

4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono sintezė ir transformacijos

R. Vaickelionienė, B. Sapijanskaitė, V. Mickevičius

Kauno technologijos universitetas,
Radvilėnų pl. 19, LT-50254 Kaunas, Lietuva
El. paštas Vytautas.Mickevicius@ktu.lt

Gauta 2012 m. birželio 4 d.; priimta 2012 m. birželio 20 d.

crossref <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.60.2.1949>

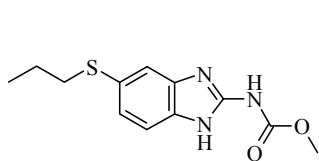
Atlikti 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono cheminiai kitimai, kurių metu gauti 1,2-dipakeisti benzimidazolai, turintys 5-okso-1-(3-trifluormetilfenil)pirolidino ir hidrazono, pirolo, pirazolo, benzimidazolo arba triazino fragmentus. Nustatyta, kad benzimidazolai DMSO- d_6 tirpale egzistuoja posūkio *E/Z* izometų mišinių pavidalu, tuo tarpu N-[2-butan-2-iliden]-2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazido atveju spektre stebimas ir geometrinių izomerų susidarymas.

Įvadas

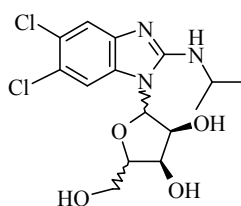
Benzimidazolai sudaro svarbią heterociklinių junginių klasę, kuriems būdingos labai įvairios biologinės savybės. Ryškiausias gamtinis benzimidazolo darinys yra N-ribozildimetilbenzimidazolas – esminis kobalamino (vit. B₁₂) kobalto ligandas. Įvairiai funkcionalizuoti benzimidazolai pasižymi antiparazitiniu [1, 2], priešgrybeliniu [3, 4], antimikrobiniu ir antibakteriniu [5, 6], antihistamininiu [7], priešvėžiniu [8, 9], antivirusiniu [10], antidiabetiniu veikimu [11], plačiu antioksidaciniu [12], prieštrichinelioziniu [13] ir kt. [14, 15] poveikiu. Jie yra reikšmingi kaip potencialūs plataus veikimo spektro prieškirmėliniai (pvz., albendazolis), antivirusiniai (pvz., eksperimentinis maribaviras, citomegalovirusinių susirgimų gy-

dymui), priešvėžiniai (pvz., karbendazimas – benomilo metabolitas [16]) preparatai, vaistai virškinamojo trakto susirgimams gydyti (pvz., omeprazolis). Taigi naujų benzimidazolo darinių sintezė ir toliau lieka viena svarbiausių chemijos ir medicinos tyrimų sričių. Taip pat yra žinoma, kad junginiai, turintys trifluormetilinį pakaitą, pasižymi antivirusinėmis [17], antibiotinėmis [18] savybėmis, o tarp 2-pirolidinonų rasta junginių, turinčių priešuždegiminių [19], anti-ŽIV [20] savybių.

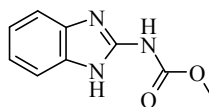
Šio darbo tikslas – susintetinti potencialiai biologiškai aktyvius 1,2-dipakeistus benzimidazolo darinius, turinčius 3-trifluormetilfenilinį ir 2-pirolidinono pakaitus.



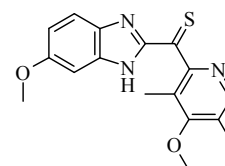
albendazolis



maribaviras



karbendazimas



omeprazolis

Tyrimų ir medžiagų gavimo metodai

Susintetintų junginių ¹H ir ¹³C BMR spektrai užrašyti Varian Unity Inova (300 MHz) spektrometru, vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), tirpikliu – deuteriuotas dimetilsulfoksidas. Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). Masių spektrai užrašyti Waters ZQ 2000 spektrometru (elektrinė išpurškiančioji jonizacija (ESI) 20V). IR spektrai užrašyti PERKIN ELMER Spectrum Bx FT – IR (KBr tabl.) aparatu. Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (plokštelės Silicagel 60 F₂₅₄, ryškinta UV šviesoje, $\lambda = 254$ nm ir

366 nm). Produktų lydymosi temperatūra nustatyta aparatu APA 1, elementinė analizė atlikta analizatoriumi CE-440.

4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinonas (1). 0,54 g (1,5 mmol) **4** junginio virinama 10 ml 10 % HCl tirpale 2,5 h, atsargiai įpilama 10 % amoniako tirpalo iki pH 10, atvėsinama, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Išeiga 0,49 g (95 %), balti kristalai. Lyd. t. 231–232 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3364 (NH), 1690 (C=O), 1325 (CF₃).

¹H BMR (DMSO- d_6) δ : 2,96–3,16 (m, 2H, H-4'); 3,97–

4,10 (m, 1H, H-3'); 4,21–4,45 (m, 2H, H-2'); 7,10–8,23 (m, 8H, H_{Ar}); 12,47 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 30,5; 37,5; 51,9; 111,0; 115,5; 118,4; 120,2; 121,1; 122,2; 122,6; 125,8; 129,1; 129,6; 129,9; 139,8; 154,7; 172,6.

Nustatyta, %: C 62,56; H 4,16; N 12,08. C₁₈H₁₄F₃N₃O.

Apskaičiuota, %: C 62,61; H 4,09; N 12,17.

Metil 2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]-3-pirolidinil]-1H-benzimidazol-1-il)acetatas (2). 5,18 g (15 mmol) **1** junginio, 11,03 g (90 mmol) etilchloracetato, 4,14 g (30 mmol) K₂CO₃, 0,10 g Bu₄Ni ir 70 ml tolueno mišinys virinamas 12 h ir karštas filtruojamas. Filtratui atvėsus susidarę **2** junginio kristalai filtruojami, plaunami toluenu, eteriu. Išeiga 5,3 g (82 %), balti kristalai. Lyd. t. 191–192 °C (iš tolueno).

