

УДК 615.31

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НЕКОТОРЫХ N-АРИЛБЕНЗАМИДИНОВ

Е.В. Куваева^{1*}, Д.А. Колесник¹, Г.В. Ксенофонтова¹, Т.Л. Семакова¹, И.П. Яковлев¹

Резюме. Изучена реакция бензонитрила с некоторыми ариламины. Установлено, что строение ариламинов влияет на выход N-арилбензамидинов и возможность их получения, что подтверждено квантово-химическими расчетами. Реакция бензонитрила с ариламины является термодинамически контролируемой реакцией. Максимальные выходы продукта были получены при $t=180$ °C. Строение синтезированных соединений доказано с помощью современных физико-химических методов анализа: ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-, ^{15}N -HCQS-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Ключевые слова: бензонитрил, ариламины, N-арилбензамидины, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, квантово-химические расчеты.

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF SOME N-ARYLBENZAMIDINES

E.V. Kuvaeva^{1*}, D.A. Kolesnik¹, G.V. Ksenofontova¹, T.L. Semakova¹, I.P. Yakovlev¹

Abstract. The reaction of benzonitrile with some arylamines was studied. It was found that the structure of arylamines affects the yield of N-arylbenzamidines and the possibility of their obtainment, which was confirmed by quantum-chemical calculations. The reaction of benzonitrile with arylamines is thermodynamically controlled. Maximal yield of product was obtained at $t=180$ °C. The structure of synthesized compounds was proved by means of modern physicochemical methods of analysis: NMR ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N -spectroscopy, X-ray diffraction analysis (RSA).

Keywords: benzonitrile, arylamines, N-arylbenzamidines, NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis, quantum-chemical calculations.

¹ – ФГОУ ВО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГОУ ВО СПбХФА Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

¹ – St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, 14 A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: elena.kuvaeva@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Амидины обладают высокой биологической активностью. Амидиновый фрагмент (обычно в составе гетероцикла) входит в структуру многих лекарственных препаратов, например нафтизина, галазолина, фентоламина, хлордиазепоксида. Амидиновые основания часто используются как дезинфицирующие средства. Также известно, что структурные аналоги циклических амидинов обладают противопаразитарной, антидепрессантной и антигипертензивной активностью. В то же время методы получения амидинов, известные из литературы, не носят систематического характера, а результаты изучения их строения, на наш взгляд, нельзя считать строго обоснованными, что является несомненным пробелом в изучении этой интересной группы органических соединений, тем более что многие из них являются исходными соединениями в синтезе гетероциклических соединений. Поэтому разработка эффективных методов получения таких соединений и изучение их строения стало целью нашей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали бензонитрил (CAS № 100-47-0, Sigma-Aldrich), анилин (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия), 2-броманилин (ч., ЗАО «Вектон», Россия), 3-броманилин (ч., ЗАО «Вектон», Россия), 4-броманилин (ч., ЗАО «Вектон», Россия), 3-нитроанилин (ч., ЗАО «Вектон», Россия), 4-нитроанилин (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия), 4-метоксианилин (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия), 2-метиланилин (ч., ЗАО «Вектон», Россия), 3-метиланилин (ИМП, ЗАО «Вектон», Россия), 4-метиланилин (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия).

Спектры ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, ^{15}N -HSQC растворов веществ в $\text{DMSO}-d_6$ записывали на спектрометре Bruker AM-400 (400 МГц) (США).

Монокристалльный рентгено-структурный анализ (РСА) осуществляли на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD (MoK $_{\alpha}$ -излучение) (США). Кристаллы соединений, прозрачные бесцветные иголки, были выращены из этанольного раствора путем медленного испарения при 18–20 °C.

Теплота образования веществ была рассчитана полуэмпирическими методами AM1, PM3, MNDO, MINDO/3 с помощью пакета программ GAMESS. Заряды атомов азота в ариламидах были рассчитаны полуэмпирическими методами AM1, RM1, MNDO с помощью пакета программ GAMESS.

Методика

К смеси 0,34 моль ариламина (II а-к) и 0,33 моль бензонитрила (I а) при перемешивании в течение 20 мин прибавляли 0,34 моль безводного AlCl₃. Смесь нагревали в течение 30 мин до 200 °С и в расплавленном состоянии медленно выливали в 1,2%-й раствор HCl. К полученной реакционной массе прибавляли 10,0 г активированного угля, полученную суспензию отфильтровывали. Фильтрат приливали к 15,5%-му раствору NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Выход – 53–90%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

N-арилбензамидины (III а-к) были получены нами взаимодействием ариламинов (II а-к) с бензонитрилом (I а) в присутствии безводного алюминия хлорида (рисунк 1) [1, 2].

