

УДК 547.551.54 +547.553 + 547.785.51

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АЛКИЛ-2-АМИНОАЛКИЛБЕНЗИМИДАЗОЛА

Поддубов А.И., Цикалов В.В., Баевский М.Ю.

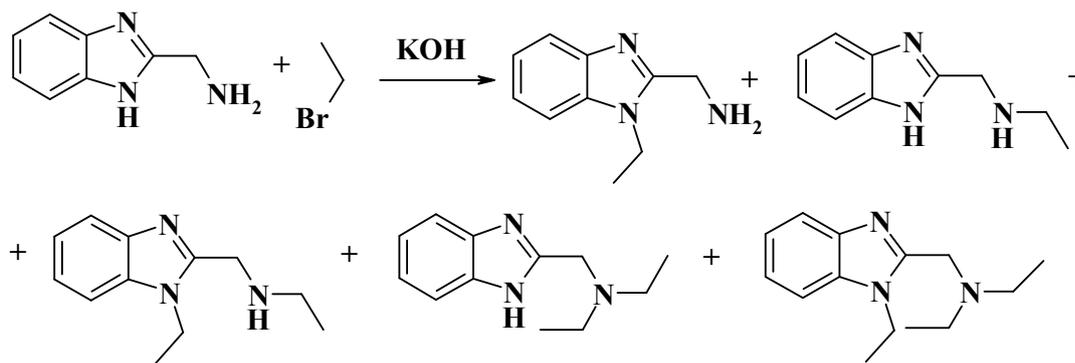
Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: b_m_y@mail.ru

Разработана новая схема синтеза получения производных 1-алкил-2-аминоалкилбензимидазолов. Данная схема основана на нуклеофильном замещении галогена в *o*-нитрогалогенпроизводных бензола на аминоалкильный радикал. После чего синтезированное соединение восстанавливают гидразингидратом до соответствующего *N*-алкил-*o*-фенилендиамина и конденсируют по Филипсу с рядом аминокислот. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ПМР-спектроскопии.

Ключевые слова: *o*-нитрохлорбензол, алкиламин, карбоновая кислота, конденсация, алкилирование, бензимидазол.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных способов получения 1-замещенных бензимидазолов является алкилирование производных бензимидазола различными алкилирующими агентами в различных условиях. Тем не менее, данный метод не всегда применим, особенно в случае наличия в базовой структуре альтернативных нуклеофильных групп. Так, при алкилировании 2-аминоалкилбензимидазолов в классических условиях помимо образования *N*-алкильных производных происходит также атака по азоту аминогруппы, что приводит к образованию трудноразделимой смеси продуктов реакции, включающей в себя продукты алкилирования по азоту бензимидазольного цикла, а так же производные, замещенные по азоту боковой цепи бензимидазольного цикла. Аналогичные результаты получаются при алкилировании натриевых солей соответствующих бензимидазолов.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ^1H ЯМР получены на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт - Me_4Si . Приведены химические сдвиги (δ -шкала).

N-алкил-*o*-нитроанилин. В реактор загружают 157,5 г (1 моль) *o*-нитрохлорбензола, 138 г (1 моль) K_2CO_3 , 1,2 моль первичного амина и 100 мл H_2O и выдерживают в термостате при 120-130 °С в течение 24 часов. После охлаждения реакционную массу сливают декантацией с выпавших солей. Отделяют в делительной воронке N-алкил-*o*-нитроанилин, промывают его водой (200 мл) и перекристаллизовывают из этилового спирта или перегоняют в вакууме, в зависимости от физических свойств полученного производного.

N-алкил-*o*-фенилендиамин. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 1 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 1 моль N-алкил-*o*-нитроанилина и 300 мл пропанола-2. Колбу нагревают на кипящей водяной бане, вносят предварительно подготовленный никель Ренея и из капельной воронки медленно прибавляют 150 мл 85%-ного гидразингидрата. После прибавления всего количества гидразингидрата смесь продолжают нагревать на водяной бане до обесцвечивания пены, что свидетельствует об окончании восстановления. Раствор декантируют с катализатора, кипятят с активированным углем и отгоняют избыток спирта.

1-алкил-2-аминоалкилбензимидазол. В литровой круглодонной колбе с обратным холодильником кипятят 1 моль N-алкил-*o*-фенилендиамина и 1 моль аминокислоты в 300 мл концентрированной соляной кислоты в течение длительного времени (от 48 до 96 часов в зависимости от строения используемой аминокислоты). По окончании реакции (контроль ТСХ – отсутствие исходного *o*-фенилендиамина в реакционной среде) соляную кислоту упаривают досуха, полученный дигидрохлорид кристаллизуют из этанола или пропанола-2.

