

Крылов Константин Сергеевич

«4-Иминоазолидин-2-оны в синтезе азотсодержащих гетероциклических систем»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

21 октября 2019 года

Дата приема к защите

22 октября 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak.minobrnauki.gov.ru

24 октября 2019 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи

Крылов

Крылов Константин Сергеевич

**4-Иминоазолидин-2-оны в синтезе азотсодержащих
гетероциклических систем**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Комогорцев Андрей Николаевич**
кандидат химических наук, научный
сотрудник лаборатории № 3 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Белоглазкина Елена Кимовна**
доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии химического факультета
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В.Ломоносова»
Пржевальский Николай Михайлович
доктор химических наук, профессор кафедры
химии факультета почвоведения, агрохимии и
экологии ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени
К.А.Тимирязева
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБОУ ВО «РХТУ имени Д.И. Менделеева»

Защита диссертации состоится «25» декабря 2019 г. в 15⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «30» октября 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по
адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю
Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

 А.Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Объектами изучения диссертационной работы являются 4-иминоимидазолидин-2-оны, а также родственный им 4-иминотиазолидин-2-он – ближайшие структурные аналоги гидантоинов.

Начало исследований, посвященных гидантоинам датируются 1861 годом, когда Адольф фон Байер, профессор химии мюнхенского университета, лауреат Нобелевской премии, впервые выделил гидантоин гидрированием аллантаина. Интерес к химии производных этого гетероцикла не ослабевает и по сегодняшний день. За последние 150 лет был получен и внедрен в практику ряд жизненно важных медицинских препаратов, содержащих в своем составе гидантоиновый фрагмент и демонстрирующих широкий спектр биологической активности.

При этом следует отметить, что обширной гаммой биологической активности также обладают вещества, содержащие близкие по строению к гидантоинам фрагменты 4-иминоимидазолидин-2-онов, 4-иминооксазолидин-2-онов и 4-иминотиазолидин-2-онов. Соединения данного класса проявляют противоопухолевую активность к раковым клеткам поджелудочной железы, а также к клеткам, вызывающим липомы и лейкоз, является иммуномодуляторами.

Однако, в отличие от гидантоинов, химические свойства этих, несомненно перспективных соединений, до сих пор остаются малоизученными и представлены лишь небольшим набором наиболее типичных превращений. При этом полностью отсутствуют публикации, в которых бы рассматривалось использование 4-иминоазолидин-2-онов в различного рода трансформациях гетероциклического цикла, а также участие в многокомпонентных конденсациях. В связи с этим, актуальной задачей, призванной заполнить указанные пробелы, является изучение синтетического потенциала этих соединений.

Цель работы.

Исследование химических свойств 4-иминоазолидин-2-онов, разработка способов трансформации их структуры, направленная на создание новых общих методов синтеза широкого круга азотсодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна.

Изучены химические свойства 4-иминоазолидин-2-онов и разработаны новые методы синтеза неописанных ранее азотсодержащих гетероциклических систем.

Обнаружена неизвестная рециклизация 4-имино-N-арилимидазолидин-2-онов в производные 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов, протекающая под действием гидразина.

Установлено, что при взаимодействии 5-ариламинометил[1,2,4]триазол-3-онов с 1,1'-карбонилдиимидазолом образуются неизвестные ранее 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионы.

Разработан трехстадийный региоспецифичный метод синтеза алкилированных производных 5-фениламинометилтриазол-3-она.

На основе трехкомпонентной конденсации производных 5-аминопиразола, ароматических альдегидов и 4-иминоазолидинонов впервые синтезированы конденсированные полициклические системы, содержащие азолоновый фрагмент.

Показана возможность получения неизвестных ранее 5-замещенных гидантоинов на основе кислотного гидролиза имидазопиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов – продуктов трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума.

Практическая значимость.

Разработаны препаративные методы синтеза широкого круга азотсодержащих гетероциклических систем на основе производных 4-иминоазолидин-2-онов. Показано, что полученные конденсированные полициклические продукты, содержащие азолоновый фрагмент, могут быть использованы для создания фотохромных систем с недеструктивным флуоресцентным считыванием оптической информации. Установлено, что производные 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов и алкилированные 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионы обладают вирусоингибирующей активностью в отношении возбудителя миксоматоза кроликов и представляют интерес при создании потенциальных противовирусных препаратов.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 4 докладов на конференциях.

Апробация работы.

Результаты работы докладывались на следующих конференциях:

Третья международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013); Molecular complexity in modern chemistry МСМС-2014 (Moscow, 2014); Третья всероссийская научная конференция (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2014); VI молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2014).

Структура и объем работы.

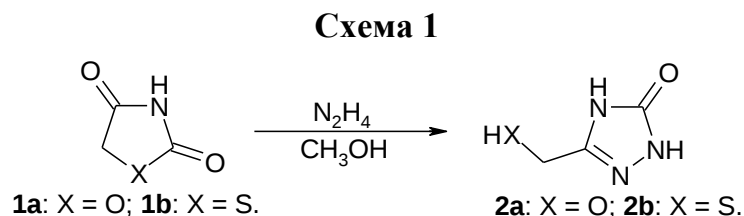
Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 132 наименований. Работа изложена на 164 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

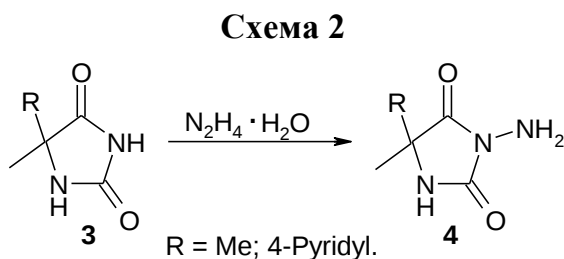
1.1 Рециклизация 1-арил-4-иминоимидазолидин-2-онов под действием гидразина. Синтез 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов.

