ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **61, №1, 2008** Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.493

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ N-АЛКИЛИРОВАНИЯ 2,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-ИМИДАЗОЛОНОВ

В. О. ТОПУЗЯН, М. М. КАЗАНДЖЯН и Р. В. ПАРОНИКЯН

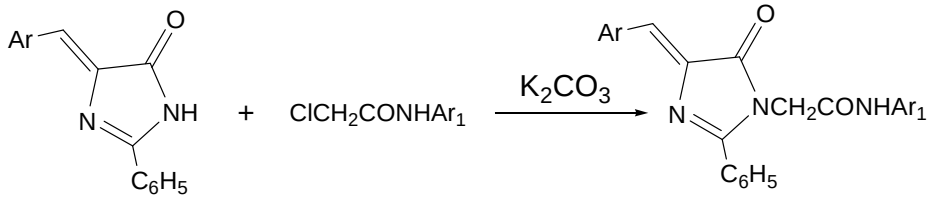
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 16 VII 2007

С целью синтеза новых производных 1,2-дизамещенных 4-арилиден-5-имидазолонов изучено взаимодействие 2,4-дизамещенных 5-имидазолонов с анилидами хлоруксусной кислоты и найдены оптимальные условия N-алкилирования указанных гетероциклических систем.

Табл. 3, библ. ссылок 6.

Известно, что 2,4-дизамещенные 5-имидазолоны представляют интерес как физиологически активные вещества. Согласно литературным данным, они проявляют противосудорожную [1], антибактериальную [2], противоопухолевую [3] и противовоспалительную [4] активность. 4-Арилиден-5-имидазолоны также проявляют ингибирую-щую активность по отношению к моноаминооксидазе [1]. С целью синтеза новых физиологически активных производных 5-имидазолона нами изучено алкилирование 2-фенил-4-арилиден-5-имидазолонов (I и II). В качестве акцептора хлористого водорода использовали K_2CO_3.



I, II III - XVII

I Ar = C_6H_5; II Ar = 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$; III Ar = C_6H_5, Ar_1= C_6H_5; IV Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4COCH_3$-4; V Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4CH_3$-2; VI Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4CH_3$-3; VII) Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4CH_3$-4; VIII Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4OCH_3$-4; IX Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4OC_2H_5$-4; X Ar = C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4COOC_2H_5$-4; XI Ar = C_6H_5, Ar_1= C_6H_4Cl-3; XII Ar = C_6H_5, Ar_1= C_6H_4Cl-4; XIII Ar = C_6H_5, Ar_1= $CH_2C_6H_5$; XIV Ar = 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$; Ar_1= C_6H_5; XV Ar = 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$, Ar_1= $C_6H_4OCH_3$-4; XVI Ar = 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$; Ar_1= $C_6H_4CH_3$-4; XVII Ar = 3,4-$CH_2O_2C_6H_3$; Ar_1= $C_6H_4OCH_3$-4;

Оптимальные условия проведения реакции выявлены на примере синтеза 1-(2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон)ацетанилида (III), 1-(2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон)ацеттолуидида (VII) и 1-[2-фенил-4-(3,4-диоксиметиленбензилиден)]-5-имидазолон)ацетанилида (XIV). Из полученных данных, приведенных в табл. 1, можно заключить, что реакция N-алкилирования 5-имидазолона амидами хлоруксусной кислоты лучше протекает в среде ацетонитрила при кипячении реакционной смеси в течение 0,5-2 *ч* (табл. 1, оп. 6 и 9).

Таблица 1

Влияние растворителя, температуры и времени проведения реакции на выход соединений III (1-7), VII (8,9) и XIV (10,11)

№	Растворитель	Температура	Время, *ч*	Выход, %
1	Ацетон	темп.кипения	3	28
2	ДМФА	темп.комн.	48	40
3	ДМФА	темп.кипения	0,25	72
4	ДМФА	- “ -	1	41
5	Ацетонитрил	- “ -	2	40
6	Ацетонитрил*	- “ -	3	78
7	Ацетонитрил	- “ -	4	66
8	Ацетонитрил	темп.комн.	48	32
9	Ацетонитрил	темп.кипения	0,5	91
10	ДМФА	- “ -	1	63
11	Ацетон	- “ -	5,5	42

* При использовании в качестве основания Li_2CO_3, а также в отсутствие основания реакция не идет.

