

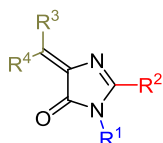
## Синтез и свойства 5-метилен-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов (микрообзор)

Надежда С. Балеева<sup>1,2</sup>, Михаил С. Баранов<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: baranovmikes@gmail.com

Поступило 9.06.2016  
Принято 7.07.2016



В настоящем микрообзоре представлены ключевые методы синтеза 5-метилен-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов с анализом их относительной эффективности по введению заместителей в различные положения цикла, а также приведены примеры типичных для этих соединений реакций из литературы последних семи лет.

### Введение

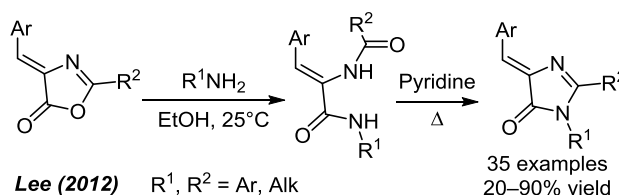
Производные 5-метилен-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов давно являются объектом пристального внимания исследователей. Впервые эти соединения были получены более ста лет назад, однако в последние десятилетия интерес к ним особенно возрос в связи с

открытием флуоресцентных белков, хромофор которых имеет аналогичную структуру.<sup>1</sup> Не менее важными эти вещества являются в синтезе новых потенциальных лекарственных препаратов,<sup>2</sup> а также флуоресцентных<sup>3</sup> или флуорогенных<sup>4</sup> красителей.

### Синтез из оксазол-5(4*H*)-онов и амидов *N*-ацилдегидроаминокислот

Одним из самых очевидных и наиболее ранних методов синтеза 5-метилен-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-онов является циклизация амидов *N*-ацилдегидроаминокислот, которые в свою очередь чаще всего получают из 4-метиленоксазол-5(4*H*)-онов<sup>2–7</sup> (реже из менее доступных *N*-ацил-3-гидроксиаминокислот<sup>8</sup>). Условия проведения циклизации амидов варьируют в широких пределах, но чаще всего она проводится при нагревании в основных средах,<sup>2–4</sup> например пиридине.<sup>5</sup> Недавно было показано, что эффективной может быть термическая циклизация<sup>6</sup> или использование микроволнового облучения.<sup>7</sup>

Исходные оксазолы легко получают циклизацией *N*-ацильных производных глицина с последующей конденсацией с альдегидами или кетонами (зачастую



без выделения), а раскрытие оксазолонового цикла под действием аминов происходит очень легко и может проводиться в самых разных условиях.<sup>2–8</sup> Очевидно, что такой подход является эффективным лишь для варьирования заместителя R<sup>1</sup>, так как остальные заместители вводятся на ранних стадиях синтеза.



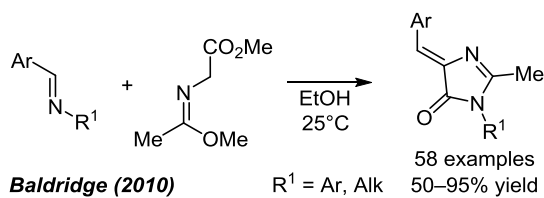
**Балеева Надежда Сергеевна** родилась в 1989 г. в Усинске, Россия. В 2011 г. закончила химико-технологический факультет Самарского государственного технического университета. В настоящее время – младший научный сотрудник группы синтеза природных соединений Института биоорганической химии РАН. Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, флуоресцентные и флуорогенные красители.



**Баранов Михаил Сергеевич** родился в 1986 г. в Москве, Россия. В 2008 г. закончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова. В 2013 г. защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время – научный сотрудник группы синтеза природных соединений Института биоорганической химии РАН. Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, флуоресцентные и флуорогенные красители, синтез биологически активных соединений.

