

Н. Ж. Сайфуллина, Э. Б. Галиева, А. К. Ташмухамедова

СИНТЕЗ БИС(2,2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ)ДИБЕНЗО-18-КРАУН-6

Разработан способ введения бензимидазольных заместителей в молекулу дибензо-18-краун-6 конденсацией его 4',4''(5'')-диацетилпроизводного с *орто*-фенилендиамином. Показано, что увеличение длины углеводородной цепочки ацильного заместителя и замена Ac на CSNH₂ приводит к снижению выхода целевого продукта. Последний не образуется при замене Ac на COOH и CN.

Ключевые слова: ацилпроизводные, бензимидазолы, дибензо-18-краун-6, конденсация с *орто*-фенилендиамином.

Многие производные бензимидазола обладают биологической активностью [1]. Присоединение остатков бензимидазола к молекуле легко проникающего в клетки ионофора является интересным и перспективным направлением исследований, посвященных поиску новых биологически активных соединений.

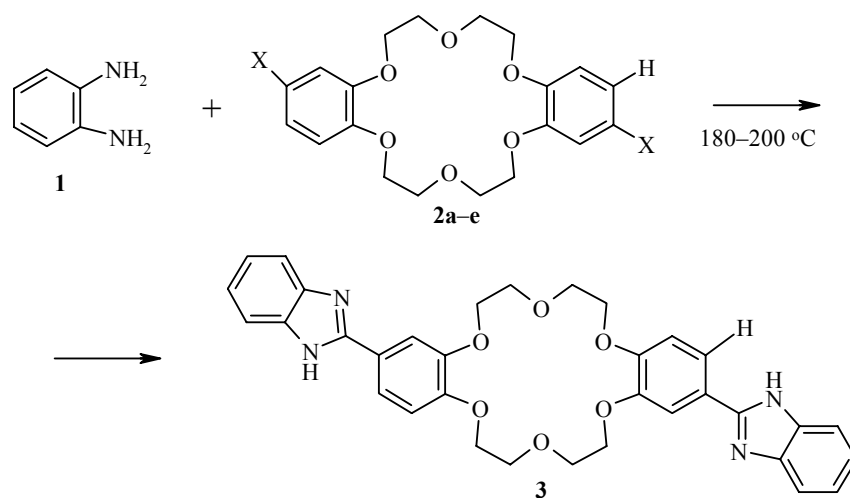
Задача настоящей работы заключалась в разработке метода введения бензимидазольных заместителей в молекулу краун-эфира дибензо-18-краун-6 (ДБ18К6). Известно, что конденсация кислот или карбонильных соединений с *о*-фенилендиамином (**1**) является наиболее простым способом получения бензимидазолов [1, 2]. Она проводится в присутствии HCl, ПФК или полифосфорного эфира, а также путем простого сплавления реагентов [1–3]. Нами в качестве карбонильного соединения был выбран синтезированный ранее [4] 4',4''(5'')-диацетил-ДБ18К6 **2a**, поскольку конденсация его с диамином **1** позволила бы в одну стадию получить целевой продукт. В присутствии перечисленных выше конденсирующих агентов нам не удалось осуществить реакцию диамина **1** с диацетилпроизводным. Целевой продукт – 4',4''(5'')-бис(2,2-бензимидазолил)дибензо-18-краун-6 (**3**) был получен нами с выходом 50% в результате выдерживания в течение 5 ч при 180–200 °С соединения **2a** с трехкратным избытком диамина **1**. Строение продукта **3** подтверждают результаты ЯМР ¹H, ИК и масс-спектров. Так в спектре ЯМР ¹H мультиплетный сигнал в области 3.5–4.5 м. д. соответствует по интенсивности 16 протонов макроцикла, причем этот сигнал смещен в слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом исходного диацетил-ДБ18К6. Мультиплет в области 6.5–7.8 м. д. соответствует 14 ароматическим протонам. В отличие от исходного соединения **2a** эти протоны идентифицировать не представляется возможным.

В ИК спектре имеется широкая полоса поглощения связей N–H в области 3660–3300 см⁻¹. Поглощение при 1660 см⁻¹ указывает на присутствие связи C=N, а полосы в области 1590 и 1515 см⁻¹ относятся к связям C–N бензольных колец. Поглощение в области 3000–2880 и 1270–1200 см⁻¹ характерно для связей C–O–C макроцикла, а интенсивные множественные полосы в области 869, 794, 766 см⁻¹ связаны с наличием бензимидазольного фрагмента.

В масс-спектре полученного соединения распад молекулы идет в на-

правлении сужения макроцикла, с образованием фрагментов m/z 340, 296, 252. Кроме того, имеются пики ионов, обусловленные отщеплением заместителя от основной молекулы и ее фрагментов. Аналогичный распад наблюдался нами ранее для производных ДБ18К6 [5]. Молекулярный ион M^+ 592 равен молекулярной массе 4',4''(5'')-бис(2,2-бензимидазолил)-ДБ18К6.

В найденных условиях синтеза соединения **3** нами было изучено также взаимодействие диамина **1** с известными дипропионил- (**2b**), дибутирил- (**2c**), дивалерил-ДБ18К6 (**2d**) [3] и производными, содержащими вместо ацильных заместителей тиоамидные (**2e**) [6], карбоксильные (**2f**) [7] или нитрильные группы (**2g**) [8].



