

УДК 547.94:547.461.2:547.233

А. М. ГАЗАЛИЕВ, М. Ж. ЖУРИНОВ, О. В. БАКБАРДИНА,
Н. Ж. РАХИМЖАНОВА, С. Д. ФАЗЫЛОВ

РЕАКЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ МОНОТИООКСАМИДОВ И ХЛОРАЦЕТАМИДОВ

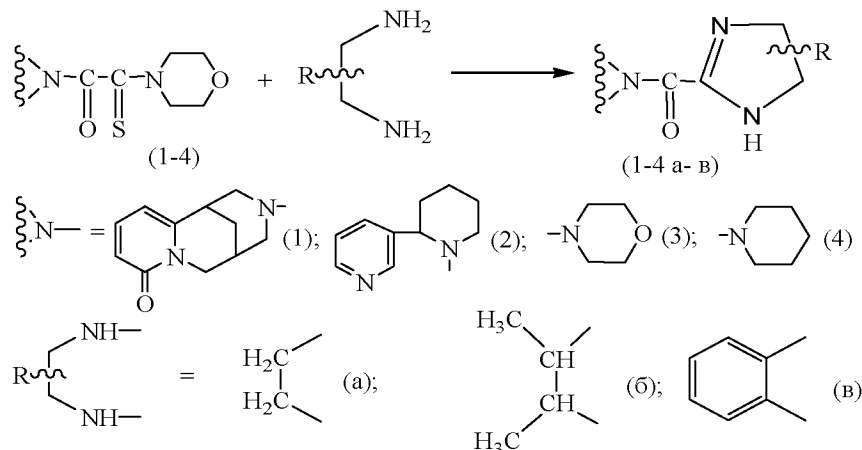
Осуществлен синтез 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов и N,N' -диаминбис(тиооксиамида) взаимодействием ряда первичных диаминов с монотиооксиамидными и хлорацетамидными производными некоторых алкалоидов и их структурных аналогов.

Производные 4,5-дигидроимидазола широко применяются в качестве ингибиторов коррозии [1, 2] и исходных соединений в синтезе биологически активных веществ с выраженными антигипертензивными свойствами [3].

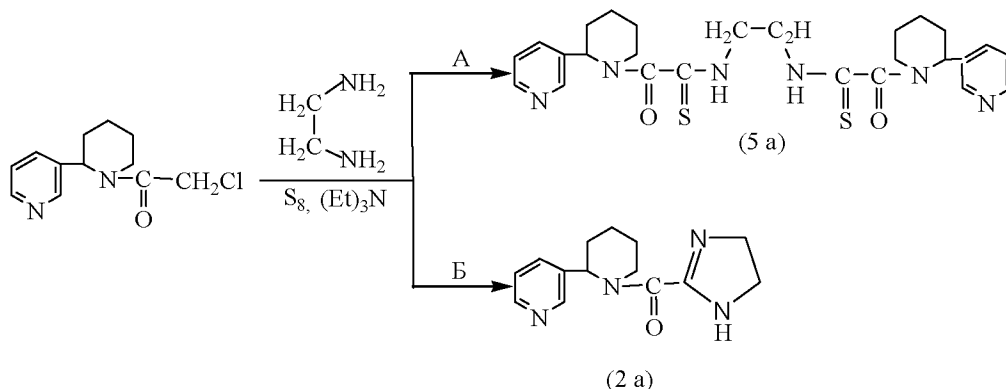
В литературе [4] описан метод получения 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов реакцией монотиооксиамидов, синтезированных из соответствующих оксамидов под действием реактива Лоуссона, с этилендиамином. Ограничением этого метода является использование малодоступных хлорангидридов щавелевой кислоты в синтезе оксамидов из малоосновных аминов. Имидазолины можно также получить в результате многочасового кипячения хлорацетамидов с этилендиамином и серой в толуоле [3]. Жесткие условия проведения процесса в последнем методе являются его существенным недостатком. Так, с помощью этого способа в работе [5] были получены 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамиды, содержащие в амидном фрагменте тиазольное кольцо или сульфонамидный фрагмент, лишь с небольшими выходами.

