

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 76, № 1-2, 2023 Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2023.76.1-2-55

**4-ИМИДАЗОЛОНЫ: НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ
КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ**

В.О. ТОПУЗЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук, Республики Армения,
Институт органической химии им. Мнджояна
пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
E-mail: vtop@web.am

Поступило: 15.12.22

В обзоре обсуждаются литературные данные о новом методе синтеза 4-имидазолонов, предложенном в 2004 г., в котором в качестве дегидратирующих агентов использовались кремнийорганические соединения, такие как диметилдихлорсилан, триметилдихлорсилан, гексаметилдисилазан и бис-триметилсилилацетамид. Показана их пригодность для синтеза как 2,5-дизамещенных, так и 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов. Описана возможность проведения многостадийных синтезов с участием этих агентов в одном реакторе. Также приводятся данные о побочных эффектах этого метода.

Библ. ссылок 42, рис. 2, схем 21, табл.4.

Ключевые слова: (4*H*)-имидазол-4-оны, синтез, триметилхлорсилан, 1,1,1,3,3-гексаметилдисилазан, бис-триметилсилилацетамид, дихлордиметилсилан.

Имидазолы - пятичленные гетероциклические соединения, которые в цикле содержат два атома азота и карбонильную группу. В зависимости от местоположения карбонильной группы в цикле различают два изомера - (2*H*)-имидазол-2-он (**1**) и (4*H*)-имидазолон-4-он (**2**) (рис.1).



Рис 1. Изомеры имидазолонов

(4*H*)-Имидазол-4-оны встречаются в виде 5-замещенных, C2-замещенных и N³⁻ замещенных аналогов.

Структурные аналоги (4*H*)-имидазол-4-онов встречаются в различных природных объектах (рис. 2). Как природные, так и синтетические аналоги 4-имидазолонов проявляют широкий спектр биологической активности [1]. Кроме того, многие представители 5-арилиден-4-имидазолонов представляют интерес как флуоресцентные соединения [2]. На сегодняшний день разработаны различные стратегии синтеза 4-имидазолонов. Одним из наиболее часто употребляемых методов является метод, основанный на применении ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов (схема 1).

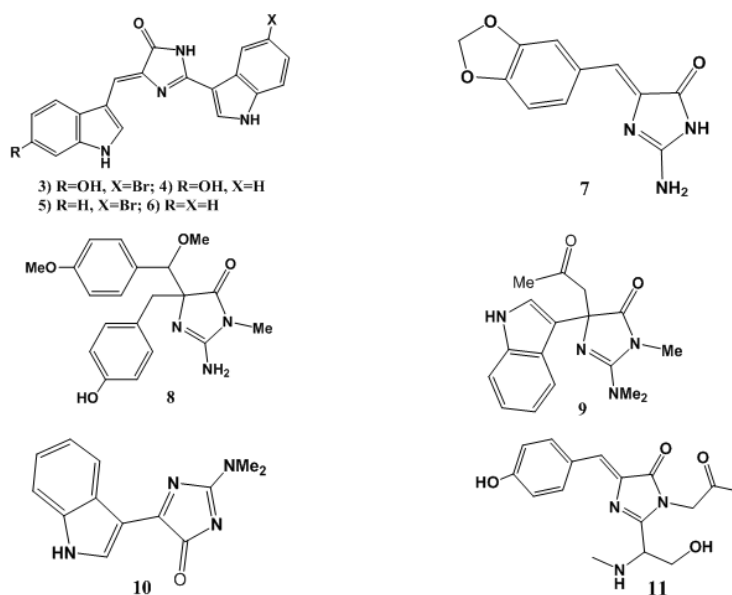


Рис. 2. 4-Арилиден-5-имидазолы природного происхождения: ропаладины A-D (3-6) [3], лейцетамин B (7) [4], калкаридин A (8) [5], 2-(диметиламино)-5-(1*H*-индол-3-ил)-3-метил-5-(2-оксопропил)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (9A) [6], 3-индолил-имидазол-4-он (9B) [7], хромофор зеленого флуоресцентного белка (9C) [8].

Суть метода заключается в дегидратации полученного из оксазолона **10** амида N-ацил- α,β -дегидроаминокислоты (**11**) (схема 1, пути А,В) или осуществлением двух стадий: конденсации (путь А) и дегидратации (путь В) «в одной колбе» (схема 1, путь С).

В литературе имеются разнообразные модификации этого метода, основанные на применении различных дегидратирующих агентов, в частности, среди них важную роль сыграли также некоторые кремнеорганические соединения. Настоящий обзор посвящен методу синтеза 4-имидазолонов с применением кремнеорганических реагентов.

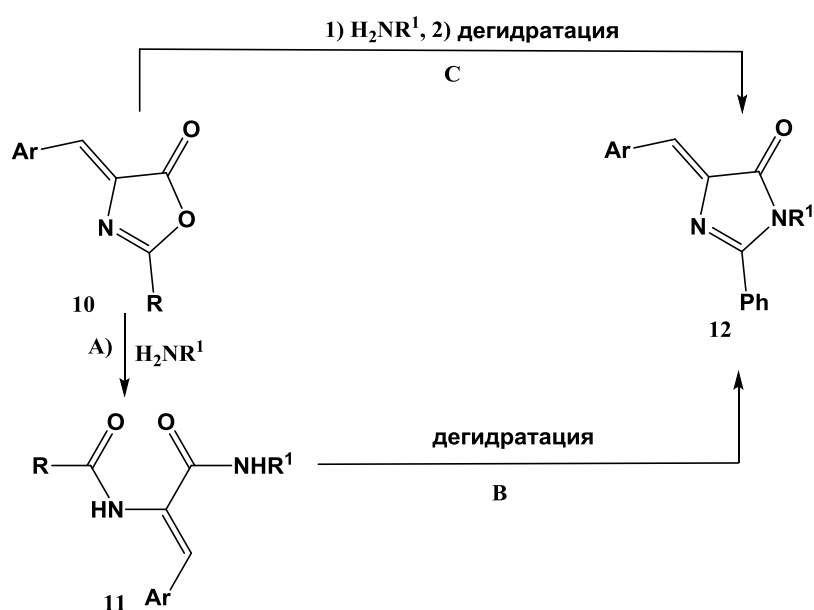


Схема 1.

История исследований реакции ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов и амидов α,β -дегидроаминокислот с силилирующими агентами начинается с 2003 г., когда в двух лабораториях - Армении (Институт тонкой органической химии НАН РА) и Японии (Sagami Chemical Research Center Japan) независимо друг от друга установили образование (4*H*)-имидазол-4-она при взаимодействии силилирующих агентов с производными N-замещенных α,β -дегидроаминокислот /9,10/.

Интересно, что в обоих случаях образование имидазолона обнаружено в ходе синтеза других целевых продуктов. По данным /9/, при удалении Вос-защитной группы из амида N-бензоил- α,β -дегидроаминокислоты **13** с помощью триметилсилилового эфира трифторсульфо-

кислоты (TMSOTf) получен продукт дегидратации - 4-имидазолон **14** (схема 2).

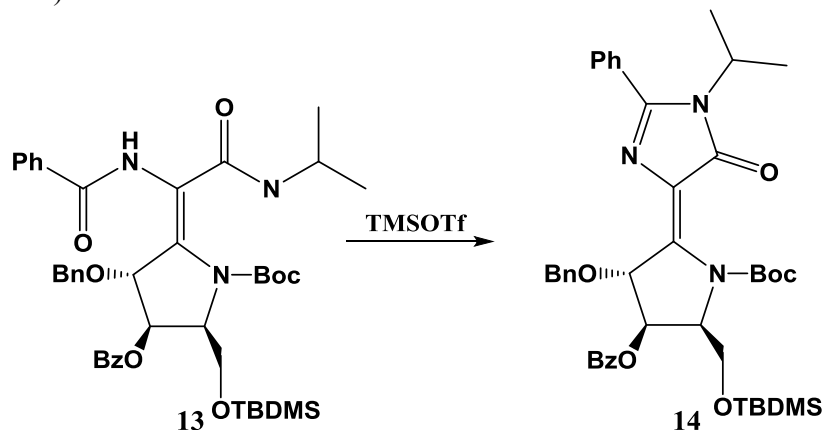


Схема 2.

