

А. Д. Шуталев

СИНТЕЗ 4,5-БИФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

Показано, что взаимодействие легкодоступных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов с азидоводородной или *n*-толуолсульфиновой кислотами протекает стерео- и региоселективно и приводит к образованию 4,5-диазидо- или 4,5-ди(*n*-толилсульфонил)имидазолидин-2-онов. На примере 4,5-диазидоимидазолидин-2-она продемонстрирована возможность использования соединений этого типа для стереоселективного введения заместителей в положения 4 и 5 имидазольного цикла.

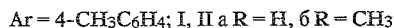
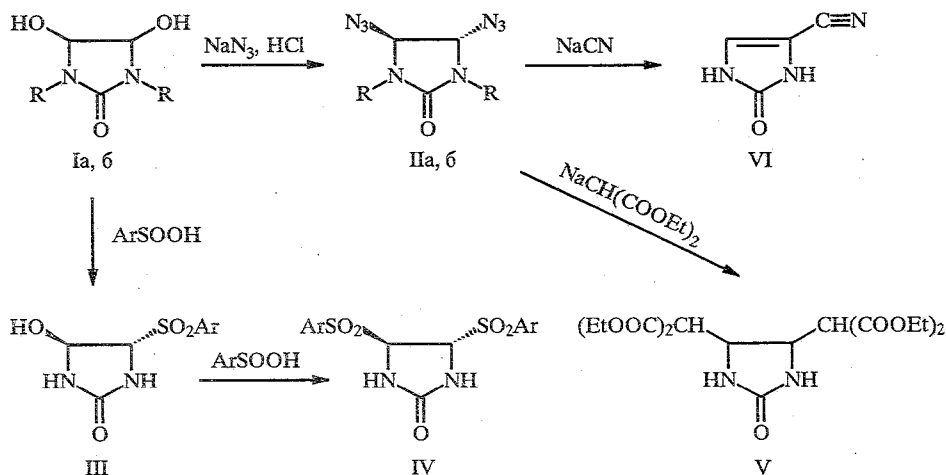
Удобным методом конструирования имидазолидинового кольца является взаимодействие α -оксоальдегидов или α -оксокетонов с мочевинами [1, 2]. Получаемые в результате этой реакции 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны (I) являются полифункциональными соединениями и могут быть использованы в качестве исходных веществ для получения разнообразных производных имидазола. Однако до настоящего времени описано лишь небольшое число примеров синтетического использования соединений I, в частности для получения 4,5-бифункционально замещенных имидазолидин-2-онов, представляющих значительный интерес в связи с их разнообразными полезными свойствами. Среди указанных соединений обнаружены вещества, являющиеся транквилизаторами [3], седативными и снотворными средствами [4], антиконвульсантами [5], гербицидами [6], ингибиторами коррозии сталей [7], компонентами взрывчатых смесей [8], модификаторами хлопковых тканей [9, 10] и т. д.

Синтез 4,5-бифункционально замещенных имидазолидин-2-онов основан на взаимодействии соединений I с нуклеофильными реагентами в присутствии кислотных катализаторов. Так, при взаимодействии имидазолидинов I со спиртами или с дифторамином образуются соответственно 4,5-диалкокси- [2, 4, 11] или 4,5-бис(дифторамино)имидазолидин-2-оны [12], а при реакции с мочевинами — замещенные 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы [2, 13]. Необходимо отметить, что ряд 4,5-бифункционально замещенных имидазолидин-2-онов, который можно получить в результате описанного взаимодействия, весьма ограничен, что обусловлено нередко протекающими побочными реакциями, в частности превращением соединений I в соответствующие гидантоины [14] или ароматизацией продуктов реакций с образованием замещенных имидазолин-2-онов [2]. Представлялось целесообразным изучить возможность использования соединений I для синтеза новых типов 4,5-бифункционально замещенных имидазолидин-2-онов. Некоторые из полученных результатов излагаются в настоящем сообщении.

Нами показано, что 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он (Ia) реагирует с избытком азидоводородной кислоты, генерированной *in situ* из азидата натрия и соляной кислоты, в воде при 20 °С, в результате чего с выходами до 90% образуется *транс*-4,5-диазидоимидазолидин-2-он (IIa) в диастеремерно чистом виде. Выход соединения IIa зависит от продолжительности взаимодействия и составляет 49% при проведении реакции в течение 6,5 сут, 55% — 12,5, 61% — 14,5, 77% — 17,5 и 90% — 24 сут. Аналогичным образом при взаимодействии 4,5-дигидрокси-1,3-диметилимидазолидин-2-она (Iб) с избытком азидоводородной кислоты полностью стереоселективно получается *транс*-4,5-диазидо-1,3-диметилимидазолидин-2-он (IIб). Следу-

ет отметить, что в случае соединения Iб реакция с HN_3 протекает значительно быстрее, чем в случае имидазолидина Ia, и выход продукта IIб через 5 сут составляет 67%.