В настоящей работе с целью поиска новых потенциально биологически активных соединений и изучения общих закономерностей взаимодействия первичных диаминов с синтезированными ранее монотиооксиамидными производными некоторых алкалоидов и их физиологически активных структурных аналогов нами был осуществлен синтез 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов (1-4 а-в). Реакцию проводили при 20 °С в среде диамина. Переамидирование монотиооксиамидов (1-4) под действием диаминов сопровождается реакцией с участием тиокарбонильной группы, что позволяет синтезировать различные гетероциклические соединения, в том числе 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамиды (1-4 а-в) с выходами 39–86 %.

Исходя из результатов переамидирования монотиооксиамидов и выходов конечных продуктов (1-4 а-в) можно сделать вывод о том, что высокие выходы наблюдаются в случае их взаимодействия с бутилен-2,3-диамином и *o*-фенилендиамином, что объясняется вицинальным расположением аминогрупп в исходных диаминах и их склонностью к образованию циклических производных.



Нами также была исследована возможность синтеза 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамид (2a) в одну стадию на примере реакции хлорацетанабазинида с элементарной серой и этилендиамином без выделения соответствующего монотиооксамид.



Оказалось, что направление реакции зависит от порядка введения реагентов. Так, при проведении реакции с одновременным участием реагентов образуется N,N'-диаминбис(тиооксамид) (5a) (способ А). В случае же использования предварительно приготовленного раствора элементарной серы в этилендиаминамине образуется соответствующий 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамид (2a) с выходом 39% (способ Б).

Синтезированные новые производные могут представлять интерес для всестороннего изучения их физиологических свойств. Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов (1-4 а,б) и N, N'-этилендиаминбис(тиооксанабазинида) (5a) приведены в таблице.

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено / Вычислено, %			Брутто-формула
			С	Н	Н	
1a	42	147-148	66,18	6,62	15,44	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂
			66,30	6,78	15,58	
2a	39	138-139	65,12	6,98	21,72	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O
			66,25	7,01	21,89	
3a	47	159-160	52,46	7,10	22,95	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂
			52,53	7,15	22,89	
4a	45	140-141	59,67	8,28	23,20	C ₉ H ₁₅ N ₃ O
			59,78	8,39	23,33	
1б	49	127-128	67,13	7,69	19,58	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O
			67,25	7,75	19,69	
2б	48	139-140	64,96	7,00	17,83	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂
			65,10	7,12	17,94	
3б	59	169-170	61,53	8,71	21,53	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O
			61,66	8,83	21,45	
4б	53	158-159	63,15	9,09	20,09	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O
			63,29	9,23	20,21	
1в	72	129-130	68,26	5,38	16,76	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂
			68,53	5,51	16,90	
2в	64	116-117	70,58	5,88	18,30	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O
			70,69	5,97	18,53	
3в	86	109-110	62,33	5,62	18,18	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂
			62,51	5,78	18,30	
4в	81	91-92	68,12	6,55	18,34	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O
			68,36	6,72	18,56	
5a	26	190-191	61,53	5,49	15,38	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ S ₂
			61,85	5,68	15,64	

Строение полученных 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов (1-4 а-в) и N, N'-этилендиаминбис(тиооксанабазинида) (5а) доказано данными ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. В ИК-спектрах соединений (1-4 а-в) присутствует сильная полоса поглощения в области 1640-1660 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями группы С=О, широкая полоса поглощения в области 1500–1540 см⁻¹, связанная с валентными колебаниями С=N группы. Наличие в ИК-спектре соединения (5а) полосы поглощения валентных колебаний С=S-группы в области 1160 см⁻¹ свидетельствует о получении соединения (5а).

Анализ ЯМР ¹H-спектров соединений (1-4 а-в) показывает, что значения химических сдвигов протонов аминного (алкалоидного) каркаса проявляются в характерных для них областях спектра [6]. В спектрах ЯМР ¹H соединений (1-4 а) (4H) метиленовые протоны имидазолового цикла прописываются в виде узкого синглета в области 3,11–3,14 м.д., протон NH-группы проявляется в виде синглета в области 10,32 м.д. Сигналы шести метильных протонов в соединениях (1-4 б) проявляются в виде дублета в области 1.23 м.д., кватер с химическим сдвигом 2.91 м.д. принадлежит (2H) метиновым протонам имидазолового цикла, протон NH-группы проявляется в виде синглета в области 11,02 м.д. В спектрах ЯМР ¹H-соединений (1-4 в) сигнал (4H) метиновых протонов прописывается в виде мультиплета в области 7,51–7,82 м.д. и протон NH-группы в виде синглета в области 10,33 м.д. В спектре ЯМР¹H N,N'-бис(тиооксанабазинид)-1,2-этилендиамина (5а) помимо (4H) метиленовых протонов, проявляющихся в виде сложного мультиплета в области 1,62–1,64 м.д. и протонов NH-группы в виде уширенного синглета в области 3,25 м.д., имеются также сигналы протонов алкалоидной части в их характеристических областях [6].