При этом процесс дегидратации протекает при комнатной температуре в среде 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина с выходом 68%.

Автором работы [10] установлено, что при синтезе метилового эфира N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-*n*-аминобензойной кислоты взаимодействием N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-*n*-аминобензойной кислоты (**15**) с 10 эквивалентами триметилхлор-силана (TMXC) при комнатной температуре в течение 24 ч получена смесь, состоящая из вышеуказанного эфира **16** и метилового эфира (Z)-4-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (**17**) в соотношении 1 : 1,6 соответственно (схема 3).

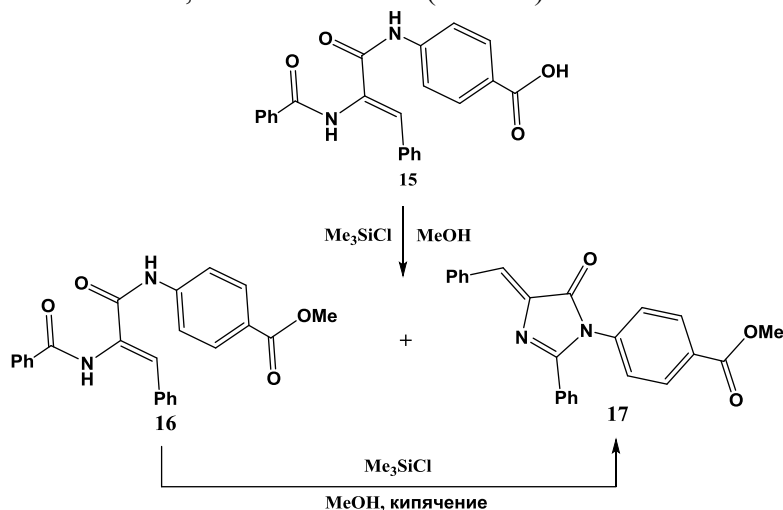


Схема 3.

В работе [10] отмечается, что при проведении этой реакции в условиях кипячения реакционной смеси продукт **17** получается с выходом 54%. Иначе говоря, в случае взаимодействия пептида **17** с избытком ТМХС в метаноле протекают две реакции: а) этерификация карбоксильной группы и б) дегидратация α,β -дегидроаминокислотного остатка пептида.

Другая двухстадийная реакция описана в работе [11] (схема 4). В этом случае показано, что взаимодействие 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона (**18**) с ариламинами (**19**) в присутствии ТМХС (схема 4, путь А) приводит к образованию 1-арил-4-бензилиден-5-имидазолон (**20**). Очевидно, что процесс в этом случае является двухстадийной тандемной реакцией, протекающей через образование ариламида α,β -дегидрофенилаланина (**21** схема 4, путь В) с последующей дегидратацией с помощью ТМХС (схема 4, путь С). В пользу такого предположения свидетельствует факт синтеза 4-имидазолонов **20** из амидов **21** с помощью ТМХС [11]. Там же отмечается, что метод синтеза 4-имидазолонов по пути А по выходам конечных продуктов уступает методу С. По данным [11], выход 1,2-дифенил-4-бензилиден-5-имидазольона (**20** R=H), синтезированного по методу А, в течение одного часа составляет 64%, тогда как в работе [12] тот же 4-имидазольон **20** (R=H) был синтезирован с выходом 60%, реакцией оксазольона **18** с анилином (**19** R=H) в присутствии ацетата натрия в течение 6 часов.

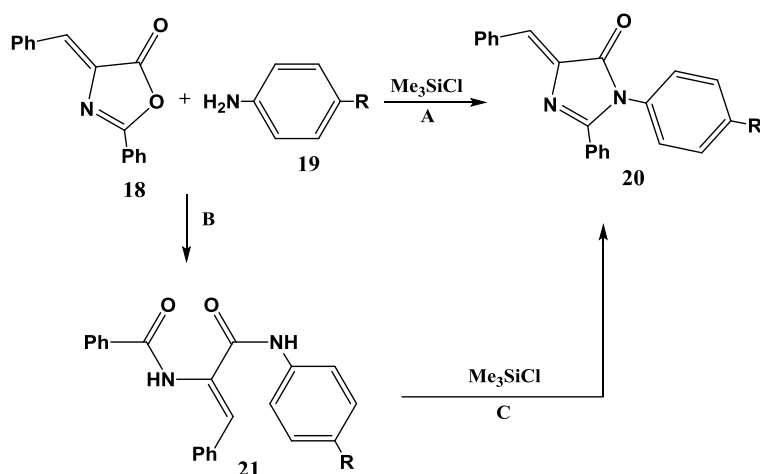


Схема 4.

Попытки синтеза 2,5-дизамещенного 4-имидазольона дегидратацией N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**22**) с применением ТМХС в ДМФА (кипение 1 ч, схема 5) привели к образованию смеси, состоящей из 2-фенил-5-бензилиден-4-имидазольона (**23**) и 2-фенил-4-бен-

зилиден-5(4*H*)-оксазолон (18) в соотношении 5,3 : 4,7 соответственно /13,14/.

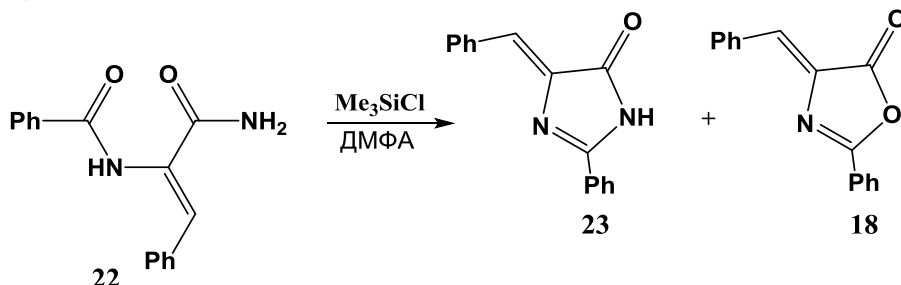


Схема 5.

При проведении той же реакции в ацетонитриле в течение 1 ч наблюдается образование только оксазолон 18 с выходом 16%.

Начиная с 2004 г. из силилирующих реагентов при синтезе (4*H*)-имидазол-4-онов применялся также 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС). Взаимодействие ГМДС с ненасыщенными 5(4*H*)-оксазолонами (24) в зависимости от условия проведения реакции приводит к образованию различных продуктов (схема 6). В случае проведения реакции в этилацетате, ацетонитриле или диметилформамиде при комнатной температуре получались первичные амиды *N*-замещенных α,β -дегидроаминокислот (25). В случае же кипячения в диметилформамиде реакция завершается с образованием 2,4-дизамещенных 5-имидазолонов (26) [14-20]. В последнем случае ГМДС играет роль как донора аммиака, так и дегидратирующего агента.

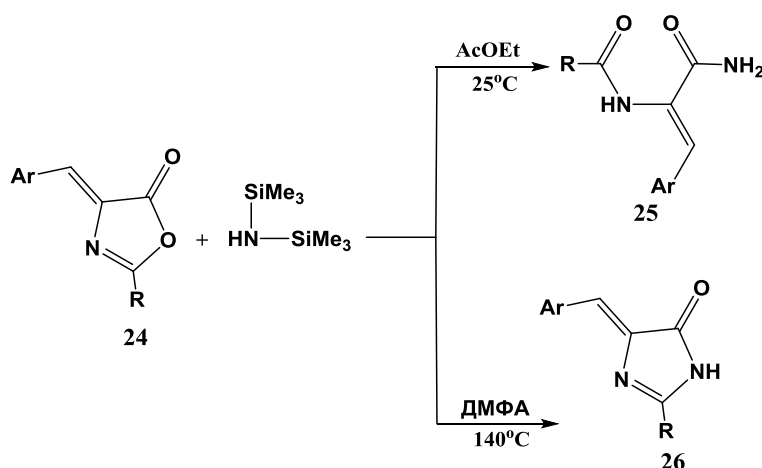
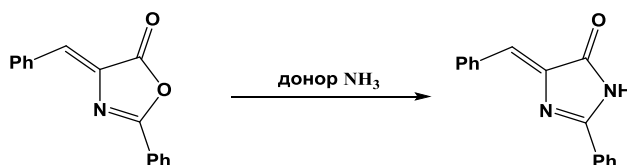


Схема 6.

