

Б.В. Мурашевич, Є.С. Савонюк, М.В. Торопін, К.С. Бурмістров

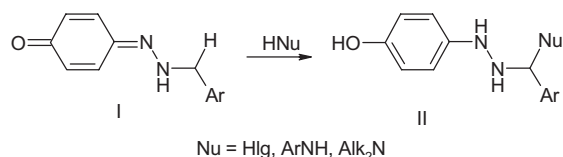
РЕАКЦІЇ АРЕНАЛЬАЗИНІВ N-ТОЗИЛ-1,4-ХІНОНМОНОІМІНІВ З ПЕРВИННИМИ АЛКІЛАМІНАМИ

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпропетровськ

Показано, що реакції аренальазинів N-тозил-1,4-хінонмоноімінів з первинними аліфатичними амінами протікають за схемою, що описана раніше для аренальазинів хінонів, з утворенням 1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-арил-5-алкіл-1,2,4-триазолів. Встановлено, що значення окисно-відновного потенціалу хіноніміну суттєво не впливає на перебіг таких реакцій. Швидкість реакції та виходи продуктів залежать головним чином від природи замісника в арилазозетиновому фрагменті молекули субстрату. Кислотний гідроліз одержаних триазолів призводить до утворення 1-(4-амінофеніл)-3-арил-5-алкіл-1,2,4-триазолів з високими виходами. Отримані спектри потенційної біологічної активності синтезованих сполук свідчать про високу вірогідність проявлення ними противірусних, протипротозойних та антибактеріальних властивостей.

Ключові слова: хіноніміни, аренальазини хінонів, триазоли, приєднання, циклізація, окисно-відновний потенціал.

Раніше при дослідженні властивостей аренальазинів хінону (I) нами була знайдена нова реакція ароматизації хіноїдного циклу, що призводить до утворення продуктів (II) з замісником біля екзоциклічного атома Карбону азометинової групи молекули субстрату [1]:



Дана реакція була названа нами реакцією 1,8-приєднання до хінонімінів. Як показали подальші експерименти, така схема реалізується при взаємодії аренальазинів хінону з галогеноводнями, первинними ароматичними та вторинними аліфатичними амінами [2,3,4]. У випадку первинних аліфатичних амінів, що містять вільну метиленову групу біля атома Нітрогену, продукти 1,8-приєднання – амідразони (III) – не є кінцевими, а вступають в реакцію внутрішньомоле-

кулярної окисної циклізації з утворенням 1,3,5-заміщених 1,2,4-триазолів (IV) [5] (схема 1).

Синтезовані триазоли становлять значний інтерес як потенційні біоактивні сполуки для використання в медицині та агропромисловості [6,7]. Вищезазначений метод їх синтезу вигідно відрізняється від відомих м'якими умовами проведення та доступністю вихідних речовин. Однак було знайдено, що високі виходи цільових сполук можна одержати лише при наявності в ароматичному ядрі арилазозетинової групи електронноакцепторного замісника (нітрогрупи або галогена). При наявності в тому ж положенні метоксильної групи превалює конкуруюча реакція амінолізу субстрату, і вміст триазолів в реакційній масі дуже малий. Враховуючи, що реакція циклізації, очевидно, протікає через декілька стадій окислення проміжних речовин, цей факт можна було б пояснити впливом замісника на окисно-відновний потенціал (ОВП) хіноніміну, адже раніше було показано, що акцепторні замісники значно підвищують, а донорні – знижують його [8]. Так, значення ОВП 4-нітробензальазину 1,4-бензохінону складає 0,495 В, а

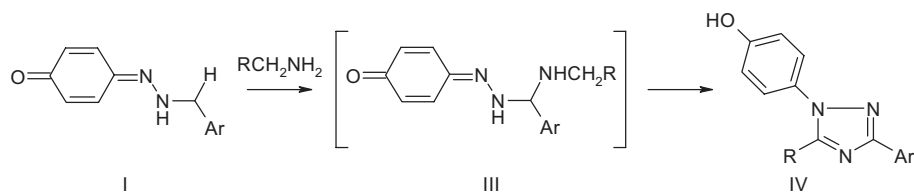


Схема 1

4-метоксибензальзину 1,4-бензохінону – 0,430 В [9]. Виходячи з цього припущення, можна було б стверджувати, що аренальзани N-тозил-1,4-хінонмоноімінів, які також схильні до приєднання різних агентів за схемою 1,8-приєднання [10] та мають значення ОВП у межах 0,60–0,66 В [11], будуть вступати в реакції з моноалкіламінами з утворенням відповідних триазолів з високими виходами.

