (3.71), 308 (3.91), 377 (3.72)	-	4.63	3.64	2.52	7.18-7.62	7.23	-	7.03	10.58
5a	1632	240 (5.03), 268 (5.21), 275 (5.28), 289 (5.16), 300 (5.07), 321 (4.86), 330 (4.84), 345 (4.86), 366 (4.82), 374 (4.54)	-	4.98	3.50	2.40	7.30-8.05	7.20	8.64	-	-
5b	1626	242 (5.00), 266 (5.23), 275 (5.24), 288 (5.12), 302 (5.04), 320 (4.88), 330 (4.81), 341 (4.87), 366 (4.84), 374 (4.55)	-	4.49	3.38	2.96	7.32-7.97	7.25	8.61	-	-
6a	1630	236 (5.01), 268 (5.21), 275 (5.24), 287 (5.13), 301 (5.05), 319 (4.85), 328 (4.80), 343 (4.81), 366 (4.75), 372 (4.50)	-	5.18	3.56	2.54	7.42-8.15	7.35	3.13	-	-
6b	1640	237 (5.03), 267 (5.20), 275 (5.23), 288 (5.14), 300 (5.07), 317 (4.84), 326 (4.83), 341 (4.84), 366 (4.76), 373 (4.52)	-	4.52	3.42	2.93	7.43-8.18	7.28	3.13	-	-
7a	1640	246 (5.08), 266 (5.21), 278 (4.96), 288 (5.17), 305 (4.99), 321 (5.05), 329 (4.76), 341 (4.86), 366 (4.62), 370 (4.62)	-	5.00	3.33	2.65	7.29-7.90	7.42	5.10	-	-
7b	1633	248 (5.04), 268 (5.20), 276 (4.98), 286 (5.22), 304 (4.96), 320 (4.90), 326 (5.03), 342 (4.78), 366 (4.65), 372 (4.66)	-	4.56	3.40	3.05	7.31-7.92	7.37	5.00	-	-

* Соединения 3a,b и 4a,b – симметричный мультиплет AA'BB' спиновой системы протонов; соединения 5a,b-7a,b – асимметричный мультиплет ABCD спиновой системы протонов.

Масс-спектры соединений 5, 6*

Соединение	Значение m/z ($I_{\text{отн.}}$ %)
5a	334 (13.00), 319 (100), 304 (9.76), 291 (12.20), 290 (14.96), 289 (17.08), 276 (5.6), 159 (11.00), 129 (7.32), 103 (6.10), 102 (26.84), 91 (7.32), 90 (7.20), 76 (12.80), 75 (9.76), 64 (11.00), 63 (9.76), 51 (6.10), 45 (13.42), 39 (4.88)
5b	334 (15.00), 319 (100), 304 (6.10), 291 (14.70), 290 (17.88), 289 (15.11), 159 (11.00), 129 (7.32), 103 (6.66), 102 (25.65), 91 (5.30), 90 (6.10), 76 (10.00), 75 (8.32), 64 (13.56), 63 (9.76), 51 (6.10), 45 (10.00), 39 (5.00)
6a	348 (28.56), 333 (100), 318 (7.68), 304 (7.32), 303 (7.32), 174 (5.40), 167 (7.32), 51 (3.00), 45 (8.54), 42 (5.32)
6b	348 (26.84), 333 (100), 318 (7.32), 304 (6.10), 303 (7.32), 174 (5.00), 167 (7.32), 45 (7.32), 42 (5.00)

* Приведены пики с интенсивностью более 3%.

Строение замещенных бензоимидазопиридопиримидинов 5-7 подтверждено методами ЯМР ^1H , ИК спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 2-4).