При сопоставлении данных некоторых методов синтеза 2,5-дизамещенных 4-имидазолонов (табл.1), легко убедиться в преимуществе применения ГМДС для синтеза этих веществ.

Таблица 1

Условия реакции и выходы 2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолона при применении различных доноров аммиака.



№	NH_3 - донор	Условия реакции	Выход, %	Литература
1	NH_3	K_2CO_3 , EtOH	69	20
2	$\text{CH}_3\text{COONH}_4$	AcOH, кипячение, 4 ч	69	21
3	$\text{CH}_3\text{COONH}_4$	C_6H_6 , кипячение, 10 ч	74	22
4	NH_2CONH_2	160-170 °C, 0,5 ч	81	23
5	NH_2CSNH_2	160-170 °C, 0,5 ч	-	23
6	NH_2CONH_2	Этиленгликоль, МВ облучение 300W, 150 °C, 5 мин	87	24
7	NH_2CONH_2	DMCO, DBU или K_2CO_3 , 1,5-2 ч	92	25
8	$\text{NH}(\text{SiMe}_3)_2$	DMФА, т.к., 24 ч	7	15
9	$\text{NH}(\text{SiMe}_3)_2$	DMФА, кипячение, 0,5 ч	91	19

Исследована возможность применения ГМДС для синтеза 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов. В работе [26] в качестве модельной выбрана реакция анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**27**) с ГМДС (схема 7) в различных растворителях, соотношении реагентов и времени проведения реакции. Полученные данные (табл.2) свидетельствуют о том, что наилучший результат (98%) получен при проведении реакции в ДМФА в течение 15 мин при соотношении соединения **27** и ГМДС 1:3 (табл. 2, оп. 3). Данные табл. 2 свидетельствуют также, что существенное влияние на процесс дегидратации имеет температура проведения реакции.

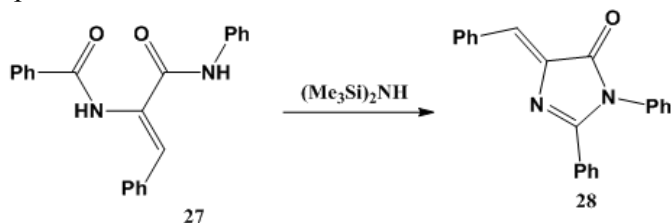


Схема 7.

Таблица 2

Зависимость выхода 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолон (28) от соотношения анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (27) и ГМДС, растворителя и времени проведения реакции [26].

Опыт №	Соотношение реагентов		Растворитель			Время, мин.	Выход, %, 28
	Соед. 27	ГМДС	Название	ϵ^*	Т.кип., °C		
1	1	2	МДФА	36,7	155	15	90
2	1	3	МДФА	36,7	155	15	98
3	1	3	МДФА	36,7	155	60	100
4	1	3	ацетонитрил	37,5	82	60	32
5	1	3	этилацетат	6,0	77	60	0
6	1	3	хлороформ	4,8	61	60	0
7	1	3	Бензол	2,3	68	60	0
8	1	3	диоксан	2,2	101	60	0

* ϵ – диэлектрическая проницаемость.

Это предположение было подтверждено в работе [27], где была исследована реакция дегидратации бензиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (29) (схема 8).

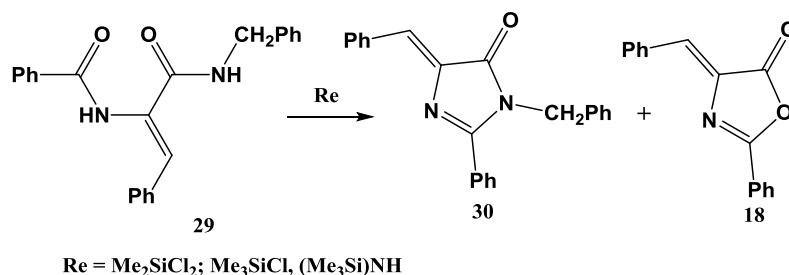
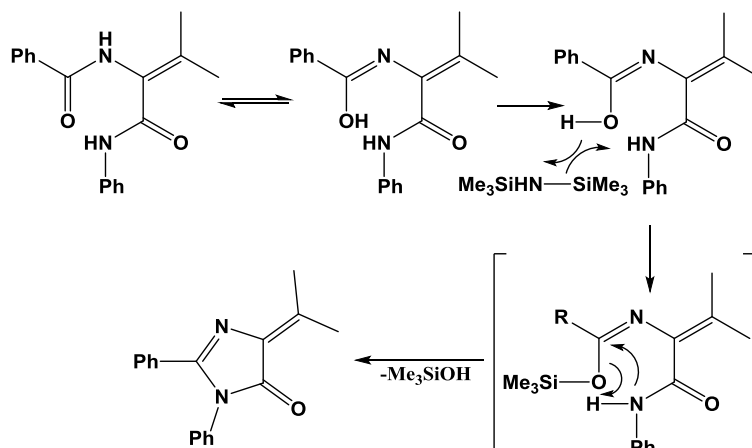


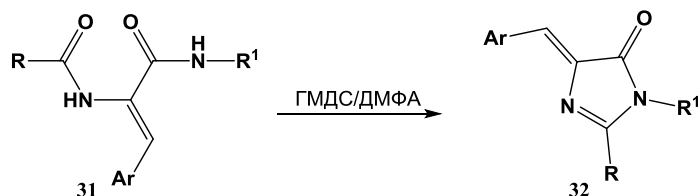
Схема 8.

При этом изменялись силилирующий агент (дихлордиметилсилан (ДХДМС), ТМХС и ГМДС), растворитель (формамид, диметилформамид, ацетамид, диметилацетамид, ацетонитрил, диоксан, пиридин), а также некоторые добавки (триэтиламин, имидазол, N-метилморфолин). Согласно данным [27], при применении хлорсодержащих силанов (ДХДМС и ТМХС) реакция образования 4-имидазолон **30** сопровождается образованием ненасыщенного оксазолон **18** (схема 8), количество которого уменьшается при применении триэтиламина или N-метилморфолина в качестве добавки. Отмечается [27], что хорошие выходы 4-имидазолон **30** (84%) получены при соотношении бензиламида **29** / ГМДС 1:3 в ДМФА и кипячении в течение 15 мин.

Предполагается [26], что реакция дегидратации амида N-замещенной α,β -аминокислоты в присутствии ГМДС протекает по следующей схеме:



Взаимодействием алкил-, арил- или гетериламинов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**31**) с 2 или 3 эквивалентами ГМДС [26, 28-30] были синтезированы 3-алкил-, арил- и 3-гетерил-2,5-тризамещенные 4-имидазолы (**32**), схема 9:



$R = C_6H_5$, $t-C_4H_9C_6H_4$, $2-BrC_6H_4$, $3-BrC_6H_4$, $2-ClC_6H_4$, $2-MeOC_6H_4$,
 $4-MeOC_6H_4$, $2,4-Cl_2C_6H_3$, $4-i-C_4H_9OC_6H_4$, $3-O_2NC_6H_4$,

$Ar = C_6H_5$, C_6H_4OMe-4 , $C_6H_3O_2CH_2-3,4$, $C_6H_4NO_2-3$, C_6H_4Cl-4 ,
 $4-MeC_6H_4SO_2OC_6H_4$.

$R^1 = HN(CH_2)_2OH$, $NN(CH_2)_3OH$, $CH_2C_6H_5$, C_6H_5 , $C_6H_4COOH-3$, $C_6H_4COOH-4$,
 $C_6H_4COOEt-4$, $C_6H_4CONHCH_2COOH-4$, **2-тиазолил**.

