

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3Н-ПИРРОЛО (1,2-а) БЕНЗИМИДАЗОЛА

З. В. ЕСАЯН, Л. А. МАНУЧАРОВА и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мяджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 12 II 1971

Описан синтез замещенных 1-метил-3-алкил-3Н-пирроло(1,2-а)бензимидазолов.
 Табл. 2, библиографических ссылок 10.

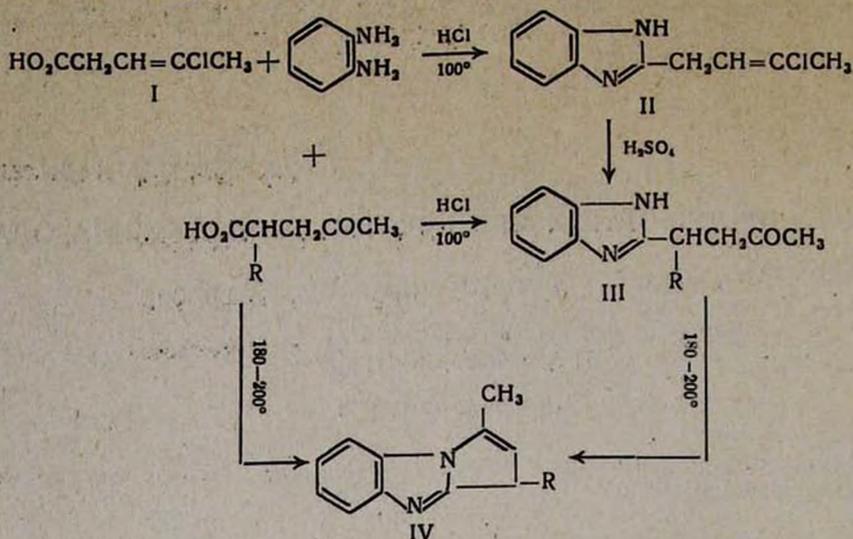
Гетероциклические ядра пиррола и бензимидазола, являющиеся фрагментами трициклической системы пирроло-бензимидазола, входят в состав многочисленных биологически активных веществ синтетического и природного происхождения.

Следует полагать, что и соединения, содержащие в молекуле оба эти ядра, также могут оказаться биологически активными. Однако биологические свойства соединений пирроло-бензимидазольного ряда почти не изучались.

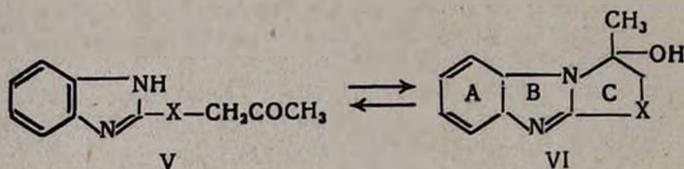
Наиболее часто используемые методы синтеза оснований пирроло-бензимидазольного строения основаны на реакции конденсации *o*-фенилендиамина с γ -лактонами [1], дикарбоновыми кислотами [2] и нитрилами кетокислот [3].

В описываемом ниже синтезе в качестве второго компонента используются замещенные левулиновые кислоты, не применявшиеся ранее в подобных синтезах.

Поскольку не была исключена возможность первоначальной конденсации кетокислоты за счет карбонильной группы с образованием основания Шиффа [4], в первом синтезе 1-метил-3Н-пирроло(1,2-а)бензимидазола вместо левулиновой кислоты был использован ее структурный аналог с потенциальной карбонильной группой— β -хлорпропенилуксусная кислота (I). Конденсацией кислоты (I) с *o*-фенилендиаминном в солянокислой среде [5] получен 2-(γ -хлоркротил)бензимидазол (II). УФ спектр соединения II по положению максимумов и минимумов поглощения подобен спектру 2-метилбензимидазола [6]. Основание II путем сернокислотного гидролиза переведено в 2-(γ -кетобутил)бензимидазол (III, R=H). Соединение III (R=H) оказалось идентичным продукту конденсации *o*-фенилендиамина с левулиновой кислотой в солянокислой среде; следовательно, в этих условиях кетокислота конденсируется с диаминном за счет карбоксильной группы. Этим путем получены и замещенные в боковой цепи соединения III.



