

УДК 547.785.51

СИНТЕЗ НОВЫХ С-АЛКИЛ-N-ПИРИДОКСИЛМЕТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

© 2020 г. Р. Х. Багаутдинова^{a,*}, Г. Н. Айтбай^b, Л. К. Кибардина^a, А. Г. Стрельник^a,
А. Р. Бурилов^a, М. А. Пудовик^a

^a Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^b Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия

*e-mail: bagrosa@iopc.ru

Поступило в Редакцию 26 марта 2020 г.

После доработки 26 марта 2020 г.

Принято к печати 8 апреля 2020 г.

Взаимодействие моноимина пиридоксаля на основе *орто*-фенилендиамина с алифатическими альдегидами приводит к получению новых С-алкил-N-пиридоксилметилбензимидазолов.

Ключевые слова: пиридоксаль, азометины, димины, гетероциклизация, бензимидазолы

DOI: 10.31857/S0044460X20090206

В рамках поиска и создания новых биологически активных веществ важное место занимают производные бензимидазола. Структурный фрагмент бензимидазола является составной частью фунгицидных лекарственных средств [1], а также препаратов, применяемых при таких заболеваниях, как артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания нервной системы, эрозивный гастрит [2, 3]. В основном, это относится к С-алкил-N-бензилированным производным. В литературе имеются сведения о синтезе N,C-диалкилированных и С-арил-N-бензилированных производных взаимодействием *орто*-фенилендиамина с ароматическими или алифатическими альдегидами в соотношении 1:2. Как правило, реакции осуществляются в присутствии катализаторов (молочная кислота [4], трифторуксусная кислота [5], соль меди [6], хлорид цинка [7], оксид индия [8], ионная жидкость [9]), а также под действием ультразвука [10].

В реакциях пиридоксаля с алкилендиаминами независимо от условий, соотношения и природы исходных альдегидов, образуются только соот-

ветствующие бисазометины [11, 12]. Что касается ароматических диаминов, то имеется единственная публикация, где сообщается о том, что взаимодействие пиридоксальгидрохлорида и *орто*-фенилендиамина в растворе метилового спирта в присутствии гидроксида калия приводит к получению моноимина **3** [13]. Мы предположили, что С-алкил-N-пиридоксаль-метилованные бензимидазолы – своеобразные аналоги известных лекарственных препаратов, могут быть получены на основе моноимина **3** в результате его реакции с алифатическими альдегидами.

На первом этапе исследования было получено соединение **3** реакцией нейтрального пиридоксаля с *орто*-фенилендиамином (схема 1). Выход полученного 4-{{(2-аминофенил)имино}метил}-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ола **3** составил 88%.

Наличие свободной аминогруппы в соединении **3** позволяет ввести его реакцию с различными алифатическими альдегидами.

Из литературных данных известно, что реакция *орто*-фенилендиамина с алифатическими аль-

Схема 1.

