



ХИМИЯ

УДК 547.856.1

СИНТЕЗ И ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ ГИДРОКСИФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗ[4,5]ИМИДАЗОЛО-1,2,3,4,5, 6-ГЕКСАГИДРО[1,2-а]ХИНАЗОЛИНОВ

М. А. Ивонин, А. Х. А. Аль Фахдави, В. В. Сорокин, А. П. Кривенько

Ивонин Максим Андреевич, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, ivonin.m@list.ru

Сорокин Виталий Викторович, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, sorokinvv@info.sgu.ru

Кривенько Адель Павловна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, krivenko@info.sgu.ru

Аль Фахдави Абдулхамид Хуссейн Абдуллах, магистрант Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Hameedalmudaris@yahoo.com

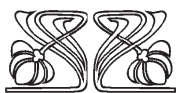
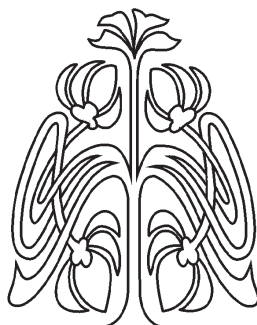
Трёхкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклогексанона и гидроксированных бензальдегидов протекает региоселективно с образованием новых потенциально биологически активных орто-фенилзамещенных гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хиназолинов, имеющих угловое сочленение колец и различное число и положение гидроксильных групп в фенильном заместителе. Особенностью орто-гидроксифенилзамещенного продукта является наличие внутримолекулярной водородной связи между пространственно сближенными NH и OH группами. Установлена вероятная стадийность процесса посредством встречного синтеза из альдимида и циклогексанона. Состав и строение продуктов подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ^1H спектров.

Ключевые слова: бензимидазолхиназолины, позиционные изомеры, ЯМР ^1H , ИК-спектроскопия.

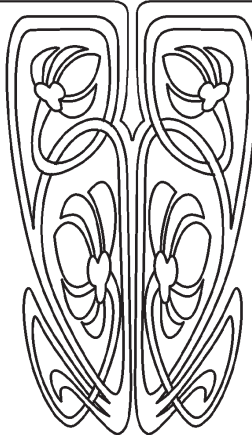
DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-4-8

Многочисленные лекарственные препараты, применяемые в медицине, содержат бензимидазольный, хиназолиновый и пиримидиновый фрагменты, входящие в состав барбитуратов 1,3,5-тригидрокси-пиримидина, обладающих снотворным, противосудорожным, наркотическим действием, витаминов группы В, коферментов и антибиотиков [1–4].

Синтез бензимидазолхиназолинов представлен в литературе [3, 5–8], но практически отсутствуют данные по построению систем, содержащих фенольные фрагменты, введение которых целесообразно для придания соединениям полезных свойств (дезинфицирующего, противогрибкового, для лечения заболеваний кожи, консервации лекарственных препаратов). Остаются открытыми вопросы путей синтеза данных соединений и изучения их фармакологической активности.



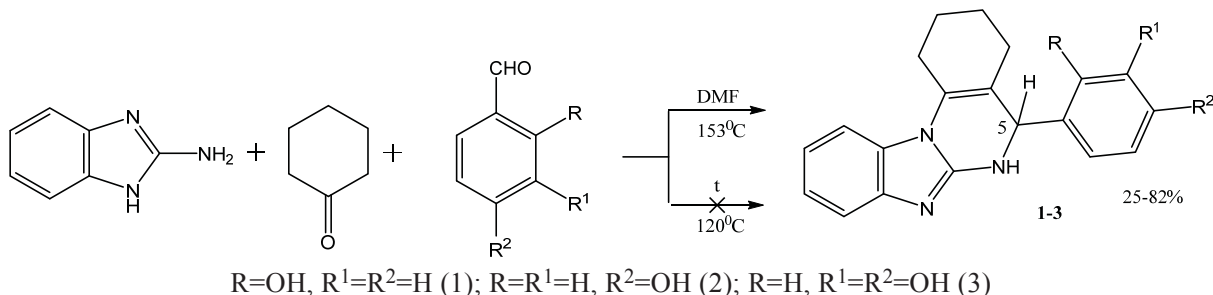
НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





С целью получения новых представителей ряда бензимидазолохиназолинов с различным числом и положением гидроксильных групп в альдегидной компоненте нами проведена трёхком-

понентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклогексанола и гидроксированных бензальдегидов – 3,4-дигидроксibenзальдегида, 2-гидроксibenзальдегида, 4-гидроксibenзальдегида.