Известно, что для исследуемых нами 4-имино-1-арилимидазолидин-2-онов характерны реакции с азотсодержащими нуклеофилами, обусловленные наличием в их структуре электрофильного атома углерода имино-группы. Однако в литературе отсутствуют сведения об участии гидразина в таком взаимодействии, что побудило нас изучить его реакцию с 4-имино-1-арилимидазолидин-2-онами.

Анализ литературных данных показал, что при взаимодействии оксазолидинонов **1a** и тиазолидинонов **1b** с гидразином происходит рециклизация азольных колец, с образованием соответственно гидроксиметил- **2a** и меркаптометилтриазолонов **2b** (схема 1).



В то же время обработка 5-замещенных гидантоинов **3** гидразином в тех же условиях дает N-аминозамещенные гидантоины **4** (схема 2).

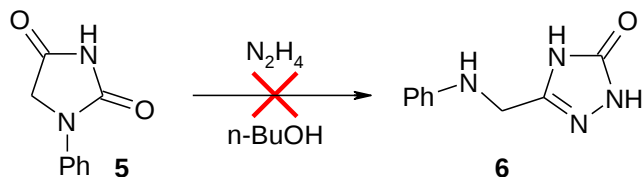


В этой связи мы изучили реакционную способность N-фенилгидантоина **5** в надежде синтезировать аналоги соединений **2** или **4**. Известно, что разнообразные замещенные 1,2,4-триазолоны и производные гидантоина обладают широким спектром биологической активности.

Однако наши попытки провести рециклизацию N-фенилгидантоина **5** под действием гидразина в соответствующий N-ариламинометилтриазолон **6** не увенчались успехом: даже при длительном кипячении в н-бутаноле с трехкратным избытком гидразина в реакционной смеси присутствует значительное количество исходного

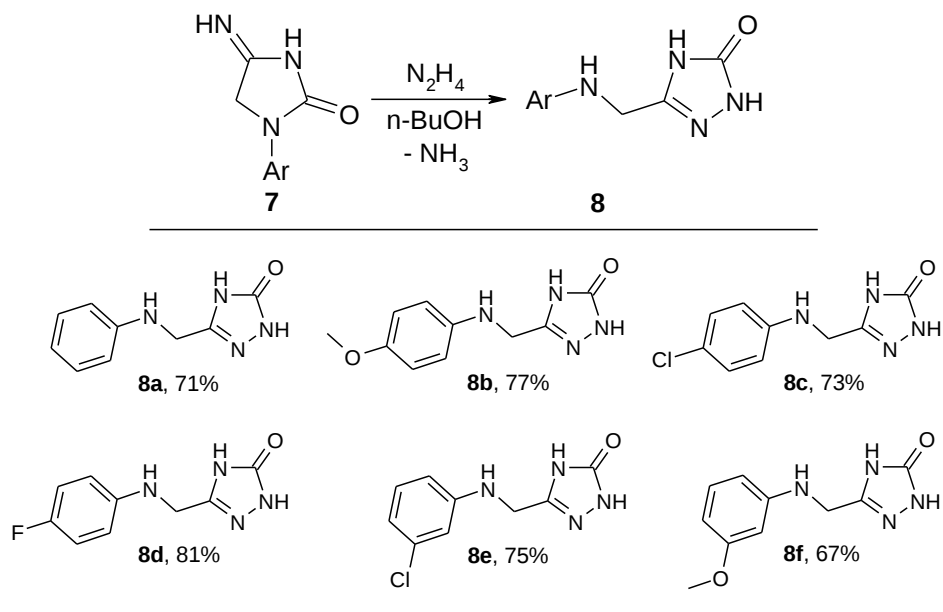
соединения **5**, а целевой продукт **6** наблюдается лишь в следовых количествах, что свидетельствует о крайне низкой реакционной способности гидантоина **5** (схема 3).

Схема 3



Мы предположили, что введение в молекулу гидантоина иминогруппы, обладающей более высоким реакционным потенциалом по сравнению с карбонильным фрагментом, позволит осуществить исследуемую нами рециклизацию. Действительно, мы установили, что взаимодействие 4-имино-N-арилимидазолидинонов **7** с трехкратным избытком гидразина в кипящем бутаноле с хорошими выходами приводит к продуктам рециклизации **8** (схема 4).