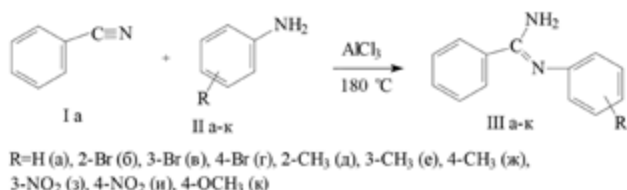


Рисунок 1. Синтез N-арилбензамидинов

Было установлено, что электронодонорные заместители в кольце ариламина повышают выход продуктов на 20–30%, что, возможно, связано с увеличением нуклеофильности соответствующих аминов. Введение электроноакцепторных заместителей приводит к снижению выхода продуктов на 30–40%.

Наличие нитрогруппы в о-положении настолько понижает реакционную способность амина, что ожидаемый амидин получить не удастся. Этот факт хорошо коррелируется с результатами квантово-химических расчетов, выполненных полуэмпирическими методами AM1, MNDO, RM1, которые показывают, что нитрогруппа, особенно в положении 2, приводит к понижению отрицательного заряда на атоме азота, а следовательно, и уменьшению нуклеофильности ариламинов (таблица 1).

Нами было установлено, что минимальная температура, при которой возможно получение монозамещенных N-арилбензамидинов (III а-к), составляет

150 °С. Максимальные выходы продуктов были получены при температуре 180 °С.

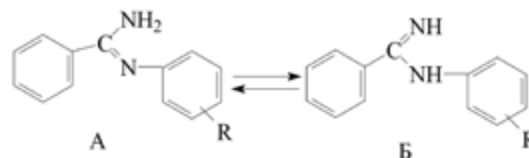
Таблица 1.

Заряды на атоме азота (NH₂-группы) в ариламидах (III а-к)

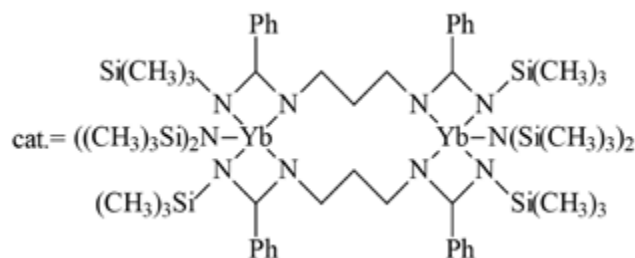
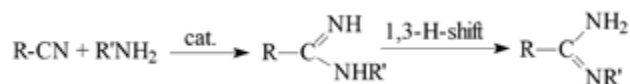
№ соед.	R	Заряды на атоме азота		
		AM1	MNDO	RM1
III а	H	-0,412	-0,381	-0,491
III б	2-NO ₂	-0,371	-0,340	-0,454
III в	3-NO ₂	-0,402	-0,371	-0,482
III г	4-NO ₂	-0,386	-0,356	-0,467
III д	2-Br	-0,401	-0,230	-0,476
III е	3-Br	-0,407	-0,375	-0,483
III ж	4-Br	-0,407	-0,373	-0,484
III з	2-CH ₃	-0,411	-0,231	-0,489
III и	3-CH ₃	-0,413	-0,382	-0,492
III к	4-CH ₃	-0,412	-0,379	-0,491
III л	4-OCH ₃	-0,416	-0,221	-0,495

Строение N-арилбензамидинов

Для синтезированных N-арилбензамидинов теоретически возможно существование двух таутомерных форм (А, Б).



Авторы работ [3, 4] отдают предпочтение таутомеру Б, однако без достаточных, на наш взгляд, оснований. Для превращения таутомера Б в таутомер А используется катализатор сложного строения [3].



Строение *N*-арилбензамидинов (III а-к) нами доказано методами ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-, ^{15}N -НСQS-спектроскопии, а также с помощью РСА.

Спектры ^1H -ЯМР *N*-арилбензамидинов (III а-к) в ДМСО- d_6 характеризуются наличием резонансных сигналов протонов ароматических колец (~6,63–8,14 м.д.), сигналов в области ~2,10–2,30 м.д. ($\text{CH}_3\text{-Ar}$) в спектрах соединений (III д-ж), протонов группы OCH_3 при 3,30 м.д. (III к), а также уширенного сигнала в области ~5,88–6,73 м.д. протонов группы NH_2 полученных соединений.

