

Ю. М. Воловенко, А. В. Твердохлебов,
Т. А. Воловненко

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-(2-АЗАГЕТАРИЛ)-3-ОКСО-4-ХЛОРБУТИРОНИТРИЛОВ С ГИДРАЗОНАМИ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАЛЬДЕГИДОВ. НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ 4-АРИЛИДЕНАМИНО-2-(1-R-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-3-ОКСОБУТИРОНИТРИЛОВ

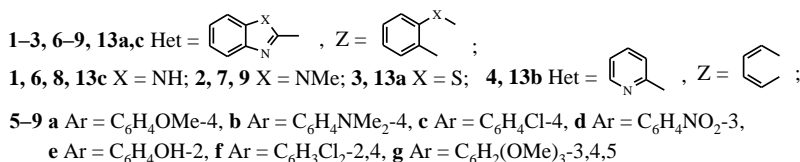
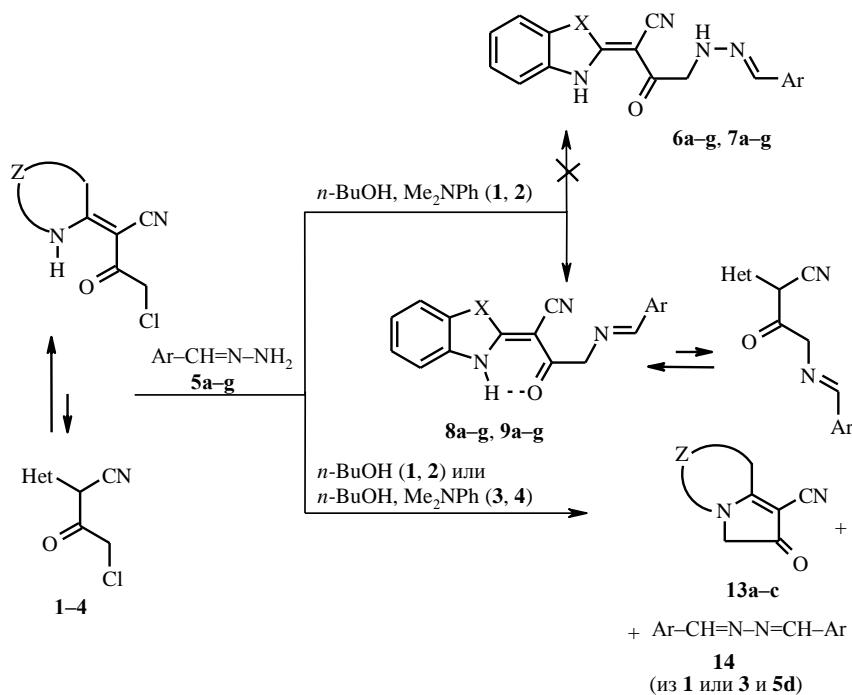
В результате взаимодействия 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов с гидразонами замещенных бензальдегидов получены 4-арилиденамино-2-(1-R-бензимидазол-2-ил)-3-оксобутиронитрилы, структура которых установлена на основании спектральных данных, результатов элементного анализа, а также химических превращений. Показано, что направление реакции зависит от основности гетероциклического фрагмента исходного нитрила. Предложен вероятный механизм процесса.

Ключевые слова: 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилы, 4-арилиденамино-2-(1-R-бензимидазол-2-ил)-3-оксобутиронитрилы, гидразоны бензальдегидов.

2-(2-Азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилы **1–4** [1] являются удобными предшественниками для получения производных пиррола и пиролоаннелированных гетероциклов путем реакций с различными аминами [2–5]. В данной работе изложены результаты, полученные при изучении взаимодействия соединений **1–4** с гидразонами замещенных бензальдегидов **5**.

Реакция между 2-(1-R-бензимидазол-2-ил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилами **1, 2** и гидразонами **5a–g** в присутствии N,N-диметиланилина вместо ожидаемых продуктов алкилирования гидразонов по аминному атому азота **6a–g, 7a–g** [6–16] приводит к 4-арилиденамино-2-(1-R-бензимидазол-2-ил)-3-оксобутиронитрилам **8a–g, 9a–g** с выходами 70–90% (схема 1), т. е. в данном случае наблюдается редкое, но все же известное алкилирование по иминному атому азота [17–19].

Элементный анализ соединений **8, 9** согласуется с предложенными структурами (табл. 1). В спектрах ЯМР ^1H этих продуктов, записанных в ДМСО- d_6 , наблюдается двухпротонный синглет метиленовой группы в области 4.36–4.47, а также однопротонный синглет в области 8.99–8.47, соответствующий азометиновому фрагменту. Сигнал протона группы NH бензимидазольного фрагмента наблюдается в виде обменивающегося с D_2O синглета (одно- или двухпротонного для соединений **8** и **9** соответственно) в слабом поле, 12.90–13.40, что объясняется наличием внутримолекулярной водородной связи. Остальные протоны гетероциклического фрагмента и арильного заместителя резонируют в характерных для них областях (табл. 2). В спектрах ЯМР ^1H соединений **8** и **9** отсутствует



поглощение в области 4.00–5.50 протона вторичной аминогруппы алкилгидразонов альдегидов [20–22]. В ИК спектрах арилиденаминобутиронитрилов **8**, **9** имеется сильная полоса валентных колебаний сопряженной нитрильной группы в области 2170–2200 см⁻¹ и средняя полоса в области 3140–3240 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями связи N–N. Таким образом, результаты элементного анализа и спектральные данные исключают структуры типа **6**, **7** и полностью соответствуют строению соединений **8**, **9**.