Схема 4

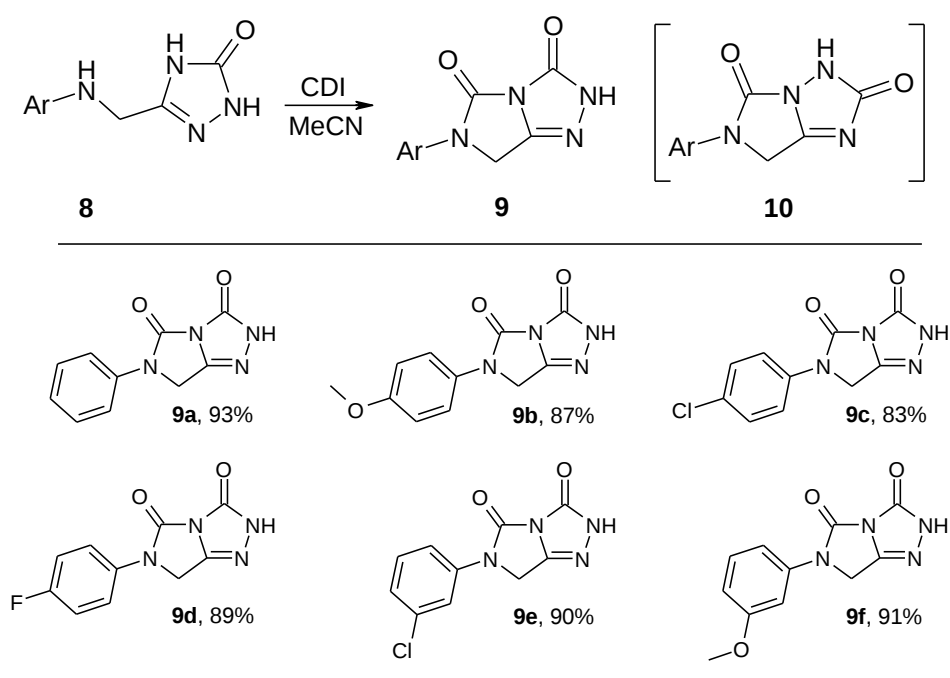


Учитывая высокие выходы продуктов, а также простоту проведения эксперимента, можно констатировать, что нами разработан новый удобный подход к синтезу неизвестных ранее замещенных 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов **8**, основанный на взаимодействии 4-имино-N-арилимидазолидинонов **7** с гидразином. Несомненным преимуществом предлагаемого метода является возможность получения широкого круга аминометилтриазолонов из легкодоступных 4-иминоимидазолидин-2-онов без каких-либо дополнительных модификаций в одну синтетическую стадию.

1.2 Синтез производных 6-арил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионов.

Ариламинометилтриазолоны **8** с N-нуклеофильными реакционными центрами как в боковой цепи, так и в гетероцикле являются исключительно удобными исходными соединениями для получения различных типов конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем. Представлялось, в частности, целесообразным изучить их взаимодействие с 1,1'-карбонилдиимидазолом. Можно было предположить, что в ходе реакции образуются ранее неизвестные 6-арил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионы **9**, их изомеры **10** или смеси этих продуктов (схема 5).

Схема 5



Реакцию проводили в кипящем ацетонитриле с использованием небольшого избытка карбонилдиимидазола. Оказалось, что во всех случаях процесс протекал региоспецифично, образуя с высокими выходами 6-арил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионы **9**. Отметим, что имидазотриазолы, являющиеся близкими аналогами синтезированных нами соединений, обладают широким спектром биологической активности.

Полученные соединения **9** являются твердыми кристаллическими веществами, строение которых было подтверждено методами ЯМР, ИК спектроскопии, данными элементного анализа, а для продукта **9a** – также данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1).

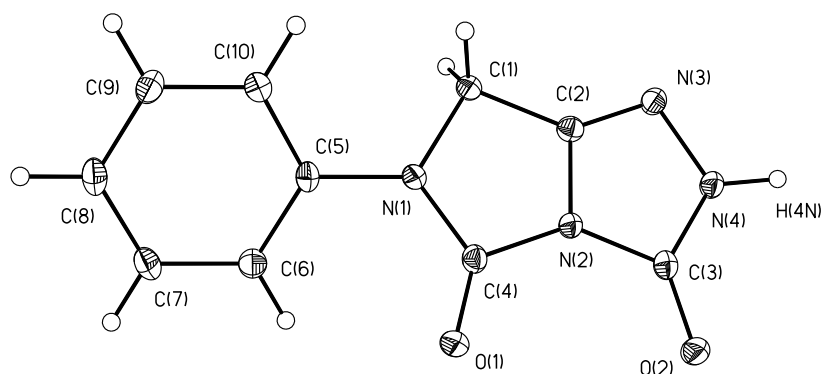
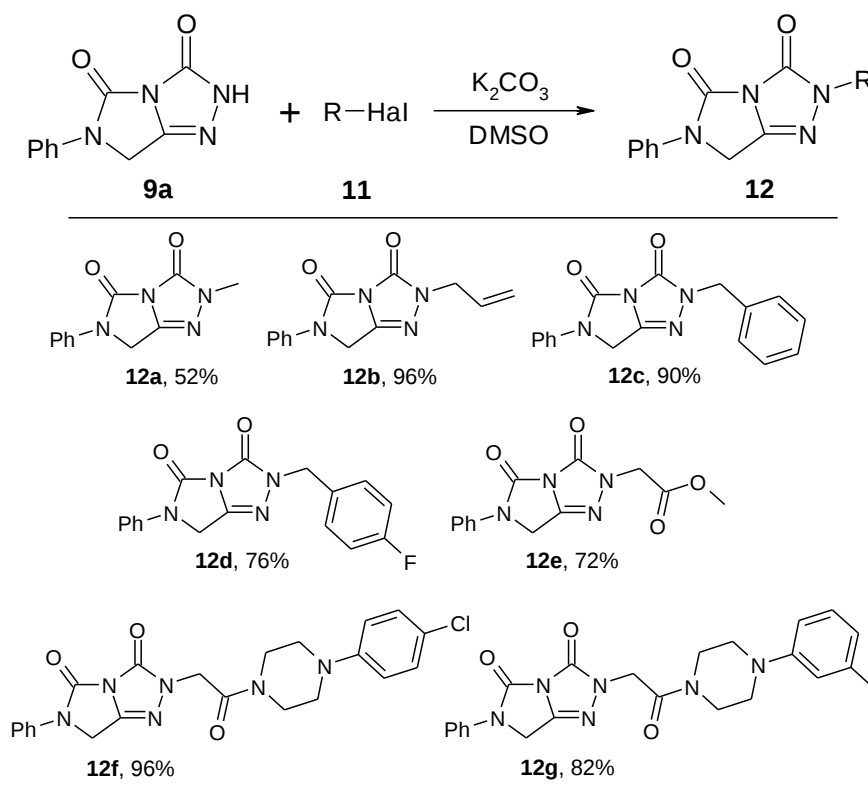