На рисунке 2 представлен спектр ^1H -ЯМР *N*-4-метилфенил-бензамидина (III ж) в ДМСО- d_6 . Наличие одного уширенного сигнала при 6,20 м.д. с интегральной интенсивностью ~2Н позволяет говорить о том, что это соединение в растворе ДМСО- d_6 имеет преобладающую таутомерную форму А.

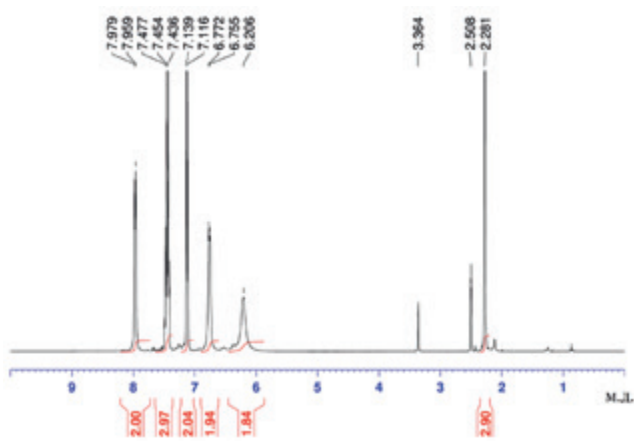


Рисунок 2. Спектр ^1H -ЯМР раствора *N*-4-метилфенилбензамидина (III ж) в ДМСО- d_6

Данные двумерной корреляционной спектроскопии ^{15}N -HSQC (HSQC – Heteronuclear Single Quantum Correlation), показывающие прямые корреляции атомов азота со связанными с ними протонами, также свидетельствуют о том, что соединения (III а-к) существуют в основном в таутомерной форме А.

В спектре ^{15}N -HSQC *N*-4-метилфенилбензамидина (III ж) виден всего один корреляционный пик между сигналом атома азота ^{15}N и сигналом связанных с ним протонов (рисунок 3).

В спектрах ^{13}C -ЯМР соединений (III а-к), помимо сигналов атомов углерода бензольных колец в области ~114,07–151,78 м.д. и сигналов углерода метильных и метоксигрупп (~17,02 и 55,59 м.д.) в слабом поле при ~151,15–155,45 м.д., наблюдается сигнал атомов углерода группы -C=N .

Спектр ^{13}C -ЯМР соединения (III ж) в ДМСО- d_6 представлен на рисунке 4.

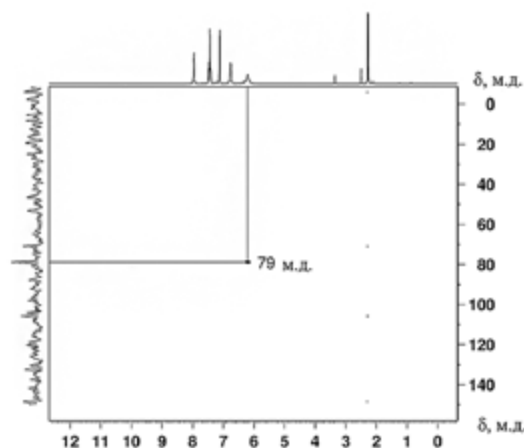


Рисунок 3. Спектр ^{15}N -HSQC раствора *N*-4-метилфенилбензамидина (III ж) в ДМСО- d_6

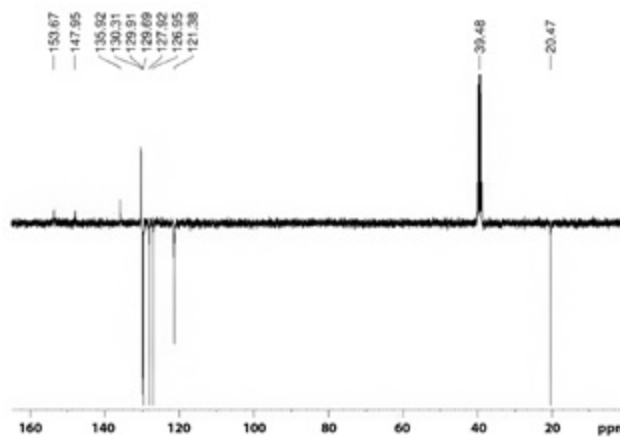


Рисунок 4. Спектр ^{13}C -ЯМР раствора *N*-4-метилфенилбензамидина (III ж) в ДМСО- d_6

Строение полученных *N*-арилбензамидинов (III а-к) в кристаллическом состоянии было однозначно доказано монокристалльным рентгеноструктурным анализом (рисунки 4, 5), который показал, что *N*-арилбензамидины (III а-к) существуют в *N*-арилиминно-аминной таутомерной форме (А).