При кипячении эквимольных соотношений реагентов в течение 3 часов в N,N-диметилформамиде получены ранее неизвестные гидроксифенилбенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолины **1–3**, выходы которых колеблются от 25 до 82%; харак-

теристики последних представлены в табл. 1. В отсутствие растворителя, даже при продолжительном нагреве (24 ч) при 120 °С, реакция не протекает и происходит осмоление реакционной смеси, вероятно, из-за высокой концентрации реагентов.

Таблица 1

Характеристики бензимидазологексагидрохиназолинов 1–3

Продукт реакции	T _{пл.} , °С	Найдено Вычислено, %			Выход, %
		С	Н	Н	
	191–193	<u>74,25</u> 75,69	<u>5,98</u> 6,03	<u>13,53</u> 13,24	82
	190–192	<u>75,35</u> 75,24	<u>5,66</u> 5,61	<u>13,84</u> 13,86	25
	193–195	<u>72,32</u> 72,07	<u>5,88</u> 5,71	<u>12,86</u> 12,61	55

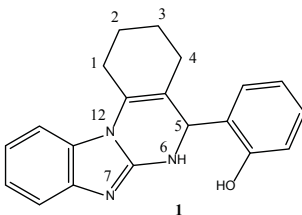
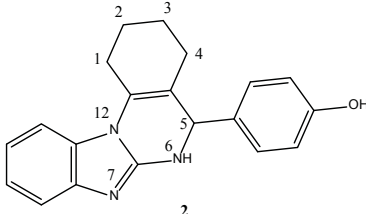
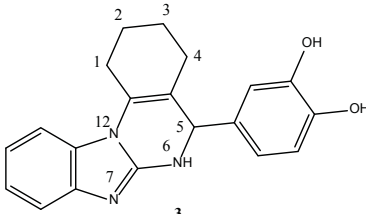
Состав и строение гидроксифенилзамещенных бенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов **1–3** подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ¹Н спектров. В ЯМР ¹Н спектрах имеются синглеты метиновых протонов Н⁵ (6.22–6.59 м.д.), NH протонов

(9.02–11.91 м.д), мультиплеты протонов алицикла (1.08–2.54 м.д.), бензольных колец (6.54–7.28 м.д.) и (7.10–8.18 м.д.), гидроксильных групп (8.16–10.29 м.д) (табл. 2). Положение двойной связи C_{4a}-C_{12a} подтверждается наличием синглета протона Н⁵.



Таблица 2

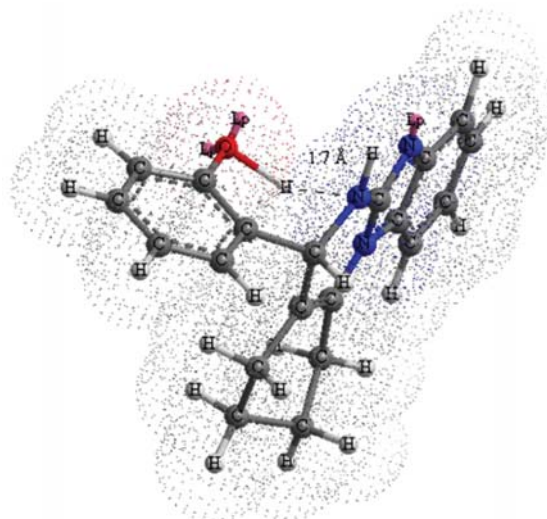
ЯМР ^1H спектры бензимидазологексагидрохиназолинов 1–3 (δ, м.д.)

