

К. В. Швиденко*, К. Г. Назаренко, Т. И. Швиденко^а, А. А. Толмачев^б

РЕАКЦИИ РЕЦИКЛИЗАЦИИ С УЧАСТИЕМ
2-(1-БЕНЗОИЛПИРРОЛИДИН-2-ИЛИДЕН)МАЛОНОНИТРИЛА

Ацилирование пирролидин-2-илиденмалононитрила с хлористым бензоилом приводит к образованию 2-(1-бензоилпирролидин-2-илиден)малононитрила. Полученный продукт был использован как исходное соединение в синтезе γ -аминопропилпиразолов и пиримидинов.

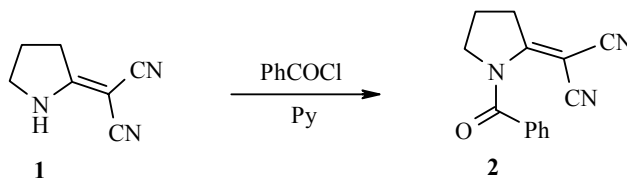
Ключевые слова: ω -аминоалкилгетероциклы, биснуклеофилы, циклические енамины, рециклизация.

В последнее время большое количество работ посвящено гетероциклам, содержащим ω -аминоалкильный фрагмент [1]. Эти соединения применяются в качестве полупродуктов для синтеза лекарственных препаратов, пестицидов, ингибиторов коррозии, а также могут быть использованы как перспективные билдинг-блоки [2–5].

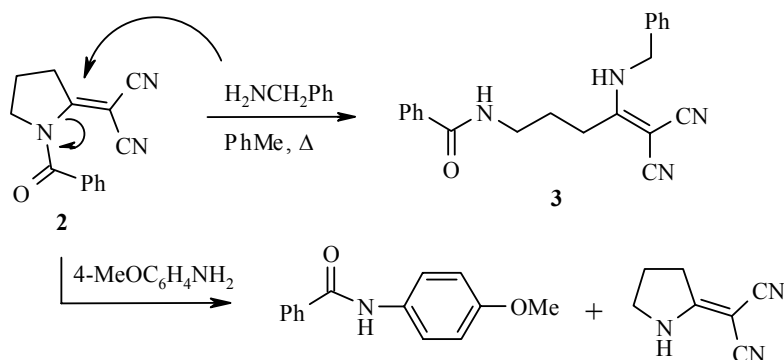
Одним из подходов к построению соединений подобного рода является использование реакций рециклизации насыщенных циклов лактамов, лактимных эфиров, циклических амидинов и енаминов под действием нуклеофильных агентов [1]. Существенным ограничением данного метода является то, что размыкание цикла в исходных соединениях часто происходит под действием сильных нуклеофильных реагентов и в достаточно жестких условиях. Так, рециклизация пирролидин-2-илиденмалононитрила (**1**) в γ -аминопропилпиразол легко происходит при непродолжительном кипячении исходного соединения в избытке 60% гидразингидрата [6]. В то же время авторы отмечают, что в более мягких условиях – кипячение соединения **1** в спиртовом растворе – аналогичное размыкание насыщенного цикла не наблюдалось. Сведения о реакциях циклического енамина **1** с другими нуклеофильными агентами в литературе отсутствуют.

Известно, что введение электроноакцепторной группы к атому азота в гетероцикле увеличивает электрофильность смежного атома углерода, а последующая нуклеофильная атака по этому положению может приводить к размыканию и/или рециклизации исходных соединений с образованием линейных структур или циклических продуктов [7–9]. Ранее мы показали, что ацилирование 2-(нитрометилена)азепана хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии водной щелочи сопровождается размыканием насыщенного цикла с образованием производных 7-амино-1-нитрогептан-2-она [10]. Продолжая исследования в этой области, мы попытались использовать аналогичный подход и для синтеза γ -аминопропилгетероциклов на основе енамина **1**.

При действии на соединение **1** хлористого бензоила в пиридине нами был получен 2-(1-бензоилпирролидин-2-илиден)малонитрил **2**. Это соединение было выбрано в качестве модельного и исследовано его взаимодействие с рядом нуклеофильных и биснуклеофильных агентов.