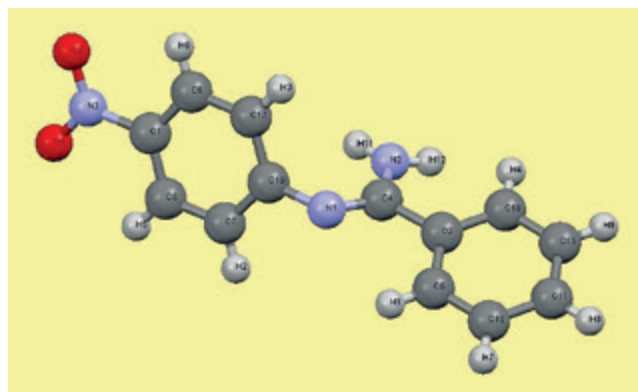


Рисунок 5. Молекулярное строение *N*-4-нитрофенилбензамидина (III и)

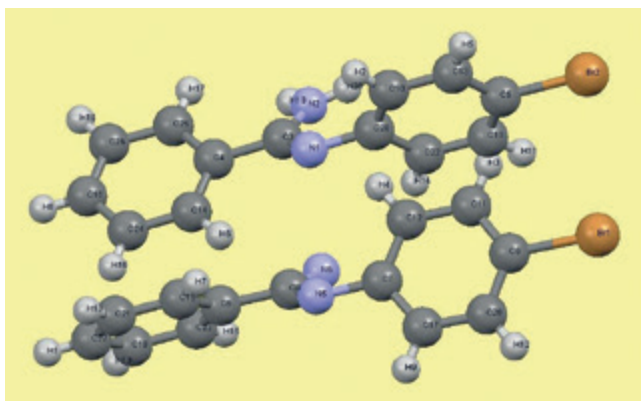


Рисунок 6. Молекулярное строение N-4-бромфенилбензамидина (III г)

Одним из критериев выбора существования N-арилбензамидинов в таутомерной форме А в газовой фазе может служить теплота образования соответствующих таутомеров, которая была рассчитана полуэмпирическими методами AM1, PM3, MNDO, MINDO/3 с помощью пакета программ GAMESS для молекул, находящихся в вакууме при °К (таблица 2).

Таблица 2.

Теплота образования N-арилбензамидинов (III а, д) в вакууме при °К

№ соединения	Теплота образования кДж/моль			
	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
III (а)-А N-фенилбензамидин	79,58	73,55	80,48	61,32
III (а)-Б N-фенилбензамидин	83,20	74,91	85,64	66,67
III (д)-А N-4-нитрофенилбензамидин	81,04	62,94	94,76	41,52
III (д)-Б N-4-нитрофенилбензамидин	85,36	64,76	100,98	47,03

Согласно проведенным расчетам наиболее предпочтительной, энергетически более устойчивой является таутомерная форма А. Теплота образования таутомера А меньше на величину ~4 кДж/моль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что возможность и направление реакции бензонитрила с арилами определяется электронной природой заместителя в молекулах последних и является термодинамически контролируемой реакцией, позволя-

ющей получать N-арилбензамидины с максимальным выходом при $t=180\text{ }^{\circ}\text{C}$.

По данным $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ -, $^{15}\text{N-HSQC}$ -спектрам, РСА N-арилбензамидины существуют в N-арилиминоаминой таутомерной форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е.В. Куваева, Е.В. Федорова, В.В. Зайцев, И.П. Яковлев, В.И. Захаров, Т.Л. Семакова. Синтез и строение гидрохлоридов ариламидинов и N-арилбензамидинов // Журнал органической химии. 2011. Т. 48. С. 221–225.
2. Е.В. Куваева, Е.В. Федорова, И.П. Яковлев, Е.Н. Кириллова, Г.В. Ксенофонтова, В.И. Захаров. Особенности синтеза N-арилбензамидинов // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технологического университета). 2012. № 14(40). С. 58–61.
3. J. Wang, F. Xu, T. Cai, Q. Shen. Addition of Amines to Nitriles Catalyzed by Ytterbium Amides: An Efficient One-Step Synthesis of Monosubstituted N-Arylamidines // Organic Lett. 2008. № 10(3). P. 445–448.
4. L. Zhou, Y. Zhang. Low-Valent Titanium Induced Reductive Coupling of Nitriles with Nitro Compound // Synthetic Communications. 1998. № 28(17). P. 3249–3262.