

Sinteza diarilamidina

KUI – 24/2011
Prispjelo 23. rujna 2010.
Prihvaćeno 7. ožujka 2011.

I. Stolić i M. Bajić

Zavod za kemiju i biokemiju, Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu,
Heinzlova 55, 10 000 Zagreb, Hrvatska

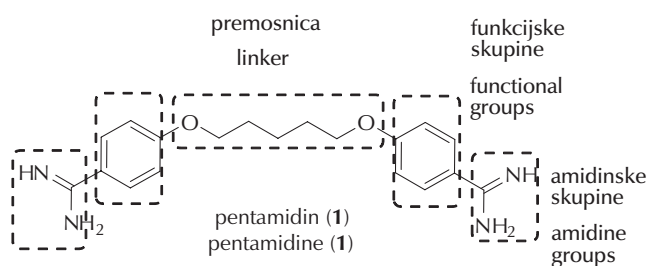
Diarilamidini su klasa organskih spojeva različite kemijske strukture, čiji se mehanizam djelovanja temelji na nekovalentnim interakcijama u malom utoru DNA. Radi pripreve biološki aktivnih spojeva iz klase diarilamidina do danas su provedene brojne sinteze, koje su dovele do razvoja novih sintetskih postupaka kao i pripreve novih reagensa i katalizatora. U ovom radu navedene su najčešće primjenjivane sintetske metode pripreme diarilamidina.

Ključne riječi: *Premosnica, diarilamidini, benzimidazoli, biarilne sinteze*

Uvod

Diarilamidini, male molekule koje se primarno vežu nekovalentnim interakcijama u mali utor B-DNA, jedna su od najispitivanijih klasa spojeva koju karakterizira visoka selektivnost prema određenim sekvencijama u molekuli DNA, kao i širok spektar bioloških aktivnosti, od antiprotazojskih, antivirusnih, antibakterijskih do antitumorskih. U ovu klasu spojeva spadaju antibiotici nađeni u prirodi, kao i sintetske i polusintetske molekule različitih kemijskih struktura, koje im definiraju fizikalno-kemijska i biološka svojstva. Pentamidin (**1**) je prvi diarilamidin koji se upotrebljava u liječenju bolesti uzrokovanih protozoama kao što su lešmanijozu i tripanosomijazu još od tridesetih godina prošlog stoljeća. Posljedica visoke toksičnosti i slabe oralne primjene pentamidina jest dizajn i sinteza novih, biološki aktivnijih spojeva.¹

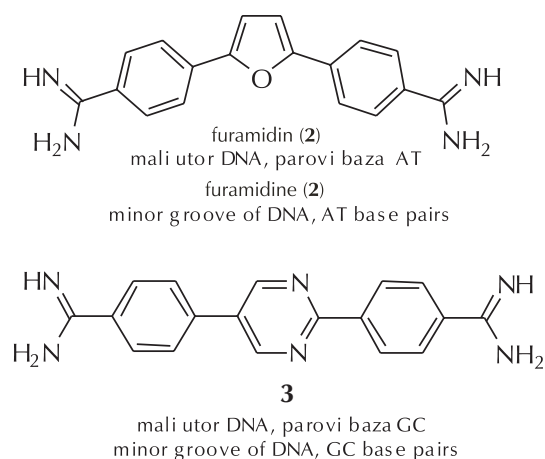
Prema strukturnim jedinicama diarilamidine se može promatrati kao kombinaciju triju dijelova: premosnice, bočnih funkcijskih skupina i amidinskih skupina (slika 1).



Slika 1
Fig. 1

Premosnica

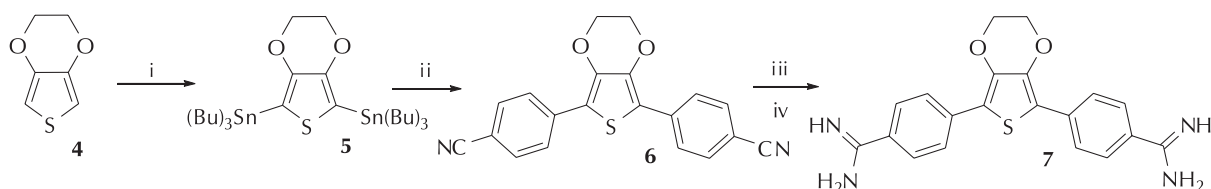
Utjecaj premosnice na biološku aktivnost spojeva iz klase diarilamidina iznimno je velik. Premosnica ne samo što definira geometriju molekule, čime izravno utječe na način njezina vezivanja u DNA (vezivanje u mali utor, interkalacija), već utječe na afinitet i jačinu vezivanja u ciljno mjesto, a time i na biološku aktivnost priređenih spojeva. Do danas su priređeni spojevi koji se preferirano vežu u sekvence građene od niza parova baza AT ili GC, koji se strukturno gledano razlikuju samo u premosnici (slika 2).²



Slika 2
Fig. 2

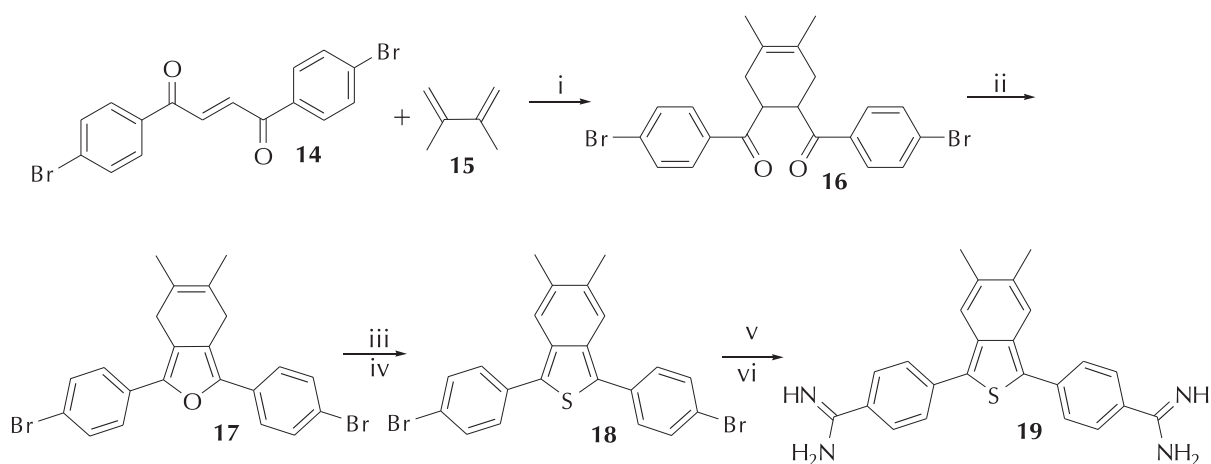
Uz to, heteroatom u premosnici (elektron-donor ili akceptor) konjugacijom kroz veze znatno utječe na kemijska svojstva amidinskih skupina u *para*-položaju odgovornih za jačinu vezanja u DNA, čime doprinosi nastajanju vodikovih veza u ciljnom mjestu. Spojevi najčešće upotrebljavani kao premosnice su alkilni lanci s različitim brojem metilenskih skupina, benzen i heteroaromatski peteročlani ili šesteročlani prstenovi s različitim brojem i vrstom heteroatoma, kao što su piridin, pirimidin, furan, tiofen ili pirol. Osim konformacijskog i elektronskog djelovanja, premosnica utječe i na broj i vrstu metaboličkih produkata u organizmu, a time izravno na citotoksičnost spoja.^{2b-d}