Рисунок 1. Общий вид молекулы **9a** по данным РСА.

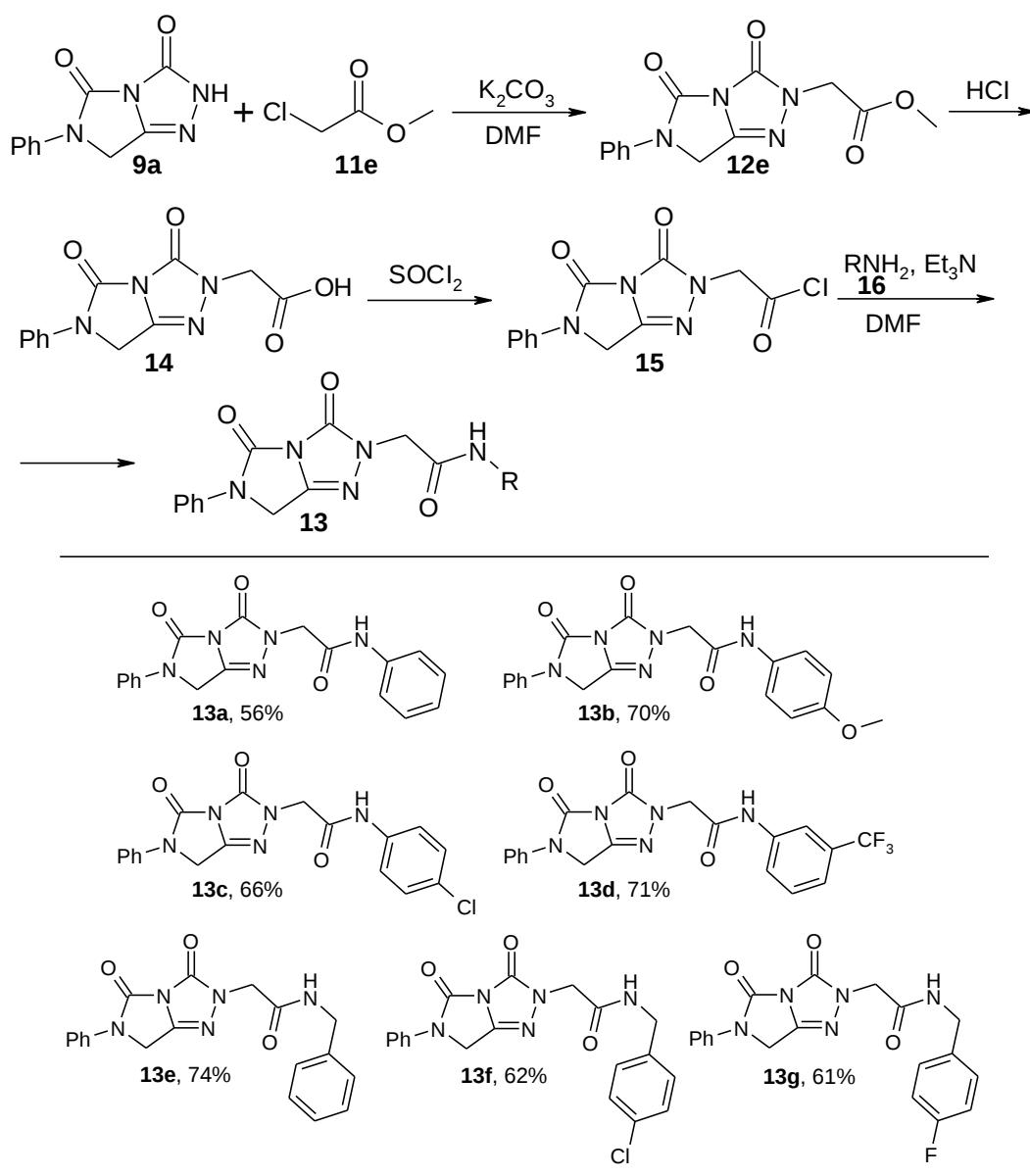
Учитывая простоту процедуры, доступность субстратов, высокие выходы продуктов, можно заключить, что предложенный метод открывает доступ к широкому кругу 6-арил замещенных имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионов. Логичным продолжением работы нам представлялась модификация имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионов **9** по атому азота в положении 2 триазолонового цикла в результате проведения алкилирования обширной гаммой алкилирующих агентов **11**. Синтез соединений **12** не представлял сложностей. Алкилирование имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-диона **9a** проводили в диметилсульфоксиде при комнатной температуре с использованием безводного карбоната калия в качестве основания. В результате с хорошими выходами были получены N-замещенные бициклические продукты **12** (схема 6).

