

О. В. Добриденів, Т. А. Воловненко, Ю. М. Воловенко

## Синтез спіро-2-(5-аміно-2,3-дигідро-3-оксопірол-4-іл)-1,3-диметилбензоімідазоліум хлоридів

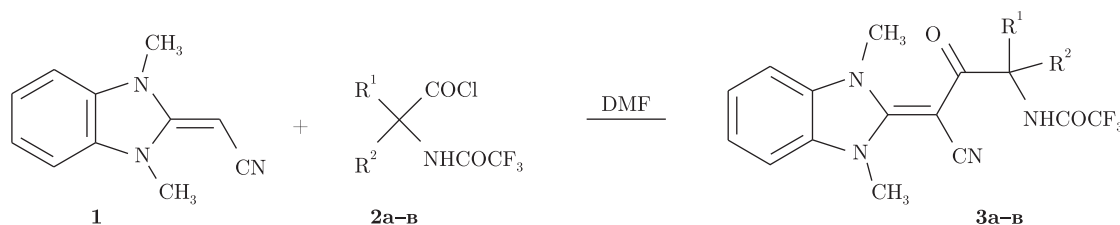
(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. П. Хилею)

Взаємодія 1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-2-іліденметил ціанідів з хлороангідридами N-трифлуороацетильованих амінокислот дозволяє отримати (3-ціано-2-оксо-3-гетарилпропіл)-2,2,2-трифлуороацетаміди, які при знятті трифтороацетильного захисту циклізуються у відповідні 2-(5-аміно-2,3-дигідро-3-оксопірол-4-іл)-1,3-диметилбензоімідазоліум хлориди.

Випробування на біологічну активність раніше синтезованих гетариламінопіролінонів показало, що вони мають значну протипухлинну активність [1]. Продовжуючи наші дослідження в цьому напрямі, було вирішено модифікувати гетероциклічний замісник з метою підвищення розчинності відповідних спірогетариламінопіролінонів у воді. На наш погляд, заданим критеріям найкраще відповідає наявність кватернізованного атома азота в гетероциклічному заміснику.

Розробляючи шляхи отримання кватернізованих похідних, нами був взятий до уваги відомий метод [2], а саме: ацилювання гетариліденацетонітрилів, алкілованих по 1- й 3-положеннях в імідазольному фрагменті. Добудовуючи піроліноновий цикл до бензімідазольного фрагмента, було застосовано розроблений нами метод ацилювання хлороангідридами N-трифтороацетил амінокислот [3].

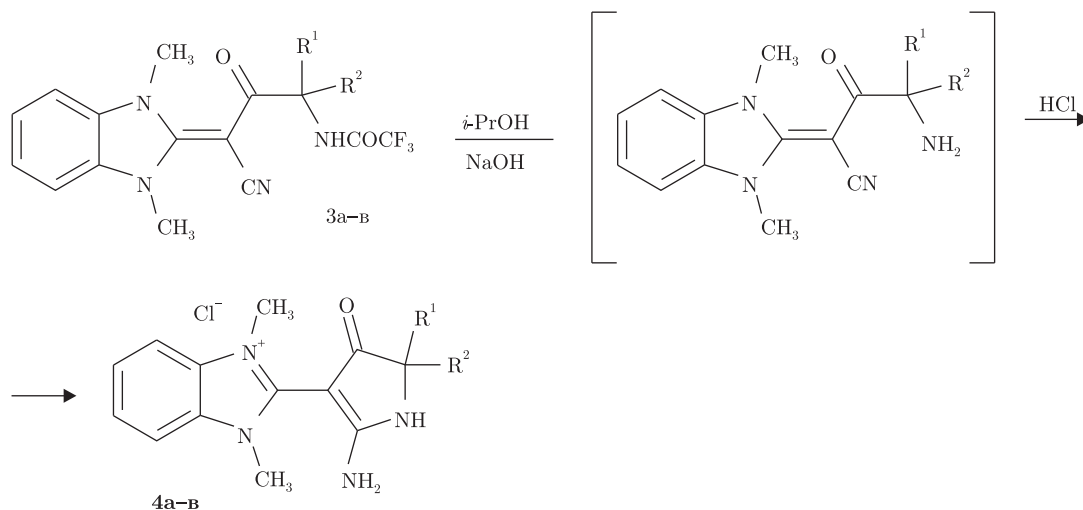
Так, 1,3-диметилбензімідазоліліденацетонітрил **1** [4] було проацильовано хлороангідридами N-трифтороацетил амінокислот **2** та отримано відповідні бутиронітрили **3**:



**2a, 3a** -  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ; **2b, 3b** -  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_4$ ; **2в, 3в** -  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$ .