В настоящее время общепринято впервые постулированное Гадамером [7] заключение о кольчато-цепной таутомерии аминокарбонильных соединений типа V с соответствующими карбиноламинами VI.



Альпер и Таурнис [8] нашли, что 1-окси-1-метил-1,2-дигидротриазоло (3,2-а)бензимидазол (VI, X=S) в твердом состоянии имеет циклическую структуру, а в растворе — смесь карбиноламина (VI, X=S) с аминокетоном V (X=S). Рассмотрение ИК спектров соединений III (R=H и CH₃) показало, что они в твердом состоянии и в растворах существуют преимущественно в форме аминокетонов; в спектрах, снятых в вазелиновом масле и в хлороформных растворах, имеются интенсивные полосы поглощения при 1690—1700 (CO кетон.) и широкие полосы поглощения в области 3250—3450 см⁻¹ (NH и OH). Такое различие в положении таутомерного равновесия аминокетонов V (X=CHR) и их серусодержащих аналогов (V, X=S) может быть объяснено снижением J-напряжения пятичленного кольца C, обусловленного противостоянием атомов водорода или заместителей при соседних атомах углерода. Замена одной метиленовой группы атомов серы, устраняя две заслоненные связи, снижает напряжение примерно на 2 ккал/моль [9] и тем самым, благоприятствует смещению равновесия в сторону карбиноламина VI (X=S).

При высокой температуре (180—200°) аминокетоны III подвергаются циклодегидратации, образуя 1-метил-3-алкил-3H-пирроло(1,2-а)бензимидазолы IV с высокими выходами. Найдено также, что и в отсутствии

соляной кислоты, при высокотемпературном сплавлении, замещенные левулиновые кислоты конденсируются к *o*-фенилендиамину за счет карбоксильной группы с образованием тех же оснований IV.

О результате фармакологического изучения синтезированных соединений будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

2-(γ -Хлоркротил)бензимидазол (II). Смесь 4 г ($\sim 0,03$ моля) кислоты I [10], 2,2 г ($\sim 0,02$ моля) *o*-фенилендиамина и 20 мл 4 н соляной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения смесь нейтрализована водным аммиаком, выделившееся кристаллическое вещество отсосано, промыто водой, высушено на воздухе и очищено кипячением его спиртового раствора с углем с последующим осаждением водой. Получено 2,75 г (65,5%) светложелтых кристаллов с т. пл. 118—120°. Найдено %: С 63,98; Н 5,71; N 13,57; Cl 17,37. $C_{11}H_{11}ClN_2$. Вычислено %: С 63,92; Н 5,32; N 13,55; Cl 17,19. УФ спектр: λ_{max} 244 ($lg \epsilon$ 3,81), 274 ($lg \epsilon$ 3,85), 280 ($lg \epsilon$ 3,97); λ_{min} 228 ($lg \epsilon$ 3,47), 258 ($lg \epsilon$ 3,50), 278 cm^{-1} ($lg \epsilon$ 3,72). Гидрохлорид (из спирта), т. пл. 180—182°. Найдено %: Cl^- 14,42. $C_{11}H_{11}ClN_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl^- 14,60.

