

КИЇВСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАЗАРЕНКО Костянтин Геннадійович

УДК 547.759 + 547.741

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ 1,2-ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІВ ТА ЇХ
ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ**

02. 00. 03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук**



Київ - 1997



Дисертація рукопис

Робота виконана в Чернігівському державному педагогічному інституті ім. Т.Г. Шевченка, Міністерство освіти України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук Ковтуненко Володимир Олексійович, професор Київського університету імені Тараса Шевченка

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук Толмачов Андрій Олексійович, старший науковий співробітник Інституту органічної хімії НАН України

кандидат хімічних наук Івонін Сергій Павлович, доцент, зав. кафедрою органічної хімії Дніпропетровського державного університету

Провідна установа: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, відділ хімії біологічно-активних азотвмісних гетероциклічних основ, м. Київ

Захист відбудеться "20" січня 1998 р. о годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 01.01.24 при Київському університеті імені Тараса Шевченка за адресою: Київ - 33, вул. Володимирська, 64, хімічний факультет.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київського університету імені Тараса Шевченка за адресою: Київ -33, вул. Володимирська, 64.

Автореферат розісланий: "10" листопада 1997р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

КИСІЛЬ В.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Конденсовані імідазолвмісні гетероциклічні системи з вузловим атомом азоту - добре розроблений розділ хімії, унікальний об'єкт до вивчення проблем ароматичності та реакційної здатності. Багато з них знайшли застосування як ефективні пестициди та лікарські засоби.

Проте сучасний розвиток хімії гетероциклічних сполук характеризується поглибленим вивченням повністю чи частково насичених систем. Вони більш близькі за будовою до природних сполук відповідних класів і в ряді випадків демонструють більш високий рівень біологічної активності. Відомі два підходи до добування частково насичених сполук цього класу: 1) парціальне відновлення гетероароматичних сполук; 2) використання в гетероциклізаціях насичених функціональних похідних. Можна зазначити, що обидва ці підходи далекі до детальної розробки.

Застосування іміноетерів та амідинів у синтезі імідазолів добре відоме, а от використання лактимних етерів та насичених циклічних амідинів у цьому перегоренні обмежене і знаходиться у протиріччі з їх практичною доступністю. Саме тому актуальним завданням є розробка на основі цих сполук нових шляхів синтезу конденсованих імідазолів та їх солей, що містять у своїй структурі насичений фрагмент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась відповідно з проектом науково-дослідних робіт № 6/93 "Синтез нових гетероциклічних сполук з вузловим атомом азоту, та пошук серед них інгібіторів кислотної корозії металів і біологічно активних речовин" (замовник-міністерство освіти України).

Мета і задачі дослідження. Розробити методи одержання 1,2-поліметиленимідазолів та їх солей на основі реакції циклоконденсації за участю лактимних етерів і фенациламінів, а також з використанням циклічних амідинів і фенацилбромідів. Виявити закономірності перебігу реакцій в залежності від будови як лактимних етерів так і похідних α -заміщених ацетофенонів. Вивчити структуру, хімічні властивості та біологічну дію одержаних сполук.

Наукова новизна одержаних результатів. Досліджено реакцію циклоконденсації шестичленних лактимних етерів з α -амінокетонами, виявлено закономірності її перебігу в залежності від будови реагента і субстрата. Це перетворення за сприятливих обставин може привести до похідних 1,2-тетраметилен-3-гідроксіімідазолу.

Пропонується новий метод синтезу 1,2-поліметиленімідазолієвих солей на основі циклічних амідинів і α -галогенкетонів.

Показано, що похідні добутих вищезазначеними методами сполук можуть бути використані для синтезу більш складних гетероциклічних аналогів азулену.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено препаративні методи синтезу конденсованих імідазолів з насиченим фрагментом структури та їх четвертинних солей на основі лактимних етерів та циклічних амідинів. Проведена робота дозволяє передбачити вибір, з одного боку, насичених лактимної та амідинової компонент, а з іншого боку - фенацильної складової для успішної добудови по дослідженим схемам імідазольного циклу. Серед похідних 1,2-поліметиленімідазолів та їх солей знайдено сполуки, які виявляють анальгезуючу, протівірусну та протизапалювальну активність.

Особистий внесок здобувача. У ході опрацювання теми дисертації особисто автором досліджено амінування лактимних етерів фенациламінами, розроблено спосіб добування четвертинних імідазолієвих солей на основі насичених циклічних амідинів і α -галогенкетонів. Здобувачеві належить вирішальна роль у дослідженні комплексу хімічних властивостей одержаних сполук, а також в інтерпретації експериментальних даних.

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідались на V Всесоюзній конференції з хімії азотвмісних гетероциклічних сполук (Чорноголовка, 1991 р.), на XVI та XVII Українських конференціях з органічної хімії (Тернопіль, 1992 р.; Харків, 1995 р.), 2-й Конференції молодих вчених хіміків Ін ФОВ АН УРСР (Донецьк, 1990 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей, одержано 1 авторське свідоцтво.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація складається із вступу, чотирьох розділів, висновків та списку використаних джерел (198 найменувань). Робота включає 6 малюнків, 13 таблиць. Повний об'єм дисертації 152 сторінки.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

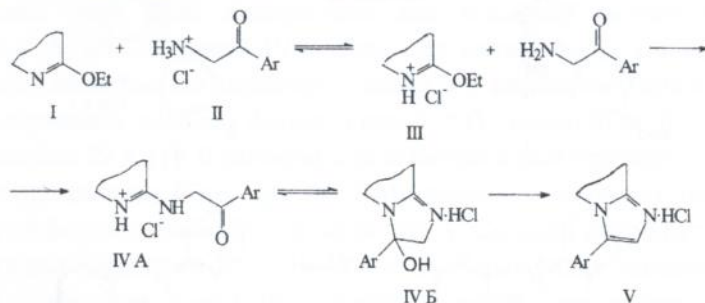
У вступі до дисертації обґрунтована актуальність проблеми та сформульована мета роботи.