Схема 9.

Синтез проводился в условиях кипячения реакционной смеси в ДМФА. При этом выходы 4-имидазолонов **32** колебались в интервале 60-90%.

Продукт превращений гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**33**) зависит от условий проведения реакции (схема 10). Так при нагревании гидразидов **33** в этаноле получают пиразолидин-

3-оны **34** [31], тогда как в присутствии щелочи образуются триазины **35** с выходом 54-93% [32].

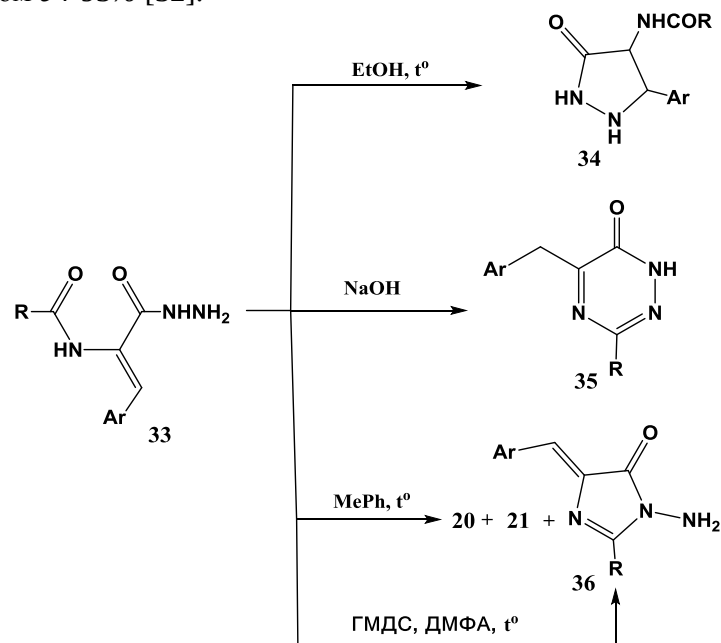


Схема 10.

Гидразид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**33** R = Ar = C₆H₅) в кипящем толуоле приводит к образованию смеси состоящей из соединений **34** (R = Ar = C₆H₅) и **35** (R = Ar = C₆H₅), а также 3-амино-5-бензилиден-4-имидазолон (**36**) с выходом 11% [33]. По данным [34] взаимодействие гидразидов **33** с ГМДС в ДМФА при кипячении реакционной смеси приводит к образованию 4-имидазолонов **36** с выходом 70-90%.

Реакцией арилиденгидразидов **37** с тремя эквивалентами ГМДС кипячением 15-30 мин в ДМФА [35] получены арилиден 3-амино-4-имидазолон **38** с выходами 71—96% (схема 11).

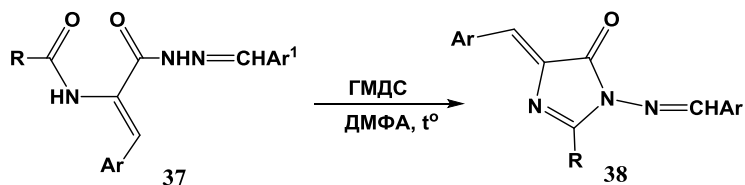


Схема 11.

С применением до шестикратного эквимолярного избытка ГМДС и кипячением 30-50 мин в ДМФА бис-амиды **39** с хорошими выходами

(55-91%) подверглись дегидратации с образованием бис-4-имидазонов **40** [26,29, 36] (схема 12).

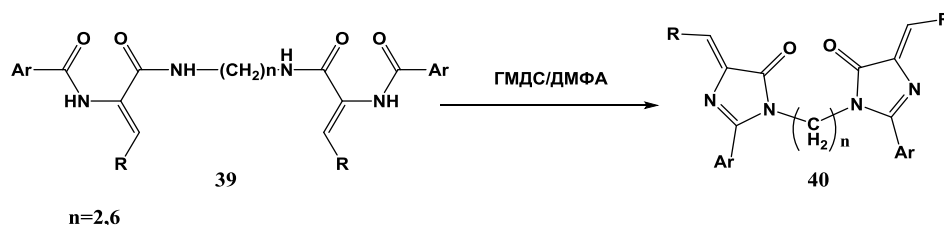


Схема 12.

С целью разработки метода синтеза 4-имидазонов, содержащих в 3-положении тиазоловый остаток, в условиях МВО исследована реакция циклизации 2-(N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил)аминотиазола (**41**) в присутствии различных дегидратирующих агентов (DHR, схема 13) [37,38].

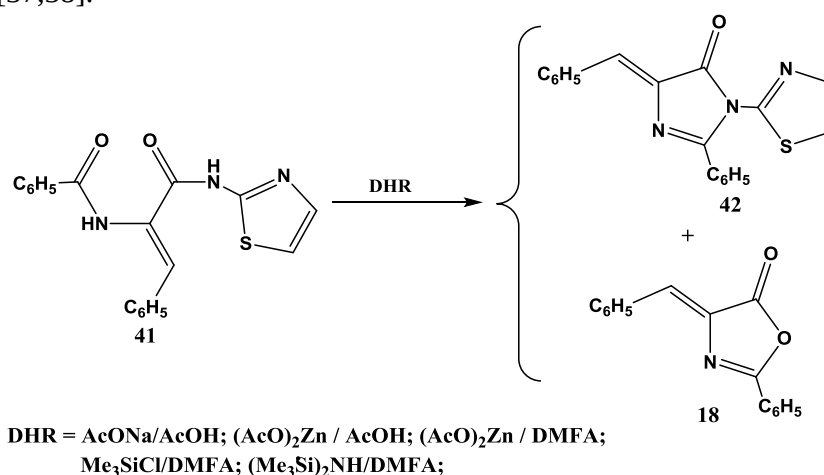


Схема 13.

В качестве последних применялись ацетат натрия, ацетат цинка, ТМХС, смесь ТМХС с триэтиламино и ГМДС. Синтез 1-(2-тиазолил)-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазола (**42**) осуществлен двумя путями – нагреванием или микроволновым облучением реакционной смеси в среде уксусной кислоты или в ДМФА (табл.3) [36].

При облучении раствора амида **41** в уксусной кислоте при 120 Вт через 3 мин в реакционной смеси, по данным ТСХ, обнаруживается 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (**18**) (оп. / опыт 1), доля которого возрастает по ходу дальнейшего облучения (оп. 2). Аналогичная

картина наблюдается при синтезе целевого 4-имидазолонa **42** с применением ацетата натрия в среде уксусной кислоты с помощью микроволнового облучения (120 Вт, 5 мин – таб. 3 оп. 3). Увеличение времени облучения приводит к появлению в реакционной смеси целевого имидазолонa **42** наряду с исходным амидом **41** и оксазолонem **18** (оп. 4). Применение ацетата цинка в среде уксусной кислоты в условиях МВО также приводит к азлактонизации амида **42** (оп. 6). Однако,

Таблица 3

Зависимость образования продуктов реакции циклизации амида **42 от условий проведения реакции, природы растворителя и дегидратирующего агента**

Оп.	Дегидрати- рующий агент	Растворитель	Условия реакции			Выход 42, %	Выход 18, %
			Кипячени <i>e</i> (<i>ч</i>)	МВО			
				<i>Вт</i>	<i>мин</i>		
1	-	AcOH	-	120	3	0	Следы *
2	-	AcOH	-	120	13	0	+*** ^{а)}
3	-	AcOH	-	120	20	0	+*** ^{б)}
4	AcONa	AcOH	-	120	5	0	+**
5	AcONa	AcOH	-	120	7,5	***	
6	(AcO) ₂ Zn	AcOH	-	120	5	0	+**
7	(AcO) ₂ Zn	ДМФА	-	120	5	0	0
8	Me ₃ SiCl	ДМФА	1	-		***	
9	Me ₃ SiCl	ДМФА	-	120	5	***	
10	Me ₃ SiCl	Ацетонитрил	14	-		0	+**
11	(Me ₃ Si) ₂ NH	ДМФА	1	-		53,9	-
12	(Me ₃ Si) ₂ NH	ДМФА	-	90	5	38,7	0
13	(Me ₃ Si) ₂ NH	ДМФА	-	90	7	47,8	0
14	(Me ₃ Si) ₂ NH	ДМФА	-	90	15	57,5	0
15	(Me ₃ Si) ₂ NH	ДМФА	-	120	2	36,8	-
16	(Me ₃ Si) ₂ NH	ДМФА	-	120	5	56,5	-

* Определен методом ТСХ.

