

А. А. Озеров, М. С. Новиков

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА АНИЛИДАМИ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

УДК 547.781

Алкилирование 2-аминобензимидазола анилидами хлоруксусной кислоты в безводном ДМФА при температуре 20–100 °С в присутствии карбоната калия приводит к образованию N¹-замещенных производных с выходом 49–74 % и незначительных количеств симметричных N¹,N³-дизамещенных аналогов.

Ключевые слова: 2-аминобензимидазол, хлорацетанилид, N-алкилирование.

A. A. Ozerov, M. S. Novikov

ALKYLATION OF 2-AMINO BENZIMIDAZOLE WITH ANILIDES OF CHLOROACETIC ACID

The alkylation of 2-aminobenzimidazole with anilides of chloroacetic acid in anhydrous DMF at a temperature of 20–100 °C in the presence of potassium carbonate leads to the formation of N¹-substituted derivatives with the yield of 49–74 %, and minor amounts of symmetric N¹,N³-disubstituted analogues.

Key words: 2-aminobenzimidazole, chloroacetanilide, N-alkylation.

Замещенные производные бензимидазола демонстрируют уникально широкий спектр биологической активности и по праву относятся к классу так называемых «привилегированных молекул» [5].

Среди конденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений, включающих тем или иным способом фрагмент бензимидазола в свою структуру, были выявлены соединения, обладающие выраженной антиоксидантной, антиагрегантной, антиаритмической, спазмолитической, антисекреторной активностью [1], гипогликемическим действием [6].

Синтез таких соединений, как правило, осуществляется путем N³-алкилирования 1-замещенных 2-аминобензимидазолов альфа-галогенпроизводными карбонильных соединений (например, альфа-галогенкетонами) с последующей циклизацией и формированием трициклической системы имидазо[1,2-а]бензимидазола [2, 3].

С целью расширения синтетических возможностей получения функционально замещенных производных имидазо[1,2-а]бензимидазола и его предшественников, нами была исследована реакция N-алкилирования 2-аминобензимидазола различными хлорацетанилидами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать реакции N-алкилирования 2-аминобензимидазола хлорацетанилидом и его производными с целью получения новых фар-

макологически активных соединений ряда бензимидазола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 (Advanced Chemistry Development, Канада). Спектры УФ регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UVmini-1240 в 95%-м этиловом спирте. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

Анилиды хлоруксусной кислоты (2а-с) были получены путем N-ацилирования триметилсилилпроизводных соответствующих анилинов хлорацетилхлоридом, как это было описано нами ранее [7].

1-(2-Фениламино-2-оксоэтил)-2-аминобензимидазол (3а) и 1,3-ди-(2-фениламино-2-оксоэтил)-1,3-дигидро-2H-бензи-мидазол-2-имин (4а). Смесь 5,00 г (37,6 ммоль) 2-аминобензимидазола (1), 6,50 г (38,3 ммоль) хлорацетанилида (2а) и 10,00 г (72,4 ммоль) безводного тонко измельченного карбоната калия перемешивают в 100 мл безводного ДМФА в течение 24 ч при комнатной температуре, затем в течение 2 ч при температуре 95–100 °С. Горячую реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток охлаждают,

растирают со 100 мл ледяной воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и кипятят при интенсивном перемешивании в 500 мл 2%-го раствора хлористоводородной кислоты в течение 5 мин. Горячий раствор фильтруют, охлаждают и нейтрализуют гидроксидом аммония. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из ДМФА и получают 7,38 г (3а) в виде светло-желтого кристаллического вещества, выход 74 %, Т. пл. 265–266 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,85 с (2H, CH_2); 6,48 с (2H, NH_2); 6,84 т (1H, 7,5 Гц, H^5); 6,94 т (1H, 7,5 Гц, H^6); 7,00–7,10 м (2H, H^7 , фенил); 7,14 д (1H, 7,5 Гц, H^4); 7,27–7,35 м (2H, фенил); 7,56–7,64 м (2H, фенил) 10,37 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45,09; 107,42; 114,70; 118,10; 119,06; 120,54; 123,48; 128,89; 134,85; 138,84; 142,87; 155,60; 165,60.

Не растворившийся в хлористоводородной кислоте осадок промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из ДМФА и получают 1,03 г (4а) в виде желтого кристаллического вещества, выход 14 %, Т. пл. 303,5–306,5 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5,29 с (4H, CH_2); 7,02–7,11 м (2H, фенил); 7,25–7,37 м (6H, H^4 , H^7 , фенил); 7,55–7,64 м (2H, H^5 , H^6); 7,61–7,70 м (4H, фенил); 9,41 с (1H, =NH); 10,96 с (2H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45,88; 110,45; 119,09; 123,73; 123,81; 128,90; 130,06; 138,65; 151,37; 163,57.

