

В. И. Келарев, М. А. Силин, О. А. Борисова

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ Δ^2 -ИМИДАЗОЛИН-5-ОНА
И ИМИДАЗОЛИДИНА, СОДЕРЖАЩИХ ОСТАТОК
ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННОГО ФЕНОЛА**

Взаимодействием азометинов и N-ацилгидразонов – производных 3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзальдегида – с 4-бензилиден-2-метилоксазолоном-5 синтезированы 1-замещенные 4-бензилиден-2- β -[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]винил}-4-бензилиден- Δ^2 -имидазолин-5-оны. Ацилирование 1,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзилиденамино]этана хлорангидридами кислот в ацетонитриле в присутствии триэтиламина приводит к 1,3-диацил-2-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]имидазолидинам.

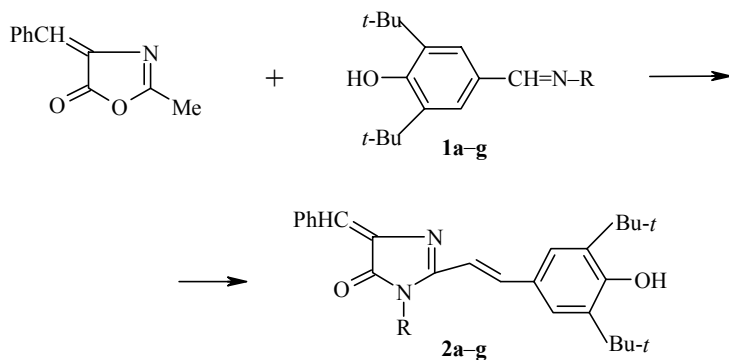
Ключевые слова: азометины, N-ацилгидразоны, имидазолидины, имидазолины, оксазолы, пространственно-затрудненные фенолы, конденсация.

Среди производных Δ^2 -имидазолина, включающих остатки пространственно-затрудненных фенолов, найдены ингибиторы циклооксигеназы и 5-липоксигеназы [1], α -адреноблокаторы [2, 3], малотоксичные противовоспалительные препараты [1, 4], а также вещества с выраженным гиполипидемическим [5], гипертензивным [6] и антигипертензивным действием [2, 3, 7]. Кроме того, соединения такого типа представляют интерес как высокоэффективные противомикробные присадки к реактивным топливам [8], ингибиторы сероводородной коррозии [9] и термической полимеризации винилароматических мономеров [10].

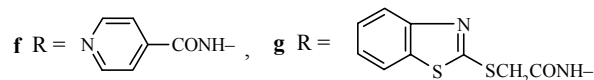
В настоящей работе, продолжающей исследования по синтезу имидазолинов с остатком экранированного фенола [11, 12], сообщается о получении Δ^2 -имидазолин-5-онов и имидазолидинов, содержащих 3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенильные группировки, с использованием в качестве синтонов азометинов и N-ацилгидразонов – производных 4-гидрокси-3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзальдегида.

2-Метил-4-арилиден-2-метил-оксазолы-5 при взаимодействии с бензилиденаминами превращаются в 5-арилиден-2-стирил- Δ^2 -имидазолин-5-оны [13–15]. Реакция, по-видимому, заключается в первоначальном присоединении по Михаэлю активированной метильной группы оксазолана-5 по связи C=N азометина с последующей рециклизацией образующихся аддуктов в производные Δ^2 -имидазолин-5-она.

В данной работе мы решили использовать этот метод для синтеза Δ^2 -имидазолин-5-онов, включающих остаток экранированного фенола. С этой целью мы исследовали взаимодействие 4-бензилиден-2-метил-оксазолана-5 с N-алкил(арил, гетерил)-3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзилиденаминами **1a–e**, а также с N-ацилгидразонами 3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзальдегида **1f,g**.



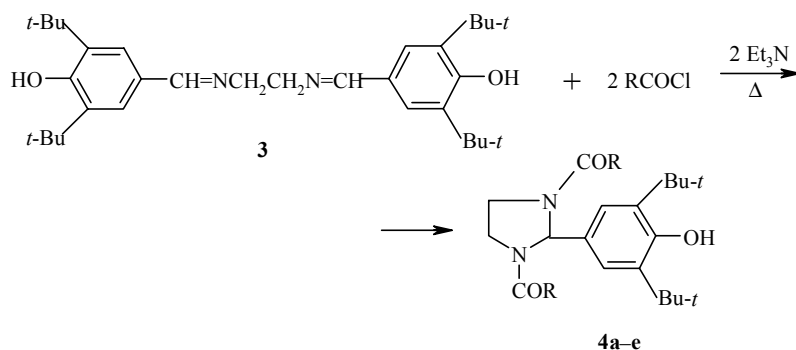
1, 2 **a** R = C₈H₁₇, **b** R = Ph, **c** R = Bn, **d** R = 4-HOC₆H₄, **e** R = nbfpj kbk-2,