№ соединения	NH (1H, c)	OH (1H, c)	H ⁵ (1H, c)	C ₆ H ₄ OH (4H, м)	C ₆ H ₄ (имидаз., 4H, м)	(CH ₂) ₄ (8H, м)
	11,91	10,29	6,24	7,40–7,69	7,12–6,87	2,54–1,89
	10,00	9,14	6,59	8,18–7,75	7,59–7,28	2,31–1,08
	9,02	9,18 8,16	6,22	7,48–7,10	6,92–6,54	2,23–1,10

Особенностью спектра соединения **1** является сдвиг сигнала протона NH в слабое поле (11.91 м.д.) по сравнению с продуктами **2,3** (9,02 и 10,00 м.д.), что можно объяснить наличием внутримолекулярной водородной связи между пространственно сближенными NH и OH группами. Вероятно, внутримолекулярная водородная связь обуславливает и наиболее высокий выход орто-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолина **1** (82%), поскольку способствует понижению растворимости этого продукта и выведению его из сферы реакции.

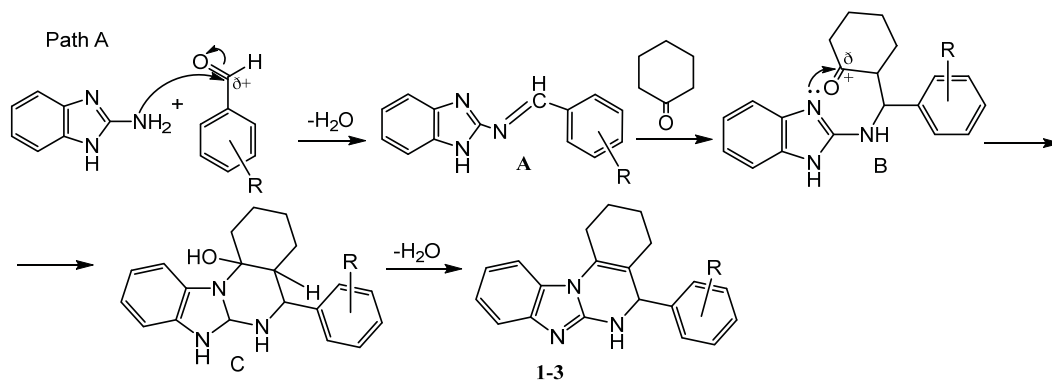
Подтверждением наличия ВВС (HN...HO) являются данные, полученные с помощью метода молекулярной механики (ММ2) для потенциальной энергии молекул **1–3**. Минимальной энергией обладает орто-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолин **1** (7.19 Ккал/моль), максимальной пара-гидроксифенилзамещенный аналог **2** (12.82 Ккал/моль). При оптимизации энергии молекулы **1** (ММ2 Minimize) наблюдается сближение атомов водорода гидроксильной группы и атома азота пиримидинового кольца (HN...HO) с межъядерным расстоянием 1.70 Å, что достаточно для образования водородной связи (рисунок).

Формирование бензимидазологексагидрохиназолинов **1–3** в соответствии с литературными



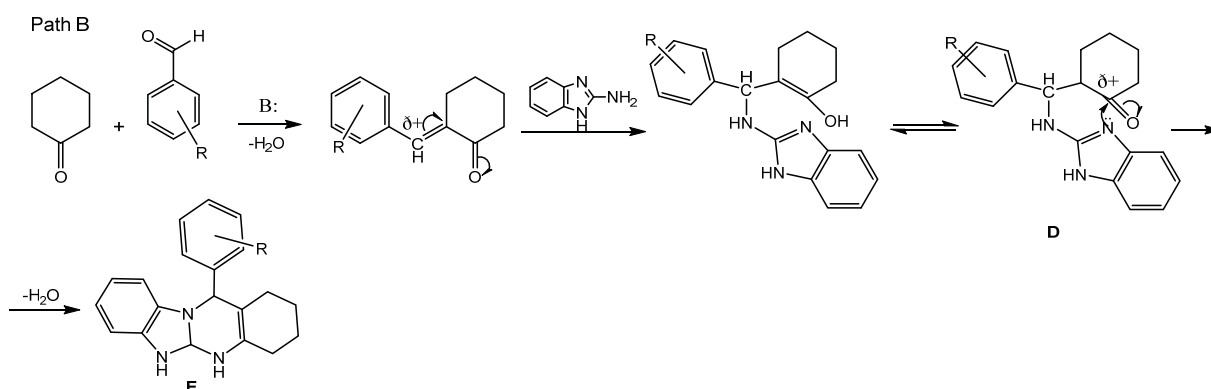
Оптимизированная геометрия орто-гидроксифенилбензимидазологексагидрохиназолина **1** (метод молекулярной механики ММ2)