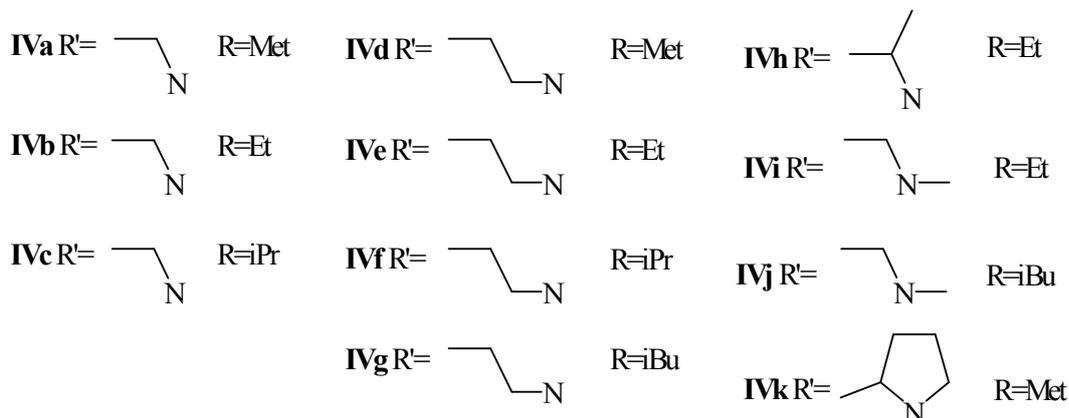
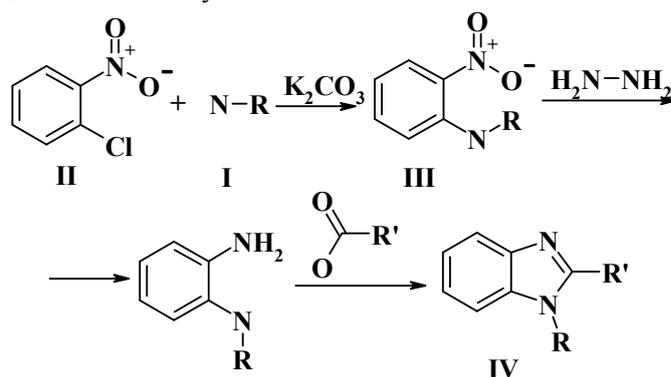
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее оптимальным методом получения 1-алкил-2-аминоалкилбензимидазолов является схема синтеза, основанная на предварительном синтезе N-замещенных *o*-фенилендиаминов с последующей конденсацией синтезированного продукта с соответствующей аминокислотой [1]. Прямое алкилирование *o*-фенилендиамина галогеналканами по Гофману приводит к образованию трудноразделимой смеси моно-, ди- и полиалкилзамещенных фенилендиаминов, выделение из которой моноалкилированного продукта с высоким выходом технически сложно. С целью решения данной проблемы нами была разработана схема синтеза N-алкил-*o*-фенилендиаминов, включающая стадии конденсации различных первичных аминов (I) с *o*-хлорнитробензолом (II) [2] и последующим восстановлением полученных N-алкил-*o*-нитроанилинов (III) гидразингидратом в присутствии никеля Ренея [3]. Синтезированные N-алкил-*o*-фенилендиамины конденсировали с соответствующими аминокислотами двумя способами:

- сплавлением гидрохлоридов аминокислот в присутствии метаборной кислоты при 140 °С;

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АЛКИЛ-2-АМИНОАЛКИЛБЕНЗИМИДАЗОЛА

- конденсацией по Филиппу в 4N соляной кислоте.



В первом случае была получена трудноразделимая смесь продуктов конденсации, выделить из которой целевой бензимидазол не представлялось возможным. Одним из недостатков в случае конденсации в 4N соляной кислоте являлась длительность процесса (около 72 часов), однако данный метод оказался единственным, дающим удовлетворительные результаты. Выходы синтезированных продуктов реакции представлены в Таблице 1

Таблица 1.

Выходы продуктов реакции.

Соединение	IVa	IVb	IVc	IVd	IVe	IVf	IVg	IVh	IVi	IVj	IVk
Выход, %	82	76	79	80	78	76	68	74	75	75	82

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ПМР спектроскопии Таблицы 2, 3

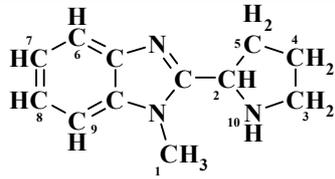
Таблица 2.

¹H ЯМР-спектры соединений IVa-j (растворитель DMSO-d₆).

