

СОЛИ КСАНТИЛИЯ, ТИОКСАНТИЛИЯ ИЛИ ТРОПИЛИЯ В РЕАКЦИЯХ С ИМИДАЗОЛОМ И БЕНЗИМИДАЗОЛОМ

© 2020 г. Л. П. Юнникова^{а, *}, Ю. Е. Лихарева^а, М. К. Исляйкин^б, Е. А. Данилова^{б, **}

^а ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова»,
614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская 23

*e-mail: yunnikova@yahoo.com

^б ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,
153000, Россия, г. Иваново, Шереметьевский пр. 7

**e-mail: danilova.helena@gmail.com

Поступила в редакцию 23 января 2020 г.

После доработки 31 января 2020 г.

Принята к публикации 02 февраля 2020 г.

Осуществлено взаимодействие солей ксантилия, тиоксантилия или тропилия с имидазолом или бензимидазолом. Получены продукты замещения атома водорода вторичной аминогруппы гетероциклов имидазола и бензимидазола на ксантилиевый, тиоксантилиевый или тропиливый фрагмент. Строение полученных соединений установлено на основании данных масс-спектрометрии, ЯМР ¹Н спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: имидазол, бензимидазол, соли ксантилия, тиоксантилия, тропилия.

DOI: 10.31857/S0514749220050158

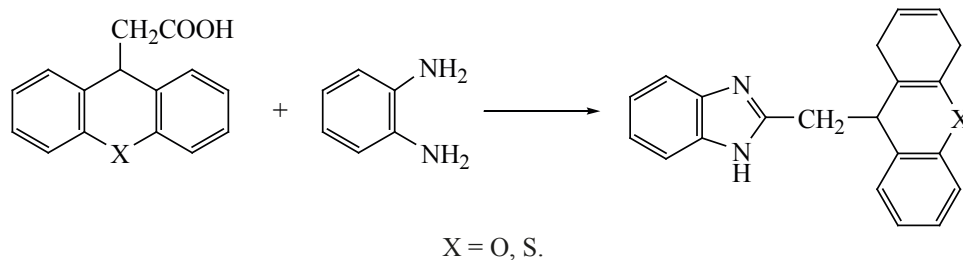
Имидазол и бензимидазол являются фрагментами многих биологически активных соединений. Так, имидазол входит в состав стероидов [1], применяется для лечения кожных заболеваний [2], проявляет противотуберкулезную активность [3]. Антигликирующая активность соединений с фрагментами имидазола и бензимидазола превосходит активность аминоксантилина [4]. Структурный фрагмент бензимидазола входит в состав витамина В₁₂ [5]. Методам синтеза бензимидазолов посвящен обзор [6], в котором показано, что реакции рециклизации позволяют успешно вводить в положение 2 этого соединения гетероциклический фрагмент.

Ранее [7] показано, что взаимодействие биологически активного 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-анилина с солями тропилия сопровождается образованием продуктов замещения водорода у атома азота первичной аминогруппы. Аналогично про-

текает реакция тропилирования 2-аминопиридина [8, 9]. Взаимодействие солей тропилия с 2-аминопиридином, имеющего два нуклеофильных центра: эндоциклический атом азота и атом азота аминогруппы, протекает селективно по экзоциклическому атому азота аминогруппы с образованием устойчивого продукта *N*-тропилирования, который не дегидрируется избытком соли тропилия, а тропиливый цикл не подвергается сужению, в отличие от аналогичной реакции тропилирования ароматических аминов [7].

К настоящему времени известна только одна реакция (схема 1) получения 2-[9*H*-(тио)ксантен-9-илметил]-1*H*-бензимидазола взаимодействием *орто*-фенилендиамина с 2-9*H*-(тио)ксантен-9-ил уксусной кислотой, однако в этом случае вторичная аминогруппа бензимидазольного гетероцикла остается незамещенной [10].

Схема 1.



В связи с этим представлялось интересным изучить взаимодействие солей ксантилия, тиоксантилия или тропилия с имидазолом или бензимидазолом для получения новых, потенциально биологически активных соединений, в которых атом водорода вторичной аминогруппы этих гетероциклов замещен на фрагменты дибензопирана, дибензотиопирана или 1,3,5-циклогептатриена.