Ввиду того, что описанная реакция нитрилов **1**, **2** с гидразонами **5** является достаточно неожиданной, нами были получены дополнительные данные для доказательства структур продуктов **8**, **9**. Оказалось, что реакции галогеннитрилов **1**, **2** с метилгидразоном анисового альдегида **10** приводят к соединениям **8a** и **9a** соответственно, идентичным синтезированным из незамещенного гидразона того же альдегида **5a**. Эти результаты однозначно доказывают, что аминный атом азота гидразона отщепляется в ходе реакции и не входит в состав продуктов **8** и **9**.

Арилиденаминобутиронитрилы **8**, **9** фактически являются иминами, образованными из 4-амино-2-(2-бензимидазоллил)-3-оксобутиронитрила и различных замещенных бензальдегидов. Как известно, при действии производных гидразина из алдиминол легко вытесняются амины [23–26].

Характеристики 4-арилденамино-2-(1-*R*-бензимидазол-2-ил)-3-оксобутиронитрилов **8a–g**, **9a–g**

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, %, Вычислен N, %	Т. пл., °С	Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
8a	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>16.88</u> 16.86	239	<i>n</i> -Бутанол	86
8b	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O	<u>20.12</u> 20.29	234	<i>n</i> -Пропанол	75
8c*	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O	<u>16.58</u> 16.64	253	<i>n</i> -Бутанол	80
8d	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₃	<u>20.00</u> 20.16	249	<i>i</i> -Пропанол	96
8e	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>17.44</u> 17.60	248	<i>n</i> -Бутанол	82
8f*²	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O	<u>15.21</u> 15.09	260	Ацетонитрил	74
8g	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>14.38</u> 14.29	246	Этанол	87
9a	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>16.26</u> 16.18	204	<i>n</i> -Пропанол	86
9b	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O	<u>19.30</u> 19.49	210	<i>n</i> -Бутанол	87
9c*³	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O	<u>16.15</u> 15.98	222	<i>n</i> -Бутанол	93
9d	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>19.40</u> 19.38	202	Этанол	83
9e	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>16.72</u> 16.87	203	<i>n</i> -Бутанол	68
9f*⁴	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	<u>14.43</u> 14.55	216	<i>n</i> -Бутанол	65
9g	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>13.58</u> 13.78	199	Этанол	86

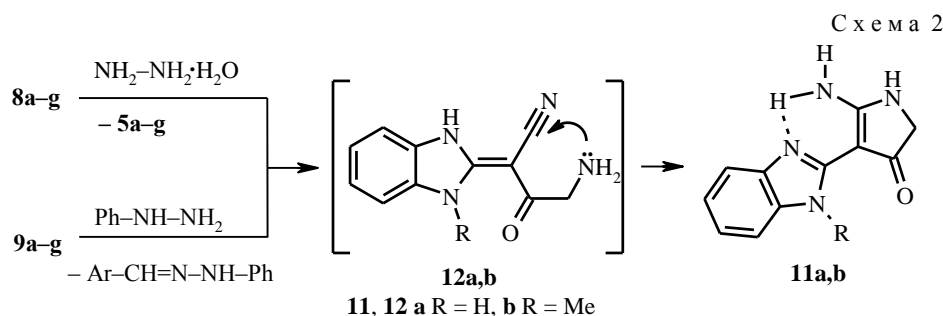
* Найдено, %, Cl 10.44. Вычислено, %, Cl 10.53.

*² Найдено, %, Cl 18.99. Вычислено, %, Cl 19.14.

*³ Найдено, %, Cl 10.26. Вычислено, %, Cl 10.11.

*⁴ Найдено, %, Cl 18.37. Вычислено, %, Cl 18.44.

Непродолжительное нагревание соединений **8a–g** с избытком гидразин-гидрата в диоксане приводит к 2-амино-3-(2-бензимидазолил)-4,5-дигидро-4-оксопирролу **11a** с выходами 50–60% в зависимости от исходного азометина **8a–g** (схема 2). Продукт **11a** образуется в результате гетероциклизации промежуточного амина **12** за счет внутримолекулярного присоединения аминогруппы к нитрильной [2, 4, 5, 27, 28]. В случае гидразинолиза



азометина **8a** из реакционной смеси кроме пирролона **11a** был выделен и идентифицирован путем сравнения с известным образцом второй продукт реакции – гидразон анисового альдегида **5a**. Примечательно, что аминопирролон **11a** не взаимодействует с избытком гидразингидрата, что согласуется с данными для замещенных по положению 1 производных **11a** [29].