Схема 6



Однако исследуемая реакция имеет ограничения: мы смогли добиться успеха лишь при алкилировании соединений **9a** производными хлорацетамида, содержащими только третичный атом азота. Попытки осуществить прямое алкилирование хлорацетамидом либо его N-арил(алкил)производными не увенчались успехом. По-видимому, это связано с нестабильностью имидазолонового цикла, который подвергается раскрытию под действием вторичного атома азота производных хлорацетамида в условиях реакции. В результате нами был разработан подход, который позволил получить продукты **13**, содержащие вторичную амидную группу (схема 7).

Схема 7



Первоначально нами был получен метиловый эфир **12e**, образующийся в результате алкилирования эфиром хлоруксусной кислоты **11e** 6-фенил-6,7-дигидро-2H-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-диона **9a**. Последующий кислотный гидролиз эфира **12e**

приводил к карбоновой кислоте **14**, которую далее вводили в реакцию с тионилхлоридом. Дальнейшее взаимодействие образующегося хлорангидрида **15** с соответствующими аминами **16** приводило к целевым продуктам **13**.

Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза неизвестных ранее производных 6-фенил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионов **12**, **13**, основанный на первоначальном взаимодействии 5-ариламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов **8** с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующим алкилировании образующихся продуктов **9**.

1.3 Синтез моно(ацильных)алкильных производных 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов.

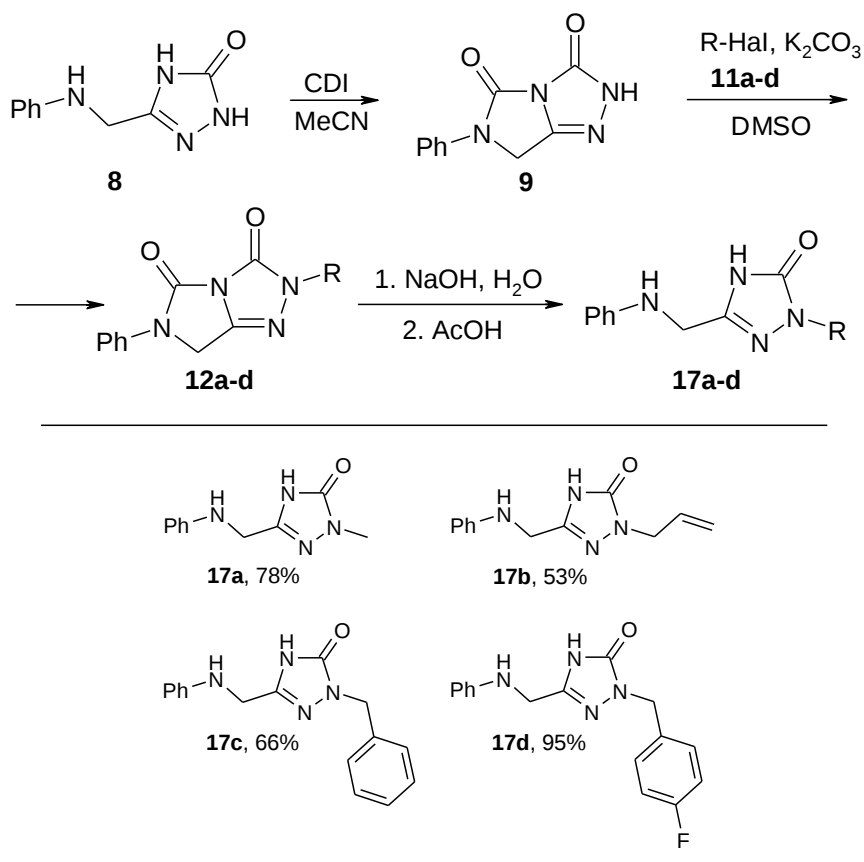
Разработанный нами ранее метод синтеза 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов **8** позволяет получать широкий спектр соединений, в состав которых входят различные типы мета- и пара-замещенных арильных остатков при атоме азота аминометильного фрагмента. Литературные данные свидетельствуют о высокой биоактивности продуктов, содержащих аминометилтриазолоновый фрагмент. Так, например, производные триазолонов применяются в качестве противорвотных препаратов, используемых при проведении курса химиотерапии у больных, страдающих онкологическими заболеваниями. Следует также отметить, что ближайшие структурные аналоги триазолонов, N-ариламинометилпиразолоны проявляют биологическую активность в отношении нейронов, гибель которых вызывает быстрое развитие амиотрофического латерального склероза. Подобный набор практически полезных свойств обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в области химии аминометилтриазолонов и разработке методов их селективной модификации.

Важной задачей диссертационной работы являлось исследование возможности проведения избирательной модификации синтезированных соединений, содержащих близкие по реакционной способности центры. Так, полученные нами аминометилтриазолоны **8** содержат в своем составе несколько нуклеофильных атомов азота, обладающих близкой реакционной способностью, в результате чего селективная модификация триазолонового фрагмента в таких системах весьма затруднительна. Например, моноалкилирование соединений **8** приводит к сложной смеси продуктов, что делает нетривиальной задачу получения моноалкильных производных триазолонов.

В настоящей работе мы предлагаем трехстадийный метод региоспецифичного получения аминометилтриазолонов **17**, основанный на разработанных ранее подходах, описанных в главе 1.2. Основной идеей рассматриваемого метода является предварительное превращение триазолонов **8** в 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-

c][1,2,4]триазол-3,5-дионы **9** в результате взаимодействия с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI), их алкилирование с образованием соединений **12** и заключительное раскрытие имидазолонового цикла, приводящее к алкилированным продуктам **17** (схема 8).

