

УДК 547.856.1+547.856.5

ВНУТРІШНЬО- ТА МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ РЕАКЦІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ 5-АРИЛ-2-(4-ОКСО- 3,4-ДИГІДРО-2-ХІНАЗОЛІНІЛ)- ТА 5-АРИЛ-2-(1Н- БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-5-ХЛОП-2,4-ПЕНТАДІЄННІТРИЛІВ

В.В.Вінтоняк, О.В.Хиля, О.В.Шишкін*, Р.І.Зубатюк*, Ю.М.Воловенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 62. E-mail: olgakh@mail.univ.kiev.ua

* НТК "Інститут монокристалів" НАН України

Ключові слова: 2-гетарилацетонітрили; 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрили;
2-(1Н-бензімідазол-2-іл)ацетонітрили

Дія третинних амінів на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадієннітрили спричиняє внутрішньо-молекулярне нуклеофільне заміщення галогену NH-групою гетероциклу з утворенням продуктів циклізації. Взаємодія з первинними амінами приводить до міжмолекулярного нуклеофільного заміщення галогену з наступною нуклеофільною атакою аміногрупи по нітрильній групі, що приводить до утворення заміщених 1,2-дигідропіридин-2-імінів. У результаті взаємодії первинних амінів з 5-арил-2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилами утворюються суміші продуктів внутрішньо- та міжмолекулярного нуклеофільного заміщення.

THE INTRA- AND INTERMOLECULAR REACTIONS OF HETEROCYCLIZATION BASED ON 5-ARYL-2-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-2-QUINAZOLINYL)- AND 5-ARYL-2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-YL)-5-CHLORO-2,4-PENTADIENENITRILES

V.V.Vintonyak, O.V.Khilya, O.V.Shishkin, R.I.Zubatyuk, Yu.M.Volovenko

Action of tertiary amines on 5-aryl-2-hetaryl-5-chloro-2,4-pentadienenitriles causes the intramolecular nucleophilic substitution of halogen by the heterocycle's NH-group forming the cyclization products. The interaction with primary amines results in the intermolecular nucleophilic substitution of halogen with the subsequent nucleophilic attack of the nitrile group by the amino group that leads to the formation of 1,2-dihydropyridine-2-imines substitutes. As a result of such interaction of primary amines with 5-aryl-2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-5-chloro-2,4-pentadienenitriles a mixture of products of intra- and intermolecular nucleophilic substitution has been formed.

ВНУТРИ- И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ 5-АРИЛ-2-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2-ХИНАЗОЛИНИЛ)- И 5-АРИЛ-2-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-5-ХЛОП-2,4-ПЕНТАДИЕННИТРИЛОВ

В.В.Вінтоняк, О.В.Хиля, О.В.Шишкін, Р.І.Зубатюк, Ю.М.Воловенко

Действие третичных аминов на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадиеннитрилы обуславливает внутримолекулярное нуклеофильное замещение галогена NH-группой гетероцикла с образованием продуктов циклизации. Взаимодействие с первичными аминами приводит к межмолекулярному нуклеофильному замещению галогена с последующей нуклеофильной атакой нитрильной группы аминогруппой, что приводит к образованию замищенных 1,2-дигидропиридин-2-иминов. В результате взаимодействия первичных аминов с 5-арил-2-(1Н-бензимидазол-2-ил)-5-хлор-2,4-пентадиеннитрилами образуется смесь продуктов внутри- и межмолекулярного нуклеофильного замещения.

Постійна увага до похідних 3Н-хіназолін-4-онів та бензімідазолів обумовлена як широким спектром їх біологічної дії, так і можливістю їх структурної модифікації. Зокрема, похідним 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів притаманна значна антимікробна активність [1], продукти конденсації 3-феніл- і 3-піридил-2-метил-4(3Н)-хіназолінонів з ароматичними альдегідами можна використовувати для лікування низки неврологічних розладів (хвороби Паркінсона, епілепсії, ішемії) [2]. Відомо, що деякі сти-

рилхіназолінони є протираковими препаратами [3]. Серед синтезованих нами раніше 3-арил- і 3-піридил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)акрилонітрилів [4] виявлені сполуки з гемостатичною активністю [5].

Ядро бензімідазолу також є визнаним фармакофором, що міститься, зокрема, у структурі вітаміну В₁₂, спазмолітика дибазолу, антимікробного препарату "Мебендазол".

У плані структурної модифікації раніше нами були проведені дослідження регіоселективності

