

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵՆՆՈՒԹՅԱՆ
ԿԵՆՏՐՈՆԻ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

A 02.00.03
K-142

ԴԱԶԱՆՋՅԱՆ ՄԱՐԻԱՄ ՄԻԿԻԿԻ

1,2-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԿԱՑ 4-ԱՐԻԼԻԴԵՆԻՄԻԴԱԶՈԼԻՆ-5-ՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ
ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏ ԵՂԱՆԱԿԻ ԱՏԵՂՑՈՒՄ ԵՎ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄ

02.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների
թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության
ՍԵՂԱՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2009

ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

КАЗАНДЖЯН МАРИАМ МИХАИЛОВНА

СОЗДАНИЕ ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ
1,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 4-АРИЛИДЕНИМИДАЗОЛИН-5-ОНОВ

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – "Органическая химия"

ЕРЕВАН 2009

Առնչվածության բնան հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Նուրբ օրգանական քիմիայի
ինստիտուտի գիտական խորհրդում

Գիտական ղեկավար՝
քիմիական գիտությունների դոկտոր Վ.Օ. Թովուրյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝
քիմիական գիտությունների դոկտոր Մ. Ս. Սարգսյան


քիմիական գիտությունների դոկտոր Մ. Ա. Իրադյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Երևանի պետական համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2009թ. հունիսի 16-ին, ժ.14⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական
և ղեղազորական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ԲՈՒՀ-ի 010
մասնագիտական խորհրդի նիստում (0091, ք.Երևան, Ջաբարիա Քանաքեռցու փող.,
167ա):

Առնչվածությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕՂԲԳԿՏ ՕԲԻ գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքվել է 2009թ. մայիսի 16-ին:
Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար, ք.գ.դ., պրոֆեսոր

 է.Վ. Չովուրյան

Тема диссертации утверждена на Ученом совете Института тонкой
органической химии им.А.А. Мнджояна НАН РА

Научный руководитель:
Доктор химических наук В.О. Толузян

Официальные оппоненты:
Доктор химических наук М. С. Саргсян

Доктор химических наук М. А. Ирадян

Ведущая организация: Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 16 июня 2009 г в 14⁰⁰ часов на заседании
специализированного совета ВАК 010, действующего в Научно-технологическом
центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0091, г. Ереван,
ул.Закария Канакерци, 167а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 16 мая 2009 г.

Ученый секретарь

Специализированного совета, д.х.н., профессор  Յ.Օ. Խухաճյան



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Синтез биологически активных соединений произ-
водных органических веществ имеет огромное значение как для фармацевти-
ческой химии и биохимии, так и для физической и органической химии. Органи-
ческие соединения различных классов все чаще находят применение в промышлен-
ности и в сельском хозяйстве. В связи с этим большое значение приобретает
тонкий органический синтез, развитие которого связано с созданием новых ме-
тодов синтеза и реагентов. Постоянный рост требований со стороны промыш-
ленности (фармацевтическая, сельскохозяйственная и т.д.) и различных
отраслей науки (фармакология, биохимия и т.д.), связанных с применением
органических веществ является стимулом развития органического синтеза.
Многие синтетические проблемы (высокие выходы, мягкие условия реакции,
нетоксичные реагенты и т.д.) возникают при создании большого числа
органических веществ – химических библиотек. Исходя из вышесказанного
создание новых, высокоэффективных методов синтеза органических соединений
является актуальной проблемой.

В ряду органических веществ, применяемых в фармацевтической химии,
особое место занимают гетероциклические системы, в том числе производные
имидазола, в частности имидазолин-5-оны. В связи с этим создание новых
методов синтеза производных имидазолин-5-онов представляется весьма
актуальной задачей.

Цель исследования. Создание нового, высокоэффективного метода синтеза
1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-онов, синтез новых гетероциклических
систем на основе превращений производных α,β -дегидроаминокислот и изучение их
фармакологических свойств.

Научная новизна и практическая ценность работы. Изучена реакция
ариламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисила-
заном и предложен ее химизм. На основании полученных данных разработан новый,
высокоэффективный метод синтеза 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-
онов. Показана пригодность разработанного метода для синтеза как 1-алкил-, 1-
арилалкил-, 1-арил-, 1-гетерил-2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов, так и N(1)-
N'(1) и N(1)-C'(2') бис имидазолин-5-онов, связанных между собой метиленовой
цепочкой или ароматическим кольцом.

Найдено новое превращение амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот,
а именно осуществлена циклизация соединений, содержащих в амидной части
молекулы реакционноспособную аминную группу, дающая возможность синтеза
таких гетероциклических систем, как 1-имидазо[1,2-b]пирозол-2-оны и
имидазо[1,2-a]пиразин-6-оны.

Осуществлено алкилирование 2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов по атому
N(1) ариламидами хлоруксусной кислоты. На основании полученных данных
разработаны оптимальные условия синтеза 1-(ацетилариламидов)-2-арил-4-арил-
денимидазолин-5-онов.

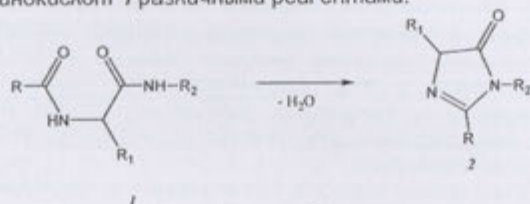
Изучены некоторые фармакологические (антибактериальные, противо-
судорожные, репаративные) свойства синтезированных веществ. Обнаружены не-
которые закономерности связи между химической структурой и противосудо-
рожными свойствами 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-онов. Установле-
но высокое репаративное свойство N-1-фенил-2-(5-оксо-2-фенил-4-[(Z)-1-фенилме-
тилиден]-4,5-дигидро-1H-1-имидазол)-ацетамида в виде 20 % мази.

Публикации и апробация работы. Основное содержание диссертационной
работы изложено в 6 статьях и двух докладах на конференции по гетероцикли-
ческим соединениям (Москва 2005, Киев 2007).