IR ν (cm⁻¹): 1730 (C=O), 1706 (C=O), 1337 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 1,24 (t, J = 7,2, 3H, CH₂CH₃); 2,91–3,11 (m, 2H, H-4'); 4,06–4,38 (m, 3H, H-3'+H-2'); 4,20 (kv, J = 7,2, 2H, CH₂CH₃); 5,31 (s, 2H, CH₂); 7,15–8,24 (m, 8H, H_{Ar}).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 13,9; 28,4; 37,5; 44,3; 51,8; 61,4; 110,0; 115,5; 118,8; 120,2; 121,8; 122,3; 122,7; 125,8; 127,6; 129,1; 130,0; 135,7; 139,8; 141,6; 155,2; 168,3; 172,5.

MS, m/z (I, %): 432 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 61,31; H 4,73; N 9,85. C₂₂H₂₀F₃N₃O₃.

Apskaičiuota, %: C 61,25; H 4,67; N 9,74.

2-(2-{5-Okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]-3-pirolidinil]-1H-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (3). 2,16 g (5 mmol) **2** junginio, 0,75 g (15 mmol) hidrazinhidrato ir 2-propanolio mišinys virinamas 1 h, atvėsinaamas, susidarę **3** junginio kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, eteriu. Išeiga 1,38 g (95 %), balti kristalai. Lyd. t. 244–245 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3330, 3248 (NH₂, NH), 1701 (C=O), 1678 (C=O), 1337 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,98–3,16 (m, 2H, H-4'); 4,11–4,22 (m, 1H, H-3'); 4,27–4,40 (m, 2H, H-2'); 4,42 (s, 2H, NH₂); 4,93 (s, 2H, CH₂); 7,15–8,26 (m, 8H, H_{Ar}); 9,62 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 28,4; 37,6; 44,4; 52,0; 109,9; 115,5; 118,7; 120,2; 121,7; 122,1; 122,6; 129,1; 129,6; 130,0; 135,7; 139,8; 141,7; 155,6; 165,9; 172,7.

MS, m/z (I, %): 418 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 57,62; H 4,43; N 16,82. C₂₀H₁₈F₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 57,55; H 4,35; N 16,78.

3-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-{[3-(trifluormetil)fenil]amino}butano rūgštis (4). 0,35 g (1 mmol) **1** junginio ir 10 ml 20 % NaOH tirpalo mišinys virinamas 2,5 h, po to skiedžiamas vandeniui (20 ml), filtruojamas, filtratas parūgštinamas 30 % acto rūgštimi iki pH 6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniui, džiovinamos ir gryninamos tirpinant 5 % NaOH tirpale, filtruojant ir filtratą parūgštinant 30 % acto rūgštimi iki pH 6. Išeiga 0,30 g (84 %), balti kristalai. Lyd. t. 212–213 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3283–2519 (2NH, OH), 1558 (C=O), 1322

(CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,75–2,96 (m, 2H, CH₂CO); 3,35–3,45 (m, 1H, CH); 3,48–3,66 (m, 2H, CH₂NH); 6,35 (t, J = 5,2, 1H, NHCH₂); 6,78–7,57 (m, 8H, H_{Ar}); 11,60–13,10 (pl. s, 2H, NH+OH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 35,4; 35,8; 46,4; 107,8; 107,8; 111,53; 111,6; 115,3; 121,2; 122,7; 126,3; 129,8; 148,8; 155,7; 173,0.

Nustatyta, %: C 59,71; H 4,28; N 11,42. C₁₈H₁₆F₃N₃O₂.

Apskaičiuota, %: C 59,50; H 4,44; N 11,56.

4-[1-(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinonas (5). 0,43 g (1 mmol) **2** junginio, 0,12 g (1,2 mmol) 1,2-benzendiamino ir 15 ml 4 M druskos rūgštis mišinys virinamas 19 h, atvėsinaamas, neutralizuojamas 10 % natrio karbonato tirpalu iki pH 8 ir užverdama, po to atvėsinaamas, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, 2-propanoliu, išdžiovinami. Išeiga 0,21 g (44 %), balti kristalai. Lyd. t. 246–247 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3367 (NH), 1694 (C=O); 1337 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 3,14 (d, J = 8,3, 2H, H-4'); 4,39 (d, J = 7,2, 2H, H-2'); 4,54–4,65 (m, 1H, H-3'); 6,36 (s, 2H, CH₂); 7,27–8,10 (m, 12H, H_{Ar}); 10,41 ir 10,73 (2s, 1H, NH).

Nustatyta, %: C 65,49; H 4,38; N 14,57. C₂₆H₂₀F₃N₅O.

Apskaičiuota, %: C 65,68; H 4,24; N 14,73.

2-(2-{5-Okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il)-N-[fenilmetiliden]acetohidrazidas (7). Į 0,42 g (1 mmol) hidrazido **3** ir 20 ml 2-propanolio tirpalą įpilama 0,3 ml (3 mmol) benzaldehido ir virinama 1,5 h, atvėsinama, susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, eteriu, džiovinami. Išeiga 0,39 g (80 %), balti kristalai. Lyd. t. 267–268 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3131 (NH), 1695 (C=O), 1668 (C=O), 1340 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,96–3,12 (m, 2H, H-4'); 4,08–4,22 (m, 1H, H-3'); 4,24–4,43 (m, 2H, H-2'); 5,16 ir 5,62 (2s, 2H, CH₂); 7,12–8,32 (m, 14H, H_{Ar}, N=CH); 11,89 ir 11,99 (2s, 1H, 30 ir 70, s-trans ir s-cis NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 28,4; 37,6; 44,1; 52,0; 110,0; 115,5; 118,6; 120,2; 121,6; 122,1; 122,2; 122,6; 125,8; 127,0; 127,1; 128,7; 129,1; 129,6; 129,9; 130,0; 130,2; 133,9; 136,1; 139,8; 141,8; 144,3; 147,8; 155,8; 168,4; 172,6.