Диазидоимидазолидин-2-он IIа с общим выходом 44% получен также при взаимодействии глиоксаля с мочевиной в воде (50 °С, 7 ч, pH 6,5) с последующим добавлением к реакционной смеси, содержащей дигидроксиимидазолидин-2-он Ia, азид натрия и соляной кислоты и выдерживанием смеси при 20 °С в течение 13 сут.



При взаимодействии имидазолидинона Ia с избытком *n*-толуолсульфиновой кислоты в воде (20 °С) наблюдается последовательное стереоселективное замещение обеих гидроксильных групп соединения Ia, в результате чего с выходом 85% образуется *транс*-4,5-ди(*n*-толилсульфонил)имидазолидин-2-он (IV). Установлено, что скорость первой стадии реакции, приводящей к продукту монозамещения — *транс*-4-гидрокси-5-(*n*-толилсульфонил)имидазолидин-2-ону (III), существенно превышает скорость второй стадии, вследствие чего соединение III может быть легко выделено, особенно если реакцию проводить при недостатке сульфоновой кислоты. Обе стадии реакции протекают не только полностью стереоселективно, но и исключительно региоселективно: нуклеофильным центром *n*-толуолсульфиновой кислоты является только атом серы.

Синтезированные имидазолидиноны IIа,б, III, IV содержат при атомах C(4) и C(5) азидную или *n*-толилсульфонильную группу, которые, как было установлено ранее в ряду гексагидропиримидин-2-онов (тионов) [15—17], являются легко уходящими в реакциях нуклеофильного замещения. Поэтому можно было полагать, что соединения типа II—IV могут быть использованы как исходные вещества для введения различных групп в положения 4 и 5 имидазольного кольца. Действительно, диазидоимидазолидин-2-он IIа легко реагирует с избытком натриймалонового эфира в ДМФА (20 °С, 1 ч), в результате чего с выходом 45% образуется продукт бисзамещения — 4,5-бис[ди(этоксикарбонил)метил]имидазолидин-2-он (V) в виде единственного диастереомера. Несколько иначе протекает взаимодействие соединения IIа с избытком цианида натрия в ацетонитриле (20 °С, 1,5 ч), когда в качестве конечного продукта реакции получается 4-цианоимидазолидин-2-он (VI). Образование этого соединения происходит, по-видимому, в результате элиминирования азидоводорода от первоначально получающегося продукта монозамещения — 4-азидо-5-цианоимидазолидин-2-она.

В ИК спектрах синтезированных соединений наблюдается ряд интенсивных полос поглощения, обусловленных колебаниями атомов уреидного фрагмента молекул, в частности полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1679...1730 (для соединений IIa,б, III—VI) и широкие полосы валентных колебаний групп N—H в области 3085...3238 см^{-1} (для соединений IIa, III—VI). Кроме того, в спектрах имидазолидинов IIa,б, III—V присутствуют полосы поглощения, связанные с наличием заместителей при атомах C₍₄₎ и C₍₅₎. Например, в ИК спектрах азидоимидазолидинов IIa,б наблюдаются две интенсивные полосы поглощения валентных колебаний азидных групп в интервалах 2067...2070 ($\nu_{\text{as}} \text{N}_3$) и 1236...1244 ($\nu_{\text{s}} \text{N}_3$), в спектрах сульфонов III, IV присутствуют две сильные полосы валентных колебаний групп(ы) SO₂ в областях 1279...1316 ($\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$) и 1137...1138 ($\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$), а в спектре соединения V имеется полоса валентных колебаний карбонильной группы при 1738 см^{-1} .

Наличие цианогруппы в молекуле имидазолина VI обуславливает присутствие в ИК спектре этого соединения полосы валентных колебаний группы C $\equiv$ N при 2202 см^{-1} . Положение этой полосы, а также ее сравнительно высокая интенсивность свидетельствуют о том, что цианогруппа сопряжена со связью C=C [18]. Последняя в ИК спектре соединения VI проявляется в виде полосы поглощения с максимумом при 1597 см^{-1} .