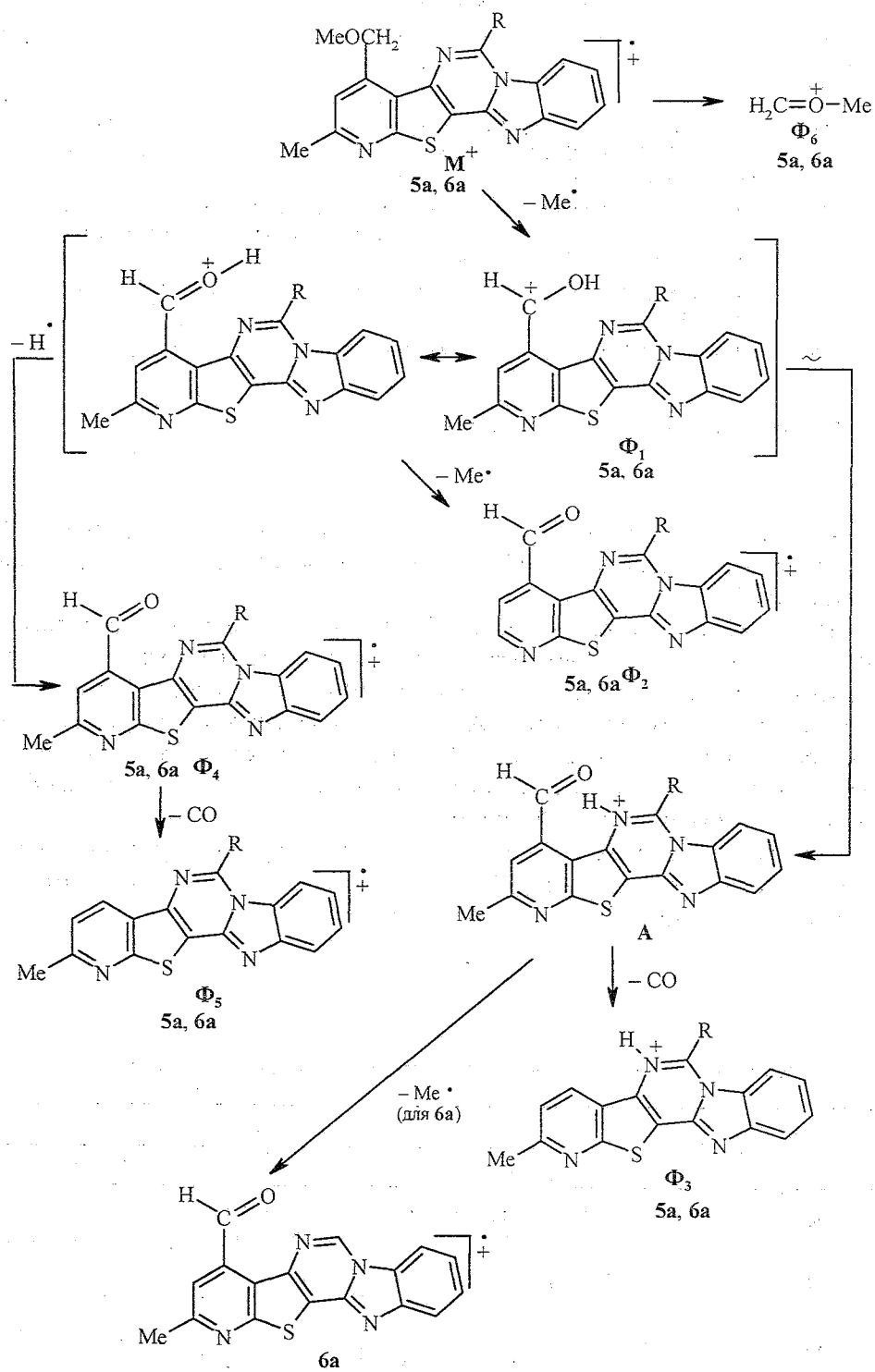
Исчезновение в спектрах ЯМР ^1H сигналов протонов аминогруппы и пиррольного азота бензоимидазольного цикла, а также появление резонансных сигналов заместителя в положении 6 соединений 5-7 и изменение характера симметричной AA'BB' спиновой системы ароматических протонов на асимметрическую ABCD систему служит критерием циклизации центрального пиримидинового кольца и образования пентациклической гетероароматической системы.