MS, m/z (I, %): 506 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 64,29; H 4,45; N 13,99. C₂₇H₂₂F₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 64,15; H 4,39; N 13,85.

N-[1-(4-Metoksifenil)metiliden]- 2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (8) gautas iš 0,42 g (1 mmol) hidrazido **3** ir 0,18 ml (1,5 mmol) anyžių aldehido pagal **7** junginio sintezės metodiką. Išeiga 0,46 g (88 %), balti kristalai. Lyd. t. 222–223 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3130 (NH), 1693 (C=O), 1670 (C=O), 1325 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,95–3,11 (m, 2H, H-4'); 3,80, 3,81 (2s, 3H, OCH₃); 4,09–4,21 (m, 1H, H-3'); 4,24–4,38 (m, 2H, H-2'); 5,12 ir 5,59 (2s, 2H, CH₂); 6,94–8,28 (m, 13H, H_{Ar}, N=CH); 11,75, 11,85 (2s, 1H, 25 ir 75, *s-trans* ir *s-cis* NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 28,4; 30,6; 37,6; 44,1; 52,0; 55,2; 110,0; 114,2; 115,5; 118,6; 121,6; 122,1; 122,7; 126,5; 128,6; 128,8; 129,1; 130,0; 136,1; 139,8; 141,7; 144,3; 155,8; 160,8; 168,1; 172,6.

MS, *m/z* (*I*, %): 536 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 62,91; H 4,58; N 13,01. C₂₈H₂₄F₃N₅O₃.

Apskaičiuota, %: C 62,80; H 4,52; N 13,08.

N-[1-[4-Dimetilamino)fenil]metiliden]-2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il})-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (9) gautas iš 0,42 g (1 mmol) hidrazido **3** ir 0,18 ml (1,2 mmol) 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehydo pagal **7** junginio sintezės metodiką. Išeiga 0,48 g (90 %), balti kristalai. Lyd. t. 235–236 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3103 (NH), 1686 (C=O), 1607 (C=O), 1337 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,96, 2,97 (2s, 6H, N(CH₃)₂); 3,00–3,12 (m, 2H, H-4'); 4,09–4,22 (m, 1H, H-3'); 4,25–4,42 (m, 2H, H-2'); 5,09, 5,56 (2s, 2H, CH₂); 6,65–8,27 (m, 13H, H_{Ar}, N=CH); 11,59, 11,68 (2s, 1H, 30 ir 70, *s-trans* ir *s-cis* NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 28,4; 37,6; 44,0; 52,0; 110,0; 111,6; 115,4; 115,5; 118,6; 118,8; 120,2; 121,1; 121,5; 122,0; 122,2; 122,6; 125,8; 128,3; 128,5; 129,1; 129,6; 129,9; 135,8; 136,1; 139,8; 141,7; 145,2; 148,6; 151,4; 151,6; 155,8; 162,6; 167,7; 172,6.

MS, *m/z* (*I*, %): 549 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 63,54; H 5,10; N 15,43. C₂₉H₂₇F₃N₆O₃.

Apskaičiuota, %: C 63,50; H 4,93; N 15,33.

N-[1-[4-Bromfenil]metiliden]-2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il})-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (10) gautas iš 0,42 g (1 mmol) hidrazido **3**, 0,22 ml (1,2 mmol) 4-brombenzaldehydo ir 15 ml dioksano pagal **7** junginio sintezės metodiką. Išeiga 0,44 g (79 %), balti kristalai. Lyd. t. 283–284 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3099 (NH), 1687 (C=O), 1612 (C=O), 1338 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,90–3,11 (m, 2H, H-4'); 4,07–4,22 (m, 1H, H-3'); 4,24–4,38 (m, 2H, H-2'); 5,15, 5,62 (2s, 2H, CH₂); 7,15–8,30 (m, 13H, H_{Ar}, N=CH); 11,94, 12,05 (2s, 1H, 25 ir 75, *s-trans* ir *s-cis* NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 28,4; 37,6; 44,2; 52,0; 110,1; 115,5; 118,6; 120,2; 121,6; 121,8; 122,1; 122,2; 122,7; 123,3; 125,8; 128,9; 129,1; 129,6; 130,0; 131,7; 133,2; 136,1; 139,8; 141,8; 143,2; 146,6; 155,6; 155,8; 163,5; 168,5; 172,6.

Nustatyta, %: C 55,44; H 3,67; N 11,95. C₂₇H₂₁BrF₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 55,49; H 3,62; N 11,98.

2-(2-{5-Okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il})-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-(2-propaniliden)acetohidrazidas

(11) 0,42 g (1 mmol) hidrazido **3** ir 20 ml acetono mišinys virinamas 5 h. Laki frakcija nudistiliuojama vakuume rotaciniu garintuvu. Nuosėdos perkristalinamos iš acetono. Išeiga 0,38 g (84 %), balti kristalai. Lyd. t. 235–236 °C (iš acetono).