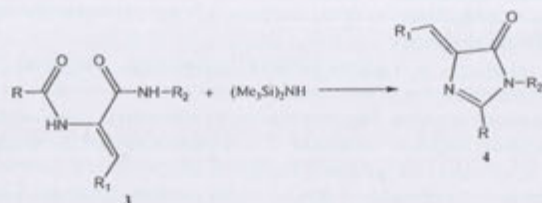
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 158 наименований, и приложения, содержит 22 таблиц и 15 рисунков

3.1. Новый дегидратирующий агент в синтезе 1-замещенных 2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов

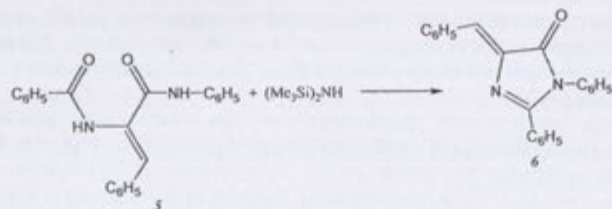
Одним из способов синтеза имидазолин-5-онов **2** является дегидратация амидов *N*-ациламинокислот **1** различными реагентами.



Известно, что триметилхлорсилан (ТМХС) был применен в качестве дегидратирующего агента в синтезе эфиров различных классов карбоновых кислот и амидов дегидроаминокислот. Нами исследована возможность применения другого силилирующего агента - 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана (ГМДС), для синтеза 1,2,4-тризамещенных имидазолин-5-онов **4**.



В качестве модельной выбрана реакция анилида *N*-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**5**) с ГМДС. При этом варьировались как соотношение реагентов, так и растворитель и время проведения реакции. Согласно полученным данным наилучший результат наблюдается при проведении реакции в диметилформамиде. При этом соотношение реагентов не оказывает заметного влияния на ход реакции.



Полученные данные свидетельствуют также о решающей роли полярности растворителя в реакции.

При сравнении различных методов синтеза соединения **6** (табл) легко убедиться, что разработанный нами метод циклизации анилида **5** превосходит ранее

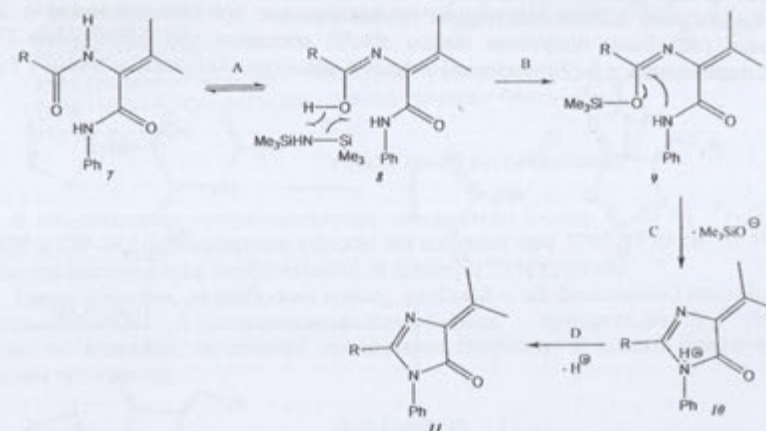
предложенные как по выходам целевого продукта, так и по времени проведения реакции.

Таблица.

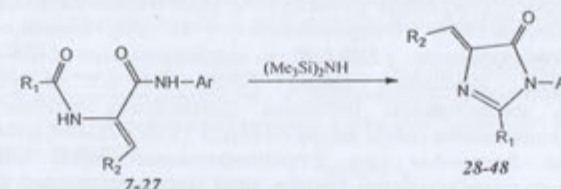
Различные методы циклизации анилида **5** в имидазолин-5-он **6**.

Реагент	Время	Выход 6 , %
AcOH/AcONa	4 ч	70
POCl ₃	5 ч	80
Me ₃ SiCl/DMFA	1 ч	80
(Me ₃ Si) ₂ NH/DMFA	15 мин	98

Исходя из некоторых литературных, а также полученных нами данных, реакция циклизации анилида *N*-замещенных α,β -дегидроаминокислот представляется по схеме:

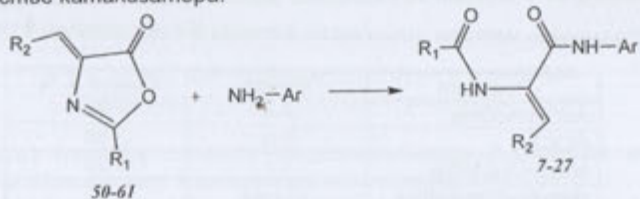


Таким образом, можно заключить, что найден новый высокоэффективный дегидратирующий агент для синтеза имидазолин-5-онов. Разработанным методом нами осуществлен синтез ряда 1,2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов **28-48** из ариламидов *N*-замещенных α,β -дегидроаминокислот **7-27**. Реакция проводилась кипячением смеси ариламидов с ГМДС в диметилформамиде при соотношения амида и силана 1:2 или 1:3. При этом выходы имидазолин-5-онов **28-48** колеблются в пределах 60-90%.



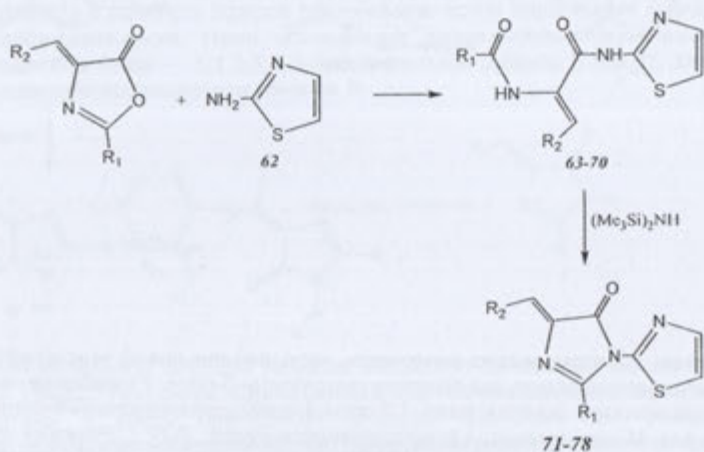
R₁ = C₆H₅, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, *tert*-BuC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃.
 R₂ = C₆H₅, C₆H₄OMe-4, C₆H₄O₂CH₂-3,4, C₆H₄NO₂-3, C₆H₄Cl-4, C₄H₉O.
 Ar = C₆H₅, C₆H₄Me-4, C₆H₄COMe-4, C₆H₄COOH-4, C₆H₄COOH-3, C₆H₄COOEt-4.

Исходные ариламида N-замещенных α,β -дегидроаминокислот 7-27 были синтезированы взаимодействием 2-арил-4-арилден-5-оксазолонов 50-61 с соответствующими ариламидами в этилацетате или бензоле в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора.