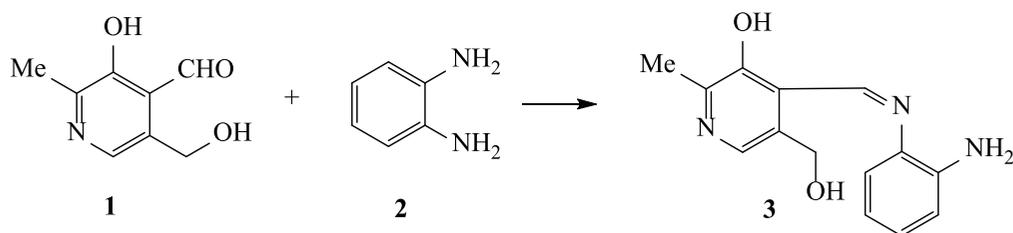
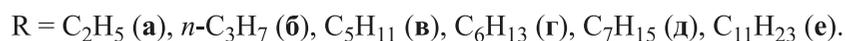
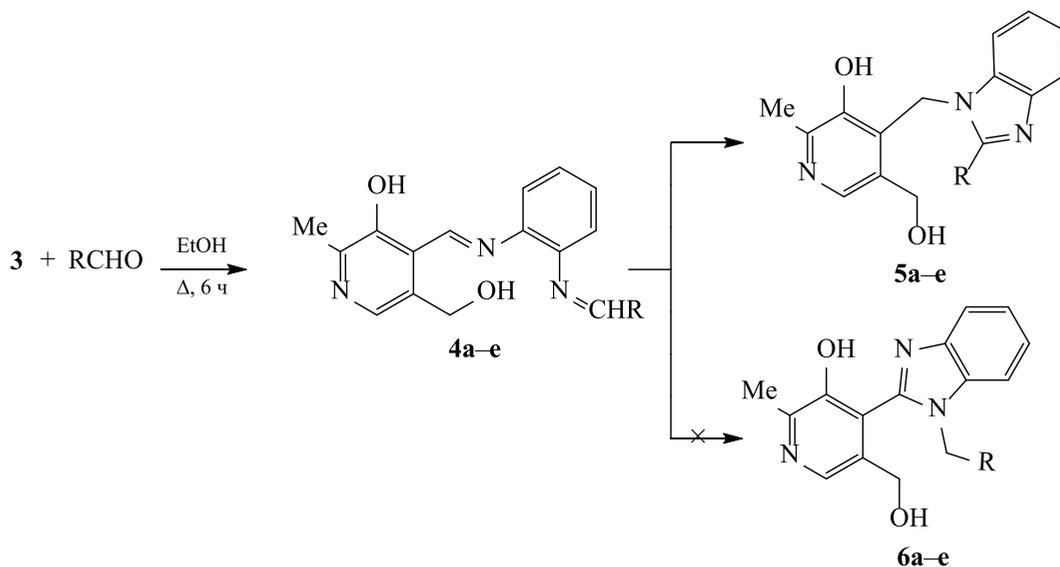


Схема 2.

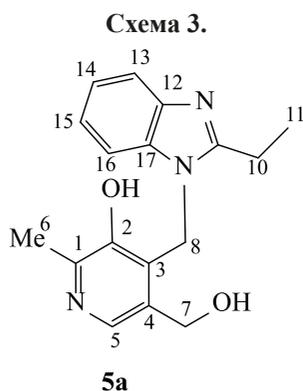


дегидами приводит к получению симметричных дииминов, которые циклизуются в соответствующие бензимидазолы [14]. Мы предположили, что образующиеся на первом этапе реакции имина **3** с алифатическими альдегидами несимметричные бисазометины **4а-е** будут претерпевать внутримолекулярную гетероциклизацию с участием одного из двух неэквивалентных атомов азота азометиновых фрагментов, которая сопровождается 1,3-миграцией протонов к углероду пиридоксального фрагмента или углероду алкильного фрагмента. В результате могут образовываться бензимидазолы различного строения **5а-е** или **6а-е**, в которых метиленовая группа является линкером между бензимидазольным и пиридоксальным фрагментами (**5а-е**) или алкильной группой (**6а-е**) (схема 2). Установлено, что реакции алифатических альдегидов с моноиминами **3** приводят к региоселективному образованию бензимидазолов **5а-е**.

Для установления строения конечных продуктов реакции **5а-е** были осуществлены исследова-

ния с использованием двумерных методик спектроскопии ЯМР. Структура соединения **5а** в растворе была установлена на основании 2D корреляционных ЯМР экспериментов. Сначала при помощи ¹H-¹H COSY эксперимента были выделены отдельные спиновые системы (H¹⁶-H¹⁵-H¹⁴-H¹³, H¹⁰-H¹¹ и H⁷-OH, схема 3). Затем на основании данных спектроскопии DEPT и ¹H-¹³C HSQC были выделены протоны метиленовых групп и соответствующие им атомы углерода. Корреляции, наблюдаемые в спектрах ¹H-¹³C HMBC, позволили идентифицировать сигналы пиридоксального фрагмента (например, корреляции H⁷/C⁵, H⁶/C², H⁵/C³, H⁵/C¹), а затем и подтвердить его связь с бензимидазольным фрагментом именно через CH₂-группу (H⁸/C², H⁸/C⁴ и H⁸/C¹⁷, H⁸/C⁹).