IR ν (cm⁻¹): 3312 (NH), 1703 (C=O), 1686 (C=O), 1337 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 1,93, 1,96, 2,01, 2,08 (4s, 6H, *E-cis*, *Z-cis*, *Z-trans*, *E-trans*, N=C(CH₃)₂); 2,97–3,09 (m, 2H, H-4'); 4,04–4,18 (m, 1H, H-3'); 4,21–4,39 (m, 2H, H-2'); 5,14 (*E*), 5,42 (*Z*) (2s, 2H, CH₂); 7,14–8,25 (m, 8H, H_{Ar}); 10,60 (*E*), 10,67 (*Z*) (2s, 1H, NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 17,2; 17,7; 24,9; 25,2; 28,4; 28,5; 37,6; 44,4; 52,0; 109,9; 115,6; 118,7; 118,8; 120,3; 121,6; 121,8; 122,1; 122,2; 122,7; 125,8; 129,6; 130,0; 136,1; 139,8; 141,7; 152,3; 155,7; 155,9; 157,1; 163,2; 168,4; 172,7.

MS, *m/z* (*I*, %): 458 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 60,71; H 4,93; N 15,42. C₂₃H₂₂F₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 60,39; H 4,85; N 15,31.

N-[2-Butan-2-iliden]-2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il})-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (12) 0,42 g (1 mmol) hidrazido **3** ir 20 ml etilmetilketono mišinys virinamas 5 h. Laki frakcija nudistiliuojama vakuume rotaciniu garintuvu. Nuosėdos perkristalinamos iš etilmetilketono. Išeiga 0,40 g (84 %), balti kristalai. Lyd. t. 205–206 °C (iš etilmetilketono).

IR ν (cm⁻¹): 3221 (NH), 1691 (C=O), 1679 (C=O), 1338 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 0,90, 1,03, 1,09, 1,12 (4t, *J* = 7,4, 3H, N=CCH₂CH₃); 1,94, 1,95, 2,03, 2,06 (4s, 3H, N=CCH₃); 2,22–2,43 (m, 2H, N=CCH₂CH₃); 2,94–3,11 (m, 2H, H-4'); 4,04–4,21 (m, 1H, H-3'); 4,23–4,39 (m, 2H, H-2'); 5,15, 5,44 (2s, 2H, CH₂); 7,12–8,28 (m, 8H, H_{Ar}); 10,58, 10,64, 10,71, 10,78 (4s, 1H, 25, 9, 53 ir 13, *Z-cis*, *Z-trans*, *E-cis*, *E-trans* NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 9,8; 10,4; 10,6; 15,9; 16,2; 28,4; 31,5; 37,6; 44,3; 52,0; 109,8; 115,4; 118,6; 118,8; 119,9; 120,2; 121,5; 121,6; 121,7; 122,1; 122,1; 122,6; 125,8; 129,2; 129,6; 130,0; 135,8; 136,0; 139,8; 141,7; 155,6; 155,7; 155,8; 160,4; 161,4; 163,2; 168,6; 169,0; 170,9; 172,6.

MS, *m/z* (*I*, %): 472 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 61,67; H 5,13; N 14,64. C₂₄H₂₄F₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 61,14; H 5,13; N 14,85.

N-(2,5-Dimetil-1*H*-pirol-1-il)-2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il})-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamidas (13). Į 1,04 g (2,5 mmol) hidrazido **3** ir 15 ml 2-propanolio tirpalą įpilama 0,72 g (6,3 mmol) 2,5-heksandiono bei 0,5 ml acto rūgšties ir virinama 1,5 h, po to atvėšinama. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, eteriu, džiovinami. Išeiga 0,98 g (79 %), balti kristalai. Lyd. t. 246–248 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 3301 (NH), 1721 (C=O), 1682 (C=O), 1335 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 6H, 2CH₃); 3,01–3,18 (m, 2H, H-4'); 4,16–4,33 (m, 3H, H-2', H-3'); 5,30 (s,

2H, CH₂); 5,65 (s, 2H, 2CH); 7,20–8,18 (m, 8H, H_{Ar}); 11,21 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 11,0; 28,5; 37,5; 44,2; 51,8; 103,2; 109,7; 115,6; 118,9; 120,3; 121,9; 122,3; 122,7; 125,8; 126,7; 129,2; 129,6; 130,0; 135,7; 139,8; 141,8; 155,5; 166,6; 172,6.

MS, *m/z* (*I*, %): 496 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 63,09; H 4,98; N 14,17. C₂₆H₂₄F₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 63,02; H 4,88; N 14,13.

4-{1-[2-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-2-oksoetil]-1*H*-benzimidazol-2-il}-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinonas (14). Į 1,04 g (2,5 mmol) hidrazido **3** ir 15 ml 2-propanolio tirpalą įpilama 0,63 g (6,3 mmol) 2,4-pentandiono bei 0,5 ml druskos rūgštis ir virinama 1,5 h, po to atvėsinama. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, eteriu, džiovinami. Išeiga 0,76 g (63 %), balti kristalai. Lyd. t. 237–238 °C (iš 2-propanolio).

IR ν (cm⁻¹): 1714 (2C=O), 1338 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 2,29 (s, 3H, CH–CCH₃); 2,45 (s, 3H, CH=CCH₃); 2,92–3,10 (m, 2H, H-4'); 4,11–4,41 (m, 3H, H-2'+H-3'); 5,96 (s, 2H, CH₂); 6,32 (s, 1H, CH); 7,16–8,20 (m, 8H, H_{Ar}).

¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 13,5; 13,6; 28,3; 37,6; 46,2; 52,0; 110,2; 111,6; 115,4; 115,5; 118,7; 120,2; 121,8; 122,3; 122,7; 129,9; 135,9; 139,8; 141,7; 144,0; 152,7; 155,7; 167,5; 172,6.

MS, *m/z* (*I*, %): 496 [M+H]⁺ (100).

Nustatyta, %: C 62,48; H 4,67; N 14,35. C₂₅H₂₂F₃N₅O₂.

Apskaičiuota, %: C 62,37; H 4,61; N 14,55.