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре AVATOR-320 в таблетках KBr, спектры ЯМР¹H – на приборе «Bruker WM-250» (250 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ГМДС. Температуры плавления определяли на нагревательном столике “Boetius”. Ход реакции и чистоту продуктов контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254, элюент EtOAc-гексан, 1:1 по объему. Хлорацетамид синтезировали по методике [7].

Взаимодействие монотиооксамидов с диаминами (общая методика получения 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов 1-4 а-в). Раствор 0,10 г (0,4 ммоль) монотиооксамида (1-4) в 1 мл (15 ммоль) соответствующего диамина выдерживали 2 ч, реакционную смесь вылили в 20 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровали и высушили, перекристаллизовали из этанола.

Взаимодействие хлорацетамидов с этилендиамином и элементной серой (общая методика получения 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидов 2а). Смесь 0,8 г (25 ммоль) серы и 0,33 г (5 ммоль) соответствующего диамина перемешивали 30 мин до образования раствора красно-черного цвета. Затем при перемешивании добавили 0,8 г (3,3 ммоль) хлорацетанабазинида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, вылили в воду (50 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, высушили, растворили в ацетоне и отфильтровали от непрореагировавшей серы. Ацетоновый раствор упарили, остаток перекристаллизовали из этанола.

N,N'-бис(тиооксанабазинид)-1,2-этилендиамин (5а). Смесь 0,5 г (15,6 ммоль) серы и 0,18 г (2,9 ммоль) этилендиамина перемешивали 30 мин и порциями к реакционной смеси прибавляли 0,5 г (12,9 ммоль) хлорацетанабазинида, растворенного в 5 мл ДМФА, через 30 мин (контроль по ТСХ) смесь вылили в 50 мл воды. Через 12 ч выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили, растворили в ацетоне и отфильтровали от непрореагировавшей серы. Ацетоновый раствор упарили, остаток перекристаллизовали из этанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jap. Pat. 09/007821; Chem. Abstrs. 1997. 126. 194376r.
2. Svift A. J. // Microhim. Acta, 1995. P.120.
3. Arya V.P., Grewal R. S., Kaul C.L., David J., Shenoy S.J. // Ind. J. Chem. 1997. P.1513.
4. Yuan Y., Sun D., Chen K. // Chin. Chem. Lett. 1993. V. 4. P. 379.
5. Yarovenko V.N., Zavarzin I.V., Martynkin A.Yu., Krayushkin M.M. // 18th Intern. Symp. On the Organic Chemistry of Sulfur: Book of Abstracts. Italy, 1998. P. 106-104.
6. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы: Гылым, 1992. 208 с.
7. Воронцова О.Ю., Нуркенов О.А., Газалиев А.М. Взаимодействие морфолиламида хлоруксусной кислоты с дитиокарбаматами и ксантогенатами // Тез. докл. междунар. конф. «Синтез, превращение и свойства синтетических природных органических соединений и полимеров». Караганда, 2002. С. 82-84.

Резюме

Кейбір біріншілік диаминдерді алкалоидтардың моно-тиооксамидтік, хлорацетамидтік туындыларымен және олардың құрылымдық ұйқастықтарымен әрекеттестіру арқылы 4,5-дигидроимидазол-2-карбоксамидтер мен N,N'-диамин-бис(тиооксамид)тердің синтезі іске асырылды.

Summary

Synthesis 4,5-dihydroimidazole-2-carboxamides by interaction of some initial diamines with monothioamides and chloracetamide derivatives of the some people alkaloids and their structural analogues is carried out.

*Институт органического синтеза
и углеродной РК, г. Караганда*

Поступила 2.06.06г.