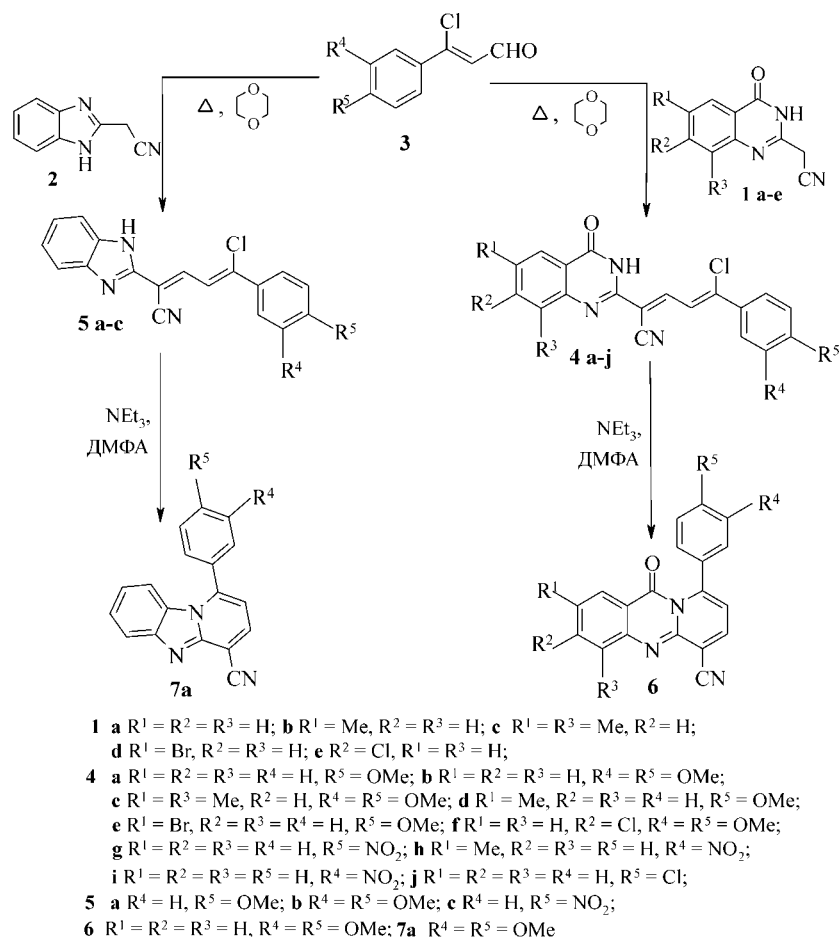


Схема 1

реакції внутрішньомолекулярного гетарилування 3-(галогенарил)-2-гетарилакрілонітрилів [6, 7], 3-(2-хлор-3-хіноліл)- та 3-(1-арил-3-метил-1*H*-5-хлор-4-піразоліл)-2-гетарил-2-пропенонітрилів [8], одержаних конденсацією відповідних гетарилацетонітрилів з галогенопохідними (гетеро)ароматичних альдегідів.

Продовжуючи дослідження взаємодії 2-гетарилацетонітрилів з 1,3-біелектрофілами, ми використали в цій реакції конформаційно рухливіші та конфігураційно більш різноманітні порівняно з *o*-галогенбензальдегідами [4] 3-арил-3-хлор-2-пропеналі 3.

Конденсацію 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів 1 та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилів 2 з 3-арил-3-хлор-2-пропеналями 3 проводили при нагріванні реакційної суміші в діоксані впродовж 10-30 хв. У результаті були одержані 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 4 а-*j* та 5-арил-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 5 а-*c*.

Характерною особливістю спектрів ЯМР 1H одержаних продуктів 4, 5 є наявність слабкого сигналу протону NH-групи в області 12,9-13,3 м.ч. Однопротонні дублети 3-(-CH=) та 4-(-CH=) фрагментів з $J^3 = 11$ Гц проявляються при 8,4-8,6 м.ч. та 7,3-7,4 м.ч., відповідно. В ІЧ-спектрах

при 3270 см^{-1} наявна смуга поглинання NH-групи бензімідазольного циклу сполук 5, валентні коливання CN-групи проявляються при $2220\text{--}2215\text{ см}^{-1}$, в області $1680\text{--}1665\text{ см}^{-1}$ спостерігається смуга поглинання карбонільної групи хіназолінонового фрагменту продуктів конденсації 4. Характеристики та спектральні дані продуктів 4, 5 наведені в табл. 1, 2.

Дія основних агентів на 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 4 а-*j* та 5-арил-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 5 а-*c* може спричинити внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення атома галогену NH-групою гетероциклу, як і у випадку досліджених раніше аналогів [6-8]. Слід зазначити, що для продуктів конденсації 4, 5 може існувати чотири геометричні ізомери (2*E*-, 4*Z*-, 2*E*-, 4*E*-; 2*Z*-, 4*E*-; 2*Z*-, 4*Z*-), що може утруднювати внутрішньомолекулярне заміщення галогену.

Дійсно, внутрішньомолекулярна циклізація сполук 4, 5 відбувається набагато важче, ніж у всіх попередніх випадках [6-8]. Довготривале кип'ятіння (протягом 15-30 год) в ДМФА у присутності триетиламіну або піперидину, нагрівання в висококиплячих органічних розчинниках у присутності (або без) основних каталізаторів, кип'ятіння в метанольному розчині метилату натрію не дало позитивних результатів. Навіть для більш основної сполуки на основі бензімідазолацетонітрилу

Таблиця 1

Характеристики 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 4 а-ј та 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 5 а-с

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, %		Т. пл., °С*	Вихід, %
		Обчислено, %	Cl (Br)		
		N	Cl (Br)		
4a	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	$\frac{11.69}{11.55}$	$\frac{9.83}{9.75}$	275-276	95
4b	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	$\frac{10.86}{10.67}$	$\frac{9.30}{9.00}$	268-269	90
4c	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	$\frac{10.11}{9.96}$	$\frac{8.48}{8.40}$	295	87
4d	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	$\frac{11.21}{11.12}$	$\frac{9.51}{9.38}$	273-275	96
4e	C ₂₀ H ₁₃ BrClN ₃ O ₂	$\frac{9.65}{9.49}$	$\frac{8.15}{8.01}$ (18.29) (18.05)	289	85
4f	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	$\frac{9.80}{9.81}$	$\frac{16.62}{16.56}$	277-279	75
4g	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	$\frac{14.68}{14.79}$	$\frac{9.41}{9.36}$	251	95
4h	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ O ₃	$\frac{14.15}{14.26}$	$\frac{9.11}{9.03}$	282-283	84
4i	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	$\frac{14.70}{14.79}$	$\frac{9.48}{9.36}$	291	82
4j	C ₁₉ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	$\frac{11.32}{11.41}$	$\frac{19.15}{19.26}$	278-279	78
5a	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O	$\frac{12.79}{12.51}$	$\frac{10.73}{10.56}$	254-255	75
5b	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	$\frac{11.62}{11.49}$	$\frac{9.88}{9.69}$	253-254	75
5c	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	$\frac{16.15}{15.97}$	$\frac{10.25}{10.11}$	328-330	80

Примітка:

* Сполуки 4, 5 кристалізували з диметилформаміду.

