

А. В. Варламов*, А. Н. Левов, А. Н. Комарова, Е. А. Сорокина,
Е. В. Никитина, В. П. Зайцев, А. В. Листратова

РЕАКЦИИ СОЛЕЙ 7-НИТРОПИРИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛИЯ
С ГИДРАЗИНАМИ И ГИДРОКСИЛАМИНОМ

Впервые показано, что четвертичные соли 7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолия расщепляются гидразином, фенилгидразином и гидроксиламином с образованием 2-пиразолин(изоксазолин)метил-6-нитробензимидазолов.

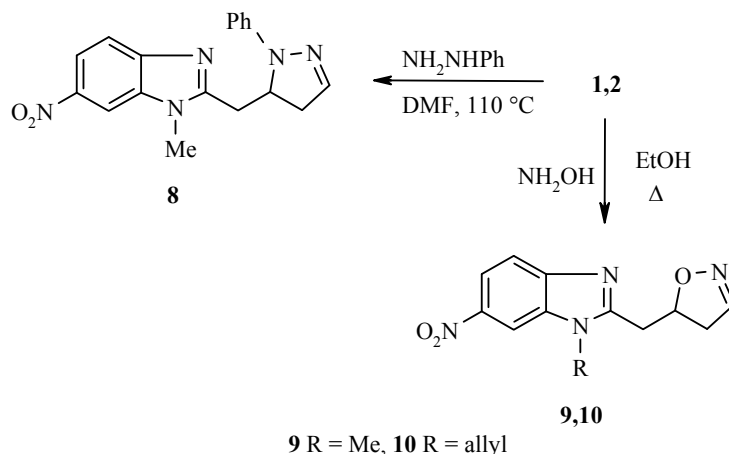
Ключевые слова: изоксазолинметилнитробензимидазол, пиразолинметилнитробензимидазол, соли 7-нитропиридобензимидазолов, расщепление пиридиного кольца.

Известно, что соли *N*-метилимидазо[1,2-*a*]пиридиния [1, 2] и 7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолия [3] достаточно легко расщепляются при действии вторичных аминов с образованием (1*E*,3*E*)-1-амино-4-(гетарил)-бутадиенов-1,3. Взаимодействие таких солей с гидразинами и гидроксил-амином не изучалось.

Мы показали, что иодид 5-метил-7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолия (1) и бромид 5-аллил-7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолия (2) при действии гидразина в кипящем ацетонитриле в результате расщепления пиридинового фрагмента превращаются в 2-дигидропиразолилметил-6-нитробензимидазолы 3 и 4 соответственно.

Мы полагаем, что 1-гидразино-4-нитробензимидазолилбутадиены-1,3 А, первоначально образующиеся при нуклеофильном расщеплении солей 1, 2, далее в результате Михаэлевского 1,2-присоединения гидразинового фрагмента к диеновой системе превращаются в пиразолилметилзамещенные нитробензимидазолы В. Прототропная изомеризация Δ^3 -пиразолинового фрагмента последних в Δ^2 -пиразолиновый приводит к бензимидазолам 3 и 4. Эта схема образования соединений 3 и 4 подтверждена встречным синтезом пиразолилметилзамещенного 3 из (1*E*,3*E*)-1-диметиламино-4-(6-нитробензимидазолил-2)бутадиена-1,3 (5) [3] и гидразина. Отщепление диметиламинной группы при двойной связи под действием первичных аминов широко используется в органическом синтезе [4]. При ацетилировании имидазолов 3 и 4 уксусным ангидридом образуются только моноацетилзамещенные 6 и 7, что подтверждает предложенное строение пиразолинового кольца. С этим хорошо согласуются данные спектров ЯМР ^1H соединений 3 и 4, в которых при 6.85 и 6.74 м. д. наблюдается один сигнал винильного протона в виде триплета с $^3J = 1.4$ и 1.7 Гц.

Расщепление соли **1** фенилгидразином протекает в более жестких условиях (DMF, 110 °C), чем гидразином, что, по-видимому, обусловлено меньшей нуклеофильностью фенилгидразина. N-Фенилпиразолинил-метилзамещенный нитроимидазол **8** получен с выходом 33%.



Аналогичное расщепление солей **1**, **2** под действием гидроксилamina происходит в кипящем этаноле. Изоксазолинилметилзамещенные нитробензимидазолы **9** и **10** получены с выходами 20 и 27%.

В масс-спектрах всех синтезированных пиразолинил(изоксазолинил)-метилзамещенных бензимидазолов **3**, **4**, **6–10** наблюдаются пики молекулярных ионов различной интенсивности, соответствующие их брутто-формулам. В спектрах ЯМР ¹H **3**, **4**, **6–10** присутствуют сигналы всех протонов, имеющих в молекулах с химическими сдвигами и КССВ, соответствующими их положению. Сигналы протонов метиленовой группы неэквивалентны, наблюдаются в виде АВ-системы. Сигнал винильного протона Н-3' пиразолинового и изоксазолинового колец проявляется в области 6.74–7.12 м. д. в виде триплета или мультиплета за счёт спин-спинового взаимодействия с протонами соседней метиленовой группы.

