

УДК 615.011.4:54.057:547.466:547.781.1

СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ АМІНОКИСЛОТ: СИНТЕЗ 2-(α,β,ω -АМІНОАЛКІЛ)ІМІДАЗОЛІВ

О.В.Борисов, О.О.Завада, І.О.Журавель, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: zavadaoksana@mail.ru

Ключові слова: амінокислоти; захисні реагенти; циклізація; 2-(α,β,ω -аміноалкіл)імідазоли

Розроблено новий ефективний метод синтезу 2-(α,β,ω -аміноалкіл)імідазолів, який має ряд суттєвих переваг над раніше опублікованими. Одержано ряд структурних аналогів ізогістаміну, структуру яких доведено методами ІЧ- та ЯМР ^1H -спектроскопії.

STRUCTURAL MODIFICATION OF AMINO ACIDS: SYNTHESIS OF 2-(α,β,ω -AMINOALKYL)IMIDAZOLES

O.V.Borysov, O.O.Zavada, I.O.Zhuravel, S.M.Kovalenko

A new efficient method for the synthesis of 2-(α,β,ω -aminoalkyl)imidazoles, which has a number of advantages over previously published data, has been developed. The number of structural analogies of isohistamine has been obtained, their structure has been confirmed by IR- and NMR ^1H -spectroscopy methods.

СТРУКТУРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ: СИНТЕЗ 2-(α,β,ω -АМИНОАЛКИЛ)ИМИДАЗОЛОВ

О.В.Борисов, О.А.Завада, И.А.Журавель, С.Н.Коваленко

Разработан новый эффективный метод синтеза 2-(α,β,ω -аминоалкил)имидазолов, который имеет ряд существенных преимуществ перед ранее опубликованными. Получен ряд структурных аналогов изогистамина, структура которых доказана методами ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии.

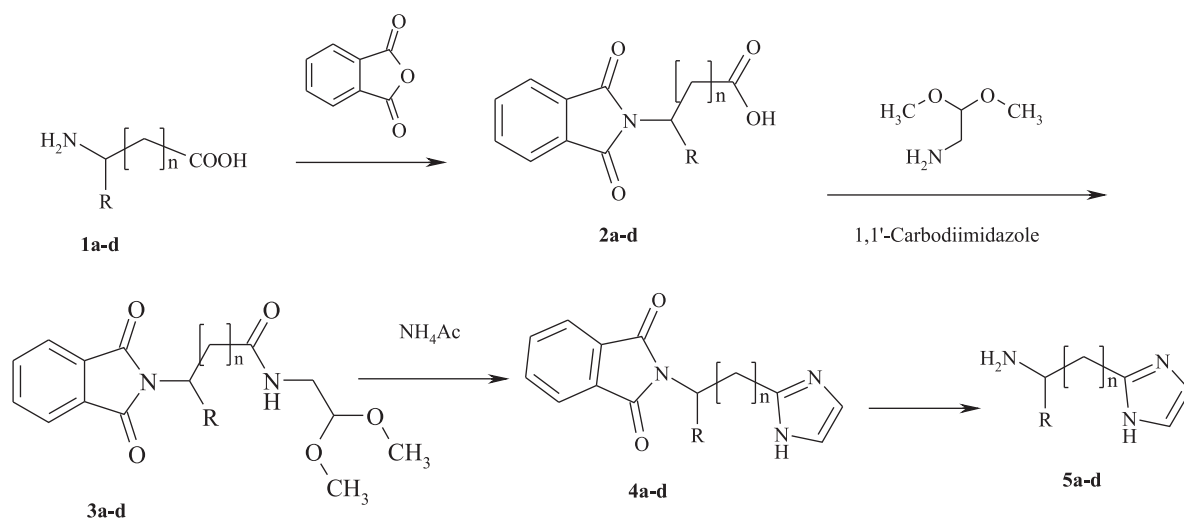
Останнім часом аналоги похідних аміноалкіл-імідазолу все більше привертають увагу дослідників, які працюють у галузі пошуку нових низькомолекулярних біорегуляторів. Цікавими та перспективними об'єктами досліджень цілком обґрунтовано є гістамін – медіатор багатьох життєво важливих процесів в організмі людини, його аналогів та продукти модифікації. Дослідженню шляхів синтезу, хімічних властивостей і перетворень самого гістаміну присвячено велику кількість робіт [1-3], однак деякі аспекти хімії його похідних, зокрема структурних аналогів залишилися недостатньо вивченими, головною причиною чого є мала доступність цих сполук через багатостадійність та високу собівартість синтезу. Об'єктами нашого дослідження стали 2-(α,β,ω -аміноалкіл)-імідазоли – похідні ізогістаміну – сполуки з високим фармакологічним потенціалом.