В спектрах ЯМР ^1H синтезированных амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот и имидазолин-5-онов синглетный сигнал $\text{CH}=\text{C}$ проявляется при 7.10-7.38 м.д., что свидетельствует об их Z-конфигурации. Исходя из этого можно заключить, что циклизация протекает стереоселективно.

Аналогично взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 2-амино-тиазолом (62) были получены амиды 63-70, которые под действием ГМДС в ДМФА переведены в 1-(2-тиазолил)-2-арил-4-арилденимидазолин-5-оны 71-78.



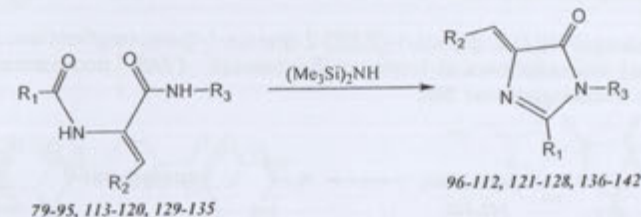
Согласно полученным данным наилучшие выходы (60-70%) получаются при применении трех эквивалентов ГМДС и кипячении в течение 10-30 мин.

Нами также исследована возможность применения ГМДС для синтеза 1-алкил-(96-100), 1-алил (101) 1-(гидроксикал)- (102-109), 1-бензил- (121), 1-фурфурил- (122), 1-гетероалкил- (123-128) и карбоксиалкил- (136-142) замещенных имидазолин-5-онов. Исходные амиды 79-95, 113-120 и пептиды 129-135 синтезированы азлактонным методом. Циклизация амидов 79-95, 113-120 осуществлена кипячением смеси амида с ГМДС (1;3) в ДМФА в течение 0,25-2,5 ч.

В случае 2-этанол- или 3-пропаноламидов 85-95 конечный продукт силилировался по гидроксильной группе, что препятствовало его выделению. В связи с этим после завершения циклизации продукт подвергался десилилированию кипячением в течение 30 мин. в присутствии карбоната калия в водном метаноле (1:9) или в течение часа в присутствии *l*-толуолсульфокислоты в водном этаноле

(2:8). Отметим, что в этом случае выходы имидазолин-5-онов возрастают с увеличением времени проведения реакции.

Была проведена в тех же условиях циклизация дипептидов 129-135 при соотношении пептид – ГМДС 1:4. При этом соответствующие 1-замещенные имидазолин-5-оны 136-142 были получены с хорошими выходами кипячением в течение 12-30 мин.



79-81; 96-98 $R_1=\text{Me}$
82,83; 99,100 $R_1=\text{Et}$
84;101 $R_1=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
85-92, 102-109 $R_1=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
93-95, 110-112 $R_1=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
113; 121 $R_1=\text{CH}_2\text{Ph}$

114;122 $R_3=\text{CH}_2$ (furan ring)
115; 123 $R_3=\text{CH}_2$ (indole ring)
116-120; 124-128 $R_3=\text{CH}_2\text{CH}_2$ (indole ring)
129-135; 136-142 $R_3=(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_4$

В ИК-спектрах синтезированных имидазолин-5-онов 6, 28-48, 71-78, 96-112, 121-128 и 136-142 наблюдаются полосы поглощения при 1700-1710 cm^{-1} и 1635-1645 cm^{-1} , соответствующие карбонильной (в цикле) и C=N группам.

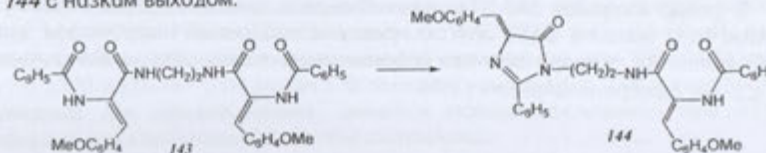
Таким образом, разработан новый, удобный и эффективный метод синтеза 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-онов, превосходящий известные методы по времени, простоте проведения синтеза, а также более высокими выходами продуктов.

3.2. Синтез бис-2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов

Одним из направлений конструирования новых биологически активных систем является метод удваивания фармакологически активных молекул. В связи с этим нами предпринят синтез молекул, в которых имидазолин-5-оны соединены метиленовой цепочкой или ароматическим кольцом.

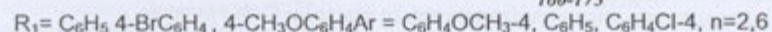
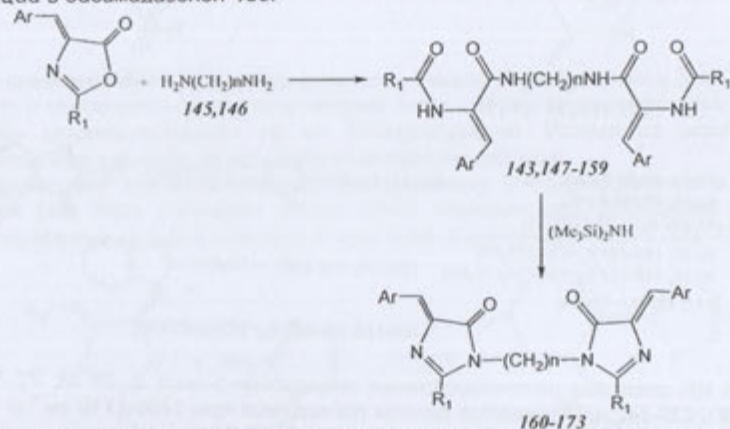
3.2.1. Синтез бис-имидазолин-5-онов с алкиленовым мостиком между атомами N(1) двух молекул имидазолин-5-ов.

В литературе описан только один представитель бис-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот – дибензоил- α -амино-*l*-метоксикоричноил-метилендиамид (143), циклизация которого в вакууме приводит к моноимидазолин-5-ону 144 с низким выходом.



Нами изучена возможность синтеза бис-2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов (160-173) с мостиком между атомами N(1) двух молекул с применением метода циклизации бис-амидов 143, 147-159 под действием ГМДС в ДМФА. С этой целью взаимодействием этилен- (145) или гексаметилендиамина (146) с 2,4-дизамещенными 5-(4Н)-оксазолонами в хлороформе при комнатной температуре с высокими выходами получены бис-амиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот 143, 147-159.