Остальные соединения получают аналогично.

1-[2-(4-Метоксифениламино)-2-оксоэтил]-2-аминобензимидазол (3b). Белое кристаллическое вещество, выход 59 %, Т. пл. 235–238 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3,70 с (3H, CH_3O); 4,81 с (2H, CH_2); 6,58 с (2H, NH_2); 6,82–6,92 м (3H, H^5 , арил); 6,94 т (1H, 7,5 Гц, H^6); 7,06 д (1H, 7,6 Гц, H^7); 7,14 д (1H, 7,6 Гц, H^4); 7,47–7,52 м (2H, арил); 10,22 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44,99; 55,16; 107,56; 113,96; 114,47; 118,30; 118,34; 120,60; 120,68; 131,94; 134,60; 155,33; 155,55; 164,97.

1,3-Ди[2-(4-метоксифениламино)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-имин (4b). Светло-желтое кристаллическое вещество, выход 18 %, Т. пл. 298–300 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3,70 с (6H, CH_3O); 5,22 с (4H, CH_2); 6,85–6,93 м (4H, арил); 7,27–7,35 м (2H, H^4 , H^7); 7,50–7,61 м (6H, H^5 , H^6 , арил); 9,33 с (1H, =NH); 10,74 с (2H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45,73; 55,19; 110,46; 113,99; 120,57; 123,79; 130,07; 131,77; 151,33; 155,48; 162,97.

1-[2-(4-Диметиламинофениламино)-2-оксоэтил]-2-аминобензимидазол (3с). Светло-желтое кристаллическое вещество, выход 49 %, Т. пл. 268,5–270 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,82 с (6H, CH_3); 4,78 с (2H, CH_2); 6,44 с (2H, NH_2); 6,65–6,72 м (2H, арил); 6,84 т (1H, 7,5 Гц, H^5); 6,93 т (1H, 7,5 Гц, H^6); 7,03 д (1H, 7,6 Гц, H^7); 7,13 д (1H, 7,6 Гц, H^4); 7,38–7,44 м (2H, арил); 10,06 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40,47; 45,05; 107,40; 112,67; 114,69; 118,06; 120,50; 120,61; 128,57; 134,83; 142,89; 147,16; 155,60; 174,68.

1,3-Ди[2-(4-диметиламинофениламино)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-имин (4с). Желтое кристаллическое вещество, выход 16 %, Т. пл. 294–296 °С (разл.).

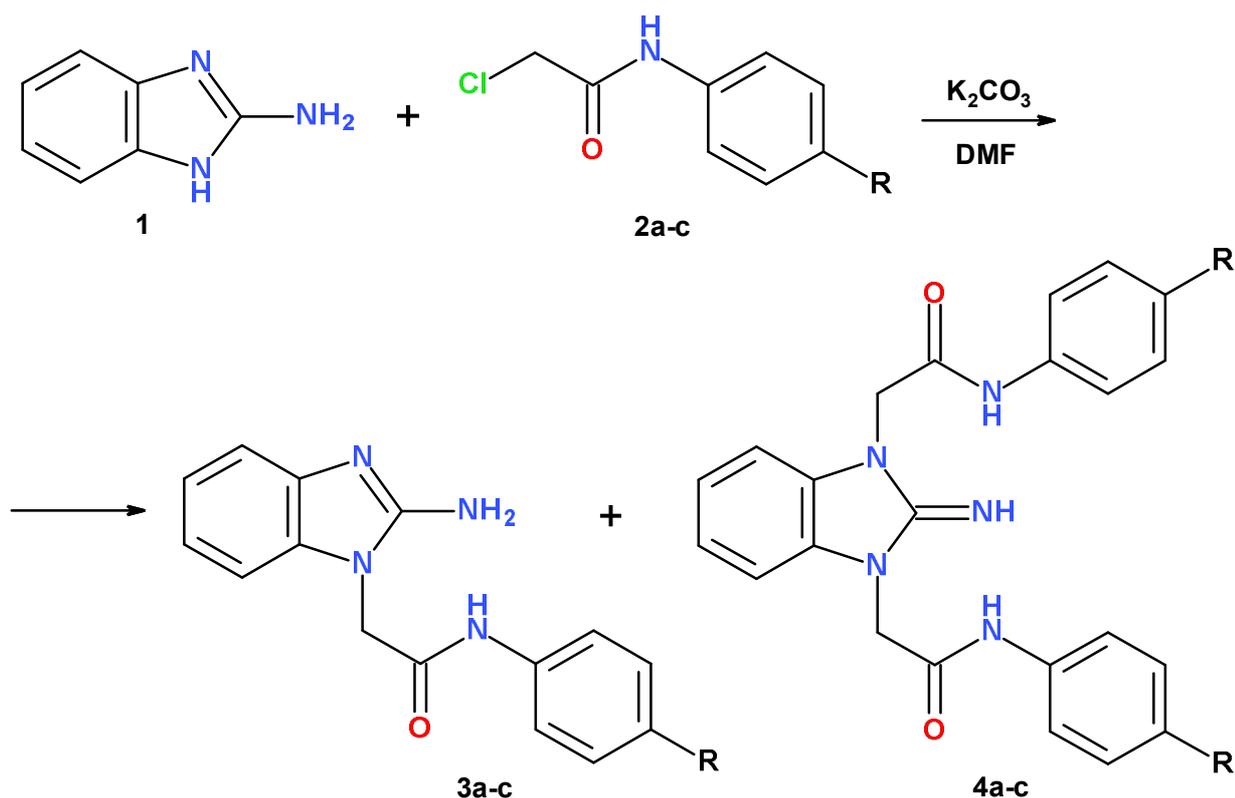
Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,84 с (12H, CH_3); 4,63 с (4H, CH_2); 6,65–6,72 м (4H, арил); 6,87–6,94 м (4H, H^4 , H^5 , H^6 , H^7); 7,38–7,44 м (4H, арил); 9,97 с (1H, =NH); 10,82 с (2H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40,41; 44,37; 106,36; 112,59; 120,00; 120,50; 128,54; 132,09; 147,09; 153,63; 165,02.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Алкилирование 2-аминобензимидазола (1) анилидами хлоруксусной кислоты (2а-с) легко протекает, как и в случае других азотсодержащих гетероциклов (пиримидина [4], хиनाзолина [8]), в среде безводного ДМФА в присутствии карбоната калия в интервале температур 20–100 °С и с удовлетворительным выходом (49–74 % после очистки) приводит к целевым продуктам N^1 -монозамещения (3а-с). Несмотря на использование строго эквивалентных количеств субстрата (1) и алкилирующего агента (2а-с) наблюдается образование заметных количеств (14–18 %) побочных продуктов N^1, N^3 -дизамещения (4а-с), формирующих гетероциклическую систему 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-имина (схема).