Нами була досліджена реакція аренальзанив N-тозил-1,4-хінонмоноімінів різної природи з низкою доступних моноалкіламінів. Синтез проводили за розробленою для аренальзанив хінонів схемою шляхом додавання окисника – діоксиду Плюмбуму – до розчину відповідної відновленої форми хіноніміну (V) та надлишку алкіламіну у дихлоретані або бензені [10]. В таких умовах реакція приєднання аміну до молекули хіноніміну протікає у момент утворення останнього, що дозволяє знизити вірогідність деструкції субстрату. В усіх випадках спостерігалось утворення очікуваних 1,2,4-триазолів (VI), будову яких доведено даними ІЧ- та ЯМР-спектрів (схема 2).

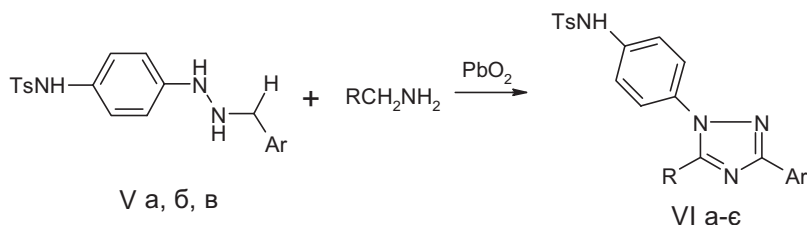
Однак при аналізі виходів цільових сполук була встановлена така ж закономірність, як і в випадку аренальзанив хінонів: нітрозаміщений субстрат утворює триазоли з виходами близько 65%, дещо менші (45%) виходи фторзаміщених триазолів, а метоксизаміщений аренальзанив

умовах реакції розкладається, і вміст триазолу в реакційній суміші не перевищує 10% (за ТШХ), незважаючи на те, що значення ОВП даного субстрату становить 0,660 В, що більше, ніж для 4-нітробензальзину 1,4-бензохінону. Таким чином, можна констатувати, що вплив ОВП хіноніміну на перебіг даної реакції не є суттєвим, і селективність залежить переважно від природи замісника в арилазOMETИНОВІЙ групі вихідної молекули. Для встановлення механізму цього впливу потрібно продовжувати дослідження, аналізуючи кінетичні особливості реакції.

З метою зменшення молекулярної маси синтезованих триазолів та одержання більш перспективних біоактивних сполук нами була досліджена можливість гідролізу сульфонільної групи. Реакція гідролізу проводилася шляхом нагрівання триазолу у концентрованій сульфатній кислоті. В усіх випадках були одержані очікувані 1-(4-амінофеніл)-3-арил-5-алкіл-1,2,4-триазоли (VII) з виходами, близькими до кількісних (схема 3).

Спектри потенційної біологічної активності синтезованих сполук, отримані за допомогою програми PASS, свідчать про високу вірогідність проявлення ними противірусних, протипротоzoйних та антибактеріальних властивостей.

Таким чином, реакція 1,8-приєднання первинних алкіламінів до аренальзанив N-тозил-1,4-хінонмоноімінів може використовуватися як



V: а) Ar = 4- NO₂C₆H₄ б) Ar = 4- FC₆H₄ в) Ar = 4- CH₃OC₆H₄

VI: а) Ar = 4- NO₂C₆H₄ R = CH₃ б) Ar = 4- NO₂C₆H₄ R = CH₃CH₂

в) Ar = 4- NO₂C₆H₄ R = CH₃CH₂CH₂ г) Ar = 4- NO₂C₆H₄ R = C₆H₅

д) Ar = 4- FC₆H₄ R = CH₃ е) Ar = 4- FC₆H₄ R = C₂H₅ ж) Ar = 4- CH₃OC₆H₄ R = C₂H₅

Схема 2

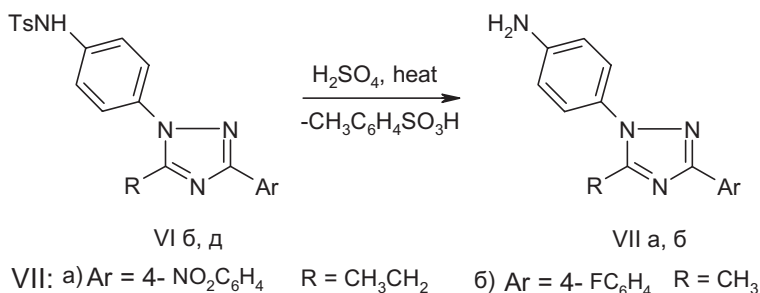


Схема 3

препаративна методика синтезу біоактивних похідних 1,2,4-триазолу.

