

А. Воскене, В. Мицкявичюс

**ПРОДУКТЫ КОНДЕНСАЦИИ
1-(3- И 4-АЦЕТИЛФЕНИЛ)-4-КАРБОКСИ-2-ПИРРОЛИДИНОВ
С *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ И ИХ СВОЙСТВА**

Взаимодействием 1-(3- и 4-ацетилфенил)-4-карбокси-2-пирролидинонов с *o*-фенилендиамином синтезированы 2-замещенные бензимидазолы. Исследованы реакции данных соединений с гидроксидом натрия, гидразином, а также некоторые химические свойства полученных соединений.

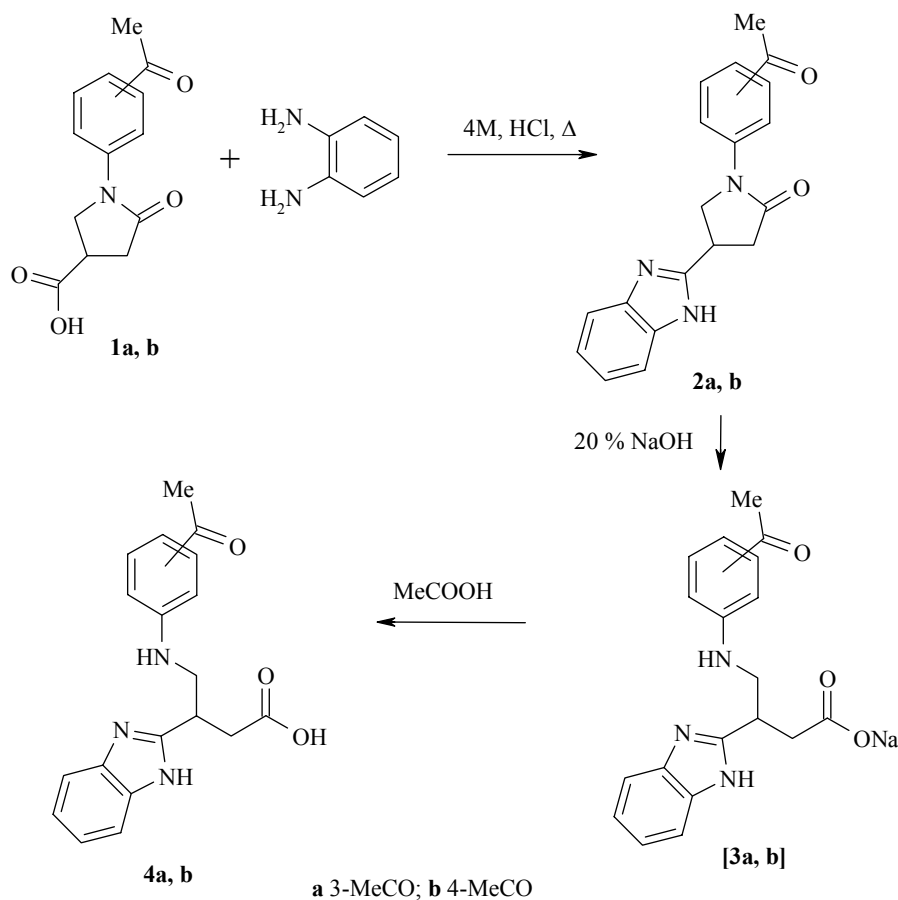
Ключевые слова: 4-(ариламино)-3-(1Н-бензимидазол-2-ил)бутановые кислоты, 1-арил-4-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-пирролидиноны, 1-арил-4-карбокси-2-пирролидиноны, гидра-зоны, *o*-фенилендиамин, конденсация.

Производные бензимидазола обладают широким спектром биологической активности [1–5], поэтому синтез и исследование соединений, в которые входит данный фрагмент, остаются актуальной задачей. Одним из наиболее часто применяемых методов синтеза 2-замещенных бензимидазолов является метод Филлипса [6] – нагревание карбоксикислот или их производных с *o*-фенилендиаминами в 4 М растворе соляной кислоты.