З аналізу літературних даних відомо, що розроблені на даний момент синтетичні методи накладають серйозні обмеження на структурну різноманітність цільових 2-(α,β,ω -аміноалкіл)імідазолів. Перша спроба синтезу 2-(β -аміноетил)-1H-імідазолу, виходячи з незаміщеного імідазолу, була здійснена Reuben G. Jones [4] в 1949 р. Пізніше J.J.Chen, Y.Zhang, S.Hammond [5] розглянули можливість одержання 2-(1-аміно-3-метилбутил-1)-1H-імідазолу та 2-(1-аміно-2-(індоліл-3)-етил)-1H-

імідазолу із відповідних α -амінокислот. Слід зазначити, що на відміну від першого, другий спосіб має ряд переваг. Перш за все, це скорочення стадійності синтезу та зменшення трудомісткості кожної стадії. Основними недоліками методу можна вважати обмеженість набору кінцевих сполук (внаслідок використання лише α -амінокислот) та низькі виходи продуктів реакції. Тому цілком логічно, на наш погляд, розглянути можливість розширення синтетичних можливостей запропонованого підходу до одержання синтетичних гомологів ізогістаміну на основі структурної модифікації комерційно доступних амінокислот.

Запропонована схема синтезу полягає в побудові фрагмента імідазолу на основі активованої карбоксильної групи N-захисненої амінокислоти. Формування імідазольного циклу відбувається шляхом циклізації 2,2-диметоксиетиламідів відповідних амінокислот [6, 7] при їх сплавленні з ацетатом амонію (схема).

Згідно з методикою [5] в якості захисного реагента для аміногрупи вихідної амінокислоти було застосовано бензилхлорокарбонат. З метою оптимізації умов синтезу нами випробувано використання для цих цілей фталевого ангідриду. Захисну групу вводили за стандартною процедурою [7, 8] і одержували відповідні N-захиснені амінокислоти **2a-d** із задовільним ступенем чистоти.



a R=H, n=1, **b** R=H, n=2, **c** R=H, n=3, **d** R=CH₂CH(CH₃)₂, n=0

Схема

Використання фталімідної захисної групи надає можливість виключити перебіг побічних реакцій при подальшій модифікації імідазольного циклу (*N*-алкілювання, *N*-арилування).

На стадії активації карбоксильної групи нами було здійснено заміну суміші активуючих реагентів: 1-етил-3-(3-диметил-амінопропіл)карбодііміду (EEDC)/1-гідрокси-бензотриазолу [5] на 10% надлишок 1,1'-карбонілдіімідазолу (CDI), що дозволило значно знизити собівартість синтезу. Нагріванням сполук **2a-d** з 1,1'-карбонілдіімідазолом у діоксані одержані імідазоліди, які не виділяли з реакційного середовища, а відразу обробляли 2,2-диметоксиетиламіном. Синтезовані таким чином *N*-(α,β,ω-диметоксиетилкарбоксамідоалкіл)фталіміди **3a-d** без додаткової очистки використовували в подальших перетвореннях. Перебіг реакції амідування підтверджено даними спектрів ¹H-ЯМР сполук **3a-d**: наявність триплетного сигналу «ацетального протону» в межах δ 4.22-4.32 м.ч. і триплетного сигналу протона амідного фрагмента в межах δ 8.00-8.31 м.ч.

Замикання діазольного циклу з утворенням *N*-{α,β,ω-(2-імідазоліл)алкіл}фталімідів **4a-d** відбувається в результаті сплавлення амідів **3a-d** з надлишком амонію ацетату протягом 12 год при 120°C. Особливістю спектрів ¹H-ЯМР продуктів **4a-d** є типова система ароматичних магнітно еквівалентних протонів імідазольного циклу у вигляді синглетних сигналів при δ 6.71-6.89 м.ч., а також наявність уширеного синглетного сигналу протона NH-групи імідазольного циклу в області δ 11.81-11.96 м.ч.

