

УДК 547.754.07

СИНТЕЗ И ТАУТОМЕРИЯ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ-5-АРИЛ-2-АМИНОИМИДАЗОЛОВ

О.Ю. ШЕРШОВА, И.С. КРЫКАНОВА, А.Е. КУЛЬЯНОВА,
А.Г. БАСС, П.Б. КУРАПОВ*, Н.Л. НАМ

(Кафедра органической химии)

С целью поиска новых физиологически активных соединений, обладающих также росторегулирующей активностью на растениях синтезирован ряд производных 1-замещенных-5-арил-2-аминоимидазолов. Показано, что синтезированные нами замещенные 2-аминоимидазолы в растворе существуют в виде двух таутомерных форм.

Известно, что производные 2-аминоимидазола характеризуются широким спектром биологической активности. Среди этих соединений известны препараты, обладающие антипротозойной и антибактериальной [4], антидепрессантной и антигипертензивной [2] активностью, стимулирующие активность ЦНС [3]. Производные 2-аминоимидазола известны как инсектициды, гербициды и регуляторы роста растений [5].

Ранее нами были синтезированы труднодоступные 1-метил-5-арил-2-аминоимидазолы и изучена их реакционная способность [1]. Предложенная нами схема синтеза этих соединений включала в себя получение монозамещенного N-метил-Е-аминопиримидина с последующей его циклизацией фенацилбромидами в имидазопиримидиниевую соль и рециклизацию этих солей под действием нуклеофилов в соответствующие 1-метил-2-аминоимидазолы.

С целью получения новых биологически активных соединений, содержащих 2-аминоимидазольный фрагмент, нами был разработан и осуществлен оригинальный синтез

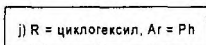
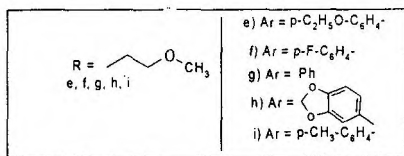
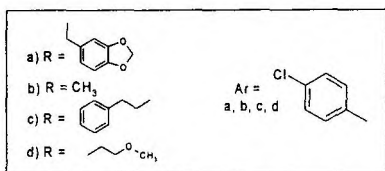
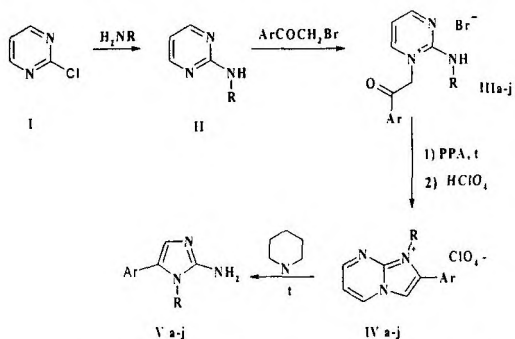
ряда 1-алкил-5-арил-2-аминоимидазолов (V) исходя из N-алкштаминопиримидинов (II) по схеме 1.

N-алкиламинопиримидины (II) были получены гетарилированием соответствующего первичного амина 2-хлорпиримидином (I).

Используя различные а-фенацилбромиды для алкилирования 2-(N-алкиламино)пиримидина по одному из циклических атомов азота, были получены четвертичные аммониевые соли (III), которые под действием ортофосфорной и хлорной кислот гладко и с высокими выходами (85-97%) циклизуются в имидазопиримидиний перхлораты (IV). Под действием нуклеофилов (в частности пиперидина) пиримидиновый цикл перхлоратов (IV) раскрывается с образованием 1-алкил-5-арил-2-аминоимидазолов (V).

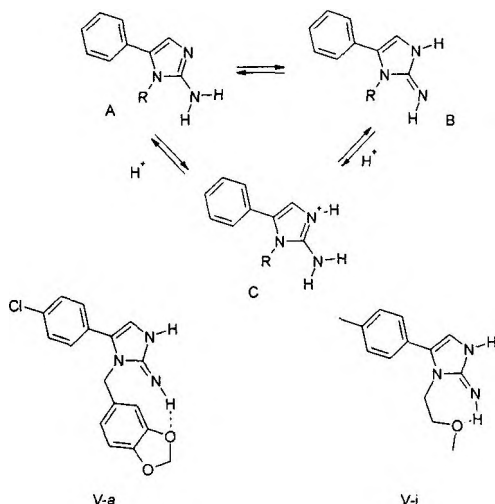
По этой предложенной нами схеме был синтезирован ряд 1-алкил-5-арил-2-аминоимидазолов (V a-j), структура которых была подтверждена спектрами ПМР и данными элементного анализа (таблица).

