

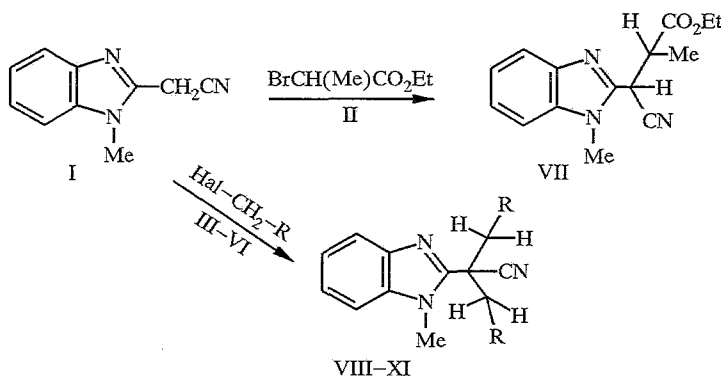
Ю. М. Воловенко

АЛКИЛИРОВАНИЕ 1-МЕТИЛ-2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛАЦЕТОНИТРИЛА

Алкилирование 1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила эфирами α -галогенкарбоновых кислот и хлорметиларенами в диметилформамиде в присутствии поташа происходит по атому углерода метиленовой группы.

Алкилирование 1-метил-2-бензимидазолилацетонитрила (I) α -галогенкетонами [1] и метиловым эфиром *n*-толуолсульфокислоты [2] происходит по атому азота гетероциклического ядра с образованием четвертичных солей. Алкилирование соединения I по метиленовой группе в литературе не описано.

Мы изучили алкилирование нитрила I эфирами α -бромпропионовой (II) и галогенуксусных кислот (III, IV), а также хлористым бензилом (V) и 6-хлорметилбензодиоксаном (VI). При кипячении соединения I в диметилформамиде с двухкратным избытком алкилирующего агента в присутствии поташа были выделены белые кристаллические продукты (VII—XI).



III Hal = Br; IV—VI Hal = Cl; III, VIII R = CO₂Me; IV, IX R = CO₂Et

V, X R = Ph; VI, XI R =

В ИК спектрах полученных соединений наблюдается полоса поглощения нитрильной группы средней интенсивности при 2244 для соединений VIII, IX и 2236 для продукта VII или слабая полоса при 2230 см⁻¹ в случае соединений X и XI. Валентные колебания группы C=O сложных эфиров VII—IX находятся в области 1715...1731 см⁻¹.

Данные элементного анализа свидетельствуют о наличии двух остатков алкилирующего агента в молекулах соединений VIII—XI и только одного — в продукте алкилирования этиловым эфиром α -бромпропионовой кислоты VII. Эти данные подтверждаются также соотношением интегральных интенсивностей сигналов протонов бензимидазольной и алкильной части молекул синтезированных соединений в спектрах ПМР.

О направлении алкилирования можно судить на основании данных ПМР и ИК спектров. Слабая интенсивность полосы нитрильной группы в ИК спектре и ее положение свидетельствуют об отсутствии ее сопряжения с

бензимидазольным фрагментом молекулы, которое наблюдается в случае 1,3-диметил-2-цианометиленбензимидазолина ($\nu_{\text{CN}} = 2150 \text{ см}^{-1}$) [2] и его 1,3-диэтильного аналога ($\nu_{\text{CN}} = 2145 \text{ см}^{-1}$) [3].

В исходном нитриле I протоны метиленовой группы эквивалентны и наблюдаются в спектре ПМР (CDCl_3) в виде двухпротонного синглета при 4,05 м. д. В спектре продукта алкилирования VII присутствует сигнал протона группы СН замещенного ацетонитрила при 4,51 м. д., имеющий вид дублета ($J = 9 \text{ Гц}$) вследствие его взаимодействия с протоном группы СН. Последний, в свою очередь, взаимодействует с протонами метильной группы ($J = 7 \text{ Гц}$) и поэтому имеет вид мультиплета при 3,68 м. д. Таким образом, в данном случае алкилирование проходит по атому углерода метиленовой группы. Следует отметить, что несмотря на значительный избыток алкилирующего реагента и основания образуется лишь моноалкилированный продукт, вероятно, из-за стерических препятствий, создаваемых при подходе карбаниона метильной группой остатка α -бромпропионовой кислоты. У других алкилирующих агентов, которые мы применяли, такие препятствия отсутствуют. Известно, что арилацетонитрилы алкилируются избытком бромуксусного эфира, образуя α, α -диэтоксикарбонилметил-арилацетонитрилы [4]. Мы полагаем, что продукты VIII—XI имеют аналогичное строение. Характерной особенностью спектров ПМР этих соединений является неэквивалентность протонов метиленовых групп у атома углерода, связанного с бензимидазольным фрагментом. Несмотря на то, что атом С в молекулах VIII—XI связан с двумя группами RCH_2 , не существует конформаций, в которых протоны каждой из указанных метиленовых групп были магнитно-эквивалентными, так что эти протоны имеют несколько различающиеся химические сдвиги. Спин-спиновое взаимодействие между ними проявляется как дополнительное расщепление в дублеты с геминальной константой 13...17 Гц. В спектрах ПМР соединений VIII и IX, записанных в дейтеротрифторуксусной кислоте, разница химических сдвигов рассматриваемых протонов составляет 0,3 м. д. Интересной особенностью спектров ПМР соединений VIII—XI, записанных в дейтерохлороформе, является то, что разница химических сдвигов данных протонов равна их удвоенной КССВ, в связи с чем их сигналы имеют вид четырехпротонного квартета.