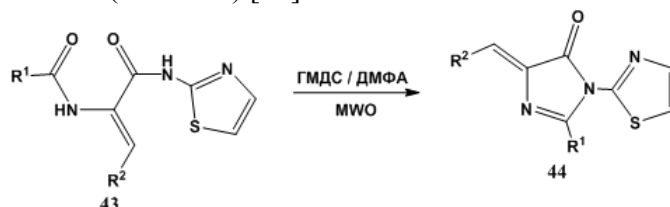
** Определен методом ТСХ и наличием в ИК спектре смеси полосы поглощения при 1785 см⁻¹, характерной для ненасыщенных оксазолонов: а) соотношение пиков поглощения амида и оксазолона 7:1; б) соотношение пиков поглощения амида и оксазолона 2:1.

*** По данным ТСХ (Silufol UV-254, элюент бензол-метанол 10:1) смесь содержит исходный амид **41** (R_f 0,48), целевой имидазолон **42** (R_f 0,80) и ненасыщенный оксазолон **18** (R_f 0,88).

замена уксусной кислоты на ДМФА не приводит к превращению исходного вещества **42** (оп. 7). При применении в качестве дегидратирующего агента ТМХС в условиях конвекционного нагревания в течение 1 ч наблюдается образование смеси, состоящей из исходного амида **41**, имидазолонa **42** и оксазолона **18** (оп. 8). Аналогичные

результаты получены в условиях МВО (оп. 9). При замене ДМФА на ацетонитрил по данным ТСХ даже в течение 14 ч не наблюдается образования имидазолона **42** (оп. 10). Кипячением смеси тиазолиламида **41** с ГМДС в ДМФА в течение одного часа получен целевой продукт **42** с выходом 53,9% (оп. 11). Тот же продукт с выходом 38,7% получен микроволновым облучением реакционной смеси в ДМФА при 90 Вт в течение 5 мин (оп. 12).

Увеличение времени облучения приводит к повышению выхода целевого продукта **42** (оп. 13 и 14). Увеличение мощности облучения также способствует синтезу имидазолона **42** (оп. 15 и 16). В реакциях с участием ГМДС как при конвекционном нагревании, так и в условиях МВО образования оксазолона **18** не наблюдалось. Синтез 4-имидазолонов **44** осуществлен микроволновым облучением смеси амида **43** с ГМДС при 120 Вт в течение 5 мин, при этом выходы колеблются в пределах 51-91% (схема 14) [36].



$R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-4}$; $4\text{-CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4$

$R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-3}$; $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$; $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-4}$; $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$.

Схема 14.

Сочетание микроволнового облучения и силилирующих реагентов было использовано также для синтеза 3-(диалкиламиноалкил)-2-фенил-4-имидазолонов (**46**) из диалкиламино- алкиламидами N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот (**45**) (схема 15) [37, 38]. На примере 3-диметила-

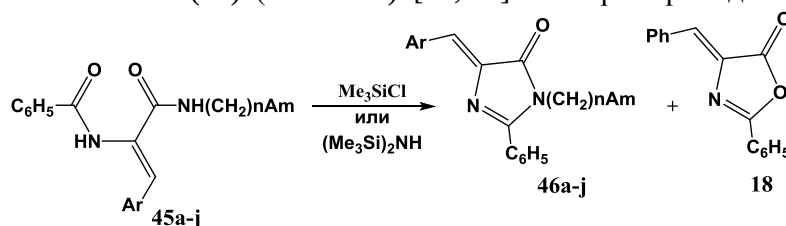


Схема 15.

45a, 46a $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$, $n=2$, $\text{Am}=\text{NMe}_2$; **45b, 46b** $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$, $n=2$, $\text{Am}=\text{NEt}_2$; **45c, 46c** $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$, $n=2$, $\text{Am}=\text{пиррол}$; **45d, 46d** $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$, $n=2$, $\text{Am}=\text{морфолин}$; **45e, 46e** $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$, $n=3$, $\text{Am}=\text{NMe}_2$; **45f, 46f** $\text{Ar}=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $n=2$, $\text{Am}=\text{NMe}_2$; **45g, 46g** $\text{Ar}=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $n=3$, $\text{Am}=\text{NMe}_2$; **45h, 46h** $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $n=2$, $\text{Am}=\text{NMe}_2$; **45i, 46i** $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $n=2$, $\text{Am}=\text{NEt}_2$; **45j, 46j** $\text{Ar}=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $n=3$, $\text{Am}=\text{NMe}_2$.

миноэтил-2-фенил-5-бензилиден-4-имидазолон (**46a**) установлено, что при кипячения в среде ДМФА смеси соединения **45a** и ТМХС и соотношении реагентов 1:3, уже через 30 мин методом ТСХ наблюдается образование продукта расщепления амидной связи – 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (**18**).

Через 2ч целевой продукт – 3-(2-диметиламиноэтил)-2-фенил-4-бензилиден-4-имидазолон **46a** получен с выходом 45,9% (табл. 4, оп. 1). Образование оксазолон **18**, очевидно, сопровождается выделением хлористого водорода. В этой связи синтез **46a** осуществлен при соотношении реагентов **45a** и ТМХС 1:1,2, соответственно. При этом ожидалось, что выделившийся в результате силилирования соединения **45a** хлористый водород, в основном, будет связываться с третичной аминогруппой аминоксида **45a**. В результате проведенного исследования оказалось, что реакция в течение 30 мин приводит к образованию целевого продукта **46a** с выходом 22% (оп. 2) и образования оксазолон **18** не наблюдается.

Таблица 4

Зависимость выходов 1-диметиламиноэтил-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**48a**) от условий проведения синтеза [38].

Оп.	Условия реакции					Выход соединения 46, %
	Дегидратирующий агент		Конвекционное нагревание (ч)	Микроволн. облучение		
	ТМХС	ГМДС		Вт	мин	
1	+	*	2	-	-	45,9*
2	+	**	0,5	-	-	22,9
3	+	**	1	-	-	45,8
4	+	**	2	-	-	62,6
5	+	**	-	120	4	36,5
6	+	**	-	120	7,5	49,6
7	+	**	-	360	2,5	86,2
8	-	+	2	-	-	31,3

*соотношение амида **45a**: ТМХС 1:3, наблюдается образование оксазолон **18**;

** соотношение амида **45a** : ТМХС 1:1,2;

*** соотношение амида **45a** : ГМДС 1:2.

Было установлено[37], что с увеличением времени кипячения реакционной смеси увеличивается выход соединения **46a** (оп. 2 и 3). В условиях МВО при 120 Вт в течение 4 мин целевой продукт **46a** получен с выходом 36% (оп. 5), однако с увеличением времени или мощности облучения получают сравнительно лучшие результаты (опыты

6 и 7). Так, при облучении реакционной смеси мощностью 360 Вт в течение 2,5 мин целевой имидазолон **46a** получен с выходом 86%. Применение же ГМДС в качестве дегидратирующего агента в условиях кипячения реакционной смеси в ДМФА в течение 2 ч приводит к имидазолону **46a** (оп. 8) со сравнительно низким выходом.

Исходя из этого в работе [37] синтез 3-диалкиламиноалкил-2,5-дизамещенных-4-имидазолонов **46a-j** из аминоксидов **45a-j** осуществлялся в среде ДМФА при соотношении амид – ТМХС 1:1,2 как кипячением, так и микроволновым облучением реакционной смеси.

Установлено [37], что применение ГМДС не целесообразно, так как приводит к осмолению реакционной смеси. Сопоставление данных по синтезу целевых 4-имидазолонов **46a-j** с применением ТМХС обоими методами свидетельствует в пользу МВО, при этом процесс ускоряется в среднем в 30 раз.

