

УДК 547.785.51+547.786.31

П.В. Задорожний, В.В. Киселев, А.В. Харченко, О.В. Охтина

ПРЕПАРАТИВНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
БЕНЗИМИДАЗОЛА, БЕНЗОКСАЗОЛА И [1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-  
В][1,3,4]ТИАДИАЗОЛА

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепропетровск

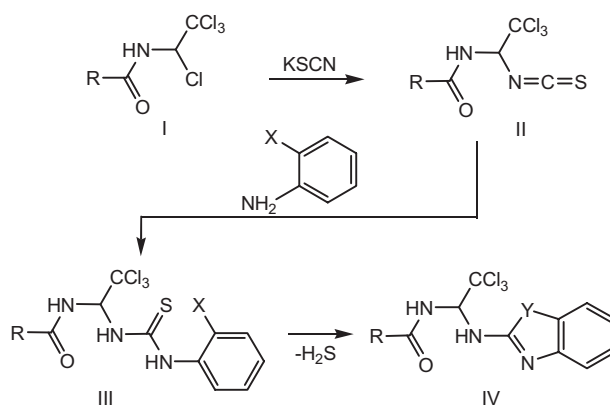
На основе легкодоступных продуктов конденсации N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амидов карбоновых кислот с ароматическими аминами получены новые функциональные производные бензимидазола, бензоксазола и [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазола, которые трудно получить другими способами.

Интерес к амидоалкилированным производным азотистых гетероциклов связан как с возможностью использования их для построения более сложных гетероциклических систем [1,2], так и с поиском среди синтезированных соединений веществ с определенными видами биологической активности [3]. Однако не всегда реакции прямого амидоалкилирования приводят к образованию единственного продукта, что существенно уменьшает сферу применения такого подхода.

Например, амидоалкилирование 2-тиоурацила N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амидами карбоновых кислот проходит достаточно сложно и в зависимости от условий проведения реакции образуются как продукты O-, S- и N-алкилирования, так и их смеси [4]. Как было установлено ранее [5] прямое амидоалкилирование 2-аминобензимидазола также проходит сложно, не только с участием экзо-, а и эндоциклического атома азота гетероцикла. Для получения соединений (IV) был предложен альтернативный путь [5] с использованием легкодоступных продуктов конденсации о-фенилендиамина с N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амидами карбоновых кислот (II) (схема).

Однако, использование для превращения (III)→(IV) желтого оксида ртути [5] нежелательно с учетом требований экологии и сопряжено с некоторыми препаративными трудностями. Нами показано, что для превращения (III)→(IV) удобнее использовать дициклогексилкарбодиимид (DCC). В этом случае амидоалкилированные производные 2-аминобензимидазола получают с высокими выходами и легко выделяются из реакционной смеси. По аналогичной схеме, с использованием DCC, были получены и производные 2-аминобензоксазола, для которых использовались продукты конденсации соединений (II) с о-аминофенолом.

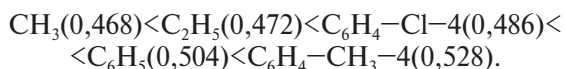
Интерес к производным 2-аминобензимидазола обусловлен широким спектром биологической активности подобных соединений. Например, среди антигельминтных препаратов широкое применение нашли различные производные 2-аминобензимидазола [6]. Кроме того, некоторые из этих соединений являются и высокоэффективными фунгицидами [6].



III: X=NH<sub>2</sub>, R=CH<sub>3</sub>(a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); X=OH, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(в), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г);  
IV: Y=NH, R=CH<sub>3</sub>(a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); Y=O, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(в), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г);

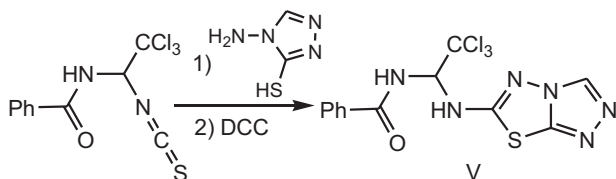
Схема

Компьютерное прогнозирование биологической активности амидоалкилированных производных 2-аминобензимидазола с помощью программы PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>) показало перспективность поиска среди этих соединений антигельминтных препаратов. Вероятность проявления биологического действия (Pa) практически одинакова для R=Alk к R=Ar незначительно уменьшаясь в ряду



Вероятность отсутствия активности для этих продуктов (Pi) не превышает 0,05 [7]. В свою очередь, среди аналогичных производных 2-аминобензоксазола перспективен поиск агонистов I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов (Pa 0,75–0,82).