2-(γ -Кетобутил)бензимидазол (III). а) К 6,7 г ($\sim 0,035$ моля) соединения II при помешивании постепенно прилита серная кислота уд. веса 1,84 в количестве, достаточном для растворения (~ 10 мл). Смесь оставлена на ночь, затем разбавлена двойным объемом воды и подщелочена поташом. Выделившееся кристаллическое вещество растворено в эфире. После отгонки растворителя от высушенного над серноокислым натрием раствора, остаток перекристаллизован из спирта (кипячение с углем). Получено 4,31 г (70,7%) светло-желтых кристаллов с т. пл. 157—159°. Найдено %: С 70,15; Н 6,88; N 14,22. $C_{11}H_{13}N_2O$. Вычислено %: С 70,21; Н 6,38; N 14,89. ИК спектр: ν 1700 (СО кетон.), 3220 cm^{-1} (NH). Гидрохлорид (из спирта), т. пл. 184—185°. Найдено %: Cl 16,06. $C_{11}H_{13}N_2O \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 15,81. Семикарбазон, т. пл. 205—206°. Найдено %: N 27,85. $C_{11}H_{15}N_3O$. Вычислено %: N 28,57.

б) Смесь 2,32 г (0,02 моля) левулиновой кислоты, 2,16 г (0,02 моля) *o*-фенилендиамина и 20 мл 4 н соляной кислоты кипятилась с обратным холодильником 4 часа. После охлаждения смесь нейтрализована аммиаком. Выделившееся вещество растворено в хлороформе, раствор промыт водой и высушен над серноокислым натрием. После удаления хлороформа получено 2 г (52,5%) перекристаллизованного из спирта кристаллического вещества, идентичного описанному выше образцу.

Аналогично получены алкилированные в боковой цепи 2-(γ -кетобутил)бензимидазолы (табл. 1).

1-Метил-3-алкил-3Н-пирроло(1,2-а)бензимидазолы (IV). 0,02 моля аминокетона III нагревалось при 180—200° в течение 3—4 часов. После

Таблица 1

III

| R | Выход, % | Т. пл., °C | Молекулярная формула | А н а л и з, % | | | | | | Х л о р г и д р а т | | | R _f |
|-------------------------------|----------|------------|--|----------------|------|-------|-------------------|------|-------|---------------------|----------|-----------|----------------|
| | | | | н а й д е н о | | | в ы ч и с л е н о | | | т. пл., °C | Cl, % | | |
| | | | | С | Н | N | С | Н | N | | найденно | вычислено | |
| CH ₃ | 55,7 | 150—152 | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O | 70,88 | 7,19 | 14,24 | 71,28 | 6,93 | 13,86 | 236—238 | 15,30 | 14,88 | 0,58 |
| C ₂ H ₅ | 55,5 | 100—105 | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O | 72,50 | 7,50 | 13,10 | 72,22 | 7,40 | 12,96 | 209 | 13,91 | 14,01 | 0,61 |
| C ₃ H ₇ | 71,7 | 116—118 | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O | 73,15 | 7,68 | 11,70 | 73,04 | 7,82 | 12,17 | 213—215 | 13,25 | 13,32 | 0,71 |
| C ₄ H ₉ | 67,6 | 89—91 | C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O | 74,10 | 7,63 | 11,22 | 73,77 | 8,15 | 11,47 | 150—152 | 12,87 | 12,65 | 0,77 |

* Окись алюминия II степени активности, хлороформ—эфир—спирт, 1:1:0,8.

Таблица 2

IV

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|---------|--|-------|------|-------|-------|------|-------|---------|-------|-------|------|
| H | 88,2 | 205—207 | C ₁₁ H ₁₀ N ₂ | 77,40 | 6,00 | 15,98 | 77,64 | 5,88 | 16,44 | 281—283 | 16,60 | 17,19 | 0,60 |
| CH ₃ | 86,9 | 210—212 | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ | 78,00 | 6,20 | 15,53 | 78,26 | 6,52 | 15,21 | 260—263 | 15,84 | 16,09 | 0,67 |
| C ₂ H ₅ | 73,2 | 154—156 | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ | 78,40 | 7,45 | 14,40 | 78,78 | 7,07 | 14,14 | 147 | 14,72 | 15,13 | 0,71 |
| C ₃ H ₇ | 82,5 | 116—118 | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ | 79,52 | 7,46 | 12,78 | 79,24 | 7,54 | 13,21 | 204—206 | 13,96 | 14,28 | 0,65 |
| C ₄ H ₉ | 90,7 | 110—111 | C ₁₅ H ₁₈ N ₂ | 80,05 | 8,17 | 12,01 | 79,64 | 7,96 | 12,38 | 210—213 | 13,05 | 13,52 | 0,68 |

* Бензол—спирт, 9:1.

