

УДК 547.535.541

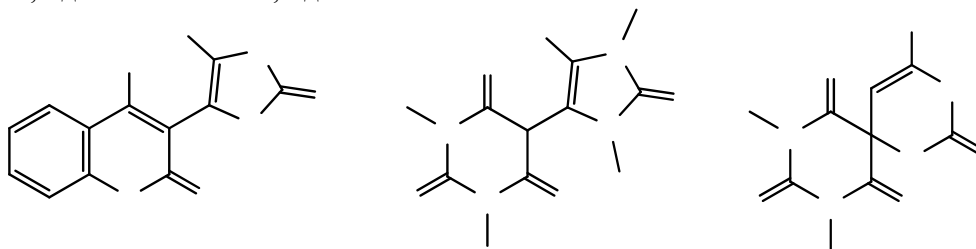
ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ 3,4-ДІАРИЛЗАМІЩЕНИХ ІМІДАЗОЛІН-2-ОНІВ ЗА УЧАСТЮ ДИМЕДОНУ, АРИЛГЛІОКСАЛЕЙ ТА СЕЧОВИН

© 2008 Л. Л. Замігайло, Н. М. Колос

Однореакторним синтезом за участю димедону, арилгліоксалеї, сечовин або N-арилсечовин синтезовано 4-арил- та 3,4-діарил-5-(2-димедоїл)імідазолін-2-они, відповідно. Показано, що цільові сполуки можуть бути одержані також реакцією ароїл-(біс-димедоїлметанів) з сечовинами. Запропоновано схеми утворення похідних імідазолін-2-ону.

Похідні імідазолу входять в біологічно важливі системи (ДНК, РНК, білки) [1]. Імідазольний, імідазольний гетероцикл є складовою частиною багатьох лікарських засобів різноманітної дії (анальгетики, психомоторні, антигіпертензивні, антипротозойні, протипухлинні, протигрибкові та інші препарати [2]). Імідазольний цикл входить до складу кардіотоніків еноксимона і піроксимона [3]; імідазольна структура лежить в основі препарату тіамазолу, що проявляє тиростатичну та антигіпертиреїдну дію [4]. Побудова імідазольного циклу здебільшого включає використання схеми 3+2, коли обидва атоми нітрогену знаходяться в триаді, яку репрезентує карбамід або його похідні [5].

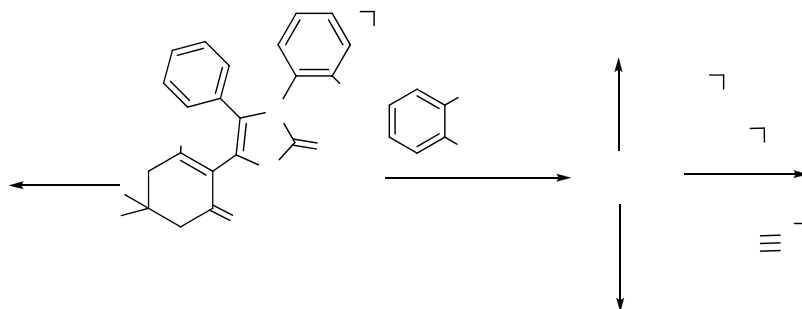
В роботі [6] нами запропоновано зручний однореакторний синтез 4-арил-5-(3-(4-гідрокси)кумариніл)імідазолін-2-онів **1** за участю 4-гідроксикумарину, арилгліоксалеї та сечовин. Утворення імідазолінів **2** спостерігалось і в однореакторному синтезі за участю 1,3-диметилбарбітурової кислоти, арилгліоксалеї та N,N-диметилсечовини, тоді як у випадку сечовини або N-арилзаміщених сечовин було виділено спіропродукти **3** [7]. Цікаво було перевірити можливість one-pot синтезу похідних імідазолін-2-ону з використанням такої типової СН кислоти як 5,5-диметилгексан-1,3-діон.