Поведение соединений 5-7 под действием электронного удара исследовано на примере соединений 5, 6 (табл. 4). Общая схема фрагментации приведена для структур 5a и 6a (см. схему).

Таблица 4

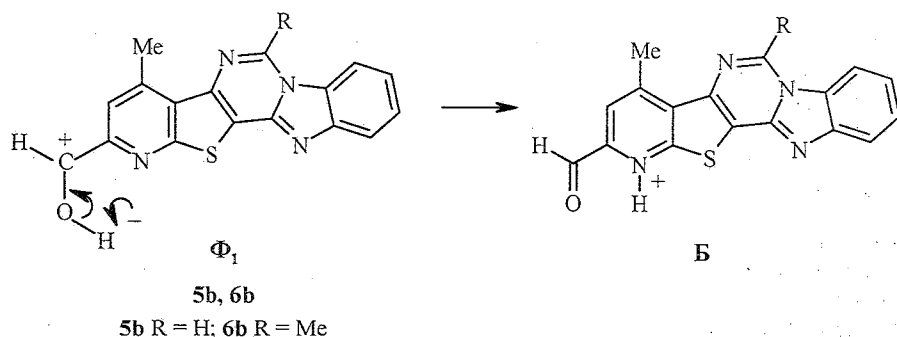
Масс-спектры ения основных характеристических ионов соединений 5, 6

Соединение	M^+	W_M	m/z ($I_{\text{отн.}}$ %)					
			Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6
5a	334	0.03	319 (100)	304 (9.76)	291 (12.20)	318 (14.64)	290 (14.96)	45 (13.42)
5b	334	0.03	319 (100)	304 (6.10)	291 (14.70)	318 (13.85)	290 (17.88)	45 (10.00)
6a	348	0.09	333 (100)	318 (7.68)	305 (5.00)	332 (12.53)	304 (7.32)	45 (8.54)
6b	348	0.08	333 (100)	318 (7.32)	305 (4.88)	332 (13.74)	304 (6.10)	45 (7.32)



5 a R = H; 6 a R = Me

В масс-спектрах соединений **5** и **6** имеются достаточно интенсивные пики молекулярных ионов ($W_M \sim 0.03-0.09$), однако самый интенсивный и устойчивый пик принадлежит фрагменту $\Phi_1 = M-15$ (100%, $W_M \sim 0.3-0.33$), полученному в результате распада метоксиметильной группы по связи O-CH₃. Можно предположить, что высокая интенсивность пиков образующихся катионов Φ_1 , возможно, обусловлена перегруппировкой с образованием устойчивых пиримидиниевых ионов **A** в случае 4-метоксиметилпроизводных и пиридиниевых ионов **B** в случае 2-метоксиметилпроизводных:



Далее катион Φ_1 теряет молекулу оксида углерода(II), радикал водорода, метильную группу в различной последовательности, что приводит к фрагментам Φ_2 , Φ_3 , Φ_4 и Φ_5 .

Отсутствие пиков ионов **5** и **6** в масс-спектрах соединений, относящихся к распаду самой полициклической системы может свидетельствовать об устойчивости гетероциклической системы бензо[4,5]имидазо[1,2-с]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-е]пиримидина к электронному удару и служить одним из критериев гетероароматичности соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры записаны на приборах Specord UV-vis и Specord M-40 в диапазоне 200–700 нм в кварцевых кюветках толщиной 10 мм в этаноле. ИК спектры сняты на спектрофотометре Specord 71 UR-20 в области 3600–650 см⁻¹, призмы NaCl, KBr. Кристаллические вещества записывали в виде взвеси в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборе Varian CH-6 при ионизирующем напряжении 70 эВ и температурах 50–180 °С.