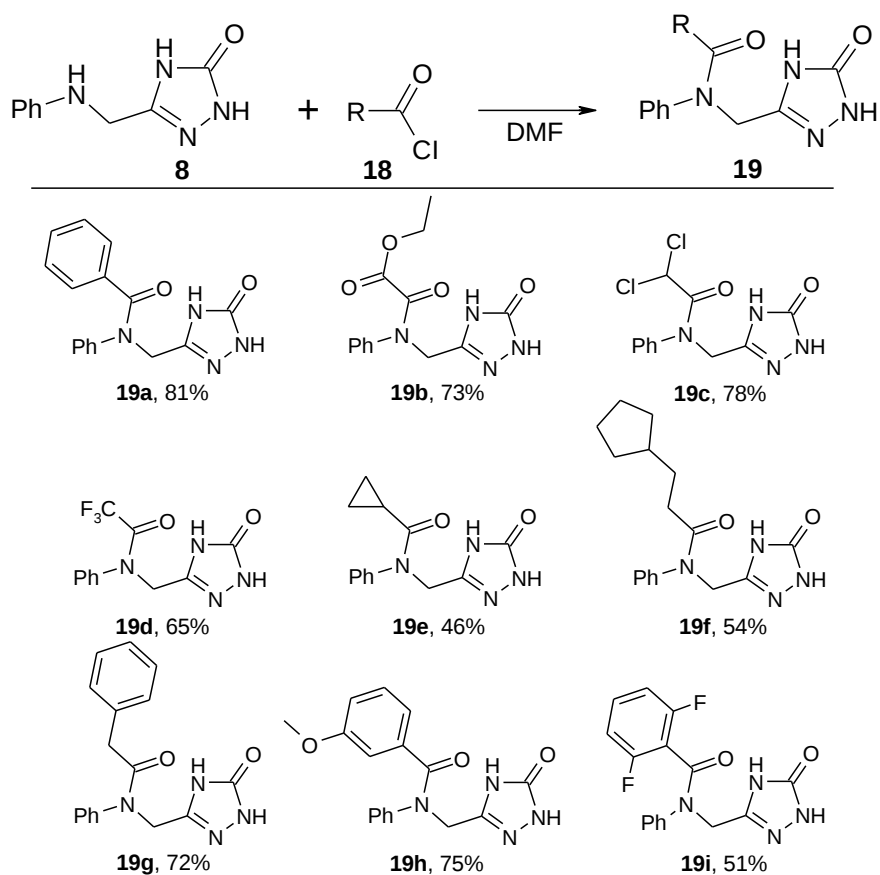
Схема 8



Нами было показано, что синтезированные нами ранее бициклические продукты алкилирования **12** являются нестабильными в условиях щелочного гидролиза и подвергаются раскрытию имидазолонового цикла с образованием неизвестных ранее 2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов **17**. Предложенный нами подход к синтезу замещенных производных 5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов **17** можно рассматривать в качестве своеобразного метода региоспецифичного алкилирования аминометилтриазолонов **8** по атому азота в положении 2 триазолонового цикла, в то время как прямое алкилирование таких систем приводит к сложной смеси продуктов.

Также, в рамках данного диссертационного исследования нами была показана возможность селективного ацилирования широким кругом хлорангидридов **18** по атому азота анилинового фрагмента молекулы триазолонa **8**. Реакцию проводили при комнатной температуре в ДМФА без использования основания. В результате реакции с хорошими выходами впервые были получены ацилированные триазолонa **19** (схема 9).

Схема 9



Таким образом, разработанные нами подходы позволяют осуществлять селективную модификацию молекулы 5-фениламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-она, в результате которой возможно получение соединений с заданным набором свойств.

1.4 Многокомпонентные реакции с участием 4-иминоазолидин-2-онов.

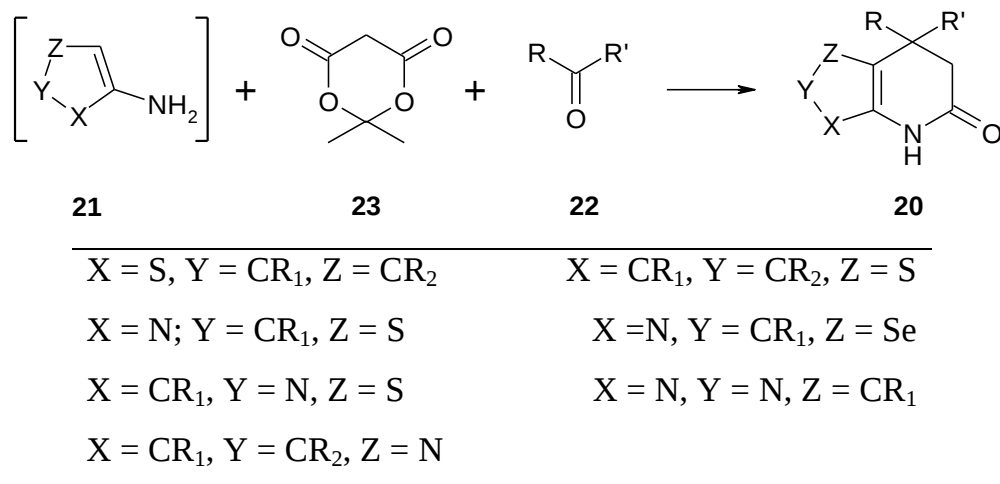
Литературные данные свидетельствуют об отсутствии примеров использования производных 4-иминоазолидинонов в многокомпонентных реакциях, хотя эти процессы являются эффективным инструментом для решения множества синтетических задач. Их несомненным преимуществом является возможность получения большого набора продуктов без использования сложной последовательности многостадийных синтезов.