Izbor premosnice ponajprije ovisi o geometriji i fizikalno-kemijskim karakteristikama ciljne molekule. Premosnice se u diarilamidinima općenito uvode na tri načina. Prvi je način da se iz komercijalno dostupnog spoja koji će u ciljnoj molekuli biti premosnica različitim kemijskim reakcijama izgrađuje ciljna molekula (shema 1).^{3a} Drugi način je da se iz komercijalno dostupnih spojeva različitim kemijskim reakcijama priredi premosnica ili da se na komercijalno dostupnom spoju izvedu kemijske promjene kojima se uvedu



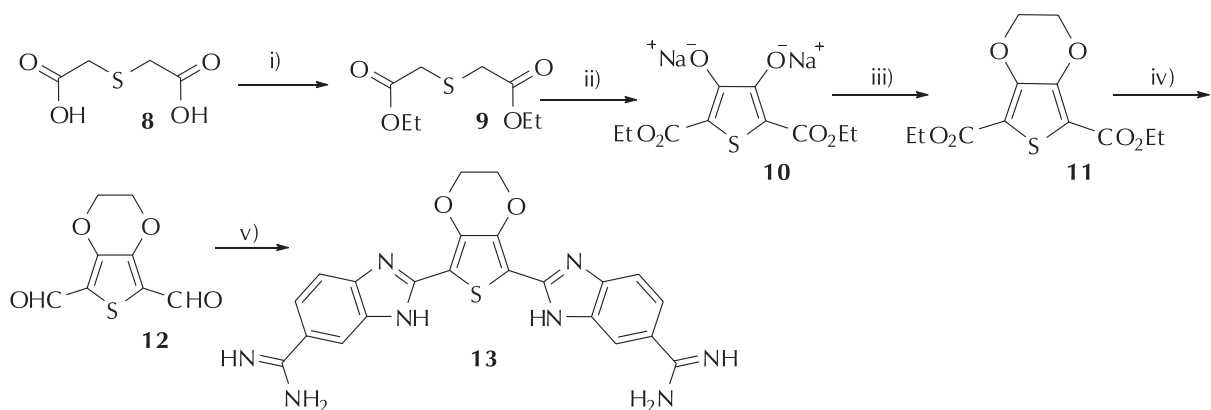
S h e m a 1 – Reagensi: i) 1. *n*-BuLi, THF; 2. Bu_3SnCl ; ii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 4-brombenzonitril, THF; iii) 1. $\text{HCl}(\text{g})/\text{MeOH}$; 2. $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$.

S c h e m e 1 – Reagents: i) 1. *n*-BuLi, THF; 2. Bu_3SnCl ; ii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 4-bromobenzonitrile, THF; iii) 1. $\text{HCl}(\text{g})/\text{MeOH}$, 2. $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$.



S h e m a 2 – Reagensi: i) EtOH/HCl (g); ii) Na, EtOH, dietil-oksalat; iii) 1,2-dikloretan, DMF; iv) 1. LiAlH_4 , THF; 2. CrO_3 , piridin, CH_2Cl_2 ; v) 3,4-diaminobenzamidin, 1,4-benzokininon.

S c h e m e 2 – Reagents: i) EtOH/HCl (g); ii) Na, EtOH, diethyl oxalate; iii) 1,2-dichloroethane, DMF; iv) 1. LiAlH_4 , THF; 2. CrO_3 , pyridine, CH_2Cl_2 ; v) 3,4-diaminobenzamidine, 1,4-benzoquinone.



S h e m a 3 – Reagensi: i) MeOH, refluks; ii) acetanhidrid, H_3PO_4 , 110 – 130 °C; iii) Br_2 , CH_3COONa , CH_3COOH , refluks; iv) P_2S_5 , NaHCO_3 , acetonitril, 30 °C; v) CuCN , kinolin, refluks; vi) 1. $\text{HCl}(\text{g})/\text{EtOH}$, 2. $\text{NH}_3(\text{g})/\text{EtOH}$.

S c h e m e 3 – Reagents: i) MeOH, reflux; ii) acetic anhydride, H_3PO_4 , 110–130 °C; iii) Br_2 , CH_3COONa , CH_3COOH , reflux; iv) P_2S_5 , NaHCO_3 , acetonitrile, 30 °C; v) CuCN , quinoline, reflux; vi) 1. $\text{HCl}(\text{g})/\text{EtOH}$, 2. $\text{NH}_3(\text{g})/\text{EtOH}$.

funkcijske skupine potrebne za izgradnju ciljne molekule. Ovako priredena prenosnica zatim ulazi u reakcije s ostalim građevnim jedinicama čime se u konačnici sintetiziraju ciljne molekule (shema 2).^{3a,b}

Treći način izgradnja je prenosnice iz prekursora tijekom pripreve konačnih spojeva i općenito ovakav tip uvođenja prenosnice u sintezi spojeva iz klase diarilamidina iznimno je rijedak (shema 3).^{3c}

Funkcijske skupine

Interes za sintezu novih spojeva iz klase diarilamidina koji u svojoj strukturi sadrže benzimidazolne i fenilne skupine opravdan je brojnim priređenim biološki aktivnim spojevima, od kojih su neki i u kliničkoj uporabi. Kao rezultat njihove farmakološke, industrijske i sintetske primjene, u ovom su članku navedene najčešće metode ugradnje fenilne i izgradnje benzimidazolne funkcijske skupine.

Sinteze difenila

Fenil se kao građevna jedinica, koja je i sastavni dio pentamidina (**1**), pojavljuje u velikom broju biološki aktivnih spojeva. Fenili se u pravilu ugrađuju biarilnim reakcijama. U ovome radu ograničit ćemo se na paladijem katalizirane biarilne sinteze između aril-halogenida $Ar-X$ ($X = Br, I$) i organometalnih spojeva $C-M$ ($M = Mg, Zn, Sn, B$).^{4,5} Četiri najčešće primjenjivane biarilne sinteze katalizirane paladijevimi kompleksima su Kharaschijeva, Negishijeva, Stillova i Suzukijeva reakcija. Navedenim metodama se priređuju simetrični i asimetrični biarili. Od navedenih reakcija tijekom pripreme spojeva iz klase diarilamidina najviše su zastupljene Stillova i Suzukijeva reakcija (shema 1 i 4). Mehanizam obje reakcije općenito se sastoji od tri osnovna koraka, oksidacijske adicije organskog halida, transmetalacije i redukcijske eliminacije (shema 4).

Posljednjih dvadesetak godina Stillova reakcija postala je jedna od najmoćnijih sintetskih reakcija u organskoj kemiji, i primjenjuje se u nizu kemijskih sinteza koje su rezultirale biološki aktivnim spojevima. Stillova reakcija je primijenjena tijekom pripreme niza diarilamidina, primjerice furamidina i njemu strukturno sličnih spojeva (shema 1).^{3a} Glavne mane ove reakcije toksičnost su kositrovih spojeva i njihova niska polarnost zbog koje su gotovo neotopljivi u vodi, što otežava izolaciju i čišćenje produkata.^{6,7} Uvođenjem borne kiseline i njezinih derivata u biarilnu sintezu razvijena je Suzukijeva reakcija. Glavne prednosti ove metode pred prethodno navedenim biarilnim reakcijama su sljedeće: a) provediva je uz prisutnost velikog broja funkcijskih skupina, b) većina borovih kompleksa je stabilna, c) nekoliko arilborovih kiselina je komercijalno dostupno, d) anorganski nusprodukti reakcije lako se uklanjaju otapanjem u vodi i e) podnosi prisutnost vode (shema 5). U pravilu reakcija ide u visokim iskorištenjima čak i na sterički ometanim borovim kiselinama. Posljednjih godina Suzukijeva reakcija je modificirana od strane brojnih sintetičara, a jedna od modifikacija je uvođenje vode kao otapala.