Будову продуктів ацилювання **3** доведено за допомогою ЯМР й ІЧ спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР бутиронітрилів **3a-v** присутні сигнали NH-протона трифтороацетамідного залишку при 9,09–9,62 м. ч. (обмінюється з  $\text{D}_2\text{O}$ ). Протони гетероциклічного замісника, метильної групи та аліциклічного замісника поглинають на характерних для них ділянках.

Зняття трифтороацетильного захисту з бутиронітрилів **3a-v** приводить до утворення інтермедіатів, що мають структуру  $\gamma$ -амінонітрилів, які далі циклізуються у відповідний піроліноновий фрагмент:



**3a, 4a** -  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ; **3б, 4б** -  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_4$ ; **3в, 4в** -  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$ .

Будову піролонів **4a–в** встановлено за даними спектрів ІЧ й ЯМР. Так, в ІЧ-спектрах цих сполук відсутнє поглинання спряженої нітрильної групи, яке спостерігалось для вихідних сполук **3**. Натомість наявні дві смуги валентних коливань первинної аміногрупи при  $3450\text{--}3277\text{ см}^{-1}$ . У той самий час ІЧ-спектри також не фіксують наявності карбонільної групи трифтороацетамідного фрагмента. У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР сигнали аміногрупи зазвичай спостерігаються у вигляді уширеного двопротонного синглету в межах від 7,73 до 7,89 м. ч., а ендощиклічний NH-протон — як синглет, що резонує в найслабшому полі, а саме: від 8,57 до 9,37 м. ч.

**Експериментальна частина.** Контроль за ходом реакцій та чистотою синтезованих продуктів здійснювали за допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ — метанол 9 : 1. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР вимірювали в DMSO- $\text{D}_6$  на спектрометрі Mercury Varian 400 при 400,45 МГц. Хімічні зсуви  $^1\text{H}$  наведено в мільйонних частках відносно ТМС (внутрішній стандарт). ІЧ-спектри знімали на приладі FT IR Perkin Elmer BX II в таблетках KBr. Мас-спектри знімали на приладі Agilent 1100 Series з детектором Agilent LC/MSD SL. Температури плавлення вимірювали на “Boetius microscope hot plate apparatus”.

**Хлороангідриди N-трифтороацетил амінокислот (2).** До суспензії 0,1 моль амінокислоти в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 14,5 мл (0,2 моль)  $\text{SOCl}_2$  та 0,25 мл ДМФА, отриману суміш при перемішуванні кип'ятили до повного розчинення твердої фази, після чого нагрівання продовжували ще 1 год. Розчинник та надлишок  $\text{SOCl}_2$  випаровували при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  та незначному розрідженні (0,4 атм). Отриманий таким чином хлороангідрид **2** використовується в подальших синтезах без додаткового очищення.

**2-Гетариліден-3-оксо-4-трифтороацетамідобутанонітрили (3).** До розчину 2,8 г (0,015 моль) 1,3-диметилбензімідазоліденацетонітрилу **1** та 3,3 мл (0,04 моль) піридину в 15 мл ДМФА при перемішуванні додавали 0,018 моль хлороангідриду **2**. Реакційну суміш залишали на 12 год при  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . ДМФА та надлишок піридину випаровували у вакуумі, залишок розтирали з 15 мл води, фільтрували, сушили та перекристалізовували з відповідного розчинника.

**N-[3-Ціано-3-(1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-бенз[d]імідазол-2-іл)-1,1-диметил-2-оксопропіл]-2,2,2-трифтороацетамід (3a).**

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 1,57$  (6H, с,  $\text{CH}_3$ ),  $3,76$  (6H, с,  $\text{NCH}_3$ ),  $7,55$  (2H, м, H-5,6),  $7,73$  (2H, м, H-4,7),  $9,45$  (1H, с,  $\text{NHCOCF}_3$ ) м.ч. ІЧ (KBr):  $\nu = 3232,49$  ( $\text{NHCOCF}_3$ ),  $2179,27$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ),  $1711,88$  ( $\text{NHCOCF}_3$ ),  $1605,59$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . МС (ХІ):  $m/z = 367,2$  ( $[\text{MH}]^+$ ).

