

УДК 547.785.5

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛИГАНДЫ ДНК, СОДЕРЖАЩИЕ ФРАГМЕНТЫ АКРИДИНА И БЕНЗИМИДАЗОЛА

Н. Ю. СОКОЛОВА, В. А. КУЗНЕЦОВ, О. Г. ПЕТРОВСКАЯ,  
А. В. ГАРАБАДЖИУ, М. А. КИРПИЧЕНКО

(Кафедра органической химии)

Представлены результаты конструирования бихромофоров, содержащих две гетероциклические системы. Определенная последовательность химических превращений, включающая стадию нуклеофильного замещения, реакцию Шмида и последующую конденсацию, позволила впервые синтезировать молекулы, состоящие из фрагментов бензимидазола и акридина, которые связаны полиметиленовым мостиком.

Низкомолекулярные лиганды, «узнающие» определенные последовательности оснований ДНК, представляют большой интерес для биологии и медицины, а их синтетические аналоги — комплексоны ДНК — для органической химии [18]. Согласно принятой в литературе классификации, комплексоны ДНК можно подразделить на два больших класса [1]. Первую группу лигандов, состоящую, как правило, из полициклических конденсированных систем, относят к ГЦ-специфическим комплексонам [2, 11, 14]. Вторая группа так называемых внешнесвязывающихся лигандов, которой свойственна АТ-специфичность, включает в себя различные полиамины, олигогетероциклические системы на основе хромофоров имидазола, индола и оксазола [2].

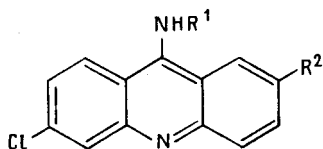
Идея сочетания в одной молекуле фрагментов, относящихся к обеим группам комплексонов ДНК, возникла сравнительно недавно [2, 7]. Ее притягательность связана с широкими возможностями такого сложного лиганда, который мог бы иметь повышенное сродство как к АТ, так и к ГЦ обогащенным участкам нуклеиновых кислот.

Опубликовано [1] несколько успешных синтезов этой группы лигандов, подтвердивших плодотворность высказанной идеи, однако очевидна необходимость расширения круга полифункциональных лигандов.

Данная работа посвящена конструированию и выбору путей синтеза бихромофоров, содержащих две гетероциклические системы, которые разделены различными спей-

серами,— бензимидазол и акридин. В качестве акридинового фрагмента был выбран ближайший аналог флуоресцентного красителя акрихина: 2-МеО(Н)-6Сl-акридин [1]. Это обусловило и подходящий синтон в синтезе бифлуорофора: 2-МеО(Н)-6,9-дихлоракридин, так как известно, что атом хлора в положении С9 легко замещается нуклеофильными реагентами [6]. Правомерность такого решения подтверждает описанный синтез димера акридиндистамицина [15]. Как показано в случае синтетических аналогов ак-

тиномицина [2], могут быть реализованы две возможности присоединения 2-фенилбензимидазола — в положении С5 (6) и через 2-фениленовый мостик. В настоящей работе рассматриваются оба варианта, хотя для 1-го варианта характерна большая доступность разнообразных соединительных мостиков, во 2-м варианте были реализованы два традиционных подхода [7, 15] — гибкая полиметиленовая цепочка и жесткая через фениленовый мостик (схема 1).



$R^I = -(\text{CH}_2)_5 \text{Het}$  (I); *para*- $\text{C}_4\text{H}_4\text{Het}$  (II, III);  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Het}$  (IV, VI);  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{Het}$  (V);  $R^2 = \text{OCH}_3$  (I, II); H (III-VI), где  
Het;

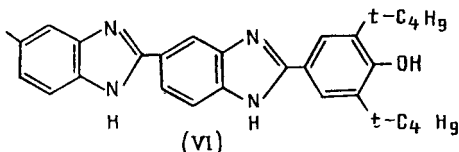
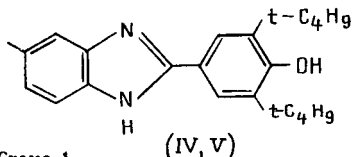
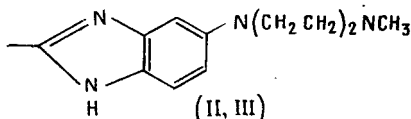
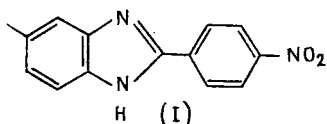


Схема 1.