Для уточнения условий гетероциклизации реакционную смесь моноимина **3** с пропионовым альдегидом выдерживали в этиловом спирте при 20°C в течение 7 сут и исследовали методами масс-спектрометрии MALDI и спектроскопии ЯМР ¹H. Со-



гласно полученным данным, в результате реакции также образуется бензимидазол **5a**.

Таким образом, предложен мягкий и эффективный метод синтеза С-алкил-N-пиридоксиметил-бензимидазолов – аналогов известных биологически активных соединений.

4-{[(2-Аминофенил)имино]метил}-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол (3). К суспензии 0.95 г (6 ммоль) пиридоксала в 20 мл этанола при перемешивании добавляли 0.61 г (6 ммоль) орто-фенилендиамина. Реакционную смесь выдерживали 10 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.28 г (88%), т. пл. 197–200°C (т. пл. 182–184°C [13]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=N), 3332 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.45 с (3H, CH₃), 4.77 с (2H, CH₂O), 5.42 с (2H, NH₂), 6.67–7.21 м (4H, Ph), 7.99 с (1H, CH_{py}), 9.09 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 19.22, 58.97, 116.28, 117.35, 119.35, 120.98, 129.31, 133.82, 133.96, 138.65, 143.47, 148.48, 153.33, 159.03. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 258 [M + H]⁺. Найдено, %: C 65.00; H 6.21; N 16.31. C₁₄H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: C 65.34; H 5.89; N 16.33.

Общая методика получения бензимидазолов 5a–e. Смесь 1.2 ммоль моноимина **3** и 1.2 ммоль соответствующего алифатического альдегида в 10 мл этанола нагревали при кипении 6 ч. После охлаждения растворитель частично удаляли в вакууме, к остатку добавляли 10 мл диэтилового эфира. Осадок отделяли, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

4-{(2-Этил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил}-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол (5a). Выход 0.31 г (88%), т. пл. 246–247°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1615 (C=N), 3186 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 т (3H, CH₃, *J* = 7.5), 2.37 с (3H, CH₃), 2.92 к (2H, CH₂, *J* = 7.5), 4.38 с (2H, CH₂), 5.27 с (1H, OH), 5.46 с (2H, CH₂O), 7.02 д. т (1H, Ph, *J* = 7.5, 1.3), 7.08 д. т (1H, Ph, *J* = 7.5, 1.3), 7.19 д (1H, Ph, *J* = 7.8), 7.53 д (1H, Ph, *J* = 7.8), 8.00 с (1H, CH_{py}), 9.02 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 11.89, 20.38, 20.76, 39.50, 59.22, 110.69, 118.77, 121.30, 121.71, 128.89, 134.60, 135.77, 140.15, 142.70, 146.64, 149.99, 157.23. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 298 [M + H]⁺. Найдено, %: C 68.45; H 6.66; N 14.81. C₁₇H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 68.65; H 6.45; N 14.13.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-{(2-пропил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил}пиридин-3-ол (5б). Выход 0.29 г (81%), т. пл. 209–211°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1615 (C=N), 3167 (OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 т (3H, CH₃, *J* = 7.4), 1.74 к (2H, CH₂, *J* = 7.4), 2.37 с (3H, CH₃), 2.87 т (2H, CH₂, *J* = 7.7), 4.36 с (2H, CH₂), 5.26 с (1H, OH), 5.46 с (2H, CH₂O), 6.99–7.04 м (1H, Ph), 7.05–7.09 м (1H, Ph), 7.20 д (1H, Ph, *J* = 8.0), 7.51 д (1H, Ph, *J* = 7.9), 7.99 с (1H, CH_{py}), 9.05 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.31, 20.38, 20.84, 29.28, 39.54, 59.22, 110.76, 118.75, 121.36, 121.70, 128.94, 134.66, 135.65, 140.01, 142.73, 146.65, 150.03, 156.22. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 312 [M + H]⁺. Найдено, %: C 69.45; H 6.66; N 13.81. C₁₈H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C 69.42; H 6.81; N 13.50.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-{(2-пентил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил}пиридин-3-ол (5в). Выход 0.27 г (68%), т. пл. 196–199°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1615 (C=N), 3194 (OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 к (3H, CH₃, *J* = 6.7), 1.20–1.40 м (4H, CH₂), 1.62–1.77 м (2H, CH₂), 2.37 д (3H, CH₃, *J* = 4.3), 2.86 т (2H, CH₂, *J* = 7.7), 4.34 с (2H, CH₂), 5.25 с (1H, OH), 5.47 д (2H, CH₂O, *J* = 7.3), 7.03 т (1H, Ph, *J* = 7.5), 7.07 т (1H, Ph, *J* = 7.4), 7.23 д (1H, Ph, *J* = 8.1), 7.51 д (1H, Ph, *J* = 7.9), 7.99 с (1H, CH_{py}), 9.03 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.35, 20.40, 22.37, 27.17, 27.32, 31.53, 39.49, 59.23, 110.76, 118.77, 121.37, 121.71, 128.93, 134.68, 135.74, 140.10, 142.75, 146.64, 149.93, 156.38. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 340 [M + H]⁺. Найдено, %: C 70.45; H 7.66; N 11.81. C₂₀H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 70.76; H 7.44; N 12.08.