На примере N((Z)-2-фенил-1- β -(2-((Z)-2-фенил-1-фенилкарбоксамидо-1-этинилкарбоксамидо)-этилкарбомоил)-1-этинил)бензамида (148) исследована реакция циклизации в бисимидазолон 160.

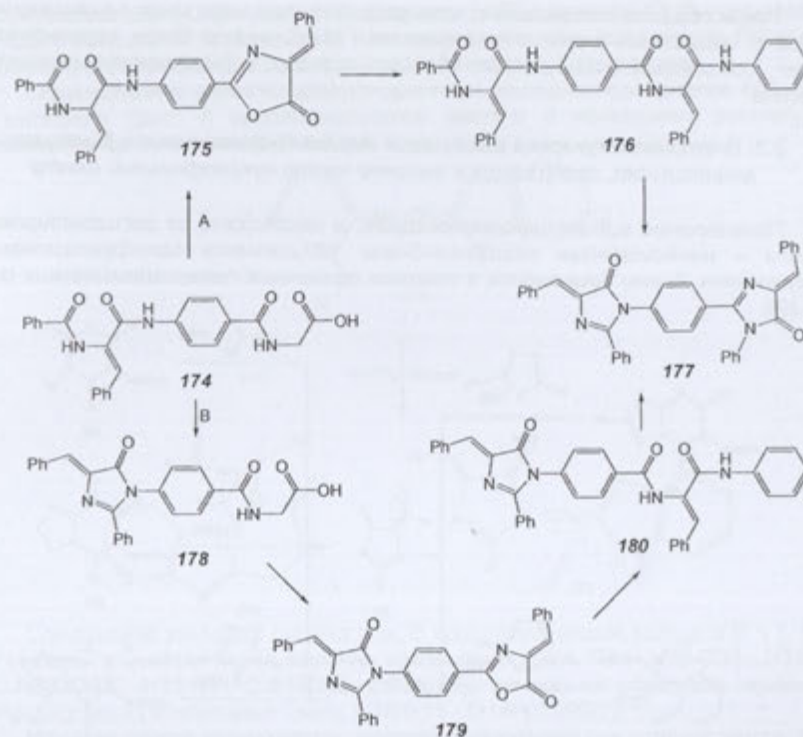


Установлено, что проведение циклизации соединения 148 39 часовым кипячением в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия приводит к целевому продукту 160 с выходом 11%. При использовании же 5 эквивалентов ГМДС как циклизующего агента в ДМФА в условиях кипячения реакционной смеси в течение 2 ч целевой продукт 160 получается с выходом 85,6%, в то время как в аналогичных условиях в присутствии ТМХС в течение 4 ч. исходное вещество 148 без изменения возвращается обратно. Исходя из полученных данных синтез бис-имидазолин-5-онов 160-173 осуществлен с помощью ГМДС. Выходы бис-имидазолин-5-онов 59-91%.

В спектрах ЯМР 1H некоторых синтезированных бисимидазолин-5-онов синглетный сигнал протона экзоциклической винильной группы $CH=C$, проявляется при 6.93-7.17 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений. В ИК спектрах бисимидазолин-5-онов 160-173 наблюдаются полосы поглощения при 1700-1705 cm^{-1} ($C=O$ цикл.) и 1640-1645 cm^{-1} ($C=N$).

3.2.2. Синтез бис-2-имидазол-5-онов с ароматическим мостиком между атомами N(1) одной и C'(2') другой молекул имидазолин-5-онов.

С целью создания бис-2-имидазол-5-онов с ароматическим мостиком между атомами N(1) одной и C'(2') другой молекулы найденный нами метод циклизации был применен на примере анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-п-аминобензоил- α,β -дегидрофенилаланина (176).



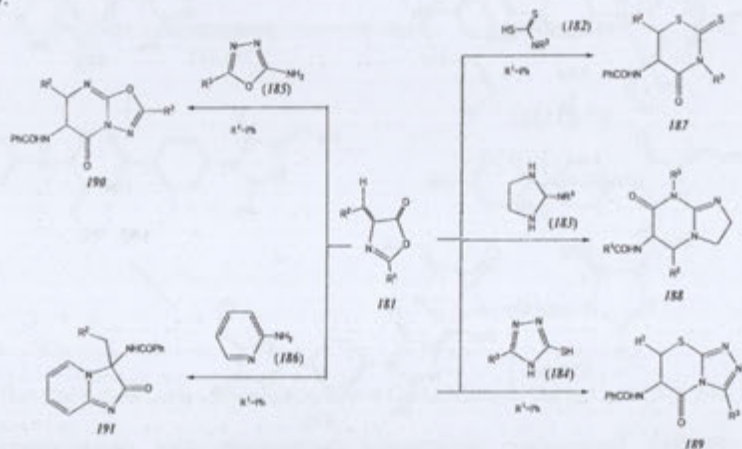
Анилид 176 получен с выходом 97,3% двухчасовым кипячением оксазолон 175 с анилином в среде этилацетат – хлороформ. Циклизация его проводится под действием ГМДС кипячением в течение 0,5 ч в ДМФА при соотношении реагентов 1:5. При этом бис-2-имидазол-5-он 177 был получен с выходом 79,8%. С целью проведения встречного синтеза бисимидазолин-5-она 177 трипептид 174 реакцией с ГМДС (1:3) в ДМФА кипячением в течение 20 мин (путь Б) был превращен в имидазолин-5-он 178 с выходом 87,5%. Последний с выходом 60,7% получен также взаимодействием трипептида 174 с триметилхлорсиланом (1:3) кипячением в ДМФА в течение 1 ч. Соединение 178 в условиях реакции Эрленмеера с участием бензальдегида превращено в ненасыщенный оксазолон 179 (69,6%), из которого в этилацетате был синтезирован анилид 180 (76,9%). Циклизацию анилида 180 в целевой бисимидазолон 177 осуществлена кипячением в течение часа с трехкратным избытком ГМДС в ДМФА. Общий выход бис-имидазолин-5-она (считая на соединение 174) составил 60,3%, в то время как выход того же соединения, полученного по пути А, составил 69,5%. Исходя из этого можно заключить, что путь А как по количествам стадий, так и по общему выходу превосходит путь Б.

В ИК спектрах бисимидазолин-5-онов 177-180 наблюдаются полосы поглощения при 1700-1705 cm^{-1} ($C=O$ цикл.) и 1640-1645 cm^{-1} ($C=N$). В спектрах соединений 178 и 180 наблюдаются также поглощения при 1660-1675 cm^{-1} ($C=O$ амидн.) и 3300-3325 cm^{-1} (NH-амидн.). В спектре оксазолон 179, кроме поглощений характерных для имидазолинона, имеется полоса поглощения при 1765 cm^{-1} , характерная для карбонильной группы оксазолон.

