ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **66, №2, 2013** Химический журнал Армении

УДК 547.787

СИНТЕЗ 4-АРИЛИДЕН-2-АРИЛ-1-(ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-1*H*-ИМИДАЗОЛ-5(4H)-ОНОВ

С. Р. ТОСУНЯН

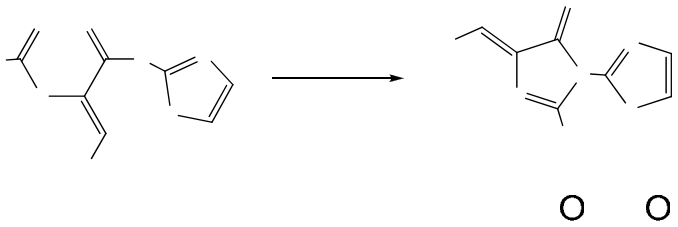
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26
E-mail: syuzitos@mail.ru

Поступило 20 III 2013

Исследована реакция циклизации 2-(N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланил)аминотиазола с применением триметилхлорсилана, 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана или смеси триметилхлорсилана с триэтиламином как в условиях кипячения, так и микроволнового облучения реакционной смеси. Установлено, что сравнительно высокий выход (56.5%) целевого продукта – 4-бензилиден-2-фенил-1-(тиазол-2-и**л**)-1H-имидазол-5(4H)-она, получается при применении гексаметилдисилазана при облучении реакционной смеси (120 *Вт*) в течение 2.5 *мин*. Аналогично синтезирован ряд 4-арилиден-2-арил-1-(тиазол-2-и**л**)-1H-имидазол-5(4H)-онов.

Библ. ссылок 11.

1,2,4-Тризамещенные 5-имидазолоны представляют большой интерес как физиологически активные вещества [1-4]. Обычно синтез этих веществ осуществляется многочасовым кипячением в пиридине ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с соответствующим амином [5] или циклизацией амидов ненасыщенных α,β-дегидроаминокислот с помощью дегидратирующих агентов. В качестве последних использовались ацетат натрия [6], хлорид цинка [7] или 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС) [8]. С целью разработки метода синтеза 5-имидазолонов, содержащих в положении 1 тиазоловый остаток, мы исследовали реакцию циклизации 2-(N-безоил-α,β-дегидрофенилаланил)аминотиазола в присутствии ГМДС, триметилхлорсилана (ТМХС) и смеси ТМХС с триэтиламином. Синтез 1-(2-тиазолил)-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолона (**7**) нами осуществлен двумя путями – нагреванием или микроволновым облучением реакционной смеси в ДМФА.



1, 7. $R^1 = R^2 = C_6H_5$; **4, 10.** $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_4NO_2$-3; **2, 8.** $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_4OCH_3$-4; **5, 11.** $R^1 = C_6H_4OCH_3$-4, $R^2 = C_6H_4Br$-4; **3, 9.** $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_4Cl$-4; **6, 12.** $R^1 = C_6H_4Br$-4, $R^2 = C_6H_5$.

Так, кипячением смеси тиазолиламида N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (**1**) с ГМДС в ДМФА в течение одного часа получен целевой продукт **7** с выходом 53.9%. Тот же продукт с выходом 56.5% получен нами микроволновым облучением реакционной смеси в ДМФА при 120 *Вт* в течение 2.5 *мин*. При замене ГМДС на ТМХС оказалось, что как при кипячении, так и микроволновом облучении реакция циклизации амида **1** сопровождается образованием **1-6** 2-фенил-4-бензилиден-5(4H)-оксазолона. Отметим, что образование последнего в качестве побочного продукта наблюдается также при циклизации первичных амидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот с применением ТМХС [9].

Синтез имидазолонов **8-12** осуществляли микроволновым облучением смеси амида с ГМДС при 120 *Вт* в течение 5 *мин*, при этом выходы соединений **8-12** колеблются в пределах 51-91%.

Изучены антибактериальные свойства синтезированных имидазолонов **7-12**. При этом установлено, что, кроме соединения **9**, которое обладает слабым антибактериальным свойством, остальные имидазолоны лишены активности в отношении грамположительных стафилококков (St. aureus 1 и 209p) и грамотрицательных палочек (Sh. Dysenteriae Flexneri 6858 и E. Coli 0-55).

Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза 4-арилиден-2-арил-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-онов.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H – на “ Varian Mercury-300” в растворе ДМСО-d_6. ТСХ проведено на пластинках "Силуфол UV-254", элюент – толуол-гексан-этанол (1:1:1), проявитель – пары йода и УФ-лучи. Микроволновое облучение осуществлено в бытовой микроволновой печи. Исходные тиазолиламиды **1-6** синтезированы согласно [10].

(Z)-4-Бензилиден-2-фенил-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-он (7).

А) К раствору 0.5 *г* (0.0014 *моля*) тиазолиламида N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (**1**) в 10 *мл* ДМФА добавляют 0.89 *мл* (0.0042 *моля*) ГМДС и смесь кипятят 1 *ч*. К реакционной смеси добавляют 50 *мл* воды, образовавщийся осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.25 *г* (53.9%).