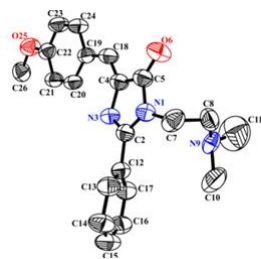


Рис.1. Атомарная структура соединения **46h** [38].

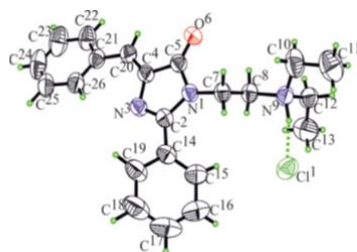


Рис.2. Атомарная структура гидрохлорида **46b** [38].

Как ГМДС, так и ТМХС были применены в реакции дегидратации N-замещенных α,β -дегидродипептидов (**47**) [19,29] (схема 16).

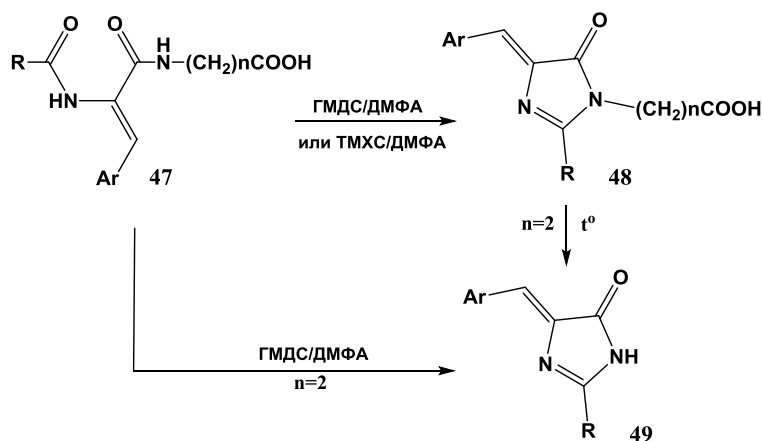


Схема 16.

В работе [19] отмечается, что при дегидратации N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланилглицина **47** ($R=Ar=C_6H_5$, $n=1$) ТМХС-ом в течение 2 ч образуется 4-имидазолон **48** ($R=Ar=C_6H_5$, $n=1$) с выходом 48%. Аналогическая реакция с применением ГМДС в течение 1 ч приводит к целевому 4-имидазолону с выходом 97%. В работах [19, 29] установлено, что кипячение β -аланинсодержащих дипептидов **47** ($n=2$) с ГМДС в ДМФА 3 ч основным продуктом реакции является 2,5-дизамещенный имидазолон **49**. Последний был получен также при нагревании имидазилина **48** с $n=2$ в ДМФА. Исходя из этого авторы [19] предположили, что образование 4-имидазолона **49** из **48** с $n=2$ результат термического расщепления и протекает по схеме 17.

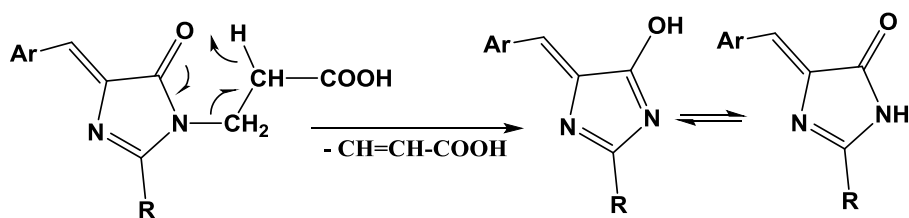


Схема 17.

Взаимодействием соединение **50** с ГМДС в среде ДМФА при кипячении в течении 2 часов [39] с выходом 42% синтезирован 1-(1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-фенил-4[(*Z*)-1-фенилметилен]-4,5-дигидро-1*H*-5-имидазолон (**51**), схема 18. Для сравнения отметим, что кипячение соединения **50** в диоксане в присутствии карбоната калия в течение 15 ч. приводит к образованию смеси: был выделен 4-бензил-3-оксо-4-фенилкарбоксамидо-1,2,3,4-тетрагидро[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирозин (**52**) с выходом 63% и соединение **51** с выходом 21%. Очевидно, что в последнем случае параллельно протекают две реакции: дегидратация и присоединения по Михаелю [38].

Установлено [40], что дегидратация 2-пиперидилметиламида N-бензоил- α,β -дегидро-фенилаланина (**53**) в ДМФА в присутствии ГМДС при кипячении 2,5 часов не приводит к образованию ожидаемого 4-бензилиден-2-фенил-1-(пиперидин-2-илметил)-1*H*-имидазол-5(4*H*)-она (**54**). В этом случае с выходом 79,4% получен бензилиденпиперидо[1,2-*a*]пиразинон **55** (схема 19).

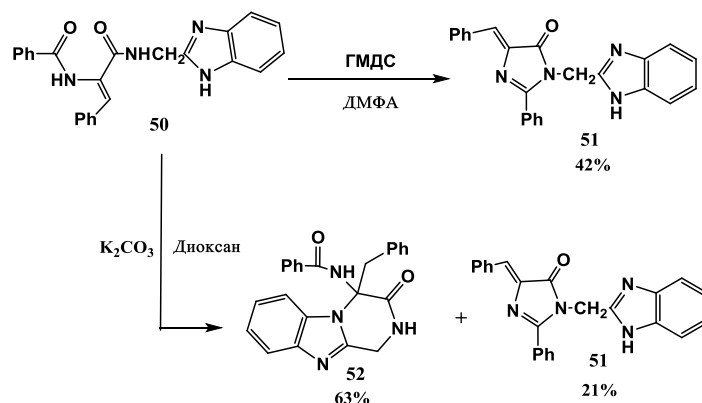


Схема 18.

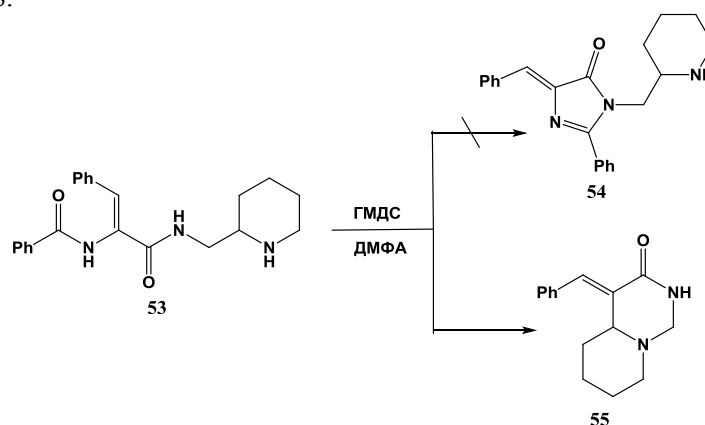


Схема 19.

Очевидно, что в этом случае идет процесс присоединения по Михаэлю, а не по пути реакции дегидратации.

В 2016 г. группой французских и испанских исследователей был проведен одnoreакторный синтез 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов (56), где в качестве дегидратирующего агента применялся бис-триметисилилацетамид (BTMCA), [41], (схема 20).

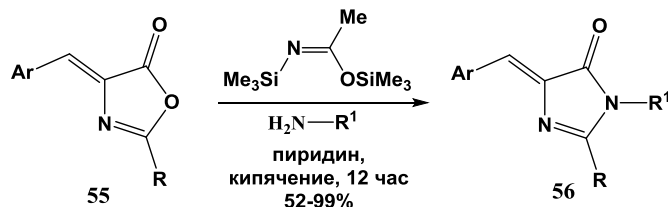


Схема 20.