1. Літературний огляд

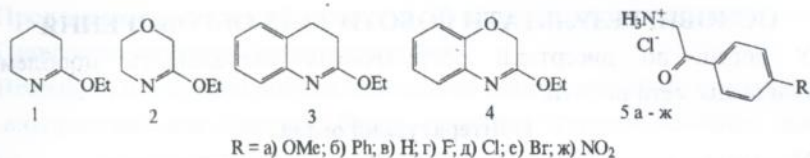
У першому розділі систематизовані літературні дані по методах синтезу та хімічним властивостям лактимних етерів. Проаналізовано роботи, присвячені їх використанню в синтезі поліядерних гетероциклічних систем.

2. Реакція лактимних етерів з фенациламонієвими солями

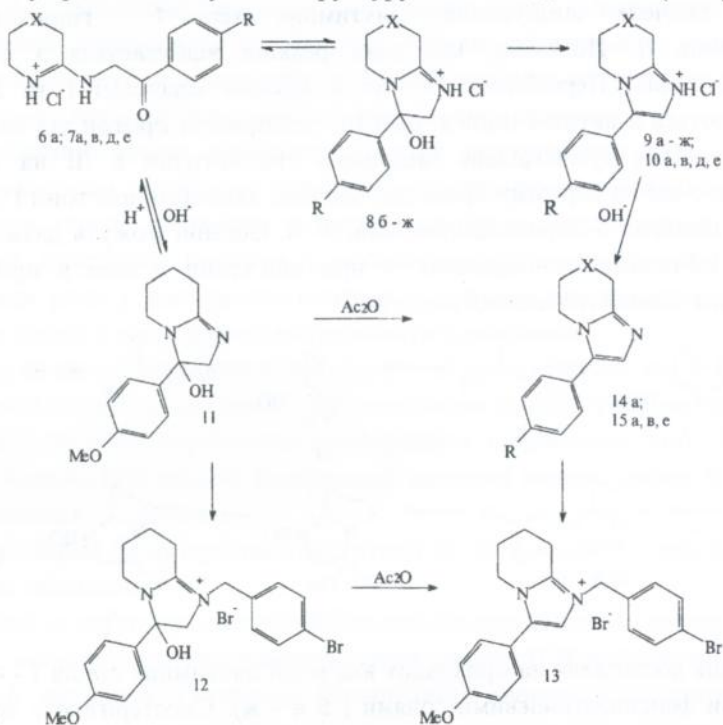
З метою синтезу конденсованих імідазолів, які містять насичений фрагмент, вивчене амінування лактимних етерів I гідрохлоридами фенациламінів II. Показано, що дана реакція відбувається з основами лактимних етерів. Передбачається, що в процесі взаємодії I та II перші перетворюються в активні імінієві солі III, відбираючи протон від солей II; а далі відбувається нуклеофільне заміщення етоксигрупи в III на залишок амінокетона, яке на першому кроці дає відкриті лактимімідокетони IV А, а на другому - циклічні 5-гідроксіімідазоліни IV Б. Останні можуть дати початок похідним 1,2-поліметиленімідазолів V при кип'ятінні у воді в присутності каталітичних кількостей соляної кислоти.



Реакція досліджена на прикладах взаємодії лактимних етерів 1 - 4 з паразаміщеними фенациламонієвими солями (5 а - ж). Спостерігалось зростання активності лактимних етерів у ряді 1 < 2 < 3. А підвищена активність добутого у вигляді тетрафторборату 3-етокси-2Н-1,4-бензоксазину (4) по відношенню до нуклеофілів визначила неможливість його амінування солями 5: при спробі перетворення солі 4 в основу відбувався її гідроліз до вихідного лактаму.



При вивченні продуктів конденсації виявилось, що їхня структура значною мірою залежить від будови вихідного лактимного етеру. У випадку похідних 1,3-оксазину (2) були виділені солі 7 а, в, д, е які, згідно даних спектрів ІЧ, мають у кристалічному стані структуру лактимімідокетонів (IV А).



Для формул: 6, 8, 9, 14: X = CH₂; 7, 10, 15: X = O.

Будова продуктів конденсації 1 з 5 а - ж залежить від природи замісника R у вихідних фенациламінах. Знайдено, що в переважній більшості випадків реакція не зупиняється на нуклеофільному заміщенні етоксигрупи з утворенням відповідних лактимімідокетонів IV А, а супроводжується подальшим внутрішньомолекулярним приєднанням NH-групи по СО-зв'язку,

яке дозволяє одержати гідрохлориди 3-арил-3-гідрокси-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридину **8 б** - ж. Виключення з цього спостерігали тільки при взаємодії **1** з **5а** ($R = OMe$), коли був виділений лише гідрохлорид лактимімідокетону **6а**.

В інфрачервоних спектрах сполук **8** відсутня смуга поглинання $\nu_{C=O}$ і спостерігається інтенсивна смуга в області 1630 cm^{-1} , яка відповідає валентним коливанням зв'язку $C=N$. В ІЧ-спектрах солей **6**, **7** в області $1600 - 1700 \text{ cm}^{-1}$ міститься дві смуги приблизно однакової інтенсивності, які відносяться до $\nu_{C=O}$ близько 1700 cm^{-1} та $\nu_{C=N}$ близько 1660 cm^{-1} .