В работе [4] описан ряд производных 5(6)-амино-2-фенилбензи-мидазолов, для которых исходные 1,2-диамино-5-R-анилины получены нуклеофильным замещением 2-нитро-5-хлораминобензола. Мы воспользовались этой реакцией при конструировании мостиков между хромофорами типа  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ . Известно, что селективность моноацилирования (алкилирования) симметричных полиметилендиаминов невысокая [5], кроме того, выделение целевого продукта затрудняет избыток диамина. Возможен иной подход, когда бифункциональный реагент  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  содержит группировку, легко трансформируемую в  $\text{NH}_2$ -группу. Перспективной в этом отношении является карбоксильная группа, поскольку препаративно хорошо разработаны реакции Шмидта, Курциса, Гофмана, осуществляющие перевод  $\text{COOH} \rightarrow \text{NH}_2$  в различных вариантах [3]. В литературе отсутствуют данные о возможности получения N-арил- $\omega$ -аминокислот непосредственно из арилгалогенидов и  $\omega$ -аминокислот. Описано взаимодействие арилхлоридов с эфирами аминокис-

лот в абсолютном пиридине с последующим гидролизом эфиров N-ариламинокислот, однако из-за крайне низкого выхода (10—20 %) метод не получил развития [17]. В большинстве случаев N-арил- $\omega$ -аминокислоты синтезируют алкилированием ароматических аминов  $\omega$ -галогензамещенными карбоновыми кислотами [13] или конденсацией первых с лактонами карбоновых кислот [16].

Поскольку нуклеофильное замещение арилгалогенидов в среде ДМФА, ДМСО и ГМФА осложнено образованием соответствующих диметиламинопроизводных [4], мы предприняли попытку получить N-арил- $\omega$ -аминокислоты из производных хлорбензола и  $\omega$ -аминокислот сплавлением реагентов. Оказалось, что сплавление 2-нитро-5-хлораминобензола с  $\omega$ -аминокислотами в присутствии таких щелочных агентов, как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ , приводит к сильному осмолению реакционной массы. Однако применение оксида кальция сопровождается образованием расплава уже при смешении реагентов и медленным протеканием реакции (схема 2):

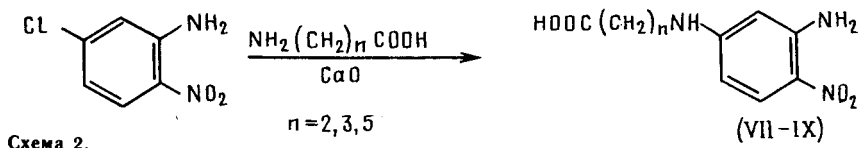


Схема 2.

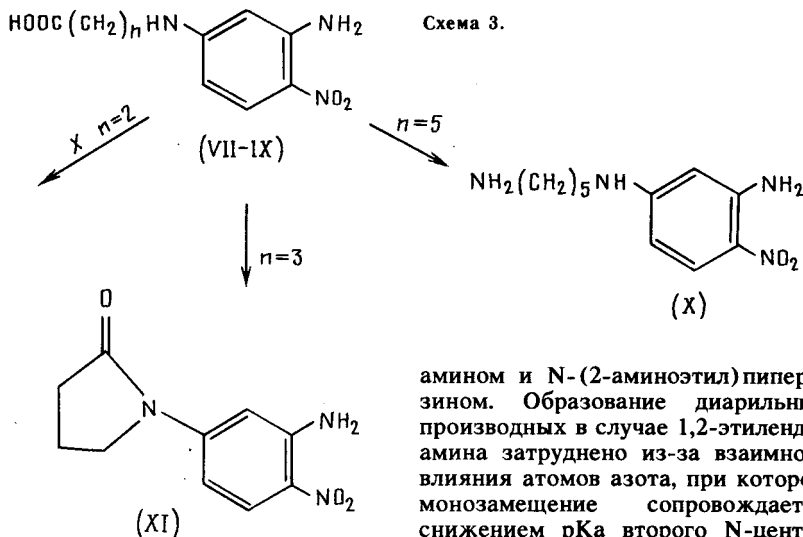
При температуре 130—140 °С реакция проходила за 1,5 ч, а выход достигал 77—81 %. Для превращения карбоксигруппы в аминогруппу мы выбрали реакцию Шмидта, которая выгодно отличается от родственных перегруппировок Курциса и Гофмана (проводится в одну стадию). Преимуществом этого ме-