Синтез осуществлялся добавлением на пиридиновый раствор ненасыщенного 5(4H)-оксазолонa (55) в пиридине первичного амина, после

завершения реакции образования амида N-замещенной α,β -дегидроаминокислоты добавлялся 2 эквивалента БТМСА и смесь кипятилась при 100 °C 12 часов. При этом целевые 4-имидазолонны **56** были получены с высокими выходами (52-99%). Позже в 2019 г. при исследовании различных подходов к синтезу 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов с применением ТМСХ и ГМДС в качестве дегидратирующих агентов [30] (схема 21) установлено, что одnoreакторный синтез (схема 21 путь С) с участием ГМДС тоже приводит к высоким выходам целевых имидазолонов **56**, тогда как при ТМСХ выходы (52-72%) сравнительно низкие.

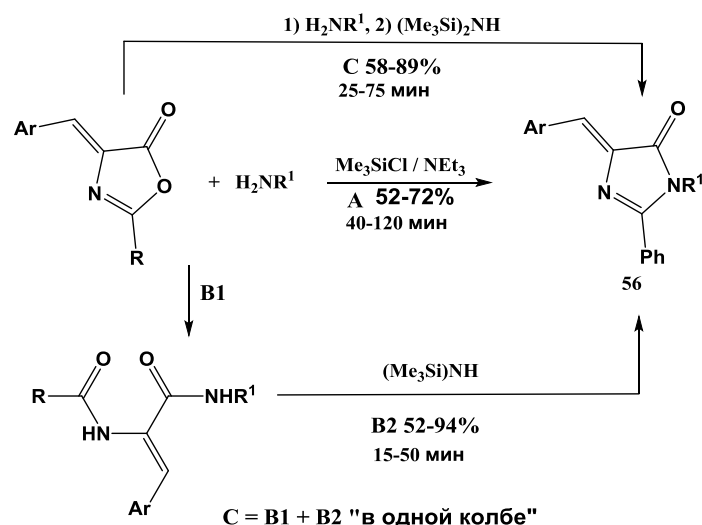


Схема 21.

Таким образом, кремнесодержащие реагенты, такие, как, триметилхлорсилан, гексаметилдисилазан и бис-триметилсилилацетамид являются хорошими агентами для синтеза как 2,5-дизамещенных, так и 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов. Данное предположение подтверждается удачным применением ГМДС при синтеза аналогов хромофора зеленого флуоресцентного белка [17,18,42].

4-ԻՄԻԴԱԶՈՆՆԵՐ. ՍԻՆԹԵԶԻ ՆՈՐ ԵՂԱՆԱԿ՝ ՍԻԼԻՑԻՈՒՄՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ:

Վ.Օ. Թոփուզյան

Ակնարկում քննարկվում են 2004 թվականին առաջարկված 4-իմիդազոնների սինթեզի նոր եղանակին վերաբերող գրականության տվյալները, որոնցում որպես ջրահեռացնող ագենտներ կիրառվել են այնպիսի սիլիցիում օրգանական միացություններ, ինչպիսիք են դիմեթիլդիլորսիլանը, տրիմեթիլդիլ-

լորսիլանը, հեքսամեթիլդիսիլազանը և բիս-տրիմեթիլսիլիլացետամիդը: Յուլյց է տրված դրանց կիրառելիությունը ինչպես 2,5-երկտեղակալված, այնպես էլ 2,3,5-ետեղակալված 4-իմիդազոլոնների սինթեզում: Նկարագրվում է այս ազեանների մասնակցությամբ բազմափուլ սինթեզները մեկ ռեակտորում իրականացնելու հնարավորությունը: Բերված են նաև այս եղանակի կիրառման ժամանակ առաջացող կողմնակի արգասիքների վերաբերյալ տվյալներ:

4-IMIDAZOLONES: A NEW SYNTHESIS METHOD USING ORGANOSILICON REAGENTS

V.O. Topuzyan

The Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
26, Azatutyan str., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: vtop@web.am

The review discusses the literature data on a new method for the synthesis of 4-imidazolones, proposed in 2004, in which organosilicon compounds such as dimethyldichlorosilane, trimethyldichlorosilane, hexamethyldisilazane and bis-trimethylsilylacetamide were used as dehydrating agents. Their suitability for the synthesis of both 2,5-disubstituted and 2,3,5-trisubstituted 4-imidazolones is shown. The possibility of carrying out multistage syntheses with the participation of involving these agents in one reactor is described. Data on the side effects of this method are also provided.

Благодарность. Автор благодарит к.х.н. Оганесяна А.А., к.х.н. Тосунян С.Р., к.х.н. Казанджян М.М., к.х.н. Казоян В.М., к.х.н. Галстян Л.Х., к.х.н. Манвеляна А.Р., Макичян А.Т., Алексанян Е.Р., Мкртчян М.В., к.х.н. Алебян З.Г., Оганесян Н. А., за проведение трудоемких синтетических работ на этапах разработки и подтверждении нового метода синтеза 4-имидазолонов с применением кремнеорганических реагентов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kortiwalla N., Patel J., Desai V.A. - Imidazolone and its various biological activities – a review // J. Chem. Chem. Sci., 2016, v. 6, № 1, p.p. 25-32.
- [2] Gutierrez S., Martinez-Lopez D., Moron M., Sucunza D., Sampedro D., Domingo A., Salgado A., Vaquero J.J. - Highly fluorescent green fluorescent protein chromophore analogues made by decorating the imidazolone ring // Chem. Eur. J., 2015, v. 21, № 51, p.p. 18758-15763.
- [3] Sato H., Tsuda M., Watanabe K., Kobayashi J. Rhopaladins - A ~ D, new indole alkaloids from marine tunicate *Rhopalea* sp // Tetrahedron, 1998, v. 54, p.p. 8687-8690.

- [4] Chan G.W., Mong S., Hemling M.E., Freyer A.J., Offen P.H., DeBrosse Ch.W., Sarau H.M., Westley J.W. - New leukotriene B₄ receptor antagonist: leucettamine A and related imidazole alkaloids from marine sponge *Leucetta microraphis* // J. Nat. Prod., 1993 v. 56, № 1, p.p. 116-121.
- [5] Edrada R.A., Stessman Ch.C., Crews P. - Uniquely modified alkaloids from a calcareous *Leucetta* sponge // J. Nat. Prod., 2003, v. 66, p.p. 939-942.
- [6] Loukaci A., Guyot M., Chiaroni A., Riche C. - A new indole alkaloid from the marine tunicate *Dendrodoa grossularia* // J. Nat. Prod., 1998, v. 61, p.p. 519-522.
- [7] Guyot M., Meyer M. - An 3-Indolyl-imidazol-4-one from the tunicate *Dendrodoa grossularia* // Tetrahedron Lett., 1986, v. 27, № 23, p.p. 2621-2622.
- [8] Cody C.W., Prasher D.C., Westler W.M., Prendergast F.G., Ward W.W. - Chemical structure of the hexapeptide chromophore of the *Aequorea* green-fluorescent protein // Biochemistry, 1993, v. 32, p.p. 1212-1218.
- [9] Hashimoto M., Matsumoto M., Terashima S. - Synthetic studies of carzinophilin. Part 2: Synthesis of 3,4-dibenzoyloxy-2-methylidene-1-azabicyclo[3.1.0]hexane systems corresponding to the C1–C17 fragment of carzinophilin // Tetrahedron, 2003, v.59, p.p. 3041–3062.
- [10] Оганесян А.А. - Этерификация производных α,β -дегидроаминокислот с помощью тетраметилхлорсилана // Информационные технологии и управление, 2003, № 4, с.199-201.
- [11] Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. - Производные α,β -дегидроаминокислот. I. Синтез 1-арил-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов из ариламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина и триметилхлорсилана // ЖОрХ, 2004, т. 40, №11, с.1692-1694. [Topuzyan V.O., Oganessian A.A., Panosyan G.A. Russ. J. Org. Chem., 2004, v. 40, №11, p.p. 1644-1646].
- [12] Tripathy P.K. 1985 Tripathy P.K., Mukerjee A.K. - A facile synthesis of N-substituted 2-acylamino-2-alkenamides // Synthesis, 1985, №3, p. 285-288.
- [13] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г. - Исследование реакции первичного амида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина с триметилхлорсиланом // Информационные технологии и управление, 2004, № 4-1, с.68-70.
- [14] Арутюнян Л.Г. - Синтез первичных амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном // Информационные технологии и управление, 2004, №1, с.185-187.
- [15] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г. Оганесян А.А. - Производные α,β -дегидроаминокислот. III. Реакция 4-арилиден-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-онов с гексаметилдисилазаном // ЖОрХ, 2007, т.43, No 6, с.870-873. [Topuzyan V.O., Arutyunyan L.G., Oganessian A.A. // Russ. J. Org. Chem., 2007, v.43, №6, p.p. 868-871].
- [16] Топузян В.О., Казоян В.М. - 2,4-Дизамещенные 5(4H)-имидазолы: новый класс ингибиторов холинэстераз // Доклады НАН Армении, 2018, т.118, №3, с. 268-272.
- [17] Оганесян А.А., Макичян А.Т., Алексанян Е.Р., Топузян В.О. - Синтез 4-арилиден-2-арил-5(4H)-оксазолонов с применением системы Woc_2O / пиридин // Хим. ж. Армении, 2022, т. 75, №2, с. 203-212.
- [18] Топузян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. - Синтез и антихолинэстеразная активность некоторых 2,5-дизамещенных имидазол-4-онов – производных хромофора зеленого флуоресцентного белка // ЖОрХ, 2022, т.58, №7, с. 706-717. [Topuzyan V.O., Hovhannisyan A.A., Makichyan A.T., Hunanyan L.S. // Russ. J. Org. Chem., 2022, v. 58, №7, p.p. 706-717].