Виявилося, що нетривале нагрівання (15-50 хв) димедону (**4**), арилгліоксалеї (**5a-e**) та сечовин (**6a-d**) в етанолі приводить до утворення нових продуктів (**7a-h**) із задовільними виходами. Сполуки **7** випадали із гарячих реакційних сумішей в ході реакції і, в більшості випадків, не потребували додаткової очистки (контроль ТШХ). Їх будова була підтверджена ІЧ та ЯМР ^1H спектрами.

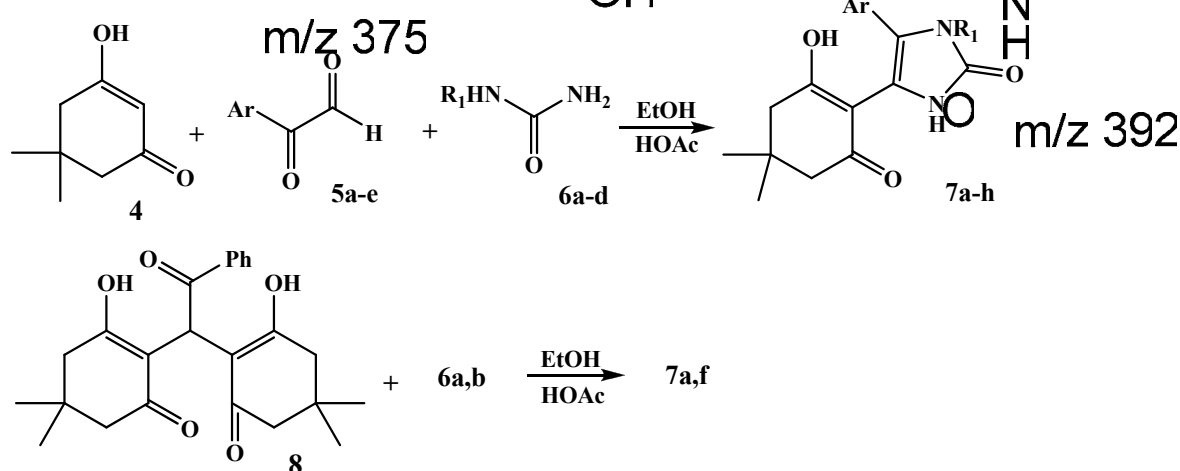
Спектри ЯМР ^1H сполук **7a-h** свідчать про збереження димедонового циклу при проходженні реакції: проявляються розширені синглетні сигнали протонів двох метильних ($\delta \sim 1.0$ м.ч.) та двох метиленових груп при 2.3 м.ч. В області слабкого поля для сполук **7a-e** спостерігаються однопротонні синглети протонів NH груп з хімічними зсувами ~ 9.6 м.ч. і 10.2 м.ч. (для сполук **7f-h** – синглети з $\delta \sim 10.2$ м.ч.); а також розширений синглет в області 11.0-12.0 м.ч., віднесений до протону ОН групи димедонового фрагменту. Вказані слабкопольні сигнали зникають при проведенні дейтерообміну. Віднесення сигналів NH протонів здійснено з використанням ядерного ефекта Оверхаузера (ЯЕО) на прикладі продукту **7c**. Так, насичення *m*-протонів *n*-нітрофенільного радикала приводить до появи негативного ЯЕО для *o*-протонів ароматичного циклу та слабкопольного протону ($\delta = 10.56$), що означає їх просторове зближення. Це свідчить, що синглет N_1H протона знаходиться в області більш сильного поля. Порівняння хімічних зсувів амідних протонів в сполуках **7a-e** свідчить про вищу чутливість N_1H протона до електронного впливу замісника в 4-арильному радикалі, максимальним він стає для *n*-нітрозаміщеного **7d** ($\Delta\delta = 0.55$ м.ч.). Максимальним є і хімічний зсув сигналу ОН групи димедонового фрагменту для цієї сполуки - 11.12 м.ч., тоді як для інших похідних він виявляється близько 11.0 м.ч.

В мас-спектрі продукта **7g** максимальним за інтенсивністю є пік молекулярного іона з m/z 392. Процеси фрагментації включають елімінування молекули *o*-фторфенілізоціанату (m/z 255) з наступним розкриттям димедонового циклу (m/z 200, m/z 198, m/z 166); також спостерігається пік, що відповідає відщепленню радикала гідроксигрупи $[M-17]^+$.