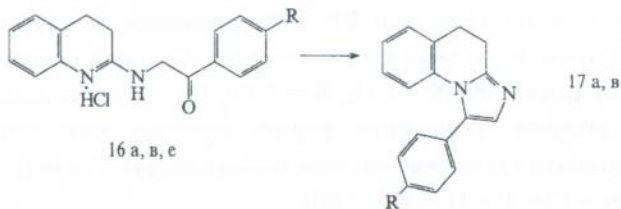
Якщо згідно спектрів ІЧ у кристалічному стані солі **6** і **7** існують виключно в розімкнутій лактимімідній формі, а солі **8** - у циклічній імідазолінієвій формі, то при вивченні їхніх ПМР-спектрів у розчині ДМСО- d_6 спостерігалась таутомерна рівновага між цими формами. Характерною ознакою присутності циклічної форми у розчині є наявність у спектрі ПМР чотирьох сигналів АВ-системи діастереотопних протонів ($J = 12 \text{ Гц}$) метиленової групи при 2-С в області 3,8 - 4,0 м.ч., які легко відрізнити від дублета протонів метиленової групи фенацильного залишку відкритої форми при 5,0 м.ч. ($J = 5,3 \text{ Гц}$). Співвідношення інтенсивностей сигналів вказаних метиленових груп було використане для кількісної оцінки присутності відкритої ІVА, або циклічної ІV Б форм. Як виявилось, їх співвідношення в першу чергу визначається характером ланки X у насиченому циклі. У випадку $X = CH_2$ переважає циклічна форма, а при $X = O$ - розімкнута. В усіх випадках співвідношення ІV А і ІV Б значною мірою визначається природою замісника R в арильному залишку. Так, при $R = OMe$ рівновага повністю зміщена в бік розімкнутої форми, незалежно від характеру X. Сигнали розімкнутої форми не спостерігались тільки при $X = CH_2$, $R = NO_2$. В усіх інших випадках у розчині присутні і циклічна, і відкрита форми, причому накопичення останньої змінюється симбатно із зміною значень σ_{para} -констант Гаммета замісника R по ряду $NO_2 < Br \sim Cl < F < H < Ph < OMe$.

Знайдено, що обробка солей **6**, **7** лугом супроводжується їх спонтанною циклізацією. Утворення циклічних основ було підтверджено виділенням та ідентифікацією індивідуальної сполуки зі структурою **11**. З п-бромбензилбромідом основа **11** легко утворює четвертинну сіль **12**, тоді як спроба отримати відповідну просту сіль за допомогою спиртового розчину HCl привела до розкриття циклічної системи основи, в результаті чого була виділена сіль **6 а**.

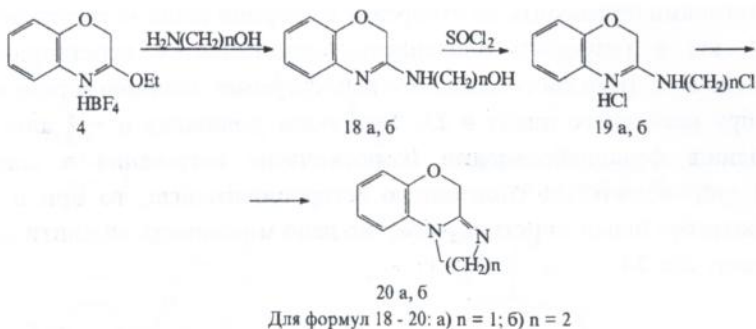
Будова продуктів конденсації етеру **3** з солями **5 а - ж** була встановлена за допомогою ІЧ-, УФ-, а також ПМР та ЯМР ^{13}C -спектрів. На основі спектральних даних їм приписана відкрита структура гідрохлоридів 2-фенациламіно-3,4-дигідрохіноліну **16**. На відміну від солей **6** і **7**, які спонтанно циклізуються при спробі перетворення їх у вільні основи, обробка лугом сполук **16** призводить до утворення маслянистих продуктів, які не піддаються очистці та ідентифікації. Відсутність будь-яких змін у спектрах УФ солей **16** при додаванні в кювету з досліджуваним розчином краплі спиртового лугу вказує на те, що рівновага в розчині відповідних їм основ також повністю зміщена в бік розімкнутої структури.

При кип'ятінні солей **6 - 8** у водному розчині в присутності каталітичних кількостей соляної кислоти проходить їх дегідратація з утворенням гідрохлоридів **9 а-ж**, **10 а, в, д, е**. Ці солі легко перетворюються у відповідні основи при дії на них розчину лугу. Таким шляхом були одержані та ідентифіковані основи **14 а** і **15 а, в, е**. Основу **14 а** також було виділено із реакційної суміші при спробі ацилювання **11** оцтовим ангідридом. Основи **14**, **15** утворюють не тільки прості солі, а й четвертинні. Так, **14 а** легко алкілюється п-бромбензилбромідом, утворюючи сіль **13**, яку також було отримано в результаті дегідратації солі **12** оцтовим ангідридом.

Циклізація похідних 3,4-дигідрохіноліну **16** потребує більш жорстких умов ніж у випадку лактимімідокетонів **6**, **7**. Тільки тривале кип'ятіння солей **16 а, в** в $0,1\text{ N HCl}$ супроводжується гетероциклізацією з утворенням 1-заміщених 4,5-дигідроімідазо[1,2-а]хінолінів (**17 а, в**).



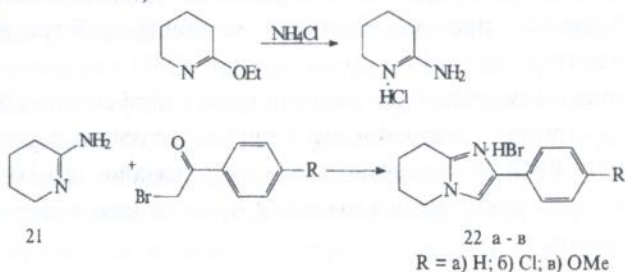
Незважаючи на те, що неможливість одержання вільної основи із тетрафторборату **4** робить його непридатним для використання в реакціях з солями фенациламонію, деякі похідні імідазолу та піримідину були синтезовані виходячи із солі **4** згідно наведеної схеми:



