

Ю. М. Воловенко

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-АМИНО-2-(2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ)- Δ^2 -ПИРРОЛИЗИДИН-1-ОНА

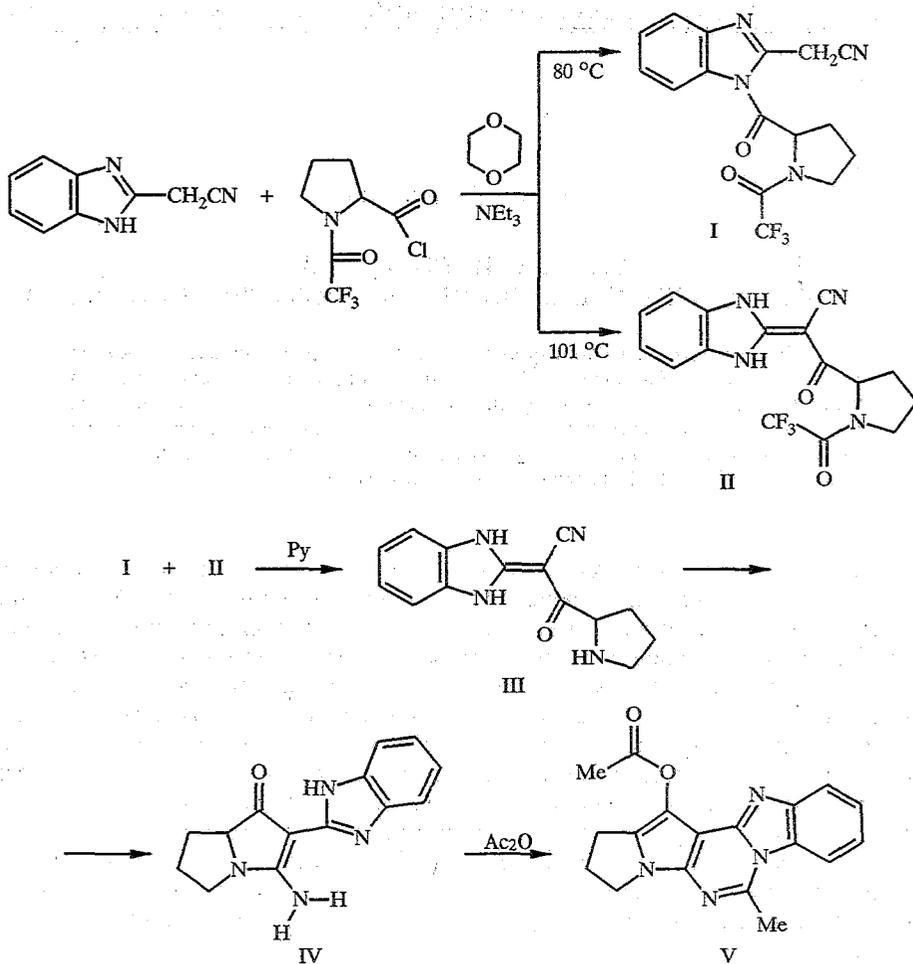
2-Бензимидазолилацетонитрил ацилируется хлорангидридом N-трифторацетилпролина с образованием N- и C-ацилпроизводных. Снятие трифторацетильной защиты у последнего сопровождается циклизацией с образованием 3-амино-2-(2-бензимидазолил)- Δ^2 -пирролизидин-1-она, при исчерпывающем ацилировании которого получено производное новой гетероциклической системы пирролизино[3',2':5,6]пиримидо[3,4-a]бензимидазола.

Поскольку ядро пирролизидина входит в состав некоторых алкалоидов [1], синтетические производные этой гетероциклической системы представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения. Одним из подходов к синтезу пирролизидинов является ацилирование 2-азагетарилацетонитрилов хлорангидридами N-защищенных аминокислот с последующим снятием защиты, что сопровождается циклизацией [2]. Интересно было изучить поведение в данной реакции 2-бензимидазолил-ацетонитрила, имеющего несколько реакционных центров и способного ацилироваться как по атому азота гетероцикла [3], так и по метиленовой группе [3—5], в зависимости от условий проведения реакции.

Установлено, что при взаимодействии 2-бензимидазолилацетонитрила с хлорангидридом N-трифторацетилпролина в диоксане в присутствии триэтиламина при 80 °С в течение 1 ч образуется смесь N-ацил- (I) и C-ацилпроизводных II.

N-Ацилпроизводное I было выделено из смеси в чистом виде перекристаллизацией из нитрометана. В ИК спектре этого соединения присутствуют интенсивные полосы поглощения при 1690 и 1725 см^{-1} , соответствующие трифторацетильной и карбонильной группам, а полоса поглощения несопряженной нитрильной группы не проявляется. Протоны метиленовой группы CH_2CN являются магнитно-неэквивалентными и проявляются в спектре ПМР в виде двухпротонного дублета при 4,35 м. д. При длительном кипячении смеси изомеров в нитрометане происходит переацилирование и образуется термодинамически более выгодное C-ацилпроизводное II. В ИК спектре этого соединения отмечается полоса поглощения трифторацетильной группы при 1690 и появляется интенсивная полоса при 2200 см^{-1} , характерная для сопряженной цианогруппы.