охлаждения продукт растворялся в спирте и осаждался из отфильтрованного раствора водой. Вещество очищалось кипячением спиртового раствора с углем с последующим осаждением водой. В ИК спектрах оснований IV имеется полоса поглощения при 1680 см^{-1} . Выходы и константы полученных оснований приведены в таблице 2.

Те же основания, с теми же примерно выходами получены также сплавлением эквимольных количеств *o*-фенилендиамина и α -алкиллевулиновых кислот при $180\text{--}200^\circ$. Сплавы обрабатывались как указано выше.

ՅԻ-ՊԻՐՐՈԼՈ(1,2-*a*)ԲԵՆԻԶԻՄԻԴԱԶՈԼԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Զ. Վ. ԵՍԱՅԱՆ, Լ. Ա. ՄԱՆՈՒՉԱՐՈՎԱ և Գ. Տ. ԲԱՏԵՎՈՍՅԱՆ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Վ

Նկարագրված է ՅԻ-պիրրոլո(1,2-*a*)բենզիմիդազոլի մի քանի ածանցյալների սինթեզը: Այդ միացությունները ստացվել են *o*-ֆենիլենդիամինի կոնդենսումով տեղակալված լևուլինաթթուների հետ:

SYNTHESIS OF 3H-PYRROLO(1,2-*a*)BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Z. V. YESSAYAN, L. A. MANUCHAROVA and G. T. TATEVOSSIAN

The Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry,
Armenian Academy of Sciences (Yerevan)

The synthesis of substituted 1-methyl-3-alkyl-3H-pyrrolo(1,2-*a*)benzimidazoles has been described.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. Blstrzycki, W. Schmutz, Lieb. Ann., 415, 1 (1918).
2. A. Blstrzycki, K. Fässler, Helv. Chim. Acta, 6, 519 (1923); M. V. Betrabet, G. C. Chakravarti, J. Ind. Chem. Soc., 7, 191 (1930); J. Stanek, M. Wollrab, Monatsh. Chem., 91, 1064 (1960).
3. N. M. Bottnick, M. F. Fegley, U. S. Pat. 2.993.046, [C. A., 56, 4779c (1962)].
4. G. B. Crippa, S. Maffei, Gazz. chim. Ital., 71, 194 (1941); R. C. Elderfield, F. J. Kreysa, J. Am. Chem. Soc., 70, 44 (1948); R. C. Elderfield, J. R. McCarthy, J. Am. Chem. Soc., 73, 975 (1951).
5. M. A. Phillips, J. Chem. Soc., 1928, 172, 2393, 3134; 1929, 282; 1930, 1409; 1931, 1143.
6. Г. Ф. Большаков, В. С. Вагазо, Ф. Б. Агрест, УФ спектры гетероорганических соединений, Изд. «химия», Л., 1969, стр. 202.
7. J. Gadamer, Arch. Pharm., 243, 12 (1905); J. pr. Chem., 84 (2), 817 (1911).
8. A. E. Alper, A. Taurins, Canad. J. Chem., 45, 2903 (1967).
9. Э. Ишель, Стереохимия соединений углерода, Изд. «Мир», М., 1965, стр. 258.
10. M. Fetzon, M. Julla, C. r., 295, 1654 (1952); M. Julla, M. Fetzon, Bull. soc. chim. Fr., 1959, 1378.