3. Циклічні амідини у синтезі конденсованих імідазолів та їх солей

3.1. 2-Заміщені 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридини

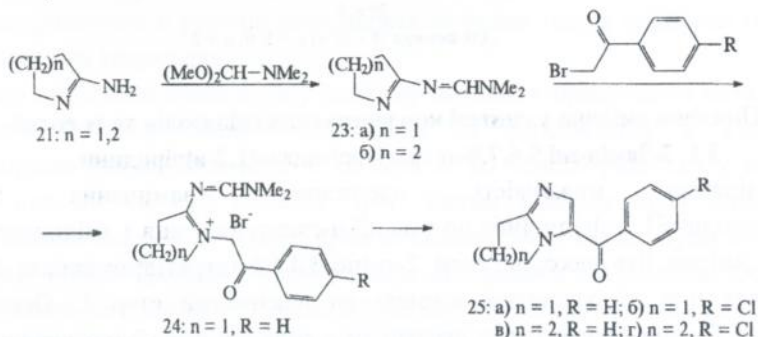
Досліджена можливість одержання 2-заміщених 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинів по реакції α -галогенкетонів з амідинами. При цьому як амідин був використаний 2-аміно-3,4,5,6-тетрагідропіридин **21**, що утворюється при дії хлоридом амонію на лактимний етер **1**. Основу **21** одержували безпосередньо перед введенням у реакцію обробкою розчину солі лугом. Одержані без виділення проміжних продуктів 1,2-тетраметиленімідазоли **22 а - в** відрізняються від ізомерних їм сполук **9 а - ж** положенням сигналу N-метиленових протонів у спектрах ПМР (зсунутий на 0,17 - 0,18 м.ч. у сильне поле), а також довгохвильової смуги поглинання в спектрах УФ (зміщена батохромно на 16 - 17 нм).



3.2 Бензоїлпохідні 1,2-поліметиленімідазолів.

Для одержання бензоїлпохідних 1,2-поліметиленімідазолів **25 а - г** була використана реакція α -галогенкетонів з формамідинами **23 а, б**. Останні були одержані з високим виходом у результаті конденсації амідинів **21 а, б** з диметилацеталем диметилформаміду. Взаємодія формамідинів **23 а, б** з α -

галогенкетонами призводить до утворення на першій стадії четвертинних солей типу **24**, які в результаті відщеплення диметиламіну перетворюються в імідазоли **25 а - г**. Швидкість вказаного перетворення значною мірою залежить від розміру насиченого циклу в **23**. Так, якщо у випадку $n = 2$ алкілювання формамідинів фенацилбромідами (короткочасне нагрівання в спирті або ацетоні) супроводжується спонтанною гетероциклізацією, то при $n = 1$ цей процес потребує більш жорстких умов, що дало можливість виділити проміжну четвертинну сіль **24**.

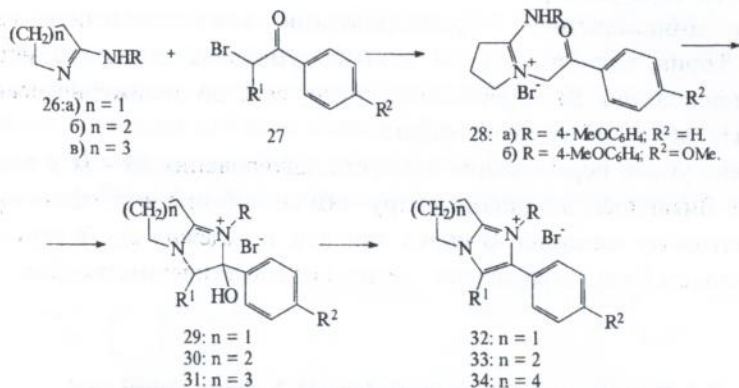


3.3. Четвертинні солі 1,2-поліметиленімідазолію на основі циклічних амідинів

З метою вивчення можливості отримання четвертинних імідазолієвих солей була досліджена реакція α -бромацето- та -пропіофенонів **27** з α -R-амінозагетероциклами **26 а - в**, які містять різні замісники біля екзоциклічного атома азоту. Відомості про використання подібних субстратів у реакції Чичибабіна в літературі відсутні.

При алкілюванні амідинів були виділені кристалічні солеподібні продукти добре розчинні в спиртах і хлороформі і погано розчинні у воді. Вивчення спектрів ПМР, ІЧ, ЯМР ^{13}C одержаних сполук показало, що їхня структура визначається розміром циклу азациклоалкана, а також наявністю замісника R^1 в алкілюючому агенті.

Так, алкілювання **26 б, в** α -галогенкетонами супроводжується внутрішньомолекулярним приєднанням NH-групи по $C=O$ -зв'язку з утворенням солей **30** і **31**. На циклічну структуру одержаних продуктів указує присутність в їх спектрах ЯМР ^{13}C характерного сигналу в області 92 м.ч., який належить четвертинному атому 4-C, а в протонному спектрі - чотирьох сигналів АВ-системи в області 4,0 - 4,7 м.ч. ($J = 12 - 14$ Гц), що відповідають протонам метиленової групи фенацильного залишку.