Продолжая исследования в области реакционной способности 1-арилзамещенных 4-карбокси-2-пирролидинонов, мы осуществили конденсацию 1-(3- и 4-ацетилфенил)-4-карбокси-2-пирролидинонов **1a,b**, синтезированных по методике [7], с *o*-фенилендиамином в условиях метода Филлипса. Реакцию проводили при кипячении реакционной смеси. Продукты – 2-замещенные бензимидазолы **2a,b** выделяли из реакционной смеси подщелачиванием концентрированным раствором аммиака до pH 10.

Известно, что 2-пирролидиноновый цикл устойчив к действию кислот, но в щелочной среде может происходить его дециклизация. Мы установили, что при кипячении соединений **2a,b** в 20% растворе NaOH 2-пирролидиноновый цикл разлагается до соответствующих натриевых солей N-замещенных γ -аминокислот **3a,b**. Свободные γ -аминокислоты **4a,b** выделены подкислением водных растворов натриевых солей уксусной кислотой до pH 6.

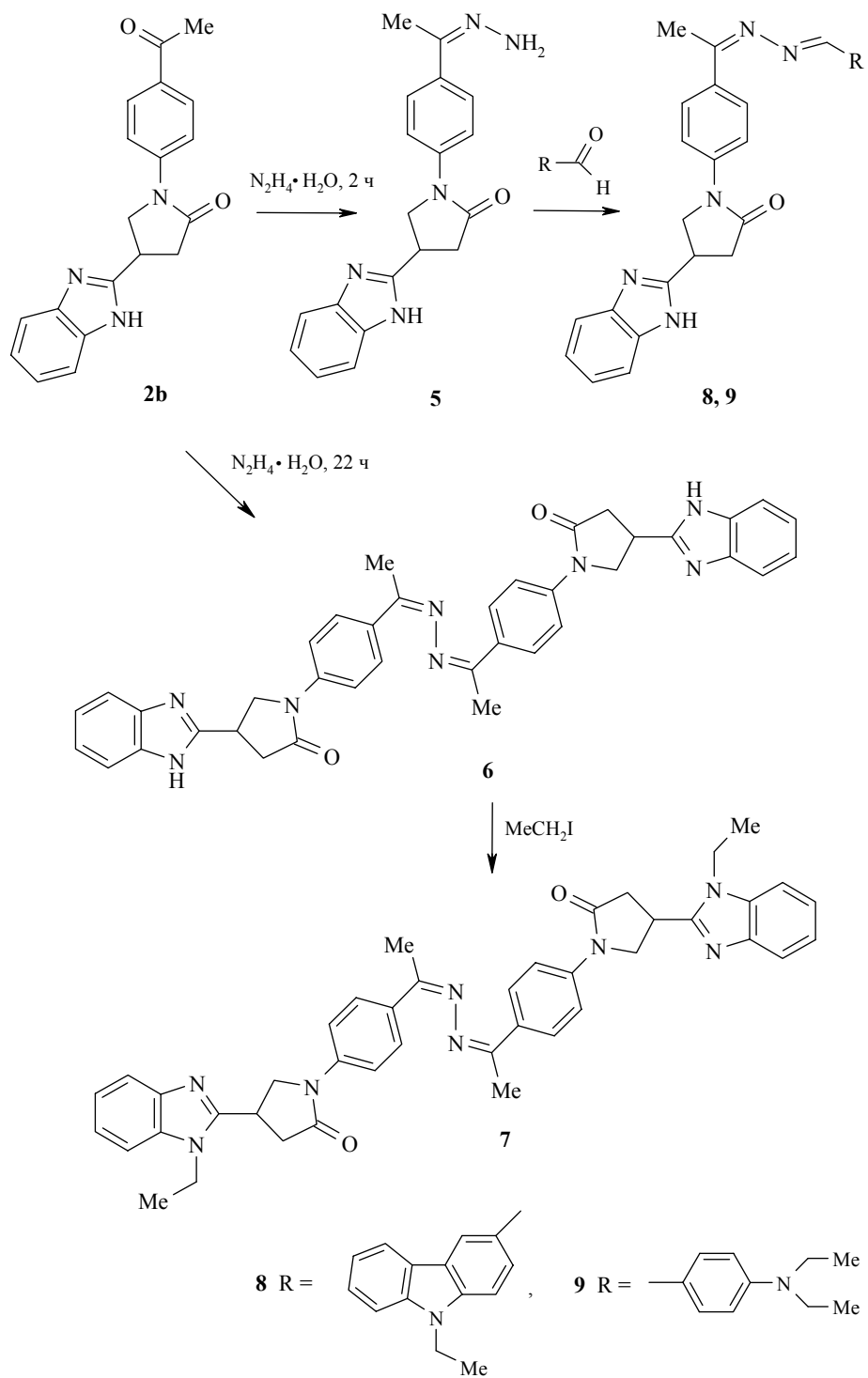
При сравнении данных спектров ЯМР ^1H соединений **2a,b** и **4a,b** видно, что сигналы протонов 2-пирролидинонового цикла и соединений с разомкнутой цепью похожи, различаются только их сдвиги. В соединениях с разомкнутой цепью **4a,b** также наблюдаются сигналы замещенной аминогруппы при 6.14 и 6.82 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C спектральная линия при 173 м. д. указывает, что в соединениях **4a,b** имеются нециклические связи, а химические сдвиги атомов углерода CH_2CHCH_2 и CH_2CO довольно близки – разница только ~0.4 м. д., а у циклических соединений **2a,b** разница составляет ~7 м. д.