5b утворення продукту гетероциклізації — 1-арилпіридо[1,2-*a*]бензімідазол-4-карбонітрилу 7а спостерігалось лише в присутності каталітичної кількості молекулярного йоду, який сприяє ізомеризації подвійного зв'язку. А для хіназолонових похідних така реакція відбувається ще важче, а вихід 9-арил-11-оксо-11*H*-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6-карбонітрилу 6 низький (25%), що також може бути

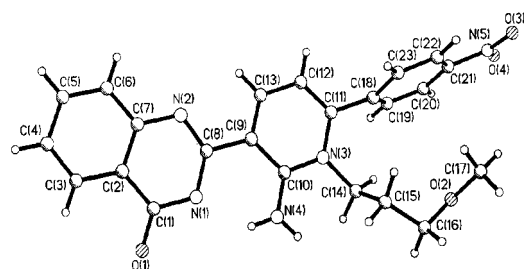


Рис. 1. Молекулярна структура сполуки 8а.

обумовлено стеричними перешкодами, які виникають при зближенні фенільного кільця з карбонільною групою.

У спектрах ЯМР ¹H циклічних продуктів 9-арил-11-оксо-11*H*-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6-карбонітрилу 6 та 1-арилпіридо[1,2-*a*]бензімідазол-4-карбонітрилів 7 відсутні сигнали протонів NH-групи, що свідчить про проходження циклізації. Спостерігаються зміни в розташуванні сигналів ароматичних протонів. Наприклад, у циклічному продукті 7, на відміну від стирилбензімідазолу 5, сигнали 9-Н та 8-Н ароматичних протонів зазнають діаманітного зміщення внаслідок екрануючого впливу ароматичного кільця в першому положенні трициклічної системи. Характеристики та спектральні дані продуктів 6, 7 наведені в табл. 3.

Нами було знайдено, що при взаємодії продуктів 4 з первинними аліфатичними амінами відбувається міжмолекулярне нуклеофільне заміщення галогену (інтермедіат А) з наступною нуклеофільною атакою азоту аміногрупи по нітрильній групі, що приводить до утворення заміщених 1,2-дигідропіридин-2-імінів 8 (схема 2).

Проте у випадку бензімідазолу, в якому основність атома азоту на декілька порядків вища, ніж у хіназолону і менші стеричні перешкоди при утворенні циклу, спостерігається утворення суміші продуктів внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення 7b та міжмолекулярного нуклеофільного заміщення 9 у кількісному співвідношенні 1 до 2 (схема 3).

Сполуки 8 і 9 були отримані нами при тривалому кип'ятінні продуктів конденсації 4 та 5 відповідно з трикратним надлишком первинного аміну в *n*-бутанолі. Реакцію проводили в присутності каталітичної кількості йодиду калію, що значно прискорює нуклеофільне заміщення. Будову сполук 8, 9 було підтверджено за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H та ІЧ-спектроскопії. В ІЧ-спектрах продуктів 8, 9 в області 2260-2200 см⁻¹ було відсутнє поглинання, характерне для нітрильної групи вихідних сполук 4, 5. У спектрах ЯМР ¹H 2-(2-іміно-1-алкіл-1,2-дигідро-3-піридиніл)гетарилів 8, 9 гідроген 3-Н хіназолону спостерігається в області 14,2-14,8 м.д., а сигнал протону іміногрупи знаходиться при 9,2-11,8 м.д. Обидва сигнали є уширеними внаслідок перебігу обмінних процесів. Характеристики та спектральні дані продуктів 8, 9 наведені в табл. 4, 5.

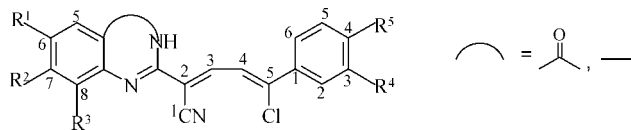
Будову сполуки 8а підтверджено рентгеноструктурним дослідженням (рис. 1-2).

В асиметричній частині елементарної комірки сполуки 8а містяться дві молекули А і В, які відрізняються конформацією замісника при атомі азоту піридинового циклу.