	R	R ¹	R ²		R	R ¹	R ²
29a	4-C ₆ H ₄ OMe	Me	EtO	32a	4-C ₆ H ₄ OMe	H	H
б	4-C ₆ H ₄ OMe	Me	Cl	б	4-C ₆ H ₄ OMe	H	Cl
30a	4-C ₆ H ₄ OMe	H	H	в	4-C ₆ H ₄ OMe	H	Br
б	Me	H	H	г	4-C ₆ H ₄ Me	H	Cl
в	C ₆ H ₁₁	H	H	33a	4-C ₆ H ₄ OMe	H	H
г	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	H	MeO	б	Me	H	H
д	4-C ₆ H ₄ OMe	Me	Cl	в	C ₆ H ₁₁	H	H
31a	4-C ₆ H ₄ OMe	H	H	г	4-C ₆ H ₄ OMe	H	MeO
б	4-C ₆ H ₄ OMe	H	MeO	д	4-C ₆ H ₄ OMe	Me	Cl
в	4-C ₆ H ₄ OMe	H	Br	34a	4-C ₆ H ₄ OMe	H	H
г	Ph	H	Cl	б	4-C ₆ H ₄ OMe	H	MeO
д	4-C ₆ H ₄ OMe	Me	EtO	в	4-C ₆ H ₄ OMe	H	Br
				г	Ph	H	Cl
				д	4-Br	H	MeO

Ще одним доказом циклічної будови сполук **30**, **31** є утворення суміші діастереомерів у випадку $R_1 = \text{Me}$. Це виявляється в подвоєнні кількості сигналів як в спектрах ПМР, так і в спектрах ЯМР ¹³C.

Доказом на користь вказаної структури сполук **30**, **31** також може служити порівняння двох ізомерних речовин: **30 г** і **12**. Депресія температури топлення змішаної проби є прямою вказівкою на те, що алкілювання амідинів **26** проходить виключно по ендочиклічному атому азоту.

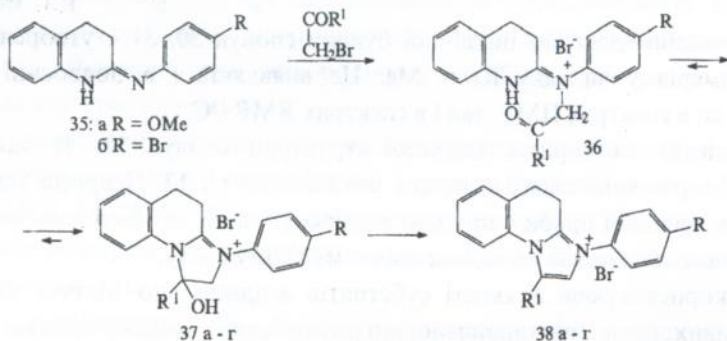
Використовуючи в якості субстратів амідини, що містять різне число метиленових ланок, було знайдено, що розмір циклу амідину впливає на будову продукта алкілювання. Якщо в випадку амідинів **26 б**, **в** утворюються згадані вище солі **30**, **31**, то використання 2-(R-аміно)-4,5-дигідро-3Н-піролу (**26 а**) дає результат, який залежить від будови α-галогенкетону. Виявилось, що при алкілюванні **26 а** ацетофенонами утворюються продукти, які мають відкриту структуру (**28 а**, **б**), а циклічні солі **29 а**, **б** були одержані тільки при $R^1 = \text{Me}$ у

вигляді суміші діастереомерів. Відмінність результатів алкілювання основ **26 а** заміщеними α -бромацето- і -пропіофенонами можна пояснити ефектом Інгольда - Торпа, коли зміна кутів зв'язків, зумовлена введенням метильної групи в α -положення до карбонільної групи, веде до зближення реагуючих фрагментів і стабілізації циклічної форми.

Вивчено умови перетворення продуктів алкілювання **28 - 31** у відповідні солі **32 - 34**. Виявилось, що найбільш зручним способом є кип'ятіння вихідних сполук у оцтовому ангідриді. В цьому випадку, незалежно від їх структури, з високим виходом були одержані три-, тетра- і пентаметиленімідазолієві солі **32 - 34**.

3.4. Четвертинні 4,5-дигідроімідазо[1,2-а]хінолінієві солі

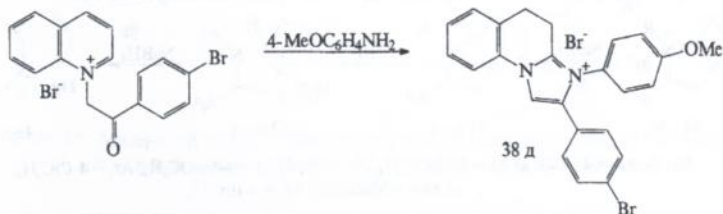
З метою одержання четвертинних солей 4,5-дигідроімідазо[1,2-а]хінолінію в реакцію з α -галогенкетонами були введені циклічні амідини **35 а, б**, добути амінуванням етера **3** ариламинами. В результаті алкілювання **35 а, б** α -бромкетонами були виділені сполуки, котрі за даними спектрів ІЧ, ПМР і ЯМР ^{13}C мають циклічну структуру як у кристалічному стані, так і в розчині, на відміну від розглянутих простих солей типу **16**, які існують виключно у відкритій формі. Ці результати узгоджуються з висновками, зробленими для сполук **6 а** і **12**, про більш високу стабільність циклічної форми четвертинних солей у порівнянні з простими солями.



Для формул 37, 38: а) R = OMe, R¹ = Me; б) R = OMe, R¹ = 4-ClC₆H₄; в) R = OMe, R¹ = 4-BrC₆H₄; г) R = Br, R¹ = 4-MeOC₆H₄.

Висновок про напрямок алкілювання **35 а, б** α -бромкетонами було зроблено на основі аналізу спектрів ПМР солей **38**, які були одержані шляхом відщеплення води від відповідних сполук **37 а - г**. В спектрах **38 б - г** сигнал протона 9-Н зміщений у сильне поле по відношенню до інших ароматичних