Использование DCC целесообразно для получения и более сложных гетероциклических систем, которые невозможно получить другим способом, например:



Несомненно, что такой подход к синтезу новых производных азотистых гетероциклов не исчерпывается приведенными выше превращениями и заслуживает на дальнейшее изучение сферы возможного применения.

#### Экспериментальная часть

ЯМР<sup>1</sup>H и ЯМР<sup>13</sup>C спектры, приведенные в работе, записаны на приборе Varian VXR-300, стандарт – ТМС.

Необходимые для дальнейших превращений N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амиды карбоновых кислот (I) получали действием хлористого тионила на «хлоральамиды» известными методами, которые обобщены в монографии [8].

Для синтеза N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амидов карбоновых кислот (II) использовали реакцию соединений (I) с роданидом натрия или калия в безводном ацетонитриле, методика проведения которой детально описана в работе [9].

N-[1-[[[(2-гидроксифенил)амино]тиоксометил]амино]-2,2,2-трихлорэтил]бензамид (IIIв). К раствору 1,67 г (4 ммоль) N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)бензамида в 20 мл ацетонитрила добавляли 0,45 г (4,1 ммоль) о-аминофенола. Смесь перемешивали 5 мин. и оставляли на 10–12 ч при 20–25°C. Осадок отфильтровывали, промывали охлажденным этанолом, высушивали и без дополнительной очистки использовали для дальнейших превращений. Дополнительное количество соединения (IIIв) получали после упаривания фильтрата. Выход соединения (IIIв) 95%, T<sub>пл.</sub> 190–192°C с разложением после перекристаллизации из этанола. Найдено, %: Cl 25,42, N 10,00, S 7,71. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: Cl 25,40, N 10,04, S 7,66. Аналогичную методику использовали для получения соединения (IIIг). Выход соединения (IIIг) 91%, T<sub>пл.</sub> 168–170°C с разложением (этанол). Найдено, %: Cl 24,63, N 9,68, S 7,38.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: Cl 24,58, N 9,71, S 7,41. Соединения (IIIа,б) получали по методике, которая приведена в работе [5]. Температура плавления соединения (IIIб) – 195–197°C с разложением. Указанная в работе [5] температура плавления для этого соединения по всей видимости является ошибочной.

N-[1-(1H-бензимидазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]-4-метилбензамид (IVб). Смесь 2,16 г (5 ммоль) соединения (IIIб) и 1,24 г (6 ммоль) DCC и 15–20 мл безводного диоксана кипятили в течение 15–30 мин. Завершение реакции определяли методом тонкослойной хроматографии (Silufol UV-254, элюент – ацетон-хлороформ, 1:3). Реакционную смесь охлаждали до 20–25°C, выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход соединения (IVб) 92%, T<sub>пл.</sub> 198°C (этанол, ср. [5]). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., (DMCO-d<sub>6</sub>): 2,39с (3H, CH<sub>3</sub>), 6,87–7,80 м (10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NCHN, NH), 9,00д (1H, NH, j=8 Гц), 11,15с (1H, NH); спектр ЯМР<sup>13</sup>C, δ, м.д., (DMCO-d<sub>6</sub>): 20,91 (CH<sub>3</sub>), 69,64 (NCHN), 102,87 (CCl<sub>3</sub>), 108,84, 115,47, 118,85, 120,01, 127,38, 128,53, 130,46, 133,24, 141,45, 142,51 (C<sub>аром.</sub>), 152,57 (C=N), 165,19 (C=O). Соединение (IVа) получали по аналогичной методике.