Таким образом установлено, что предложенный нами метод циклизации бисамидов в имидазолин-5-оны с применением ГМДС может быть использован и в случае соединений, содержащих больше одного α,β -дегидроаминокислотного остатка.

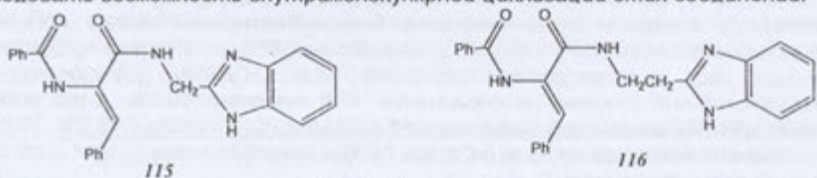
3.3. Внутримолекулярная циклизация амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, содержащих в амидной части нуклеофильный центр

Производные α,β -дегидроаминокислот, в частности их дегидратированные аналоги – ненасыщенные оксазолин-5-оны **181**, являясь полифункциональными соединениями, нашли применение в синтезе различных гетероциклических систем **187-191**.



Согласно литературным данным образование гетероциклов **187-191** протекает через нуклеофильное присоединение бинуклеофилов **182-185** к экзоциклической двойной связи оксазолин-5-она **181**, далее имеет место внутримолекулярная перерециклизация за счет карбонильной группы. Только в случае реакции оксазолин-5-она **181** с аминопиридином (**186**) реакция протекает в обратном порядке, при том под воздействием микроволнового излучения.

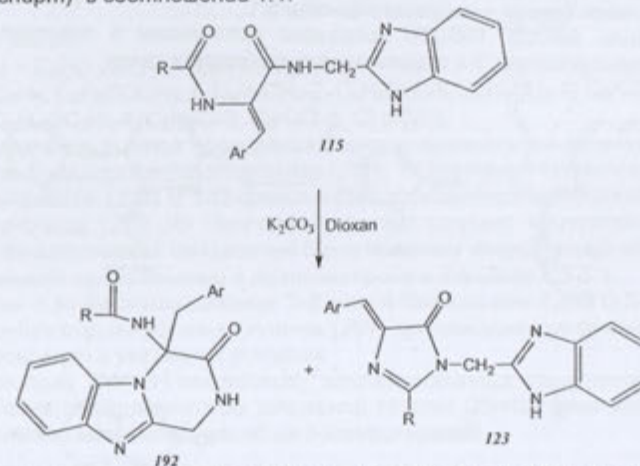
Поскольку в синтезированных нами производных α,β -дегидроаминокислот **115** и **116** содержится реакционноспособная NH-группа, казалось интересным исследовать возможность внутримолекулярной циклизации этих соединений.



С этой целью 2-[(Z)-2-фенил-1-фенилкарбоксамидо-1-этил]-1H-бензо[д]имидазол (**115**) кипятился в течение 15 ч. в диоксане в присутствии карбоната калия. За ходом реакции следили методом ТСХ. Через 12 ч. было обнаружено наличие трех пятен со значениями R_f 0.44, 0.54 и 0.60. Пятно, соответствующее исходному соединению **115** (R_f 0.54) полностью исчезает через 15 ч. Из реакционной смеси были выделены 4-фенил-3-оксо-4-фенилкарбоксамидо-

1,2,3,4-тетрагидро[4,5]имидазо-[1,2-*a*]пиперазин (**192**) с выходом 63 % и имидазолин-5-он (**123**) с выходом 21%. Отметим, что полученное нами соединение **192** является неопианной в литературе модификацией имидазо [1,2-*a*]пиперазина.

Осуществлено рентгеноструктурное исследование соединения **192**, молекулы которого (рис. 1) кристаллизуются вместе с молекулами растворителя (этиловый спирт) в соотношении 1:1.



Соединение является рацематом. В кристаллическом виде его D и L формы **192** связаны в димеры через двойную водородную связь N8...H33-O33...H11'-N11', N8'...H33'-O33'...H11-N11 (2.815(3)Å, 2.904(3)Å), димеры же образуют трехмерную постройку через водородные связи N15-H15...O13* (2.965(2)Å).

Изучена также возможность внутримолекулярной циклизации амида **115** 30 часовым кипячением в метаноле в присутствии карбоната лития или пиперидина. Однако в обоих случаях исходное вещество **115** не претерпевает каких либо изменений. Тот же результат наблюдается при кипячении амида **116** в диоксане в присутствии карбоната калия в течение 15 ч.

Таким образом, установлено, что соединения типа **115** в зависимости от условий реакции могут приводить либо к имидазолин-5-онам **123**, в результате дегидратации, либо имидазопиперазинов **192** в результате реакции внутримолекулярного присоединения.

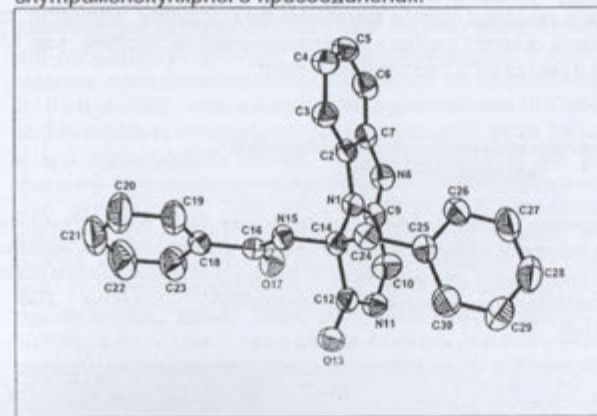
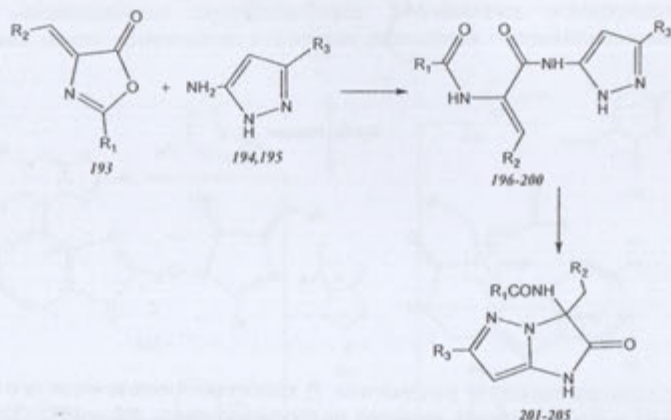


Рис. 1 Структура соединения **192** с нашей нумерацией атомов.