Такое же превращение наблюдается при кипячении смеси соединений I и II в других растворителях — пропаноле, толуоле, ксилоле. При кипячении данной смеси в пиридине вместо ожидаемого α -(N-трифторацетилпролил)- α -(бензимидазолиден-2-ил)ацетонитрила (II) было выделено соединение III, которое, по данным элементного анализа и спектральным свойствам, не соответствовало продукту II. В ИК спектре соединения III наблюдаются полосы поглощения, отвечающие сопряженным нитрильной и карбонильной группам при 2210 и 1630 соответственно, но отсутствует полоса карбонила трифторацетильной группы (1690 см^{-1}). В области 3250...3100 см^{-1} имеется сильно уширенная полоса, характерная для хелатных связей. Очевидно, в присутствии основания (пиридин) наряду с переацилированием происходит снятие трифторацетильной защиты, в результате чего и образуется α -пролил- α -бензимидазолиден-2-ил)ацетонитрил III.



Данные УФ спектров позволяют легко отличить N-ацил- (I) от C-ацилпроизводных (II и III). УФ спектр соединения I характеризуется двумя малоинтенсивными максимумами при 204 ($\lg \epsilon = 3,2$) и 243 нм ($\lg \epsilon = 3,1$). При переходе к спектрам соединений II и III наблюдается значительный батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения и увеличение ее интенсивности: $\lambda_{\max} = 325$ ($\lg \epsilon = 4,57$) для ацетонитрила II и $\lambda_{\max} = 322$ нм ($\lg \epsilon = 4,56$) для ацетонитрила III, что обусловлено эффективным сопряжением в этих молекулах.

Соединения I, II и III сильно различаются также по температуре плавления: 195 °С, 282 °С и выше 330 °С соответственно. Проведение реакции при более высокой температуре (кипячение в диоксане, 101,5 °С) в течение 1 ч приводит только к ацетонитрилу II.

При кипячении соединения II в *n*-пропанол в присутствии 1,2-диаминопропана из реакционной смеси выпадает продукт IV, в ИК спектре которого отсутствует полоса поглощения нитрильной группы, но наблюдаются интенсивные полосы валентных колебаний первичной аминогруппы в области 3300...3100 и менее интенсивные полосы валентных колебаний C—H насыщенного фрагмента молекулы при 2980...2870, а также полоса поглощения при 1610 см⁻¹, которую можно отнести к колебаниям аминovinилкетонного фрагмента. В спектре ПМР (в CDCl₃) наряду с сигналами алифатических протонов пирролизидина в области 1,67...4,10 и ароматических протонов бензимидазола (7,15...7,30) присутствуют слабо-польные однопротонный синглет группы N—H бензимидазола (10,56) и двухпротонный синглет аминогруппы (7,49 м. д.).

Данные ИК и ПМР спектров позволяют утверждать, что при снятии защиты аминогруппы в данных условиях образующийся на первой стадии дезацелированный продукт III за счет присоединения группы N—H по тройной связи нитрильной группы превращается в 3-амино-2-(2-бензимидазолил)- Δ^2 -пирролизидин-1-он (IV). Катализ основанием, несомненно, способствует циклизации.

Ацилирование пирролизидина IV уксусным ангидридом идет как по аминогруппе, так и по оксигруппе таутомерной енольной формы, однако не останавливается на стадии диацетильного производного, а сопровождается дегидратацией и замыканием пиримидинового цикла, что приводит к образованию новой гетероциклической системы пирролизидино[3',2':5,6]пиримидо[3,4-а]бензимидазола V. В ИК спектре соединения V присутствуют две сильные полосы при 1740 (CH₃CO) и 1640 см⁻¹ (C=N). Валентные колебания связей C—H насыщенного фрагмента молекулы наблюдаются в области 2930...2840, а выше 3050 см⁻¹ поглощение отсутствует. В спектре ПМР характерны два трехпротонных синглета ацетильной группы при 2,60 и метильной группы в пиримидиновом фрагменте при 3,51 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam SP 3-300 в таблетках KBr. УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord UV-vis в метаноле. Спектры ПМР записаны в CDCl₃, DMSO-D₆ и CF₃CO₂D на приборе Bruker WP-100 SY.

Ацилирование 2-бензимидазолилацетонитрила хлорангидридом N-трифторацетилпролина. К раствору 1,57 г (0,01 моль) 2-бензимидазолилацетонитрила и 2 мл (0,015 моль) триэтиламина в 20 мл диоксана добавляют раствор 0,011 моль хлорангидрида N-трифторацетилпролина в 10 мл диоксана. Смесь нагревают 1 ч при 80 °С. Растворитель упаривают в вакууме. Сухой остаток обрабатывают водой и отфильтровывают осадок. Выход 2,95 г (84%) смеси изомеров I и II.