Вихід 74%; Т. пл. =  $257^\circ\text{C}$  (НОАс).

*N*-[2-Ціано-2-(1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-бензо[*d*]імідазол-2-ілден)ацетил]циклопентил-2,2,2-трифтороацетамід (3б).

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 1,64$  (2H, м, циклопентил),  $1,75$  (2H, м, циклопентил),  $2,06$  (2H, м, циклопентил),  $2,33$  (2H, м, циклопентил),  $7,41$  (2H, м, H-5,6),  $7,65$  (2H, м, H-4,7),  $9,62$  (1H, с,  $\text{NHCOCF}_3$ ) м.ч. ІЧ (KBr):  $\nu = 3223,21$  ( $\text{NHCOCF}_3$ ),  $2186,05$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ),  $1705,44$  ( $\text{NHCOCF}_3$ ),  $1601,79$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . МС (ХІ):  $m/z = 393,2$  ( $[\text{MH}]^+$ ).

Вихід 85%; Т. пл. =  $272^\circ\text{C}$  (*n*-BuOH).

*N*-[2-Ціано-2-(1,3-диметил-2,3-дигідро-1H-бензо[*d*]імідазол-2-ілден)ацетил]циклогексил-2,2,2-трифтороацетамід (3в).

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 1,33$  (1H, м, циклогексил),  $1,61$  (5H, м, циклогексил),  $1,98$  (2H, м, циклогексил),  $2,08$  (2H, м, циклогексил),  $3,74$  (6H, с,  $\text{NCH}_3$ ),  $7,44$  (2H, м, H-5,6),  $7,71$  (2H, м, H-4,7),  $9,09$  (1H, с,  $\text{NHCOCF}_3$ ) м.ч. ІЧ (KBr):  $\nu = 3238,09$  ( $\text{NHCOCF}_3$ ),  $2179,27$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ),  $1703,49$  ( $\text{NHCOCF}_3$ ),  $1619,58$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . МС (ХІ):  $m/z = 407,2$  ( $[\text{MH}]^+$ ).

Вихід 88%; Т. пл. =  $273\text{--}275^\circ\text{C}$  (*n*-BuOH).

*2*-(5-Аміно-2,3-дигідро-3-оксопірол-4-іл)-1,3-діалкілбензимидазоліум хлориди (4). До 0,001 моль розчину відповідного ацильованого гетариліденацетонітрилу **3** у 5 мл *i*-пропанолу додавали 0,05 г (0,013 моль) NaOH і отриману суміш кип'ятили 3 год. Розчинник випаровували у вакуумі, а до залишку додавали 2 мл води та розтирали. Утворений осад відфільтровували та двічі промивали водою порціями по 0,5 мл. Осад розчиняли в 10 мл 10%-го HCl, фільтрували та випаровували фільтрат у вакуумі. Залишок висушували та отримували аналітично чисті зразки сполук **4**.

*2*-(5-Аміно-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-4-піроліл)-1,3-диметил-3H-бензо[*d*]імідазол-1-іум хлорид (4а).

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 1,32$  (6H, с,  $\text{CH}_3$ ),  $3,85$  (6H, с,  $\text{NCH}_3$ ),  $7,58$  (2H, м, H-5,6),  $7,89$  (4H, м, H-4,7,  $\text{NH}_2$ ),  $8,57$  (1H, с, NH-пірольний) м.ч. ІЧ (KBr):  $\nu = 3450,98$  ( $\text{NH}_2$ , ас.),  $3400,56$  ( $\text{NH}_2$ , с.),  $3294,11$  (NH-пірольний),  $1689,51$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . МС (ХІ):  $m/z = 271,2$  ( $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

Вихід 64%; Т. пл. =  $>300^\circ\text{C}$ .

*2*-(3-Аміно-1-оксо-4-азаспіро[4,4]нон-2-ен-2-іл)-1,3-диметил-3H-бензо[*d*]імідазол-1-іум хлорид (4б).

