

Г. А. Газиева, П. В. Ложкин, А. Н. Кравченко

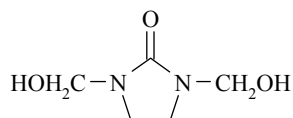
**α -УРЕИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ
1,3-БИС(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОМ**

Изучено α -уреидоалкилирование имидазолидин-2,4-диона, мочевины, амидов карбоновых и сульфокислот с использованием 1,3-бис(гидроксиметил)имидазолидин-2-она в качестве уреидоалкилирующего реагента. Разработаны методы синтеза 1,3-бис(2,4-диоксоимидазолидинил-1-метил)(ацетиламинометил-, бензоиламинометил-, фенилсульфонил- аминометил- и *n*-толилсульфониламинометил)имидазолидин-2-онов.

Ключевые слова: 1,3-бис(R-аминометил)имидазолидин-2-оны, 1,3-бис(гидроксиметил)имидазолидин-2-он, 1,3-бис(2,4-диоксоимидазолидинил-1-метил)имидазолидин-2-он, α -уреидоалкилирование.

Производные имидазолидин-2-она проявляют противосудорожную, анальгезирующую, гербицидную и другие виды активности [1–4]. В течение ряда лет мы широко исследовали реакции α -уреидоалкилирования алкил-, гидроксиалкил- и карбоксиалкилмочевины, сульфамидов, тиосемикарбазида и аминогуанидина с использованием в качестве уреидоалкилирующих реагентов 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов и разработали общие методы направленного синтеза различным образом замещенных по атомам азота 1,3,4,6-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5-дионов [5–7] и их гетероаналогов [8, 9].

Целью настоящей работы является исследование α -уреидоалкилирования 2,4-диоксоимидазолидина, мочевины, сульфамидов и амидов кислот с использованием в качестве уреидоалкилирующего реагента 1,3-бис(гидроксиметил)имидазолидин-2-она (**1**). Известно, что соединение **1** применяется для сшивки с целлюлозой [10], а также ковалентной фиксации на целлюлозных волокнах красителей, содержащих в молекуле нуклеофильные группы, в том числе –NHR и –NHCOR. Однако контроль за процессом реакции осуществлялся только методами УФ и ИК спектроскопии полученных порошков [11].

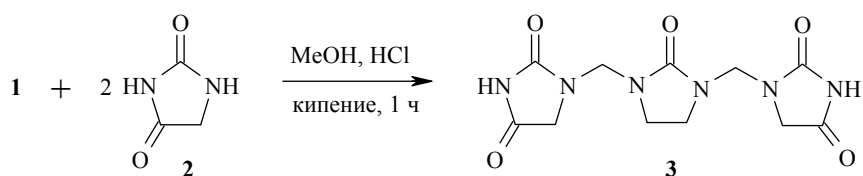


1

Кроме того, реакцией имидазолидин-2-она (этиленмочевины) с формальдегидом в кислой среде в варианте одностадийного синтеза (без выделения N-гидроксиметилпроизводных этиленмочевины) получают аналоги кукурбитурилов [12] и линейные олигомеры [13, 14], использующиеся для сшивки или стабилизации полимеров. В литературе имеются

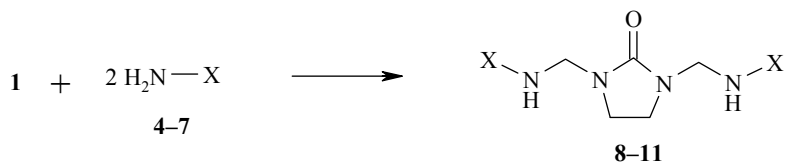
единичные примеры аминотилирования этиленмочевины N-гидрокси-метил- и N-метоксиметилпроизводными аминов [14, 15].