4-{(2-Гексил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил}-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол (5г). Выход 0.29 г (71%), т. пл. 193–195°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1612 (C=N), 3170 (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.86 т (3H, CH_3 , $J = 6.8$), 1.21–1.30 м (4H, CH_2), 1.32 к (2H, CH_2 , $J = 7.2$), 1.61–1.72 м (2H, CH_2), 2.37 д (3H, CH_3 , $J = 4.3$), 2.86 т (2H, CH_2 , $J = 7.7$), 4.34 с (2H, CH_2), 5.23 с (1H, OH), 5.46 с (2H, CH_2O), 7.03 т (1H, Ph, $J = 7.6$), 7.07 т (1H, Ph, $J = 7.5$), 7.23 д (1H, Ph, $J = 8.0$), 7.51 д (1H, Ph, $J = 7.8$), 7.98 с (1H, CH_{py}), 9.00 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.42, 20.41, 22.52, 27.37, 27.46, 29.01, 31.51, 39.49, 59.24, 110.76, 118.77, 121.37, 121.71, 128.93, 134.69, 135.76, 140.08, 142.76, 146.64, 149.96, 156.38. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 354 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 71.45; H 7.66; N 11.81. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.34; H 7.71; N 11.89.

4-{(2-Гептил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил}-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол (5д). Выход 0.40 г (93%), т. пл. 155–158°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1614 (C=N), 3054 (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.86 т (3H, CH_3 , $J = 6.8$), 1.21–1.30 м (6H, CH_2), 1.32 к (2H, CH_2 , $J = 7.2$), 1.61–1.72 м (2H, CH_2), 2.37 д (3H, CH_3 , $J = 4.3$), 2.86 т (2H, CH_2 , $J = 7.7$), 4.34 с (2H, CH_2), 5.23 с (1H, OH), 5.46 с (2H, CH_2O), 7.03 т (1H, Ph, $J = 7.6$), 7.07 т (1H, Ph, $J = 7.5$), 7.23 д (1H, Ph, $J = 8.0$), 7.51 д (1H, Ph, $J = 7.8$), 7.98 с (1H, CH_{py}), 9.00 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.42, 20.40, 22.56, 27.36, 27.49, 28.93, 29.30, 31.70, 39.49, 59.23, 110.77, 118.76, 121.37, 121.71, 128.93, 134.68, 135.75, 140.03, 142.74, 146.64, 149.97, 156.37. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 368 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 71.45; H 7.66; N 11.81. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.89; H 7.97; N 11.44.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-{(2-ундецил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил}пиридин-3-ол (5е). Выход 0.26 г (53%), т. пл. 146–148°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1615 (C=N), 3214 (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.79–0.94 м (3H, CH_3), 1.25 с (16H, CH_2), 1.67 т (2H, CH_2 , $J = 7.3$), 2.37 д (3H, CH_3 , $J = 4.3$), 2.86 т (2H, CH_2 , $J = 7.7$), 4.34 д (2H, CH_2 , $J = 4.0$), 5.25 д (1H, OH, $J = 5.4$), 5.46 с (2H, CH_2O), 6.99–7.12 м (2H, Ph), 7.29–7.15 м (1H, Ph), 7.51 д. д (1H, Ph, $J =$