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **8a–g**, **9a–g**

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСO-d ₆), δ, м. д., КССВ (J), Гц
8a	2200 (CN), 3240 (NH)	12.98 (2H, с, 2NH); 8.62 (1H, с, -N=CH-); 7.82 (2H, д, J = 9.0, 2'- и 6'-H _{Ar}); 7.54 (2H, м, H _{Bi}); 7.28 (2H, м, H _{Bi}); 7.05 (2H, д, J = 9.0, 3'- и 5'-H _{Ar}); 4.40 (2H, с, CH ₂); 3.82 (3H, с, OCH ₃)
8b	2180 (CN), 3220 (NH)	12.87 (2H, с, 2NH); 8.47 (1H, с, -N=CH-); 7.67 (2H, д, J = 9.0, 2'- и 6'-H _{Ar}); 7.54 (2H, м, H _{Bi}); 7.28 (2H, м, H _{Bi}); 6.77 (2H, д, J = 9.0, 3'- и 5'-H _{Ar}); 4.37 (2H, с, CH ₂); 3.00 (6H, с, N(CH ₃) ₂)
8c	2185 (CN), 3220 (NH)	12.92 (2H, с, 2NH); 8.68 (1H, с, -N=CH-); 7.91 (2H, д, J = 8.5, 2'- и 6'-H _{Ar}); 7.56 (4H, м и д, J = 8.5, 3'- и 5'-H _{Ar} и H _{Bi}); 7.28 (2H, м, H _{Bi}); 4.37 (2H, с, CH ₂)
8d	2185 (CN); 3225 (NH); 1520, 1335 (NO ₂)	12.92 (2H, с, 2NH); 8.88 (1H, с, -N=CH-); 8.72 (1H, т, J = 1.5, 2'-H _{Ar}); 8.35 (2H, м, J = 8.0, J = 1.5, 4'- и 6'-H _{Ar}); 7.83 (1H, т, J = 8.0, 5'-H _{Ar}); 7.56 (2H, м, H _{Bi}); 7.28 (2H, м, H _{Bi}); 4.38 (2H, с, CH ₂)
8e	2180 (CN); 3080–3220 (OH, NH)	12.93 (2H, с, 2NH); 11.07 (1H, с, OH); 8.97 (1H, с, -N=CH-); 7.69 (1H, д, J = 8.5, 6'-H _{Ar}); 7.55 (2H, м, H _{Bi}); 7.40 (1H, т, J = 7.5, 4'-H _{Ar}); 7.21 (2H, м, H _{Bi}); 6.97 (2H, д и д. д, J = 7.5, J = 8.5, 3'- и 5'-H _{Ar}); 4.38 (2H, с, CH ₂)
8f	2180 (CN), 3200 (NH)	12.80 (2H, с, 2NH); 8.87 (1H, с, -N=CH-); 8.13 (1H, д, J = 8.5, 6'-H _{Ar}); 7.47–7.74 (4H, м, 3'-, 5'-H _{Ar} и H _{Bi}); 7.27 (2H, м, H _{Bi}); 4.36 (2H, с, CH ₂)
8g	2190 (CN), 3220 (NH)	12.90 (2H, с, 2NH); 8.62 (1H, с, -N=CH-); 7.55 (2H, м, H _{Bi}); 7.27 и 7.21 (4H, м и с, H _{Bi} и 2'-, 6'-H _{Ar}); 4.37 (2H, с, CH ₂); 3.85 (6H, с, 3'- и 5'-OCH ₃); 3.75 (3H, с, 4'-OCH ₃)
9a	2170 (CN), 3140 (NH)	13.35 (1H, с, NH); 8.61 (1H, с, -N=CH-); 7.82 (2H, д, J = 9.5, 2'- и 6'-H _{Ar}); 7.67 (2H, м, H _{Bi}); 7.36 (2H, м, H _{Bi}); 7.06 (2H, д, J = 9.5, 3'- и 5'-H _{Ar}); 4.46 (2H, с, CH ₂); 3.96 (3H, с, NCH ₃); 3.82 (3H, с, OCH ₃)
9b	2170 (CN), 3150 (NH)	13.40 (1H, с, NH); 8.49 (1H, с, -N=CH-); 7.72 и 7.65 (4H, м и д, J = 9.0, H _{Bi} и 2'-, 6'-H _{Ar}); 7.37 (2H, м, H _{Bi}); 6.77 (2H, д, J = 9.0, 3'- и 5'-H _{Ar}); 4.46 (2H, с, CH ₂); 3.97 (3H, с, NCH ₃); 3.00 (6H, с, N(CH ₃) ₂)
9c	2180 (CN), 3140 (NH)	13.28 (1H, с, NH); 8.67 (1H, с, -N=CH-); 7.88 (2H, д, J = 8.5, 2'- и 6'-H _{Ar}); 7.65 (2H, м, H _{Bi}); 7.54 (2H, д, J = 8.5, 3'- и 5'-H _{Ar}); 7.31 (2H, м, H _{Bi}); 4.43 (2H, с, CH ₂); 3.92 (3H, с, NCH ₃)
9d	2180 (CN); 3145 (NH); 1515, 1350 (NO ₂)	13.30 (1H, с, NH); 8.92 (1H, с, -N=CH-); 8.71 (1H, т, J = 2.0, 2'-H _{Ar}); 8.38 (2H, м, J = 8.0, J = 2.0, 4'- и 6'-H _{Ar}); 7.84 (1H, т, J = 8.0, 5'-H _{Ar}); 7.70 (2H, м, H _{Bi}); 7.36 (2H, м, H _{Bi}); 4.47 (2H, с, CH ₂); 3.98 (3H, с, NCH ₃)
9e	3220–3060 (OH, NH); 2190 (CN)	13.30 (1H, с, NH); 11.08 (1H, с, OH); 8.99 (1H, с, -N=CH-); 7.70 и 7.55 (3H, д. д и м, J = 8.0, J = 2.0, 6'-H _{Ar} и H _{Bi}); 7.41 (1H, д. т, J = 8.0, J = 2.0, 4'-H _{Ar}); 7.19 (2H, м, H _{Bi}); 6.96 и 6.94 (2H, т. и д, J = 8.0, 3'- и 5'-H _{Ar}); 4.45 (2H, с, CH ₂); 3.97 (3H, с, NCH ₃)
9f	3150 (NH), 2180 (CN)	13.31 (1H, с, NH); 8.88 (1H, с, -N=CH-); 8.14 (1H, д, J = 8.5, 6'-H _{Ar}); 7.75, 7.67 и 7.56 (4H, д, J = 2.0, м. и д. д, J = 8.5, J = 2.0, 3'-H _{Ar} , H _{Bi} и 5'-H _{Ar}); 7.34 (2H, м, H _{Bi}); 4.44 (2H, с, CH ₂); 3.97 (3H, с, NCH ₃)
9g	2175 (CN), 3150 (NH)	13.30 (1H, с, NH); 8.61 (1H, с, -N=CH-); 7.63 (2H, м, H _{Bi}); 7.37 (2H, м, H _{Bi}); 7.21 (2H, с, 2'- и 6'-H _{Ar}); 4.44 (2H, с, CH ₂); 3.97 (3H, с, NCH ₃); 3.86 (6H, с, 3'- и 5'-OCH ₃); 3.77 (3H, с, 4'-OCH ₃)