Suzukijeve reakcije koje se provode u vodi u pravilu idu u kvantitativnom iskorištenju.^{7c}

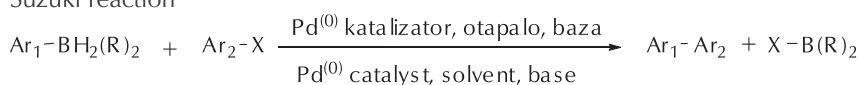
Sinteze benzimidazola

Zbog velike sintetske uporabe i širokog spektra farmakološkog djelovanja spojeva s benzimidazolnom skupinom, benzimidazolna jedinica je iznimno važan heterociklički građevni element.¹ Od kada je prvi put priređena (Hoebrecker, 1872.) do danas jedna je od najpriređenijih građevnih jedinica. Uz to, bis-benzimidazolamidinski derivati sa acikličkom prenosnicom kao i oni s rigidnom, arilnom, posjeduju izraženu biološku aktivnost protiv brojnih mikroorganizama, a neki od njih su pokazali primjernu biološku aktivnost i u antivirusnim i antitumorskim ispitivanjima. Uz benzimidazol, kao građevne jedinice u sintezi diarilamidina upotrebljavaju se i benzotiazol i benzoksazol.⁸ Navedene građevne jedinice u pravilu se priređuju reakcijom kondenzacije supstituiranih 4-amino-3-merkaptobenzena ili 2-aminofenola s odgovarajućim karboksilnim kiselinama i njihovim derivatima, ali s vremenom su razvijene nove metode koje osiguravaju provođenje reakcija u prisutnosti različitih supstituenata i u visokim iskorištenjima. Zbog iznimne važnosti benzimidazolne skupine, do danas su razvijene brojne metode njezine pripreme. U ovom članku dan je pregled najčešće primjenjivanih metoda pripreme benzimidazolne jedinice u spojeva iz klase diarilamidina.

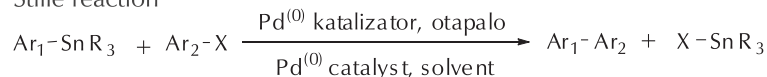
Reakcije *o*-fenilendiamina s karboksilnim kiselinama ili njihovim derivatima

Reakcija kondenzacije supstituiranih *o*-fenilendiamina i karboksilnih kiselina uz jaku kiselinu kao katalizator jedan je od načina pripreme benzimidazola (shema 6).^{9a} Reakcija se u pravilu izvodi u jako kiselim uvjetima i često pri visokim temperaturama (npr. polifosforna kiselina pri 180 °C). Iako reakcije idu u dobrim iskorištenjima s obzirom na prethodno navedene uvjete, reakcija nije provediva u prisutnosti nekih funkcijskih skupina.

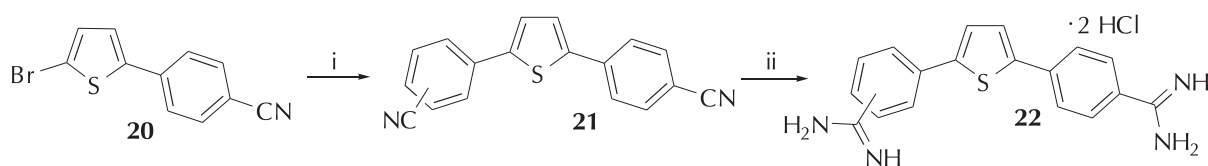
Suzukijeva reakcija
Suzuki reaction



Stillova reakcija
Stille reaction

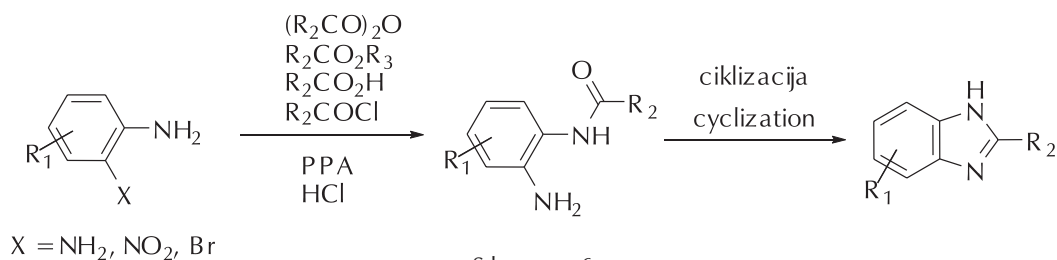


S h e m a 4
S c h e m e 4

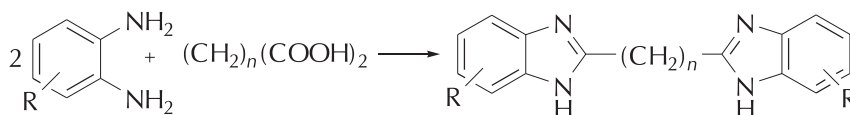


S h e m a 5 – Reagensi: i) supstituirana fenilborna kiselina, K_2CO_3 , H_2O , $PrOH$; ii) 1. $HCl(g)/EtOH$; 2. $NH_3(g)/EtOH$.

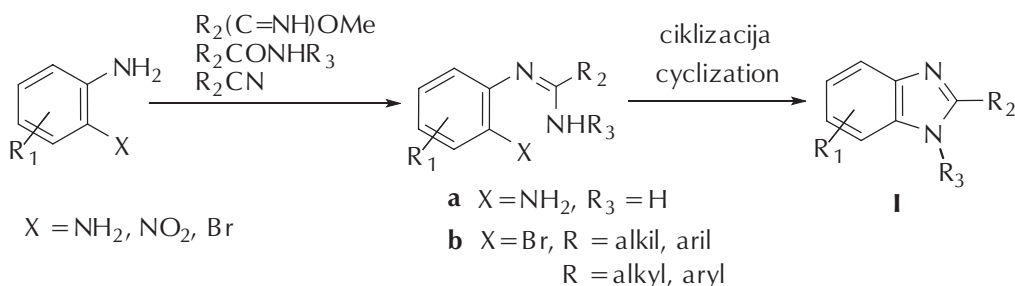
S c h e m e 5 – Reagents: i) substituted phenylboronic acid, K_2CO_3 , H_2O , $PrOH$; ii) 1. $HCl(g)/EtOH$; 2. $NH_3(g)/EtOH$.



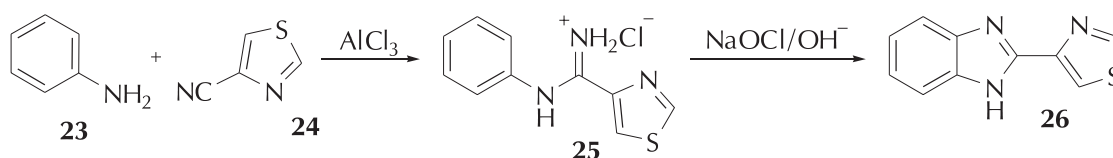
S h e m a 6
S c h e m e 6



S h e m a 7
S c h e m e 7



S h e m a 8
S c h e m e 8



S h e m a 9
S c h e m e 9

Iznimno važna reakcija u sintezi diarilamidina je sinteza dibenzimidazola. Općenito se dibenzimidazoli priređuju reakcijom kondenzacije alkil- ili aril-dikiselina ili njihovih derivata s nesupstituiranim i supstituiranim *o*-fenilendiaminima (shema 7).^{9a}