тода являются простота, доступность исходных реагентов, достаточно мягкие условия и высокий выход конечных продуктов [3]. Известно, что в ряду аминокислот реакционная способность карбоксильной группы в реакции Шмидта зависит от положения аминогруппы [3]. Так, если  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминокислоты не вступают

в реакцию Шмидта [12], то  $\gamma$ -аминокислоты превращаются в диамины с невысоким выходом [10], а  $\varepsilon$ -аминокапроновая кислота переходит в пентаметилендиамин с выходом 70 % [3]. Однако реакция Шмидта

в ряду *N*-арилзамещенных аминокислот не описана.

Для синтезированных нами соединений (VII—IX) реакция Шмидта протекает в зависимости от длины метиленовой цепочки (схема 3).



При  $n=5$  в стандартных условиях реакции Шмидта ( $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , хлороформ) был получен 3-амино-4-нитро-(5-аминопентил)аминобензол (X) с выходом 71 %, при  $n=3$  образовался соответствующий лактам (XI) с количественным выходом, наконец, *N*-ариламинопропионовая кислота (VII) в реакцию не вступала и выделялась из реакционной массы в неизменном виде.

Ранее было установлено, что алкилирование пиперазина приводит к образованию трудноразделимой смеси моно- и диалкилпроизводных, а арилирование 2-нитро-5-хлораминобензола протекает селективно по одному *N*-центру [4]. В аналогичных условиях мы провели аминирование 2-нитро-5-хлораминобензола двумя реагентами: 1,2-этиленди-

амином и *N*-(2-аминоэтил)пиперазином. Образование диарильных производных в случае 1,2-этилендиамина затруднено из-за взаимного влияния атомов азота, при котором монозамещение сопровождается снижением  $pK_a$  второго *N*-центра на 3 порядка [5]. Действительно, 3-амино-4-нитро-(2-аминоэтил)аминобензол (XII) был выделен с количественным выходом. Вместе с тем арилирование *N*-(2-аминоэтил)пиперазина возможно как по алифатическому, так и по алициклическому атому азота. В последнем случае реакция протекает селективно по вторичному атому азота пиперазинового цикла — соединение (XIII). Строение производного (XIII) доказано сопоставлением масс-спектров модельных соединений (таблица и схема 4). Характер диссоциативной ионизации данного соединения хорошо совпадает с таковым известных производных 1,3-диамино-4-нитробензола [4], содержащих третичный атом азота (ионы  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ). Альтернативное строение соединения (XIII) позволило бы регистри-

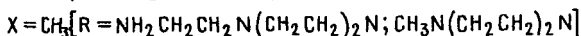
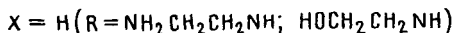
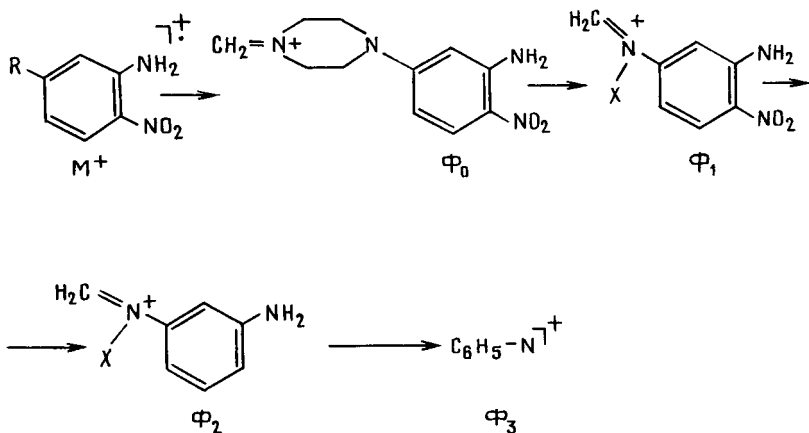


Схема 4.