4-{1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinonas (15). 0,42 g (1 mmol) **3** junginio, 0,21 g (1 mmol) bibenzoilo, 0,77 g (10 mmol) amonio acetato ir 10 ml acto rūgštis mišinys virinamas 10 h, po to atvėsinama. Tirpalas skiedžiamas 15 ml vandens. Susidariusi klampi masė 2 kartus plaunama karštu vandeniu, atskiriama, džiovinama. **15** junginys išskirtas kolonėlinės chromatografijos būdu (*Silica* gel 60, acetonas-heksanas, 1:1). *R_f* = 0,70. Išeiga 0,76 g (63 %), gelsvi kristalai. Lyd. t. 121–122 °C.

IR ν (cm⁻¹): 1705 (C=O), 1336 (CF₃).

¹H BMR (DMSO-d₆) δ: 3,12 (d, *J* = 7,3, 2H, H-4'); 4,19 (m, 3H, H-2'+ H-3'); 6,10 (s, 2H, CH₂); 7,10–8,32 (m, 18H, H_{Ar}).

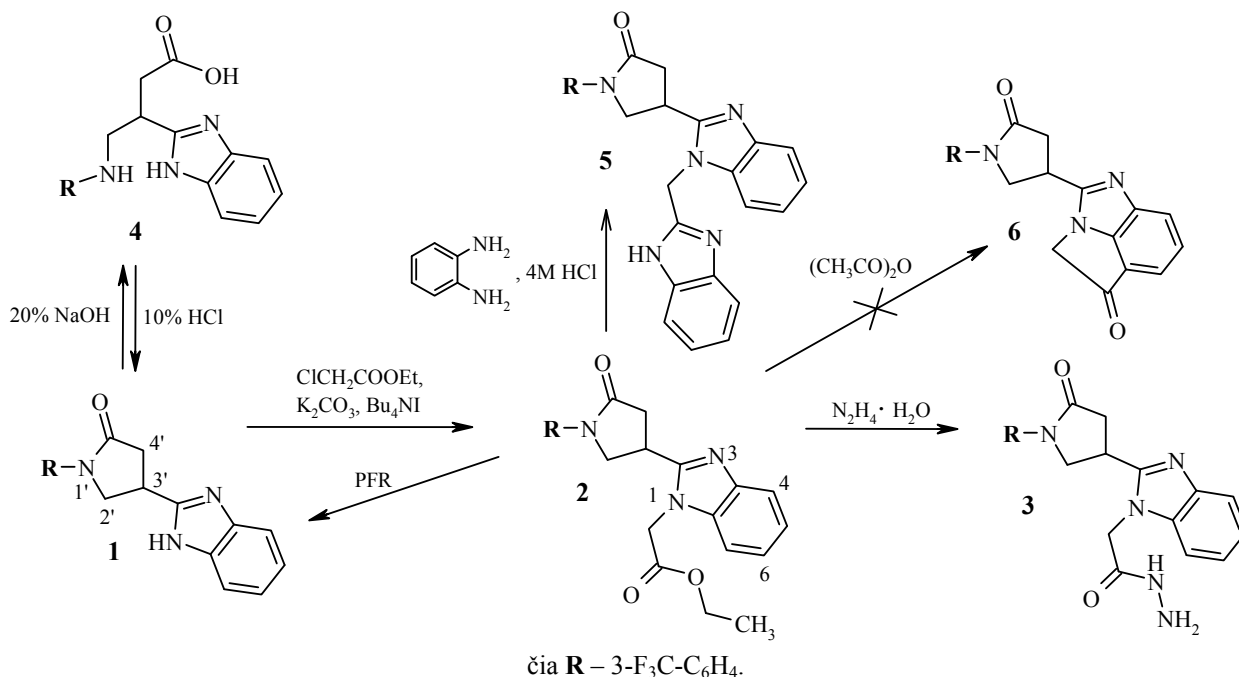
¹³C BMR (DMSO-d₆) δ: 28,6; 37,8; 47,0; 52,3; 110,5; 115,5; 118,8; 120,1; 120,2; 121,9; 122,3; 122,5; 128,4; 128,4; 129,3; 129,5; 129,9; 130,0; 130,8; 134,9; 135,1; 135,6; 139,7; 141,9; 155,7; 156,1; 156,7; 162,0; 172,7.

Nustatyta, %: C 68,98; H 4,41; N 14,13. C₃₄H₂₅F₃N₆O.

Apskaičiuota, %: C 69,14; H 4,27; N 14,23.

Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Tęsiant tyrimus biologiškai aktyvių junginių sintezės srityje atliktos įvairios 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono (**1**) cheminės transformacijos ir susintetinta keletas naujų 1,2-dipakeistų benzimidazolų darinių (1 ir 2 schemas). **1** junginys gautas pagal metodiką [21] iš atitinkamos 1-pakeistos 5-okso-pirolidin-3-karboksirūgštis ir 1,2-benzendiamino.