При изучении реакции соединения **2b** с гидразингидратом установлено, что при проведении реакции в метаноле при температуре кипения смеси образуется соединение **5**. Повышение температуры, а также увеличение продолжительности реакции ведет к образованию димерной структуры. Так, проводя данную реакцию в кипящем диоксане в течение 22 ч, мы синтезировали соединение азинного типа **6**. Для увеличения растворимости и подтверждения структуры осуществлено алкилирование данного соединения иодэтаном. В спектре ЯМР ^1H алкилпроизводного **7** помимо сигналов протонов, присущих соединению **6**, наблюдаются сигналы протонов групп $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ при 1.37 и групп $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ в интервале 4.15–4.40 м. д., которые перекрываются с сигналами протонов 2-пирролидинового кольца.

При конденсации соединения **5** с 3-формил-9-этилкарбазолом и *para*-диэтиламинобензальдегидом получены соответствующие гидразоны **8** и **9**, структуру которых подтверждают данные элементного анализа, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектропии и ИК спектров.

Схема 2



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian Unity Inova (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе Perkin-Elmer Spectrum Bx FT – IR в таблетках KBr, масс-спектры получены на спектрометре Waters ZQ 2000 с ионизацией в режиме электроспрея (ЭСИ, 20 В, соединения **2a, b**, **4a, b**) и химической ионизацией в атмосферном давлении (APCI, соединения **5**, **6**, **8** и **9**). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов проводился методом ТСХ (на пластинках Alugram Sil G/UV-254) с проявлением в УФ свете ($\lambda = 254$ и 366 нм).

Получение 1-(3- и 4-ацетилфенил)-4-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-пирролидинонов 2a, b (общая методика). Смесь 2.47 г (10 ммоль) соответствующего 2-пирролидинона **1a, b** и 2.16 г (20 ммоль) *o*-фенилендиамина кипятят 5–6 ч в 20 мл раствора 4 М соляной кислоты, охлаждают и разбавляют 24–26% водным раствором аммиака до pH ~10 щелочной среды. Водный слой декантируют, а образовавшуюся смолистую массу заливают 20 мл 5% раствора NaOH и подогревают до кипения. Выделившиеся кристаллы после охлаждения смеси отфильтровывают, промывают водой, сушат.