Uz to, kondenzacija *o*-fenilendiamina i aromatskih estera koja se provodi pri 250 – 300 °C, sintezu 2-arilbenzimidazola čini gotovo nemogućom za provođenje. Uvođenjem organoaluminijevih reagensa, točnije trimetilaluminijska, omogućeno je dobivanje odgovarajućih benzimidazola reakcijama kondenzacije supstituiranih *o*-fenilendiamina i karboksilnih estera. Navedena metoda je primjenjiva uz različite supstrate i odvija se u blagim uvjetima i dobrim iskorištenjima reakcija.^{9b}

Reakcije *o*-fenilendiamina s amidima, imidatima ili nitrilima

Reakcijama kondenzacije supstituiranih *o*-fenilendiamina s amidima i nitrilima kataliziranih kiselinama pri 200 – 250 °C

priređuju se odgovarajući 2-benzimidazoli ciklizacijom amidinskog intermedijara u dobrim iskorištenjima (shema 8).^{9a}

Paladijem katalizirana intramolekularna *N*-arilacija *o*-bromfenilamidina **b** nastalog reakcijom kondenzacije *o*-bromanilina i amida uz POCl₃ kao katalizator omogućila je dobivanje benzimidazola opće strukture **I** (shema 8). Bez obzira na pomalo zahtjevne uvjete potrebne za formiranje amidinskog intermedijara ovom se metodom učinkovito provode regioselektivne sinteze *N*-supstituiranih benzimidazola teško provedive drugim metodama. Reakcije kondenzacije alifatskih i aromatskih nitrila u prisutnosti različitih funkcijskih skupina u pravilu se provode pod blažim uvjetima i u dobrim iskorištenjima. Jedini problem kod navedene reakcije je higroskopna priroda imidata, što stvara dodatne poteškoće u kemijskoj sintezi. Uvođenjem Lewisove kiseline AlCl₃ kao katalizatora uz NaOCl kao oksidans omogućena je sinteza odgovarajućih benzimidazola reakcijom aromatskih amina i supstituiranih nitrila (shema 9). Reakcije oksidacijske ciklizacije u pravilu se provode u visokom iskorištenju.^{9a}

Reakcija *o*-fenilendiamina s aldehidima

Reakcija kondenzacije *o*-fenilendiamina s aldehidima najčešće je primjenjivana metoda za pripremu odgovarajućih benzimidazola (shema 10).

Reakcija je provediva na alifatskim i aromatskim aldehidima i tolerira prisutnost različitih funkcijskih skupina. Reakcijom kondenzacije *o*-fenilendiamina s dialdehidima, jednako kao i s dikiselinama, mogu se prirediti odgovarajući bis-benzimidazoli u jednom koraku.^{9a} Do danas su objavljene brojne metode pripreme benzimidazola kondenzacijom *o*-fenilendiamina i aldehida uz odgovarajući katalizator, kao što su jake kiseline (HCl, PPA), NaHSO₃ ili 1,4-benzokinin. Reakcije se u pravilu izvode u visokom iskorištenju od 60 do 83 %.^{3a,b,9c} Navedenim postupcima priređen je velik broj biološki aktivnih spojeva i kao takve sastavni su dio brojnih metoda sinteze potencijalnih lijekova koji posjeduju benzimidazolnu strukturnu jedinicu. Osim prethodno navedenih postupaka razvijena je i metoda pripreme benzimidazola *in situ* redukcijom *o*-nitroanilina s Na₂S₂O₄ u prisutnosti aldehida.^{9d} Reakcija je provediva uz brojne funkcijske skupine i u pravilu ima visoko iskorištenje 68 – 96 %. Navedenom metodom se priređuju benzimidazoli supstituirani u položaju 2, ali je primjenjiva i u regio-selektivnoj sintezi *N*-alkil- i *N*-arilbenzimidazola.

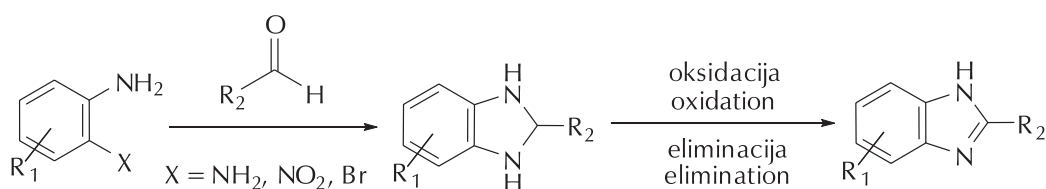
Modifikacijom poznatih sintetskih putova, u pravilu uvođenjem novih katalizatora, ne samo da se skratilo trajanje reakcije i povećalo njihovo iskorištenje već su reakcije postale provedive uz velik broj funkcijskih skupina, čime je omogućena sinteza raznovrsnih biološki aktivnih spojeva. Jedna od novijih sintetskih metoda je priprema benzimidazola reakcijom kondenzacije supstituiranih *o*-fenilendiamina i aldehida uz kalijev peroksimonosulfat (*Oxone*) pri sobnoj temperaturi u vlažnom DMF-u (shema 11).^{9e}

Uz nju je razvijena metoda pripreme benzimidazola reakcijom kondenzacije *o*-fenilendiamina s alifatskim, aromatskim i α,β -nezasićenim aldehidima uz BF₃ · OEt₂ kao katalizator. Ono što ovu reakciju čini zanimljivom je činjenica da se u uvjetima bez otapala pri sobnoj temperaturi nakon pola sata dobivaju odgovarajući benzimidazoli u iskorištenju od 82 do 96 %.^{9f} Jednako kao u prethodnom primjeru kondenzacijom *o*-fenilendiamina i aldehida uz diklorodipiridinbakar(II) kao katalizator u uvjetima bez otapala pri sobnoj temperaturi i vremenom reakcije od tri minute dobivaju se odgovarajući benzimidazoli u iskorištenju od 80 do 93 %.^{9g}

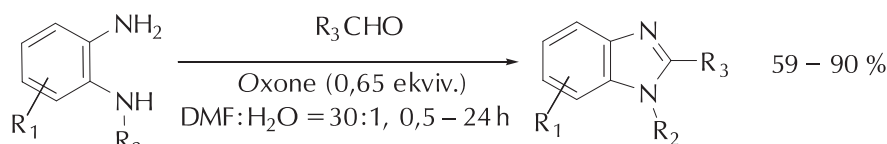
Uz prethodno navedene sintetske metode do danas su modifikacijama postojećih metoda ili pronalaskom novih sintetskih putova pronađeni načini pripreme benzimidazola iz drugih ishodišnih spojeva, kao što su ketoni, diketoni, amidini, *N*-benziliden-2-nitro-derivati, i niza drugih. Na shemi 12 prikazana je priprema benzimidazola oksidacijom *N*-arilbenzamidina s olovovim tetraacetatom (shema 12).^{9h} Reakcije su provedene s iskorištenjima od 77 do 98 %. Navedeni postupak primjenjiv je na različitim supstratima, *N*-arilfenilacetamidinu, *N*- α -naftilbenzamidinu, *N*- α -naftilfenilacetamidinu, koji oksidacijom olovovim tetraacetatom daju odgovarajuće amidine u visokim iskorištenjima.