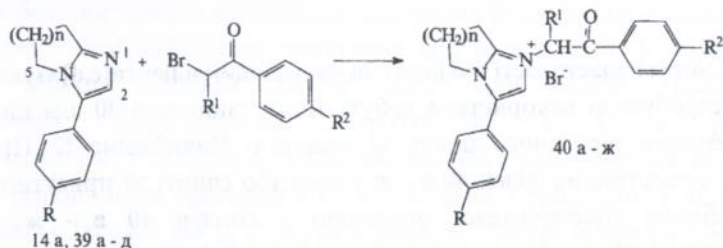
протонів ($\delta = 6,82 - 6,94$ м.ч.), що обумовлено екрануванням його π -кільцевими електронними струмами арильного замісника біля 1-С, який через просторові перешкоди некопланарний до гетероциклічної системи. Заміна бензольного кільця на метильну групу веде до значної зміни положення сигналу 9-Н: в цьому випадку йому відповідає дублет в області 7,94 м.ч. Приблизно в тій же області знаходиться і сигнал протона 9-Н в спектрі солі **38 д**, котра була одержана по методу Кренке із броміда 1-(4-бромфенацил)хінолінію і *p*-анізідину і є ізомером солі **38 в**:



4. Властивості 1,2-поліметиленімідазолів та їх четвертинних солей

4.1. Четвертинні солі на основі 1,2-поліметиленімідазолів і α -галогенкетонів

Нами показано, що четвертинні солі поліметиленімідазолів можна одержати і відмінним від розглянутого вище шляхом: прямим алкілюванням відповідних основ. Дійсно, 1,2-поліметиленімідазоли (**14 а**, **39 а - д**) легко утворюють при обробці мінеральними кислотами прості солі, а при дії йодистого метилу - йодметилати. Високі виходи фенацилпохідних четвертинних солей (**40 а - ж**) спостерігалися при алкілюванні **14 а**, **39 а - д α -галогенкетонами:**

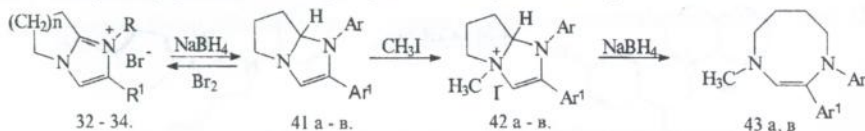


39 а - д: а) $n = 1$, $R = Cl$; б) $n = 3$, $R = H$;
в) $n = 3$, $R = Cl$; г) $n = 3$, $R = Br$; д) $n = 3$,
 $R = OMe$.

40 а - ж: а) $n = 1$, $R = Cl$, $R^1 = H$, $R^2 = OMe$; б) $n = 2$,
 $R = R^2 = OMe$, $R^1 = H$; в) $n = 3$, $R = H$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$;
г) $n = 3$, $R = OMe$, $R^1 = H$, $R^2 = H$; д) $n = 3$, $R = OMe$,
 $R^1 = H$, $R^2 = Br$; е) $n = 3$, $R = OMe$, $R^1 = H$, $R^2 = OMe$;
ж) $n = 3$, $R = R^2 = Cl$, $R^1 = Me$.

4.1. Відновлення четвертинних імідазолієвих солей

В плані вивчення можливостей перетворення четвертинних імідазолієвих солей **32** - **34**, **38**, **40** досліджене відновлення цих сполук боргідридом натрію. Знайдено, що при дії надлишку реагента в спирті, при кімнатній температурі відновлюються тільки ті солі, які містять арильний замісник біля атома азоту. Сполуки, в яких цей замісник є алкільною або циклоалкільною групою (**33 б**, **в**), за вказаних умов у реакцію з боргідридом натрію не вступають.



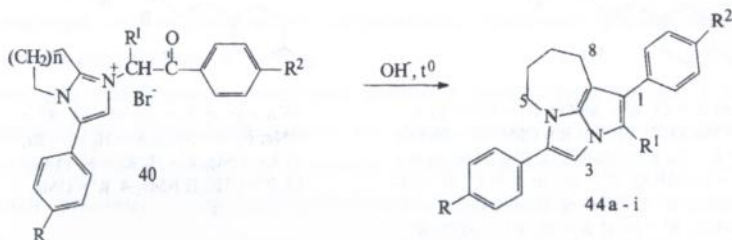
Для формул 41 - 43: а) Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar₁ = Ph; б) Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar₁ = 4-ClC₆H₄;
в) Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar₁ = 4-BrC₆H₄.

Виявлено, що стабільність продуктів відновлення в першу чергу визначається розміром насиченого циклу в вихідних четвертинних солях. У випадку $n = 2, 3$ були виділені нестійкі речовини, які розкладались при спробі їх очистки. Відносно стабільними виявились тільки ті сполуки, які було добуто з 1,2-триметиленімідазолієвих солей (**32**). На основі даних спектрів ПМР їм була приписана структуру 5,6,7,7а-тетрагідро-1Н-піроло[1,2-а]імідазолів **41 а-в**. Ці сполуки легко окиснюються бромом до вихідних імідазолієвих солей **32**, а при алкілюванні йодистим метилом дають стійкі четвертинні солі **42 а - в**. Відновлення останніх боргідридом натрію супроводжується розщепленням С-Н-зв'язку і утворенням похідних 1,4,5,6,7,8-гексагідро-1,4-діазоцину **43 а, в**.

4.3 Синтез і властивості похідних 2а,4а-діазациклопента[с,д]азулену

Ми спробували використати добуті четвертинні солі **40** для циклізації з метою побудови пірольного циклу за реакцією Чичибабіна П. Проте, при кип'ятінні четвертинних солей **40 а - ж** у воді або спирті за присутності основ гетероциклізація спостерігалась виключно у сполук **40 в - ж**, тобто у четвертинних солей, похідних від 1,2-пентаметиленімідазолів. У випадку **40 а, б** утворювались суміші різноманітних сполук, у спектрах ПМР яких, зареєстрованих для неочищених продуктів, не містилось сигналів похідних піролу.

На базі аналізу спектральних (ПМР, УФ, ІЧ-спектри) та хімічних властивостей добутих речовин ми прийшли до висновку, що їм відповідає структура 1,4-діарил-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[с,д]азулену **44 а - і**.