7.6, 1.4), 7.99 с (1H, CH_{py}), 9.02 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.42, 20.41, 22.58, 27.36, 27.48, 29.20, 29.28, 29.33, 29.46, 29.50, 29.52, 31.79, 39.48, 59.23, 110.75, 118.76, 121.36, 121.70, 128.92, 134.67, 135.75, 140.12, 142.76, 146.65, 149.90, 156.37. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 424 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 73.45; H 8.66; N 9.81. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.71; H 8.82; N 9.92.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance-400 [399.9 (^1H), 100.6 МГц (^{13}C)] относительно сигнала остаточных протонов или углерода растворителя. ИК спектры записаны для суспензий веществ в вазелиновом масле на приборе Bruker Vector-22. Элементный анализ выполнен на приборе Euro-3000 (C, H).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят Коллективный спектро-аналитический центр физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Korytnyk W., Ahrens H. // *Tetrahedron*. 1970. Vol. 26. P. 5415. doi 10.1016/S0040-4020(01)98752-6
2. Greb M., Hartung J., Koehler F., Spehar K., Kluge R., Csuk R. // *Eur. J. Org. Chem.* 2004. Vol. 18. P. 3799. doi 10.1002/ejoc.200400071
3. Metzler D. // *J. Am. Chem. Soc.* 1957. Vol. 79. P. 485. doi 10.1021/ja01559a068
4. Xiaoxia D. Yu. H., Xiaoli S., Zhiling Z. // *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* 2010. Vol. 15. P. 165. doi 10.1007/s11859-010-0215-8
5. Kumar D., Gupta P.K., Syamal A. // *J. Chem. Sci.* 2005. Vol. 117. P. 247. doi 10.1007/BF02709294
6. Bottcher A., Takeuchi T., Hardcastle K.I., Meade T.J., Gray H.B. // *Inorg. Chem.* 1997. Vol. 36. P. 2498. doi 10.1021/ic961146v
7. Hodnett E.M., Mooney P.D. // *J. Med. Chem.* 1970. Vol. 13. P. 786. doi 10.1021/jm00298a065
8. Lamour E., Routier S., Bernier J.L., Catteau J.P., Bailly C., Vezin H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1999. Vol. 121. P. 1862. doi 10.1021/ja982221z

9. Sadeghi S., Gafarzadeh A., Naeimi H.J. // *Anal. Chem.* 2006. Vol. 61. P. 677. doi 10.1134/S1061934806070136
10. Gupta K.C., Sutar A.K.J. // *Mol. Catal. (A)*. 2007. Vol. 272. P. 64. doi 10.1016/j.molcata.2007.03.025
11. Naskar S., Naskar S., Butcher R.J., Chattopadhyay S.K. // *Inorg. Chim. Acta*. 2010. Vol. 363. P. 404. doi 10.1016/j.ica.2009.11.007
12. Pisk J., Prugovecki B., Jednacak T., Novak P., Vrdoljak V. // *Polyhedron*. 2017. Vol. 127. P. 337. doi 10.1016/j.poly.2017.02.023
13. Back F.B.D., Manzoni de Oliveira G., Schulz L., Vargas J.P. // *Polyhedron*. 2008. Vol. 27. P. 2551. doi 10.1016/j.poly.2008.05.006
14. Vieira B., Barcellos A., Schumacher R., Lenardao E., Alves D. // *Curr. Green Chem.* 2014. Vol. 1. N 2. P. 136. doi 10.2174/2213346101666131212005735

Synthesis of New C-Alkyl-N-Pyridoxylmethylbenzimidazoles

R. Kh. Bagautdinova^{a,*}, G. N. Aitbay^b, L. K. Kibardina^a, A. G. Strel'nik^a,
A. R. Burilov^a, and M. A. Pudovik^a

^aArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia
^bKazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia
*e-mail: bagrosa@iopc.ru

Received March 26, 2020; revised March 26, 2020; accepted April 8, 2020

The reactions of monoimine pyridoxal based on *ortho*-phenylenediamine with aliphatic aldehydes results to the formation of new C-alkyl-N-pyridoxylmethylbenzimidazoles.

Keywords: pyridoxal, azomethines, diimines, heterocyclization, benzimidazoles