Nesimetrični fenil-benzimidazoli^{1c,2c,8c}

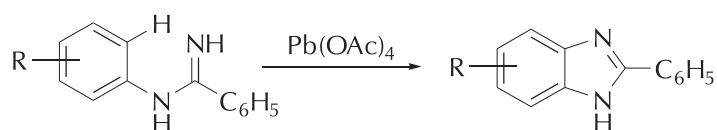
Kemijske transformacije primjenjivane u pripravi spojeva iz klase diarilamidina, osim prethodno navedenih simetričnih difenil- i dibenzimidazolnih derivata, uključuju pripremu asimetričnih fenil-benzimidazolnih spojeva. Među takvim su spojevima furanski **32** i tiofenski **33** fenil-benzimidazolni derivati izvedeni radi pripreme spojeva s poboljšanim biološkim djelovanjem (shema 13).^{2d} Spoj **32**, prva je molekula koja se selektivno veže formiranjem dimera unutar malog utora B-DNA građenog od parova baza ATGA i uzet je kao



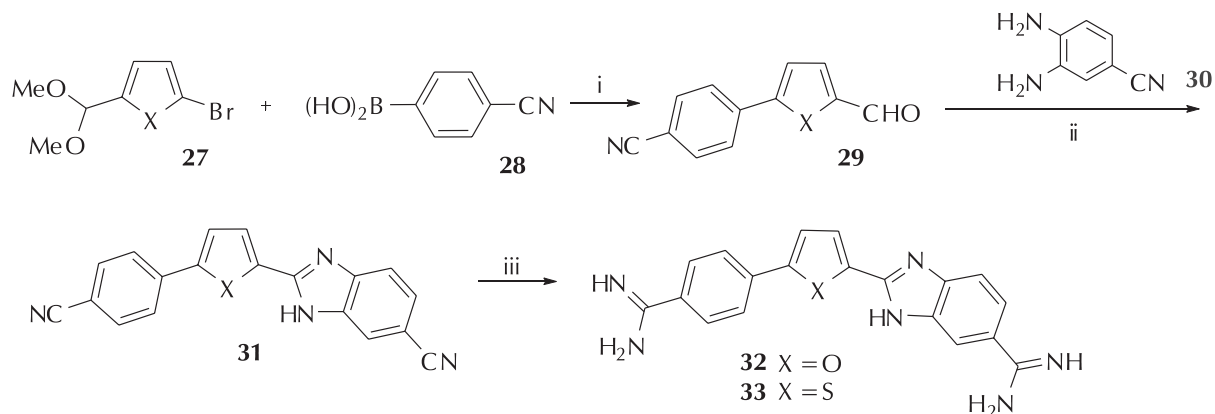
S h e m a 10
S c h e m e 10



S h e m a 11
S c h e m e 11

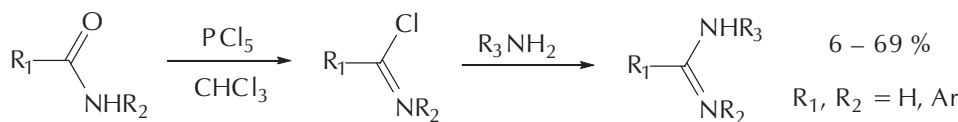


S h e m a 12
S c h e m e 12

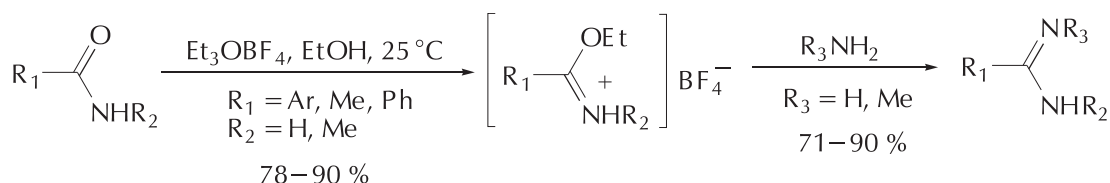


S h e m a 13 – Reagensi: (i) 1. K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, dioksan, H_2O ; 2. HCl ; (ii) 1,4-benzokinon, $EtOH$; (iii) 1. $HCl(g)/EtOH$; 2. $NH_3(g)/EtOH$.

S c h e m e 13 – Reagents: (i) 1. K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, dioxane, H_2O ; 2. HCl ; (ii) 1,4-benzoquinone, $EtOH$; (iii) 1. $HCl(g)/EtOH$; 2. $NH_3(g)/EtOH$.



S h e m a 14
S c h e m e 14



S h e m a 15
S c h e m e 15

predložak u dizajnu i sintezi malih molekula koje su selektivni regulatori gena. Sinteza spojeva **32** i **33** prikazana je na shemi 13. Provedena biofizikalna ispitivanja navedenih molekula pokazala su da se tiofenski derivat **33** deset puta jače veže u područja bogata parovima baza AT u malom utoru DNA u odnosu na furanski derivat **32** i furamidin (**2**).

Sinteze amidina

Amidini, dušikovi analozi karboksilnih kiselina, važni su intermedijari u sintezi heterocikličkih spojeva kao što su purini i pirimidini. Građevni su elementi mnogih prirodnih spojeva, primjerice javljaju se u antibiotiku distamicinu i antivirusnom lijeku amidinomicinu, te su važan farmakofor u aktivnom sastojku lijeka. Osim što osigurava nastajanje vodikovih veza i afinitet prema ciljnom mjestu, navedena strukturna jedinica omogućuje prolazak kroz stanične membrane, čime izravno utječe na raspodjelu spojeva unutar organizma. Do danas su razvijene brojne metode pripreve amidina, a ovom radu dan je pregled najčešće primjenjivanih metoda pripreve spojeva iz klase diarilamidina.^{10,11}

Sinteze iz karboksilnih kiselina i njihovih derivata

Reakcijom *N*-supstituiranih i *N,N*-disupstituiranih amida s fosforovim pentakloridom pripravlja se di- i trisupstituirani amidini (shema 14).^{10a,b} Iako se mogu upotrebljavati drugi reagensi kao što su tionilov klorid, fosforov triklorid ili fosforilov triklorid, reakcija se u pravilu izvode uz fosforov pentaklorid kao aktivator.

Drugi način pripreve disupstituiranih amidina je *O*-alkiliranje sekundarnih amida s trietiloksonijevim fluoroboratom. Alkiranje se provodi na sobnoj temperaturi, a dobiveni intermedijar, fluoroboradni imido-ester, dalje se u reakciji s aminima prevodi u odgovarajuće amidine (shema 15).^{10a,c}

Izravna sinteza amidina iz karboksilnih kiselina i amina katalizirana trimetilsililnim esterom polifosforne kiseline (eng. PPSE) odvija se preko amidnog intermedijara (shema 16).^{10d,e} Dok se reakcija s aromatskim aminima odvija uz odlično iskorištenje, nukleofilniji alifatski amini daju smjesu odgovarajućeg amidina i amida, čime se smanjuje iskorištenje reakcije.

Amidini se dalje mogu pripremiti iz odgovarajućih estera organoaluminijevim katalizatorima (shema 17). Navedenom metodom priređeni su aromatski, heteroaromatski, benzilni i alifatski amidini u obliku soli u dobrom do visokom iskorištenju reakcije.^{10f}

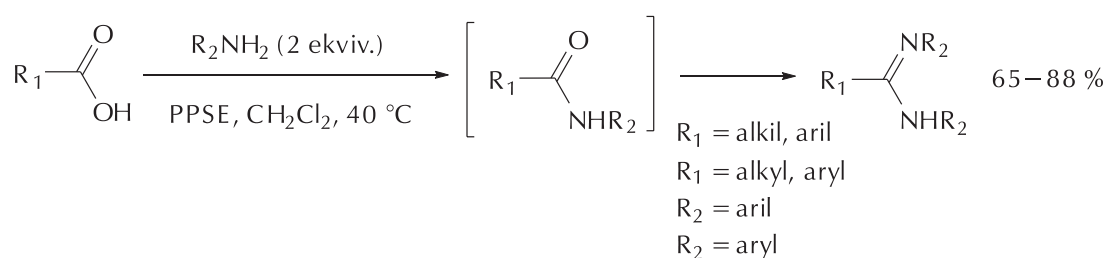
Sinteza amidina iz nitrila i tioimidata¹¹