ми данными для близких по строению тетразо-логексагидрохиназолинов [9] можно представить через первоначальное образование альдимида **A**, его последующую конденсацию с циклогексаном, азоциклизацию возникающего аминокетона **B** и дегидратацию (транс-элиминирование) интермедиата **C** (путь A):



Другой путь (путь В) реализуется лишь при последовательных двухкомпонентных реакциях и приводит к образованию линейно построенных бензимидазолохиназолинов [8] через первоначальную кротоновую конденсацию альдегида и циклогексанона, катализируемую основани-

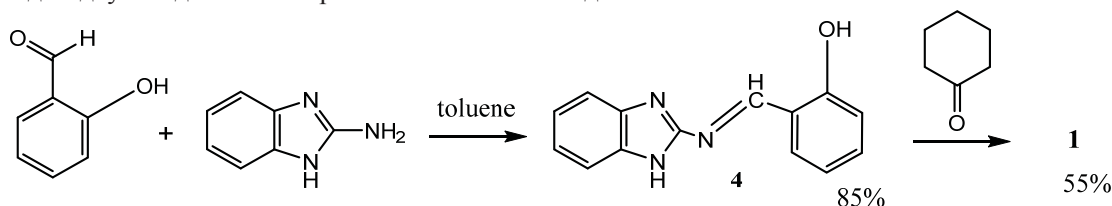
ем (исходным аминокетолом), с образованием α,β -непредельного кетона, его последующее взаимодействие с 2-аминобензимидазолом как 1,4-сопряженное присоединение и азиоциклизацию возникающего аминокетона **D** в линейный бензимидазолохиназолин **E**:



Возможность промежуточного образования продукта конденсации циклогексанона с аминокетолом мы исключаем из-за меньшей карбонильной активности циклогексанона по сравнению с альдегидом.

С целью установления стадийности нами проведён двухстадийный встречный синтез на

примере соединения **1** посредством взаимодействия предварительно синтезированного альдимины **4** (на основе салицилового альдегида и 2-аминобензимидазола) и циклогексанона. При этом был получен ожидаемый бензимидазологексагидрохиназолин **1** с выходом 55%:



Константы продукта полностью совпадают с таковыми для соединения **1**, полученного при трёхкомпонентной конденсации, что свидетельствует в пользу пути А. Полученные бензимидазологексагидрохиназолины **1–3** также имеют угловое сочленение колец, как и их аналоги, синтезированные нами ранее [10].

Таким образом, трёхкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола, циклогексанона и гидроксифенилзамещенных бензальдегидов явля-

ется удобным способом синтеза имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов, различающихся числом и положением гидроксильных групп в бензольном кольце.

Список литературы

1. Biggs-Houck J. E., Younai A., Shaw J. T. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010. № 14. P. 371–382.



- Arikkatt S. D., Mathew B. V., Joseph J., Chandran M., Bhat A. R., Krishnakumar K. Pyrimidine derivatives and its biological potential – a review // Intern. J. Org. Bioorg. Chem. 2014. № 4. P. 1–5.
- Lipson V. V., Desenko S. M., Shishkina S. V., Shirobokova M. G., Shishkin O. V., Orlov V. D. Cyclocondensation of 2-aminobenzimidazole with dimedone and its arylidene derivatives // Chem. of Heterocycl. Compounds. 2003. Vol. 39, iss. 8. P. 1041–1047.
- Grover G., Kini S. G. Synthesis and evaluation of new quinazolone derivatives of nalidixic acid as potential antibacterial and antifungal agents // Eur. J. of Med. Chem. 2006. Vol. 41, № 4. P. 256–262.
- Ravinder G.-P., Shuklachary K., Rajashaker B., Sudhakar B.-K. A simple, convenient one-pot synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazoloquinazolinone derivatives by using molecular iodine // Tetrahedron Lett. 2013. № 54. P. 2480–2483.
- Maleki A., Ghamari N. Three-component one-pot procedure for the synthesis benzimidazoloquinazolinone derivatives in the presence of chitosan-supported metal nanocomposite as a green and reusable catalyst // Conference: ECSOC-17. 2013. P. 1–9. DOI: 10.3390/ecsoc-17-a034.
- Petrova O. N., Zamigajlo L. L., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Lipson V. V. Multicomponent reaction of 2-aminobenzimidazole, arylglyoxals, and 1,3-cyclohexanedione // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51, № 4. P. 310–319.
- Wendelin W., Gößnitzer E., El Ella D. Synthesis and Structure Elucidation of Pyrimidobenzimidazoles and Fused Derivatives Dodecahydrobenzimidazo-[2,1-b]quinazolines and Decahydrobenzimidazo-[2,1-b]benzo[h]quinazolines // Monatshefte für Chemie. 2000. Bd. 131, № 4. S. 353–374.
- Василькова Н. О., Кривенько А. П. Трёхкомпонентный синтез орто-фенилзамещенных тетразолексагидрохиназолинов. Влияние орто-эффекта на соотношение позиционных изомеров // Международное научное издание SWorld : сб. науч. тр. Одесса, 2015. Т. 25, вып. 1. С. 4–7.
- Ивонин М. А., Дымолазова Д. К., Сорокин В. В., Кривенько А. П. Синтез орто-Р-фенилбензимидазолексагидрохиназолинов с угловым сочленением колец // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. Т. 16, вып. 4. С. 370–371.