Масс-спектры производных 1,3-диамино-4-нитробензола,  $m/z$  ( $i_{отн}$  %)

R	M <sup>+</sup>	Φ <sub>0</sub>	Φ <sub>1</sub>	Φ <sub>2</sub>	Φ <sub>3</sub>
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH (XII)	196 (57)	—	166 (83)	120 (100)	91 (12)
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (XIII)	265 (11)	235 (100)	180 (46)	135 (14)	91 (17)
CH <sub>3</sub> —N (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N [9]	236 (38)	—	180 (14)	135 (23)	91 (15)
HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH [18]	197 (40)	—	166 (100)	120 (28)	91 (4)

ровать в масс-спектрах ионы с  $m/z$  222 и 166, характеризующие отщепление иона фрагмента от молекулярного этиленimina [9]. В нашем случае эти ионы в масс-спектре (XIII) не регистрировались.

Бензимидазолы (XVII—XX) были получены конденсацией соответствующих 1,3,4-триаминобензолов и карбоксимидатов. Синтез последних описан нами в работах [4, 7]. Поскольку наличие основной группировки в замещенных о-диаминах препятствует замыканию имида-

зольного цикла [4], мы предварительно защищали алифатические аминогруппы в соединениях (X, XII, XIII) избирательным ацелированием [4], получая соответственно производные (XIV, XV, XVI) с последующим снятием защитной группы.

Заключительный этап нашей работы состоял в конденсации бензимидазолов (XVII—XX), содержащих свободную аминогруппу с 2-метокси-6,9-дихлор- и 6,9-дихлоракридинами, полученными как описано в работе [11]. Анализ литературных данных показал, что нуклеофильное замещение в акридинах в положении C9 успешнее протекает в среде фенола с промежуточным образованием 9-феноксакридинов [11]. По этой методике нами были получены соединения (I, IV—VI) с удовлетворительными выходами, бихромофоры (II, III) удалось синтезировать только в уксусной кислоте с незначительными выходами.

Строение соединений (I—VI)

подтверждено УФ- и масс-спектрами. В УФ-спектрах наблюдались полосы, свойственные как бензимидазолу (320—360 нм), так и акридинового хромофору (380—430 нм). Высокие температуры плавления, низкая летучесть и термическая лабильность соединений (I—VI) обусловили необходимость применения мягких методов ионизации — бомбардировки ускоренными атомами. Характер фрагментации бихромофоров подтверждает их строение.

### Экспериментальная часть

Температуру плавления синтезированных соединений определяли на столике Кофлера марки НМК. Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: А — хлороформ — метанол — 25 % аммиак, 16:4:1; В — хлороформ — уксусная кислота — метанол, 6:3:1; С — хлороформ — метанол, 8:1. ИК-спектры снимали в таблетках КВг на приборе ИКС-29. Спектры поглощения регистрировали на приборе Shimadzu UV-3000 в этаноле, масс-спектры — на спектрометре Varian-MAT 311 А, газ — ксенон, ускоряющее напряжение 2—6 кВ, ток 0,1—0,5 А.

3-амино-4-нитро-(2-карбоксииэтил)аминобензол (VII). 0,86 г 2-нитро-5-хлораминобензола [4], 0,9 г β-аланина и 0,56 г оксида кальция сплавляли при 130—140° С в течение 1,5 ч. К реакционной массе добавляли 20 мл 10 % соляной кислоты и перемешивали 30 мин. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, растворяли в 3 % водном аммиаке и осаждали 10 % соляной кислотой. После кристаллизации из спирта хроматографически однороден в системах А и В. Выход 0,87 г (77 %), т. пл. 157° С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>.

1320 (NO<sub>2</sub>), 1530 (NO<sub>2</sub>), 1720 (C=O), 3340 (NH<sub>2</sub>), 3480 (NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 47,10; Н 5,02; N 18,58. М<sup>+</sup> 225. С<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 48,00; Н 4,92; N 18,66. М 225,26.

3-амино-4-нитро-(3-карбоксиипропил)аминобензол (VIII). Получен по аналогии с соединением (VII) из 1,03 г 2-нитро-5-хлораминобензола и 1,07 г γ-аминомасляной кислоты. Выход 1,12 г (78 %), т. пл. 190° С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1320 (NO<sub>2</sub>), 1530 (NO<sub>2</sub>), 1720 (C=O), 3340 (NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 50,25; Н 5,52; N 17,53; М<sup>+</sup> 239. С<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 50,21; Н 5,48; N 17,57. М 239,32.