Sinteza amidina iz nitrila ovisi o fizikalno-kemijskim karakteristikama nitrila, definiranim ponajprije funkcijskim skupinama na nitrilu (elektron donorske ili akceptorske skupine) i steričkim ograničenjima oko nitrilne skupine. Općenito, inaktivni nitrili se aktiviraju prevođenjem u imidatne soli (Pinnerova reakcija) ili se aktiviraju Lewisovim kiselinama kao što su AlCl_3 , ZnCl_2 , aluminijevim amidima, te

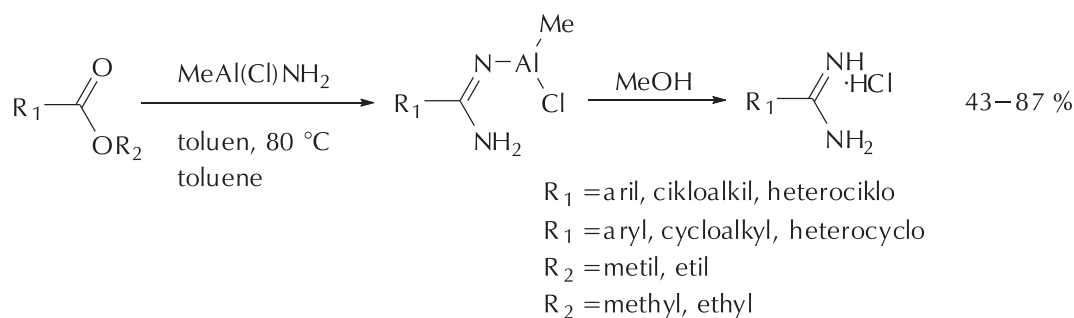
bakrovim kloridom. Za razliku od inaktivnih, aktivirani nitrili, koji posjeduju skupine koje odvlače elektrone, mogu izravnim reakcijama s aminima dati odgovarajuće amidine.

Pinnerova sinteza je najčešće primjenjivana metoda za dobivanje amidina (shema 18). Eksperimentalno je nađeno da aromatski amini daju amidine u dobrim iskorištenjima, ali tijekom reakcije s bazičnijim, alifatskim aminima prvi korak može biti reverzibilan, čime se dobiva ishodišni nitril.^{3a,10a}

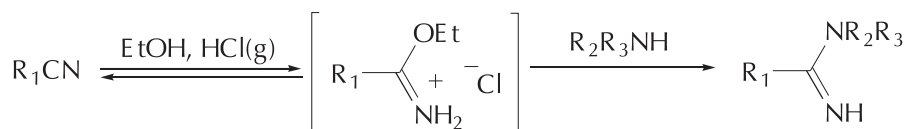
Nadalje, alkilkloroaluminijevi amidi su korisni reagensi u prevođenju nitrila u amidine pod blagim uvjetima (shema 19).^{11a} Alkil, benzil i aril amidini pripremaju se u visokim iskorištenjima iz odabranih nitrila, dok se mono- i disupstituirani amidini dobivaju adicijom odgovarajućih *N*-supstituiranih metilkloroaluminijevih amida.^{11b}



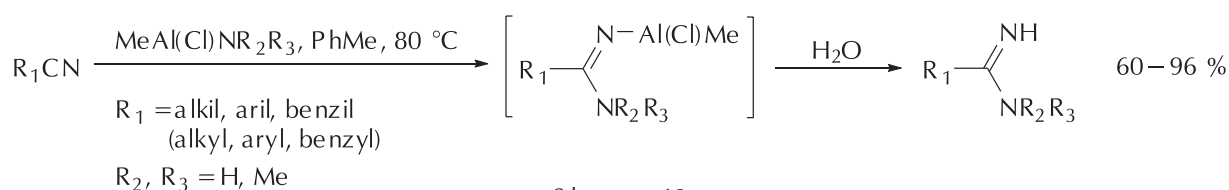
S h e m a 16
S c h e m e 16



S h e m a 17
S c h e m e 17



S h e m a 18
S c h e m e 18



S h e m a 19
S c h e m e 19

Jedna od metoda pripreme amidina je aktivacija nitrila bakrovim(I) kloridom. Bakrov klorid inducira adiciju različitih amina na nitrile, pri čemu se priređuju odgovarajući amidini u odličnim iskorištenjima (shema 20).^{10a,11c}

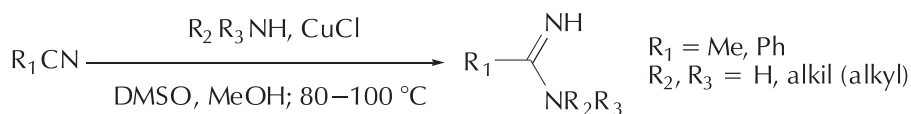
Ovo je općenita i blaga sintetska metoda kojom se pripravljaju amidini iz nitrila i različitih amina. Ovdje treba naglasiti da reakcija s aromatskim aminima, kao što je anilin, zbog njihove niske nukleofilnosti ne daje očekivani produkt. I dok se aciklički amidini priređuju s iskorištenjima 75 – 100 %, ciklički amidini se priređuju u iskorištenju 40 – 60 %.

Paladijem katalizirana hidrogenoliza amidoksima u sustavu octena kiselina/anhidrid octene kiseline još je jedan od načina pripreme amidina (shema 21).^{11d,e} Prednost je ove

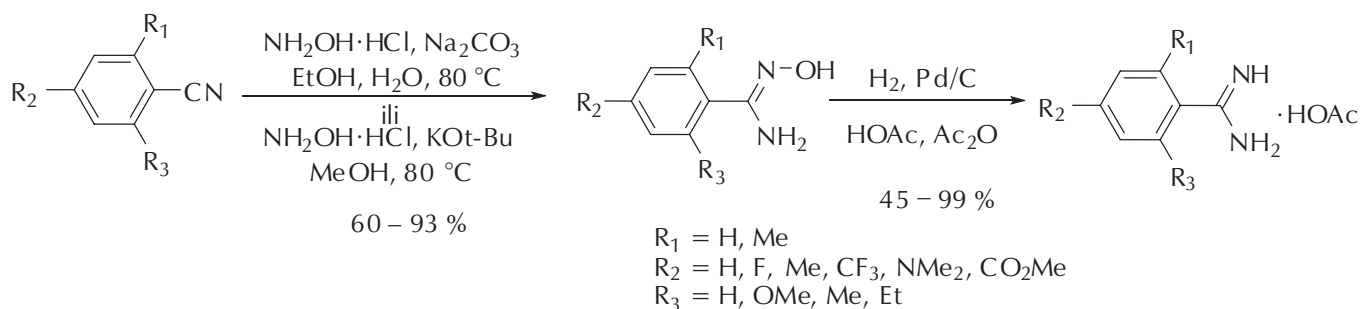
metode u tome što je provediva na sterički ograničenim nitrilima i u pravilu ide u dobrim iskorištenjima. Amidoksimi su sintetski intermedijari za brojne heterocikličke sustave i ključan su intermedijar u sintezi amidina. Uz to, ta funkcijska skupina danas se ispituje kao prolijek za amidine.

