

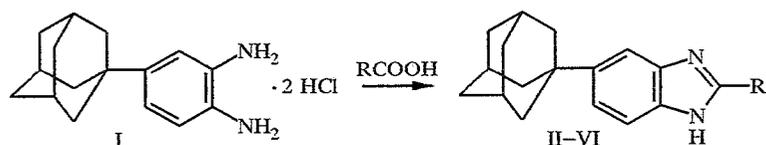
Д. С. Зурабишвили, М. О. Ломидзе, Ш. А. Самсония

СИНТЕЗ 5(6)-(1-АДАМАНТИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Синтезированы новые 2-алкил (арил)производные 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола. Изучены некоторые реакции их N-алкилирования и N-ацилирования.

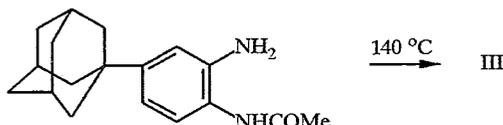
Широкий спектр биологического действия производных адамантана и бензимидазола делает перспективными исследования по синтезу и изучению фармакологической активности в ряду адамантильных производных бензимидазола [1—4].

Ранее нами сообщалось [5] о синтезе 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола (II). Целью настоящей работы явилось получение 2-алкил (арил) производных 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола III—VI.



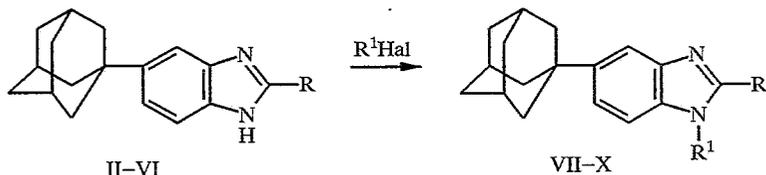
II R = H; III R = Me; IV R = *n*-C₃H₇; V R = Ph; VI R = CH₂Ph

Соединение III получено также из 5-адамантил-2-ацетидаминоанилина при 140 °С в присутствии эфиров полифосфорной кислоты :



Обработкой синтезированных соединений 5% раствором соляной кислоты или насыщенным раствором хлористого водорода в этаноле получены соответствующие хлориды.

Изучены реакции N-алкилирования и N-ацилирования бензимидазолов II—VI. Получены N-алкильные (VII) и N-ацильные (VIII—X) производные.



VII R = H, R¹ = 1-адамантил; VIII R = H, R¹ = COPh;
IX R = CH₂Ph, R¹ = COPh; X R = CH₂Ph, R¹ = COCH₂Ph

Алкилирование 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола (II) осуществили в соотношении бензимидазол—1-бромадамантан 2 : 1 при 150...160 °С. Лучшие результаты ацилирования бензимидазола II были получены в эфире, в присутствии триэтиламина, при комнатной температуре.

Соединения VIII, IX и X неустойчивы при перекристаллизации, хроматографировании на колонке и хранении в растворах. Устойчивость изученных веществ в растворах падает в ряду: VII > VIII > IX > X.

Все синтезированные соединения имеют две точки плавления. Например, соединение IX плавится при 150...152 °С, расплав кристаллизуется и вновь плавится при 156...157 °С. В экспериментальной части указаны конечные точки плавления. Данные ИК, УФ, ПМР, масс-спектров и элементного анализа (табл. 1) подтверждают состав и строение синтезированных соединений.

В ИК спектрах соединений II—VI наблюдаются полосы поглощения, характерные для групп: N—H бензимидазола в области 3510...3200, C—H ароматического кольца — 3075...2990, C—H алмагантильного заместителя — 2960...2825 см⁻¹. После алкилирования соединения II и ацилирования соединений II и VI в ИК спектрах соединений VII—X исчезает полоса поглощения, характерная для группы N—H, а в случае соединений VIII—X проявляется полоса поглощения, характерная для ацильной группы C=O при 1630, 1690, 1730 см⁻¹ соответственно.