Експериментальна частина

Вихідні ареналязини N-тозил-1,4-хінонмоноімінів синтезовані за методикою, що наведена у роботі [11].

Загальна методика синтезу 1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-арил-5-алкіл-1,2,4-триазолів (VI): наважку заміщеного фенілендіаміну розчиняють у достатній кількості дихлоретану або бензену та додають 1,5-2-кратний надлишок відповідного алкіламіну або його розчину. Потім до реакційної суміші додають 5-кратний (за масою) надлишок діоксиду Плюмбуму, суміш перемішують 1–2 год при кімнатній температурі та залишають на 18–48 год. Контроль повноти протікання реакції здійснюють методом ТШХ (елюент – суміш дихлоретан:ацетон 9:1). Після завершення реакції до реакційної суміші додають 100–150 мл слабого водного розчину етанової кислоти, ретельно перемішують, органічний шар відділяють, промивають декілька разів водою та видаляють розчинник у вакуумі, при цьому випадає осад продукту, який відділяють, за необхідності кристалізують з бензену та висушують.

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-нітрофеніл)-5-метил-1,2,4-триазол (VIa): кристали світло-жовтого кольору, $T_{пл}=195–198^{\circ}\text{C}$, вихід 60,5%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8,3–8,2 дд (4H, $J=8,8$ Гц), 7,5 д (2H, $J=8,6$ Гц), 7,3 д (2H, $J=8,5$ Гц), 7,7 д (2H, $J=8,1$ Гц), 7,4 д (2H, $J=8,1$ Гц), 2,5 с (3H), 2,3 с (3H).

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-нітрофеніл)-5-етил-1,2,4-триазол (VIб): кристали світло-коричневого кольору, $T_{пл}=196–198^{\circ}\text{C}$, вихід 62,2%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10,7 с (1H), 8,3–8,2 дд (4H, $J=9,0$ Гц), 7,5 д (2H, $J=8,8$ Гц), 7,3 д (2H, $J=8,9$ Гц), 7,7 д (2H, $J=8,0$ Гц), 7,4 д (2H, $J=8,0$ Гц), 2,8–2,7 кв (2H), 2,3 с (3H), 1,2 т (3H).

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-нітрофеніл)-5-пропіл-1,2,4-триазол (VIв): кристали світло-коричневого кольору, $T_{пл}=157–159^{\circ}\text{C}$, вихід 41,3%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10,6 с (1H), 8,3–8,2 дд (4H, $J=8,9$ Гц), 7,5 д (2H, $J=8,7$ Гц), 7,3 д (2H, $J=8,8$ Гц), 7,7 д (2H, $J=8,3$ Гц), 7,4 д (2H, $J=8,3$ Гц), 2,7 т (2H), 2,3 с (3H), 1,7–1,6 м (2H), 0,8 т (3H).

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-нітрофеніл)-5-феніл-1,2,4-триазол (VIг): кристали світло-сірого кольору, $T_{пл}=233–235^{\circ}\text{C}$, вихід 69,3%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10,6 с (1H), 8,3–8,2 дд (4H, $J=8,8$ Гц), 7,7 д (2H, $J=8,0$ Гц), 7,2 д (2H, $J=8,2$ Гц), 7,4 м (9H), 2,4 с (3H).

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-фтор-

феніл)-5-метил-1,2,4-триазол (VIд): кристали коричневого кольору, $T_{пл}=195–198^{\circ}\text{C}$, вихід 47,7%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7,7 д (2H, $J=8,1$ Гц), 7,5 д (2H, $J=8,8$ Гц), 7,3 д (2H, $J=8,1$ Гц), 7,2 м (6H), 2,4 с (3H), 2,3 с (3H).

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-фторфеніл)-5-етил-1,2,4-триазол (VIе): кристали темно-коричневого кольору, $T_{пл}=190–192^{\circ}\text{C}$, вихід 58,7%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10,6 с (1H), 7,7 д (2H, $J=8,0$ Гц), 7,5 д (2H, $J=8,8$ Гц), 7,3 д (2H, $J=8,0$ Гц), 7,3 м (6H), 2,7 кв (2H), 2,4 с (3H), 1,2 т (3H).

1-(4-толуолсульфонілфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-5-етил-1,2,4-триазол (VIж): ідентифікований методом ТШХ у реакційній суміші. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7,9 д (2H, $J=8,3$ Гц), 7,7 д (2H, $J=8,5$ Гц), 7,4 д (2H, $J=8,6$ Гц), 6,9 д (2H, $J=8,8$ Гц), 7,3 м (4H), 2,7 кв (2H), 2,3 с (3H), 1,1 т (3H).