Протоны 4-Н и 5-Н в молекулах симметрично замещенных имидазолидинов IIa,б, IV, V являются магнитно-эквивалентными, вследствие чего эти протоны в спектрах ПМР соединений IIa,б, IV проявляются в виде синглетного сигнала в области 4,74...5,18, а в спектре ПМР соединения V — в виде дублета 4,04 м. д. за счет наличия спин-спинового взаимодействия с протонами соседних метиновых групп. Вследствие магнитной эквивалентности протонов 4-Н и 5-Н КССВ J_{45} в спектрах ПМР соединений IIa,б, IV, V не проявляются. Эти константы для соединений IIa,б, IV, определенные нами из анализа сателлитов ¹³C протонов 4-Н и 5-Н, как описано в работе [19], оказались равными нулю. На этом основании сделан вывод о *транс*-конфигурации соединений IIa,б, IV. Дизамещенный имидазолидин V также, по-видимому, является индивидуальным *транс*-диастереомером. Из анализа спектра ПМР несимметричного соединения III найдена КССВ $J_{45} = 0$ Гц, что свидетельствует о *транс*-конфигурации этого вещества.

В спектре ПМР цианоимидазолина VI наблюдается уширенный синглетный сигнал протонов групп N—H при 10,86 и синглетный сигнал протона 5-Н при 7,51 м. д. с соотношением интенсивностей 2 : 1 соответственно. УФ спектр имидазолина VI характеризуется наличием интенсивной полосы поглощения с максимумом при 251 нм ($\lg \epsilon$ 4,04).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе Shimadzu IR-435 в виде суспензий в вазелиновом масле. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker MSL-200 (200 МГц), внутренний стандарт ГМДС. УФ спектры получали на спектрофотометре Specord M-40 в метаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 7 : 1; пятна веществ обнаруживали опрыскиванием хроматограмм реактивом Эрлиха или смесью 0,1 н. КМnO₄ — 2 н. CH₃COOH (1 : 1) с последующим нагреванием.

Данные элементного анализа на С, Н, N, S для соединений IIa,б, IV—VI соответствуют вычисленным.

транс-4,5-Диазидоимидазолидин-2-он (IIa, C₃H₄N₈O). А. К охлажденной до -15 °С смеси 6,73 г (57 ммоль) имидазолидина Ia [2], 13,00 г (200 ммоль) азида натрия и 10 мл воды добавляют холодный (-15 °С) раствор 17,2 мл (200 ммоль) конц. соляной кислоты в 10 мл воды и оставляют в закрытой емкости при комнатной температуре. Примерно через 1 сут из реакционной смеси

начинают выделяться кристаллы соединения Па*. Смесь выдерживают в течение 24 сут, охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, тщательно промывают ледяной водой, высушивают. Полученное в хроматографически чистом виде соединение Па перекристаллизовывают из сухого ацетонитрила. $T_{пл}$ 139...139,5 °С (разл.). ИК спектр: 3195, 3085 пл (ν N—H), 2070 ($\nu_{ас}$ N₃), 1711 (амид-I), 1236 см⁻¹ (ν_s N₃). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 8,21 (2H, уш.с., N(1)—H и N(3)—H), 5,18 м. д. (2H, с, J₄₅ ~ 0, J_{NH,CH} ~ 0, J_{13C—H} = 172,5 Гц, 4-H и 5-H). Выход 8,60 г (89,8%).

Соединение Па получают по аналогичной методике с выходами 49,2, 54,6, 61,1 и 77,3% при продолжительности реакции 6,5, 12,5, 14,5 и 17,5 сут соответственно.

Б. К 19,28 г (99,7 ммоль) 30% водного раствора глиоксаля (Merck), нейтрализованного 2 н. раствором NaOH до pH 6,5, добавляют 5,98 г (99,6 ммоль) мочевины и перемешивают при 50 °С 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляют 25,90 г (398,5 ммоль) азидата натрия и 11 мл воды, охлаждают до -15 °С и приливают холодный (-15 °С) раствор 34,2 мл (398,5 ммоль) конц. соляной кислоты в 10 мл воды. Смесь выдерживают в закрытой емкости при комнатной температуре 13 сут, охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, тщательно промывают ледяной водой, высушивают. Получают 7,28 г (43,5% в пересчете на мочевины) соединения Па в хроматографически чистом виде.