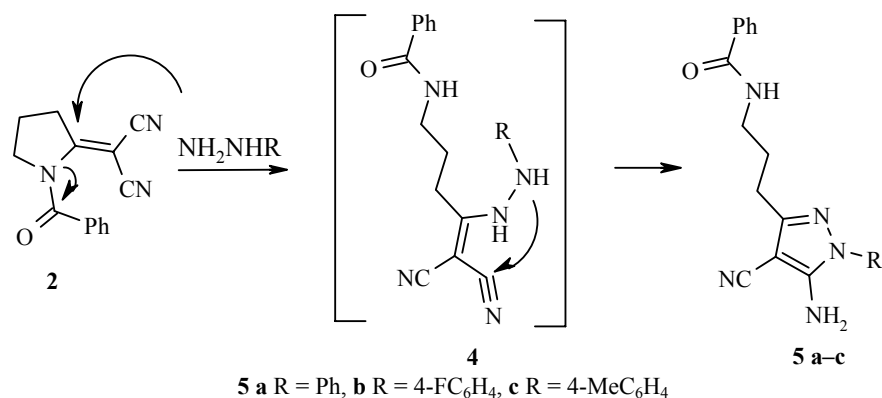


Как и ожидалось, электрофильные свойства бензоилпроизводного **2** выражены гораздо сильнее, чем у енамина **1**. Так, соединение **2** гладко взаимодействует с бензиламином в кипящем толуоле (1 ч), образуя N-(4-бензиламино-5,5-дицианопент-4-енил)бензамид **3**. Нуклеофильная атака в этом случае осуществляется по α -углероду енамина и сопровождается размыканием насыщенного цикла. Реакция бензоиленамина **2** с *n*-анилидином требует более продолжительного кипячения (5 ч), а нуклеофильная атака в данном случае направлена по бензоиламиногруппе. В этом случае происходит дезацилирование соединения **2** с регенерацией исходного енамина **1** и образованием 4-метоксибензанилида. Соединение **1** в указанных условиях с аминами не взаимодействует.

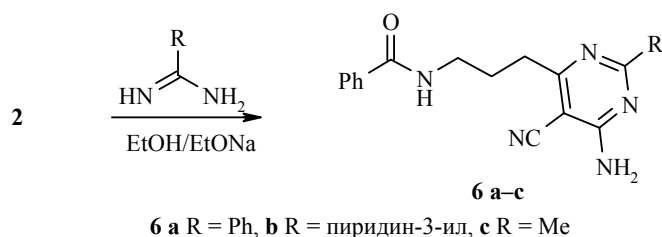


N-Бензоилпроизводное **2** было использовано нами в качестве 1,3-бис-электрофила (C-2 и CN) в реакциях с 1,2- и 1,3-биснуклеофильными реагентами для получения γ -аминопропилгетероциклов. Было найдено, что реакция **2** с арилгидразинами приводит к образованию N-[3-(5-амино-1-арил-4-циано-1H-пиразол-3-ил)пропил]бензамидов **5**, содержащих бензоиламинопропильный фрагмент. Реакция легко осуществима при нагревании исходных соединений в пиридине.

Очевидно, как и в случае реакции соединения **1** с бензиламином, первичная нуклеофильная атака направлена по α -положению енамина, что приводит к размыканию насыщенного цикла и образованию линейного интермедиата **4**. Дальнейшая внутримолекулярная нуклеофильная атака атомом азота гидразинового фрагмента по нитрильной группе приводит к замыканию пиразольного цикла и образованию соединений **5**.



Реакцию с 1,3-биснуклеофильными реагентами – алкил- и ариламидами – проводили в стандартных условиях: кипячение в спирте в присутствии этилата натрия. Как и в предыдущем случае, образование гетероциклического ядра сопровождается размыканием насыщенного цикла исходного соединения. При этом N-[3-(2-R-6-амино-5-цианопиримидин-4-ил)-пропил]бензамиды **6** были получены с умеренными выходами.



Строение полученных аминопропильных продуктов **3**, **5** и **6** доказано на основе спектров ЯМР ¹H, а также подтверждается данными элементного анализа. Необходимо отметить, что в спектрах ЯМР ¹H этих соединений сигналы протонов метиленовой группы, смежной с атомом азота амидной группы, как и в случае 7-амино-1-нитрогептан-2-онов [10], смещены в более сильное поле по сравнению с исходным циклическим соединением. Так, если в исходном бензоиленамине **2** метиленовой группе отвечает триплет при 3.99 м. д., то в аминопропильных продуктах этот сигнал проявляется в виде мультиплета при 3.20–3.40 м. д. Дополнительным подтверждением присутствия аминоалкильной цепи в соединениях **3**, **5** и **6** является также наличие триплета при 8.5 м. д. (*J* = 5.4 Гц), отвечающего протону амидной группы, отсутствующему в исходном циклическом бензоиленамине **2**.