1 schema. 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono (**1**) cheminiai kitimai

Alkilinant benzimidazolo darinį **1** etilchloracetatu toluene, reakcijos mišinyje esant K₂CO₃ ir kataliziniam Bu₄Ni kiekiui, gautas metil 2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluor-

metil)fenil]-3-pirolidinil}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetatas (**2**) (82 % išeiga) (1 schema), kuri veikiant hidrazinhidratu susintetintas hidrazidas **3**. Susidariusių **2** ir **3** produk-

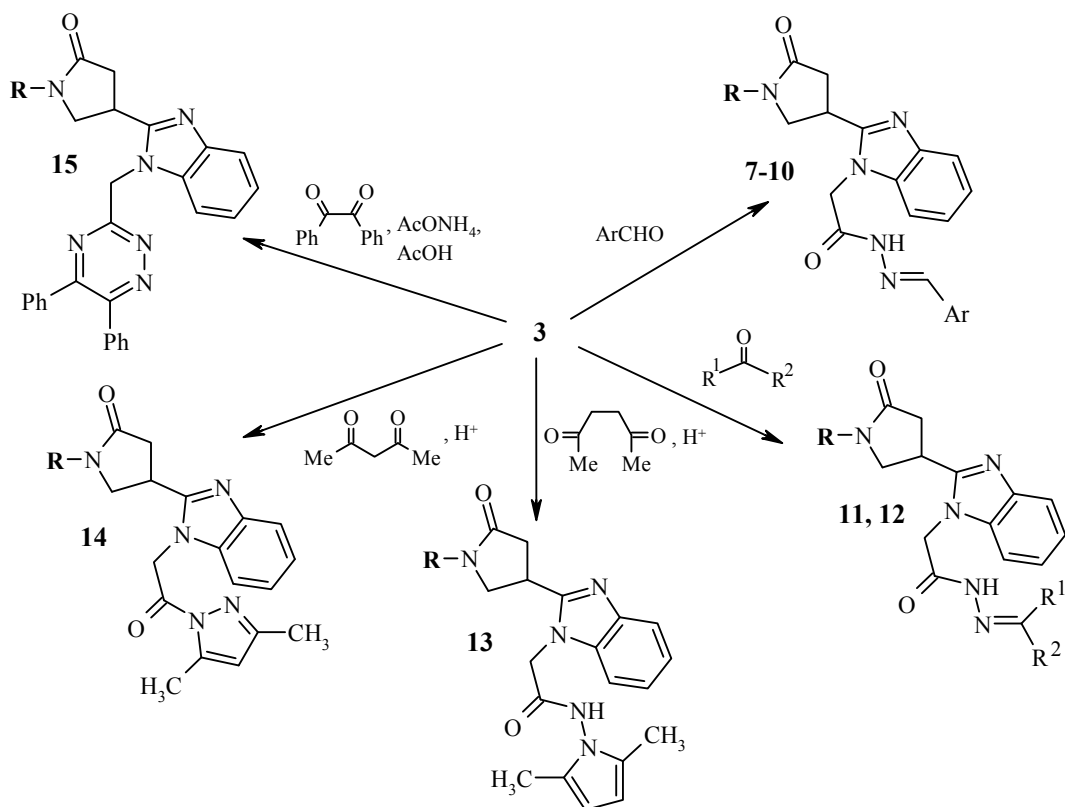
tų struktūrą patvirtina spektriniai šių junginių duomenys. Esterio **2** IR spektre nebėra pradinio **1** junginio NH grupės absorbcijos juostos, tačiau matomos dviejų C=O grupių (ties 1706 cm⁻¹ ir 1730 cm⁻¹) sugerties juostos. Esterio **2** ¹H BMR spektre stebimi CH₂CO grupės singletas (ties 5,31 m. d.) ir būdingi OCH₂CH₃ fragmento signalai: tripletas (3H, *J* = 7,2) ir kvadrupletas (2H, *J* = 7,2), atitinkamai ties 1,24 ir 4,20 m. d. Hidrazido **3** IR spektre be intensyvių C=O (ties 1701 ir 1678 cm⁻¹) sugerties juostų yra ir CONHNH₂ fragmento (ties 3330 ir 3428 cm⁻¹) absorbcijos juostos. Šio junginio ¹H BMR spektre minėto fragmento susiformavimą įrodo platūs singletai ties 9,62 (1H) ir 4,42 (2H) m. d.

Hidrolizuojant 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinoną (**1**) 20 % NaOH tirpale ir po to reakcijos mišinį parūgštinti iki pH 6 gauta *N*-pakeista γ -aminorūgštis **4**. Šio junginio struktūrą patvirtina ¹H BMR spektre esantis neciklinio fragmento NH grupės protono signalas ties 6,35 m. d. ir platus (11,60–13,10 m. d.) benzimidazolo žiedo NH grupės ir amino-

rūgšties OH grupės singletas. Aminorūgštis **4** ciklikuota į pradinį **1** junginį virinant 10 % HCl tirpale.

Taikant Filipso metodą iš esterio **2** ir 1,2-benzendiamino gautas 1,3-dipakeistas 5-oksopirolidinas **5**, savo struktūroje turintis du benzimidazolo fragmentus. Pastarojo junginio ¹H BMR spektre stebimi 5-oksopirolidino žiedo dviejų CH₂ grupių du dubletai (ties 3,14 ir 4,39 m. d.) ir CH grupės multiptetas (4,54–4,65 m. d.), alifatinės metilengrupės singletas (ties 6,36 m. d.), trijų aromatiųjų žiedų (7,27–8,10 m. d. intervale) ir benzimidazolo fragmento NH grupės signalai.

Virinant benzimidazolilacto rūgšties etilesterį **2** acto rūgšties anhidride ciklinis junginys 2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il}-4,5-dihidro-6*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]chinolin-6-onas (**6**) nesusidarė. Bandyta šį junginį susintetinti naudojant polifosforo rūgštį, tačiau nuo etilesterio **2** atskilus esteriniam fragmentui gautas pradinis **1** junginys.



čia **R** = 3-F₃C-C₆H₄; **7** – Ar = C₆H₅, **8** – Ar = 4-H₃CO-C₆H₄, **9** – Ar = 4-(CH₃)₂N-C₆H₄, **10** – Ar = 4-Br-C₆H₄, **11** – R¹ = R² = CH₃, **12** – R¹ = CH₃, R² = C₂H₅.