Б) Смесь 0.5 *г* (0.0014 *моля*) тиазолиламида N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (**1**) и 0.89 *мл* (0.0042 *моля*) ГМДС в 2 *мл* ДМФА облучают при 120 *Вт* 2.5 *мин* в микроволновой печи. Обработку опыта осуществляют согласно методу **А**. Выход 0.26 *г* (56.5%), т.пл. 175-177°C, R_f 0.78. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1639 (C=C); 1716 (CO-цикл.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 7.31 (с, 1H, C=CH); 7.37-7.54 (м, 6H, C_6H_5); 7.60-7.64 (м, 2H, C_6H_5); 7.62 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.65 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 8.27-8.32 (м, 2H, C_6H_5); Найдено, %: C 68.23; H 4.14; N 12.84; S 9.32. $C_{19}H_{13}N_3OS$. Вычислено, %: C 68.88; H 3.93; N 12.69; S 9.67.

Взаимодействие амида 1 с ТМХС или смесью ТМХС-триэтиламин.

В) К раствору 0.3 *г* (0.00086 моля) тиазолиламида **1** в 5 *мл* ДМФА добавляют 0.28 *г* (0.33 *мл,* 0.0026 *моля*) ТМХС или 0.46 *мл* (0.0017 *моля*) эквимолярной смеси ТМХС-NEt_3 и кипятят 2 *ч*. После добавления 60 *мл* воды образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получено 0.18 *г* смеси амида **1** с R_f 0.48, имидазолона **7** с R_f 0.80 и 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона с R_f 0.88. ИК-спектр смеси ν, *см*$^{-1}$: 1643 и 3245 (C=O и NH группы амида 1); 1715 (цикл.C=O имидазолона 7); 1790 (цикл. C=O 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона).

Смесь растворяют в 5 *мл* этанола, нерастворимую часть отфильтровывают и сушат. Получено 0.09 *г* 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона. Т.пл. 165-166°C, лит. [11] 166°C. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1652 (C=C); 1794 (CO-цикл.).

Г) К смеси 0.3 *г* (0.00086 *моля*) тиазолиламида **1** в 1 *мл* ДМФА добавляют 0.28 *г* (0.33 *мл*, 0.0026 *моля*) ТМХС или 0.46 *мл* (0.0017 *моля*) эквимолярной смеси ТМХС-NEt_3 и облучают при 120 *Вт* 5.5 *мин*. Обработку осуществляют аналогично опыту **В**. При этом полученная смесь продуктов, по данными ТСХ и ИК-спектра, аналогична полученной в предыдущем опыте.

Аналогичным образом – облучением при 120 *Вт* в течение 5 *мин,* получены имидазолоны **8-12**.

(Z)-4-(4-Метоксибензилиден)-2-фенил-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-он (8). Выход 68%, т.пл. 167-170°C, R_f 0.8. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1635 (C=C); 1720 (CO-цикл.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.88 (с, 3H, CH_3O); 6.99 и 8.28 (оба м по 2H, C_6H_4); 7.28 (с, 1H, =CH); 7.36-7.42 (м, 2H, C_6H_5); 7.46-7.52 (м, 1H, C_6H_5); 7.58-7.62 (м, 2H, C_6H_5); 7.60 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.62 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.). Найдено, %: C 66.03; H 3.91; N 11.84; S 9.30. $C_{20}H_{15}N_3O_2S$. Вычислено, %: C 66.48; H 4.16; N 11.63; S 8.86.

(Z)-4-(4-Хлорбензилиден)-2-фенил-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-он (9). Выход 53.2%, т.пл. 207-210°C, Rf 0.79. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1644 (C=C); 1719 (CO-цикл.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 7.31 (с, 1H, =CH); 7.37-7.54 (м, 5H, C_6H_5); 7.58-7.63 (м, 2H, C_6H_4); 8.28-8.33 (м, 2H, C_6H_4); 7.62 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); 7.65 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол.); Найдено, %: C 62.44; H 3.51; N 11.68; S 8.27. $C_{19}H_{12}ClN_3OS$. Вычислено, %: C 62.38; H 3.28; N 11.49; S 8.76.

(Z)-4-(3-Нитробензилиден)-2-фенил-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-он (10). Выход 91.8%, т.пл. 130-133°C, R_f 0.77. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1632 (C=C); 1713 (CO-цикл.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 7.34 (с, 1H, =CH тиазол.); 7.42 и 7.49 (м, 3H, C_6H_5); 7.52-7.58 (м, 3H, C_6H_5); 7.59 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.62 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 8.26-8.31 (м, 2H, C_6H_5). Найдено, %: C 60.73; H 3.41; N 14.63; S 8.11. $C_{19}H_{12}N_4O_3S$. Вычислено, %: C 60.64; H 3.19; N 14.89; S 8.51.