1-(3-Ацетилфенил)-4-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-пирролидинон (2a). Выход 38%, т. пл. 103–104 °С (из 1,4-диоксана). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707, 1678 (CO); 3089, 3051 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.59 (3H, с, CH_3CO); 2.98–3.13 (2H, м, CH_2CO); 3.98–4.08 (1H, м, CH_2CHCH_2); 4.26–4.39 (2H, м, CH_2N); 7.15–8.22 (8H, м, H аром.); 12.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.79 (CH_3); 30.61 (CH_2CHCH_2); 37.44 (CH_2CO); 52.04 (CH_2N); 111.06, 118.47, 123.87, 123.94, 129.14, 134.46, 137.18, 139.51 (C_6H_5); 154.84 (C(N)NH); 172.34 (NCO); 197.65 (CO). Масс-спектр, m/z (I , %): 320 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 71.62; H 5.72; N 12.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.46; H 5.37; N 13.16.

1-(4-Ацетилфенил)-4-(1H-бензимидазол-2-ил)-2-пирролидинон (2b). Выход 40%, т. пл. 222–223 °С (из 1,4-диоксана). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1699, 1682 (CO); 3053, 3007 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.55 (3H, с, CH_3CO); 2.98–3.15 (2H, м, CH_2CO); 3.98–4.09 (1H, м, CH_2CHCH_2); 4.25–4.38 (2H, м, CH_2N); 7.13–8.01 (8H, м, H аром.); 12.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.49 (CH_3); 30.48 (CH_2CHCH_2); 37.65 (CH_2CO); 51.95 (CH_2N); 111.05, 118.39, 121.16, 121.99, 129.18, 132.01, 134.45, 142.73, 143.19 (C_6H_5); 154.77 (C(N)NH); 172.77 (NCO); 196.63 (CO). Масс-спектр, m/z (I , %): 320 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 71.37; H 5.30; N 13.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.46; H 5.37; N 13.16.

Получение 4-[(3- и 4-ацетилфенил)амино]-3-(1H-бензимидазол-2-ил)бутановых кислот 4a, b (общая методика). Смесь 0.32 г (1 ммоль) соответствующего соединения **2a, b** и 8 мл 20% раствора NaOH кипятят 3 ч, разбавляют 15 мл воды, охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Образовавшиеся кристаллы соединений **4a, b** очищают растворением их в 5% растворе NaOH, фильтрованием и затем подкислением уксусной кислотой до pH 6. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат.

4-[(3-Ацетилфенил)амино]-3-(1H-бензимидазол-2-ил)бутановая кислота (4a). Выход 81%, т. пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1681, 1603 (CO); 3372, 3262, 3057 (OH + NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, CH_3CO); 2.79–2.96 (2H, м, CH_2CO); 3.34–3.68 (3H, м, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2 + \text{CH}_2\text{N}$); 6.14 (1H, т, $J = 5.5$, NH); 6.78–7.60 (8H, м, H аром.); 12.28 (1H, ш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.73 (CH_3); 35.43 (CH_2CHCH_2); 35.80 (CH_2CO); 46.53 (CH_2NH); 111.13, 115.86, 116.48, 121.18, 129.17, 137.67, 148.56 (C_6H_5); 155.81 (C=N); 173.10 (COOH); 198.29 (CO). Масс-спектр, m/z (I , %): 338 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 67.29; H 5.34; N 12.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.64; H 5.68; N 12.46.

4-[(4-Ацетилфенил)амино]-3-(1H-бензимидазол-2-ил)бутановая кислота (4b). Выход 88%, т. пл. 211–212 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1656, 1601 (CO); 3265, 3152, 3057 (OH + NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, CH_3CO); 2.76–2.95 (2H, м, CH_2CO); 3.36–3.45 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.51–3.67 (2H, м, CH_2N); 6.82 (1H, т, $J = 5.8$, NH); 6.67–7.73 (8H, м, H аром.); 12.37 (1H, ш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.89 (CH_3); 35.36 (CH_2CHCH_2); 35.70 (CH_2CO); 46.04 (CH_2NH); 110.88, 121.22, 125.03, 130.42, 152.47, 155.54 (C=N); 172.99 (COOH); 195.01 (CO). Масс-спектр, m/z (I , %): 338 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 67.29; H 5.80; N 12.19. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.64; H 5.68; N 12.46.