В спектрах ПМР (табл. 2) соединений II—IV наблюдается сигнал, характерный для группы N—H, в слабом поле в области 10,89...9,9 м. д. в виде синглета. Этот сигнал исчезает в спектре соединения VII. В спектрах соединений II и VII протон при C(2) проявляется в виде синглета при 8,0 и 8,07 м. д. соответственно. В спектрах остальных соединений этот сигнал отсутствует.

В УФ спектрах соединений V, VIII—X наблюдаются полосы поглощения, характерные для производных бензимидазолов с λ_{max} в областях 207...210, 245...252, 279...289 нм, а в спектре соединения V также при 309 нм, обусловленные влиянием фенильного радикала на имидазольное кольцо.

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений II—X

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | |
|------------|--|----------------------------|------|-------|
| | | C | H | N |
| II | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ | 80,95 | 7,89 | 11,12 |
| | | 80,91 | 7,98 | 11,10 |
| III | C ₁₈ H ₂₂ N ₂ | 81,14 | 8,61 | 10,11 |
| | | 81,16 | 8,33 | 10,52 |
| IV | C ₂₀ H ₂₆ N ₂ | 81,66 | 9,58 | 9,42 |
| | | 81,59 | 8,90 | 9,51 |
| V | C ₂₃ H ₂₄ N ₂ | 84,15 | 7,24 | 8,99 |
| | | 84,10 | 7,37 | 8,53 |
| VI | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ | 84,12 | 8,35 | 7,93 |
| | | 84,17 | 8,18 | 7,65 |
| VII | C ₂₇ H ₃₄ N ₂ | 84,00 | 8,73 | 7,25 |
| | | 83,89 | 8,86 | 7,25 |
| VIII | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O | 80,81 | 6,95 | 7,83 |
| | | 80,87 | 6,79 | 7,86 |
| IX | C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O | 83,33 | 6,95 | 5,78 |
| | | 83,37 | 6,77 | 6,27 |
| X | C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O | 83,10 | 7,45 | 5,79 |
| | | 83,44 | 7,00 | 6,08 |

Характеристика спектров ПМР соединений II—IV, VI, VII

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д. | | | | | | |
|------------|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------------|---|--|
| | N—H (с) | 4-N (д) | 6-N (к) | 7-N (л) | N—Ad (м, 15H) | 2-R | J, Гц |
| II | 9,9 | 7,54 | 7,29 | 7,57 | 2,15...1,58 | 8,0 с | $J_{46} = 1,4$ $J_{67} = 8,57$ |
| III | 10,89 | 7,44 | 7,22 | 7,45 | 2,00...1,68 | 2,58 с | $J_{46} = 1,4$ $J_{67} = 8,7$ |
| IV | 10,45 | 7,52 | 7,29 | 7,50 | 2,09...1,77 | 2,90, т, α -CH ₂ , 1,90, м, β -CH ₂ , 1,00, т, CH ₃ | $J_{46} = 1,46$ $J_{67} = 8,77$ $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,31$ $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,67$ |
| VI | 7,2 | 7,48 | 7,28 | 7,45 | 2,08...1,76 | 4,20, с, CH ₂ , 7,25, с, C ₆ H ₅ | $J_{46} = 1,10$ $J_{67} = 8,04$ |
| VII | — | 7,79 | 7,32 | 7,66 | 2,34...1,61* | 8,07 с | $J_{46} = 1,47$ $J_{67} = 9,15$ |

* ЗОН.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон—CCl₄, 1 : 1. Проявление в парах йода. В качестве сорбента для колоночной хроматографии применяли силикагель с размерами частиц 100...400 мкм.

ИК спектры сняты на спектрофотометре Spesord IR-75 в гексахлорбутadiене, УФ спектры — на спектрофотометре Spesord UV-vis в этаноле, спектры ПМР — на спектрометрах Tesla BS-567A (100 МГц) и WP-20SI (200 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт для соединений IV, VI, VII TMS, для соединений II, III — ГМДС. Масс-спектры сняты на спектрометре Ribersmag 10-10-B, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуру плавления измеряли на приборе Voetius с визуальным устройством РНМКО5.