В ІЧ спектрах сполук **7a-h** проявляються смуги валентних коливань кон'югованої карбонільної групи димедонового фрагмента в області 1665–1675 та амідної карбонільної групи в районі 1695-1755 cm^{-1} . Суттєве підвищення частоти валентних коливань амідної карбонільної групи (до 60 cm^{-1}) спостерігається для імідазолонів **7f-h**, одержаних на основі *N*-арилсечовин, що свідчить про зростання стеричної напруги в циклі.

Таким чином, фізико-хімічні властивості сполук **7a-h** узгоджуються зі структурою похідних 5-(2-гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогексеніл-1)-4-арил-1*H*-імідазол-2(3*H*)-онів. Сполуки **7a-f** було одержано і в реакції адукта **8** з сечовинами **6a,b** в аналогічних експериментальних умовах.



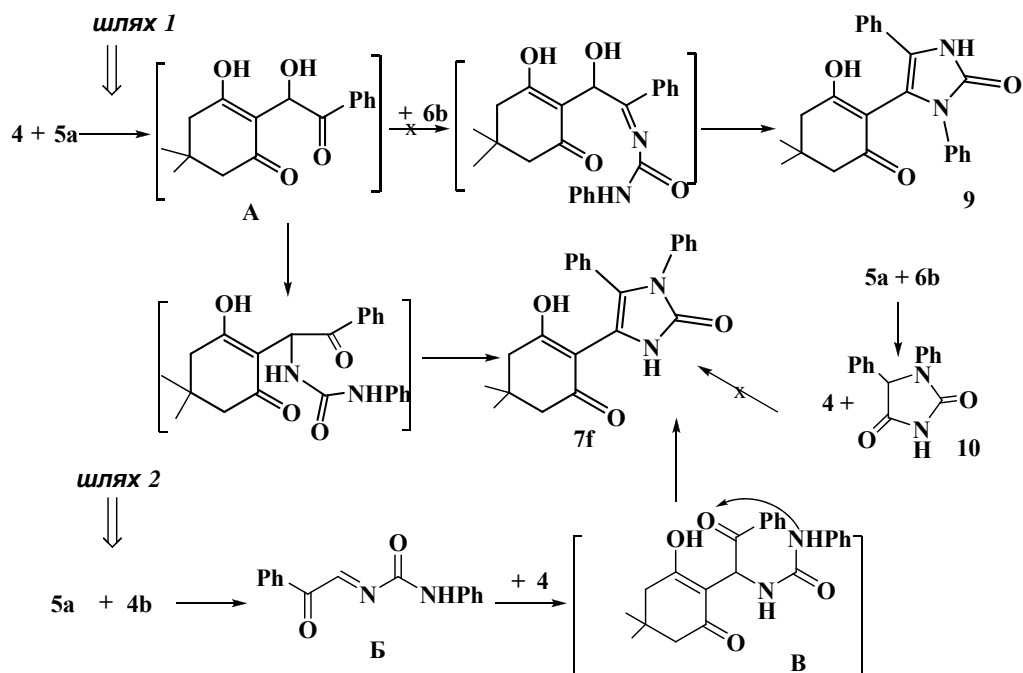
5a-e: Ar=Ph (**a**); 4-Br-C₆H₄ (**b**); 4-Cl-C₆H₄ (**c**); 4-NO₂-C₆H₄ (**d**); 4-OCH₃-C₆H₄ (**e**)

6a-d: R₁=H (**a**); Ph (**b**); 4-CH₃-C₆H₄ (**c**); 2-F-C₆H₄ (**d**)

7a-h: R₁=H: Ar=Ph (**a**); 4-Br-C₆H₄ (**b**); 4-Cl-C₆H₄ (**c**); 4-NO₂-C₆H₄ (**d**); 4-OCH₃-C₆H₄ (**e**); Ar=Ph: R₁=Ph (**f**); R₁=2-F-C₆H₄ (**g**); Ar=4-Cl-C₆H₄, R₁=Ph (**h**)