Для синтезированных нами производных 2-аминоимидазола воз-



можно аминокиминная таутомерия по схеме 2.

В ПМР спектрах синтезированных нами ранее 1-метил-5-арил-2-амино-



имидазолов слегка уширенный синглет группы NH₂ находится в области 5,2-5,6 м.д., что свидетельствует о смещении таутомерного равновесия в сторону аминокиминной формы (А) (схема 2). Однако в спектрах двух полученных нами 1-алкил-5-арил-2-аминоимидазолов (V-a и V-i) сигналы NH₂ группы в этой области отсутствуют. В тоже время появляются два дополнительных синглета с интенсивностью в один протон в областях 7,5 и 10-11 м.д. Этот факт позволил нам предположить возможность существования соединений (V-a, i) в растворе в виде иминной таутомерной формы (В).

Для проверки нашего предположения были проведены дополнительные спектральные исследования и получены спектры соединений (V-a) и модельного соединения (V-b) в кислой среде в виде катионов. В этом случае оба таутомера должны образовывать один и тот же катион (С). Протонирование, как и следовало ожидать, приводит к исчезновению сигнала аминокиминной группы в области 5,5 м.д. для соединения (V-b), существующего в аминокиминной форме, и появлению сигналов NH⁺ и N-H₂ в области 7,8-8,8 и 11,5-12,4 м.д. соответственно для соединений (V-a и V-b). Таким образом, факт существования синтезированных нами соединений в двух таутомерных формах можно считать доказанным. Можно предположить, что вероятной причиной смещения таутомерного равновесия в соединениях (V-a и V-i) в сторону иминной формы является возможность образования внутримолекулярной водородной связи, стабилизирующей иминную таутомерную форму (схема 2).

Таким образом, нами впервые синтезированы новые, ранее недоступные производные 2-аминоимидазола и показана возможность существования этих соединений в виде двух таутомерных форм.

Т а б л и ц а

ПМР-спектры синтезированных 1-алкил-5-арил-2-аминоимидазолов

Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	ПМР спектры
V-a	156-158	78	DMCO-d ₆ . 4,38 м.д., с. (CH ₂), 5,95 м.д., с. (O-CH ₂ -O), 6,82 м.д., с. (=CH, гетер.), 6,75-7,01 м.д., с. и д.д. (CH-, пиперонильн.), 7,65 м.д., д.д. (аром.), 7,32 м.д., с. (NH), 11,2 м.д., с. (NH).
V-a			CF ₃ COOH, DMCO-d ₆ . 4,51 м.д., с. (CH ₂), 6,02 м.д., с. (O-CH ₂ -O), 6,82 м.д., с. (=CH, гетер.), 6,75-7,05 м.д., с. и д.д. (CH-, пиперонильн.), 7,75 м.д., д.д. (аром.), 8,83 м.д., с. (N ⁺ H), 11,5 м.д., с. (NH ₂).
V-b	179-180	100	DMCO-2d ₆ . 3,40 м.д., с. (N-CH ₃), 5,35 м.д., с. (NH ₂), 6,52 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,35 м.д., м. (аром.).
V-b			CF ₃ COOH, DMCO-d ₆ . 3,41 м.д., с. (N-CH ₃), 7,12 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,55 м.д., д.д. (аром.), 7,83 м.д., с. (N ⁺ H), 12,4 м.д., с. (NH ₂).
V-c	180-182	94	2,75 м.д., т. (CH ₃), 4,02 м.д., т. (CH ₂), 5,78 м.д., с. (NH ₂), 6,55 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,05-7,5 м.д., м. (=CH, аром.).
V-d	138-140	82	3,28 м.д., с. (O-CH ₃), 3,57 м.д., т. (CH ₂), 3,91 м.д., т. (CH ₂), 5,3 м.д., с. (NH ₂), 6,45 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,35 м.д., м. 4H (аром.).
V-e	161-163	93	1,4 м.д., т. (CH ₃), 3,28 м.д., с. (O-CH ₃), 3,57 м.д., т. (CH ₂), 3,91 м.д., т. (CH ₂), 4,05 м.д., кв. (CH ₂), 5,25 м.д., с. (NH ₂), 6,43 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,03 м.д., д.д. 4H (аром.).
V-f	119-120	70	3,28 м.д., с. (O-CH ₃), 3,57 м.д., т. (CH ₂), 3,91 м.д., т. (CH ₂), 5,35 м.д., с. (NH ₂), 6,43 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,25 м.д., д.м. 4H (аром.).
V-g	132-134	60	3,28 м.д., с. (O-CH ₃), 3,57 м.д., т. (CH ₂), 3,91 м.д., т. (CH ₂), 5,25 м.д., с. (NH ₂), 6,43 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,2-7,35 м.д., м. 5H (аром.).
V-h	131-132	73	3,28 м.д., с. (O-CH ₃), 3,55 м.д., т. (CH ₂), 3,90 м.д., т. (CH ₂), 5,25 м.д., с. (NH ₂), 5,95 м.д., с. (O-CH ₂ -O), 6,43 м.д., с. (=CH, гетер.), 6,75-7,01 с. и д.д. (CH-, пиперонильн.).
V-i	126-129	78	2,42 м.д., с. (CH ₃), 3,23 м.д., с. (O-CH ₃), 3,30 м.д., т. (CH ₂), 3,54 м.д., т. (CH ₂), 6,75 м.д., с. (=CH, гетер.), 7,20-7,35 м.д., м. 4H (аром.), 7,82 м.д., с. (NH), 10,1 м.д., с. (NH).
V-j	134-136	70	1,25-2,05 м.д., м. (CH ₂) ₅ , 3,85 м.д., м. (N-CH), 5,81 м.д., у.с. (NH ₂), 6,53 м.д., с. (CH=, гетер.), 7,25-7,44 м.д., м. (C ₆ H ₅ -).