N-[1-(1,3-бензимидазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]бензамид (IVв) и N-[1-(1,3-бензимидазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]-4-метилбензамид (IVг) получали по приведенной выше методике, увеличивая время нагревания реакционной смеси до 35–45 мин. Выход соединения (IVв) 62%, T<sub>пл.</sub> 222–223°C (этанол). Найдено, %: Cl 27,67, N 10,88. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: Cl 27,65, N 10,92. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., (DMCO-d<sub>6</sub>): 6,87д, j=7,89 Гц, 6,89д, j=7,89 Гц, (1H, NCHN), 7,08–7,90 м (9H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,70д (1H, NH, j=7,89 Гц), 9,15с (1H, NH, j=7,89 Гц). Выход соединения (IVг) 78%, T<sub>пл.</sub> 238–240°C (этанол). Найдено, %: Cl 26,72, N 10,51. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: Cl 26,68, N 10,54. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., (DMCO-d<sub>6</sub>): 2,41с (3H, CH<sub>3</sub>), 6,77д, j=7,58 Гц, 6,79д, j=7,83 Гц, (1H, NCHN), 7,00–7,78 м (8H, 2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,19д (1H, NH, j=7,58 Гц), 8,63с (1H, NH, j=7,82 Гц). спектр ЯМР<sup>13</sup>C, δ, м.д., (DMCO-d<sub>6</sub>): 21,60 (CH<sub>3</sub>), 70,33 (NCHN), 102,35 (CCl<sub>3</sub>), 109,13, 116,94, 121,35, 124,09, 127,95, 129,17, 130,67, 142,23, 142,65, 148,67 (C<sub>аром.</sub>), 160,62 (C=N), 165,63 (C=O).

N-[1-([1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазол-6-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]бензамид (V). Смесь 1,24 г (4 ммоль) N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)бензамида, 0,48 г (4,1 ммоль) 4-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиола и 20–25 мл ацетонитрила кипятили 30 мин, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 20–25 мл безводного диоксана, добавляли 0,93 г (4,5 ммоль) DCC и кипятили смесь в течение 25–30 мин. Завершение реакции определяли ме-

тодом тонкослойной хроматографии (Silufol UV-254, элюент – ацетон-хлороформ, 1:3). Раствор упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали и высушивали. Выход соединения (V) 60%,  $T_{пл}$  202–204°C (этанол). Найдено, %: Cl 27,18, N 21,44, S 8,22.  $C_{12}H_9Cl_3N_6OS$ . Вычислено, %: Cl 27,16, N 21,44, S 8,19. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., (ДМСО- $d_6$ ): 6,81–6,85 м (1H, NCHN), 7,42–7,92 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,98–9,02 м (2H, CH, NH), 9,38с (1H, NH,  $j=8,31$  Гц), спектр ЯМР<sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д., (ДМСО- $d_6$ ): 70,19 (NCHN), 101,07 (CCl<sub>3</sub>), 128,33, 132,00, 133,59, 135,41 (C<sub>аром.</sub>), 150,68, 156,88 (2C=N), 163,90 (SC=N), 166,85 (C=O).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Новий підхід до синтезу похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу* / С.Ю. Черноус, О.В. Охтіна, В.В. Кисельов, О.В. Харченко // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2010. – № 6. – С.30-33.
2. *Синтез похідних 7H-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]тріазину* / Черноус С.Ю., Харченко О.В., Соколова Л.О. та ін. // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2011. – № 3. – С.30-32.
3. *Амідоалкільовані похідні 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу* / П.В. Задорожній, В.В. Кисельов, С.Ю. Черноус, О.В. Охтіна // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2012. – № 6 – С.30-32.
4. *Взаємодія 2-тіоурацила с 1,2,2,2-тетрафлоретиламидами карбонових кислот* / Ключко С.В., Хутова Б.М., Роженко А.Б. и др. // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1992. – № 1. – С.95-100.
5. *Нові перетворення N-(1-ізоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот* / Черноус С.Ю., Харченко О.В., Руденко Є.О. та ін. // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2004. – № 6. – С.44-47.
6. *Пилюгин В.С. Синтез и биологическая активность 2-аминобензимидазола.* – М.: Химия, 2003. – 298 с.
7. *Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений* // *Рос. хим. журн.* – 2006. – Т.1. – № 2. – С.66-70.
8. *Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов.* – К.: Наук. думка, 1992. – 175 с.
9. *1-Арил-3-изотиоцианато-1-метокси-4,4,4-трихлор-2-азабутены-1* – новые реагенты для гетероциклизации / В.С. Зябрев, В.В. Киселев, А.В. Харченко, Б.С. Драч // *Укр. хим. журн.* – 1994. – Т.60. – № 12. – С.854-858.

Поступила в редакцию 19.07.2013