2 schema. 2-(2-{5-Okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]-3-pirolidinil}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazido (**3**) reakcijos su karbonilniais junginiais

Hidrazido **3** kondensacijos su aromatiniais aldehidais reakcijų metu geromis išeigomis gauti atitinkami benzilidenhidrazidai **7–10** (2 schema), o su ketonais – acetonu ir etilmetilketonu – hidrazonai **11, 12**. Virinant hidrazidą **3** su 2,4-pentandionu 2-propanolyje, esant katalizatoriui, gautas 3,5-dimetilpirazolas **14**, o reakcijos su 2,5-heksandionu tame pat tirpiklyje metu ir katalizatoriumi naudojant acto rūgštį susidarė 2,5-dimetilpirolo darinys **13**.

Susintetintų 7–13 junginių sudėtį ir struktūrą patvirtina elementinės ir spektrinės analizės duomenys. Šių junginių IR spektruose matyti dviejų C=O grupių ir NH grupės sugerties juostos. Svarbus 7–11 junginių ¹H BMR spektrų skiriamasis bruožas yra alifatinės CH₂ ir NH grupių protonų, o junginio 11 – dar ir CH₃ protonų signalų susiskaidymas. Tai, tikriausiai, yra dėl amidinės grupės suvaržyto sukimosi apie C-N ryšį bei *s-cis*- ir *s-trans*-posūkio izomerų susidarymo. Dėl 7–11 junginiuose esančio dvigubojo C=N ryšio galimi geometriniai *Z*- ir *E*-izomerai. Tačiau hidrazonuose 7–10 prie šio ryšio yra prisijungęs didelis aromatinis pakaitas, todėl tikėtinausias *E*-izomerų susidarymas. Jų BMR spektruose stebimas tik mažiau suvaržytas *E*-izomeras, o susiskaidę signalai atspindi posūkio izomerų mišinio susidarymą. N-(2-Propiliden)hidrazide 11 geometrinių izomerų susidarymas neįmanomas, nes prie šio ryšio prisijungę du vienodi CH₃ terminaliniai pakaitai, todėl šiuo atveju susidaro tik *s-cis*- ir *s-trans*-izomerų mišinys. Kadangi amidams yra būdinga *s-cis*-konformacija [22–26], intensyvesnius NH ir alifatinės CH₂ protonų signalus galima priskirti *cis*-izomerui, taigi palyginus šio signalo intensyvumą su silpnesniu, nustatytas 7–11 junginių *s-cis*- : *s-trans*-izomerų santykis, kuris, remiantis skaičiavimų duomenimis, yra atitinkamai toks: 70 : 30, 75 : 25, 70 : 30, 75 : 25 ir 40 : 60.

N-(2-Butiliden)hidrazido 12 ¹H BMR spektre yra po keturis NH, N=CCH₂CH₃ ir N=CCH₃ grupių signalus, kurie tikriausiai atspindi ir *s-cis*-, ir *s-trans*-izomerų mišinių su geometriniais *Z*- ir *E*-izomerais susidarymą, vyraujant erdviniai mažiau suvaržytam *E*-izomerui. NH grupės protonų signalai priskirti taip: 10,58 (25)–*E*, *trans*-, 10,64 (9)–*Z*, *trans*-, 10,71 (53)–*E*, *cis*-, 10,78 (13)–*Z*, *cis*-. Suminis *E*-izomero signalų intensyvumų (25+53) ir suminis *Z*-izomero signalų intensyvumų (9+13) santykis geometrinių *Z/E* izomerų mišinyje yra lygus 78:22, o analogiškas *s-cis*- (53+13) ir *s-trans*- (25+9) izomerų signalų intensyvumų santykis rodo, kad posūkio izomerų mišinio sudėtis yra 66:34. Taigi, remiantis atlikta ¹H BMR spektrų analize, galima teigti apie stereocheminius 7–12 junginių susidarymo ypatumus.

Pirolido žiedo susidarymą 13 junginyje patvirtina ¹H BMR spektre esantis būdingas dviejų CH grupių protonų singletas ties 5,65 m. d. ir intensyvus dviejų CH₃ grupių signalas ties 2,01 m. d. Junginio 14 ¹H BMR spektre singletai, esantys ties 2,29 (CH-CCH₃), 2,45 (CH=CCH₃) ir 6,32 (C-CH=C) m. d., ir atitinkamai ¹³C BMR spektre smailės ties 13,5, 13,6 ir 110,2 m. d. įrodo 3,5-pirazolo 14 susiformavimą.

Karbohidrazido 3 ir bibenzoilo kondensacijos verdančioje acto rūgštyje metu, reakcijos mišinyje esant amonio acetato pertekliui, susintetintas 3,5,6-tripakeistas triazinas 15, kurio ¹H BMR spektre integralinis aromatinių protonų intensyvumas patvirtina gautojo junginio struktūrą. Gana informatyvus yra minėto triazino ¹³C BMR spektras. Jame ties 156,1, 156,7 ir 162,0 m. d. esančios smailės yra būdingos šešianario 1,2,4-triazino heterociklo anglies atomams.

Išvados

Iš 4-(4-benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono susintetinti nauji 1,2-dipakeisti benzimidazolo dariniai, galintys pasižymėti biologiniu aktyvumu. Parodyta, kad 2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]-3-pirolidinil}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas yra puikus tarpinis junginys naujų neciklinių bei heterociklinių junginių sintezėje. Remiantis BMR spektrų duomenimis konstatuota, kad benzimidazolai DMSO-d₆ tirpale egzistuoja posūkio *E/Z* izometų mišinių pavidalu, tuo tarpu N-[2-butan-2-iliden]-2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]pirolidin-3-il}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazido atveju spektre stebimas ir geometrinių izomerų susidarymas.