**Синтез из карбоксимидатов и иминов ароматических альдегидов**

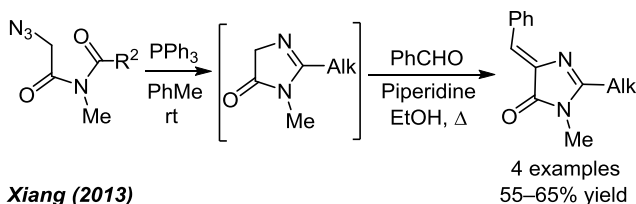
Вторым по популярности методом является реакция иминов с карбоксимидатами,<sup>9</sup> протекающая по механизму (2+3)-циклоприсоединения с последующей рециклизацией. Особенно актуальным этот подход стал в синтезе производных хромофоров флуоресцентных белков,<sup>10</sup> поскольку позволяет варьировать заместители метилиденовой группы ( $R^3$  и  $R^4$ ). Реакция легко протекает при комнатной температуре и часто даже не требует добавления растворителя, однако ограниченная



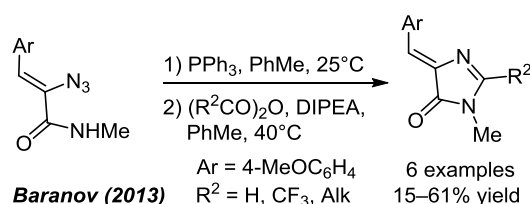
доступность карбоксимидатов затрудняет ее использование для введения разных радикалов в положение 2.

**Синтез из производных азидокоричной и азидоуксусной кислот**

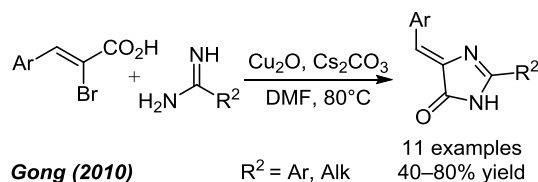
Удобным методом синтеза, позволяющим вводить заместители во все положения цикла, является использование имидов азидоуксусной кислоты.<sup>11</sup> Действие фосфинов переводит их в имидазолы, которые могут быть выделены в индивидуальном виде,<sup>11b</sup> но чаще сразу используются для конденсации. Эффективное использование этого подхода затрудняют невысокие выходы, а также необходимость использования хлорангидрида хлоруксусной кислоты на ранних стадиях синтеза.



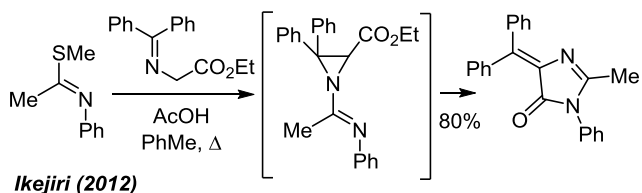
Аналогично могут быть использованы производные азидокоричных кислот.<sup>12</sup> В этом случае образующиеся промежуточные фосфазены стабильны, а замыкание цикла происходит под действием ацилирующих агентов через промежуточное образование *O*-ацилимидаатов. Очевидно, что этот метод является удобным подходом к варьированию заместителей  $R^1$  и  $R^2$ . Более того, он стал первым подходом, позволяющим легко получать соединения, содержащие атом водорода в положении 2.

**Другие методы синтеза**

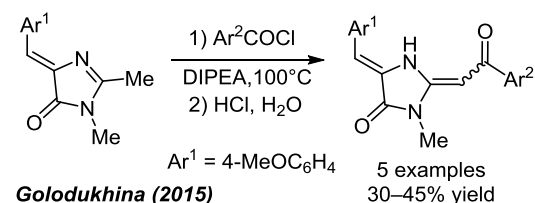
Среди прочих методов синтеза, позволяющих варьировать заместитель  $R^2$ , стоит отметить реакции производных бромкоричной<sup>13</sup> и ацетиленкарбоновой<sup>14</sup> кислот с амидами, а также Pd-катализируемое арилирование *S*-алкилтиогидантоинов.<sup>15</sup>