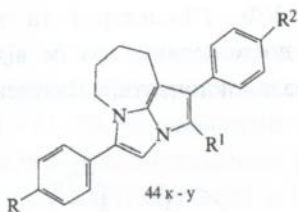
44 а - і: а) R = R¹ = H, R² = Me; б) R = R¹ = H, R² = OMe; в) R = R¹ = H, R² = OEt; г) R = OMe, R¹ = R² = H; д) R = OMe, R¹ = H, R² = Cl; е) R = OMe, R¹ = H, R² = Br; ж) R = Cl, R¹ = H, R² = OMe; з) R = Br, R¹ = H, R² = OMe; і) R = R² = Cl, R¹ = Me.

Проведені нами дослідження показали що основи **44** легко протонуються мінеральними кислотами різної концентрації. При цьому були виділені солеподібні продукти, будова яких відповідає приєднанню протона по положенню 2-С трицикла (**45 а - в**).

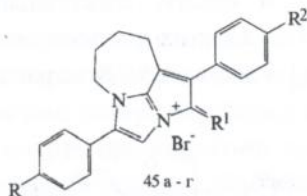
Солі **45** містять активну метиленову групу і здатні до конденсації з проміжними продуктами, які використовують у синтезі ціанінових барвників. Наприклад, із солі **45 а** і п-диметиламінобензальдегіду добуто стирил **45 г** з $\lambda_{\text{max}}^{\text{max}} = 511 \text{ нм}$.

Введення групи СН₃ в положення 2 (**44 і**) призводить до зміни напрямку протонування і утворенню приблизно еквімолярної суміші двох форм катіонів, структура яких відповідає приєднанню протона по 2-С і 8а-С.

В роботі досліджена можливість добування функціоналізованих похідних **44** по реакції електрофільного заміщення або присаднання. Утворення таких похідних прямим методом синтезу важко собі уявити. Нами вивчено ацетилювання, формілювання, нітрузування, а також реакції з метилізоціанатом і 3-трифторметилізотіоціанатом у ряді похідних **44**. Знайдено, що всі ці реакції легко протікають по положенню 2 трицикла. У випадку коли це положення зайнято (**44 і**), сполука в реакцію електрофільного заміщення не вступає. Будова одержаних у результаті цих реакцій 2-заміщених похідних (**44 к - у**) підтверджується їхніми спектрами ПМР та ІЧ.



44 x - y: к) R = Cl, R¹ = MeCO, R² = OMe; л) R = Ome, R¹ = MeCO, R² = Br; м) R = OMe, R¹ = MeCO, R² = H; н) R = Cl, R¹ = MeNHCO, R² = OMe; о) R = OMe, R¹ = MeNHCO, R² = Br; п) R = Cl, R¹ = 3-CF₃C₆H₄NHCS, R² = OMe; р) R = OMe, R¹ = 3-CF₃C₆H₄NHCS, R² = H; с) R = Cl, R¹ = HCO, R² = OMe; т) R = Cl, R¹ = NO, R² = OMe; y) R = OMe, R¹ = NO, R² = H.



45 a - в: а) R = Cl, R¹ = H₂, R² = OMe; б) R = MeO, R¹ = H₂, R² = Br; в) R = OMe, R¹ = H₂, R² = H; г) R = Cl, R¹ = CHC₆H₄NMe₂-4, R² = OMe.

4.4. Практичне значення одержаних сполук

Фармакологічний скринінг синтезованих при виконанні роботи сполук показав, що деякі з них виявляють високий рівень біологічної активності.

Дослідження, проведені в Новосибірському медінституті, показали, що гідрохлориди 3-(α -тієніл)-5,6,7,8-тетрагідрімідазо[1,2-а]піридину, а також 3-(α -тієніл)-5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с]-1,4-оксазину володіють високою проти-вірусною активністю по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту, Коксакі В3 та Коксакі А13. Сполуки можуть бути використані в експериментальній терапії, а їх структура служити основою для направленого синтезу противірусних препаратів.

В Київському медичному інституті були досліджені похідні 5,6,7,8-тетрагідрімідазо[1,2-а]піридину і 5Н-6,7,8,9-тетрагідрімідазо[1,2-а]азепіну на пртизапалювальну та анальгезуючу активність. Доведено, що деякі похідні цих систем демонструють протизапалювальну і анальгезуючу активність на рівні ортофену, переважаючи останній по ряду тестів.

На кафедрі хімії Чернігівського державного педінституту встановлено, що четвертинні 1,2-поліметиленімідазолієві солі є ефективними інгібіторами кислотної корозії металів. Ступінь захисту сталі Ст. 45 і Ст 10 в 10%-ній НСІ складає від 94% до 97% при 20⁰ С, а з ростом температури знижується мало.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що продукти амінування лактимних етерів фенациламінами в залежності від типу етеру та природи замісника в пара-положенні фенациламіну можуть мати розкрити лактимімідну будову, чи циклічну 5-гідроксимідазолінову. Оцінено фактори, що впливають на стабільність циклічної форми та положення кільчато-ланцюгової рівноваги.
2. Доведено, що алкілювання циклічних амідинів α -галогенкетонами в залежності від будови перших може відбуватись по атому азоту в циклі чи поза ним. В залежності від розміру циклу та природи фенацилброміду продукти алкілювання можуть мати циклічну 4-гідроксимідазолінову, чи відкриту - N-фенациламідинієву структуру.
3. Знайдено умови дегідратації кільчатих форм та циклізації ланцюгових форм вищерозглянутих продуктів у похідні 1,2-дизаміщених імідазолів.
4. На основі 1,2-пентаметиленімідазолів розроблено метод добування похідних нової гетероциклічної системи - 5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[с,д]азулену.
5. Вивчені реакції 1,4-діарил-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[с,д]азуленів з широким колом електрофільних реагентів. Показано, що електрофільна атака при цьому спрямовується в положення 2 гетероциклічної системи.
6. Серед синтезованих сполук виявлено речовини, з протизапальною, анальгезуючою, антидіуретичною та протівірусною активністю. Показано, що 1,2-пентаметилен-4-гідроксимідазолінієві солі можуть служити інгібіторами кислотної корозії металів.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kovtunenکو V. A., Nazarenko K. G. and Demchenko A. M. The Derivatives of the 2а,4а-Diazacyclopenta[с,д]azulene. // Tetrahedron. - 1996. - Vol.52, № 29. - P 9835 - 40.
2. Производные 1,2-пентаметиленимидазола / В.А. Ковтуненко, К.Г. Назаренко, А.М. Демченко, М.Ю. Корнилов. // Укр. Хим. Журнал. - 1996. - Т.62, № 4. - С 111- 7.
3. Синтез 4-гидрокси-1,2-полиметиленимидазолиевых солей по реакции Чичибабина / К.Г. Назаренко, В.А. Ковтуненко, А.М. Демченко, М.Ю. Корнилов // Укр. Хим. Журнал. - 1996. - Т. 62, № 7. - С 42 - 7.
4. Ковтуненко В.А., Назаренко К.Г., Демченко А.М. Производные 2а,4а-дизазаціклопента[с, д]азулена. // Химия гетероцикл. соед. - 1996. - № 8. - С 1072 - 7.
5. Назаренко К.Г., Демченко А.М., Ковтуненко В.А. // 2-Этокси-3,4-дигидрохиолин в синтезе производных 4,5-дигидроимидазо[1,2-а]хиолина // Химия гетероцикл. соед. - 1997. - № 7. - С 946 - 9.