транс-4,5-Диазидо-1,3-диметилимидазолидин-2-он (Пб, C₅H₈N₈O). Смесь 8,16 г (55,8 ммоль) имидазолидина Ib [2], 14,52 г (223,4 ммоль) азидата натрия и 20 мл воды охлаждают до -15 °С и приливают холодный (-15 °С) раствор 19,2 мл (223,8 ммоль) конц. соляной кислоты в 15 мл воды. Полученный раствор, из которого уже через 5 мин после начала реакции начинает выделяться тяжелое масло, выдерживают в закрытой емкости при комнатной температуре 5 сут, продукт экстрагируют эфиром (5 × 100 мл), экстракт высушивают безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя в вакууме к остатку добавляют 15 мл эфира, охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным эфиром, высушивают. Получают 6,75 г соединения Пб. Обработкой эфирного маточника получают дополнительно 0,58 г продукта. Общий выход хроматографически чистого соединения Пб 7,33 г (67,0%). $T_{пл}$ 94...95 °С (гексан—этилацетат, 3 : 2). ИК спектр: 2067 ($\nu_{ас}$ N₃), 1710 (амид-I), 1244 см⁻¹ (ν_s N₃). Спектр ПМР (CDCl₃): 4,74 (2H, с, J₄₅ ~ 0, J_{13C—H} = 139,7 Гц, 4-H и 5-H), 2,95 м. д. (6H, с, N(1)—CH₃ и N(3)—CH₃).

транс-4-Гидрокси-5-(*n*-толилсульфонил)имидазолидин-2-он (III, C₁₀H₁₂N₂O₄S). Смесь 0,40 г (3,35 ммоль) имидазолидина Ia, 0,26 г (1,68 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты и 4 мл воды встряхивают при комнатной температуре 3 ч, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой, высушивают. Получают 0,29 г (68,0%) соединения III с примесью имидазолидина IV (5% согласно данным спектроскопии ПМР). ИК спектр: 3397, 3371, 3238 (ν O—H, ν N—H), 1723, 1693 (амид-I), 1596 (ν C=C), 1279 ($\nu_{ас}$ SO₂), 1137 (ν_s SO₂), 814 см⁻¹ (δ C—H_{аром}). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 7,85 (1H, уш.с., N—H), 7,48 (1H, уш.с., N—H), 7,65...7,82 (2H, м, CH_{аром}), 7,38...7,56 (2H, м, CH_{аром}), 6,63 (1H, д, J_{4-н,он} = 7,2 Гц, O—H), 5,14 (1H, д, J₄₅ = 0 Гц, 4-H), 4,55 (1H, д, J_{5-н,он} = 1,5 Гц, 5-H), 2,42 м. д. (3H, с, CH₃).

транс-4,5-Ди(*n*-толилсульфонил)имидазолидин-2-он (IV, C₁₇H₁₈N₂O₅S₂). Смесь 0,78 г (6,59 ммоль) имидазолидина Ia, 2,16 г (13,83 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты и 20 мл воды выдерживают при комнатной температуре 25 сут, периодически взбалтывая образовавшуюся сметанообразную массу. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают холодной водой, высушивают. Получают 2,21 г (85,1%) соединения IV, которое перекристаллизовывают из сухого ацетонитрила. $T_{пл}$ 146...147 °С (разл.)**. ИК спектр: 3178 (ν N—H), 3061 (ν C—H_{аром}), 1730 (амид-I), 1593 (ν C=C), 1316 ($\nu_{ас}$ SO₂), 1138 (ν_s SO₂), 813 см⁻¹ (δ C—H_{аром}). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 8,25 (2H, уш.с., N—H), 7,72...7,81 (4H, м, CH_{аром}), 7,39...7,49 (4H, м, CH_{аром}), 5,03 (2H, д, J₄₅ ~ 0, ³J_{NH,CH} = 0,8, J_{13C—H} = 162,0 Гц, 4-H и 5-H), 2,41 м. д. (6H, с, CH₃).

4,5-Бис[ди(этоксикарбонил)метил]имидазолидин-2-он (V, C₁₇H₂₆N₂O₉). К суспензии 0,13 г (5,30 ммоль) гидрида натрия в 0,8 мл сухого ДМФА при перемешивании и охлаждении на водяной бане по каплям добавляют раствор 0,85 г (5,29 ммоль) малонового эфира в 1,50 мл ДМФА. К полученному раствору натриймалонового эфира добавляют 0,40 г (2,41 ммоль) имидазолидина Па и перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Далее в реакционную смесь вливают 8 мл ледяной воды, охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, высушивают. Получают 0,44 г (45,1%)*** соединения V в хроматографически чистом

* Начало кристаллизации можно ускорить внесением затравки соединения Па.