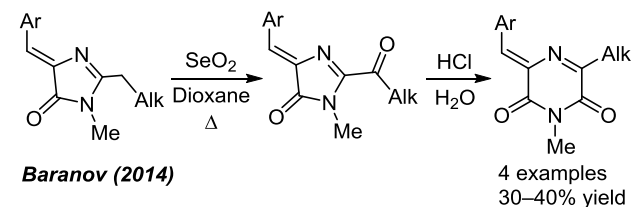
Также заслуживает упоминания реакция тиоимидатов с имидами эфиров глицина,<sup>16</sup> протекающая с промежуточным образованием азиридинов. К сожалению, ее применение заметно ограничено доступностью исходных веществ.

**Свойства 5-метилен-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов**

Несмотря на широкое использование 5-метилен-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов в роли красителей,<sup>17</sup> вопросы их химических превращений изучены достаточно слабо. В то же время эти вещества проявляют довольно высокую реакционную способность. Так, алкильные заместители в положении 2 вступают в конденсацию с альдегидами<sup>10a,18</sup> и хлорангидридами.<sup>19</sup>

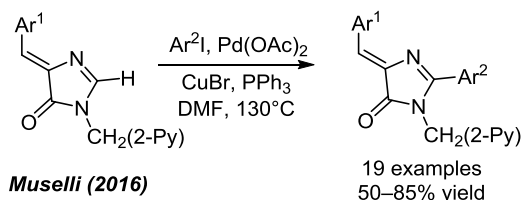


5-Метилен-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-оны также легко окисляются кислородом или оксидом селена<sup>8a</sup> с образованием производных гидантоина или карбонильных соединений, которые затем могут использоваться в синтезе дикетопиперазинов.<sup>6</sup>

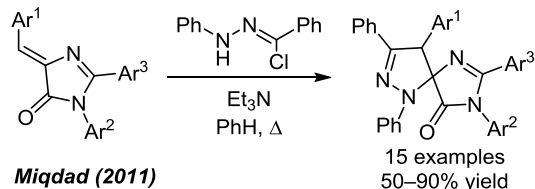
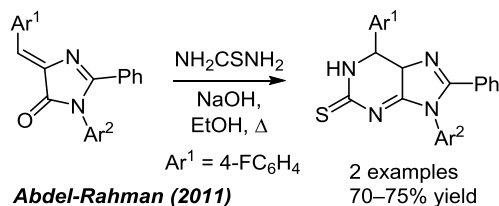


## Свойства 5-метилен-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов (окончание)

Координирующая способность атома азота в третьем положении цикла определяет возможное хелатирование ионов металлов,<sup>3a</sup> а также позволяет проводить реакцию борирования бензилиденовой части молекулы.<sup>3a,10a</sup> На примере производных, не содержащих заместителя в положении 2 цикла ( $R^2 = H$ ), недавно была продемонстрирована интересная реакция направленного арилирования.<sup>8b</sup>



Заметной реакционной способностью характеризуются соединения с кратной экзо-связью. Хорошими примерами являются реакции с тиомочевинной<sup>20</sup> и нитрил-имидами,<sup>21</sup> приводящие к образованию дополнительных циклов.



Работа поддержана РФФИ (грант 15-33-20518\_мол\_а\_вед).