- [19] Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. - Синтез и антихолинэстеразные свойства [(4Z)-2-арил-4-арилиден-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]карбоновых кислот // ЖОрХ, 2018, т.54, №9, с.1355-1363. [Topuzyan V.O., Kazoyan V.M., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Galstyan L.Kh. // Russ. J. Org. Chem., 2018, v.54, №9, p.p. 1369-1377.
- [20] Pinto I.L., West A., Debouckm C.M., DiLella A.G., Gorniak J.G., O'Donnell K.C., O'Shannessy D.J., Patel A., Jarvest R.L.- Novel, selective mechanism-based inhibitors of the herpes proteases // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, v.6, №20, p.p. 2467-2472.
- [21] Sofan M. A., Abou Elmaaty T. M. , Elkafafy A.-K, M. , Abdel Mageed A.E.M. - Synthesis of novel 5-substituted imidazolinones as insecticides against cotton leaf worm (*Spodoptera littoralis*) // J. Heterocycl. Chem., 2020, v.57, №1, p.p.377-389.
- [22] Youssef A.S.A., El-Mariah F.A., Abd-Elmottaleb F.T., Hashem H.E. - Reaction of 2-phenyl-4-arylidene-1,3-oxazolones with Different nucleophiles for synthesis of some new heterocycles. // J. Heterocyclic Chem., 2019, v.56, №2, p.p. 456-463.
- [23] Tikdari A.M., Tripathy P.K., Mukerjee A.K. - Reaction of some 1,3-diamino-nucleophiles with azlactones // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1988, p.p. 1659-1662.
- [24] Jia R., Yan S., Jiang B., Shi F., Tu Sh.-J. - Extension of a cascade reactions: Microwave-assisted synthesis of the GFP chromophore derivatives // J. Heterocycl. Chem., 2010, v.47, p.p.354-357.
- [25] Chavez F., Pavy C., Williamson Th., Cleary Th. - A practical and efficient synthesis of 2,5-disubstituted-3,5-dihydro-imidazol-4-ones from oxazolones // Synth. Commun., 2012, v. 42, p.p. 3321-3327.
- [26] Казанджян М.М. - Создание эффективного метода синтеза и изучение свойств 1,2-дизамещенных 4-арилиденимидазол-5-онов // Автореферат, Ереван 2009, с. 17.
- [27] Topuzyan V.O., Ghazoyan V.M., Hovhannisyan G.Sh., Hovhannisyan A.A. - Evolution of the dehydrating properties of some sililating agents in the synthesis of imidazole-5-ones. // Chem. J. Armenia, 2018, v.71, №4, p.p. 551-558.
- [28] Топузян В.В., А.А., Казанджян М.М., Оганесян А.А. - Новый способ синтеза 1-(арил(гетерил)-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 441-447.
- [29] Топузян В.О., Оганесян А.А., Казоян В.М., Алексанян Е.Р. - Синтез и антихолинэстеразные свойства 2-фенил-4-(*n*-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонов. // Доклады НАН Армении, 2019, т.119, №2, с. 162-170.
- [30] Топузян В.О., Казоян В.М., Унанян Л.С., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Макичян А.Т. - Некоторые подходы к синтезу 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов с применением силилирующих агентов и изучение их антихолинэстеразных свойств. // Хим. ж. Армении, 2019, т.72, № 1-2, с.159-175.
- [31] Будовский Э.И., Чжан Чжун-тин, Кочетков Н.К. - Циклосерин и родственные соединения XIII. Некоторые 4-аминопипразолидоны-3 // ЖОХ, 1961, т. 31, вып.4, с. 1297-1303.
- [32] Nalepa V.K., Bekarek V., Slouka J. - Darstellung und struktur einiger 3,5-disubstituierter 6-hydroxy-1,2,4-triazine. // J. Prakt. Chem., 1972, Bd.314, №5-6, s. 851-856.
- [33] Будовский Э.И., Хомутов Р.М., Карпейский М.Я., Северин Е.С., Кочетков Н.К. - Некоторые замещенные 2-арил-5-арилиденимидазолин-1,2-оны-4 // ЖОХ, 1960, т. 30, вып. 8, с. 2569-2573.
- [34] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. Паносян Г.А.- Производные α,β -дегидроаминокислот. II. Новый синтез 2,4-дизамещенных 1-аминоимидазол-5-онов из гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот. // ЖОрХ, 2007, т. 43,

- №6, с. 936-937. [Topuzyan V.O., Arutyunyan L.G., Oganesyan A.A., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem., 2007, v.43, №6, p.p. 936-937].
- [35] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. Паносян Г.А. - Производные α,β -дегидроаминокислот. Синтез 2-арил-5-арилметилен-3-арилметиленамино-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов по реакции арилметиленгидразидов N-замещенных α,β -дегидро-аминокислот с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном. // ЖОрХ, 2008, т.44, №3, с. 474-477. [Topuzyan V.O., Arutyunyan L.G., Oganesyan A.A., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2008, v. 44, №3, p.p. 474-476].
- [36] Тосунян С.Р. - Синтез 4-арилиден-2-арил-1-(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-5-онов. // Арм. Хим. ж. 2013, т. 66, № 2, с. 316-320.
- [37] Топузян В.О., Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. - Синтез и антихолинэстеразные свойства 4-арилиден-1-[ω -(диалкиламино)алкил]-2-фенил-4,5-дигидро-1(H)-имидазол-5-онов // ЖОХ, 2022, т.92, No 9, с.1356-1367. [Topuzyan V. O., Oganesyan A.A., Tosunyan S.R., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Makichyan A.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2022, v. 92, № 9, p.p. 1610-1620].
- [38] Тосунян С.Р. - Синтез физиологически активных производных α,β -дегидроаминокислот иницированием микроволновым облучением // Автореферат. Ереван 2013, с. 22.
- [39] Ghazanjyan M.M. - The synthesis of bis-amides of N-substituted α,β -dehydroamino acids and their cyclization into 5-imidazolones. // Electronic J. Natur. Sci., 2008, №1, p.p. 25-27.
- [40] Манвелян А.Р. - Исследование реакции ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 2-аминометилпиперидином. // Автореферат, 2013, с. 22
- [41] Muselli M., Colombeau L., Hedouin J., Hoarau Ch., Bischoff L. - Mild, efficient, one-pot synthesis of imidazolones promoted by N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) // Synlett, 2016, v.27, p.p. 2819-2825.
- [42] Топузян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Галстян Л.Х. – Применение бензоильной О-защитной группы при синтезе α,β -дегидротирозинсодержащих амидов и имидазолонов // ЖОрХ, 2022, т. 58, №2, с. 200-209.