Хіназоліновий і дигідропіридиновий фрагменти не зовсім копланарні. Кут між середніми площинами фрагментів складає 6,3(2)° у молекулі А і 11,6(2)° у молекулі В. Крім цього, у молекулі В біциклічний фрагмент не зовсім плоский. Макси-

Таблиця 2

Спектральні характеристики 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 4 а-і та 5-арил-2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 5 а-с



Сполука	ІЧ-спектри, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., J (Гц)				
	C=O	C \equiv N	сигнали протонів хіназолонового (бензімідазольного) фрагменту	NH (1H, уш. с)	3-CH= (1H, д)	4-CH= (1H, д)	сигнали протонів арильного фрагменту
4a	1685	2240	8.12(1H, д, 5-H); 7.80 (1H, т, 7-H); 7.71 (1H, д, 8-H); 7.51 (1H, т, 6-H); $J^3=7.6$ Гц	12.91	8.57 $J^3 = 10.8$ Гц	7.31 $J^3 = 10.8$ Гц	7.81 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.03 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.86 (3H, с, 4-OMe); $J^3=8.6$ Гц
4b	1690	2240	8.13 (1H, д, 5-H); 7.85 (1H, т, 7-H); 7.72 (1H, д, 8-H); 7.56 (1H, т, 6-H); $J^3=8.0$ Гц	12.96	8.58 $J^3 = 11.0$ Гц	7.34 $J^3 = 11.0$ Гц	7.50 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.12 (1H, д, 5-H); $J^3=8.4$ Гц, $J^4=2.0$ Гц; 3.86 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
4c	1685	2245	7.78 (1H, с, 5-H); 7.57 (1H, с, 7-H); 2.55 (3H, с, 8-Me); 2.42 (3H, с, 6-Me)	12.91	8.55 $J^3 = 10.8$ Гц	7.34 $J^3 = 10.8$ Гц	7.50 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.13 (1H, д, 5-H); $J^3 = 8.8$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц; 3.86 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
4d	1685	2240	7.92 (1H, уш. с, 5-H); 7.62 (2H, м, 7-H, 8-H); 2.5 (3H, с, 6-Me)	12.81	8.54 $J^3 = 11.0$ Гц	7.30	7.80 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.03 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.86 (3H, с, 4-OMe)
4e	1680	2245	8.19(1H, д, 5-H); 7.90 (1H, дд, 7-H); 7.65 (1H, д, 8-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.4$ Гц	13.08	8.57 $J^3 = 11.2$ Гц	7.31 $J^3 = 11.2$ Гц	7.80 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.03 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.86 (3H, с, 4-OMe); $J^3 = 8.6$ Гц
4f	1680	2245	8.12 (1H, д, 5-H); 7.77 (1H, д, 8-H); 7.58 (1H, дд, 6-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц	13.03	8.59 $J^3 = 10.9$ Гц	7.34	7.50 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.12 (1H, д, 5-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц; 3.87 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
4g*	1685	2245	8.57 (1H, д, 5-H); 8.22 (1H, т, 7-H); 8.15 (1H, д, 8-H); 7.99 (1H, т, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	обмін	9.18 $J^3 = 11.2$ Гц	7.84 $J^3 = 11.2$ Гц	8.47 (2H, д, 3-H, 5-H); 8.24 (2H, д, 2-H, 6-H); $J^3 = 8.8$ Гц
4h*	1685	2245	8.38 (1H, уш. с, 5-H); 8.06 (2H, м, 7-H, 8-H); 2.70 (3H, с, 6-Me)	обмін	9.17 $J^3 = 11.2$ Гц	7.85 $J^3 = 11.2$ Гц	8.94 (1H, уш.с, 2-H); 8.56 (1H, д, 4-H); 8.43 (1H, д, 6-H); 7.84 (1H, т, 5-H); $J^3 = 8$ Гц
4i*	1685	2240	8.57 (1H, д, 5-H); 8.22 (1H, т, 7-H); 8.15 (1H, д, 8-H); 7.98 (1H, т, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	обмін	9.18 $J^3 = 11.2$ Гц	7.84 $J^3 = 11.2$ Гц	8.95 (1H, уш.с, 2-H); 8.57 (1H, д, 4-H); 8.43 (1H, д, 6-H); 7.84 (1H, т, 5-H); $J^3 = 8$ Гц
4j*	1685	2245	8.57 (1H, д, 5-H); 8.22 (1H, т, 7-H); 8.15 (1H, д, 8-H); 7.97 (1H, т, 6-H); $J^3 = 8.4$ Гц	обмін	9.23 $J^3 = 11.2$ Гц	7.78 $J^3 = 11.2$ Гц	8.03 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.58 (2H, д, 3-H, 5-H)
5a	-	2220 (3275-NH)	7.63 (2H, м, 4-H, 7-H); 7.26 (2H, м, 5-H, 6-H)	обмін	8.35 $J^3 = 11.2$ Гц	7.33 $J^3 = 11.2$ Гц	7.85 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.10 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.85 (3H, с, 4-OMe)
5b	-	2215 (3270-NH)	7.70 (1H, д, 4-H); 7.55 (1H, д, 7-H); 7.26 (2H, м, 5-H, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	13.29	8.35 $J^3 = 11.0$ Гц	7.36 $J^3 = 11.0$ Гц	7.49 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.12 (1H, д, 5-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц; 3.86 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
5c*	-	2220 (3255-NH)	7.89 (2H, м, 4-H, 7-H); 7.80 (2H, м, 5-H, 6-H)	обмін	8.89 $J^3 = 11.2$ Гц	7.75 $J^3 = 11.2$ Гц	8.47 (2H, д, 3-H, 5-H); 8.19 (2H, д, 2-H, 6-H); $J^3 = 8.4$ Гц

* Спектри ЯМР ^1H сполук 4 g-j, 5c, виміряні в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$.

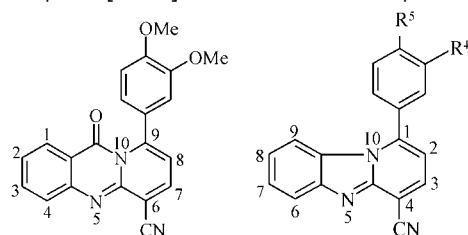
мальні значення ендоциклічних торсійних кутів становлять $4,5(6)^\circ$ для C(3)-C(2)-C(7)-C(6) і $4,3(5)^\circ$ для N(1)-C(1)-C(2)-C(7).