В ИК спектре соединения **11a** отсутствует полоса поглощения нитрильной группы и наблюдается сильное поглощение в интервале 3080–3360 см⁻¹, обусловленное валентными колебаниями связей N–H. В спектре ЯМР ¹H пирролона **11a**, записанном в ДМСO-d₆, наблюдаются двухпротонный

синглет метиленовой группы при 3.87 и однопротонный синглет при 4.83, соответствующий протону 1-Н пиррольного цикла (обменивается с D₂O). Интересно, что сигналы протонов первичной аминогруппы наблюдаются в виде двух однопротонных синглетов при 8.30 и 7.80 м. д., что объясняется их неэквивалентностью за счет внутримолекулярной водородной связи. Все спектральные характеристики соединения **11a** хорошо коррелируют с известными данными для его 1-замещенных производных [4, 5, 27, 28] и позволяют полагать, что, как и последние, оно существует в таутомерной форме аминокетона.

Взаимодействие азометинов **9a–g** с фенилгидразином приводит через аминонитрил **12b** к аминоксопирролу **11b** с выходами 50–55% (схема 2). Спектральные характеристики продукта **11b** подобны таковым для продукта **11a**. В случае соединения **9a** из реакционной смеси был выделен также фенилгидразон анисового альдегида.

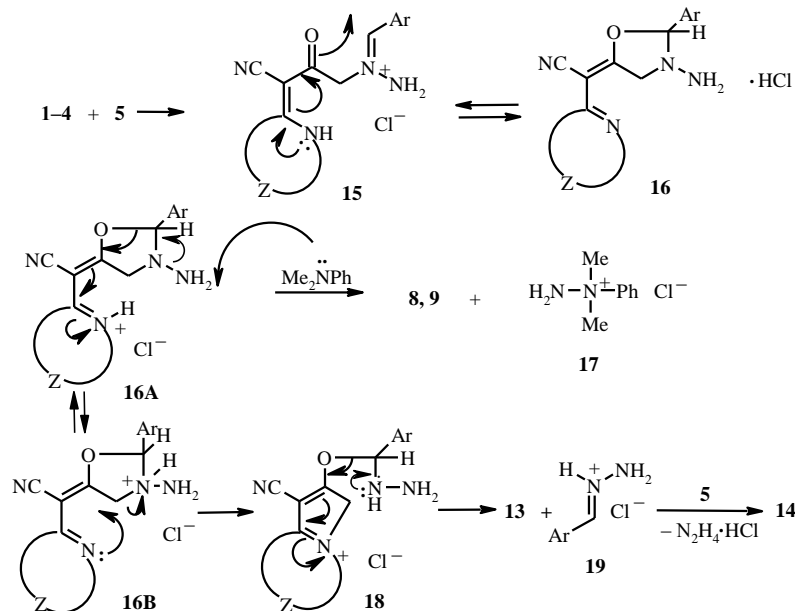
Для выяснения механизма образования соединений **8, 9** в первую очередь было выяснено влияние основности гетероциклического заместителя (Het) в галогеннитрилах **1–4** на протекание реакции. Оказалось, что из 2-бензотиазолил-, а также 2-пиридилпроизводных **3, 4** и гидразонов **5** в тех же условиях не образуются соответствующие гетероаналоги соединений **8, 9**. Вместо них из реакционной смеси были выделены только продукты внутримолекулярного алкилирования исходных галогеннитрилов **3** и **4** – известные соединения **13a** и **13b** соответственно [1, 4] (схема 1). Таким образом, характер взаимодействия галогеннитрилов **1–4** с гидразонами **5** зависит от основности Het в соединениях **1–4** и протекает по иминному атому азота с образованием продуктов **8, 9** только в случае высокоосновных бензимидазолилпроизводных **1, 2**.