Попытка алкилирования продукта I избытком иодистого этила в аналогичных условиях, как и в работе [3], привела к образованию темно-желтого осадка, труднорастворимого в органических растворителях, который, вероятно, является продуктом полимеризации.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений VII—XI

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	$T_{\text{пл}}^*$, °C	Выход, %
VII	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	$\frac{15,6}{15,5}$	99	62
VIII	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	$\frac{13,6}{13,3}$	121	51
IX	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$	$\frac{12,5}{12,2}$	116	35
X	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3$	$\frac{11,9}{12,0}$	120	71
XI	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	$\frac{9,0}{9,0}$	158	82

* Соединения VII—X перекристаллизованы из пропанола-2, соединение XI — из ацетонитрила.

Спектральные данные для синтезированных соединений VII—XI

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц
VII	2236 ср. (CN), 1715 с (CO)	CDCl_3 : 1,18 (3H, т, CH_3CH_2); 1,64 (3H, д, $J = 7,3$, CH_3); 3,68 (1H, м, CHCH_3); 3,88 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 4,09 (2H, к, CH_2); 4,51 (1H, д, $J = 9$, $\text{CH}-\text{CN}$); 7,33 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7,74 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
VIII	2244 ср. (CN), 1730 с (CO)	CDCl_3 : 3,28 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 3,62 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 3,68 (6H, с, $2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 4,23 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7,34 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7,68 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$: 3,71 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 3,85 (6H, с, $2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 4,02 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 4,63 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7,82 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
IX	2244 ср. (CN), 1731 с (CO)	CDCl_3 : 1,19 (6H, т, 2CH_3); 3,26 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 3,60 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 4,08 (4H, к, $2\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,22 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7,34 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7,67 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$: 1,30 (6H, т, 2CH_3); 3,69 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 3,98 (2H*, д, $J = 17$, CH_2); 4,29 (4H, к, $2\text{CO}_2\text{CH}_2$); 4,61 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7,82 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
X	2231 сл. (CN)	CDCl_3 : 3,03 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,51 (2H*, д, $J = 13$, CH_2); 3,78 (2H*, д, $J = 13$, CH_2); 7,18 (13H, м, $10\text{H}_{\text{Ph}} + 3\text{H}_{\text{аром}}$); 7,84 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)
XI	2230 сл. (CN)	CDCl_3 : 3,24 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,37 (2H*, д, $J = 13$, CH_2); 3,63 (2H*, д, $J = 13$, CH_2); 4,18 (8H, с, $2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$); 6,5...6,85 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$ бензодиоксана); 7,28 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7,85 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)

* Протоны двух разных групп CH_2 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Pye Unicam SP 3-300 в таблетках KBr, спектры ПМР записаны для растворов в CDCl_3 или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ на приборе Bruker WP-100 SY.

Алкилирование 1-метил-2-бензимидазолилacetонитрила. К раствору 0,85 г (5 ммоль) нитрила I в 5 мл ДМФА добавляют 1 г (7 ммоль) поташа, 10 ммоль соответствующего алкилирующего агента II—VI и смесь кипятят 30 мин. Далее растворитель упаривают в вакууме, остаток обрабатывают водой и нейтрализуют уксусной кислотой. В случае продуктов VII—IX с выпавшего осадка сливают воду и промывают его эфиром (VII) или пропанолом-2 (VIII, IX). В случае продуктов X и XI отфильтровывают осадок. Полученные, как описано выше, осадки перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Характеристики соединений VII—XI приведены в табл. 1, а их спектральные данные — в табл. 2.

Работа спонсировалась грантом АРУ 063016 Международной Соросовской программы поддержки образования в области точных наук в Украине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергин П. М., Дружинина А. А., Палей Р. М. // ХГС. — 1976. — № 11. — С. 1549.
2. Захс Э. Р., Субботина М. А., Ельцов А. В. // ЖОрХ. — 1979. — Т. 15. — С. 200.
3. Анисимова В. А., Аскалупова О. И., Багдасаров К. Н., Черновьянц М. С. // ХГС. — 1988. — № 3. — С. 345.
4. Burholder T. P., Kudlacz E. M., Lester M. E., Horgan S. W. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1996. — Vol. 6, N 8. — P. 951.