Відомо [8-11], що реакції арилгліоксалів та сечовин є загальновідомими методами синтезу гідантоїнів. Однак, як і передбачалось, взаємодія попередньо одержаного гідантоїна **10** з димедоном в аналогічних експериментальних умовах не призводить до утворення продукту **7f**. Інший шлях реакції включає формування проміжного інтермедіата **A** (шлях 1), подальші перетворення якого в реакції з *N*-арилсечовинами можуть включати стадію приєднання за карбонільною групою або нуклеофільного заміщення за участю більш нуклеофільного центру. Відповідно, перший варіант приводить до похідного 1,4-дифеніл-1*H*-імідазолін-2(3*H*)-она, тоді як інший до 3,4-дифенілзаміщеного. Вірогідним може бути і утворення іміна **B** (шлях 2) з трансформацією в інтермедіат **B** та циклізацією. Подібні інтермедіати було виділено в роботі [12].

Вибір між структурами типу **7** і **9** було зроблено із залученням ЯЕО на прикладі сполуки **7h**. Попереднє опромінення NH-протону засвідчило відсутність взаємодії між ним та *o*-протонами *p*-хлорофенільного радикала, що дозволяє приписати продуктам **7** структуру 3,4-діарилзаміщених.



Утворення імідазолонів **7a,f** через використання адуктів Міхаеля **8**, скоріше за все, включає стадію нуклеофільної атаки за sp^3 -гібридним атомом карбону в феноцильному фрагменті з відщепленням молекули димедону та конденсацію карбонільної і аміногруп. Продукти одержані однореакторним методом та через біс-адукт **8** (сполуки **7a,f**) за фізико-хімічними характеристиками виявилися ідентичними, що свідчить про участь більш основної аміногрупи заміщеної сечовини в першій стадії реакції.

Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій та чистотою одержаних сполук здійснювався за допомогою ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в системі толуен/етилацетат 1:1 (УФ, пари йоду). ІЧ спектри зареєстровано на Фур'є-спектрометрі Perkin-Elmer Spectrum One в таблетках KBr, спектри ЯМР ^1H – на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри було отримано на приборі Hewlett-Packard LC/MSD 1100 методом іонізації електронним ударом (напруга 70 еВ). Температури плавлення виміряні на приладі Кофлера.

5-(2-Гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-4-арил-1H-імідазол-2(3H)-он (7a-h).
A (однореакторний): До розчину 1 ммоль сполуки (**4**) в 10-12 мл EtOH, додають по 1 ммоль моногідрата арилглюксаля (**5**) та сечовини (**6**). Реакційну суміш кип'ять протягом 10-60 хв. (у залежності від будови заміщеної сечовини) до випадіння осаду з гарячого розчину, який відфільтровують та кристалізують з EtOH або промивають на фільтрі гарячим спиртом.

B: Еквімолярні кількості біс-адукта **8** та сечовини **6a** (по 1 ммоль) кип'ять в 10мл EtOH протягом 1.5 г. Осад, який утворився кристалізують з EtOH.

Ароїл-біс-(3-гідрокси-5,5-диметилциклогекс-2-еніл)метан (8) отримано за методикою, що описана в роботі [13].

5-(2-Гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-4-феніл-1H-імідазол-2(3H)-он (7a):
 Вихід 67 % (A), 52% (B), т.пл. 263-265 °С. Знайдено (%): С 68.51; Н 6.00; N 9.47. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано (%): С 68.44; Н 6.08; N 9.39. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1638 (C=C), 1663 (C=O), 1693 (C=O_{амід}), 3435 (NH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., J/Гц): 1.04 (с, 6H, 2CH₃), 2.27 (с, 4H, 2CH₂), 7.06 (м, 1H, *p*-Ph), 7.16-7.28 (м, 4H, *o*-+*m*-Ph), 9.62 (с, 1H, NH), 10.18 (с, 1H, NH), 11.01 (розш. с, 1H, OH).