Таблица 2

Время проведения реакции и физико-химические данные соединений III-XVII, синтезированных кипячением реакционной смеси в среде ацетонитрила (А), ДМФА (Б) или ацетона (В)

Соединение	Время проведения реакции, *ч*	Раство-ритель	Выход, %	Т.пл., °С	R_f	Найдено, % N	Брутто-формула	Вычислено, % N
III	3	А	78,6	252-255	0,50	10,87	$C_{24}H_{19}N_3O_2$	11,01
IV	3	-“-	59,5	253-256	0,46	10,21	$C_{26}H_{21}N_3O_3$	9,93
V	1	-“-	94,9	241-244	0,76	10,39	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	10,63
VI	3	-“-	82,3	238-240	0.49	10,43	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	10,63
VII	0,5	-“-	91,1	268-270	0,72	10,38	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	10,63
VIII	1	-“-	85,1	234-236	0,69	10,43	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	10,21
IX	3	-“-	61,2	228-231	0,70	9,80	$C_{26}H_{23}N_3O_3$	9,87
X	2,5	-“-	33	208-210	0,74	8,99	$C_{27}H_{23}N_3O_4$	9,26
XI	3	-“-	36,1	221-223	0,72	10,33	$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$	10,10
XII	3	-“-	30,0	239-242	0,68	10,07	$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$	10,10
XIII	1	-“-	65,5	223-226	0,67	10,50	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	10,62
XIV	2,5	Б	63,4	299-303	0,42	10,11	$C_{25}H_{19}N_3O_4$	9,88
XV	2,5	-“-	66,2	297-300	0,62	9,05	$C_{26}H_{21}N_3O_5$	9,22
XVI	2,5	-“-	58,9	313-315	0,50	9,81	$C_{26}H_{21}N_3O_4$	9,56
XVII	8,5*	В	46,4	253-256	0,68	9,14	$C_{27}H_{21}N_3O_5$	8,99

* Через 2,5 *ч* к реакционной смеси добавлен ДМФА.

Таблица 3

Данные H^1 ЯМР спектров некоторых синтезированных соединений

Соединение	C=CH (с)	NCH_2 (с)	NH (с)	Ароматические протоны	Другие протоны
III	7,15	4,52	10,09	7,03т (1H, j 7,3); 7,24 м (2H); 7,31-745м (3H);	–
IV	7,14	4,55	10,43	7,34-7,45м (3H); 7,49-7,55м (3H); 7,66м (2H); 7,83-7,88 (4H); 8,26м (2H)	2,50с (3H, CH_3)
VII	7,14	4,49	9,98	7,03м (2H); 7,35-7,45м (5H); 7,49-7,58м (3H), 7,87м(2H); 8,26м(2H).	2,30с (3H, CH_3)
VIII	7,14	4,48	9,94	6,78м (2H); 7,37-7,45м (5H); 7,49-7,57м (3H), 7,88м(2H); 8,26м(2H).	3,75с (3H, OCH_3)
X	7,15	4,55	10,41	7,34-7,46м (3H); 7,50-7,57м (3H), 7,65м(2H); 7,85-7,91м (4H); 8,27м (2H).	1,38т (3H, J 7.1, CH_3); 4,29к (2H, J 7.1, OCH_2)
XII	7,14	4,51	10,23	7,22м(2H); 7,34-7,46м (3H); 7,49-7,58м(5H); 7,87м (2H); 8,26м (2H).	–
XIII	7,13	4,35	8,59	7,16-7,31m(5H); 7,36-7,60m (6H); 7,83m(2H); 8,25m (2H).	4,31д (2H, J=5,9, $NHCH_2$)
XIV	7,08	4,15	10,09	6,87д (1H J=8,1);7,00тт (1H J=7.4); 7,24м (2H); 7,49-7,58м (6H); 7,86м (2H); 8,14д (1H J=1,5).	6,07с (2H OCH_2O)
XVI	7,07	4,48	9,98	6,87д (1H J=8,1); 7,03м (2H); 7,41м (2H); 7,50-7,55м (3H); 7,56дд (1H J=8,1, J=1,3); 8,13д (1H J=1,7); 7,86м (2H).	2,30с (3H CH_3); 6,07с (2H OCH_2O)
XVII	7,07	4,46	9,94	6,87д (1H J=8,1); 6,78м (2H); 7,44м (2H); 7,50-7,55м (3H); 7,56дд (1H J=8,1, J=1,7); 8,13д (1H J=17,86м (2H).	2,75с (3H OCH_3); 6,07с (2H OCH_2O)

В связи с этим алкилирование 2-фенил-4-бензилиден- (I) и 2-фенил-4-(3,4-диоксиметилбензилиден)-5-имидазолонов (II) ариламидами хлоруксусной кислоты проводили в среде ацетонитрила в условиях кипячения реакционной смеси (табл. 2).