В продолжение наших исследований [7–9] изучено взаимодействие имидазола с солями ксантилия, тиоксантилия или тропилия.

Установлено, что процессы ксантенилирования, тиоксантенилирования или тропилирования

имидазола **1** (схема 2) с участием солей ксантилия **2**, тиоксантилия **3** или тропилия **4** протекают как реакции замещения атома водорода вторичной аминогруппы имидазола на фрагменты ксантена, тиоксантена или 1,3,5-циклогептатриена через интермедиаты **5a**, **6a**, **7a**, с образованием *N*-(ксантен-9-ил)имидазола **5**, *N*-(тиоксантен-9-ил)имидазола **6** и *N*-(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)имидазола **7**.

Аналогично протекают реакции бензимидазола **8** с солями ксантилия **2**, тиоксантилия **3** или тропилия **4** через интермедиаты **9a**, **10a**, **11a**, с образованием продуктов *N*-(ксантен-9-ил)бензимидазола **9**, *N*-(тиоксантен-9-ил)бензимидазола **10**

Схема 2.

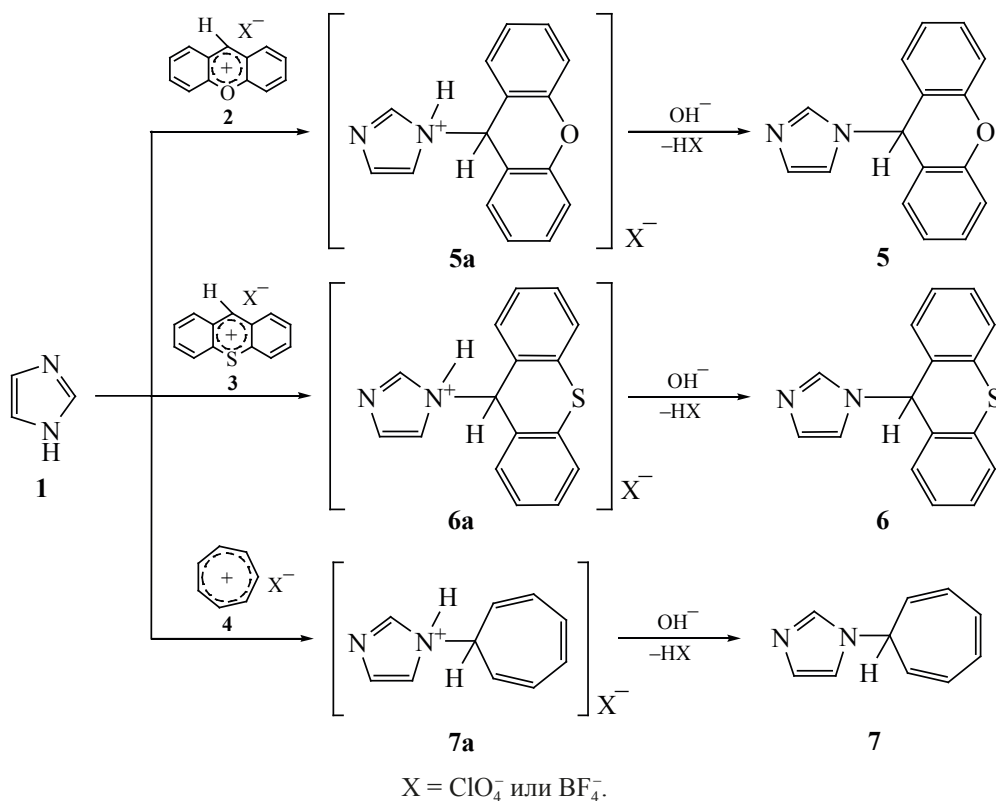
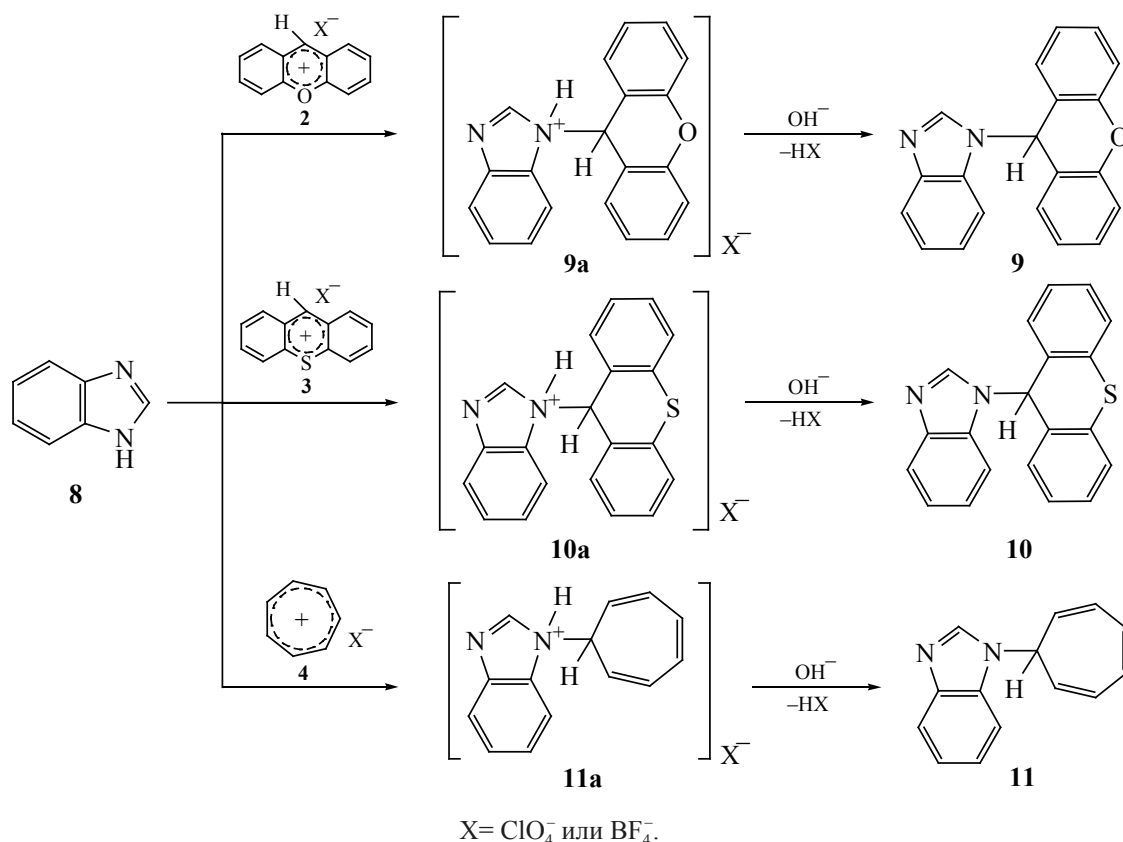