Полученные продукты моно- (3а-с) и дизамещения (4а-с) существенно отличаются друг от друга по химическим и физико-химическим свойствам. Монозамещенные производные 2-аминобензимидазола (3а-с) сохраняют достаточно высокую основность, умеренно растворимы в водных растворах минеральных кислот, лучше растворимы в ДМФА и ледяной уксусной кислоте, что позволяет легко отделять их от дизамещенных продуктов (4а-с). Продукты дизамещения (4а-с) практически не растворимы в разбавленных минеральных кислотах и имеют температуру плавления, в среднем на 35–40 °С выше по сравнению с монозамещенными аналогами (3а-с).



где: R = H (2-4a), CH_3O (2-4b) или $(CH_3)_2N$ (2-4c)

Схема. Алкилирование 2-аминобензимидазола анилидами хлоруксусной кислоты

Отличия в электронных и колебательных спектрах моно- и дизамещенных производных 2-аминобензимидазола крайне незначительные. В частности, в спектре УФ монозамещенного соединения (3с) наблюдаются два максимума поглощения при 207 и 280 нм с коротким плечом при 249 нм. В спектре дизамещенного соединения (4с) максимумы поглощения соответствуют длинам волн 203 и 280 нм, однако плечо отсутствует.

Наиболее информативными в плане подтверждения химического строения полученных веществ являются спектры ЯМР 1H (в области 6,8–7,6 м. д., где проявляются сигналы ароматических протонов бензимидазольного фрагмента) и ЯМР ^{13}C , хорошо отражающих симметричное строение дизамещенных продуктов (4а-с).

Важно отметить, что ни в процессе синтеза, ни в процессе выделения, включающем кратковременное кипячение в хлористоводородной кислоте, монозамещенные продукты (3а-с) не давали продуктов дальнейшей циклизации, предположительно имеющих структуру 2-фениламинопроизводных имидазо[1,2-а]бенз-имидазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкилирование 2-аминобензимидазола анилидами хлоруксусной кислоты в полярной среде в присутствии основания преимущественно протекает как N^1 -монозамещение и сопровождается образованием побочных симметричных N^1, N^3 -дизамещенных продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова В. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 9. – С. 26–32.
2. Анисимова В. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44, № 5. – С. 9–12.
3. Анисимова В. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44, № 7. – С. 7–13.
4. Бабков Д. А. [и др.] // Acta Naturae. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 155–158.
5. Спасов А. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т. 33, № 5. – С. 6–17.
6. Спасов А. А. [и др.] // Вестн. РАМН. – 2013. – Т. 68, № 2. – С. 43–49.
7. Тюренков И. Н. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7–10.
8. Тюренков И. Н. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 18–20.