4-(4-Бромофеніл)-5-(2-гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-1H-імідазол-2(3H)-он (7b): Вихід 62 %, т.пл. > 300 °С. Знайдено (%): С 54.23; Н 4.45; N 7.49. $C_{17}H_{17}BrN_2O_3$. Розраховано (%): С 54.13; Н 4.54; N 7.43. MS, m/z (I, %): 376 $[M]^+(50)$, 378 $[M]^+(50)$, 377 $[M]^{+1}(20)$, 379 $[M]^{+1}(20)$, 304 (8), 302 (13), 213 (17), 185 (24), 184 (43), 183 (19), 182 (20), 55 (13). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1635 (C=C), 1662 (C=O), 1695 (C=O_{амід}), 3430 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 1.04 (с, 6H, 2CH₃), 2.29 (с, 4H, 2CH₂), 7.17 (д, 2H, *o*-Ar, $J = 8.6$), 7.41 (д, 2H, *m*-Ar, $J = 8.6$), 9.75 (с, 1H, NH), 10.29 (с, 1H, NH), 11.02 (розш. с, 1H, OH).

4-(4-Хлорофеніл)-5-(2-гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-1H-імідазол-2(3H)-он (7c): Вихід 62 %, т.пл. > 300 °С. Знайдено (%): С 61.43; Н 5.25; N 8.36. $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$. Розраховано (%): С 61.36; Н 5.15; N 8.42. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1632 (C=C), 1665 (C=O), 1693 (C=O_{амід}), 3425 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 1.04 (с, 6H, 2CH₃), 2.29 (с, 4H, 2CH₂), 7.25 (м, 4H, *o*-Ar + *m*-Ar), 9.73 (с, 1H, NH), 10.26 (с, 1H, NH), 11.02 (розш. с, 1H, OH).

5-(2-Гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-4-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол-2(3H)-он (7d): Вихід 52 %, т.пл. > 300 °С. Знайдено (%): С 59.54; Н 5.07; N 12.34. $C_{17}H_{17}N_3O_5$. Розраховано (%): С 59.47; Н 4.99; N 12.24. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1633 (C=C), 1670 (C=O), 1698 (C=O_{амід}), 3436 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 1.06 (с, 6H, 2CH₃), 2.34 (с, 4H, 2CH₂), 7.45 (д, 2H, *o*-Ar, $J = 8.8$), 8.07 (д, 2H, *m*-Ar, $J = 8.8$), 10.17 (с, 1H, NH), 10.56 (с, 1H, NH), 11.12 (розш. с, 1H, OH).

5-(2-Гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-4-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-2(3H)-он (7e): Вихід 62 %, т.пл. > 300 °С. Знайдено (%): С 65.90; Н 6.07; N 8.49. $C_{18}H_{20}N_2O_4$. Розраховано (%): С 65.84; Н 6.14; N 8.53. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1635 (C=C), 1667 (C=O), 1697 (C=O_{амід}), 3420 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 1.03 (с, 6H, 2CH₃), 2.28 (с, 4H, 2CH₂), 3.69 (с, 3H, OCH₃), 6.79 (д, 2H, *m*-Ar, $J = 8.8$), 7.18 (д, 2H, *o*-Ar, $J = 8.8$), 9.55 (с, 1H, NH), 10.16 (с, 1H, NH), 11.01 (розш. с, 1H, OH).

5-(2-Гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-3,4-дифеніл-1H-імідазол-2(3H)-он (7f): Вихід 59 % (А), 49 % (Б), т.пл. 220-222 °С. Знайдено (%): С 73.84; Н 6.01; N 7.40. $C_{23}H_{22}N_2O_3$. Розраховано (%): С 73.78; Н 5.92; N 7.48. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 1674 (C=O), 1755 (C=O_{амід}), 3430 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 0.96 (с, 6H, 2CH₃), 2.23 (с, 4H, 2CH₂), 6.83-6.87 (м, 1H, *n*-N-Ph), 7.05-7.18 (м, 5H, *n*-Ph + *m*-Ph + *m*-N-Ph), 7.20-7.33 (м, 4H, *o*-Ph + *o*-N-Ph), 10.17 (с, 1H, NH), 10.98 (розш. с, 1H, OH).