3-амино-4-нитро-(5-карбоксиипентил)аминобензол (IX). Получен по аналогии с соединением (VII) из 1,38 г 2-нитро-5-хлораминобензола и 2,10 г ε-аминокапроновой кислоты. Выход 1,73 г (81 %), т. пл. 182° С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1320 (NO<sub>2</sub>), 1530 (NO<sub>2</sub>), 1725 (C=O), 3320 (NH<sub>2</sub>), 3475 (NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 54,02; Н 6,50; N 15,62. М<sup>+</sup> 267. С<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 53,92; Н 6,41; N 15,72; М 267,33.

3-амино-4-нитро-(5-аминопентил)аминобензол (X). 1,34 г соединения (IX) растворяли в 25 мл серной кислоты (d 1,84), добавляли 30 мл хлороформа и при перемешивании, поддерживая температуру 40—45° С, небольшими порциями присыпали 0,42 г азидата натрия. После прекращения выделения газа температура поднималась до 55° С, реакционную массу перемешивали в течение 4 ч. Затем ее охлаждали, отделяли хлороформенный слой и выливали в 200 мл воды. Кислоту нейтрализовали 25 % водным раствором NaOH, осадок отфильтровывали и промывали водой. После переосаждения из 3 % соляной кислоты и кристаллизации из воды хроматографически однороден

в системах А и В. Выход 0,85 г (71 %), т. пл. 120—121 °С. Найдено, %: С 55,30; Н 7,82; N 23,56.  $M^+$  238.  $C_{11}H_{18}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 55,45; Н 7,61; N 23,51.  $M$  238,29.

3-амино-4-нитро-(2-пирролидон-1-ил)бензол (XI). Получен по аналогии с соединением (X) из 1,43 г соединения (VIII) и 0,51 г азиды натрия. После кристаллизации из этилацетата хроматографически однократно в системах А и В. Выход 1,19 г (90 %), т. пл. 222 °С. ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 1350 ( $NO_2$ ), 1530 ( $NO_2$ ), 1690 ( $C=O$ ), 3340 ( $NH_2$ ), 3500 ( $NH_2$ ). Найдено, %: С 54,36; Н 5,07; N 18,92.  $M^+$  221.  $C_{10}H_{11}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 54,29; Н 5,01; N 19,00.  $M$  221,22.

3-амино-4-нитро-(2-аминоэтил)аминобензол (XII). 0,5 г 2-нитро-5-хлораминобензола нагревали в 3 мл 1,2-этилендиаминна при 100 °С в течение 20 ч. Реакционную массу охлаждали, разбавляли водой, осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Хроматографически однократно в системах А и С. Выход 0,55 г (97 %), т. пл. 153 °С. Найдено, %: С 48,97; Н 6,17; N 28,55.  $M^+$  196.  $C_8H_{12}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 49,35; Н 6,10; N 28,40.  $M$  196,21.

3-амино-4-нитро-[1-(4-(2-аминоэтил)пиперазинил)бензол (XIII). Получен по аналогии с соединением (XII) из 0,86 г 2-нитро-5-хлораминобензола и 12,9 г N-(2-аминоэтил)пиперазина. Хроматографически однократно в системах А и С. Выход 1,24 г (94 %), т. пл. 205,5 °С. Найдено, %: С 53,99; Н 7,22; N 26,45.  $M^+$  265.  $C_{12}H_{19}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 54,32; Н 7,22; N 26,40.  $M$  265,31.

3-амино-4-нитро-(5-ацетиламинопентил)аминобензол (XIV). 1,38 г соединения (X) растворяли в 20 мл уксусной кислоты, прибавляли 0,61 г уксусного ангидрида и перемешивали при

10 °С в течение 3 ч. Реакционную массу выливали в 50 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой. После кристаллизации из метанола хроматографически однократно в системах А и В. Выход 1,07 г (81 %), т. пл. 188 °С. ИК-спектр,  $cm^{-1}$ : 1630 ( $C=O$ ). Найдено, %: С 5,63; Н 7,48; N 20,09.  $M^+$  280.  $C_{13}H_{20}N_4O_3$ . Вычислено, %: С 55,71; Н 7,19; N 19,99.  $M$  280,29.