4-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1-[4-(1-гидразоноэтил)фенил]-2-пирролидинон (5). Смесь 2.24 г (7 ммоль) соединения **2b**, 1.05 г (21 ммоль) гидразина моногидрата и 10 мл метанола кипятят 2 ч. Выделившиеся при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, эфиром. Выход 41%, т. пл. >350 °С (разл.) (из 1,4-диоксана). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 (CO); 3387, 3212, 3086, 3052 (NH + NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.01 (3H, с, (CH₃)C=NNH₂); 2.94–3.10 (2H, м, CH₂CO); 3.93–4.06 (1H, м, CH₂CHCH₂); 4.20–4.32 (2H, м, CH₂N); 6.35 (2H, с, NH₂); 7.11–7.68 (8H, м, H аром.); 12.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.24 (CH₃); 30.61 (CH₂CHCH₂); 37.55 (CH₂CO); 52.04 (CH₂N); 111.03, 118.46, 118.86, 121.14, 121.97, 124.93, 135.45, 138.12, 141.61; 142.74 (C=N); 154.96 (N=CNH); 171.90 (NCO). Масс-спектр, m/z (I , %): 334 [M + H]⁺ (100). Найдено, %: C 68.07; H 5.59; N 20.78. C₁₉H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 68.45; H 5.74; N 21.01.

4-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1-(4-{1-[(1-{4-[4-(1Н-бензимидазол-2-ил)-2-оксопирролидин-1-ил]фенил}этилиден)гидразоно]этил}фенил)-2-пирролидинон (6). Смесь 21.08 г (66 ммоль) соединения **2b**, 6.51 г (130 ммоль) гидразина моногидрата и 100 мл 1,4-диоксана кипятят 22 ч. Выделившиеся при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, эфиром. Выход 51%, т. пл. >360 °С (разл.) (из смеси 1,4-диоксан – ДМФА, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 (CO); 3370, 3054 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.30 (6H, с, 2CH₃); 2.99–3.15 (4H, м, 2CH₂CO); 3.01–4.12 (2H, м, 2CH₂CHCH₂); 4.24–4.39 (4H, м, 2CH₂N); 7.17–7.97 (18H, м, 2NH + H аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.48 (CH₃); 30.46 (CH₂CHCH₂); 37.52 (CH₂CO); 51.93 (CH₂N); 114.69, 118.79, 121.76, 125.01, 126.96, 133.29, 140.41 (C₆H₅); 154.76 (N=CNH); 157.26 (C=N); 172.17 (CH₂CO). Масс-спектр, m/z (I , %): 635 [M + H]⁺ (100). Найдено, %: C 71.47; H 5.59; N 17.78. C₃₈H₃₄N₈O₂. Вычислено, %: C 71.91; H 5.40; N 17.65.

4-(1-Этил-1Н-бензимидазол-2-ил)-1-(4-{1-[(1-{4-[4-(1-этил-1Н-бензимидазол-2-ил)-2-оксопирролидин-1-ил]фенил}этилиден)гидразоно]этил}фенил)-2-пирролидинон (7). Смесь 1.9 г (3 ммоль) соединения **6**, 50 мл иодэтана, 2.36 г (42 ммоль) KOH, 0.97 г (7 ммоль) карбоната калия и ~1 г иодида тетрабутиламмония кипятят 10 ч. Жидкие фракции отгоняют на ротационном испарителе в вакууме, а остаток заливают 10 мл воды, перемешивают, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 83%, т. пл. 242–244 °С (из 1,4-диоксана). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH₂CH₃); 2.30 (6H, с, 2CH₃C); 2.94–3.17 (4H, м, 2CH₂CO); 4.15–4.40 (10H, м, 2CH₂CHCH₂ + 2CH₂N + 2CH₂CH₃); 7.16–7.98 (16H, м, H аром.). Найдено, %: C 72.87; H 5.86; N 16.15. C₄₂H₄₂N₈O₂. Вычислено, %: C 73.02; H 6.13; N 16.22.