Установлено, что при непродолжительном кипячении эквимольных количеств реагентов в уксусной кислоте с выходами 67–80% образуются 1-R-4-бензилиден-2-β-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]винил}-Δ²-имидазолин-5-оны **2a–g**. При проведении реакции в спирте или диоксане (кипячение, 5–6 ч) из реакционных смесей были выделены только исходные соединения.

Известно [16], что бисазометины, полученные из этилендиамина и альдегидов, при взаимодействии с хлорангидридами кислот в полярных растворителях (например в ацетонитриле) в качестве единственных продуктов реакции дают труднодоступные 2-замещенные 1,3-диацилимидазолидины. В связи с этим представляло интерес осуществить аналогичную конденсацию, используя в качестве исходного бисазометина 1,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксибензилиденамино]этан (**3**).

В результате ацилирования бисазометина **3** хлорангидридами ароматических и гетероароматических кислот в ацетонитриле (кипячение, 2–3 ч) в присутствии триэтиламина (молярное соотношение 1:2:2) с хорошими выходами (см. таблицу) образуются 1,3-диацил-2-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]имидазолидины **4a–e**.



a R = Ph, **b** R = 4-ClC₆H₄, **c** R = 4-O₂NC₆H₄, **d** R = фурил-2, **e** R = тиенил-2

Характеристики синтезированных производных Δ^2 -имидазолин-5-она 2а-г и имидазолидина 4а-е

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	R_f **	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)***	Выход, %
		C	H	N				
2a	$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$	79.26 79.37	9.05 8.95	5.63 5.45	87–88	0.81	1.15 (3H, т, Me); 1.50 (18H, уш. с, <i>t</i> -Bu); 1.62–1.88 (12H, м, CH_2); 2.56 (2H, т, CH_2N); 5.05 (1H, с, HO); 6.60 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.3$); 6.86–7.01 (5H, м, Ph); 7.14 (2H, с, H_{Ar}); 7.30 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.3$); 7.94 (1H, с, $\text{PhCH}=\text{}$)	70
2b	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$	80.18 80.33	7.04 7.11	6.03 5.85	146.0–147.5	0.66	1.55 (18H, уш. с, <i>t</i> -Bu); 5.12 (1H, с, HO); 6.64 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.7$); 6.80–6.94 (10H, м, 2Ph); 7.18 (2H, с, H_{Ar}); 7.34 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.7$); 8.14 (1H, с, $\text{PhCH}=\text{}$)	63
2c	$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$	80.63 80.49	7.24 7.32	5.87 5.69	134–135	0.72	1.62 (18H, с, <i>t</i> -Bu); 2.37 (2H, с, PhCH_2); 4.96 (1H, с, HO); 6.72 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.0$); 6.92–7.06 (10H, м, 2Ph); 7.18 (2H, с, H_{Ar}); 7.34 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.0$); 8.05 (1H, с, $\text{PhCH}=\text{}$)	75
2d	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$	77.54 77.73	6.75 6.88	5.54 5.67	167–168.5	0.57	1.56 (18H, с, <i>t</i> -Bu); 4.98 (1H, с, HO); 5.49 (1H, с, HO); 6.65 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 17.2$); 7.00–7.24 (6H, м, H_{Ar}); 7.38 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 17.2$); 8.24 (1H, с, $\text{PhCH}=\text{}$)	67
2e	$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	71.86 71.75	6.26 6.39	8.47 8.65	180–182	0.63	1.57 (18H, с, 2 <i>t</i> -Bu); 5.10 (1H, с, HO); 6.66 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.0$); 6.78 (1H, д, 5- H_{Het} , $J_{45} = 3.5$); 6.92–7.02 (5H, м, Ph); 7.18 (2H, с, H_{Ar}); 7.23 (1H, д, 4- H_{Het} , $J_{45} = 3.5$); (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.0$); 8.12 (1H, с, $\text{PhCH}=\text{}$)	80
2f	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$	73.40 73.56	6.64 6.51	10.86 10.73	154.0–155.5	0.40	1.64 (18H, с, <i>t</i> -Bu); 5.03 (1H, с, HO); 6.70 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.6$); 6.94–6.98 (5H, м, Ph); 7.10 (2H, с, H_{Ar}); 7.30 (1H, д, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 16.6$); 7.72–7.88 (4H, м, H_{Het}); 8.20 (1H, с, $\text{PhCH}=\text{}$); 10.48 (1H, ш. с, NH)	61