Нітрофенільний замісник повернений практично перпендикулярно піридиновому циклу (торсійний кут N(3)-C(11)-C(18)-C(19) $78,4(5)^\circ$ і $-87,1(5)^\circ$ у молекулах А і В, відповідно). Атоми кисню

нітрогрупи дещо виходять з площини відповідного бензольного кільця (торсійний кут O(3)-N(5)-C(21)-C(20) $-173,2(4)^\circ$ (А), $-174,3(4)^\circ$ (В)). Ефірний замісник біля атома N(3) знаходиться в *ap-sc-sc* конформації в молекулі А і *ap-sc-ap* в молекулі В (торсійні кути N(3)-C(14)-C(15)-C(16) $-166,9(3)^\circ$ (А), $-167,6(4)^\circ$ (В); C(14)-C(15)-C(16)-O(2) $70,2(4)^\circ$

Таблиця 3

Спектральні характеристики 9-арил-11-оксо-11Н-піrido[2,1-*b*]хіназолін-6-карбонітрилу 6 та 1-арилпіrido[1,2-*a*]бензімідазол-4-карбонітрилів 7а,б



Сполука	ІЧ-спектри, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., J (Гц)		
	CN	C=O	сигнали протонів гетероциклічної системи	сигнали протонів ароматичного замісника	
6	2250	1650	8.07 (1H, д, 1-H); 7.38 (1H, т, 2-H); 7.54 (1H, т, 3-H); 7.11 (1H, д, 4-H); $J^3 = 7.6$ Гц	7.10 (1H, д, 7-H); 8.42 (1H, д, 8-H); $J^3 = 8.0$ Гц	7.03 (1H, д, 5-H); 7.09-7.15 (2H, м, 2-H, 6-H); 3.80 (3H, с, 4-OMe); 3.58 (3H, с, 3-OMe)
7a	2225	-	7.87 (1H, д, 9-H); 7.47 (1H, т, 8-H); 7.10 (1H, т, 7-H); 6.75 (1H, д, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	6.88 (1H, д, 3-H); 8.20 (1H, д, 2-H); $J^3 = 7.4$ Гц	7.18 (1H, уш. с, 2-H); 7.18-7.21 (2H, м, 5-H, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц; 3.93 (3H, с, 4-OMe); 3.76 (3H, с, 3-OMe)
7b	2229	-	7.87 (1H, д, 9-H); 7.47 (1H, т, 8-H); 7.07 (1H, т, 7-H); 6.73 (1H, д, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	6.85 (1H, д, 3-H); 8.18 (1H, д, 2-H); $J^3 = 7.4$ Гц	7.56 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.17 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.94 (3H, с, 4-OMe); $J^3 = 8.0$ Гц

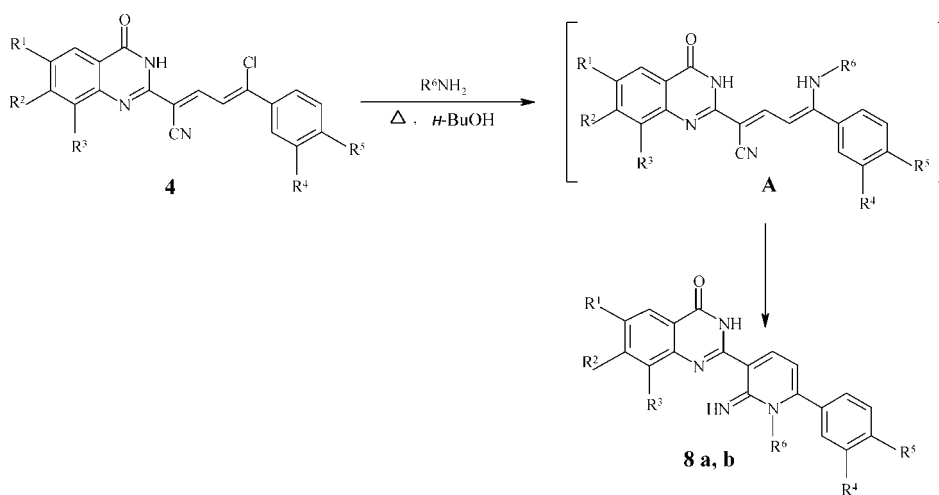


Схема 2

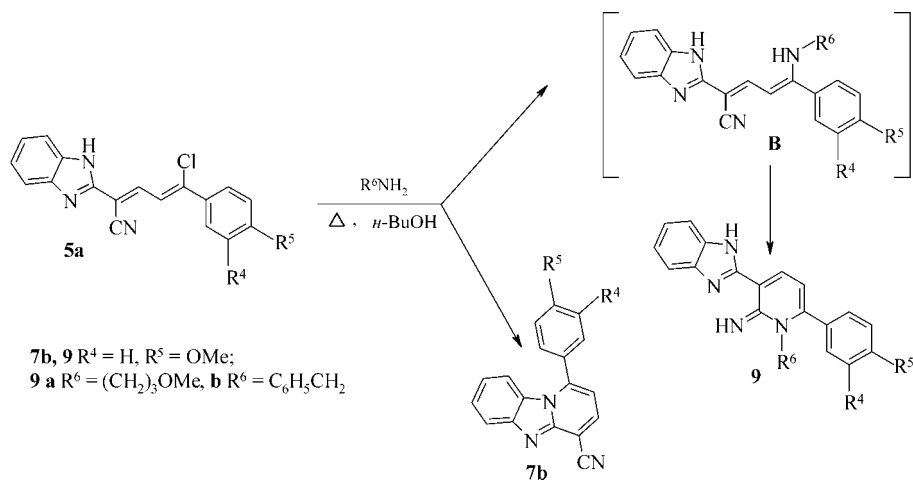


Схема 3

Таблиця 4

Характеристики 2-(2-іміно-1-алкіл-6-арил-1,2-дигідро-3-піридиніл)-3,4-дигідро-4-хіназолонів 8 а, b та 3-(1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-6-арил-1-алкіл-1,2-дигідро-2-піридинімінів 9 а, b