1.4.1 Трехкомпонентная конденсация 4-иминоазолидинонов с альдегидами и производными 5-аминопиразола.

Ранее в нашей лаборатории был разработан общий метод синтеза конденсированных гетероциклических систем **20**, содержащих дигидропиридин-2-

оновый фрагмент на основе конденсации лабильных гетероциклических енаминов **21** с карбонильными соединениями **22** и кислотой Мельдрума **23** (схема 10).

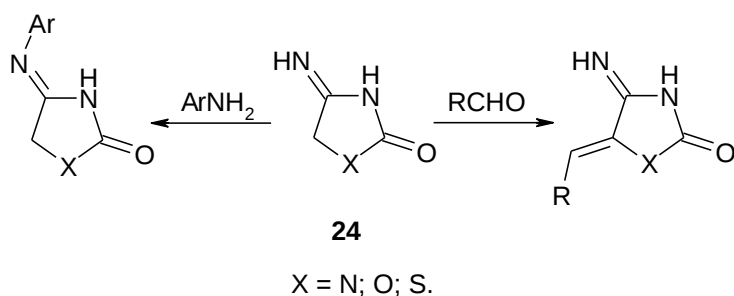
Схема 10



В соответствии со схемой 10 кислота Мельдрума **23** играет роль C_2 -синтона, в состав, которого входит как нуклеофильный, так и электрофильный центры. Логичным развитием работ, посвященных исследованиям многокомпонентных реакций, нам представлялось использование вместо кислоты Мельдрума **23** веществ с близкой топологией реакционных центров.

Как было показано в литературном обзоре диссертации для 4-иминоазолидинонов **24**, с одной стороны, характерно наличие в составе молекулы электрофильного атома углерода иминогруппы, что создает предпосылки для использования таких соединений, например, в реакциях с различными анилинами. С другой стороны могут реализоваться процессы с участием альдегидов благодаря присутствию активного нуклеофильного центра – незамещенного метиленового звена (схема 11).

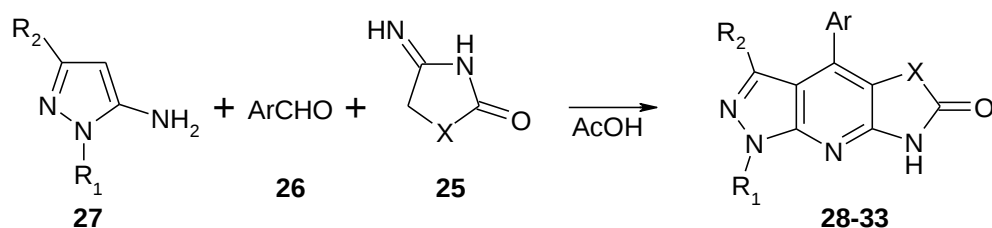
Схема 11



Можно было предположить, что благодаря сходству с кислотой Мельдрума **23** в расположении реакционных центров производные 4-иминоазолидинонов **24** будут вступать в ряд реакций, описываемых схемой 10. Очевидно, что использование таких соединений вместо кислоты Мельдрума в разработанном нами подходе существенно разнообразит строение продуктов этой реакции.

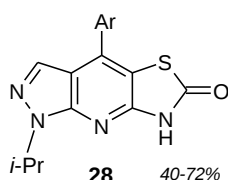
Действительно, мы установили, что взаимодействие производных 4-иминоазолидинонов **25** с альдегидами **26** и замещенными 5-аминопиразолами **27** в кипящей уксусной кислоте приводит к образованию с хорошими выходами конденсированных гетероциклических систем **28-33**, содержащих азолоновый фрагмент (схема 12).

Схема 12

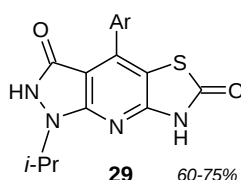


X = S, NMe, NAr.

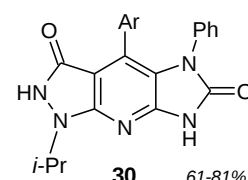
R₁ = *i*-Pr, *t*-Bu. R₂ = H, OH.



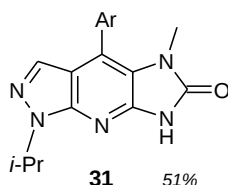
Ar = 4-MeO-C₆H₄(a); 3-MeO-4-OH-C₆H₃(b);
3,4-(MeO)₂-C₆H₃(c); 4-Cl-C₆H₄(d);
Thiophen-3-yl(e).



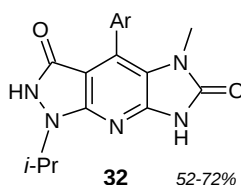
Ar = 4-MeO-C₆H₄(a); 3,4-(MeO)₂-C₆H₃(b);
3-MeO-4-OH-C₆H₃(c); 4-Cl-C₆H₄(d);
Thiophen-2-yl(e).



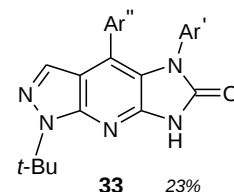
Ar = C₆H₅(a); 4-MeO-C₆H₄(b);
3,4-(MeO)₂-C₆H₃(c); Thiophen-2-yl(d);
4-Cl-C₆H₄(e).