На первом этапе мы изучили α -уреидоалкилирование 2,4-диоксоимидазолидина (гидантоина). Выбор в качестве модельного соединения гидантоина **2** обусловлен тем, что группа NH гидантоина, расположенная между карбонильными группами, отличается низкой реакционной способностью, что позволяет избежать образования олигомеров и полимеров, описанных в работах [12–14]. Реакции проводили по методикам, аналогичным α -уреидоалкилированию этиленмочевины 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами [16], в условиях кислотного катализа в течение 1 ч при кипячении эквимольных количеств реагентов в метаноле, воде и смеси вода–изопропиловый спирт. Во всех случаях были выделены осадки, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C которых соответствуют ожидаемому 1,3-бис(2,4-диоксоимидазолидинил-1-метил)имидазолидин-2-ону (**3**). Сигнал протонов групп NH расположен в области 10.86 м. д. и соответствует сигналу протона при атоме азота, который лежит между двумя карбонильными группами. Интенсивности сигналов протонов метиленовых и этиленовых групп, представляющие собой синглеты, а также групп NH полностью соответствуют строению соединения **3**.



Выходы продукта **3** в метаноле (70), воде (64) и в смеси вода–изопропиловый спирт (59%) сопоставимы. Аналогичные результаты были получены при проведении в этих растворителях реакции бис(гидрокси-метил)этиленмочевины **1** с ацетамидом **4**.

В реакции соединения **1** с амидами кислот **4–7** в метаноле в присутствии HCl получены не описанные ранее 1,3-бис(ацетиламино-метил)имидазолидин-2-он (**8**), 1,3-бис(бензоиламинометил)имидазолидин-2-он (**9**), 1,3-бис(фенилсульфониламинометил)имидазолидин-2-он (**10**) и 1,3-бис(*n*-толилсульфониламинометил)имидазолидин-2-он (**11**).



4, **8** X = C(O)Me; 5, **9** X = C(O)Ph; 6, **10** X = SO₂Ph; 7, **11** X = Ts

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **3**, **8–11**, **18**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (растворитель)	Выход, %
		С	Н	N	S		
3	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₅	42.60	4.56	27.07		302–304 (DMCO–H ₂ O, 1:1)	68–71
		42.58	4.55	27.09			
8	C ₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	47.35	7.09	24.56		164–166 (MeOH)	62–64
		47.36	7.07	24.55			
9	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃	64.77	5.70	15.91		207–209 (MeOH)	48–50
		64.76	5.72	15.90			
10	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂	48.12	4.74	13.21	15.08	188–191 (Me ₂ CO–CHCl ₃ , 1:3)	39–42
		48.10	4.75	13.20	15.11		
11	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₅ S ₂	50.41	5.34	12.39	14.15	198–200 (Me ₂ CO–H ₂ O, 1:1)	62–65
		50.43	5.35	12.38	14.17		
18	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₆	33.85	4.90	22.56		210–212 (H ₂ O)	60–63
		33.88	4.87	22.57			

При введении в аналогичные реакции уретана **12**, мочевины **13**, **14** и бутилсульфамида **15** образуются продукты, спектры ЯМР ¹H которых не содержат сигналов протонов этиленмочевинного фрагмента, но в них имеются сигналы протонов этильной группы уретана **12**, фенильного фрагмента мочевины **13**, этоксикарбонильного фрагмента N-карбамоил-глицина **14** или бутильной группы сульфамида **15**, групп NH всех перечисленных соединений и триплетные сигналы протонов в области 4.12–4.41 м. д. По химическим сдвигам их можно было отнести к протонам

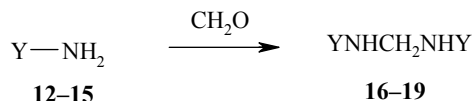
Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **3**, **8–11**, **17,18**