Видалення фталімідної захисної групи здійснювали реакцією гідразінолізу [7, 8]: еквімолярну суміш відповідного *N*-{α,β,ω-(2-імідазоліл)алкіл}фталіміду та гідразин-гідрату кип'ятили в пропанолі-2 протягом 15 хв, додавали хлористовод-

неву кислоту, відфільтровували осад бензопіридазину, маточний розчин упарювали досуха. Отримані таким шляхом 2-(α,β,ω-аміноалкіл)імідазоли **5a-d** були виділені у вигляді хлористоводневих солей і не потребували подальшої очистки.

Таким чином, запропонований нами метод синтезу 2-(α,β,ω-аміноалкіл)імідазолів є універсальним, безпечним і зручним у виконанні та забезпечує одержання 2-(аміноалкіл)імідазолів достатнього ступеня чистоти з будь-яким вуглецевим ланцюгом у положенні 2. Крім того, використання фталімідної захисної групи дозволяє безперешкодно проводити реакції *N*-алкілювання та *N*-арилування по атому Нітрогену імідазолу, що суттєво підвищує різноманіття об'єктів дослідження.

Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій і чистотою одержаних сполук здійснювали за допомогою ТШХ на алюмінієвих пластинках Silufol UV254 (5 см x 15 см) «Kavalier» (Chech. Republic) або на скляних пластинках з 0,25 мм шаром силікагелю 60F254 «Merck» (Germany). Системи елюентів для ТШХ: етилацетат – гексан (1:2), етилацетат та етилацетат – метанол (10:1).

Температури плавлення (Т. пл.) одержані на приборі фірми «Buchi» модель В-520. Елементний аналіз (N) здійснювали на приладі Euro EA-3000 фірми «EuroVector».

Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладі «Varian WXR-400, 200» (400, 200 MHz), «Varian Gemini-300» (300 MHz) та «Bruker DRX300» (300,75 MHz) в DMSO-D₆, DMSO + CCl₄ або CHCl₃ (1:3), внутрішній стандарт – ТМС. Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.). ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрах «Specord M80» і «Bruker Tensor-27» в таблетках KBr. Хромато-мас-спектри одержані на PE SCIEX API 150EX мас-спектрометрі. У

Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук

Сполука		n	R	Мол. формула. Вихід, %	Т. пл., °С	N, % розр./ експ.
2a		1	H	C ₁₁ H ₉ NO ₄ 95%	151-53	6,38/6,39
2b		2	H	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ 78%	124-26	6,01/6,02
2c		3	H	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ 76%	116-18	5,66/5,65
2d		0	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ 32%	123-25	5,36/5,37
3a		1	H	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅ 85%	153-54	9,15/9,16
3b		2	H	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅ 61%	104-05	8,74/8,75
3c		3	H	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₅ 74%	106-08	8,38/8,39
3d		0	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₅ 90%	112-15	8,04/8,05
4a		1	H	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ 56%	244-45	17,42/17,41
4b		2	H	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ 45%	185-87	16,46/16,45
4c		3	H	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ 40%	185-86	15,60/15,61
4d		0	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ 58%	189-92	14,83/14,84
5a		1	H	C ₅ H ₉ N ₃ ·2HCl 93%	110-12	22,83/22,85
5b		2	H	C ₆ H ₁₁ N ₃ ·2HCl 45%	104-06	21,21/21,24
5c		3	H	C ₇ H ₁₃ N ₃ 25%	Блідо-жовте масло	30,19/30,18
5d		0	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₈ H ₁₅ N ₃ 45%	Блідо-жовте масло	27,42/27,43

відповідності з даними LC/МС для більшості синтезованих сполук вміст основної речовини становить більше 95%.

Загальна схема синтезу *N*-(α,β,ω -карбоксіалкіл)фталімідів 2a-d.

До 0,125 Моль (18,5 г) фталевого ангідриду у 100 мл крижаної оцтової кислоти додають 0,125 Моль відповідної амінокислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом 2 год при інтенсивному перемішуванні (перебіг реакції контролюють методом ТШХ (елюент-етилацетат)). Реакційну масу охолоджують, розбавляють водою (1:1). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі водою (2 по 30 мл) і висушують в ексікаторі над P₂O₅.