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %		Розчин. крист.	Т. пл., °С ¹	Вихід, %
		N				
8a	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₄	16.46 16.23		ДМФА	>300	65
8b	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄	12.63 12.55		ДМФА	249-250	70
9a	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	14.17 14.42		етанол	273-274	54
9b	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O	13.56 13.78		етанол	296-297	58

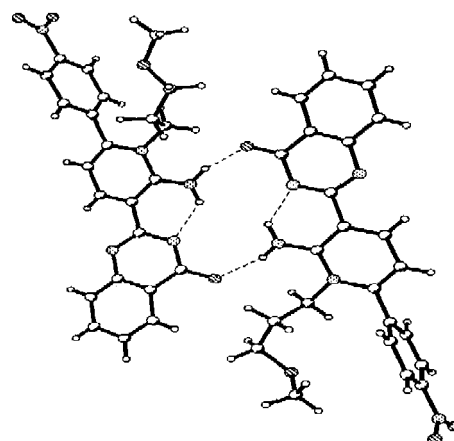


Рис. 2. Димер, що складається з двох симетрично незалежних молекул сполуки 8а у кристалі.

(A), 75,8(5)° (B); C(15)-C(16)-O(2)-C(17) 81,6(4)° (A), 176,1(4)° (B)). Атом азоту N(3) має плоско-тригональну конфігурацію (сума валентних кутів, центрованих на атомі, становить 360°).

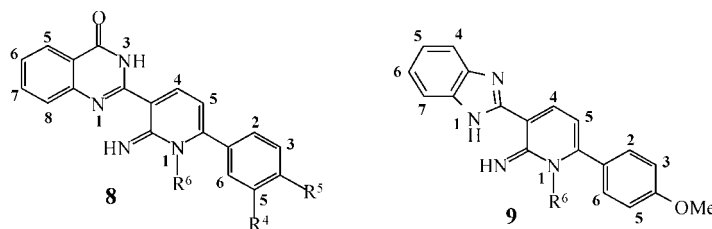
Молекула 8а може існувати у вигляді двох таутомерних форм I і II з атомом водню, локалізованим при N(1) або при N(4). При цьому структура II є цвіттер-іонною. Згідно з експериментальними даними зв'язок C(1)-O(1) 1,257(5) Å (A) і 1,256(5) Å (B) істотно видовжений в порівнянні з

середнім значенням для подвійних зв'язків C=O 1,22 Å [9]. Довжина цього зв'язку відповідає середній, що спостерігається в карбоксилат-аніонах — 1,25 Å [9]. Керуючись цим, можна зробити припущення, що в кристалі сполука 8а існує у цвіттер-іонній формі II (схема 4).

На користь цієї структури свідчить також локалізація двох атомів водню при N(4) за даними різницевого синтезу електронної густини. Цвіттер-іонна форма, очевидно, стабілізована за раху-

Таблиця 5

Спектральні характеристики 2-(2-іміно-1-алкіл-6-арил-1,2-дигідро-3-піридиніл)-3,4-дигідро-4-хіназолонів 8 а, b та 3-(1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-6-арил-1-алкіл-1,2-дигідро-2-піридинімінів 9 а, b



Сполука	ІЧ-спектри, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.ч., J (Гц)		
	C=O	NH	сигнали протонів хіназолонного (бензімідазолного) фрагменту	сигнали протонів 1,2-дигідропіридинового фрагменту	сигнали протонів ароматичного фрагменту
8a	1680	3650-3200	8.05 (1H, д, 5-H); 7.60 (1H, т, 7-H); 7.55 (1H, д, 8-H); 7.29 (1H, т, 6-H); J ³ = 8 Гц; 14.75 (1H, уш.с, NH)	8.54 (1H, д, 4-H); 6.65 (1H, д, 5-H); J ³ = 8,4 Гц; 9.25 (1H, уш.с, NH); 4.19 (2H, т, CH ₂ N); 3.22 (2H, т, CH ₂ O); 1.92 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.05 (3H, с, OMe)	8.40 (2H, д, 3-H, 5-H); 7.82 (2H, д, 2-H, 6-H); J ³ = 8,4 Гц
8b	1685	3650-3200	8.03 (1H, д, 5-H); 7.57 (1H, т, 7-H); 7.52 (1H, д, 8-H); 7.23 (1H, т, 6-H); J ³ = 8 Гц; 14.43 (1H, уш.с, NH)	9.10 (1H, д, 4-H); 6.66 (1H, д, 5-H); J ³ = 8 Гц; 9.50 (1H, уш.с, NH); 4.28 (2H, т, CH ₂ N); 3.27 (2H, т, CH ₂ O); 1.95 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.10 (3H, с, OMe)	7.11 (1H, д, 2-H); J ⁴ = 2 Гц; 7.04 (2H, м, 5-H, 6-H); 3.87 (3H, с, 4-OMe); 3.84 (3H, с, 3-OMe)
9a	-	3650-3250	7.71 (2H, уш.д, 4-H, 7-H); 7.29 (2H, уш.д, 5-H, 6-H); J ³ = 8 Гц; 14.20 (1H, уш.с, NH)	9.11 (1H, д, 4-H); 7.04 (1H, д, 5-H); J ³ = 8,4 Гц; 11.71 (1H, уш.с, NH); 4.43 (2H, т, CH ₂ N); 3.25 (2H, т, CH ₂ O); 1.93 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.10 (3H, с, OMe)	7.10 (2H, д, 3-H, 5-H); 7.51 (2H, д, 2-H, 6-H); J ³ = 8,8 Гц; 3.89 (3H, с, OMe)
9b	-	3600-3150	7.69 (2H, уш.д, 4-H, 7-H); 7.30 (2H, уш.д, 5-H, 6-H); J ³ = 8 Гц; 14.23 (1H, уш.с, NH)	9.28 (1H, д, 4-H); 7.12 (1H, д, 5-H); J ³ = 8,4 Гц; 11.81 (1H, уш.с, NH); 5.66 (2H, с, NCH ₂ -Ph); 7.29 (5H, м, NCH ₂ -Ph)	7.01 (2H, д, 3-H, 5-H); 7.41 (2H, д, 2-H, 6-H); J ³ = 8,4 Гц 3.84 (3H, с, OMe)