2g	C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₅ S ₂	67.16 67.30	5.61 5.77	9.18 8.97	162–163	0.52	1.52 (18H, c, <i>t</i> -Bu); 3.72 (2H, c, CH ₂ CO); 4.94 (1H, c, HO); 6.72 (1H, д, CH=CH, <i>J</i> = 17.2); 6.88–6.92 (5H, м, Ph); 7.15 (2H, c, H _{Ar}); 7.33 (1H, д, CH=CH, <i>J</i> = 17.2); 7.82–7.94 (4H, м, H _{Hex}); 8.20 (1H, c, PhCH=); 10.06 (1H, ш, c, NH)	66
4a	C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₃	76.63 76.86	7.32 7.44	6.02 5.78	Масло	0.84	1.54 (18H, c, <i>t</i> -Bu); 3.90–4.26 (4H, м, 2CH ₂); 5.05 (1H, c, HO); 7.05 (1H, ш, c, 2-H); 7.16 (2H, c, H _{Ar}); 7.22–7.29 (10H, м, 2Ph)	62
4b	C ₃₁ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	67.41 67.27	6.06 6.14	4.92 5.06	122.0–123.5	0.60	1.64 (18H, c, <i>t</i> -Bu); 4.42–4.60 (4H, м, 2CH ₂); 4.98 (1H, c, HO); 6.90 (1H, ш, c, 2-H); 7.12 (2H, c, H _{Ar}); 7.66–7.70 (4H, м, H _{Ar}); 8.00–8.05 (4H, м, H _{Ar})	56
4c	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₇	64.70 64.81	6.05 5.92	10.04 9.76	138–140	0.52	1.50 (18H, c, <i>t</i> -Bu); 3.96–4.37 (4H, м, 2CH ₂); 5.18 (1H, c, HO); 7.04 (1H, ш, c, 2-H); 7.20 (2H, c, H _{Ar}); 7.78–7.83 (4H, м, H _{Ar}); 8.18–8.23 (4H, м, H _{Ar})	60
4d	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₅	70.01 69.83	6.82 6.90	5.87 6.03	Масло	0.70	1.58 (18H, c, <i>t</i> -Bu); 4.10–4.38 (4H, м, 2CH ₂); 4.96 (1H, c, HO); 6.58 (2H, д, 3-H _{Hex} , <i>J</i> ₃₅ = 0.9); 6.92 (2H, д, 4-H _{Hex} , <i>J</i> ₃₄ = 3.5); 7.10 (1H, уш, c, 2-H); 7.18 (2H, c, H _{Ar}); 7.48 (2H, д, 5-H _{Hex} , <i>J</i> ₄₅ = 1.8)	65
4e	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₅ S ₂	65.21 65.32	6.56 6.45	5.81 5.64	87–89	0.82	1.65 (18H, c, <i>t</i> -Bu); 4.08–4.50 (4H, м, 2CH ₂); 5.08 (1H, c, HO); 7.12 (1H, уш, c, 2-H); 7.22 (2H, c, H _{Ar}); 7.65–7.94 (6H, м, H _{Hex})	58

* Соединения **2a–c** – из бензола; **2d, e, g, 4c** – из 2-пропанола; **2f** – из смеси диоксан–вода, 3:1; **4b** – из смеси этанол–вода, 1:1; **4e** – из смеси бензол–гексан, 1:1.

** Система растворителей: бензол–ацетон, 20:1 (соединения **2a–g**); хлороформ–метанол, 30:1 (соединения **4a–e**).

*** Спектры соединений **2a–g, 4c** записаны в ДМСO-d₆; соединений **4a, b, d, e** – в CDCl₃.

Следует отметить, что при проведении реакции бисазометина **3** с бензоилхлоридом и триэтиламино в малополярных растворителях – бензоле ($\epsilon = 2.28$) или дихлорметане ($\epsilon = 8.9$) – выход целевого 1,3-диароилимидазолидина **4a** не превышал 28–33% даже после кипячения в течение 10–12 ч; при этом наблюдалось значительное осмоление реакционных смесей.