При взаимодействии бензотиазолилпроизводного **3** с гидразоном *m*-нитробензальдегида **5d** из реакционной смеси кроме соединения **13a** был выделен также 3,3'-динитробензальдазин **14**, т. е. образование продуктов внутримолекулярного алкилирования **13** сопровождается симметризацией гидразона **5** в соответствующий азин **14** (схема 1). Это позволяет полагать, что соединения **13a,b** образуются при непосредственном участии гидразонов **5**.

Не менее интересен и тот факт, что отсутствие в реакционной смеси *N,N*-диметиланилина кардинальным образом сказывается на направлении реакции. Так, взаимодействие галогеннитрила **1** с гидразоном **5d** в *n*-бутаноле в отсутствие *N,N*-диметиланилина приводит к выделению соответствующего продукта внутримолекулярного алкилирования **13c** и 3,3'-динитробензальдазина **14**, тогда как в присутствии *N,N*-диметиланилина образуется соединение **8d**. Это значит, что, с одной стороны, *N,N*-диметиланилин участвует в образовании соединений **8, 9** непосредственно как реагент. С другой стороны, возможность образования соединения **13c** наряду с азином **14** в отсутствие *N,N*-диметиланилина подтверждает предположение об образовании продуктов **13** при непосредственном участии гидразонов **5**. Представляется вероятным, что образование арилиденаминобутиронитрилов **8, 9** и оксонитрилов **13** вместе с альдазинами **14** протекает через некий общий интермедиат, пути превращения которого зависят как от основности гетероциклического заместителя, так и от

наличия или отсутствия в реакционной смеси *N,N*-диметиланилина. Исходя из такого предположения был предложен следующий механизм образования соединений **8, 9** (схема 3).

Схема 3



На первой стадии происходит алкилирование гидразона **5** галогенидом нитрилом **1-4** по иминному атому азота с образованием иммониевых интермедиатов **15**. Атом кислорода последних входит в состав β -енамино-кетонного фрагмента. Кислород такого типа обладает значительным избытком электронной плотности за счет сопряжения с неподеленной электронной парой атома азота β -аминогруппы и, как следствие, заметной нуклеофильностью [30]. С другой стороны, в интермедиатах **15** присутствует электрофильный центр – азометиновый углеродный атом иммониевого фрагмента. Таким образом, возможно внутримолекулярное O-амино-алкилирование, в результате которого образуются промежуточные оксазолидины **16**, являющиеся тем общим интермедиатом, о котором говорилось выше. В оксазолидинах **16** присутствуют два основных центра – атомы азота гетероциклического заместителя и фрагмента гидразина. Следовательно, для интермедиатов **16** возможно существование двух протонированных форм, **16A** и **16B**, между которыми может устанавливаться кислотно-основное равновесие, положение которого определяется только основностью гетероциклического заместителя, так как основность второго центра практически одинакова для всех оксазолидинов **16** с разными Ar. Так, для высокоосновных бензимидазолилпроизводных равновесие должно быть смещено в сторону протонированной по гетероциклическому заместителю формы **16A**, тогда как для менее основных пиридил- и бензотиазолилпроизводных преобладает альтернативная форма **16B**. Различные протонированные формы интермедиатов **16** в дальнейшем претерпевают разные превращения. Таким образом, гетероциклический заместитель,

оказывающий влияние на положение равновесия между протонированными формами **A** и **B**, тем самым влияет на ход всей реакции.

Движущей силой дальнейших превращений интермедиатов **16A** служит сильная поляризация и, как следствие, лабильность связи 1–2 оксазолидинового цикла. Последнее обусловлено возможностью сопряжения *p*-электронов атома кислорода с двумя сильными акцепторами – нитрильной группой и атомом азота гетероциклического заместителя, несущим полный положительный заряд. Вследствие этого такой атом кислорода представляет собой отличный нуклеофуг. Однако сам по себе разрыв связи O–CHAg может привести лишь к первоначальным иммониевым интермедиатам **15**, что позволяет говорить о вероятной обратимости образования оксазолидинов **16**. Но в присутствии нуклеофила, в качестве которого может выступать N,N-диметиланилин, становится возможным разрыв связи O–CHAg с его участием. При этом нуклеофильная атака N,N-диметиланилина непосредственно на положение 2 оксазолидинового цикла интермедиатов **16A** значительно затруднена стерически. Первичная аминогруппа в положении 3 указанных интермедиатов пространственно вполне доступна, что, наряду с относительно невысокой энергией связи N–N, делает возможным ее отщепление при нуклеофильной атаке N,N-диметиланилина. В результате такого процесса, сопровождающегося перераспределением электронной плотности (схема 3), образуются ариліденаминобутиронитрилы **8**, **9** и хлорид N,N-диметил-N-фенилгидразиния **17**. Данный процесс можно рассматривать как нуклеофильное замещение у атома азота первичной аминогруппы, при котором в роли нуклеофила выступает N,N-диметиланилин, а в качестве уходящей группы – весь остальной фрагмент оксазолидина **16A**. Аналогичное образование солей N,N-диметил-N-фенилгидразиния **17** из N,N-диметиланилина и соединений типа H₂NX, где X – уходящая группа, описано в литературе [31, 32]. В свете изложенных представлений были предприняты попытки выделения из реакционной смеси солей типа **17** с различными анионами. Но, к сожалению, получить какие-либо идентифицируемые продукты, кроме соединений **8**, **9**, нам не удалось. Согласно литературным данным [31, 32], соли типа **17** получают в мягких условиях, и данные об их термической стабильности отсутствуют. Поскольку в нашем случае реакция протекает в довольно жестких условиях (117 °С, 10–15 ч), вполне возможны дальнейшие превращения указанных солей **17**, в том числе разложение.