** В этом интервале температуры вещество «смокает» и начинает разлагаться; плавится в широком диапазоне температур.

*** Выход не оптимизирован.

виде, которое перекристаллизовывают из смеси спирт—гексан, 1 : 4. $T_{пл}$ 127,5...128,5 °С. ИК спектр: 3188, 3108 (ν_{N-H}), 1738 ($\nu_{C=O}$), 1721 (амид-I), 1229, 1200, 1026 cm^{-1} (ν_{C-O}). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 6,64 (2H, уш.с, $N_{(1)}-H$ и $N_{(3)}-H$), 4,13 (8H, к, $J=7,1$ Гц, OCH_2), 4,04 (2H, д, 4—H и 5—H), 3,62 (2H, д, $J=6,0$ Гц, 4—CH и 5—CH), 1,18 м. д. (12H, т, CH_3).

4-Цианоимидазолин-2-он (VI, $C_4H_3N_3O$). Смесь 0,62 г (3,71 ммоль) азидоимидазолидинона Па, 0,54 г (11,13 ммоль) цианида натрия и 8 мл сухого ацетонитрила перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч, упаривают в вакууме досуха, остаток экстрагируют этанолом (3×10 мл). Экстракт фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 5 мл метанола, добавляют 3 г силикагеля L 40/100 μ . После удаления растворителя в вакууме полученный порошок насыпают в хроматографическую колонку с 14 г силикагеля L 40/100 μ ($2 \times 7,5$ см), элюируют системой хлороформ—метанол, 7 : 1. Получают 0,15 г (38,3%) соединения VI, которое перекристаллизовывают из ацетонитрила. $T_{пл} > 270$ °С (разл.). ИК спектр: 3158 пл, 3133 (ν_{N-H}), 2202 ($\nu_{C \equiv N}$), 1710, 1679 (амид-I), 1597 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 251 нм (4,04). Спектр ПМР (Jeol FX-90 Q; ДМСО- D_6): 10,86 (2H, уш.с, $N_{(1)}-H$ и $N_{(3)}-H$), 7,51 м. д. (1H, с, 5—H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vail S., Barker R. // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30, N 7. — P. 2179.
2. Petersen H. // Ann. — 1969. — Bd 726. — S. 89.
3. Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства. — М.: Медицина, 1983. — С. 211.
4. Pat. 26383 ('63) Japan / Takaya Nakagome, Sumimoto Katsube, Takashi Seki, Tomio Segawa, Shunji Aono, Kenichiro Matsui // C. A. — 1964. — Vol. 60. — 5512.
5. Pat. M 2088 France / Sumitomo Chemical Co., Ltd // C. A. — 1964. — Vol. 61. — 1718.
6. Pat. 1817119 BRD / Mayer D., Hack H., Eue L. // C. A. — 1970. — Vol. 73. — 77248.
7. Короленко В. А., Повстаной М. В., Ересько В. А., Волошин В. Ф. // Защита металлов. — 1982. — Т. 18, № 5. — С. 800.
8. Pat. 1120831 Brit. / Dinwoodie A. H., Fort G., Parker J. B. // C. A. — 1969. — Vol. 70. — 68367.
9. Petersen H. // Textilveredlung. — 1968. — Vol. 3, N 11. — P. 629.
10. Pat. 1172265 BRD / Petersen H., Brandeis H., Fikentscher R. // C. A. — 1964. — Vol. 61. — 9504.
11. Pat. 1171437 BRD / Petersen H., Brandeis H., Fikentscher R. // C. A. — 1964. — Vol. 61. — 5661.
12. Dinwoodie A. H., Fort G., Parker J. B. // J. Chem. Soc. (C). — 1970. — N 8. — P. 1108.
13. Grillon E., Gallo R., Pierrot M., Boileau J., Wimmer E. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29, N 9. — P. 1015.
14. Ересько В. А., Епишина Л. В., Повстаной М. В., Хмельницкий Л. И., Новиков С. С. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1980. — № 7. — С. 1594.
15. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 133.
16. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 228.
17. Шуталев А. Д. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1389.
18. Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. — М.: Мир, 1971. — С. 80.
19. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — С. 223.