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)	Спектр ЯМР ¹³ C, δ, м. д.
3	3.30 (4H, с, 2CH ₂), 3.86 (4H, с, 2CH ₂), 4.60 (4H, с, 2CH ₂), 10.86 (2H, уш. с, 2NH)	40.8 (CH ₂), 50.0 (CH ₂), 50.5 (CH ₂), 157.5 (C=O), 159.6 (C=O), 171.9 (C=O)
8	1.79 (6H, с, 2CH ₃), 3.21 (4H, с, 2CH ₂), 4.41 (4H, д, J = 6.1, 2CH ₂), 8.38 (2H, т, J = 6.1, 2NH)	
9	3.33 (4H, с, 2CH ₂), 4.70 (4H, д, J = 6.1, 2CH ₂), 7.46 (6H, м, C ₆ H ₅), 7.86 (4H, д, J = 6.7, C ₆ H ₅), 9.01 (2H, т, J = 6.1, 2NH)	41.6 (CH ₂), 48.5 (CH ₂), 127.4 (C ₆ H ₅), 128.3 (C ₆ H ₅), 131.5 (C ₆ H ₅), 133.7 (C ₆ H ₅), 158.9 (C=O), 167.1 (C=O)
10	2.79 (4H, с, 2CH ₂), 4.23 (4H, д, J = 6.1, 2CH ₂), 7.57 (6H, м, C ₆ H ₅), 7.74 (4H, д, J = 7.4, C ₆ H ₅), 8.37 (2H, т, J = 6.1, 2NH)	
11	2.38 (6H, с, 2CH ₃), 2.88 (4H, с, 2CH ₂), 4.23 (4H, с, 2CH ₂), 7.37 (4H, д, J = 7.1, Ts), 7.65 (4H, д, J = 7.1, Ts), 8.22 (2H, уш. с, 2NH)	20.9 (CH ₃), 39.8 (CH ₂), 51.8 (CH ₂), 126.2 (Ts), 129.4 (Ts), 138.6 (Ts), 142.6 (Ts), 157.5 (C=O)
17	4.43 (2H, т, J = 6.1, CH ₂), 6.82–6.92 (4H, м, 2H(C ₆ H ₅)+2NH), 7.21 (4H, т, J = 7.4, C ₆ H ₅), 7.37 (4H, д, J = 7.4, C ₆ H ₅), 8.61 (2H, с, 2NH)	
18	3.69 (4H, д, J = 5.5, 2CH ₂), 4.24 (2H, т, J = 5.8, CH ₂), 6.28 (2H, уш. с, 2NH), 6.72 (2H, т, J = 5.8, 2NH)	

групп CH₂, связывающих фрагменты исходных соединений **12–15**. Интенсивности всех групп протонов соответствуют строению метленбиспроизводных **16–19**. Этот факт говорит о том, что уретан, мочевины

и бутилсульфамид конденсируются не с соединением **1**, а с формальдегидом. Это можно объяснить обратимостью реакции гидроксиметилирования, благодаря которой в растворе соединения **1** всегда присутствует какое-то количество формальдегида.



12, 16 Y = COOEt, **13, 17** Y = CONHPh, **14, 18** Y = CONHCH₂COOH,
15, 19 Y = SO₂NHbu

Метиленбискарбаматы, мочевины и сульфамиды, в том числе соединения **16, 17** и **19**, получали в качестве побочных, исходных или промежуточных продуктов в синтезе различных линейных и гетероциклических соединений [17–21].

Таким образом, изучение α -уреидоалкилирования гидантоина, мочевины и амидов кислот 1,3-бис(гидроксиметил)имидазолидин-2-оном **1** привело к неизвестным ранее 1,3-дизамещенным имидазолидин-2-оном, что подтвердило возможность использования 1,3-бис(гидроксиметил)имидазолидин-2-она в качестве уреидоалкилирующего реагента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Температуру плавления определяли на приборе GALLENKAMP фирмы Sanyo.