5(6)-(1-Адамантил)-2-метилбензимидазол (III). А. Смесь 2 г (6 ммоль) дигидрохлорида 4-(1-адамантил)-1,2-диаминобензола I и 3 г (50 ммоль) ледяной уксусной кислоты нагревают 7 ч при 105...110 °С. В реакционную смесь добавляют 20 мл ледяной воды, обрабатывают смесь 10% раствором NaOH до pH 9. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Выход 1,65 г (98%). $T_{\text{пл}} 234...236$ °С (водный этанол). $R_f 0,35$. ИК спектр: 3375 (N—H), 3075, 3025 (C—H аром.), 2920, 2890, 2830 см⁻¹ (C—H адамант.). M^+ 266.

Гидрохлорид, $T_{\text{пл}} 305...306$ °С (этанол).

Б. Смесь 0,3 г (1 ммоль) 5-адамантил-2-ацетамидоанилина и 3 г эфира полифосфорной кислоты нагревают 15 мин при 140 °С. Смесь выливают в ледяную воду и обрабатывают 10% раствором NaOH до pH 10. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0,25 г (89%). $T_{\text{пл}} 234...236$ °С (водный этанол).

5(6)-(1-Адамантил)-2-пропилбензимидазол (IV). Смесь 3,15 г (10 ммоль) дигидрохлорида I и 8,8 г (100 ммоль) масляной кислоты нагревают 6 ч при 140...145 °С. Смесь выливают в ледяную воду и обрабатывают 10% раствором NaOH до pH 10. Из выделившейся густой массы эфиром осаждают бесцветные кристаллы, отфильтровывают, промывают эфиром, водой до нейтральной реакции и сушат. Эфирный раствор промывают водой до нейтральной реакции, сушат над Na₂SO₄, упаривают и выделяют дополнительное количество соединения IV. Выход 2,65 г (90%). $T_{\text{пл}} 196...197$ °С (хлороформ—гексан). $R_f 0,5$. ИК спектр: 3400 (N—H), 3055, 3010 (C—H аром.); 2960, 2890, 2840 см⁻¹ (C—H адамант.). M^+ 294.

5(6)-(1-Адамантил)-2-фенилбензимидазол (V). Смесь 1 г (3 ммоль) дигидрохлорида I и 3,66 г (30 ммоль) бензойной кислоты медленно нагревают до 220 °С и выдерживают 2 ч при 225...230 °С. Смесь охлаждают, добавляют 10% раствор NaOH до pH 10. Выпавший осадок выдерживают в щелочной среде до полного перехода избытка бензойной кислоты в бензоат натрия. Отфильтровывают осадок, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Выход 0,85 г

(82%). $T_{пл}$ 313...320 °С (хлороформ—гексан). R_f 0,5 (ацетон— CCl_4 , 1 : 3). ИК спектр: 3360 (N—H), 3030, 2990 (C—H аром.), 2880, 2830 cm^{-1} (C—H алкил.). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 210 (4,58), 245 (4,09), 254 (пл, 3,96), 309 (4,37), 322 (пл, 4,19) нм. M^+ 328.

5(6)-(1-Адамантил)-2-бензилбензимидазол (VI). Смесь 6,3 г (20 ммоль) соединения I и 15,5 г (100 ммоль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты нагревают 4 ч при 140...145 °С и выливают в ледяную воду. Для выделения соединения VI и гидролиза избытка хлорангидрида смесь обрабатывают 10% раствором NaOH до pH 10 и нагревают до 40 °С. Выпавший осадок оставляют в щелочной среде до полного гидролиза хлорангидрида. Отфильтровывают осадок, промывают его водой до нейтральной реакции и сушат. После перекристаллизации в этаноле получают бесцветные кристаллы соединения VI. Выход 5,45 г (79%). $T_{пл}$ 129...130 °С. R_f 0,6. ИК спектр: 3200 (N—H), 3070, 3030, 3010 (C—H аром.), 2870, 2825 cm^{-1} (C—H алкил.). M^+ 342.

Гидрохлорид, $T_{пл}$ 248...250 °С.