Экспериментальная часть

ПМР-спектры сняты в DMCO-dg или смеси DMCO-dg и CF₃COOH на приборе Bruker WM-400. Хроматографию проводили на пластинках Merck Silica gel 60 F 254. Проявление УФ-254 нм и раствором нингидрина.

2-Алкиламинопиримидины (II)

Общая методика. В колбу с обратным холодильником на магнитной мешалке поместили 0,045 моль 2-хлорпиримидина, 0,090 моль соответствующего амина и 10 мл диметилформамида (ДМФА) и перемешивали при нагревании до 100°C в

течение 5 ч. Реакционную массу охладили и упарили на роторном испарителе большую часть ДМФА, остаток растворили в воде (50 мл), экстрагировали CCl_4 (3x50 мл), экстракт упарили и получили с выходом около 90% соответствующие 2-алкиламинопиримидины в виде желтых масел.

ПМР спектр соединения П-а (ДМСО-*су*, 4,52 м.д., д. (CH[^]), 5,51 м.д. (N-H), 5,92 м.д., с. (O-CH₂-O), 6,51 м.д., т., 8,25 д. (=CH пиримидин), 6,83 м.д., м. (=CH пиперонил).

2-Метиламинопиримидин П-в получен по методике [1].

2-Аминоалкил-5-арилацилпиримидиний бромиды (III). Общая методика. 0,153 моль соответствующего 2-алкиламинопиримидина (III) и 0,153 моль соответствующего 2'-бромацетофенона в 100 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником 48 ч при перемешивании. Реакционную массу охладили, выпавший осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом и высушили на воздухе. Получены продукты III (а-ж) с выходами около 85%.

1-Алкил-2-арилимидазопиримидиний перхлораты (IV). Общая методика. 0,15 моль 2-аминоалкил-]М-арилацилпиримидиний бромида (IV) растворили в 100 мл полифосфорной

кислоты и нагрели до температуры 170°C. Раствор охладили и разбавили четырехкратным объемом воды. К полученному раствору медленно по каплям прилили 1,5 экв. 70% HClO₄. Выпавший при стоянии осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Получены продукты IV (а-ж) с выходами около 90%.

1 -Алкил-2-амино-5-арилимидазолы (V). Общая методика. 0,114 моль соответствующего перхлората (IV) и 0,569 моль пиперидина в 100 мл ацетонитрила кипятили 3 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом и высушили на воздухе. Получены продукты V (а-ж). Выходы, температуры плавления и ПМР спектры полученных соединений приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Смирнова Т.А., Курапов П.Б. и др.* — Изв. ТСХА, 2003, вып. 4, с. 132.
2. *Jen T., Hoeven H.v. et al.* — J. Med. Chem., 1975, voi. 18, pp. 90-9.
3. *Maffraud J.P., Pereillo J.M. et al.* — Eur. J. Med. Chem.- *Chim. Ther.*, 1978, vol. 13, pp. 469-74).
4. *Miller L.F., Bamburg R.E.* — J. Med. Chem. 1971, vol. 14, pp. 1217-8.
5. *Monsanto Co, Japan. Kokai 76 35,430 (Cl. A01N5/00) 25 Mar 1976, Appl. 74/103,984, 11 Sep 1974; 17 pp., C. A. 1976, 85, P138620p.*

SUMMARY

In order to find new physiologically active compound with plant growth regulation activity a number of derivatives of 1-alkyl-5-aryl-2-aminoimidazole were synthesized.