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 1,84$  (6H, м, циклопентил),  $1,95$  (2H, м, циклопентил),  $3,85$  (6H, с,  $\text{NCH}_3$ ),  $7,56$  (2H, м, H-5,6),  $7,87$  (4H, м, H-4,7,  $\text{NH}_2$ ),  $9,03$  (1H, с, NH-пірольний) м.ч. ІЧ (KBr):  $\nu = 3361,14$  ( $\text{NH}_2$ , ас.),  $3292,82$  ( $\text{NH}_2$ , с.),  $3266,10$  (NH-пірольний),  $1635,69$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . МС (ХІ):  $m/z = 297,4$  ( $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

Вихід 60%; Т. пл. =  $>300^\circ\text{C}$ .

*2*-(3-Аміно-1-оксо-4-азаспіро[4,5]дец-2-ен-2-іл)-1,3-диметил-3H-бензо[*d*]імідазол-1-іум хлорид (4в).

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 1,31$  (1H, м, циклогексил),  $1,55$  (3H, м, циклогексил),  $1,63$  (3H, м, циклогексил),  $1,78$  (3H, м, циклогексил),  $3,84$  (6H, с,  $\text{NCH}_3$ ),  $7,57$  (2H, м, H-5,6),  $7,73$  (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ),  $7,88$  (2H, м, H-4,7),  $9,37$  (1H, с, NH-пірольний) м.ч. ІЧ (KBr):  $\nu = 3338,93$  ( $\text{NH}_2$ , ас.),  $3277,31$  ( $\text{NH}_2$ , с.),  $3204,39$  (NH-пірольний),  $1630,76$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . МС (ХІ):  $m/z = 311,2$  ( $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

Вихід 75%; Т. пл. =  $>300^\circ\text{C}$ .

1. Пат. Україна 22204 UA (U) – № u200601855 / Г. Г. Дубініна, Ю. М. Воловенко. Протиракова активність 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-онів. – Заявл. 21.02.06; Опубл. 24.05.07.
2. Tverdokhlebov A. V., Denisenko A. V., Tolmachev A. A., Volovenko Y. M. Synthesis of masked 2-amino-4,5-dihydro-4-oxopyrrole-3-carboxaldehydes // Synthesis. – 2007. – No 12. – P. 1811–1818.
3. Dobrydnev A. V., Volovnenko T. A., Volovenko Yu. M. et al. Cyclic  $\alpha$ -amino acids as precursors for synthesis of spiro 2-amino-3-hetarylpyrrolin-4-ones and their spiro derivatives // Monatsh. Chem. – 2012. – **143**. – P. 779–789.
4. Руднев М. И., Курбатов В. П., Чуб Н. К., Осипов О. А. Фенилгидразоны (бензимидазолил-2)-цианокетонів и их хелаты с Cu(II), Ni(II) и Co(II) // Журн. общ. химии. – 1988. – **58**. – С. 2334–2341.

Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 21.02.2013

**А. В. Добрыднев, Т. А. Воловненко, Ю. М. Воловенко**

**Синтез спиро-2-(5-амино-2,3-дигидро-3-оксопиррол-4-ил)-1,3-диметилбензоимидазолиум хлоридов**

*Взаимодействие 1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-2-илденметил цианидов с хлороангидридами N-трифлуороацетилованных аминокислот позволяет получить (3-циано-2-оксо-3-гетарилпропил)-2,2,2-трифлуороацетамиды, которые при снятии трифтороацетильной защиты циклизуются в соответствующие 2-(5-амино-2,3-дигидро-3-оксопиррол-4-ил)-1,3-диметилбензоимидазолиум хлориды.*

**A. V. Dobrydnev, T. A. Volovnenko, Yu. M. Volovenko**

**Synthesis of spiro-2-(5-amino-2,3-dihydro-3-oxopyrrol-4-yl)-1,3-dimethylbenzimidazolium chlorides**

*The interaction of 1,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-2-ylidenmethyl cyanides with N-trifluoroacetylated acid chlorides gave the desired (3-cyano-2-oxo-3-hetarylpropyl)-2,2,2-trifluoroacetamides that provided the target 2-(5-amino-2,3-dihydro-3-oxopyrrol-4-yl)-1,3-dimethylbenzimidazolium chlorides upon detrifluoroacetylation.*