Još jedna od reakcija pripreme amidina temelji se na formiranju tioimidata reakcijom nitrila s tiofenolom u dietileteru u atmosferi bromovodika (shema 22). Reakcija se u pravilu provodi u visokim iskorištenjem i u relativno kratkom vremenu i provediva je uz prisutnost mnogih funkcijskih skupina.^{10a}

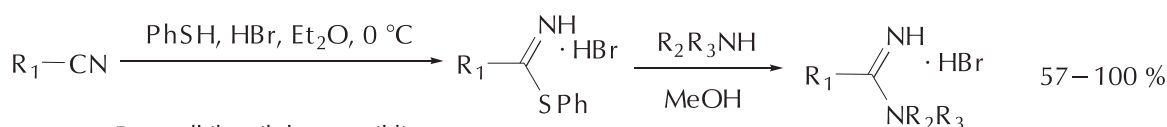
Kao reagens za aktivaciju nitrila njihovim prevođenjem u odgovarajuće tioimidatne soli upotrebljava se *N*-acetilcistein (shema 23).^{10a,11f} Prednost ovoga reagensa je u tome što



S h e m a 20
S c h e m e 20

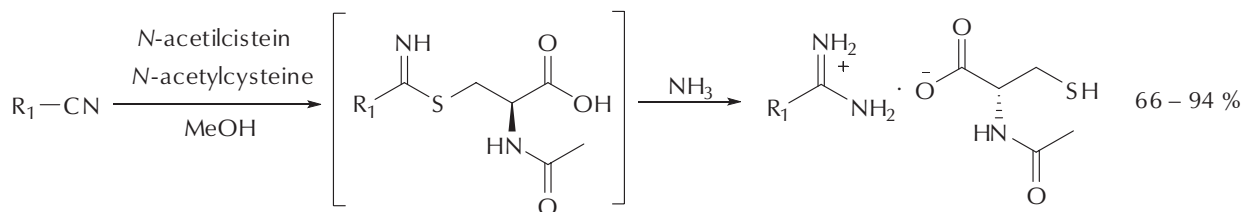


S h e m a 21
S c h e m e 21

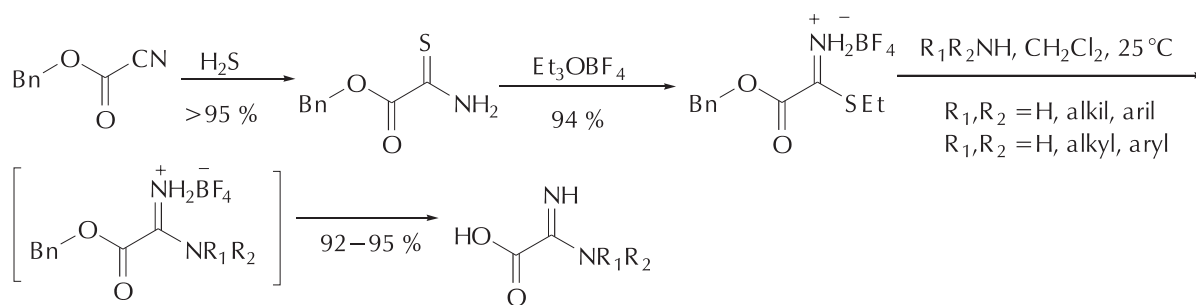


R₁ = alkil, aril, heterocikli
R₁ = alkyl, aryl, heterocycles
R₂, R₃ = H, alkil, aril, 3-piridil, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CO₂H itd.
R₂, R₃ = H, alkyl, aryl, 3-pyridyl, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CO₂H etc.

S h e m a 22
S c h e m e 22



S h e m a 23
S c h e m e 23



Schema 24
Scheme 24

se reakcije izvode u blagim uvjetima, provedive su na sterički ometanim nitrilima i u prisutnosti mnogih funkcijskih skupina. Uz to, *N*-acetilcistein nije toksičan katalizator, koji se nakon provedene reakcije regenerira.¹¹⁸

Sljedeći način aktivacije nitrila je njihovo prevođenje u odgovarajuće tioamide koji u reakciji s trietiloksonijevim tetrafluorboratom uz adiciju amina rezultiraju nastajanjem amidinskih soli. Na shemi 24 prikazana je priprava derivata amidinometanske kiseline navedenom metodom.

Zaključak

Posljednjih godina diarilamidini su jedna od najispitivanijih klasa organskih spojeva ponajprije zbog njihove potencijalne farmakološke uporabe. Biološka aktivnost spojeva, kao posljedica njihova vezivanja u mali utor DNA, ovisi o geometriji molekula i relativno male promjene u geometriji imaju velik utjecaj na način vezivanja i biološku aktivnost priređenih spojeva. Brojni do danas priređeni spojevi iz klase diarilamidina razlikuju se prema kemijskoj strukturi, ali svi oni su građeni od tri dijela: prenosnice, građevnih jedinica i amidinskih skupina. U ovome preglednom radu prikazane su najčešće primjenjivane metode pripreme pojedinih strukturnih elemenata kao i odabrane sinteze do danas pripremljenih spojeva. Potreba za visoko selektivnim spojevima iz klase diarilamidina osim ostalog kao posljedicu je imala daljnji razvoj postojećih kemijskih reakcija, ponajviše razvojem katalizatora radi pripreme biološki aktivnih spojeva u kraćim vremenima i visokim iskorištenjima.

Popis kratica

List of abbreviations

DNA	– deoksiribonukleinska kiselina – deoxyribonucleic acid
DMF	– dimetilformamid – dimethylformamide
DMSO	– dimetil-sulfoksid – dimethyl sulfoxide
PPA	– polifosforna kiselina – polyphosphoric acid
THF	– tetrahidrofuran – tetrahydrofuran

Literatura References

- a) R. R. Tidwell, D. W. Boykin, Dicationic DNA minor groove binders as antimicrobial agents, u *M. Demeunynck, C. Bailly, W. D. Wilson* (ur.), *DNA and RNA binders: From small molecules to drugs*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, vol. 2, pp. 414–460; b) R. R. Tidwell, S. K. Jones, N. A. Naiman, I. C. Berger, W. R. Brake, C. C. Dykstra, J. E. Hall, Activity of dicationally substituted bis-benzimidazoles against experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Antimicrob. Agents Chemother.* **3** (1993) 1713–1716; c) K. Hopkins, W. D. Wilson, B. Bender, D. McCurdy, J. E. Hall, R. R. Tidwell, A. Kumar, M. Bajić, D. W. Boykin, Extended Aromatic Furan Amidino Derivatives as Anti-*Pneumocystis carinii* Agents, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 3872–3878; d) M. Del Poeta, W. A. Schell, C. C. Dykstra, S. Jones, R. R. Tidwell, A. Czarny, M. Bajić, A. Kumar, D. W. Boykin, R. J. Perfect, Structure-in vitro activity relationships of pentamidine analogues and dication-substituted bis-benzimidazoles as new antifungal agents, *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** (1998) 2495–2502.
- a) J. J. Vanden Eynde, A. Mayence, T. L. Huang, M. S. Collins, S. Rebholz, P. D. Walzer, M. T. Cushion, Novel bisbenzamidines as potential drug candidates for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 4545–4548; b) M. Mund, M. A. Ismail, R. Arafa, P. Peixoto, C. J. Collar, Y. Liu, L. Hu, M. H. David-Cordonnier, A. Lansiaux, C. Bailly, D. W. Boykin, W. D. Wilson, Design of DNA minor groove binding diamidines that recognize GC base pair sequences: A dimeric-Hinge interaction motif, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 13732–13743; c) D. W. Boykin, Antimicrobial activity of the DNA minor groove binders furamide and analogs, *J. Braz. Chem. Soc.* **13** (2002) 763–771; d) W. D. Wilson, B. Nguyen, F. A. Tanius, A. Mathis, J. E. Hall, C. E. Stephens, D. W. Boykin, Dications that target the DNA minor groove: Compound design and preparation, DNA interactions, cellular distribution and biological activity, *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **5** (2005) 389–408.
- a) I. Stolić, Sinteza, interakcija s DNA i RNA i protutumorska aktivnost diamidinskih derivata 3,4-etilendioksitiofena, doktorska disertacija, PMF, Zagreb, 2009; b) I. Stolić, K. Mišković, A. Magdaleno, A. M. Silber, I. Piantanida, M. Bajić, Lj. Glavaš-Obrovac, Effect of 3,4-ethylenedioxy-extension of thiophene core on the DNA/RNA binding properties and biological activity of bisbenzimidazole amidines, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 2544–2554; c) M. Kožul, I. Stolić, B. Žinić, M. Bajić, Synthesis of bisbenzamidines derivatives in benzo[c]thiophene series, *Croat. Chem. Acta* **78** (2005) 551–555.
- a) M. Sainsbury, Modern methods of aryl-aryl bond formation, *Tetrahedron* **36** (1980) 3327–3359; b) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions

- and its relevance to the mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 9531–9541.
5. a) M. Moreno-Manas, M. Perez, R. Pleixats, Palladium-catalyzed Suzuki-type self-coupling of arylboronic acids. A mechanistic study, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 2346–2351; b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, A new stereospecific cross-coupling by the palladium catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides, *Tetrahedron Lett.* **36** (1979) 3437–3440; c) D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Lelmini, U. Guzzi, Highly efficient palladium-catalyzed boronic acid coupling reactions in water: scope and limitations, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 7170–7173; d) A. L. Casanuovo, J. C. Calabrese, Palladium-catalyzed alkylations in aqueous media, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4324–4330; e) S. P. Stanforth, Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis, *Tetrahedron* **54** (1998) 263–303.
 6. a) A. L. Casado, P. Espinet, Mechanism of the Stille reaction. 1. The transmetalation step. Coupling of R₁I and R₂SnBu₃ catalyzed by *trans*-[PdR₁(L)₂](R₁=Vinyl, 4-Methoxyphenyl; L=AsPh₃), *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1995) 8978–8985; b) P. Espinet, A. M. Echavarren, The mechanisms of the Stille reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 4704–4734.
 7. a) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of aryl or vinylic triflates with organoboron compounds, *Synlett* (1990) 221–224; b) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases, *Synth. Commun.* **11** (1981) 513–519; c) J. J. Brendle, A. Outlaw, A. Kumar, D. W. Boykin, D. A. Patric, R. R. Tidwell, K. A. Werbovetz, Antileishmanial activities of several classes of aromatic dicationic, *Antimicrob. Agents Chemother.* **46** (2002) 797–807.
 8. a) H. J. Karlsson, P. Lincoln, G. Westman, Synthesis and DNA binding studies of a new asymmetric cyanine dye binding in the minor groove of [poly(dA-dT)]₂, *Bioorg. Med. Chem.* **11** (2003) 1035–1040; b) J. Vinšova, V. Horak, V. Buchta, J. Kautstova, Highly lipophilic benzoxazoles with potential antibacterial activity, *Molecules* **10** (2005) 783–793; c) L. Racane, V. Tralić-Kulenović, S. Kraljević Pavelić, I. Ratkaj, P. Peixoto, R. Nhili, S. Depauw, M. P. Hildebrand, M. H. David-Cordonnier, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, Novel diamidino-substituted derivatives of phenyl benzothiazolyl and dibenzothiazolyl furans and thiophenes: Synthesis, antiproliferative and DNA binding properties, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 2418–2432.
 9. a) P. N. Preston, Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles, *Chem. Rev.* **74** (1974) 279–314; b) G. Neef, U. Eder, G. Sauer, One-step conversions of esters to 2-imidazolines, benzimidazoles, and benzothiazoles by aluminum organic reagents, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2824–2826; c) L. B. Townsend, D. S. Wise, The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles, *Parasitology Today* **6** (1990) 107–112; d) M. A. Weidner-Wells, K. A. Ohemeng, V. N. Nguyen, S. Fraga-Spano, M. J. Macielag, H. M. Werblood, B. D. Foleno, G. C. Webb, J. F. Barrett, D. J. Hlasta, Amidino benzimidazole inhibitors of bacterial two-component systems, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11** (2001) 1545–1548; e) P. L. Beaulieu, B. Haché, E. von Moos, A practical Oxone[®]-mediated, high-throughput, solution-phase synthesis of benzimidazoles from 1,2-phenylenediamines and aldehydes and its application to preparative scale synthesis, *Synthesis* (2003) 1683–1692; f) R. R. Nagawade, D. B. Shinde, BF₃·OEt₂ promoted solvent-free synthesis of benzimidazole derivatives, *Chinese Chem. Lett.* **17** (2006) 453–456; g) J. V. Madhav, B. S. Kuarm, B. Rajitha, Dipyrindine copper chloride as a mild and efficient catalyst for the solid state synthesis of 2-substituted benzimidazoles, *ARKIVOC* (2008) 145–150.
 10. a) M. S. Santos, A. M. R. Bernardino, M. C. Souza, Principais métodos de síntese de amidinas, *Quim. Nova* **29** (2006) 1301–1306; b) H. G. Mandel, A. J. Hill, The conversion of formamides into formamidines, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 3978–3982; c) L. Weintraub, S. R. Oles, M. Kalish, Convenient general synthesis of amidines, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 1679–1681; d) S. Ogata, A. Mochizuki, M. Kakimoto, Y. Imai, Synthesis of amides and amidines by reaction of carboxylic acids and amines in the presence of polyphosphoric acid trimethylsilyl ester (PPSE), *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **59** (1986) 2171–2177; e) M. Kakimoto, S. Ogata, A. Mochizuki, Y. Imai, A novel direct synthesis of amidines from carboxylic acids and amines using polyphosphoric acid trimethylsilyl ester (PPSE) as condensing agent, *Chem. Lett.* (1984) 821–824; f) H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. Niewöhner, D. Schauss, A novel approach to amidines from esters, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 419–421.
 11. a) R. S. Garigipati, An efficient conversion of nitriles to amidines, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1969–1972; b) R. A. Moss, W. Ma, C. Merrer, S. Xue, Conversion of obstinate nitriles to amidines by garigipati's reaction, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 8761–8764; c) G. Roussel, P. Capdevielle, M. Maumy, Copper(I)-induced addition of amines to unactivated nitriles: The first general one-step synthesis of alkyl amidines, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 6395–6398; d) B. D. Jutkins, D. G. Allen, T. A. Cook, B. Evans, T. E. Sardharwala, A versatile synthesis of amidines from nitriles via amidoximes, *Synth. Commun.* **26** (1996) 4351–4367; e) K. Nadrah, M. S. Dolenc, Preparation of amidines by amidoxime reduction with potassium formate, *Synlett*, 2007, pp. 1257–1258; f) U. E. W. Lange, B. Schäfer, D. Baucke, E. Buschmann, H. Mack, A New mild method for the synthesis of amidines, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 7067–7071; g) Y. Nii, K. Okano, S. Kobayashi, M. Ohno, Synthesis of amidinoformic acids using benzyl cyanofornate as a synthon, *Tetrahedron Lett.* **27** (1979) 2517–2520.

SUMMARY

Synthesis of Diarylamidines

I. Stolić and M. Bajić

Diarylamidines is a class of compounds of different chemical structure, whose mechanism of action is based on their noncovalent interactions with the minor groove of DNA. The numerous chemical syntheses carried out during the preparation of diarylamidines have led to the development of new synthetic methods and the preparation of new reagents and catalysts. This article summarizes the most used synthetic methods for preparation of diarylamidines.

Department of Chemistry and Biochemistry,
Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb,
Heinzlova 55, 10 000 Zagreb, Croatia

Received September 23, 2010
Accepted March 7, 2011