Таким образом, в настоящей работе впервые показана возможность трансформации солей 7-нитропиридобензимидазолия в пиразолинил(изоксазолинил)метилзамещенные 6-нитробензимидазолы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Infracum FT-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker WP-400 (400 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры ESI зарегистрированы на масс-спектрометре Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в источник ионов, при ионизирующем напряжении 70 эВ. Для ТСХ использованы пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода), для колоночной – нейтральный оксид алюминия марки Fluka 507 с (зернистость 0.05–0.15 мм).

2-(4,5-Дигидро-1Н-пиразол-5-ил)метил-1-метил-6-нитробензимидазол (3).

А. Раствор 1.6 г (5 ммоль) иодида 9-метил-7-нитропиродобензимидазолия (**1**) и 10 мл гидразингидрата в 10 мл ацетонитрила кипятят 5 ч (контроль ТСХ). Ацетонитрил отгоняют в вакууме. Остаток промывают 10 мл воды и хроматографируют на колонке, элюент этилацетат. Получают 0.7 г (44%) бензимидазола **3** в виде бледно-жёлтых кристаллов. Т. пл. 138–140 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.98 (1H, д. д. д, $J = 1.5, J = 8.4, J = 16.8$, H-4'a); 3.07 (1H, д. д. д, $J = 1.5, J = 9.8, J = 16.8$, H-4'b); 3.10 (1H, с, 2-CH₂); 3.20 (1H, с, 2-CH₂); 3.83 (3H, с, N-CH₃); 4.10 (1H, м, H-5'); 6.85 (1H, т, $J = 1.4$, H-3'); 7.74 (1H, д, $J = 8.9$, H-4); 8.08 (1H, д. д, $J = 2.1, J = 8.9$, H-5); 8.52 (1H, д, $J = 2.1$, H-7). Найдено, %: С 55.23; Н 5.18; N 27.19. C₁₆H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 55.59; Н 5.02; N 27.02.

Б. Раствор 0.8 г (2.9 ммоль) диена **5** и 10 мл гидразингидрата в 10 мл ацетонитрила кипятят 6 ч (контроль ТСХ). Ацетонитрил отгоняют в вакууме. Остаток обрабатывают, как описано в методе А. Получают 0.53 г (70%) бензимидазола **3**, бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 140–141 °С. Проба смешения с образцом, полученным по методу А, не даёт депрессии температуры плавления.

2-(1-Ацетил-4,5-дигидро-1H-пирразол-5-ил)метил-1-метил-6-нитробензимидазол (6). Кипятят 1 г (4 ммоль) соединения **3** в 5 мл уксусного ангидрида в течение 1 ч. Уксусный ангидрид отгоняют в вакууме. Остаток подщелачивают насыщенным водным раствором соды (20 мл) и экстрагируют хлороформом (2 × 30 мл). Экстракт сушат MgSO₄. Остаток после удаления хлороформа перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 0.6 г (60%) ацетильного производного **6**, белые кристаллы, т. пл. 210–212 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (N=C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, CH₃CO); 3.04 (1H, д. д, $J = 9.6, J = 14.5$, 2-CH₂); 3.10 (1H, д. д. д, $J = 1.7, J = 4.8, J = 17.9$, H-4'a); 3.20 (1H, д. д. д, $J = 1.4, J = 10.7, J = 17.9$, H-4'b); 3.70 (1H, д. д, $J = 2.9, J = 14.5$, 2-CH₂); 3.93 (3H, с, N-CH₃); 4.80 (1H, м, H-5'); 6.74 (1H, м, H-3'), 7.73 (1H, д, $J = 8.9$, H-4); 8.18 (1H, д. д, $J = 2.1, J = 8.9$, H-5); 8.30 (1H, д, $J = 2.1$, H-8). Найдено, %: С 55.83; Н 4.93; N 23.45. C₁₄H₁₄N₅O₃. Вычислено, %: С 56.00; Н 4.67; N 23.33.

1-Аллил-2-(1-ацетил-4,5-дигидро-1H-пирразол-5-ил)метил-6-нитробензимидазол (7). В течение 1 ч кипятят в 5 мл уксусного ангидрида 0.7 г пирразолилметилнитробензимидазола **4**, полученного как описано выше из 1.5 г (4.5 ммоль) соли **2** и 10 мл гидразингидрата (контроль ТСХ). Уксусный ангидрид отгоняют в вакууме. Остаток подщелачивают водным раствором соды и экстрагируют хлороформом (2 × 30 мл). Экстракт сушат MgSO₄. Остаток после отгона хлороформа перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 0.34 г (60%) ацетилпроизводного **7**, бесцветные кристаллы, т. пл. 222–224 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 (N=C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, CH₃CO); 2.87 (1H, д. д, $J = 10.2, J = 14.5$, 2-CH₂); 3.02 (1H, д. д. д, $J = 1.6, J = 10.8, J = 18.9$, H-4'b); 3.17 (1H, д. д. д, $J = 1.6, J = 4.9, J = 18.9$, H-4'a); 3.62 (1H, д. д, $J = 2.7, J = 14.5$, 2-CH₂); 4.67 (1H, м, H-5'); 4.72 (2H, м, CH₂-C=), 4.99 (1H, м, CH=CH₂); 5.23 (1H, м, CH₂=CH); 5.96 (1H, м, CH₂=CH); 6.85 (1H, м, H-3'). 7.72 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 8.15 (1H, д. д, $J = 2.1, J = 8.8$, H-5); 8.26 (1H, д, $J = 2.1$, H-7). Найдено, %: С 59.00; Н 5.38; N 22.91. C₁₆H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 58.72; Н 5.20; N 22.89.