3-(2-Фторофеніл)-4-феніл-5-(2-гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-1H-імідазол-2(3H)-он (7g): Вихід 62 %, т.пл. 252-254 °С. Знайдено (%): С 70.34; Н 5.45; N 7.22. $C_{23}H_{21}FN_2O_3$. Розраховано (%): С 70.40; Н 5.39; N 7.14. MS, m/z (I, %): 392 $[M]^+(100)$, 393 $[M]^{+1}(28)$, 375 (7), 199 (16), 198 (71), 16 (29), 111 (20), 77 (21). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 1674 (C=O), 1755 (C=O_{амід}), 3436 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 0.96 (с, 6H, 2CH₃), 2.23 (с, 4H, 2CH₂), 6.85-6.88 (м, 2H, *n*- + *m*-Ar), 7.07-7.20 (м, 5H, Ph), 7.28-7.34 (м, 2H, *o*- + *m*-Ar), 10.16 (с, 1H, NH), 11.03 (розш. с, 1H, OH).

(4-Хлорофеніл)-5-(2-гідрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-еніл)-3-феніл-1H-імідазол-2(3H)-он (7h): Вихід 62 %, т.пл. 281-282 °С. Знайдено (%): С 67.64; Н 5.26; N 6.78. $C_{23}H_{21}ClN_2O_3$. Розраховано (%): С 67.56; Н 5.18; N 6.85. MS, m/z (I, %): 392 $[M]^+(100)$, 393 $[M]^{+1}(28)$, 375 (7), 199 (16), 198 (71), 16 (29), 111 (20), 77 (21). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1623 (C=C), 1675 (C=O), 1753 (C=O_{амід}), 3435 (NH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., J/Γ): 0.97 (с, 6H, 2CH₃), 2.23 (с, 4H, 2CH₂), 6.83 (д, 2H, *m*-Ar, $J = 8.6$), 7.06 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 7.0$), 7.16-7.24 (м, 3H, *n*-Ph + *o*-Ar), 7.28-7.36 (м, 2H, *m*-Ph), 10.23 (1H, с, NH), 11.03 уш. с (1H, OH).

Сполуку **10** отримано за методикою, що описана в роботі [8].

Література

1. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001, 384 С.
2. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001, С.108.
3. Kleemann A, Engel J. Pharmaceutical substances: synthesis, patents, applications. IV Ed., Stuttgart, N-Y.: Georg Thieme, 2000, P 1028.
4. Евстигнеев Р.П. Тонкий органический синтез. М.: Химия, 1991, С. 183.

5. Швайка О. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів. Донецьк, 2004, С. 552.
6. Колос Н.Н., Гозалишвили Л.Л., Яременко Ф.Г., Шишкин О.В., Шишкина С.В., Коновалова И.С. Изв. РАН., Серия хим. 2007, Т 11, С. 2200.
7. Gozalishvili L., Beryozkina T., Kolos N., in Abstracts of "4-eme Congres International de chimie Toulouse–Kiev 2007". Kiev, 2007, P. 28.
8. Kidwai M., Saxena S., Mohan R. Журн. органич. химии, 2006, Т.42, С. 60.
9. Fisher H. J., Ekeley J. B., Ronzio A. R. J. Am. Chem. Soc. 1942, V. 64, P. 1434.
10. Joshi K G., Pathal V. R., Goyal M. K. J. Heterocyclic Chem. 1981, V.18, P. 1651.
11. Hough T. L., Hough I. R., Pannell R. W. J. Heterocyclic Chem. 1986, V. 23, P. 1125.
12. Dabiri M., Delbari A. S., Bazgir A. Synlett. 2007, N5, P. 821.

Поступила в редакцію 15 юня 2008 г.

Kharkov University Bulletin. 2008. № 820. Chemical Series. Issue 16(39). L. Zamigaylo, N. Kolos. The one-pot synthesis of 3,4-diarylsubstituted imidazolin-2-ones upon dimedone, arylglyoxals and ureas.

The 4-aryl- and 3,4-diaryl-5-(2-dimedoyl)imidazolin-2-ones were obtained by the one-pot synthesis upon dimedone, arylglyoxals, urea and N-arylurea. It is shown that products can be synthesized by the reaction of aroyl-(bis-dimedoyl)methanes) with ureas. The schemes of formation of imidazolin-2-one's derivatives for each case were proposed.