Найденная внутримолекулярная циклизация исследована также на примере 3-метил-(фенил)-1*H*-пиразол-5-иламидов *N*-замещенных α,β -дегидро-аминокислот 196-200. Синтез последних осуществлен взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов 193 с 3-метил- (194) или 3-фенил-1*H*-пиразол-5-аминами в смеси бензол – уксусная кислота 5:1.

Циклизацию амидов 196-200 проводили кипячением в течение 20 часов в диоксане в присутствии 3-х эквивалентов карбоната калия.



Как свидетельствуют полученные данные в этих условиях целевые *N*-(3-арил-метил-6-метил(фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2*b*]пиразол-3-ил)ациламиды 201-205 получаются с выходами 64-87%. Установлено также, что замена карбоната калия карбонатом лития не приводит к желаемым продуктам.

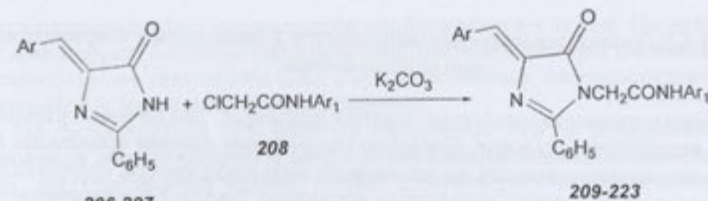
В ЯМР ¹H спектрах соединений 192 и 201-205 наблюдаются два дублетных сигнала около 3,22 и 3,62 м.д., которые могут быть отнесены к возникшим CH₂ (см. рис. 1 С(24)) группам в результате внутримолекулярного нестереоселективного присоединения.

В ИК спектрах наблюдаются характерные полосы поглощения при 1700-1710 (СО-циклич.) 3250-3260 (NH-амидн.) и 3340-3360 (NH-цикл.) см⁻¹.

Таким образом, найдено новое превращение амидов *N*-замещенных α,β -дегидро-аминокислот, содержащих в амидной части молекулы аминогруппу, которое дает возможность осуществлять синтез таких гетероциклических систем, как 1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-2-оны и имидазо[1,2-*a*]пиразин-6-оны.

3.4. *N*-Алкилирование 2,4-дизамещенных имидазолин-5-онов.

В литературе ограничено число работ, посвященных *N*(1) алкилированию имидазолин-5-онов. С целью синтеза новых физиологически активных производных имидазолин-5-онов нами осуществлено алкилирование 2-фенил-4-арилденимидазолин-5-онов 206 и 207 различными амидами хлоруксусной кислоты 208 в присутствии карбоната калия.



206, 207
206 Ar = C₆H₅; 207 Ar = 3,4-CH₂O₂C₆H₃;
Ar₁ = C₆H₅; C₆H₄COCH₃-4; C₆H₄CH₃-2; C₆H₄CH₃-3; C₆H₄CH₃-4; C₆H₄OCH₃-4;
C₆H₄OC₂H₅-4; C₆H₄Cl-3; C₆H₄Cl-4; CH₂C₆H₅;

Оптимальные условия проведения реакции выявлены на примере 1-(2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон)ацетанилида (209), 1-(2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон)ацеттолулида (211) и 1-[2-фенил-4-(3,4-диоксиметиленбензилиден)]-5-имидазолон)ацетанилида (220). Из полученных данных сделано заключение о том, что реакция *N*-алкилирования имидазолин-5-она амидами хлоруксусной кислоты лучше всего протекает при кипячении в ацетонитриле в течение 0,5-3 ч.

В связи с этим алкилирование 2-фенил-4-бензилиден- (206) и 2-фенил-4-(3,4-диоксиметиленбензилиден)-5-имидазолинов (207) ариламидами хлоруксусной кислоты 208 было проведено в указанных условиях.

В спектрах ЯМР ¹H некоторых синтезированных соединений синглетный сигнал протона экзоциклической винильной группы CH=C проявляется при 6,93-7,17 м. д., что свидетельствует об их *Z*-конфигурации.

3.5. Исследование фармакологических свойств производных 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-онов.

Фармакологические свойства синтезированных 1,2-арил-4-арилден-5-имидазолин-5-онов и некоторых их нециклических аналогов - производных *N*-замещенных α,β -дегидроаминокислот и пептидов, изучались в различных лабораториях ИТОХ НАН РА.

3.5.1. Антибактериальная активность 2-замещенных 4-арилден-5-имидазолин-5-онов.

Изучались антибактериальные свойства синтезированных амидов 23-25, 27, 28, 88; пептида 135; имидазолин-5-онов 44-48, 105, 142, 111, 209-223 и гетероциклических систем 192, 201-205. Из полученных результатов следует, что амиды α,β -дегидроаминокислот и 1,2-дизамещенные 4-арилденимидазолины, в основном, лишены антибактериальных свойств по отношению как к грамположительным (st.93 и st.209), так и к грамотрицательным (E.Coli-055 и FI 6858) штаммам. Однако некоторые отдельные представители этих рядов, как например, дипептид 24 и его циклический аналог – имидазолин-5-он 45, а также 1-(2-карбоксиэтил)-2-фенил-4-(3,4-диоксиметиленбензилиден)имидазолин-5-он (142) проявляют умеренную активность. Так, если *N*-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-*D*-аминобензойная кислота подавляет испытываемые четыре штамма на 3-8 мм, то его циклический аналог 45 избирательно действует только на грамположительные штаммы (10 мм). В случае *N*-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- β -аланина (135) активность не проявляется, между тем его циклический аналог 142 подавляет активность St209p и St 93 на 7 мм в обоих случаях. Контрольные препараты норсульфазол и ампицилин подавляют рост штаммов на 20 и 25 мм соответственно.

3.5.2. Противосудорожная активность 2-замещенных 4-арилден-5-имидазолин-5-онов.