3-амино-4-нитро-[1-(4-(2-ацетиламиноэтил)пиперазинил)бензол (XVI). Получен по аналогии с соединением (XIV) из 1,85 г соединения (XIII) и 0,86 г уксусного ангидрида в 20 мл уксусной кислоты. Хроматографически однократно в системах А и В. Выход 1,52 г (71 %), т. пл. 220—221 °С. Найдено, %: С 54,68; Н 6,70; N 23,00.  $M^+$  307.  $C_{14}H_{21}N_5O_3$ . Вычислено, %: С 54,71; Н 6,89; N 22,79.  $M$  307,35.

2-(4-нитрофенил)-6(6)-(5-аминопентил)аминобензимидазол (XVII). Раствор 0,79 г 3-амино-4-нитро(5-ацетиламинопентил)аминобензола (XIV) в 40 мл диоксана гидрировали при комнатной температуре и нормальном давлении в присутствии  $Ni_{ck}$  (10 % весовых). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывали в атмосфере аргона, диоксан упаривали досуха в вакууме. К полученному триамину приливали раствор 0,76 г гидрохлорида 2-метоксиэтил-(4-нитрофенил)карбоксимидата [4] в смеси 10 мл абсолютного диоксана и 10 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили 2 ч. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали диоксаном, растворяли в воде, 2-(4-нитрофенил)-5(6)-(5-ацетиламинопентил)аминобензимидазол осаждали аммиаком. Хроматографически однократно в системах А и В. Выход 0,92 г (87 %), т. пл. 202 °С. Найдено:  $M^+$  380.

$C_{20}H_{23}N_5O_3$ . Вычислено, %: М 380,38.

1,14 г 2-(4-нитрофенил)-5(6)-(5-ацетиламинопентил)аминобензимидазола кипятят 3 ч в 25 мл соляной кислоты (d 1,18). Реакционную массу охлаждали и нейтрализовали аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 0,01 н. водным раствором аммиака и высушивали. После кристаллизации из этанола соединение (XVII) хроматографически однородно в системах А и В. Выход 0,77 г (76 %), т. пл. 196—197 °С. Найдено, %: С 63,78; Н 6,30; N 20,58.  $M^+$  339.  $C_{18}H_{21}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 63,70; Н 6,24; N 20,63. М 339,40.

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-5(6)-(2-аминоэтил)аминобензимидазол (XVIII). Получен по аналогии с соединением (XVII) из 0,71 г 3-амино-4-нитро-(2-ацетиламиноэтил)аминобензола (XV) и 0,99 г гидрохлорида 2-метоксиэтил-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)карбоксимидата [1]. Хроматографически однороден в системах В и С. Выход 0,81 г (71 %), т. пл. 125 °С. Найдено, %: С 63,78; Н 8,69; N 12,89.  $M^+$  380.  $C_{23}H_{32}N_4O$ . Вычислено, %: С 63,57; Н 8,81; N 12,89. М 380,54.

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-5(6)-[1-(4-(2-аминоэтил)пиперазинил)бензимидазол (XIX). Получен по аналогии с соединением (XVII) из 1,38 г соединения (XVI) и 1,54 г гидрохлорида 2-метоксиэтил-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)карбоксимидата [1]. Хроматографически однороден в системах В и С. Выход 1,41 г (70 %), т. пл. 197 °С. Найдено, %: С 62,30; Н 9,13; N 13,45.  $M^+$  449.  $C_{27}H_{33}N_5O \cdot 4H_2O$ . Вычислено, %: С 62,15; Н 9,08; N 13,42. М 449,64.

2-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-5(6)-бензимидазолил]-5(6)-(2-аминоэтил)

аминобензимидазол (XX). Получен по аналогии с соединением (XVII) из 0,24 г соединения (XV) и 0,45 г дигидрохлорида 2-метоксиэтил-2-[3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил-5(6)] бензимидазолил карбоксимидата [1] в 15 мл уксусной кислоты. Хроматографически однороден в системах В и С. Выход 0,37 г (74 %), т. пл. 250 °С. Найдено, %: С 63,32; Н 7,75; N 14,85.  $M^+$  496.  $C_{30}H_{36}N_6O \cdot 4H_2O$ . Вычислено, %: С 63,36; Н 7,80; N 14,78. М 568,72.

2-(4-нитрофенил)-5(6)-[5-[9-(2-метокси-6-хлоракридинил)]аминопентил]аминобензимидазол (I). 0,1 г бензимидазола (XVII) и 0,08 г 6,9-дихлор-2-метоксиакридина [11] в 0,5 г фенола нагревали 3 ч при температуре 120—130 °С. К охлажденной реакционной массе добавляли 15 мл эфира и перемешивали 15 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром. После кристаллизации из этанола хроматографически однороден в системах А, В, С. Выход 0,18 г (84 %), т. пл. >300 °С.  $\lambda_{\text{макс}}$  нм (lg  $\epsilon$ ): 265 (4,74), 400 (4,19), 420 (4,23). Найдено, %: С 66,24; Н 5,16; С 6,02; N 14,41.  $[M+H]^+$  ( $Cl^{37}$ ) 583.  $[M+H]^+$  ( $Cl^{35}$ ) 581.  $C_{32}H_{29}ClN_6O_3$ . Вычислено %: С 66,15; Н 5,03. Cl 6,10; N 14,46. М 581,08.

2-[4-[9-(2-метокси-6-хлоракридинил)аминофенил]-6(6)-[1-(4-метилпиперазинил)бензимидазол (II). К раствору 0,10 г 2-(4-аминофенил)-5(6)-[1-(4-метилпиперазинил)бензимидазола [4] в 10 % уксусной кислоты добавляли 0,95 г 6,9-дихлор-2-метоксиакридина [11] и кипятили 1 ч. Реакционную массу выливали в 15 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Фильтрат обрабатывали аммиаком и отфильтровывали соединение (II). После очистки методом колоночной хро-



матографии на силикагеле (Silpearl 100/160 мкм, элюент — хлороформ, насыщенный  $\text{NH}_3$ -метанол, 20:1) хроматографически однороден в системах В и С. Выход 0,02 г (8%), т. пл. 272 °С,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 256 (4,72) 332 (4,43), 413 (4,14). Найдено, %: С 70,09; Н 5,38; Cl 6,39; N 15,25.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{37}$ ) 551,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{35}$ ) 549.  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}$ . Вычислено, %: С 70,00; Н 5,32; Cl 6,46; N 15,30. М 549,08.

2-[4-[9-(3-хлоракридинил)]аминофенил]-5(6)-[1-(4-метилпиперазинил)бензимидазол (III). Получен по аналогии с соединением (II) из 0,1 г 2-(4-аминофенил)-5(6)-[1-(4-метилпиперазинил)]бензимидазола [4] и 0,1 г 6,9-дихлоракридина [11]. После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silpearl 100/160 мкм, элюент — хлороформ, насыщенный  $\text{NH}_3$ -метанол, 40:1) хроматографически однороден в системах В и С. Выход 0,05 г (30%), т. пл. 286 °С,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 254 (4,75), 331 (4,46), 412 (4,15). Найдено, %: С 71,85; Н 5,12; N 16,21.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{37}$ ) 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{35}$ ) 519.  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClN}_6$ . Вычислено, %: С 71,73; Н 5,24; N 16,19. М 519,05.

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-5(6)-{2-[9-(3-хлоракридинил)]-аминоэтил}аминобензимидазол (IV). Получен по аналогии с соединением (I) из 0,04 г соединения (XVIII) и 0,34 г 6,9-дихлоракридина [11]. К реакционной массе добавляли 200 мл эфира и выдерживали 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3×15 мл). После очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silpearl 100/160 мкм, элюент — хлороформ — метанол, 8:1) хроматографически однороден в системах В и С. Выход 0,33 г (56%), т. пл. 180—200 °С (широкая полоса),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 325

(4,73), 407 (4,33), 423 (4,36). Найдено, %: С 73,22; Н 6,43; Cl 5,87; N 11,77.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{37}$ ) 594,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{35}$ ) 592.  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 73,02; Н 6,47; Cl 5,97; N 11,83. М 592,19.

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-5(6)-{[4-{2-[9-(3-хлоракридинил)]аминоэтил}пиперазинил-1-ил]}бензимидазол (V). Получен по аналогии с соединением (I) из бензимидазола (XIX) и 6,9-дихлоракридина [11]. Выход 75%. Хроматографически однороден в системах В и С. Т. пл. 150 °С (начало разложения),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 320 (4,70), 383 (4,21), 397 (4,26). Найдено, %: С 72,54; Н 6,92; Cl 5,40; N 12,59.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{37}$ ) 663,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{35}$ ) 661.  $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{ClN}_6\text{O}$ . Вычислено, %: С 72,65; Н 6,86; Cl 5,36; N 12,71. М 661,29.

2-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-5(6)-бензимидазол]ил]-5(6)-{2-[9-(3-хлоракридинил)]аминоэтил}аминобензимидазол (VI). Получен по аналогии с соединением (I) из бензимидазола (XX) и 6,9-дихлоракридина [11]. Выход 90%. Хроматографически однороден в системах В и С. Т. пл. 250 °С (начало разложения).  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 346 (4,69), 402 (4,36), 428 (4,34). Найдено, %: С 72,96; Н 5,88; Cl 5,00; N 13,78.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{37}$ ) 709,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{Cl}^{35}$ ) 707.  $\text{C}_{43}\text{H}_{41}\text{ClN}_7\text{O}$ . Вычислено, %: С 73,02; Н 4,84; Cl 5,84; N 13,86. М 707,30.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. Противоопухолевые антибиотики.— М.: Медицина, 1987.— 2. Глибин Е. Н., Цукерман Б. В., Гинзбург О. Ф. Полифункциональные комплексы ДНК — производные актиноцина.— ЖОрХ, 1981, т. 17, вып. 3, с. 657—663.— 3. Колдобин

ский Г. И. Реакция Шмидта с альдегидами и карбоновыми кислотами.— Усп. химии, 1978, т. 47, № 11, с. 2044—2064.— 4. Кузнецов В. А., Гарабаджиу А. В., Гинзбург О. Ф. Производные 5(6)-аминобензимидазола. — ЖОрХ, 1987, т. 23, вып. 3, с. 637—642.— 5. Общая органическая химия / Пер. под ред. Н. К. Кочеткова / М.: Мир, 1982, т. 3.— 6. Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д. Успехи химии имидазола.— Усп. химии, 1966, т. 35, № 2, с. 261—302.— 7. Складорова И. В., Кузнецов В. А., Гарабаджиу А. В. и др. Амиды актиномицина, содержащие фрагменты бензимидазола.— ЖОрХ, 1989, т. 25, вып. 1, с. 186—189.— 8. Соколова Н. Ю., Кузнецов В. А., Соколов В. В., Гарабаджиу А. В. Производные 5(6)-аминобензимидазола, модифицированные фрагментами пространственно-затрудненных фенолов.— ЖОрХ, 1991, т. 27, вып. 3, с. 631—638.— 9. Хмельницкий Р. А. Терентьев П. Б. Диссоциативная ионизация

нитропроизводных аренов и гетероциклических соединений.— Усп. химии, 1979, т. 48, № 5, с. 854—873.— 10. Adamson D. W.— J. Am. Chem. Soc., 1939, vol. 61, N 3, p. 1564—1568.— 11. Atwell G. J., Denny W. A.— J. Am. Chem. Soc., 1985, vol. 107, N 23, p. 4335—4337.— 12. Desterlin D. M.— Z. Angew. Chem., 1932, Bd. 45, N 33, S. 536—537.— 13. Ganapati K.— J. Ind. Chem. Soc., 1938, vol. 15, N 1, p. 121—128.— 14. Gaugain B., Barbet J., Oberlin R.— Biochemistry, 1978, vol. 17, N 24, p. 5071—5078.— 15. Eliadis A., Phillips D. R., Reess J. A., Skorobogaty A.— J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1988, N 15, p. 1049—1052.— 16. Hurd C. D., Hayao S.— J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, N 5, p. 1821—1824.— 17. Karrer P., Kobner T., Zehender F.— Helv. Chim. Acta., 1936, vol. 19, N 1, p. 261—264.— 18. Palmer B. D., Rewcastle G. W., Atwell G. J., Baguley B. C.— J. Med. Chem., 1988, vol. 31, N 4, p. 1049—1052.

Статья поступила 9 марта 1992 г.

## SUMMARY

The results of creation of bichromophore compounds containing two heterocyclic systems — benzimidazole and acridine — are discussed. The reaction of condensation of benzimidazoles with aminomethylene substituents and chloroacridines leads to formation of the series of new organic molecules which have unusual physical properties.