Таким образом, было показано, что 2-пирролидин-2-илиденмалоннитрил **1** легко ацилируется хлористым бензоилом. Полученный бензоиленамин **2** может быть использован как исходное соединение в синтезе γ-бензоиламинопропилпиразолов и пиримидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления не корректировались. Используются коммерчески доступные реагенты. Енаминонитрил **1** получен по методике работы [6]. Пиридин, бензол и этанол очищали стандартным способом [11]. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

2-(1-Бензилпирролидин-2-илиден)малононитрил (2). К перемешиваемому раствору 0.5 г (3.8 ммоль) енаминонитрила **1** в 7 мл свежеперегнанного пиридина в атмосфере сухого аргона при 0 °С прибавляют по каплям 0.45 мл (3.8 ммоль) хлористого бензоила. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем кипятят 1 ч, охлаждают и прибавляют при перемешивании по каплям воду. Смесь перемешивают 1 ч, образовавшийся коричневый осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом. Выход соединения **2** 0.54 г (61%), т. пл. 126–128 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.99–2.09 (2H, м, H-4); 3.19 (2H, т, $J = 7.2$, H-3); 3.99 (2H, т, $J = 7.2$, H-5); 7.52–7.58 (2H, м, Ar); 7.64–7.69 (1H, м, Ar); 7.76 (2H, д, $J = 7.2$, Ar). Найдено, %: С 70.97; N 17.93. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.87; N 17.71.

N-(4-Бензиламино-5,5-дицианопент-4-енил)бензамид (3). К суспензии 0.5 г (2.1 ммоль) бензоиленамина **2** в 15 мл сухого толуола добавляют 0.23 мл (2.1 ммоль) бензиламина и реакционную смесь кипятят 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход бензамида **3** 0.47 г (65%), т. пл. 170–172 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.68–1.92 (2H, м, 2- CH_2); 2.42–2.55 (2H, м, 3- CH_2); 3.28–3.36 (2H, м, 1- CH_2); 4.50 и 4.74 (2H, м, N- CH_2Ph); 7.18–7.52 (8H, м, Ar); 7.82 (2H, т, $J = 6.9$, Ar); 8.48–8.52 (1H, м, PhCONH); 9.17 и 9.29 (1H, м, NHVz). Найдено, %: С 73.39; N 16.33. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 73.23; N 16.27.

N-[3-(5-Амино-1-фенил-4-циано-1H-пиразол-3-ил)пропил]бензамид (5a). К 0.39 г (1.6 ммоль) бензоиленамина **2** в 7 мл свежеперегнанного пиридина добавляют 0.17 мл (1.6 ммоль) фенилгидразина и реакционную смесь кипятят 2 ч. Пиридин упаривают, остаток растирают с водой. Выход пиразола **5a** 0.34 г (61%), т. пл. 160–162 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.97 (2H, м, 2- CH_2); 2.60 (2H, т, $J = 7.8$, 3- CH_2); 3.34 (2H, к, $J = 7.8$, 1- CH_2); 6.53 (2H, с, NH_2); 7.35–7.49 (8H, м, Ar); 7.82 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 8.45 (1H, т, $J = 5.4$, NH). Найдено, %: С 69.45; N 20.12. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 69.55; N 20.28.

N-[3-(5-Амино-1-(4-фторфенил)-4-циано-1H-пиразол-3-ил)пропил]бензамид (5b) получают аналогично соединению **5a** из 0.4 г (1.6 ммоль) бензоиленамина **2** и 0.28 г (1.6 ммоль) гидрохлорида 4-фторфенилгидразина с выходом 0.41 г (67%), т. пл. 185–187 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.97 (2H, м, 2- CH_2); 2.57 (2H, т, $J = 7.8$, 3- CH_2); 3.32 (2H, к, $J = 7.8$, 1- CH_2); 6.63 (2H, с, NH_2); 7.30–7.34 (2H, м, Ar); 7.42–7.51 (5H, м, Ar); 7.82 (2H, д, $J = 7.5$, Ar); 8.50 (1H, т, $J = 5.4$, NH). Найдено, %: С 66.31; N 19.42. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 66.10; N 19.27.

N-[3-(5-Амино-1-(4-метилфенил)-4-циано-1H-пиразол-3-ил)пропил]бензамид (5c) получают аналогично соединению **5a** из 0.4 г (1.6 ммоль) бензоиленамина **2** и 0.28 г (1.6 ммоль) гидрохлорида 4-метилфенилгидразина с выходом 0.35 г (58%), т. пл. 175–177 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.97 (2H, м, 2- CH_2); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.57 (2H, т, $J = 7.8$, 3- CH_2); 3.32 (2H, к, $J = 7.8$, 1- CH_2); 6.54 (2H, с, NH_2); 7.29 (2H, д, $J = 8.0$, Ar); 7.34 (2H, д, $J = 8.0$, Ar); 7.43 (2H, т, $J = 7.0$, Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.0$, Ar); 7.82 (2H, д, $J = 7.0$, Ar); 8.50 (1H, т, $J = 5.4$, NH). Найдено, %: С 70.31; N 19.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 70.18; N 19.48.