Состав и структура синтезированных соединений **2a–g** и **4a–e** подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. Так, в ИК спектрах Δ^2 -имидазолин-5-онов **2a–g** наблюдаются две интенсивные полосы поглощения при 1690–1680 и 1610–1605 cm^{-1} , относящиеся, соответственно, к валентным колебаниям карбонильной группы и группы $\text{C}=\text{N}$ и типичные для оксопроизводных 4,5-дигидроазолов [15, 17]. В спектрах этих соединений присутствуют также две полосы поглощения средней интенсивности в области 3125–3070 и 1670–1665, а также интенсивная полоса при 980–970 cm^{-1} , характерные для колебаний α,β -дизамещенной винильной группировки с *E*-конфигурацией [18].

В ИК спектрах соединений **4a–e** имеется ряд полос поглощения средней интенсивности в области 1170–1160, 1115–1110 и 1050–1035 cm^{-1} , характерных для колебаний имидазолидинового кольца [17]. Интенсивные максимумы поглощения при 1650–1645 cm^{-1} следует отнести к валентным колебаниям карбонильной группы (полоса "амид I") [18].

Наряду с указанными выше колебаниями в спектрах всех синтезированных соединений имеются также полосы поглощения, обусловленные фрагментами пространственно-затрудненного фенола: узкая полоса при 3655–3640 cm^{-1} экранированного гидроксила [10–12, 19]; две полосы средней интенсивности в интервале 1250–1210 cm^{-1} , относящиеся к колебаниям связей $\text{Ar}-\text{OH}$, в экранированных фенолах [20] и две группы полос в области 885–870 и 830–820 cm^{-1} (неплоскостные деформационные колебания тетразамещенного бензольного кольца).

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений сигнал гидроксильного протона представлен в виде синглета в интервале 4.94–5.18 м. д., что характерно для экранированных фенолов [19, 21]. Сигналы протонов *трет*-бутильных групп наблюдаются в виде синглетов в области 1.50–1.65 м. д. Двум магнитно-эквивалентным протонам оксиарильных фрагментов отвечают синглетные сигналы при 7.14–7.22 м. д. [21].

В спектрах Δ^2 -имидазолин-5-онов **2a–g** сигналы винильных протонов проявляются в виде двух дублетов при 6.60–6.72 и 7.28–7.38 м. д. с КССВ $J_{\text{AB}} = 16.0\text{--}17.2$ Гц, что является подтверждением *E*-конфигурации винильного фрагмента [18, 22]. Сигнал бензильного протона наблюдается в виде синглета в слабом поле при 7.94–8.24 м. д., что характерно для соединений такого типа.

В спектрах соединений **4a–e** сигнал протона в положении 2 имидазолидинового цикла представлен в виде уширенного синглета в слабом поле при 6.90–7.12 м. д. Сигналы протонов метиленовых групп (4- CH_2 и 5- CH_2) наблюдаются в виде растянутых мультиплетов в области 3.90–4.60 м. д. (спиновая система АВА'В' [18, 22]. Уширение сигналов протонов имидазолидинового кольца может быть обусловлено слабой неэквивалентностью протонов группировки $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ вследствие квадрупольной релаксации ядер атомов азота [16].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Bruker IFS-48 в таблетках KBr или в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WP-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на Al_2O_3 III ст. акт. по Брокману, проявление парами иода.

Исходные N-октил- (**1a**) [23], N-фенил- (**1b**) [24], N-бензил- (**1c**) [24], N-(4-гидрокси-фенил)- (**1d**) [24] и N-(тиазолил-2)-3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксибензилиденамин (**1e**) [23], N-(пиридил-4-карбонил)гидразон (**1f**) [25] и N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразон-3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксибензальдегида (**1g**) [26], а также 1,2-бис[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксибензилиденамино]этан (**3**) [24] получены по известным методикам.

1-R-4-Бензилиден-2- β -[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]винил}- Δ^2 -имидазолин-5-оны (2a-g**).** Смесь 10 ммоль азометина **1a-e** или N-ацилгидразона **1f,g** и 1.87 г (10 ммоль) 4-бензилиден-2-метилоксазолон-5 в 35 мл уксусной кислоты кипятят при перемешивании 4 ч, охлаждают до 20 °С и выливают в 150 мл ледяной воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 3% раствором NaHCO_3 (2 × 20 мл), сушат в вакууме под P_2O_5 и кристаллизуют из подходящего растворителя (см. табл.).