Протонированные по гидразиновому азоту формы оксазолидинов **16B** (схема 3) претерпевают обычное внутримолекулярное нуклеофильное замещение у углеродного центра. В качестве нуклеофила выступает атом азота гетероциклического заместителя, имеющий неподеленную электронную пару, а уходящей группой является четвертичный атом азота, несущий полный положительный заряд. В результате образуются интермедиаты **18**, фактически представляющие собой O-замещенные полуаминалы, являющиеся лабильными интермедиатами в реакциях получения или гидролиза иминов и родственных соединений (гидразонов, оксимов и т. п.) и распадающиеся с образованием карбонильных соединений либо иминов, в зависимости от направления реакции. Естественно, O-замещенные полуаминалы могут распадаться лишь в направлении образования иминов.

Таким образом, стандартное превращение полуаминальных интермедиатов **18** ведет к образованию продуктов **13** и протонированных гидразонов **19**. В свою очередь, протонирование молекулы гидразона является первой стадией известной реакции кислотно-катализируемой симметризации N-незамещенных гидразонов в азины [33, 34], а взаимодействие солей **19** с молекулой присутствующего в реакционной смеси гидразона **5** ведет к образованию азинов **14**; не исключается и непосредственное образование последних из гидразонов **5** без участия галогеннитрилов **1–4**.

Вероятно, при отсутствии в реакционной смеси N,N-диметиланилина бензимидазолилпроизводные **1, 2** превращаются в соответствующие пирроло[1,2-*a*]гетероциклы **13** через протонированные формы оксазолидиновых интермедиатов типа **16B**. Хотя последние в этом случае присутствуют в равновесной смеси с протонированными формами **16A** в очень незначительных количествах, возможность их необратимого превращения в соединения **13** способствует протеканию реакции. При наличии же в реакционной смеси N,N-диметиланилина основным процессом становится образование арилиденаминобутиронитрилов **8, 9**.

Итак, в результате изучения взаимодействия 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов **1–4** с гидразонами замещенных бензальдегидов **5** найдена весьма необычная реакция образования 4-арилиденамино-2-(1-R-бензимидазол-2-ил)-3-оксобутиронитрилов **8, 9**. По нашим сведениям, это первый случай однозначно протекающего взаимодействия между N-незамещенными гидразонами и α -галогенкетонами, приводящего к выделению идентифицируемых продуктов. Кроме того, в данной реакции гидразоны превращаются в имины. На фоне многочисленных примеров обратного превращения известен лишь один случай превращения типа гидразон \rightarrow азометин, наблюдавшийся для N-арилсульфонилзамещенных гидразонов [35]. В ряду N-незамещенных гидразонов подобное превращение отмечено впервые. Очевидно, такие результаты получены благодаря весьма специфическому строению α -галогенкетонов **1, 2**. Отметим, что в ходе установления структуры продуктов **8, 9** были синтезированы не известные ранее 2-амино-3-(1-R-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-4-оксопирролы **11a,b**. Примечательно, что все разработанные методы синтеза 2-амино-3-гетарил-4-оксопирролов не позволяют получать не замещенные по положению 1 соединения этого ряда [4, 5, 27, 28].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль над ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ–метанол, 9 : 1, и бензол–этанол, 9 : 1. ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam SP 3-300 для таблеток KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны в ДМСО- d_6 на приборе Bruker WP-100 с рабочей частотой 100 МГц.

Выходы и аналитические характеристики соединений **8a–g, 9a–g** приведены в табл. 1, их спектральные характеристики – в табл. 2.

2-(2-Азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилы **1–4** синтезированы по известным методикам [1, 4]. Гидразоны **5a–g** получены как описано ранее [33, 36–40].

4-(Арилиденамино)-2-(2-бензимидазолил)-3-оксобутиронитрилы (8a–g). К суспензии 1.2 г (0.005 моль) нитрила **1** и 0.0055 моль гидразона **5a–g** в 40 мл *n*-бутанола добавляют 1 мл N,N-диметиланилина. Полученную смесь кипятят 10–15 ч до исчезновения

соединения **1** (по данным ТСХ). Выпавший из охлажденной реакционной массы осадок отфильтровывают, промывают последовательно *n*-бутанолом, водой, метанолом, полученное вещество высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1).