Схема 3.



или 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)бензимидазола **11** (схема 3).

Строение полученных соединений установлено на основании данных масс-спектрометрии, ЯМР¹H спектроскопии, рентгеноструктурного анализа (для соединений **5** и **10**).

Соединение **5** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Ксантеновый и имидазольный циклы плоские в пределах 0.04 и 0.01 Å соответственно. Диэдральный угол между плоскостями гетероциклов 87.3°. Кратные связи в имидазольном цикле делокализованы лишь частично. Так, сохраняется заметное различие между длинами двойной C¹⁴=N² 1.301(2) Å и одинарной C¹⁶-N² 1.371(2) Å связей. В кристалле присутствуют укороченные контакты C¹⁴-H¹⁴...N² и C¹⁵-H¹⁵...O¹, которые могут являться слабыми водородными связями (рис. 1).

Соединение **10** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе мо-

ноклинной сингонии. Бензимидазольный цикл плоский в пределах 0.04 Å. Тиопирановый цикл принимает конформацию «ванна»: атомы S¹ и C⁷ выходят из плоскости C¹C⁶C⁸C⁹ на 0.51 и 0.53 Å соответственно. В результате тиоксантеновый фрагмент в целом представляет собой «лист», согнутый по линии S¹...C⁷. Бензимидазольный заместитель расположен в «псевдоаксиальной» позиции. Значимые укороченные контакты в кристалле отсутствуют (рис. 2).