Группа или атом	Соединение									
	IVa	IVb	IVc	IVd	IVe	IVf	IVg	IVh	IVi	IVj
R										
CH ₃	4.05с	–	–	4.03с	–	–	–	–	–	–
CH ₂ CH ₃	–	4.61дд	–	–	4.57дд	–	–	4.53дд	4.55дд	–
CH ₂ CH ₃	–	1.42т	–	–	1.42т	–	–	1.40т	1.39т	–
CH(CH ₃) ₂	–	–	5.00к	–	–	5.22к	–	–	–	–
CH(CH ₃) ₂	–	–	1.63д	–	–	1.69д	–	–	–	–
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–	–	4.35д	–	–	4.24д
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–	–	2.19к	–	–	2.16к
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	–	–	–	–	–	–	0.96д	–	–	0.90д
R'										
NH ₂	9.32с	9.42с	9.15с	8.63с	8.68с	8.69с	8.62с	9.29с	10.21с	9.97с
CH ₂ NH ₂	4.61с	4.61с	4.60с	–	–	–	–	–	–	–
CH ₂ CH ₂ NH ₂	–	–	–	3.42т	3.46т	3.40т	3.45т	–	–	–
CH ₂ CH ₂ NH ₂	–	–	–	3.65т	3.69т	3.75т	3.67т	–	–	–
CH(NH ₂)CH ₃	–	–	–	–	–	–	–	5.09м	–	–
CH(NH ₂)CH ₃	–	–	–	–	–	–	–	1.74д	–	–
CH ₂ NHCH ₃	–	–	–	–	–	–	–	–	4.74с	4.67с
CH ₂ NHCH ₃	–	–	–	–	–	–	–	–	2.75с	2.75с
Ar										
C4	7.91м	7.97м	7.99м	7.95м	8.01м	8.10м	8.00м	7.88м	7.91м	7.83м
C5,6	7.53м	7.56м	7.43м	7.58м	7.58м	7.55м	7.56м	7.49м	7.50м	7.41м
C7	7.83м	7.85м	7.79м	7.80м	7.82м	7.84м	7.81м	7.80м	7.82м	7.77м

Таблица 3.

¹H ЯМР-спектр соединения IVk (растворитель DMSO-d₆)

	Номер атома	Хим. сдвиг(м.д.), мультиплетность
		1
	2	5.25д
	3	3.40с
	4	2.09м, 2.21м
	5	2.54м
	6	7.45м
	7	7.79м
	8	7.79м
	9	7.45м
	10	9.81с

ВЫВОДЫ

1. Изучена реакция конденсации *o*-хлорнитробензола с различными первичными аминами.

2. Разработана новая схема синтеза получения ряда 1-алкил-2-аминоалкил-бензимидазолов, позволившая получить ранее недоступные производные бензимидазола.

Список литературы

1. Пожарский А.Ф. Успехи химии имидазолов / А.Ф. Пожарский, А.М. Симонов, А.Д. Тарновский // Успехи химии. – 1966. – Т.35. – №2. – С.271
2. Zhu Y-F. New Modified Preparation of 2-Nitrodiarylaminines / Y-F Zhu, G-Q Lin, Y-Q.J. Chen // Synthesis [SYNTBF], 1990 – P. 430.
3. K.S. Sharma Condensed Heterocycles; XI. Synthesis of 1,2,5-Thia(selena)diazolo[3,4-b]quinolines and 1,2,5-Thia(selena)-diazolo[3,4-h]quinolines / K.S. Sharma, Sharda Kumari, Ram Phul Singh. // J. Synthesis, 1981 – № 4 – P. 316-318

Поддубов О.І. Синтез похідних 1-алкил-2-аміноалкил-бензімідазолу / О.І. Поддубов, В.В. Цикалов, М.Ю. Баєвський // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 385-389.

Вивчена реакція здобуття похідних 1-алкил-2-аміноалкилбензімідазолов. Розроблен засіб синтезу заснований на нуклеофільном заміщенні галогену в о-нітрогалогенпроїзводних бензолу на аміноалкільний радикал з подальшим відновленням синтезованого з'єднання гидразінгідратом до відповідного N-алкилфенілендіаміну та конденсуванню його по Філіпсу з рядом амінокислот. Будова синтезованих сполук підтверджена методами ПМР-спектроскопії.

Ключові слова: о-нітрохлорбензол, алкіламін, карбонова кислота, конденсування, алкилювання, бензімідазол.

Poddubov A.I. Synthesis of derivatives of 1-alkyl-2-aminoalkylbenzimidazole / A.I. Poddubov, V.V. Tsikalov, M.U. Baevsky // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No. 2. – P. 385-389.

A new scheme of synthesis of obtaining derivatives of 1-alkyl-2-aminoalkyl-benzimidazoles is develop. This scheme is based on nucleophilic substitution of halogen in the o-benzene at nitrohalogen derivatives aminoalkyl radical. After that, the synthesized compound regains hydrazine to the corresponding N-alkyl-o-phenylenediamine and condensed by Phillips with a number of amino acids. The structure of the synthesized compounds were confirmed by NMR spectroscopy.

Keywords: o-nitrochlorobenzene, alkylamine, carboxylic acid, condensation, alkylating, benzimidazole.

Поступила в редакцію 24.05.2011 г.