4-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1-(4-{1-[(9-этил-9Н-карбазол-3-илметил)гидразоно]этил}фенил)-2-пирролидинон (8). Смесь 3.0 г (9 ммоль) соединения **6**, 4.0 г (18 ммоль) 3-формил-9-этилкарбазола и 100 мл 1,4-диоксана кипятят 4 ч. Образовавшиеся при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, сушат. Выход 52%, т. пл. 195–197 °С (из смеси 1,4-диоксана и 2-пропанола, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 (CO); 3051 (N=CH); 3386 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, CH₂CH₃); 2.56 (3H, с, CH₃C); 2.99–3.15 (2H, м, CH₂CO); 4.00–4.10 (1H, м, CH₂CHCH₂); 4.26–4.39 (2H, м, CH₂N); 4.45–4.52 (2H, м, CH₂CH₃); 7.14–8.73 (16H, м, N=CH + H аром.); 12.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.70 (CH₃); 14.48 (CH₃); 30.54 (CH₂CHCH₂); 37.12 (CH₂); 37.61 (CH₂CO); 51.97 (CH₂N); 109.51, 118.66, 119.46, 120.57, 121.49, 121.60, 125.39, 125.64, 126.24, 127.16, 133.12, 139.94, 139.99, 140.69; 141.11, 154.86 (C₆H₅ + N=CH); 159.27 (C=N); 162.63 (N=CNH); 172.32 (NCO). Масс-спектр, m/z (I , %): 561 [M + Na]⁺ (100). Найдено, %: C 75.27; H 5.69; N 15.84. C₃₄H₃₀N₆O. Вычислено, %: C 75.81; H 5.61; N 15.60.

4-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1-(4-{1-[(4-диэтиламинобензилиден)гидразоно]этил}фенил)-2-пирролидинон (9). Смесь 1.0 г (3 ммоль) соединения **6**, 0.64 г (3.6 ммоль) *para*-диэтиламинобензальдегида и 10 мл 1,4-диоксана кипятят 5 ч. Образовавшиеся кристаллы при охлаждении отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, эфиром, сушат. Выход 66%, т. пл. 244–245 °С (из 1,4-диоксана). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1672 (CO); 3055, 3012 (N=CH); 3391, 3182, 3146 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH₂CH₃); 2.48 (3H, с, CH₃C); 2.97–3.13 (2H, м, CH₂CO); 3.32–3.43 (4H, м, 2CH₂CH₃); 3.98–4.09 (1H, м, CH₂CHCH₂); 4.25–4.37 (2H, м, CH₂N); 6.71–8.40 (13H, м, N=CH + H аром.); 12.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.38 (2CH₃); 14.33 (CH₃); 30.54 (CH₂CHCH₂); 37.61 (CH₂CO); 43.74 (2CH₂); 51.99 (CH₂N); 110.92, 111.02, 118.46, 118.65, 120.75, 121.13, 121.97, 126.98, 130.07, 133.35, 134.50, 140.47, 142.73, 149.43, 152.36, 154.87 (C₆H₅ + N=CH); 159.02 (C=N); 161.66 (N=CNH); 172.27 (NCO). Масс-спектр, m/z (I , %): 515 [M + Na]⁺ (100). Найдено, %: C 72.73; H 6.48; N 16.72. C₃₀H₃₂N₆O. Вычислено, %: C 73.14; H 6.55; N 17.06.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Mashkovsky, I. N. Yakhontov, M. E. Kaminka, E. E. Mikhlina, M. D. Nair, K. Nagarajan Satyavan Sharma, Syed Abuzar J. Symoens, G. Cauwenbergh, I. Zirngibl, *Progress in Drug Research*, **27**, 85 (1983).
2. A. Rao, A. Chimirri, S. Ferro, A. M. Monforte, P. Monforte, M. Zappala, *ARKIVOC*, v, 147 (2004).
3. D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis*, 47 (2005).
4. J. V. Starikova, G. V. Dolgushin, L. I. Larina, T. N. Komarova, V. A. Lopyrev, *ARKIVOC*, xiii, 119 (2003).
5. J. Hazelton, B. Iddon, A. D. Redhouse, H. Suschitzky, *Tetrahedron*, **51**, 5597 (1995).
6. M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1143 (1931).
7. P. L. Paytash, E. Sparrow, J. C. Gathe, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1415 (1950).

Каунасский технологический университет,
Каунас LT-50254, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ktu.lt

Поступило 04.07.2007