1-(N-Трифторацетилпролил)-2-бензимидазолилацетонитрил (I) получают при перекристаллизации смеси изомеров I и II из нитрометана. T_{пл} 195 °С (из нитрометана). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,38 (1H, м, C—H); 2,2...2,65 (3H, м, CH₂ + CH); 3,8...4,2 (2H, м, CH₂); 4,35 (2H, д, CH₂—CN); 5,51 (1H, д, д, C—H); 7,4...7,96 (2H, м, 5-H + 6-H аром.); 7,65 (1H, д, д, 4-H аром.); 7,90 м. д. (1H, д, д, 7-H аром.). Найдено, %: N 16,2. C₁₆H₁₃F₃N₄O₂. Вычислено, %: N 16,0.

α -(N-Трифторацетилпролил)- α -(бензимидазолиден-2-ил)ацетонитрил (II) получен двумя путями. А. При длительном кипячении 0,35 г (1 ммоль) смеси изомеров I и II в нитрометане. Выход 0,13 г (37%). T_{пл} 282 °С (из нитрометана). Найдено, %: N 16,2. C₁₆H₁₃F₃N₄O₂. Вычислено, %: N 16,0.

Б. При проведении реакции 2-бензимидазолилацетонитрила с N-трифторацетилпролином в кипящем диоксане (101 °С) в течение 1 ч. Выход 81%. Спектр ПМР (DMSO-D₆): 1,98 (2H, м, CH₂); 2,2...2,98 (м, CH₂ и DMSO); 3,75 (2H, м, CH₂); 4,96 (1H, д, д, CH); 7,2...7,7 (4H, м, аром.); 12,96 (1H, уш. с, NH); 13,37 м. д. (1H, уш. с, NH или OH).

α -Пролил- α -(бензимидазолиден-2-ил)ацетонитрил (III) получают кипячением смеси соединений I и II в пиридине в течение 16 ч. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают осадок. T_{пл} > 330 °С (из нитрометана). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 2,0...2,8 (CH₂ и DMSO); 3,73 (2H, м, CH₂); 4,76 (1H, м, CH); 7,34...7,56 (6H, м, 4 аром. и 2 NH); 13,33 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: N 22,2. C₁₄H₁₄N₄O. Вычислено, %: N 22,0.

3-Амино-2-(2-бензимидазолил)- Δ^2 -пирролизидин-1-он (IV). К раствору 0,7 г (2 ммоль) нитрила II в 10 мл пропанола добавляют 0,7 мл (8 ммоль) 1,2-диаминопропана. Смесь кипятят 12 ч, охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, маточник упаривают, обрабатывают водой, отфильтровывают осадок. Выход 0,38 г (76%). T_{пл} 261 °С (из пропанола). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,67 (1H, м, CH); 2,27 (3H, м, CH₂ + C—H); 3,34 (2H, м, CH₂); 4,10 (1H, м, CH); 7,15...7,30 (4H, м, аром.); 7,49 (2H, уш. с, NH₂); 10,56 м. д. (1H, уш. с, N—H). УФ спектр, λ_{\max} (lg ϵ): 206 (4,39), 304 нм (4,47). Найдено, %: C 66,0; H 5,6; N 22,2. C₁₄H₁₄N₄O. Вычислено, %: C 66,1; H 5,5; N 22,0.

9H-13-Ацетокси-7-метил-10,11-дигидро-12-пирролизидино[3',2':5,6]пиримидо[3,4-а]бензимидазол (V). Кипятят 0,14 г (0,55 ммоль) пирролизидинона IV в 2 мл уксусного ангидрида

90 мин. Смесь охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают его водой. Выход 0,1 г (57%).
 $T_{пл}$ 241 °С (из уксусного ангидрида). Спектр ПМР (CF_3CO_2D): 2,60 (3H, с, CH_3CO); 2,88 (2H, м, CH_2); 3,24 (2H, м, CH_2); 3,51 (3H, с, CH_3 в цикле); 4,51 (2H, м, CH_2-N); 7,89 (3H, м, аром.); 8,43 м. д. (1H, д. д, 5-H аром.).

Эта работа спонсировалась грантом APU 063016 Международной Соросовской программы поддержки образования в области точных наук в Украине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hall G., Sugden J. K., Waghela M. B. // *Synthesis*. — 1987. — N 1. — P. 10.
2. Воловенко Ю. М., Шокол Т. В., Бабичев Ф. С. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1986. — № 2. — С. 35.
3. Воловенко Ю. М., Кутров Г. П., Сидоренко В. В., Бабичев Ф. С. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1983. — № 10. — С. 38.
4. Бабичев Ф. С., Воловенко Ю. М. // Укр. хим. ж. — 1977. — Т. 43. — С. 41.
5. Milczarska B., Sawlewicz J. // *Acta Pol. Pharm.* — 1980. — Vol. 37. — P. 269.

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252601

Поступило в редакцию 20.12.96