Загальна методика синтезу 1-(4-амінофеніл)-3-арил-5-алкіл-1,2,4-триазолів (VII): наважку біля 0,1 г відповідного триазолу (VI) розчиняють у 1,0–1,5 см³ концентрованої сульфатної кислоти і витримують протягом 30 хв при температурі 60–70⁰С. Після цього до реакційної суміші додають 40–50 см³ води та доводять рН отриманого розчину до нейтрального шляхом додавання розчину натрію гідроксиду. Осад, що випадає, відфільтровують, промивають декілька разів водою, висушують.

1-(4-амінофеніл)-3-(4-нітрофеніл)-5-етил-1,2,4-триазол (VII а): світло-зелені кристали, $T_{пл}=180–182^{\circ}\text{C}$, вихід 89,9%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8,3–8,2 дд (4H, $J=8,8$ Гц), 7,2 д (2H, $J=8,3$ Гц), 6,6 д (2H, $J=8,5$ Гц), 5,6 с (2H), 2,7 кв (2H), 1,2 т (3H).

1-(4-амінофеніл)-3-(4-фторфеніл)-5-метил-1,2,4-триазол (VII б): світло-бежеві кристали, $T_{пл}=86–89^{\circ}\text{C}$, вихід 88,7%. Параметри спектра ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8,0 м (2H), 7,3 м (2H), 7,2 д (2H, $J=8,6$ Гц), 6,6 д (2H, $J=8,5$ Гц), 5,5 с (2H), 2,4 с (3H).

Автори висловлюють подяку компанії «Noosphere Ventures» за спонсорську підтримку здійснення досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Мурашевич Б.В., Бурмистров К.С., Торопин Н.В.* Необычная реакция присоединения хлористого водорода к N-замещенным хинониминам // Журн. Орган. химии. – 2011. – № 1. – С.140.
2. *Реакция присоединения галогеноводородов к ареналязинам 1,4-бензохинона / Б.В. Мурашевич, К.С. Бурмистров, Н.В. Торопин, С.А. Коновалова // Вопр. химии и хим. технологии. – 2010. – № 6. – С.23-27.*

3. Murashevich B., Toropin N., Burmistrov K. Reaction of 4-[2-(arylmethylidene)hydrazinylidene]cyclohexa-2,5-dienones with aromatic amines // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Vol.49. – Issue 10. – P.1466-1469.

4. Мурашевич Б.В., Бурмістров К.С., Торопін Н.В. Взаимодія ареналязинів 1,4-бензохінона з вторичними алифатическими аминами // Вопр. хімії і хім. технології. – 2011. – № 1. – С.14-18.

5. Unusual reaction of 4-[2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinylidene]-cyclohexa-2,5-dienone with propan-1-amine / Murashevich B., Shreiber K., Toropin N., Burmistrov K. // Russian Journal of Organic Chemistry; March – 2014. – Vol.50. – Issue 3. – P.452.

6. Кэппан Г.И., Кукаленко С.С. Триазолы и их пестицидная активность // Серия Современные проблемы химии и химической промышленности. – М.: НИИТЭХИМ, 1983. – № 2. – С.140.

7. Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance / Neha Singhal, P.K Sharma, Rupesh Dudhe and Nitin Kumar // J. Chem. Pharm. Res. – 2011. – Vol.3. – Issue 2. – P.126-133.

8. Бурмістров К.С. Синтез и реакционная способность хинониминов и их аналогов: Дис....д-ра хім. наук: 02.00.03. – Днепропетровск, 1990. – 445 с.

9. Бурмістров К.С., Торопін Н.В., Бурмістров С.И. Синтез и окислительно-восстановительные потенциалы ареналязинів 1,4-бензохінонов // Укр. хім. журн. – 1992. – № 58. – С.575-577.

10. Мурашевич Б.В., Бурмістров К.С., Торопін Н.В. Реакции ареналязинів N-аренсульфонил-1,4-бензохінондииминів с галогеноводородами // Вопр. хімії і хім. технології. – 2011. – № 3. – С.16-17.

11. Ареналь-(4-бензолсульфамидоарилгидразоны) и ареналязино-4-бензолсульфонилимидо-1,4-бензохіноны / С.И. Бурмістров, Н.В. Торопін, К.С. Бурмістров, М.А. Яровой // Укр. хім. журн. – 1985. – Т.49. – Вып. 3. – С.522-525.