4-(Арилиденамино)-2-(1-метилбензимидазол-2-ил)-3-оксобутиронитрилы (9a–g). К суспензии 1 г (0.004 моль) нитрила **2** и 0.0045 моль гидразона **5a–g** в 25 мл *n*-бутанола добавляю 0.8 мл *N,N*-диметиланилина и далее следуют приведенной выше методике.

Взаимодействие 2-(1-*R*-бензимидазол-2-ил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов 1, 2 с метилгидразоном анисового альдегида 10. К суспензии 0.005 моль нитрила **1** или **2** и 0.9 г (0.0055 моль) метилгидразона **10** [20] в 35–40 мл *n*-бутанола добавляю 1 мл *N,N*-диметиланилина. Полученную смесь кипятят 10–15 ч до исчезновения галогеннитрилов **1, 2** (по данным ТСХ). Выпавший из охлажденной реакционной массы осадок отфильтровывают, промывают последовательно *n*-бутанолом, водой, метанолом, высушивают и перекристаллизовывают из *n*-бутанола. Получают нитрилы **8a** (0.8 г, 46%) или **9a** (1.3 г, 75%), идентичные продуктам, синтезированным из нитрилов **1, 2** и гидразона **5a** соответственно (отсутствие в каждом случае депрессии температуры плавления смешанной пробы).

Взаимодействие 2-(2-бензимидазол)-4-(*n*-метоксибензилиденамино)-3-оксобутиронитрила 8a с гидразингидратом. К горячей суспензии 2 г (0.006 моль) нитрила **8a** в 40 мл диоксана быстро добавляю 1.2 мл (0.024 моль) гидразингидрата. При этом вследствие экзотермической реакции образуется раствор, который кипятят еще 40 мин, охлаждают, выпавшие белые кристаллы отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из диоксана. Получают 0.8 г (63%) 2-амино-3-(2-бензимидазол)-4,5-дигидро-4-оксопиррола **11a**, т. пл. 273 °С. Найдено, %: N 26.32. C₁₁H₁₀N₄O. Вычислено, %: N 26.15. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 11.50 (1H, с, NH...O); 8.30 (1H, с, HNH...N); 7.80 (1H, с, HNH...N); 7.44 (2H, м, H_{Bi}); 7.01 (2H, м, H_{Bi}); 4.83 (1H, с, 1-H); 3.87 (2H, с, CH₂).

При взаимодействии в аналогичных условиях нитрилов **8b–g** с гидразингидратом также получают соединение **11a**. Фильтрат после отделения пиррола **11a** упаривают досуха в вакууме. Сухой остаток растирают с водой, фильтруют и перекристаллизовывают с углем из этанола. Получают 0.8 г (89%) гидразона **5a**, идентичного с независимо полученным образцом [36].

Взаимодействие 2-(1-метилбензимидазол-2-ил)-4-(*n*-метоксибензилиденамино)-3-оксобутиронитрила 9a с фенилгидразином. К горячей суспензии 1.7 г (0.005 моль) нитрила **9a** в 40 мл пропанола-2 добавляю 1 мл (0.01 моль) фенилгидразина и смесь кипятят 2.5 ч. Выпавший при охлаждении желтовато-белый осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из пропанола-2. Получают 0.6 г (53%) 2-амино-3-(1-метилбензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-4-оксопиррола **11b**, т. пл. 261 °С. Найдено, %: N 24.44. C₁₂H₁₂N₄O. Вычислено, %: N 24.55. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 7.60 (2H, с, NH₂); 7.37 (2H, м, H_{Bi}); 7.00 (2H, м, H_{Bi}); 4.23 (1H, с, 1-H); 3.96 (3H, с, CH₃); 3.74 (2H, с, CH₂).

При взаимодействии в аналогичных условиях нитрилов **9b–g** с гидразингидратом также получают соединение **11b**. Фильтрат после выделения пиррола **11b** из реакционной смеси упаривают досуха в вакууме. Сухой остаток растирают с 10 мл метанола, отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из *n*-гексана. Получают 0.35 г (29%) розовато-белых кристаллов с т. пл. 120 °С, идентифицированных как фенилгидразон анисового альдегида (лит. т. пл. 122 °С [41]) путем сравнения с независимо полученным образцом.

Взаимодействие 2-(2-бензотиазолил)- и 2-(2-пиридил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов 3, 4 с гидразоном *m*-нитробензальдегида 5d. К суспензии 0.004 моль галогеннитрила **3** или **4** и 0.75 г (0.0045 моль) гидразона **5d** в 35 мл *n*-бутанола добавляю 0.8 мл *N,N*-диметиланилина. Полученную смесь кипятят 10–15 ч до исчезновения исходного нитрила (по данным ТСХ). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают последовательно *n*-бутанолом, водой и метанолом, высушивают на воздухе, кипятят с 35–40 мл диоксана и отфильтровывают горячим. Получают 0.6 г (70%) соединения **13a** (из нитрила **3**) или 0.5 г (79%) соединения **13b** (из нитрила **4**), идентифицированных сравнением с синтезированными ранее образцами [4]. В случае нитрила **3** выпавшие при охлаждении фильтрата белые кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Получают 0.5 г (42%) соединения **14** с т. пл. 193 °С (лит. т. пл. 194 °С [33]).