Literatūra

1. Graczyk Z., Chomicz L., Kozłowska M., Kazimierczuk Z., Graczyk T. K. // Parasitol Res., 2011. Vol. 109, N 3. P. 591–594.
2. Alastair J. J., Wood M. D. // The New England Journal of Medicine. 1996. Vol. 334. P. 1178–1184.
3. Going C. J., Mayer V. W. // Mut. Res. 1995. Vol. 343. P. 185–189.
4. Kus C., Göker H., Ayhan G., Ertan R., Altanlar N., Akin A. // Farmaco. 1996. Vol. 51, N 6. P. 413–417.
5. Goker H., Tebrizli E., Abbasoglu U. // Farmaco. 1996. Vol. 51. P. 53–58.
6. He Y., Yang J., Wu B., Risen L., Swayze E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14, N 5. P. 1217–1220.
7. Bordi F., Mor M., Morini G., Plazzi P. V., Silva C., Vitali T., Caretta F. // Farmaco. 1994. Vol. 49, N 3. P. 153–166.
8. Demirayak S., Abu Mohsen U., Cagri Karaburun A. // Eur. J. Med. Chem. 2002. Vol. 37, N 3. P. 255–260.
9. Kumar D., Jacob M. R., Reynolds M. B., Kerwin S. M. // Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol. 10, N 12. P. 3997–4004.
10. Bretner M., Baier A., Kopańska K., Najda A., Schoof A., Reinholz M., Lipniacki A., Piasek A., Kulikowski T., Borowski P. // Antiviral Chemistry & chemotherapy. 2005. Vol. 16, N 5. P. 315–326.
11. US Pat. 514/210.02, JAV. 2010.
12. Ayhan-Kilcigil G., Kus C., Ozdamar E. D., Can-Eke B., Iscan M. // Arch. Pharm (Weinheim). 2007. Vol. 340, N 11. P. 607–611.
13. Mavrova A. T., Anichina K. K., Vuchev D. I., Tsenov J. A., Kondeva M. S., Micheva M. K. // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13, N 19. P. 5550–5559.
14. Alpan A. S., Gunes H. S., Topcu Z. // Acta Biochimica Polonica. 2007. Vol. 54, N 3. P. 561–565.
15. Vásquez D., Lagos C. F., Mella-Raipán J., González L., Ebersperger R., Alvarez-Figueroa M. J., Sáez E., Pessoa-Mahana H., Araya-Secchp R., González-Wong A., Pérez-Acle T., Pessoa-Mahana C. D. // J. Chil. Chem. Soc. 2007. Vol. 52, N 4. P. 1281–1287.
16. Laryea D., Gullbo J., Isaksson A., Larsson R., Nygren P. // Anticancer Drugs. 2010. Vol. 21, N 1. P. 33–42.
17. Rao A., Chimirri A., Ferro S., Monforte A. M., Monforte P., Zappala M. Microwave-assisted synthesis of benzimidazole and thiazolidinone derivatives as HIV-1 RT inhibitors // ARKIVOC. 2004 (v). P. 147–155.

18. **Limban C., Chifriuc M. C.** // Int. J. Mol. Sci. 2011. Vol. 12, N 10. P. 6432–6444.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms12106432>
19. **Tafi A., Costi R., Botta M., Di Santo M., Corelli F.** // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45, N 3. P. 315–319.
20. **Chang Y. C., Yu X., Zhang Y., Tie Y., Wang Y. F., Yashchuk S., Ghosh A. K., Harrison R. W., Weber I. T.** // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55, N 7. P. 3387–3397.
21. **Mickevičius M., Beresnevičius Z. J., Mickevičius V., Mikulskienė G.** // Heteroatom Chemistry. 2006. Vol. 17, N 1. P. 47–56.
22. **Илиел Э., Вайлен С., Дайг Н.** Основы органической стереохимии. Москва, 2007.
23. **Rodios N. A., Tsoleridis C. A., Alexandrou N. E.** // J. Heterocyclic Chem. 1988. Vol. 25, N 4. P. 1161–1166.
24. **Hermecz I., Breining T., Sessi J., Podányi B.** // J. Heterocyclic Chem. 1991. Vol. 28. P. 781–785.
25. **Cordier C., Vauthier E., Adenier A., Lu Y. H., Massat A., Cosse-Barbi A.** // Struct. Chem., 2004. Vol. 15, N 4. P. 295–307.
26. **Mickevičius V., Vaickelionienė R., Jonuškienė I., Mikulskienė G., Kantminienė K.** // Monatsh. Chem. 2009. 140. P. 1513–1522.

R. Vaickelionienė, B. Sapijanskaitė, V. Mickevičius

SYNTHESIS AND TRANSFORMATION OF 4-(1*H*-BENZIMIDAZOL-2-YL)-1-[3-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]-2-PYRROLIDINONE

Summary

A study of the chemical transformations of 4-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinone was carried out. The *N*-substituted benzimidazole derivative was synthesized by alkylation of 1-(3-fluoromethylphenyl)-3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-5-oxopyrrolidine with ethyl chloroacetate in toluene in the presence of potassium carbonate and a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide. Carbohydrazide was obtained by reaction of the ester with hydrazine hydrate in refluxing 2-propanol. The hydrazones were synthesized by condensation of hydrazide with aromatic aldehydes. In the reaction with acetone and ethylmethylketone, the corresponding hydrazones were obtained. In analogous reactions with diketones (2,4-pentanedione and 2,5-hexanedione), cyclic compounds with pyrrole and pyrazole moieties were synthesized.

The results of this work have indicated the possibility to synthesize a wide range of 1,2-disubstituted benzimidazoles containing 5-oxo-1-(3-trifluoromethylphenyl)pyrrolidine and hydrazone, pyrrole, pyrazole, benzimidazole, or triazine fragments.