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 1979525 (**5**) и CCDC 1979526 (**10**) и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AVANCE III HD (400 МГц) в растворе CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры получены на приборе Agilent Technologies 6890N/5975B, колонка HP-5ms (30 мм×0.25 мм, 0.25 мкм),

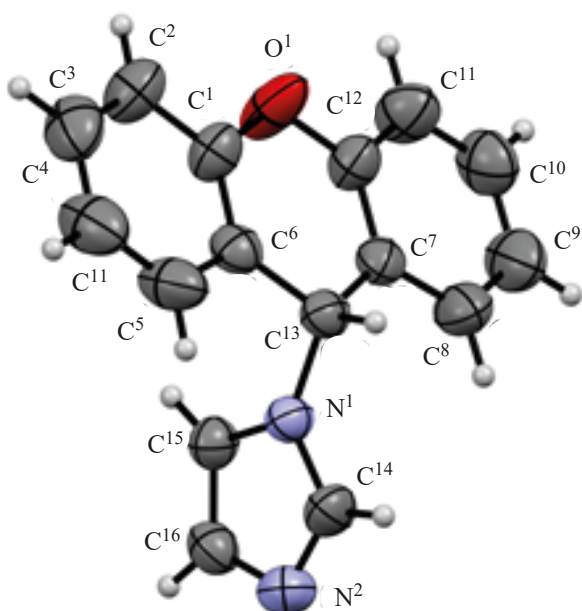


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

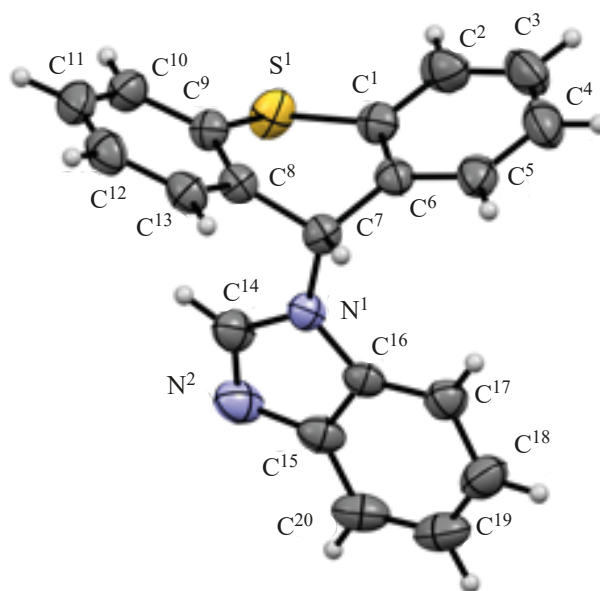


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **10** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

газ носитель – гелий, ионизация электронным ударом 70 эВ, температура термостата колонки 100°C. Температура испарителя – 260, 270°C.

Рентгеноструктурное исследование соединений **5 и **10**.** Рентгеноструктурный анализ произведен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [11]. Структуры расшифрованы с помощью программ SHELXS [12] для соединения **5**, или Superflip [13] для соединения **10** и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [14] с графическим интерфейсом WinGX [15] для соединения **5** или OLEX2 [16] для соединения **10**. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника.

Соединение **5.** Моноклинная сингония, пространственная группа P21/c, C₁₆H₁₂N₂O, M 248.28, a 9.644(3), b 7.852(2), c 16.981(5) Å, β 100.39(3)°, V 1264.8(6) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.304 г/см³; μ 0.083 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0578 [для 1918 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1629 (для всех 2982 независимых отражений), S 1.049.

Соединение **10.** Моноклинная сингония, пространственная группа C2, C₂₀H₁₄N₂S, M 314.39, a 19.713(8), b 5.7822(12), c 17.200(7) Å, β 127.56(6)°, V 1554.1(14) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.344 г/см³; μ 0.208 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0425 [для 2576 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1144 (для всех 2824 независимых отражений), S 1.068.