Взаимодействие 2-(2-бензимидазол)-3-оксо-4-хлорбутиронитрила 1 с гидразоном *m*-нитробензальдегида 5d в отсутствие *N,N*-диметиланилина. Смесь 1.2 г (0.005 моль)

нитрила **1**, 0.85 г (0.0055 моль) гидразона **5d** и 40 мл *n*-бутанола кипятят 10–15 ч. После обычной обработки (см. синтез соединений **13a,b**, **14**) получают 0.7 г (71%) 2-оксо-3-циано-1H,4H-пирроло[1,2-*a*]бензимидазола **13c** [4] и 0.5 г 3,3'-динитробензальдазина **14**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, *ХТС*, 1147 (1976).
2. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, *Укр. хим. журн.*, **43**, 711 (1977).
3. Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев, *ХТС*, 557 (1977).
4. Ю. М. Воловенко, Т. В. Шокол, А. С. Меркулов, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **59**, 55 (1993).
5. А. В. Твердохлебов, Ю. М. Воловенко, Т. В. Шокол, *ХТС*, 50 (1998).
6. A. Ebnöther, E. Jucker, A. Lindenmann, E. Rissi, R. Steiner, R. Süess, A. Vogel, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 533 (1959).
7. E. M. Kaiser, F. E. Henoch, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7287 (1968).
8. K. Hartke, W. Uhde, *Tetrah. Lett.*, 1697 (1969).
9. T. Miyamoto, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1321 (1988).
10. F. E. Henoch, C. R. Hauser, *Canad. J. Chem.*, **47**, 157 (1969).
11. F. A. Hegarty, F. L. Scott, *J. Org. Chem.*, **33**, 753 (1968).
12. R. Bakthavatchalam, E. Ciganek, J. C. Calabrese, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 213 (1996).
13. P. A. S. Smith, E. E. Most, *J. Org. Chem.*, **22**, 358 (1957).
14. R. Neumann, J. Beger, *J. prakt. Chem.*, **324**, 1026 (1982).
15. K. Thangaraj, L. R. Morgan, *Synth. Commun.*, **24**, 2063 (1994).
16. Mousanto Chem. Co., US Pat. 2802021; *Chem. Abstr.*, **51**, 17179 (1957).
17. С. М. Шевченко, А. А. Потехин, *ХТС*, 1637 (1979).
18. И. И. Грандберг, Д. В. Сибирякова, Л. В. Бровкин, *ХТС*, 94 (1969).
19. В. А. Хрусталева, К. Н. Зеленин, В. П. Сергутина, *ЖОрХ*, **15**, 2288 (1979).
20. W. Sucrow, M. Slopianka, A. Neophytou, *Chem. Ber.*, **105**, 2143 (1972).
21. G. J. Karabatsos, R. Taller, *Tetrahedron*, **24**, 3361, 3557, 3923 (1968).
22. G. J. Karabatsos, R. A. Taller, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2784, 3624 (1963).
23. H. H. Strain, *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 1569 (1927).
24. H. Ott, *Monatsh. Chem.*, **26**, 340 (1905).
25. Л. Л. Никогосян, К. А. Нерсесян, Т. Я. Сагина, Г. А. Паносян, Р. Г. Мирзоян, М. Г. Инджикян, *ЖОХ*, **60**, 2716 (1990).
26. E. Ciganek, *J. Org. Chem.*, **35**, 862 (1970).
27. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, Л. В. Гофман, А. с. СССР 687070; *Б. И.*, № 35, 106 (1979).
28. Ю. М. Воловенко, Л. В. Гофман, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **45**, 857 (1979).
29. Е. В. Реснянская, Т. В. Шокол, Ю. М. Воловенко, А. В. Твердохлебов, *ХТС*, 1412 (1999).
30. H. Brederick, E. Effenberger, D. Zeyfang, K.-A. Hirsch, *Chem. Ber.*, **101**, 4036 (1968).
31. H. H. Sisler, R. A. Bafford, G. M. Omietanski, B. Rudner, R. J. Drago, *J. Org. Chem.*, **24**, 859 (1959).
32. Y. Tamura, J. Minamikawa, Y. Kita, J. H. Kim, M. Ikeda, *Tetrahedron*, **29**, 1063 (1973).
33. T. Curtius, A. Lublin, *Ber.*, **33**, 2460 (1900).
34. S. G. Cohen, C. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2457 (1955).
35. N. N. Makhova, A. N. Mikhajluk, G. A. Karpov, N. V. Protopyova, B. N. Khasapov, L. I. Khmel'nitski, S. S. Novikov, *Tetrahedron*, **34**, 413 (1978).
36. T. L. Holton, H. Shechter, *J. Org. Chem.*, **60**, 4725 (1995).
37. M. S. Gordon, J. G. Krause, M. A. Linneman-Mohr, R. R. Parchue, *Synthesis*, 244 (1980).
38. G. Newkome, D. Fishel, *J. Org. Chem.*, **31**, 677 (1966).
39. L. M. Werbel, J. Hung, D. McNamara, D. F. Ortwine, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **20**, 363 (1985).
40. B. Khera, A. K. Sharma, N. K. Kaushik, *Bull. Soc. chim. Fr.*, No. 1, 172 (1984).
41. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. chim. Fr.*, No. 7, 527 (1940).

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252601, Украина
e-mail: atver@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 25.06.99