(Z)-4-(4-Бромбензилиден)-2-(4-метоксифенил)-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-он (11). Выход 51.02%, т.пл. 200-203°C, R_f 0.79. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1639 (C=C); 1718 (CO-цикл.). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., *Гц*: 3.85 (с, 3H, CH_3O); 6.90 и 8.22 (оба м по 2H, C_6H_4); 7.19 (с, 1H, =CH); 7.55-7.59 (оба м по 2H, C_6H_4); 7.67 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.69 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол). Найдено, %: C 54.33; H 3.00; N 9.13; S 6,97. $C_{20}H_{14}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: C 54.54; H 3.18; N 9.55;S 7.29.

(Z)-4-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-1-(тиазол-2-ил)-1*H*-имидазол-5(4H)-он (12). Выход 51%, т.пл. 192-195°C, R_f 0.79. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1644 (C=C); 1723 (CO-цикл.); Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 7.34 (д, 1H, =CH); 7.42-7.50 (м, 3H, C_6H_5); 8.26-8.31 (м, 2H, C_6H_5); 7.53-7.58 (м, 4H, C_6H_4); 7.59 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол); 7.62 (д, 1H, J=3.5, =CH тиазол). Найдено, %: C 55.41; H 3.10; N 9.96; S 7.65. $C_{19}H_{12}BrN_3OS$. Вычислено, %: C 55.62; H 2.93; N 10.25; S 7.81.

4-ԱՐԻԼԻԴԵՆ-2-ԱՐԻԼ-1-(ԹԻԱԶՈԼ-2-ԻԼ)-1H-ԻՄԻԴԱԶՈԼ-5(4H)-ՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ռ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ

Հետազոտվել է N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրոֆենիլալանինի 2-ամինոթիազոլիլամիդի ցիկլացման ռեակցիան 1,1,1,3,3,3-հեքսամեթիլդիսիլազանի, տրիմեթիլքլորսիլանի և վերջինիս ու տրիէթիլամինի խառնուրդի ներկայությամբ ինչպես սովորական եռացման, այնպես էլ միկրոալիքային ճառագայթման պայմաններում: Արդյունքում պարզվել է, որ նպատակային 4-բենզիլիդեն-2-ֆենիլ-1-(թիազոլ-2-իլ)-1H-իմիդազոլ-5(4H)-ոնը համեմատաբար բարձր ելքով (56.5%) ստացվում է հեքսամեթիլդիսիլազանի մասնակցությամբ ռեակցիոն խառնուրդի 2.5 րոպե ճառագայթման պայմաններում: Այս եղանակով սինթեզվել են ևս հինգ իմիդազոլոններ և ուսումնասիրվել է դրանց հակաբակտերիալ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF 4-ARYLIDENE-2-ARYL-1-(THIAZOL-2-YL)-1H-IMIDAZOL-5(4H)-ONES

S. R. TOSUNYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: syuzitos@mail.ru

The cyclyzation reaction of 2-(N-benzoyl-α,β-dehydrophenylalanyl)aminothiazole using trimethylchlorosilane, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane or a mixture of trimethylchlorosilane with triethylamine under conditions of both boiling and microwave irradiation of the reaction mixture was studied. As a result it was established that a relatively high yield (56.5%) of the target product – 4-benzylidene-2-phenyl-1-(thiazol-2-yl)-1H-imidazol-5(4H)-one was obtained in the case of using hexamethyldisilazane when irradiating the reaction mixture (120 wt) for 2.5 min. This method was used in synthesis of some 4-arylidene-2-aryl-1-(thiazol-2-yl)-1H-imidazol-5(4H)-ones and their antibacterial properties were studied.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Girges M.M., El-Zahab M.M.A., Hanna M.A.* // Collect. Czeh. Chem. Commun., 1989, v. 54, p. 1096.
[2] *Singh R., Pandey V.K., Srimal R.C.* // Indian J. Pharm. Sci., 1992, v. 54, p. 4.
[3] *Gupta J.K., De B., Saravanan V.S.* // Indian J. Pharm. Sci., 2006, v. 45, p. 2580.
[4] *Solankee A., Patel G., Patel K.* // Indian J. Chem., 2011, v. 50B, p. 949.
[5] *Sathe B.S., Jaychandran E., Sreenivasa G.M., Jagtap V.A.* // E-Journal of Chem., 2011, v. 8, №2, p. 830.
[6] *Islam A.M., Khalil A.A., Abd El-Gawad I.I.* // Austr. J. Chem., 1973, v. 26, ¹4, p. 827.
[7] *Agarwal R., Chaudhary Ch., Misra V.S.* // Indian J. Chem., 1983, v. 22B, p. 308.
[8] *Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А.* // ЖОрХ, 2008, т. 44, ¹3, с. 474.
[9] *Топузян В.О., Арутюнян Л.Г.* // Информационные технологии и управления, 2004, ¹4, с. 68.
[10] *Топузян В.О., Тосунян С.Р., Пароникян Р.В.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, ¹4, с. 519.
[11] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю.* // Хим.ж.Армении, 1996, т. 59, ¹1-3, с. 138.