Надійшла до редакції 6.11.2015

REACTIONS OF ARENALAZINES OF N-TOZYL-1,4-QUINONE IMINES WITH PRIMARY ALIPHATIC AMINES

B.V. Murashevich, E.S. Savonyuk, N.V. Toropin, K.S. Burmistrov
Ukrainian State University of Chemical Technology,
Dnepropetrovsk, Ukraine

It is shown that the interaction between arenalazines of N-tozyl-1,4-quinoneimines and primary aliphatic amines occurs with the formation of 1-(4-toluenesulfonylphenyl)-3-aryl-5-alkyl-1,2,4-triazoles, i.e. according to a previously described scheme which is typical of quinones arenalazines. The redox potential of quinone imine does not affect significantly the course of these reactions. The reaction rate and the product yield depend mainly on the nature of the substituent in the arylazomethine fragment of substrate molecule. An acid hydrolysis of triazoles obtained leads to the formation of 1-(4-aminophenyl)-3-aryl-5-alkyl-1,2,4-triazoles with a high yield. The discovered biological activity of the synthesized compounds shows a high probability of their antiviral, antibacterial and antiprotozoal properties.

Keywords: quinone imines; arenalazines of quinones; triazoles; addition; cyclization; redox potential.

REFERENCES

1. Burmistrov K.S., Murashevich B.V., Toropin N.V. Unusual addition of hydrogen chloride to N-substituted quinone imines]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 47, no. 1, pp. 140.

2. Murashevich B.V., Toropin N.V., Burmistrov K.S., Konovalova S.A. Reaktsiya prisoedineniya galogenovodorodov k arenal'azinam 1,4-benzohinona [Addition reaction of hydrogen halides to arenalazines of 1,4-benzoquinone]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2010, vol. 6, pp. 23-27. (in Russian).

3. Murashevich B.V., Burmistrov K.S., Toropin N.V. Reaction of 4-[2-(arylmethylidene)hydrazinylidene]cyclohexa-2,5-dienones with aromatic amines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol. 49, no. 10, pp. 1466-1469.

4. Murashevich B.V., Burmistrov K.S., Toropin N.V. Vzaimodeistvie arenal'azinov 1,4-benzohinona s vtorichnymi alifaticheskimi aminami [Interaction of arenalazines of 1,4-benzoquinones with secondary aliphatic amines]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2011, vol. 1, pp. 14-18. (in Russian).

5. Murashevich B.V., Shreiber K.A., Toropin N.V., Burmistrov K.S. Unusual reaction of 4-[2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinylidene]-cyclohexa-2,5-dienone with propan-1-amine. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol. 50, no. 3, pp. 452-453.

6. Kappan G.I., Kukalenko S.S. Triazoly i ikh pestitsidnaya aktivnost' [Triazoles and their pesticidal activity]. *Seriya Sovremennye Problemy Khimii i Khimicheskoi Promyshlennosti*, 1983, vol. 2, p. 140. (in Russian).

7. Singhal N., Sharma P.K., Dudhe R., Kumar N. Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 126-133.

8. Burmistrov K.S. Sintez i reaktsionnaya sposobnost' khinoniminov i ikh analogov [Synthesis and reactivity of quinone imines and their analogues]: thesis for the degree of Doctor of Chemical Sciences, DKhTI, Dnepropetrovsk, 1990. (in Russian).

9. Burmistrov K.S., Toropin N.V., Burmistrov S.I. Sintez i okislitel'no-vosstanovitel'nyye potentsialy arenal'azinov 1,4-benzokhinonov [Synthesis and redox potentials of 1,4-benzoquinones arenalazines]. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 1992, vol. 58, no. 7, pp. 575-577. (in Russian).

10. Murashevich B.V., Burmistrov K.S., Toropin N.V. Reaktsii arenal'azinov N-arensul'fonil-1,4-benzokhinondiiminov s galogenovodorodami [Reactions of arenalazines of arensulfonyl N-1,4-benzohinondiimines with hydrogen halides]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2011, vol. 3, pp. 16-17. (in Russian).

11. Burmistrov S.I., Toropin N.V., Burmistrov K.S., Yarovoy M.A. Arenal'-(4-benzolsul'famidoarilgidrazony) i arenal'azino-4-benzolsul'fonilimido-1,4-benzohinony [Arenal-(4-benzosulfamidoarilgidrazones) and arenalazino-4-benzosulfonylimido-1,4-benzoquinones]. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 1985, vol. 49, no. 3, pp. 522-525. (in Russian).