Загальна схема синтезу *N*-(α,β,ω -диметоксїетилкарбоксамідоалкіл)фталімідів 3a-d.

Одержану речовину 2a-d (0,1 Моль) розчиняють у 250 мл діоксану, додають 10% надлишок 1,1'-карбонілдімідозолу (0,11 Моль, 18,05 г) і на-

гривають протягом 1 год при 80°C при інтенсивному перемішуванні. Перебіг реакції контролюють ТШХ (елюент – етилацетат). Після завершення реакції до реакційної суміші додають 15% надлишок 2,2-диметоксїетиламіну (0,15 Моль, 15,7 г) та нагривають впродовж 3-4 год при перемішуванні. До реакційної суміші додають воду та екстрагують хлороформом (100 мл по 3), хлороформний шар промивають розчином карбонату калію та водою. Органічний шар висушують поташем, розчинник видаляють у вакуумі.

Загальна методика синтезу *N*-(α,β,ω -2-імідазоліл)алкіл)фталімідів 4a-d.

Суміш відповідного *N*-(α,β,ω -диметоксїетилкарбоксамідоалкіл)фталіміду (0,1 Моль) та 0,3 Моль (19,2 г) амонію ацетату нагривають протягом 4 год при 120°C і інтенсивному перемішуванні (перебіг реакції контролюють методом ТШХ). Після закінчення реакції до реакційної суміші додають

Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	ІЧ-спектри, KBr, см ⁻¹	ЯМР ¹ H-спектри, δ, м.ч.
2b	3460 (ν _{OH}), 2973 (ν _{CH}), 1768, 1720 (ν _{CO}), 1614 (ν _{C=C})	1,78 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,18 (т, 2H, CH ₂ COOH), 3,63 (т, 2H, CH ₂), 7,89 (с, 4H, Ar-H), 12,02 (с, 1H, COOH).
2c	3459 (ν _{OH}), 3032 (ν _{CH}), 2884 (ν _{CH}), 1769 (ν _{CO}), 1698 (ν _{CO}), 1614 (ν _{C=C})	1,35 (м, 4H, 2CH ₂), 2,21 (т, 2H, CH ₂ COOH), 3,60 (т, 2H, CH ₂), 7,81 (с, 4H, Ar-H), 12,02 (с, 1H, COOH)
2d	3234 (ν _{OH}), 2986 (ν _{CH}), 2968 (ν _{CH}), 1771 (ν _{CO}), 1693 (ν _{CO}), 1610 (ν _{C=C})	0,80 (д, 3H, CH ₃), 1,03 (д, 3H, CH ₃), 2,54 (м, 1H, CH(CH ₃) ₂), 4,42 (д, 1H, CH), 7,89 (с, 4H, Ar-H), 12,89 (с, 1H, COOH)
3a	3284 (ν _{NH}), 3103 (ν _{CH}), 3029 (ν _{CH}), 2946 (ν _{CH}), 2898 (ν _{CH}), 2835 (ν _{CH}), 1706 (ν _{C=O}), 1639 (ν _{C=O}), 1615 (ν _{C=C}), 1234 (ν _{C=O})	2,51 (м, 2H, CH ₂), 3,09 (т, 2H, CH ₂), 3,25 (с, 6H, CHO ₂ (CH ₃) ₂), 3,72 (т, 2H, CH ₂), 4,25 (т, H, CH), 7,85 (с, 4H, Ar-H), 8,00 (т, 1H, NH).
3b	3332 (ν _{NH}), 3098 (ν _{CH}), 3065 (ν _{CH}), 2954 (ν _{CH}), 2942 (ν _{CH}), 2835 (ν _{CH}), 1715 (ν _{C=O}), 1678 (ν _{C=O}), 1615 (ν _{C=C}), 1232 (ν _{C=O})	1,71 (м, 2H, CH ₂), 2,02 (т, 2H, CH ₂), 3,01 (т, 2H, CH ₂), 3,21 (с, 6H, CHO ₂ (CH ₃) ₂), 3,51 (т, 2H, CH ₂), 4,22 (т, 1H, CH), 7,78 (с, 4H, Ar-H)
4a	3101 (ν _{NH}), 3051 (ν _{NH}), 1773 (ν _{CO}), 1702 (ν _{CN}), 1611 (ν _{C=C})	2,91 (т, 2H, CH ₂), 3,83 (т, 2H, CH ₂), 6,81 (с, 2H, 2CH), 7,82 (с, 4H, Ar-H), 11,81 (с, 1H, NH).
4b	3092 (ν _{NH}), 3063 (ν _{NH}), 1770 (ν _{CO}), 1715 (ν _{CN}), 1564 (ν _{C=C})	1,89 (м, 2H, CH ₂), 2,13 (т, 2H, CH ₂), 3,61 (т, 2H, CH ₂), 6,71 (с, 2H, 2CH), 7,81 (с, 4H, Ar-H).
4d	2985 (ν _{NH}), 2964 (ν _{NH}), 2875 (ν _{NH}), 1764 (ν _{CO}), 1715 (ν _{CN}), 1614 (ν _{C=C})	0,89 (д, 6H, 2CH ₃), 2,21 (м, 1H, CH), 5,31 (д, 1H, CH), 6,89 (с, 2H, 2CH), 7,82 (с, 4H, Ar-H).
5a		3,35 (с, 4H, 2CH ₂), 7,58 (с, 2H, 2CH), 8,53 (уш.с, 3H, NH ³⁺), 14,81 (с, 2H, NH ²⁺).
5b		2,05 (т, 2H, CH ₂), 2,85 (м, 2H, CH ₂), 2,95 (т, 2H, CH ₂), 7,58 (с, 2H, 2CH), 8,44 (уш.с, 3H, NH ³⁺), 13,81 (уш.с, 2H, NH ²⁺).
5c		1,62 (т, 2H, CH ₂), 1,72 (м, 2H, CH ₂), 2,75 (м, 2H, CH ₂), 3,00 (т, 2H, CH ₂), 7,68 (с, 2H, 2CH), 8,35 (уш.с, 3H, NH ³⁺), 13,56 (уш.с, 2H, NH ²⁺).
5d		0,92 (д, 6H, 2CH ₃), 1,90 (уш.с, 2H, NH ₂), 2,15 – 2,25 (м, 1H, CH), 4,10 (д, 1H, CH), 7,22 (с, 1H, CH), 7,70 (с, 1H, CH).