1,3-Диацил-2-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксифенил]имидазолидины (4a-e**).** К перемешиваемой смеси 3.44 г (7 моль) бисазометина **3** и 1.4 г (14 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного ацетонитрила при 20 °С прибавляют по каплям раствор 14 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты в 10 мл безводного ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 3 ч и упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток экстрагируют горячим хлороформом (3 × 20 мл), экстракт концентрируют до объема 12–15 мл и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 (60 × 4.5 см), элюируя смесью бензол–метанол, 10:1. После удаления растворителей соединения **4a,d** получают в виде вязких светло-желтых некристаллизующихся масел; соединения **4b,c,e** получают в виде вязких масел, которые кристаллизуются при выдерживании в течение 3 сут при –15 °С с периодическим растиранием. Образующиеся при этом твердые вещества дополнительно кристаллизуют из подходящих растворителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. C. Unangst, D. T. Connor, W. A. Cetenko, R. J. Sorenson, C. R. Kostlan, J. C. Sircar, C. D. Wright, D. J. Schrier, R. D. Dyer, *J. Med. Chem.*, **37**, 322 (1994).
2. A. M. Autret, H. Schmitt, S. Fenard, N. Petillot, *Eur. J. Pharmacol.*, **13**, 208 (1971).
3. J. Sanders, D. D. Miller, P. N. Patil, *J. Pharmacol. Exp. Theor.*, **195**, 362 (1975).
4. J. Hocker, H. Giesecke, R. Merten, *Angew. Chem.*, **88**, No. 5, 151 (1976).
5. K. H. Baggaley, M. Heald, R. M. Hindley, B. Morgan, J. L. Tee, J. Green, *J. Med. Chem.*, **18**, 833 (1975).
6. D. Nardi, E. Massarani, G. Motta, A. Leonardi, M. Magistretti, I. Setnikar, *Farmaco, Ed. Sci.*, **34**, 789 (1979).
7. O. J. Lorezetti, US Pat. 3670087; *Chem. Abstr.*, **77**, 83751 (1972).
8. И. Д. Власова, Т. П. Вишнякова, П. С. Белов, В. И. Фролов, В. В. Круть, С. И. Мыльникова, *Нефтеперераб. и нефтехимия*, № 6, 28 (1994).
9. В. Н. Кошелев, В. И. Келарев, Н. В. Белов, О. В. Малова, С. Л. Осипов, В. Г. Спиркин, *Химия и технол. топлив и масел*, № 1, 19 (1995).
10. В. Н. Кошелев, В. И. Келарев, Н. В. Белов, И. А. Голубева, О. В. Малова, Р. А. Караханов, А. М. Куатбеков, *Нефтеперераб. и нефтехимия*, № 6, 28 (1994).
11. В. Н. Кошелев, В. И. Келарев, А. Ф. Лунин, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **29**, 110 (1984).
12. В. И. Келарев, В. Н. Кошелев, Р. А. Караханов, В. Г. Карцев, С. Ю. Заседателев, А. М. Куатбеков, Г. В. Морозова, *ХГС*, 514 (1995).
13. A. K. Mukerjee, P. Kumar, *Chem. Ind. (London)*, 936 (1980).
14. M. S. Reddy, P. Hanumanthu, C. V. Ratnam, *Indian J. Chem.*, **21B**, 646 (1982).

15. V. Prameela, E. Rajanarendar, A. K. Murthy, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **54**, 1092 (1989).
16. Г. Я. Кондратьева, Н. Е. Агафонов, В. С. Богданов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1359 (1983).
17. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Москва–Ленинград, 1966.
18. Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Моррил, *Спектрометрическая идентификация органических соединений*, Мир, Москва, 1977.
19. В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин, *Пространственно-затрудненные фенолы*, Химия, Москва, 1972.
20. Т. Н. Плиев, *ДАН*, **176**, 113 (1967).
21. Т. Н. Плиев, *Журн. прикл. спектроскопии*, **13**, 124 (1970).
22. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград, 1967.
23. И. А. Голубева, Е. В. Клинаева, В. Н. Кошелев, В. И. Келарев, И. А. Гольдшер, *Химия и технол. топлив и масел*, № 1, 30 (1997).
24. Ю. А. Брук, Ф. Ю. Рачинский, Л. В. Золотова, М. З. Бородулина, *ЖОХ*, **42**, 1603 (1972).
25. Ф. Ю. Рачинский, Г. Д. Большаков, Ю. А. Брук, М. З. Кремь, Л. В. Павлова, Т. Г. Потапенко, Н. М. Слачевская, в сб. *Химия сероорганических соединений, содержащихся в нефтях и нефтепродуктах*, Химия, Москва, Ленинград, **7**, 47 (1964).
26. В. И. Келарев, М. А. Силин, И. Г. Котова, К. Н. Кобраков, И. Н. Рыбина, В. К. Королев, *ХГС*, 234 (2003).

Российский государственный университет
нефти и газа им. И. М. Губкина,
Москва 117917
e-mail: himeko@dol.ru

Поступило в редакцию 23.10.2000