2-(2-Бензимидазолилметилтио)-6-метил-4-метоксиметил-3-цианопиридин (3a). Смешивают растворы 1.94 г (0.01 моль) 6-метил-4-метоксиметил-3-цианопиридин-2(1H)-тиона (**2a**) в 20 мл ДМФА и 5.6 мл 10% водного раствора KOH (0.01 моль). К полученной смеси при перемешивании добавляют 1.66 г (0.01 моль) 2-хлорметилбензимидазола (**1**), выдерживают реакционную смесь в течение 2 ч при 20–25 °С и разбавляют ~20 мл воды. Осадок отделяют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

2-(2-Бензимидазолилметилтио)-4-метил-6-метоксиметил-3-цианопиридин (3b) получают аналогично из соединения **2b**.

3-Амино-2-(бензимидазолил-2)-6-метил-4-метоксиметилтиено[2,3-б]пиридин (4a). А. К раствору 1.94 г (0.01 моль) пиридинтиона **2a** в 25 мл ДМФА добавляют 5.6 мл 10% водного раствора KOH (0.01 моль), затем 1.66 г (0.01 моль) соединения **1** и перемешивают в течение 0.5 ч. После этого добавляют еще 5.6 мл 10% водного раствора KOH и выдерживают смесь в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют водой и образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола.

Б. К 3.24 г (0.01 моль) метилтиопиридина **3a** в 20–25 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5.6 мл 10% водного раствора КОН и выдерживают смесь 1.5 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют водой и образовавшийся осадок перекристаллизовывают из этанола.

3-Амино-2-(бензимидазоллил-2)-4-метил-6-метоксиметилтиено[2,3-*b*]пиридин (4b) получают по методам А и Б из соединения **3b**.

2-Метил-4-метоксиметилбензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (5a). К 3.24 г (0.01 моль) соединения **4a** добавляют 10 мл муравьиной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч. К полученной суспензии добавляют 15 мл уксусного ангидрида и перемешивают 0.5 ч при 40–50 °С (по завершении реакции осадок растворяется). После охлаждения к реакционной смеси добавляют ~30 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 1 : 1.

4-Метил-2-метоксиметилбензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (5b) получают аналогично из соединения **4b**.

2,6-Диметил-4-метоксиметилбензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (6a). Растворяют при нагревании 3.24 г (0.01 моль) соединения **4a** в 25 мл уксусного ангидрида и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают и промывают на фильтре этанолом. Оставшийся фильтрат разбавляют водой, выпавший осадок перекристаллизовывают из уксусного ангидрида и получают дополнительное количество продукта.

4,6-Диметил-2-метоксиметилбензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (6b) получают аналогично из соединения **4b**.

2-Метил-4-метоксиметил-6-хлорметилбензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (7a). К раствору 3.24 г (0.01 моль) соединения **4a** в 50 мл хлороформа добавляют раствор 1.36 г (12 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, хлороформ отгоняют. К оставшемуся осадку добавляют ~50 мл воды, перемешивают и нейтрализуют до pH ~7–8 раствором аммиака, избегая разогревания смеси. Полученный осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 1 : 1.

4-Метил-2-метоксиметил-6-хлорметилбензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*]пиримидин (7b) получают аналогично из соединения **4b**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Артемов, В. Л. Иванов, А. В. Кошкарлов, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 104 (1998).
2. В. А. Артемов, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 512 (1996).
3. В. Л. Иванов, В. А. Артемов, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопапов, В. Н. Нестеров, Ю. Т. Стручков, В. П. Литвинов, *ХГС*, 115 (1996).
4. В. Л. Иванов, В. А. Артемов, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 263 (1998).
5. Ю. М. Воловенко, В. В. Иванов, *ХГС*, 1280 (1997).
6. А. Я. Страков, М. В. Петрова, А. Дишс, Ю. Попелис, Н. Н. Тонких, *ХГС*, 234 (1997).
7. Ю. М. Воловенко, *ХГС*, 975 (1997).
8. А. Я. Страков, М. В. Петрова, Ю. Попелис, А. А. Краснова, И. А. Стракова, *ХГС*, 247 (1996).
9. Е. А. Кайгородова, Л. Д. Конюшкин, Е. Ю. Камбулов, Г. Д. Крапивин, *ХГС*, 856 (1997).

Кубанский государственный
технологический университет,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило в редакцию 16.05.2000