п'ятикратний надлишок води та 100 мл хлороформу, підкисляють до рН~2. Водний шар відокремлюють та нейтралізують розчином калію карбонату. Осад цільової сполуки відфільтровують, промивають водою та висушують.

Загальна методика синтезу 2-(α,β,ω-аміноалкіл)імідазолів 5a-d.

Суміш 0,05 Моль відповідного N-(α,β,ω-2-імідазоліалкіл)фталіміду та 0,055 Моль (2,75 г) гідразингідрату нагрівають при кип'ятінні в пропанолі-2 протягом 15 хв. До реакційної суміші додають 100 мл води та 2.5 екв. хлористоводневої

кислоти до утворення осаду, який відфільтровують. Фільтрат упарюють під вакуумом і одержують відповідний 2-(α,β,ω-аміноалкіл)імідазол.

Висновки

1. Проаналізовані можливі шляхи одержання 2-(α,β,ω-аміноалкіл)імідазолів та обрано підхід, що базується на структурній модифікації амінокислот.

2. Вперше одержано ряд заміщених 2-(1H-імідазол-2-іл)етиламінів не описаних раніше в літературі, структуру яких доведено методами ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектроскопії.

Література

1. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Пер. с англ. Ф.В.Зайцевой и А.В.Карчава. – М.: Мир, 2004. – 728 с.
2. Reppe W.I.V. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1955. – Vol. 596. – P. 38-79.
3. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Пер. с англ. А.В.Карчава, Ф.В.Зайцевой. – М.: Мир, 1996. – 464 с.
4. Jones R.G. // *J. Am. Chemical Society.* – 1949. – Vol. 71. – P. 383-386.
5. Chen J.J., Zwang Y., Hammond S. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6, №13. – P. 1601-1606.
6. Paone D.V., Shaw A.W. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 6155-6159.
7. Комарова Б.М. Защитная группа в органической химии / Пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – С. 60-62.
8. Бузов С.В., Смирнова М.П. // *Успехи химии.* – 1982. – №51. – С. 1567-1578.

Надійшла до редакції 19.11.2012 р.