2a X = COMe, **b** X = COEt, **c** X = COPr, **d** X = COC₄H₉, **e** X = CSNH₂

С увеличением длины углеводородной цепочки ацильных заместителей выход соединения **3** уменьшался и для дивалерилзамещенного **2d** составил всего 3%. Взаимодействие с диамином дитиокарбоновой кислоты **2e** привело к образованию продукта **3**. Полученные во всех случаях образцы продукта **3** были идентичны (ИК спектры, ТСХ). Реакцию с дикарбоновой кислотой **2f** осуществить не удалось, так как она плавится выше 200 °С. Повышение температуры до 240–250 °С привело к полному обугливанию реакционной массы. Продукт конденсации не был выделен и в случае динитрила **2g**. По характерному чесночному запаху и данным ТСХ можно предположить, что в условиях реакции наблюдается изомеризация исходного динитрила в изонитрил.

Таким образом, разработана методика введения фрагмента бензимидазола в молекулу ДБ18К6. Показано, что на процесс конденсации влияют природа заместителей в исходном производном ДБ18К6, длина углеводородной цепочки ацильного заместителя и термическая устойчивость молекулы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ^1H соединения **3** получен на спектрометре Tesla BS-567 (100 МГц) в CD_3OD , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектр снят на приборе Kratos M.S.25 RF. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Perkin-Elmer-2000 в таблетках KBr. Контроль за составом реакционной массы проводился с помощью ТСХ на пластинках Merk в системе гексан–хлороформ–ацетон–спирт, 1:20:20:1. Исходные соединения **2a–d** синтезированы, как описано нами ранее [4]. Соединения **2e,f,g** получены по методикам работ [6–8] соответственно.

4',4'(5')-Бис(2,2-бензимидазолил)-ДБ18К6 (3). Растертую в ступке смесь 0.44 г (1 ммоль) диацетилпроизводного **2a** и 0.3 г (3 ммоль) диамина **1** выдерживают при 180–200 °С в течение 5 ч. Полученную стеклообразную массу растирают с 15 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре разб. HCl , затем CHCl_3 , растворяют в ацетоне и высаживают водой продукт **3**. Выход 0.37 г (50%), т. пл. 138–145 °С, R_f 0.31. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3660–3300 (NH-ассоц), 1660 (C=N), 1590, 1515 (=CH), 3000–2820, 1270–1200 (C–O–C), 869, 794, 766 (бензимидазол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.50–7.87 (14H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 3.50–4.50 (16H, м, OCH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 592 $[\text{M}]^+$ (6.4), 340 $[\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2]$ (6.4), 296 $[\text{M}^+ - \text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2]$ (12.8), 252 $[\text{M}^+ - \text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2]$ (11.6), 237 $[\text{M}^+ - \text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2 - \text{CH}_3]$ (38.6), 212 $[\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2 - \text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2]$ (52), 167 $[\text{M}^+ - \text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2 - \text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2]$ (28.0), 129 $[\text{M}^+ - \text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6]$ (100).

По описанной выше методике из 0.24 г (0.5 ммоль) дипропионил-производного **2b** и 0.16 г (0.15 ммоль) диамина **1**, получают 0.13 г (43%) продукта **3**, т. пл. 138–150 °С, R_f 0.31. ИК спектр совпадает с вышеприведенным.

Аналогично из 0.25 г (0.5 ммоль) дибутирилпроизводного **2c** и 0.16 г (0.15 ммоль) диамина **1** получают 0.07 г (25%) продукта **3**, т. пл. 135–142 °С. ИК спектр и R_f совпадают с вышеприведенными.

Аналогично из 0.26 г (0.5 ммоль) дивалерилпроизводного **2d** и 0.16 г (0.15 ммоль) диамина **1** за 6 ч получают 0.17 г продукта **3**, содержащего примесь исходного diketона. После очистки колоночной хроматографией на оксиде алюминия в системе гексан–хлороформ–ацетон, 1:4:1, получают 0.01 г (3%) соединения **3**, т. пл. 138–150 °С. ИК спектр совпадает с вышеприведенным.

Из 0.13 г (0.03 ммоль) диамида **2e** и 0.073 г (0.08 ммоль) диамина **1** за 3 ч получают 0.02 г (12.5%) продукта **3**, т. пл. 130–135 °С, R_f 0.31. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3630–3380 (NH-ассоц), 1670–1630 (C=N), 860, 780, 770, 750 (бензимидазол).

Элементный анализ соединения **3** не дал положительных результатов, что, вероятно, связано с известной способностью краун-эфиров легко захватывать молекулы растворителя и образовывать прочные сольваты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Wright, *Chem. Rev.*, **48**, 405 (1951).
2. А. Ф. Пожарский, А. Д. Гарновский, *Успехи химии*, **35**, 261 (1966).
3. М. Физер, Л. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, под ред. И. Л. Кнунянца, Мир, Москва, 1975, **6**, с. 212.
4. А. К. Ташмухамедова, Р. А. Абдуллаева, Н. Ж. Сайфуллина, И. А. Стемпневская, *Биоорганическая химия*, **4**, 806 (1978).
5. Д. Х. Асланова, А. К. Ташмухамедова, Р. Р. Разаков, *Узб. хим. журн.*, № 2, 8 (1985).
6. Н. Ж. Сайфуллина, А. Д. Гребенюк, К. А. Ибрагимжанов, А. К. Ташмухамедова, *Узб. хим. журн.*, № 1, 29 (1999).
7. А. К. Ташмухамедова, И. В. Полешко, И. А. Стемпневская, *Химия природ. соед.*, 95 (1983).
8. С. А. Талипов, З. Каримов, Б. Т. Ибрагимов, А. К. Ташмухамедова, Н. Ж. Сайфуллина, Т. Ф. Арипов, *Кристаллография*, **45**, № 3, 493 (2000).

Национальный университет Узбекистана
им. М. Улугбека, Ташкент 700095
e-mail: sayfullin@mail.tps.uz

Поступило в редакцию 28.05.2003
После доработки 10.02.2005