N-(Ксантен-9-ил)имидазол (5**).** К раствору 0.096 г (1.3 ммоль) имидазола в 5 мл метилена хлористого добавили 0.17 г (0.65 ммоль) тетрафторбората ксантилия при перемешивании и комнатной температуре. После удаления растворителя кристаллическую массу нейтрализовали 10%-ным раствором аммиака до pH 7, оставили до кристаллизации. Выход 0.13 г (83%), белые кристаллы с т.пл. 165–167°C (гексан–бензол, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.д.: 6.48 с (1H, C^{9'}), 7.01–6.77 м (3H, C², C⁴, C⁵), 7.16–7.05 м (4H, C^{1'}, C^{2'}, C^{7'}, C^{8'}), 7.29–7.25 м (2H, C^{3'}, C^{6'}), 7.38–7.32 м (2H, C^{4'}, C^{5'}). Масс-спектр, m/z : 249.1023 [$M + H$]⁺. C₁₆H₁₃N₂O. 249.1022 [C₁₆H₁₃N₂O]⁺.

N-(Тиоксантен-9-ил)имидазол (6**).** К 0.12 г (1.8 ммоль) имидазола в 4 мл ТГФ добавили 0.27 г (0.9 ммоль) свежеприготовленного перхлората тиоксантилия при комнатной температуре и перемешивании до полного растворения. Через 2 ч нейтрализовали 10%-ным раствором аммиака до

pH 7, оставили до кристаллизации. Выход 0.11 г (50%), бесцветные кристаллы, т.пл. 133–135°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 6.87 с (1H), 6.98 с (1H), 7.36–7.15 м (2H), 7.47–7.38 м (4H), 7.59–7.53 м (2H), 7.83–7.75 м (2H). Масс-спектр, m/z : 265.0794 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$. 265.0791 $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}]^+$.

***N*-(1,3,5-Циклогептатриен-7-ил)имидазол (7)**. К 0.28 г (1.5 ммоль) тетрафторбората тропилия в 3 мл воды добавили 0.21 г (3 ммоль) имидазола при перемешивании и комнатной температуре. Через 2 ч нейтрализовали 10%-ным раствором аммиака до pH 7, оставили до кристаллизации. Выход 0.20 г (80.6%), т.пл. 45–46°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 3.05 т (1H, C^7 , J 14.8 Гц), 4.22 т (2H, C^1 , C^6 , J 11.5 Гц), 5.56–5.37 м (2H, C^2 , C^5), 6.33–6.27 м (2H, C^4 , C^3), 6.76 т (1H, C^3 , J 4.0 Гц), 7.10 д (1H, C^2 , J 17.2 Гц), 7.60 с (1H, C^1). Масс-спектр, m/z : 159.0917 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$. 159.0910 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2]$.

***N*-(Ксантен-9-ил)бензимидазол (9)**. К 0.28 г (2 ммоль) бензимидазола в 7 мл ТГФ добавили 0.32 г (1 ммоль) тетрафторбората ксантилия при перемешивании и комнатной температуре. Через 2 ч нейтрализовали 10%-ным раствором аммиака до pH 7, оставили до кристаллизации. Выход 0.25 г (66%), белое порошкообразное вещество, т.пл. 156–158°C (растворитель). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 6.79 с (1H, C^6), 7.04–6.93 м (4H, C^9 – C^{12}), 7.11 д (2H, C^8 , C^{13} , J 8.0 Гц), 7.21–7.18 м (2H, C^{14} , C^{17}), 7.24–7.33 м (3H, C^2 – C^4), 7.65 д (1H, C^5 , J 8.4 Гц), 8.05 с (1H, C^1). Масс-спектр, m/z : 299.1178 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$. 299.1179 $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$.

***N*-(Тиоксантен-9-ил)бензимидазол (10)**. К 0.38 г (3.2 ммоль) бензимидазола в 5 мл ТГФ добавили 0.48 г (1.6 ммоль) свежеприготовленного перхлората тиоксантилия при перемешивании и комнатной температуре. Через 2 ч нейтрализовали 10%-ным раствором аммиака до pH 7, оставили до кристаллизации. Выход 0.47 г (94%), белые кристаллы, т.пл. 138–140°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.д.: 7.35–7.20 м (5H, C^9 , C^7 , C^8 , C^{11} , C^2), 7.43–7.36 м (4H, C^5 , C^6 , C^6 , C^3), 7.65–7.54 м (4H, C^4 , C^7 , C^5 , C^4) 8.06 с (1H, C^2). Масс-спектр, m/z : 315.0950 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$. 315.0951 $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}]^+$.