6. Ковтуненко В.А, Назаренко К.Г., Демченко А.М. Реакции электрофильного замещения в ряду производных 5,6,7,8-тетрагидро-2а,4а-дизаациклопента[с,д] азулена // *Химия гетероцикл. соед.* - 1997. - № 7. - С 904 - 8.
7. Новые производные имидазо[1,2-а]азепиния - эффективные ингибиторы кислотной коррозии / И.Н. Курмакова, С.В. Грузнова, А.М. Демченко, К.Г. Назаренко, А.П. Третьяк // *Защита металлов.* - 1994. - Т.30, № 5. - С 550 - 1.
8. А.с. 1824404 СССР, МКИ С 07 D 487/04. Гидрохлорид 3-(α -тиенил)-6,7,8,9-тетрагидроимидазо[1,2-а] пиридина, обладающий антивирусной активностью в отношении вируса везикулярного стоматита. А.М Демченко, К.Г. Назаренко, А.Н. Евстропов, В.Е. Яворовская, З.П. Худоногова, А.Н. Красовский (СССР). - № 4943121/04; Заявлено 06.06.91; Оpubл. 30.06.93, Бюл. № 24. - 6 с.

АНОТАЦІЯ

Назаренко К.Г. Синтез і властивості 1,2-поліметиленимідазолів та їх четвертинних солей.

Дисертація у вигляді рукопису на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук зі спеціальності 02.00.03 - органічна хімія. Київський університет імені Тараса Шевченка, Київ, 1997.

Захищається вісім наукових робіт в яких викладені результати досліджень можливості синтезу 1,2-поліметиленимідазолів та їх четвертинних солей на основі реакції циклоконденсації з участю лактимних етерів та фенациламінів, а також з використанням циклічних амідинів і фенацилбромідів. Досліджено закономірності перебігу реакцій в залежності від будови як лактимних етерів, так і похідних α -заміщених ацетофенонів. Показано, що добути вищезазначеним методом сполуки можуть бути використані для синтезу більш складних гетероциклічних аналогів азулену.

Ключові слова: 1,2-поліметиленимідазоли, лактимні етери, фенациламіни, α -галогенкетони, азулен, кільчато-ланцюгова таутомерія.

АННОТАЦИЯ

Назаренко К.Г. Синтез и свойства 1,2-полиметиленимидазолов и их четвертичных солей.

Диссертация в виде рукописи на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности - 02.00.03. - органическая химия. Киевский университет имени Тараса Шевченко, Киев, 1997.

Защищается восемь научных работ, в которых изложены результаты исследований возможности синтеза 1,2-полиметиленимидазолов и их солей на основе реакции циклоконденсации с участием лактимных эфиров и фенациламинов, а также с использованием циклических амидинов и фенацилбромидов. Исследованы закономерности протекания реакций в зависимости как от строения лактимных эфиров, так и производных α -замещенных ацетофенонов. Показано, что полученные вышеуказанными способами соединения могут быть использованы для синтеза более сложных аналогов азулена.

Ключевые слова: 1,2-полиметиленимидазолы, лактимные эфиры, фенациламины, α -галогенкетоны, азулен, кольчато-цепная таутомерия.

SUMMARY

Nazarenko K.G. Synthesis and properties of 1,2-polymethylenimidazoles and their quaternary salts.

The manuscript thesis for scientific degree of Candidate of Chemical Sciences on specialty - 02.00.03 - organic chemistry. T. Shevchenko Kyiv University, Kyiv 1997.

The results of the eight works are submitted. The possibility of the synthesis of 1,2-polymethyleneimidazoles and its salts based on cyclocondensation reaction with lactim ether and phenacylamines, and also with using of cyclic amidines and bromoacetophenones is shown in the manuscript. The behavior of the processes of reaction in dependence as on lactim ethers structure as on derivatives of α -substituted of acetophenones is investigated. It was shown that compounds obtained by above described methods can be used for synthesis of the more complicated heterocyclic analogies of azulene.

Key words: 1,2-polymethyleneimidazoles, lactim ether, phenacylamines, bromoacetophenones, azulene, ring - chain tautomerism.

431769

АВ 39.234

Підписано до друку 29.11.97.
Різографічний друк.
Тираж 100 примірників.
Віддруковано СП "Різо-Принт",
Київ, вул Дмитрівська, 30,
тел./факс (044) 216 4298, 216 2910, 216 5431