1-Метил-6-нитро-2-(1-фенил-4,5-дигидро-1H-пирразол-5-ил)метилбензимидазол (8). Нагревают 24 ч при 110 °С раствор 1 г (3 ммоль) соли **1** и 2 г (18 ммоль) фенилгидразина в 15 мл ДМФА (контроль ТСХ). ДМФА отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют 15 мл воды и экстрагируют хлороформом (2 × 30 мл). Экстракт сушат MgSO₄. Остаток после отгонки хлороформа очищают на оксиде алюминия. Получают 0.2 г (33%) пирразолилметилнитробензимидазола **8**, бесцветные кристаллы, т. пл. 148–150 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.04 (2H, м, H-4'a + H-4'b); 3.29 (2H, с, 2-CH₂); 3.36 (3H, с, N-CH₃); 4.94 (1H, м, H-5'); 6.78 (1H, м, H-3'); 6.83–7.22 (5H, м, H аром.); 7.77 (1H, д, $J = 8.7$, H-

4); 8.19 (1H, д, $J = 1.2$, H-7); 8.22 (1H, д, д, $J = 2.1$, $J = 8.7$, H-5). Найдено, %: C 62.93; H 5.42; N 21.53. $C_{17}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: C 63.16; H 5.26; N 21.67.

2-(4,5-Дигидроизоксазол-5-ил)метил-1-метил-6-нитробензимидазол (9). Кипятят 10 ч раствор 1.5 г (4.2 ммоль) соли **1**, 3 г (42 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и 3.4 г (42 ммоль) ацетата натрия в 30 мл этанола (контроль ТСХ). Спирт отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют 50 мл воды и экстрагируют хлороформом (2×30 мл). Экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток после отгонки хлороформа очищают на оксиде алюминия. Получают 0.4 г (27%) бензимидазола **9**, белые кристаллы, т. пл. 148–150 °C (из этилацетата). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.11 (1H, м, H-4'a); 3.20 (1H, м, H-4'b); 3.30 (2H, с, 2-CH₂); 3.88 (3H, с, N-CH₃); 5.11 (1H, м, H-5'); 7.08 (1H, м, H-3'); 7.71 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 8.17 (1H, д, д, $J = 2.1$, $J = 8.8$, H-5), 8.28 (1H, д, $J = 2.1$, H-7). Найдено, %: C 55.47; H 4.65; N 21.41. $C_{12}H_{12}N_4O_3$. Вычислено, %: C 55.38; H 4.62; N 21.53.

1-Аллил-2-(4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил-6-нитробензимидазол (10). По аналогичной методике из 2 г (2.8 ммоль) соли **2**, 3.9 г (28 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в присутствии 4.6 г (28 ммоль) ацетата натрия получают 0.6 г (20%) соединения **10**, белые кристаллы, т.пл. 168–170 °C (из этилацетата). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.09 (1H, д, д, д, $J = 1.9$, $J = 6.5$, $J = 17.8$, H-4'a); 3.21 (2H, м, 2-CH₂); 3.29 (1H, д, д, д, $J = 1.7$, $J = 10.4$, $J = 17.8$, H-4'b); 4.74 (2H, м, CH₂-C=); 4.89 (1H, м, H-5'); 5.03 (1H, м, CH₂=); 5.24 (1H, м, CH₂=); 5.60 (1H, м, CH=CH₂); 7.12 (1H, м, H-3'); 7.75 (1H, д, $J = 8.9$, H-4); 8.16 (1H, д, д, $J = 2.1$, $J = 8.9$, H-5); 8.25 (1H, д, $J = 2.1$, H-7). Найдено, %: C 58.56; H 4.53; N 19.03. $C_{14}H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: C 58.74; H 4.90; N 19.58.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. B. Rybakov, E. V. Babaev, E. J. Sonneveld, S. G. Zhukov, V. V. Chernyshev, *Acta Crystallogr.*, **E63**, o1867 (2007).
2. Е. В. Бабаев, Автореф. дис. докт. хим. наук, Москва, 2007 .
3. А. В. Варламов, А. И. Комарова, А. Н. Левов, Е. В. Савиткина, А. П. Крапивко, В. Н. Хрусталеv, Е. А. Сорокина, Л. Н. Куликова, Е. В. Никитина, В. П. Зайцев, Ф. И. Зубков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 992 (2010).
4. В. Г. Граник, *Ацетали амидов и лактамов*, ЗАО Вузовская книга, Москва, 2008, с. 584.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198, Россия
e-mail: avarlatov@sci.pfu.edu.ru

Поступило 09.06.2009