1,5(6)-Ди(1-адамантил)бензимидазол (VII). Смесь 2,52 г (10 ммоль) соединения II [5] и 1,075 г (5 ммоль) 1-бромадамантана выдерживают 2 ч при 155...160 °С, обрабатывают концентрированным раствором $NaHCO_3$ до pH 9, осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. После хроматографирования на колонке (элюент хлороформ—гексан). R_f 0,46 (ацетон— CCl_4 , 1 : 2). ИК спектр: 3070 (C—H аром.), 2890, 2840 cm^{-1} (C—H алкил.). M^+ 386.

5(6)-(1-Адамантил)-1-бензоилбензимидазол (VIII). К смеси 1,32 г (4,5 ммоль) гидрохлорида соединения II [5] и 0,9 г (9 ммоль) триэтиламина в абсолютном эфире по каплям добавляют 0,64 г (4,5 ммоль) бензоилхлорида. Смесь перемешивают 1 ч, отфильтровывают гидрохлорид триэтиламина. Эфирный раствор упаривают, из остатка гексаном осаждают бесцветные кристаллы. Получают 1,25 г (78%) соединения VIII со следами исходного II. После хроматографирования на колонке элюентом гексан—эфир, 1 : 1, получают бесцветные кристаллы. $T_{пл}$ 241...243 °С. R_f 0,79 (ацетон— CCl_4 , 1 : 3). ИК спектр: 3055, 3020, 2990 (C—H аром.), 2900, 2840 (C—H алкил.), 1630 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 208 (4,43), 252 (3,70), 279 (3,73), 2,85 нм (3,81). M^+ 357.

5(6)-(1-Адамантил)-1-бензоил-2-бензилбензимидазол (IX). К смеси 0,98 г (2,8 ммоль) соединения VI и 0,36 г (3,6 ммоль) триэтиламина в абсолютном эфире по каплям добавляют 0,4 г (3 ммоль) бензоилхлорида, перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают гидрохлорид триэтиламина. Фильтрат упаривают и из остатка гексаном осаждают соединение IX. Выход 0,5 г (39%). После хроматографирования на колонке, элюент гексан—эфир, 1 : 1, получают бесцветные кристаллы. $T_{пл}$ 156...157 °С. R_f 0,76 (ацетон— CCl_4 , 1 : 5). ИК спектр: 3060, 3050, 3020, 2990 (C—H аром.), 2890, 2830 (C—H алкил.), 1690 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 208 (4,74), 247 (4,28), 279 (4,03), 284 нм (3,93). M^+ 446.

5(6)-(1-Адамантил)-1-(бензилкарбонил)-2-бензилбензимидазол (X). К смеси 0,5 г (1,5 ммоль) соединения VI и 0,58 г (5 ммоль) триэтиламина в абсолютном эфире по каплям добавляют 0,82 г (5 ммоль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты, перемешивают 10 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают, выделяют гидрохлорид триэтиламина и бесцветные кристаллы соединения X. Кристаллы промывают эфиром, водой до нейтральной реакции и полного отделения гидрохлорида триэтиламина. Сушат. Выход 0,18 г (27%). $T_{пл}$ 151...153 °С. R_f 0,69 (ацетон— CCl_4 , 1 : 5). ИК спектр: 3080, 3050, 3025, 3000 (C—H аром.), 2900, 2840 (C—H алкил.), 1730 cm^{-1} (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 207 (4,66), 246 (4,17), 285 нм (3,94). M^+ 460.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багрий Е. И. // Адамантаны. — М.: Наука, 1989. — С. 252.
2. Ковтун В. Ю., Плахотник В. М. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — № 8. — С. 931.
3. Денисова Л. И., Косарева В. М., Лотухова К. Е., Солоненко И. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1975. — № 9. — С. 18.
4. Цизин Ю. С., Бронштейн А. М. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 10. — С. 1171.
5. Ломидзе М. О., Зурабишвили Д. С., Самсония Ш. А. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 843.

Тбилисский государственный университет
им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси 380028
Грузинский государственный зоотехническо-
ветеринарный учебно-исследовательский
институт, Тбилиси 380107

Поступило в редакцию 28.04.97