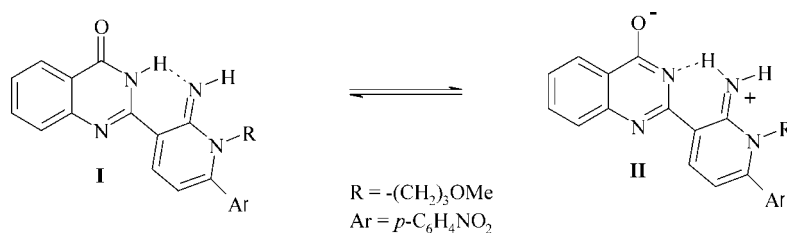


Схема 4

нок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N(4)-H(4A)...N(1) (H...N 1,96 Å (A), 1,99 Å (B); N-H...N 134° (A), 133° (B)), а також міжмолекулярних водневих зв'язків (рис. 2) між молекулами А і В (H...O 1,90 Å, N-H...O 160°).

У кристалі молекули сполуки 8а утворюють центросиметричні димери А...А і В...В за рахунок стекінг-взаємодій (рис. 3), мінімальні відстані між середніми площинами молекул становлять близько 3,4 Å для димера молекул А і 3,2 Å для молекул В.

Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій і чистотою синтезованих сполук проводився методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ-метанол (9:1). Спектри ЯМР 1H виміряні на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц), внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри виміряні на приладі SP 3-300 Pye Unicam у таблетках KBr.

Загальна методика синтезу 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 4 а-ж та 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 5 а-с. До суспензії 3 ммоль 2-гетарилацетонітрилу 1, 2 в 20-25 мл діоксану додають 6 ммоль відповідного 3-арил-3-хлор-2-пропеналу 3 та кип'яють впродовж 10-40 хв до зникнення вихідного 2-гетарилацетонітрилу 1, 2

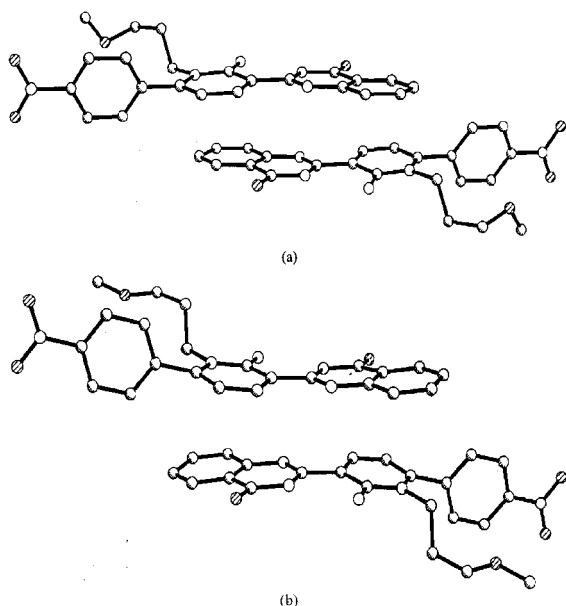


Рис. 3. Центросиметричні стекінг-димери А...А (а) і В...В (б) у кристалі сполуки 8а.

(за даними ТШХ). Після 3-5 хв нагрівання спостерігається утворення розчину, з якого впродовж 3-5 хв починає викристалізовуватись осад продукту 4, 5. Реакційну суміш охолоджують, відфільтровують осад, промивають спиртом, сушать.

Сполуки 4, 5 викристалізовуються з реакційної суміші, як правило, у хроматографічно чистому вигляді і придатні для подальших перетворень. Невелику кількість продукту можна виділити після упарювання фільтрату реакційної суміші.

Загальна методика синтезу 9-арил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6-карбонітрилів 6 та 1-арил-піrido[1,2-a]бензімідазол-4-карбонітрилів 7а. До 6 ммоль 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 4 або 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 5 в 25-30 мл ДМФА додають 0,83 мл (6 ммоль) триетиламіну та каталітичну кількість кристалічного йоду. Реакційну суміш нагрівають протягом 7-10 год, контролюючи закінчення реакції за даними ТШХ. Суміш охолоджують, відфільтровують осад продукту 6, 7а, промивають спиртом, водою, 10-15 мл водного розчину тіосульфату натрію, водою, сушать.