Противосудорожные свойства синтезированных соединений изучались по отношению коразоловых судорог. Согласно полученным данным ариламида N-замещенных α,β -дегидроаминокислот не проявляют антикоразоловой активности. Однако полученные на основании циклизации последних 1-арил-2,4-дизамещенные имидазолин-5-оны являются высокоактивными веществами. В этом ряду лишены активности те имидазолин-5-оны, которые содержат фуриленовый остаток. Высокую активность проявляют те имидазолин-5-оны, которые в положении-1 гетероцикла содержат ароматический заместитель. Имидазолин-5-оны, содержащие тиазолиновый остаток, по активности уступают 1-арилпроизводным. В случае алкил и арилалкильных заместителей в том же положении гетероцикла активность уменьшается до 0-20%. Однако антикоразоловый эффект возрастает до 40% у соединений с этил- и гексаметилгетерилловыми заместителями при N(1)-атома имидазолин-5-она.

Полученные данные показывают также, что изученные соединения в дозе 50 мг/кг вызывают слабую миорелаксацию (0-40%).

3.5.3. Исследование репаративной активности N1-фенил-2-(5-оксо-2-фенил-4-[(Z)-1-фенилметилден]-4,5-дигидро-1H-имидазол-ил)-ацетамида в условиях экспериментального ожога

Нами изучена репаративная активность N-1-фенил-2-(5-оксо-2-фенил-4-[(Z)-1-фенилметилден]-4,5-дигидро-1H-1-имидазол-ил)-ацетамида (209) в условиях экспериментального ожога, где воспалительными факторами являются травмы эпидермиса и легкие химические ожоги. Исследования проводились в виде 10 и 20 % мазей соединения 209. При этом установлено, что на фоне влияния мази, содержащей 10 и особенно 20% соединения 209, наблюдаемые в отсутствие препарата патологические процессы умеренно подавляются. Начиная с 1-х суток лечения животных указанным средством наблюдаются уменьшения кожных ожоговых реакций. В этом сроке эксперимента под влиянием 10% мази хоть и наблюдается тенденция развития субституционной регенерации, но местами участки превращаются в воспалительные очаги экссудативного характера. Интересно отметить, что под воздействием 20% соединения 209 на вторые сутки эксперимента намечаются восстановительные процессы структур сетчатых и сосочковых слоев. Умеренно уменьшаются количество и площадь деструктивных очагов. Если у контрольной группы (спустя 48 ч. после ожога) почти у всех животных оставались участки незаживших ран, то у животных, которые получали испытуемое средство, выявляется активация процессов регенерации. Заметно восстанавливаются клеточные элементы кожи крыс, в некоторых местах хорошо защищены ядра меланоцитов. Наблюдается формирование коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы. Визуально уменьшается площадь ожоговой поверхности. Наряду с возникновением процессов реституционных регенераций в некоторых областях кожи выявляются очаги некротического характера, а также участки кровоизлияния.

Иная гистологическая картина кожи выявляется на фоне применения 20% мази. При этом процесс регенерации кожи проходит значительно быстрее. Воспалительные процессы менее выражены, чем в контрольной ситуации. Отличается грануляционная ткань, которая постепенно заполняет раневую часть, наблюдаются отторжение струпа и эпителизация раневой поверхности. Почти полностью восстанавливается количество клеточных элементов, форма и струк-

тура эпидермоцитов и меланоцитов приближаются к норме. По всей поверхности кожи доминирует картина репаративной реституционной регенерации. Наряду с восстановлением сетчатого слоя инфилтративные, деструктивные и дистрофические очаги в дерме достигают минимума.

На фоне влияния 20% мази на соединение 209 на эпидермисе отмечаются образование демаркационного вала с последующим формированием грануляционной ткани, восстановление кожной ткани. Достоверность приведенных гистологических данных подтверждают полученные нами морфометрические данные при определении ЯЦК (ядроцитоплазматический коэффициент).

Цитометрические исследования показывают, что ЯЦК у "нелеченых" крыс имеет тенденцию к уменьшению, а на фоне влияния 20% мази этот показатель приближается к норме.

На основании полученных гистологических и морфометрических данных можно заключить, что после изучения некоторых дополнительных фармакологических свойств (антимикробное, кожнораздражающее, аллергическое и т. д.) можно препарат 209 предложить как новое репаративное средство для лечения кожного покрова, при различных ожогах.

ВЫВОДЫ

1. Предложен новый высокоэффективный дегидратирующий агент для синтеза 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-онов. С его помощью осуществлен синтез новых 1-арил-, 1-алкил-, 1-арилалкил-, 1-гетерилзамещенных 2-арил-4-арилденимидазолин-5-онов.
2. Предложен химизм циклизации амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот под действием 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана.
3. Показана возможность синтеза неописанных в литературе N(1)-N'(1') и N(1)-C'(2') бисимидазолин-5-онов, соединенных метиленовой цепочкой или ароматическим кольцом.
4. Найдено новое превращение амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, а именно осуществлена циклизация соединений, содержащих в амидной части молекулы реакционноспособную аминную группу, дающая возможность синтеза таких гетероциклических систем, как 1H-имидазо[1,2-b]пирозол-2-оны и имидазо[1,2-a]пиразин-6-оны.
5. Разработаны оптимальные условия N-алкилирования 2,4-дизамещенных имидазолин-5-онов амидами хлоруксусной кислоты.
6. Исследованы антибактериальные, противосудорожные, репаративные свойства синтезированных веществ. Обнаружены некоторые закономерности связи между химической структурой и противосудорожными свойствами 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазолин-5-онов. Установлено высокое репаративное свойство N-1-фенил-2-(5-оксо-2-фенил-4-[(Z)-1-фенилметилден]-4,5-дигидро-1H-1-имидазол-ил)-ацетамида в виде 20 % мази.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях

1. Топузян В.О., Оганесян А.А., Мкртчян М.В. Хачванкян Г.Ю., Овсепян М.С., Джагацпанян И.А., Асатрян Р.С., Казанджян М.М. Создание библиотек физиологически активных соединений с применением 2-арил-4-арилиден-5-оксазолонов. О связи между структурой и биологической активностью химических соединений. Сборник трудов Института тонкой органической химии, Ереван, 2004, с.179-192.
2. Topuzyan V.O., Ghazanjyan M.M., Hovhanesyan A.A., Mkrtyan M.V., Hovsepyan M.S., Paronikyan R.G., Djaghatspanyan I.A. Synthesis of 5-oxo-2-aryl-4-[(Z)-1-arylmethylidene]-4,5-dihydro-1H-imidazolylalkyl-4-[(Z)-1-arylmethylidene]-4,5-dihydro-1H-5-imidazolones. Chemistry of nitrogen containing heterocycles. Kiev, 2006, p. 151.
3. Топузян В.О., Казанджян М.М., Пароникян Р.В. Исследование реакции N-алкилирования 2,4-дизамещенных 5-имидазолонов. Химический журнал Армении, 2008, т. 61, No1, с.73-78.
4. Ghazanjyan M. M., The synthesis of bis-amides of N-substituted α,β -dehydroamino acids and their cyclization into 5-imidazolones.// Electronic journal of natural sciences, 2008, issue 1, pp 25-27
5. Топузян В.О., Казанджян М.М., Оганесян А.А. Новый способ синтеза 1-арил(гетерил)-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов. Химический журнал Армении, 2008, т. 61, No3-4, с.441-447.
6. Топузян В.О., Казанджян М.М., Тамазян А. Г., Аювазян А. Г. Производные α,β -дегидроаминокислот. V. внутримолекулярная циклизация - 2-[(Z)-2-фенил-1-фенилкарбоксамидо-1-этиленкарбоксамидометил]-1H-бензо[d]имидазола ЖОрХ, 2009, т. 41, вып. 2, с. 227-229 .
7. Казанджян М.М., Гаспарян Г.В., Мкртчян Г.С., Топузян В.О. Исследование репаративной активности N1-фенил-2-[5-оксо-2-фенил-4-[(Z)-1-фенилметилиден]-4,5-дигидро-1H-имидазол-ил]-ацетамида в условиях экспериментального ожога. Докл. НАН Армении, 2009, т. 109, No1, с.61-67.
8. Топузян В. О., Оганесян А. А., Мкртчян М. В., Арутюнян Л. Г., Казанджян М.М. Овсепян М. С.. Новый способ синтеза 1,2-дизамещенных-4-арилиден-5-имидазолонов. Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения проф. А.И. Коста. Москва, 2005, с.У-40.

Ղազանջյան Մարիամ Միշիկի

«1,2-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԿԱԾ 4-ԱՐԻԼԻԴԵՆԻՄԻԴԱՍՁՈՒՆ-5-ՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԻ ԱՐՅՈՒՆԱԿԵՏ ԵՂԱՆԱԿԻ ԱՏԵՂԾՈՒՄ ԵՎ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՆԱՍԻՐՈՒՄ»

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

1,2-Երկտեղակալված 4-արիլիդեն իմիդազոլին-5-ոնների սինթեզի նոր եղանակ մշակելու նպատակով հետազոտվել է N-տեղակալված α,β -դեհիդրոամինաթթուների անիլիդենի փոխազդեցությունը 1,1,1,3,3,3-հեքսամեթիլդիսիլազանի (ՀՄՂՍ) հետ տարբեր լուծիչներում, ջերմաստիճանի և ռեակցիայի իրականացման տարբեր ժամանակահատվածներում: Պարզվել է, որ ռեակցիոն խառնուրդը դիմեթիլֆորմամիդում մեկ ժամ եռացնելիս նպատակային իմիդազոլին-5-ոնը ստացվում է քանակական ելքով: Գրական տվյալների և ստացված արդյունքների հիման վրա առաջարկվել է ռեակցիայի քիմիզմը:

Մշակված եղանակը կիրառվել է 1-տեղակալված (ալկիլ, արիլ, ալկիլարիլ, հետերիլ, ալկիլհետերիլ) 4-արիլիդենիմիդազոլին-5-ոնների սինթեզի համար:

Ցույց է տրվել, որ ՀՄՂՍ-ի հնգապատիկ ավելցուկի դեպքում N-տեղակալված α,β -դեհիդրոամինաթթուների բիսամիդները (էթիլ- և հեքսամեթիլեն) դիմեթիլֆորմամիդում եռացնելիս առաջանում են գրականության մեջ չնկարագրված բիսիմիդազոլին-5-ոններ բարձր ելքերով:

ՀՄՂՍ-ով չհագեցած ամինաթթվային մնացորդի ցիկլացումը իմիդազոլին-5-ոնի կիրառվել է այնպիսի բիս-իմիդազոլին-5-ոնի սինթեզում, որտեղ մի հետերոցիկլը N(1) դիրքով միացած է արոմատիկ օղակով մյուս հետերոցիկլի C(2)-դիրքին:

Առաջին անգամ ուսումնասիրել է ամիդային մասում նուկլեոֆիլ կենտրոն պարունակող N-տեղակալված α,β -դեհիդրոամինաթթուների ամիդների ներմուլեկուլային ցիկլացման հնարավորությունը: Ցույց է տրվել, որ N-տեղակալված α,β -դեհիդրոամինաթթուների բենզիմիդազոլիմեթիլ և 2-ամինոպիրազոլիլ ամիդները դիօքսանի միջավայրում, կալիումի կարբոնատի ներկայությամբ ենթարկվում են ներմուլեկուլային ցիկլացման: Արդյունքում ստացվում են 1-H-իմիդազոլ[1,2-b]պիրազոլ-2-ոն և իմիդազոլ[1,2-a]պիրազին-6-ոնների նոր տարատեսակներ:

Բացահայտվել է քլորքացախաթթվի անիլիդենով 2,4-երկտեղակալված իմիդազոլին-5-ոնների N(1)-դիրքի ավելացման հնարավորությունը: Ցույց է տրվել ռեակցիոն միջավայրի, ջերմաստիճանի և ռեակցիայի տևողության ազդեցությանը ավելացման արգասիքների ելքերի վրա: Մշակված եղանակի հիման վրա սինթեզվել են 1,2,4-տետրալված իմիդազոլին-5-ոնների նոր ածանցյալներ:

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների մի շարք դեղաբանական (հակամանրեային, հակացնցումային, այրվածքի վերականգնողական) հատկությունները: Բացահայտվել են իմիդազոլին-5-ոնների քիմիական կառուցի և հակացնցումային ակտիվության միջև կապի որոշ օրինաչափություններ:

Ցույց է տրվել, որ N1-ֆենիլ-2-(5-օքսո-2-ֆենիլ-4-[(Z)-1-ֆենիլմեթիլիդեն]-4,5-դիհիդրո-1H-իմիդազոլիլ) ագետամիդի 20 %-ոց քուրք օժտված է քիմիական այրվածքից ախտահարված մաշկային իյուսվածքը վերականգնելու ունակությամբ:

M. Hovhann