В спектрах ЯМР ^{1}H некоторых синтезированных соединений синглетный сигнал протона экзоциклической винильной группы CH=C проявляется при 6,93-7,17 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений (табл. 3).

Исследованы антибактериальные свойства соединений III-XVII. В опытах использовались грамположительные стафилококки 209р и 93, а также грамотрицательные палочки – кишечная, дизентерийная. Биологические исследования показали, что исследованные соединения не проявляют антибактериальной активности.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты на спектрометре “Specord M-80”. Спектры ЯМР получены на приборе “Varian Mercury 300”. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе толуол – гексан – этанол, 1:1:1, обнаружение проводили при УФ облучении и парами йода. Ненасыщенные 5-имидазолоны I и II получены по методике [5]. Ариламиды хлоруксусной кислоты синтезированы по методу [6].

Алкилирование 2-арил-4-арилиден-5-имидазолонов анилидами хлоруксусной кислоты. К раствору 0,002 *моля* 5-имидазолона I или II в 25 *мл* ацетонитрила или ДМФА добавляли 0,002 *моля* анилида хлоруксусной кислоты и 0,006 *моля* карбоната калия. Смесь кипятили от 0,25 – 3 *ч* (табл. 1 и 2), после чего добавляли 100 *мл* воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Результаты опытов и физико-химические данные синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2, данные ЯМР ^{1}H спектров – в табл. 3.

2,4-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5-ԻՄԻԴԱԶՈԼՈՆՆԵՐԻ N-ԱԼԿԻԼՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Մ. Մ. ՂԱԶԱՆՉՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Նպատակ ունենալով սինթեզել 1,2-երկտեղակալված 4-արիլիդեն-5-իմիդազոլոնների նոր ածանցյալներ՝ հետազոտել ենք 2,4-երկտեղակալված 5-իմիդազոլոնների փոխազդեցությունը քլորքացախաթթվի անիլիդների հետ: Փորձերն իրականացվել են տարբեր լուծիչներում և ջերմաստիճաններում: Հետազոտված է նաև ռեակցիայի տեևողությունից կախված նպատակային միացության գոյացման քանակը: Որպես քլորաջրածնի ակցեպտոր կիրառվել են կալիումի և լիթիումի կարբոնատները: Արդյունքում մշակված են նշված հետերոցիկլիկ համակարգերի N-ալկիլման ռեակցիայի բարենպաստ պայմաններ:

Վերջինները կիրառվել են 15 եռտեղակալված իմիդազոլոններ սինթեզելու համար: Ուսումնասիրված է սինթեզված միացությունների հակաբակտերիալ ազդեցությունը մի շարք գրամդրական և գրամբացասական շտամների վրա: Կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ փորձարկված միացությունները զուրկ են հակամանրէային ակտիվությունից:

INVESTIGATION OF THE N-ALKILATION REACTION OF 2,4-DISUBSTITUTED 5-IMIDAZOLONES

V. O. TOPUZYAN, M. M. GHAZANJYAN and R. V. PARONIKYAN

In connection with synthesis of new derivatives of the 1,2-disubstituted 4-arylidene-5-imidazolones the interaction of 2,4-disubstituted 5-imidazolones with anilides of chloroacetic acid has been studied. Based on the obtained results developed synthetic method of alkylation of the mentioned heterocyclic systems. The experiments have done in different solvents and temperatures. It was studied the quantity of formation of purposeful compound depended on reaction period. As hydrochloric acid acceptor agent, it were used potassium and lithium carbonates. As a result were adapted the favourable conditions for N-alkylation reaction of the mentioned heterocyclic systems. There were used for synthesing 15 three-substituted imidazolones. It was studied the antibacterial activity of synthesized compounds of some gram-negative and gram-positive cultures. The experimental compounds had not antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Verma M., Chaturvedi A.K., Chaudnari A., Parmar S.S.* // J. Pharm. Sci., 1974, v.63, ¹11, p.1741.
[2] *El-Mariah F., Allimony H.-S., H.,* // Ind. J. Chem., 2000, v.39B, p.36.
[3] *Mansour A.K., Eid M.M., Khalil N.S.A.M.* // Molecules, 2003, v.8, p.744.
[4] *Pande K., Kalsi R., Ghalla T.N., Barthwal J.P.* // Pharmazie, 1987, v.42, №4, p. 269
[5] *Badz M.Z.A., El-Sherief H.A.H., Tadros M.E.* // Ind. J.Chem., 1979, v.18B,№3, p.240.
[6] *Dalgliesh Ch.E., Mann F.G.* // J. Chem. Soc., 1947, p. 559.