Сполуки 6, 7а викристалізовуються з реакційної суміші у хроматографічно чистому вигляді і придатні для подальших перетворень. Невелику кількість продукту можна виділити після упарювання фільтрату реакційної суміші.

6 — Т. пл. — 275-276°C (з ДМФА). Вихід — 25%. Знайдено, % N — 11,83. $C_{21}H_{15}N_3O_3$. Обчислено, % 11,76.

7а — Т. пл. — 268-269°C (з ДМФА). Вихід — 35%. Знайдено, % N — 12,87. $C_{20}H_{15}N_3O_2$. Обчислено, % 12,76.

7б — Т. пл. — 266-267°C (з ДМФА). Знайдено, % N 13,96. $C_{19}H_{13}N_3O$. Обчислено, % 14,04.

Загальна методика синтезу 2-(2-іміно-1-алкіл-6-арил-1,2-дигідро-3-піридиніл)-3,4-дигідро-4-хіназолонів 8 та 3-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-6-арил-1-алкіл-1,2-дигідро-2-піридинімінів 9. До суспензії 6 ммоль 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 4 або 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 5 у 25-30 мл n-бутанолу додають 18 ммоль первинного аліфатичного аміну та каталітичну кількість кристалічного йодиду калію. Реакційну суміш нагрівають впродовж 15-20 год, контролюючи закінчення реакції хроматографічно. Суміш охолоджують, відфільтровують осад продуктів 8, 9, промивають спиртом та водою, сушать.

Продукти 9 і 7b виділяють у кількісному співвідношенні 2:1.

Маточний розчин упарюють. Маслянистий залишок обробляють етанолом. У випадку хіназолоних похідних виділяють ще додаткову кількість продукту 8. У випадку бензімідазольних похідних з маточника виділяють лише продукти внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення 7b.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки 8a

Кристали сполуки 8a триклінні, $C_{23}H_{21}N_5O_4$, при 165 K $a = 12,740(2) \text{ \AA}$, $b = 12,947(3) \text{ \AA}$, $c = 13,376(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 98,49(2)^\circ$, $\beta = 111,19(2)^\circ$, $\gamma = 91,36(2)^\circ$, $V = 2027,5(7) \text{ \AA}^3$, $M_r = 431,45$, $Z = 4$, просторова група P1, $d_{обч} = 1,413 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,10 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 904$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 7541 рефлексів (7190 незалежних, $R_{int} = 0,083$) виміряні на автоматичному чотирикружному дифрактометрі "Siemens R3/PC" (MoK α , графітовий монохроматор, $2\theta/\theta$ - сканування, $2\theta_{макс} = 50^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [10]. Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу електронної густини і уточнені за моделлю "вершника" з $U_{із0} = nU_{екв}$ неводневого атома, зв'язаного з даним водневим ($n=1,5$ для метильних груп і $n=1,2$ для решти атомів водню). Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в

анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0,164$ за 7039 відбитками ($R_1 = 0,069$ за 3034 відбитками з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0,87$).

Висновки

1. Дія третинних амінів на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадієннітрили спричиняє внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення галогену NH-групою гетероциклу з утворенням продуктів циклізації.

2. На відміну від реакції у присутності третинних амінів при дії первинних амінів на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадієннітрили відбувається міжмолекулярне нуклеофільне заміщення галогену з наступною нуклеофільною атакою аміногрупи по нітрильній групі, що приводить до утворення заміщених 1,2-дигідропіридин-2-імінів. У результаті взаємодії первинних амінів з 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилами утворюються суміші продуктів внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення.

3. Отже, легкість та напрямок циклізації продуктів конденсації 2-гетарилацетонітрилів з 3-арил-3-хлор-2-пропеналями визначається як конфігурацією та легкістю їх ізомеризації, так і, головним чином, наявністю стеричних перешкод при утворенні циклічної системи, а також основністю атома нітрогену гетероциклу.

Література

1. Kawadkar R.K., Ghiya B.J. // *Asian J. Chem.* — 1999 — Vol. 131, №2. — P. 388-391 // *Chem. Abstr.* — 1999. — Vol. 131.
2. Chenard B.L., Shenk K.D. *Eur. Pat. Appl. EP 934, 934* // *Chem. Abstr.* — 1999. — Vol. 131.
3. Jiang J.B., Hesson D.P., Dusak B.A. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33, №6. — P. 1721-1728.
4. Воловенко Ю.М., Хіля О.В., Воловченко Т.А., Шокол Т.В. // *ХГС.* — 2002. — №3. — С. 350-359.
5. Воловенко Ю.М., Хіля О.В., Воловченко Т.А. В кн.: *Новые технологии получения и применения биологически активных веществ* // *Тез. докл. междунар. научно-практ. конф., Алушта, Крым, КНЦ, Симферополь.* — 2002 — С. 15-16.
6. Хіля О.В., Воловченко Т.А., Воловенко Ю.М., Туров А.В. // *Укр. хім. журн.* — 2003. — Т. 69, №7-8. — С. 55-60.
7. Хіля О.В., Воловченко Т.А., Туров А.В., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 2004. — №8. — С. 1226-1232.
8. Хіля О.В., Воловченко Т.А., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 2006. — №10. — С. 1520-1533.
9. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation. Vol. 2. VCH.* — Weinheim, 1994. — P. 741-784.
10. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev.5.1. 1998.*

Надійшла до редакції 24.09.2007 р.