## Список литературы

- (a) Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *3*, 223. (b) Walker, C. L.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V.; Mishin, A. S.; Duraj-Thatte, A. M.; Bahareh, Azizi; Tolbert, L. M.; Solntsev, K. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *27*, 64.
- (a) Khalifa, M. A.; Baset, M. A.; El-Eraky, W. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4447. (b) Sadula, A.; Peddaboina, U. R.; Subhashini, P. N. *J. Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 851. (c) Dube, P. N.; Mokale, S. N.; Shaikh, S. I.; Patil, Y.; Yadav, B.; Deshmukh, P.; Sabde, S. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 125. (d) Youssef, A. S. A.; Kandeel, K. A.; Abou-Elmagd, W. S. I.; Haneen, D. S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *1*, 175.
- (a) Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissova, A. O.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6025. (b) Dong, J.; Solntsev, K. M.; Tolbert, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 662.
- (a) Paige, J. S.; Wu, K. Y.; Jaffrey, S. R. *Science* **2011**, *333*, 642. (b) Han, K. Y.; Leslie, B. J.; Fei, J.; Zhang, J.; Ha, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19033.
- Lee, C.; Chen, Y.; Lin, H.; Jhong, Y.; Chang, C.; Tsai, C.; Kao, C.; Chien, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5898.
- Baranov, M. S.; Fedyakina, I. T.; Shchelkanov, M. Y.; Yampolsky, I. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3714.
- (a) Desai, N. C.; Joshi, V. V.; Rajpara, K. M.; Vaghani, H. V.; Satodiya, H. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1893. (b) Dhingra, A. K.; Chopra, B.; Dass, R.; Mittal, S. K. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *5*, 707.
- (a) Ivashkin, P. E.; Lukyanov, K. A.; Lukyanov, S.; Yampolsky, I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *8*, 2782. (b) Muselli, M.; Baudequin, C.; Perrio, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *16*, 5520.
- Baldrige, A.; Kowalik, J.; Tolbert, L. M. *Synthesis* **2010**, 2424.
- (a) Baranov, M. S.; Solntsev, K. M.; Baleeva, N. S.; Mishin, A. S.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 13234. (b) Ghodbane, A.; Fellows, W. B.; Bright, J. R.; Ghosh, D.; Saffon, N.; Tolbert, L. M.; Fery-Forgues, S.; Solntsev, K. M. *J. Mater. Chem. C* **2016**, *14*, 2793. (c) Deng, H.; Su, Y.; Hu, M.; Jin, X.; He, L.; Pang, Y.; Dong, R.; Zhu, X. *Macromolecules* **2015**, *48*, 5969.
- (a) Hsu, Y.-H.; Chen, Y.-A.; Tseng, H.-W.; Zhang, Z.; Shen, J.-Y.; Chuang, W.-T.; Lin, T.-C.; Lee, C.-S.; Hung, W.-Y.; Hong, B.-C.; Liu, S.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11805. (b) Shen, X.; Huang, G.; Li, K.; Zhang, G.; Zhang, D. *Sci. Sin.: Chim.* **2013**, *43*, 1205.
- (a) Baranov, M. S.; Solntsev, K. M.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5778. (b) Wang, Y.; Xie, H.; Pan, Y.-R.; Ding, M.-W. *Synthesis* **2014**, *46*, 336.
- Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3128.
- Gabillet, S.; Loreau, O.; Specklin, S.; Rasalofonjatovo, E.; Taran, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9894.
- Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *Synthesis* **2011**, 3649.
- Ikejiri, M.; Tsuchino, M.; Chihara, Y.; Yamaguchi, T.; Imanishi, T.; Obika, S.; Miyashita, K. *Org. Lett.* **2012**, *17*, 4406.
- Walker, C. L.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V.; Mishin, A. S.; Bommaris, A. S.; Duraj-Thatte, A. M.; Azizi, B.; Tolbert, L. M.; Solntsev, K. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *27*, 64.
- Huang, G.-J.; Ho, J.-H.; Prabhakar, C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Yang, J.-S. *Org. Lett.* **2012**, *12*, 5034.
- Golodukhina, S. V.; Baleeva, N. S.; Mineyev, K. S.; Baranov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 944. [Химия гетероцикл. соединений 2015, 51, 945.]
- Abdel-Rahman, R. M.; Makki, M. S. I. T.; Bawazir, W. A. *E-J. Chem.* **2011**, *8*, 405.
- Miqdad, O. A.; Abunada, N. M.; Hassaneen, H. M. *Heteroat. Chem.* **2011**, *22*, 131.