Synthesis and Ways of Formation of Hydroxyphenyl Substituted Benz[4,5]imidazole-1,2,3,4,5,6-hexahydro[1,2-a]quinazolines

M. A. Ivonin, A. H. A. Al Fahdawi,
V. V. Sorokin, A. P. Kriven'ko

Maxim A. Ivonin, ORCID 0000-0003-1379-704X, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, ivonin.m@list.ru

Vitaliy V. Sorokin, ORCID 0000-0002-5861-3307, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, sorokinvv@info.sgu.ru

Adel' P. Kriven'ko, ORCID 0000-0003-3277-4556, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, krivenko@info.sgu.ru

Abdulhamid H. A. Al Fahdawi, ORCID 0000-0001-6114-0259, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, Hameedalmdaris@yahoo.com

To synthesize new potentially biologically active benzimidazoloquinazolines, a three-component condensation of 2-aminobenzimidazole, cyclohexanone and hydroxylated benzaldehydes was studied. The reaction proceeds regioselectively when the equimolar ratios of the reagents are boiled for 3 hours in N,N-dimethylformamide and is accompanied by the formation of ortho-phenyl substituted hexahydrobenz[4,5]imidazo [1,2-a]quinazolines having an angular articulation of the rings and a different number and position of hydroxyl groups in the phenyl substituent. The peculiarity of the ortho-hydroxyphenyl-substituted product is the presence of an intramolecular hydrogen bond between the spatially approximated NH and OH groups, which is confirmed by the shift of the proton NH signal to a weak field in the ¹H NMR spectrum and data obtained with the molecular mechanics method (MM2). The probable stadiality of the process is established by means of oncoming synthesis, the interaction of the previously synthesized aldimine (based on salicylaldehyde and 2-aminobenzimidazole) and cyclohexanone. The composition and structure of hydroxyphenyl-substituted benz[4,5]imidazo-1,2,3,4,5,6-hexahydro[1,2-a] quinazolines was confirmed by elemental analysis and NMR ¹H spectra in which there are singlets of methine protons H5 (6.22–6.59 ppm), NH protons (9.02–11.91 ppm), multiplets of alicyclic protons (1.08–2.54 ppm), benzene rings (6.54–7.28 ppm) and (7.10–8.18 ppm), hydroxyl groups (8.16–10.29 ppm).

Key words: benzimidazoquinazolines, positional isomers, MM2 method, NMR ¹H spectroscopy.

Образец для цитирования:

Ивонин М. А., Аль Фахдави А. Х. А., Сорокин В. В., Кривенько А. П. Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных бенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2018. Т. 18, вып. 1. С. 4–8. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-4-8.

Cite this article as:

Ivonin M. A., Al Fahdawi A. H. A., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. Synthesis and Ways of Formation of Hydroxyphenyl Substituted Benz[4,5]imidazole-1,2,3,4,5,6-hexahydro[1,2-a]quinazolines. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2018, vol. 18, iss. 1, pp. 4–8 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-4-8.