N-[3-(6-Амино-2-фенил-5-цианопиримидин-4-ил)пропил]бензамид (6a). К раствору 0.14 г (2.0 ммоль) этилата натрия в 15 мл безводного этанола добавляют 0.33 г (2.1 ммоль) гидрохлорида бензамидина и 0.5 г (2.1 ммоль) соединения **2**. Смесь кипятят 3 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растирают с

водой. Выход пиримидина **6a** 0.3 г (41%), т. пл. 225–227 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.91–2.15 (2H, м, 2-CH₂); 2.64–2.91 (2H, м, 3-CH₂); 3.24–3.42 (2H, м, 1-CH₂); 7.37–7.92 (10H, м, Ar + NH₂); 8.25–8.55 (3H, м, Ar + NH). Найдено, %: C 70.35; N 19.65. C₂₁H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 70.57; N 19.59.

N-[3-(6-Амино-2-(пиридин-3-ил)-5-цианопиримидин-4-ил)пропил]бензамид (6b) получают аналогично соединению **6a** из 0.4 г (1.6 ммоль) бензоиленамина **2** и 0.26 г (1.6 ммоль) гидрохлорида пиридин-3-карбоксамидина с выходом 0.25 г (35%), т. пл. 234–236 °С (из смеси этанол–ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.03–2.06 (2H, м, 2-CH₂); 2.87 (2H, т, *J* = 7.0, 3-CH₂); 3.37 (2H, м, 1-CH₂); 7.42 (2H, т, *J* = 7.5, Ar); 7.48–7.54 (2H, м, Ar); 7.81 (2H, д, *J* = 7.5, Ar); 7.60–8.20 (2H, уш. с, NH₂); 8.51 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 8.56 (1H, д, *J* = 7.5, H-4 Py); 8.70 (1H, д, *J* = 4.5, H-6 Py); 9.43 (1H, с, H-2 Py). Найдено, %: C 67.24; N 23.67. C₂₀H₁₈N₆O. Вычислено, %: C 67.03; N 23.45.

N-[3-(6-Амино-2-метил-5-цианопиримидин-4-ил)пропил]бензамид (6c) получают аналогично соединению **6a** из 0.7 г (2.8 ммоль) бензоиленамина **2** и 0.27 г (2.8 ммоль) гидрохлорида ацетамида с выходом 0.22 г (25%), т. пл. 219–221 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.88–1.91 (2H, м, 2-CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.71 (2H, т, *J* = 7.0, 3-CH₂); 3.30 (2H, к, *J* = 7.0, 1-CH₂); 7.44 (2H, т, *J* = 7.0, Ar); 7.50 (1H, т, *J* = 7.0, Ar); 7.55–7.75 (2H, уш. с, NH₂); 7.82 (2H, д, *J* = 7.0, Ar); 8.51 (1H, т, *J* = 5.5, NH). Найдено, %: C 65.24; N 23.69. C₁₆H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 65.07; N 23.71.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Pätzelt, J. Liebscher, *Synthesis*, 879 (1995).
2. A. Botta, Ger. Pat. 2110227; *Chem. Abstr.*, **78**, 43476 (1973).
3. H. W. Eckert, G. Koppensteiner, Ger. Pat. 2220016; *Chem. Abstr.*, **80**, 26779 (1974).
4. K. Schmitt, S. Brandt, F. Gude, Ger. Pat. 1805411; *Chem. Abstr.*, **73**, 66009 (1970).
5. W. D. Emmons, J. F. Levy, Fr. Pat. 1507036; *Chem. Abstr.*, **70**, 19556 (1969).
6. M. Pätzelt, J. Liebscher, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1257 (1991).
7. F. T. Boyle, R. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1541 (1974).
8. Y. Tamura, Y. Miki, T. Honda, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 865 (1972).
9. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, А. Я. Ильченко, *Журн. орг. фарм. хим.*, **1**, № 1–2, 13 (2003).
10. K. G. Nazarenko, K. V. Shvidenko, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Synth. Commun.*, **33**, 4241 (2003).
11. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия*, Мир, Москва, 1999, 704 с.

Институт органической химии НАН Украины,
Киев 02094, Украина
e-mail: shved@i.com.ua

Поступило 27.03.2009

^aНациональный аграрный университет,
Киев 03041, Украина

^bХимбиоцентр при Киевском национальном
университете им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина