

А. Г. Иванова, Р. В. Комбаров, П. В. Давиденко, О. Г. Родин

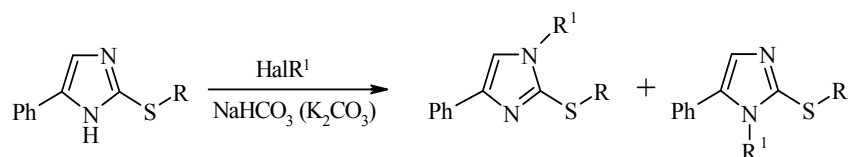
**АМБИДЕНТНЫЕ СВОЙСТВА
НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛОВ.
НАПРАВЛЕНИЕ БЕНЗИЛИРОВАНИЯ 4-ФЕНИЛ-2-[N-(4-
ХЛОРФЕНИЛ)КАРБАМОИЛ]МЕТИЛТИО-1Н-ИМИДАЗОЛА**

На основании экспериментов по двумерной спектроскопии ЯМР $^1\text{H}-^1\text{H}$ (NOESY) однозначно установлено, что бензилирование 2-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]метилтио-4-фенил-1H-имидазола идет по атому $\text{N}_{(1)}$. Эти данные подтверждены сравнением свойств полученного продукта алкилирования с независимо синтезированным соответствующим изомерным $\text{N}_{(3)}$ -бензилимидазолом.

Ключевые слова: имидазол-2-тиолы, несимметрично замещенные имидазолы, бензилирование, двумерная спектроскопия ЯМР $^1\text{H}-^1\text{H}$ (NOESY).

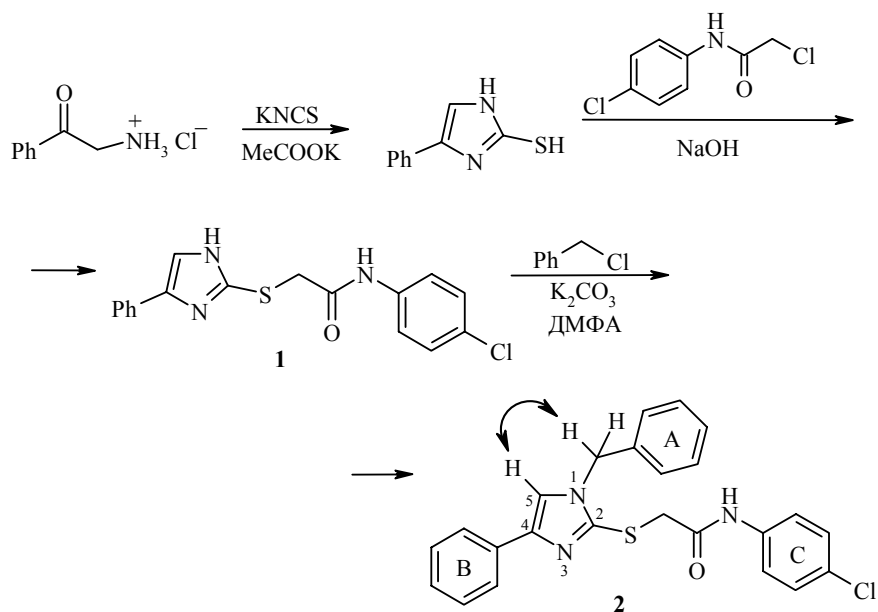
Производные 4-арилимидазол-2-тионов обладают широким спектром биологической активности [1, 2], поэтому синтез и получение этих соединений достаточно хорошо изучены. Так, при алкилировании 4-арил-имидазол-2-тионов реагентами, содержащими подвижный атом галогена, в мягких условиях образуются соответствующие сульфидные производные [1, 2], многие из которых являются иммуномодуляторами, противоопухолевыми и антигипертензивными агентами [3–8]. Однако, несмотря на то что в литературе приведено достаточно много сведений по S-алкилированию меркаптоимидазолов, достоверных публикаций, касающихся направления N-алкилирования имидазольного кольца, известно сравнительно мало.

Для несимметрично замещенных имидазолов при алкилировании теоретически возможно образование двух региоизомеров.



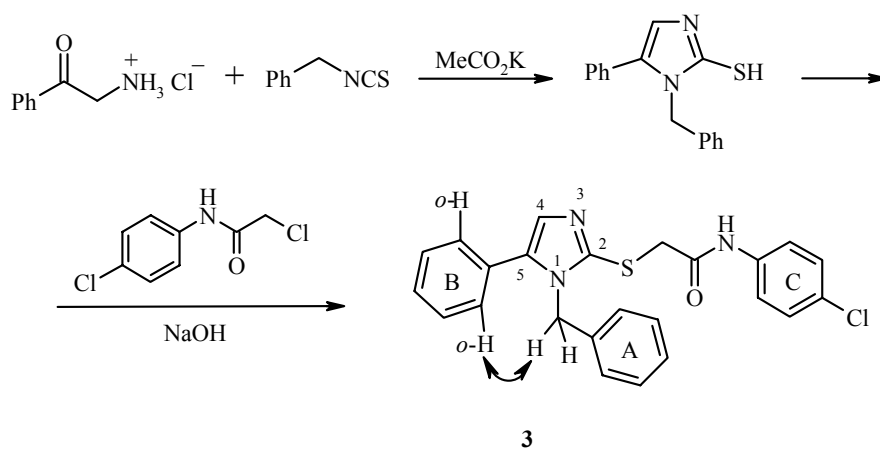
Мы представляем доказательства направления бензилирования 4-фенил-2-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]метилтио-1H-имидазола (1), выбранного в качестве модельной структуры на основании метода двумерной спектроскопии ЯМР $^1\text{H}-^1\text{H}$ и независимого синтеза строго фиксированного изомера.

Для синтеза сульфида **1** мы использовали следующую последовательность превращений. Сначала циклоконденсацией гидрохлорида α -аминоацетофенона с роданидом калия в присутствии ацетата калия синтезировали 2-меркапто-4-фенилимидазол, последующее алкилирование которого по атому серы N-(4-хлорфенил)хлорацетамидом приводит к сульфиду **1**. Полученный сульфид **1** затем алкилировали бензилхлоридом в ДМФА в присутствии избытка поташа.



По данным ТСХ реакционной смеси мы обнаружили образование единственного продукта бензилирования – соединения **2**, структура которого подтверждена данными спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии.

Физико-химические и спектральные характеристики (R_f , т. пл., химические сдвиги протонов в спектре ЯМР ^1H) полученного соединения мы сравнили с константами соединения **3**, полученного независимым путем.



В данном случае в качестве исходного соединения для формирования имидазольного цикла в конденсации с α -аминоацетофеноном был использован N-бензилизотиоцианат, что предопределило образование именно 1-бензил-2-меркапто-5-фенил-1H-имидазола [9], из которого при алкилировании по атому серы N-(4-хлорфенил)хлорацетамидом образуется 1-бензил-5-фенил-2-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]метилтио-1H-имидазол (**3**).

Оказалось, что R_f , температура плавления и растворимость соединения **2** значительно отличаются от соответствующих величин соединения **3**. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H сигнал протона Н-5 имидазольного цикла соединения **2** сдвинут в слабое поле на ~ 0.4 м. д. по сравнению с сигналом аналогичного протона соединения **3** вследствие дезэкранирующего влияния ароматического кольца А, что уже явилось косвенным доказательством предполагаемого нами строения соединения **2**.

Однако окончательные доказательства бензилирования сульфида **1** именно по атому $\text{N}_{(1)}$ имидазольного цикла были получены на основании сравнения двумерных спектров ЯМР ^1H - ^1H (NOESY) соединений **2** и **3**.

В спектре ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY соединения **2** (рис. 1) наблюдается кросс-пик **I**, который отражает взаимодействие протонов бензильной группы CH_2 с протоном Н-5 имидазольного цикла, которые в соединении **2**, в отличие от соединения **3**, пространственно сближены друг с другом.

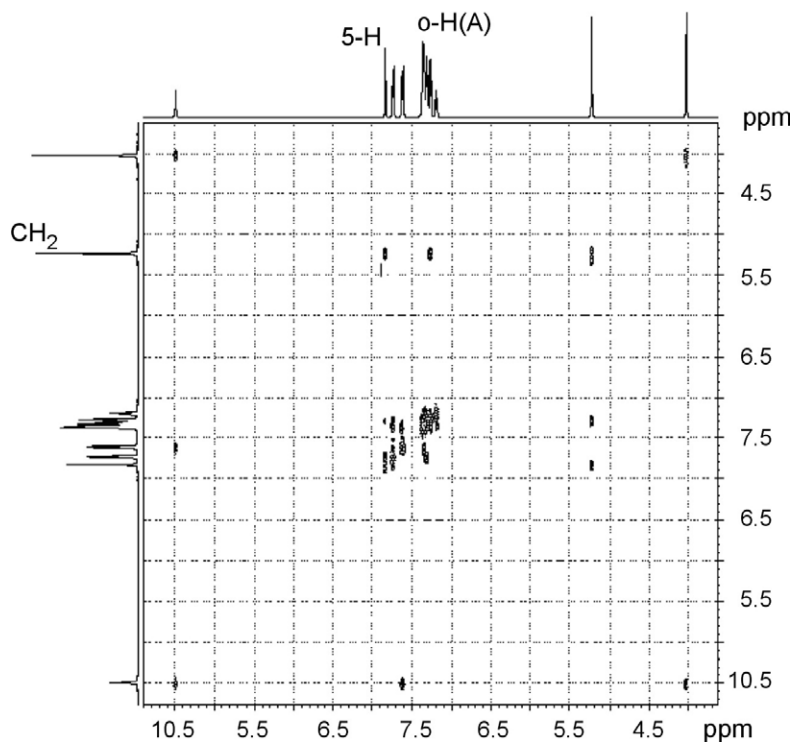


Рис. 1. Спектр ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY соединения **2**

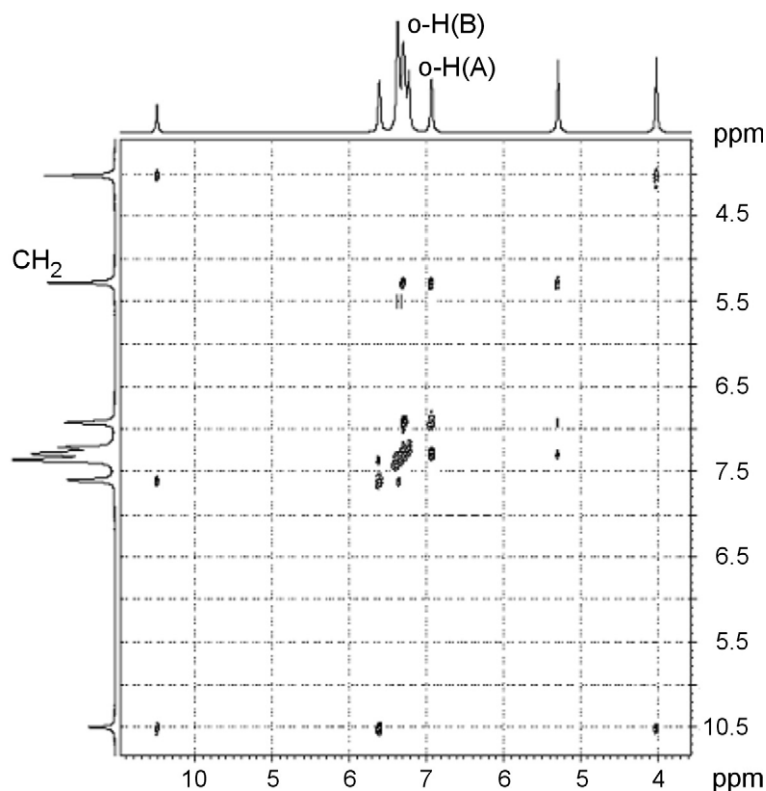


Рис. 2. Спектр ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY соединения **3**

В спектре ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY соединения **3** (рис. 2) наблюдается кросс-пик **II**, который отражает взаимодействие протонов бензильной группы CH_2 с протонами *o*-H бензольного кольца В, которые в соединении **3**, в отличие от соединения **2**, находятся в пространственной близости друг к другу.

Эти данные однозначно подтверждают структуру изомера **2**, а следовательно, и направление бензилирования сульфида **1** по менее пространственно затрудненному атому азота имидазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker MSL-300 (300 МГц); спектры ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY – на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектральный анализ проведен на приборе Surveyor MSQ Thermo Finnigan в режиме электроспрей-ионизации (ESI) и регистрации положительных ионов при температуре 500 °С, напряжение на конце иглы 3 кВ. ТСХ проводили в системе хлороформ–метанол, 50:1, на пластинках Sorbfil.

4-Фенил-2-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]метилтио-1H-имидазол (1). К суспензии 1.640 г (10 ммоль) 2-меркапто-4-фенил-1H-имидазола в 30 мл изопропилового спирта при нагревании добавляют 8.8 мл (11 ммоль) 5% водного раствора NaOH и 2.24 г (11 ммоль)

N-(4-хлорфенил)хлорацетамида, кипятят 20 мин до окончания реакции (контроль ТСХ). Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают водой, 2-пропанолом, получают 2.41 г (70%) соединения **1**, т. пл. 181–182 °С. R_f 0.25 Найдено, %: С 59.05; Н 4.48; N 12.03. [M+1] 386.87. C₁₈H₁₇ClN₃OS. Вычислено, %: С 59.39; Н 4.08; N 12.23. [M+1] 386.87.

1-Бензил-4-фенил-2-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]метилтио-1H-имидазол (2). К раствору 0.343 г (1 ммоль) сульфида **1** в 2 мл ДМФА добавляют 0.207 г (1.5 ммоль) поташа и 0.151 г (1.2 ммоль) бензилхлорида. Кипятят при интенсивном перемешивании 10 мин. К охлажденной реакционной смеси добавляют 3 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0.23 г (53%) соединения **2**, т. пл. 129–130 °С. R_f 0.84. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.00 (2H, с, S–CH₂); 5.30 (2H, с, CH₂Ph); 6.93 (2H, д, J = 8, H-3,5, Ph_C); 7.20 (1H, с, H-5); 7.22–7.38 (10H, м, Ph_A, Ph_B); 7.59 (2H, д, J = 8, H-2,6, Ph_C); 10.44 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.52; Н 4.54; N 9.65. [M+1] 434.96. C₂₄H₂₀ClN₃OS. Вычислено, %: С 66.43; Н 4.65; N 9.68. [M+1] 434.96.

1-Бензил-5-фенил-2-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]метилтио-1H-имидазол (3). К суспензии 0.254 г (1 ммоль) 1-бензил-2-меркапто-5-фенил-1H-имидазола [9] в 4 мл изопропилового спирта при нагревании добавляют 0.88 мл (1.1 ммоль) 5% водного раствора NaOH и 0.224 г (1.1 ммоль) N-(4-хлорфенил)хлорацетамида, кипятят 25 мин до окончания реакции (контроль ТСХ). Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают водой, изопропиловым спиртом. Получают 0.329 г (76%) соединения **3**, т. пл. 183–184 °С. R_f 0.54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.00 (2H, с, S–CH₂); 5.25 (2H, с, CH₂Ph); 7.18–7.42 (10H, м, Ph_A, Ph_B); 7.58 (2H, д, J = 8, H-3,5, Ph_C); 7.73 (2H, д, J = 8, H-2,6, Ph_C); 7.81 (1H, с, H-5); 10.41 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.34; Н 4.47; N 9.61. [M+1] 434.96. C₂₄H₂₀ClN₃OS. Вычислено, %: С 66.43; Н 4.65; N 9.68. [M+1] 434.96.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кочергин, М. Н. Шукина, *ЖОХ*, **25**, 2182 (1955).
2. C. A. Higley, R. G. Wilde, T. P. Maduskuie, A. L. Johnson, P. Pennev, J. T. Billheimer, C. S. Robinson, P. J. Gillies, R. R. Wexler, *J. Med. Chem.*, **32**, 3511 (1994).
3. M. Mor, F. Bordini, C. Silva, S. Rivara, P. Crivori, *J. Med. Chem.*, **40**, 2570 (1997).
4. T. D. Penning, S. W. Djuric, J. M. Miyashiro, S. Yu, J. P. Snyder, D. Spangler, C. P. Anglin, D. J. Fretland, J. F. Kachur, R. H. Keith, B. S. Tsai, D. Villani-Price, R. E. Walsh, D. L. Widomaski, *J. Med. Chem.*, **38**, 858 (1995).
5. Y. Isomura, Sh. Sakamoto, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 152 (1984).
6. M. Yamada, T. Yura, M. Morimoto, T. Harada, K. Yamada, Y. Honma, M. Kinoshita, M. Sugiura, *J. Med. Chem.*, **39**, 596 (1996).
7. E. Barocelli, V. Ballabeni, F. Bordini, M. Mor, P. V. Plazzi, M. Impiccatore, *Pharm. Sci.*, **2**, 369 (1996).
8. E. Barocelli, V. Ballabeni, A. Caretta, S. Bertoni, F. Bordini, S. Rivara, C. Silva, M. Mor, M. Impiccatore, *Farmaco*, **52**, 463 (1997).
9. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, А. А. Ароян, *Арм. хим. журн.*, **27**, 337 (1974).

ASINEX,
Москва 123182, Россия
e-mail: RKombarov@asinex.com

Поступило в редакцию 11.03.2003