α -Уреидоалкилирование 1,3-бис(гидроксиметил)имидазолидин-2-оном (1) (общая методика). В 5 мл метанола растворяют 0.73 г (5 моль) соединения **1** и 10 ммоль соответствующего соединения **2, 4–7, 12–15**, добавляют 2 капли конц. HCl и кипятят в течение 1 ч. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок соединений **3, 8–11, 16–19** отфильтровывают и перекристаллизовывают. Соединение **10** (*R_f* = 0.23, для бензолсульфамида *R_f* = 0.48) очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40/100), используя смесь ацетон–хлороформ, 1:3. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

Бис(этоксикарбониламино)метан 16. Выход 15–17%, т. пл. 130–132 °С (MeOH) (т. пл. 130 °С (*n*-C₆H₁₄) [17]).

1,1'-Метиленбис(3-фенилмочевина) 17. Выход 48–53%, т. пл. 222–223 °С (MeOH) (т. пл. 210–211 °С [18], т. пл. 221–223 °С [19]).

1,1'-Метиленбис(3-бутилсульфамид) 19. Выход 7–9%, т. пл. 136–138 °С (MeOH) (т. пл. 124 °С (Et₂O) [20]).

Данные спектров ЯМР ¹H соединений **16** и **19** соответствуют приведенным в работах [17 и 20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Jagiello-Wojtowicz, I. Zebrowska-Lupina, M. Wielosz, M. Stelmasiak, G. Szurska, A. Porowska, Z. Kleinrok, *Acta Polon. Pharm.*, **41**, 495 (1984).
2. W. J. Brouillette, V. P. Jestkov, M. L. Brown, M. S. Akhar, *J. Med. Chem.*, **37**, 3289 (1994).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2000, т. 1, с. 146.
4. Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан, *Справочник "Пестициды и регуляторы роста"*, 1995, Химия, Москва, с. 81.

5. А. Н. Кравченко, А. С. Сигачев, Е. Ю. Максарева, Г. А. Газиева, Н. С. Трунова, Б. В. Ложкин, Т. С. Пивина, М. М. Ильин, Ю. В. Нелюбина, В. А. Даванков, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова, В. А. Тартаковский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 680 (2005).
6. А. Н. Кравченко, Е. Ю. Максарева, П. А. Беляков, А. С. Сигачев, К. Ю. Чегаев, К. А. Лысенко, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 180 (2003).
7. А. Н. Кравченко, И. Е. Чикунов, *Успехи химии*, **75**, 217 (2006).
8. А. С. Сигачев, А. Н. Кравченко, К. А. Лысенко, П. А. Беляков, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 836 (2006).
9. Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев, В. И. Абеленцев, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, № 2, 14 (2001).
10. Г. А. Петропавловский, *Журн. прикл. химии*, **42**, 2072 (1969).
11. Б. В. Заметта, Н. В. Платонова, И. Б. Клименко, *Журн. прикл. химии*, **44**, 1916 (1971).
12. Yu. Miyahara, K. Goto, M. Oka, T. Inazu, *Angew. Chem.*, **38**, 5019 (2004).
13. H. Staudinger, G. Niessen, *Makromol. Chem.*, **15**, 75 (1995).
14. A. V. Bogatsky, N. G. Lukyanenko, V. N. Pastushok, R. G. Kostyanovsky, *Synthesis*, 992 (1983).
15. A. S. Galabov, E. Velichkova, A. Karparov, D. Sidzhakova, D. Danchev, N. Chakova, *Arzneim. Forsch.*, **34**, 9 (1984).
16. A. S. Sigachev, A. N. Kravchenko, E. Yu. Maksareva, B. V. Lozhkin, K. A. Lyssenko, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, 80 (2006).
17. G. F. Whitfield, H. S. Beilan, D. Saika, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **39**, 2148 (1974).
18. A. B. Pepperman, D. J. Daigle, S. L. Vail, *J. Org. Chem.*, **41**, 675 (1976).
19. R. Roesch, M. H. Gold, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2959 (1951).
20. D. J. Dusemund, *Arch. Pharm.*, **310**, 404 (1977).
21. D. J. Dusemund, T. Schurreit, *Arch. Pharm.*, **319**, 826 (1986).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991
e-mail: gaz@server.ioc.ac.ru

Поступило 20.02.2007