4-(7-Циклогепта-1,3,5-триенил)бензимидазол (11). К 0.20 г (1.1 ммоль) тетрафторбората тропилия в 7 мл воды добавили 0.265 г (2.2 ммоль) бензимидазола при перемешивании и комнатной температуре. Через 2 ч нейтрализовали 10%-ным раствором аммиака до pH 7, оставили до кристаллизации. Выход 0.20 г (85%), белое вещество, т.пл. 86–88°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.д.: 4.54 т (1H, C^7 , J 15.4 Гц), 5.71 к (2H, C^6 , C^1 , J 20.0 Гц), 6.33–6.38 м (2H, C^2 , C^5), 6.80 т (2H, C^3 , C^4 , J 8.0 Гц), 7.31–7.27 м (2H, C^3 , C^4), 7.78–7.83 м (1H, C^2), 7.46–7.43 м (1H, C^5), 7.99 с (1H, C^1). Масс-спектр, m/z : 209.1070 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$. 209.1073 $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-03-00888.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стулов С.В., Мишарин А.Ю. *XTC*. **2012**, *48*, 1536–1582. [Stulov S.V., Misharin A.Yu. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *48*, 1431–1472.] doi 10.1007/s10593-013-1158-8
2. Соколова Т.В., Росель К. *Клиническая дерматология и венерология*. **2018**, *17*, 17–26. doi 10.17116/klinderma201817217-26
3. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И., Лозинский М.О., Блюм Я.Б. *Ж. Орг. Фарм. хим.* **2011**, *9*, 3–14.
4. Анисимова В.А., Жуковская О.Н., Спасов А.А., Кузнецова В.А., Косолапов В.А., Яковлев Д.С., Соловьева О.А., Сороцкий Д.В., Бригадирова А.А., Воробьев Е.С. *Хим.-фарм. ж.* **2015**, *49*, 11–14. doi 10.30906/0023-1134-2015-49-10-11-14
5. Wang X., Wei L., Kotra L.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1780–1787. doi 10.1016/j.bmc.2006.11.036
6. Маметов В.А., Муртазина А.М. *Усп. хим.* **2011**, *80*, 419–442.
7. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2015**, *49*, 33–35. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., E'senbaeva V.V. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 243–245.] doi 10.1007/s11094-015-1263-3
8. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Акентьева Т.А. *ЖОХ*. **2017**, *87*, 333–335. [Yunnikova, L.P., Likhare-

- va, Y.E., Akent'eva, T.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 347–349. doi 10.1134/S1070363217020323
9. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Эсенбаева В.В. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 1462–1466. [Yunnikova, L.P., Likhareva, Y.E., Esenbaeva, V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1927–1930.] doi 10.1134/S1070363219090305
10. Ichizo Okabayashi, Hidetoshi Fujiwara. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1401–1402.
11. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
12. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
13. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238
14. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
15. Farrugia L.J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111
16. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Salts of Xanthylium, Thioxanthylium, or Tropilium in Reactions with Imidazole and Benzimidazole

L. P. Yunnikova^{a, *}, Yu. E. Likhareva^a, M. K. Islyaykin^b, E. A. Danilova^{b, **}

^a Perm State Agro-technological University named after Academician D.N. Pryanishnikov, 614990, Russia, Perm, ul. Petropavlovskaya 23
*e-mail: yunnikova@yahoo.com

^b Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153000, Russia, Ivanovo, Sheremet'yevskii pr. 7
**e-mail: danilova.helena@gmail.com

Received January 23, 2020; revised January 31, 2020; accepted February 2, 2020

The salts of xanthylium, thioxanthylium or tropilium were reacted with imidazole or benzimidazole. The products of substitution of the hydrogen atom of the secondary amino group of the imidazole and benzimidazole heterocycles with a xanthylium, thioxanthylium, or tropilium fragment are obtained. The structure of the obtained compounds was established on the basis of mass spectrometry, NMR ¹H spectroscopy, and X-ray diffraction analysis.

Keywords: imidazole, benzimidazole, xanthylium salts, thioxanthylium salts, tropilium salts