Ar = 4-MeO-C₆H₄.



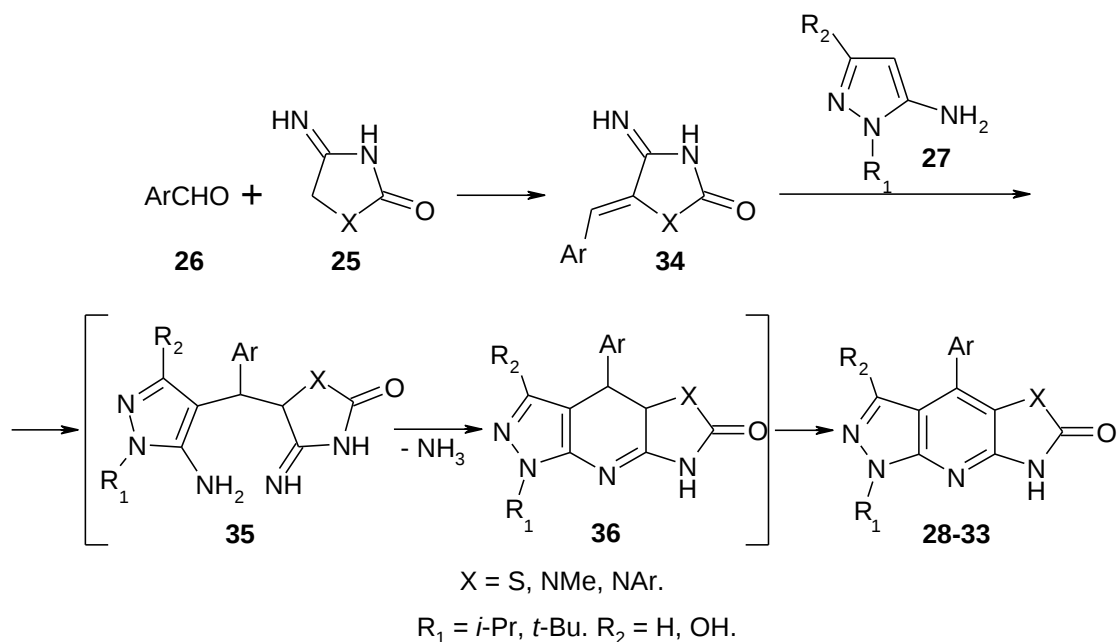
Ar = C₆H₅ (a); 3-MeO-4-OH-C₆H₃(b);
3,4-(MeO)₂-C₆H₃(c); 4-Cl-C₆H₄(d);
2,4-(F)₂-C₆H₃(e); Pyridin-3-yl(f).



Ar' = 3-Cl-C₆H₃, Ar'' = 3,4-(MeO)₂-C₆H₃.

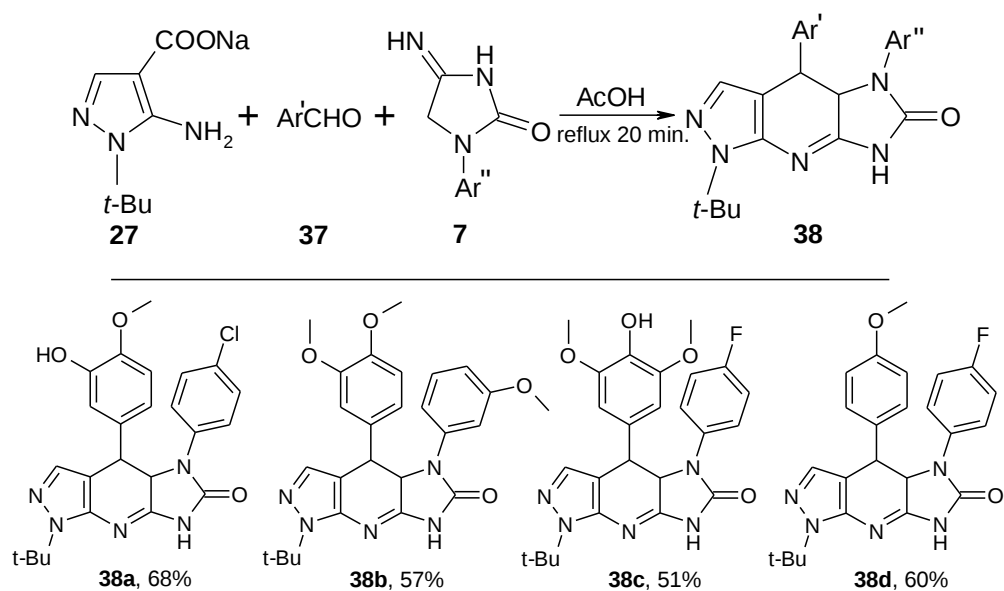
Можно было предположить следующую схему образования целевых продуктов **28-33**. Первоначально в реакционной смеси при взаимодействии альдегида **26** и имина **25** происходит генерация арилметиленового производного иминоазолидинона **34**, которое в дальнейшем взаимодействует по реакции Михаэля с 5-аминопиразолом **27**, образуя промежуточный продукт **35**, внутримолекулярная циклизация которого с отщеплением молекулы аммиака приводит к дигидропроизводному **36**. На заключительном этапе происходит окислительная ароматизация дигидропиридинового кольца под действием кислорода воздуха, в результате чего образуются целевые продукты **28-33** (схема 13).

Схема 13



В некоторых случаях нам удалось выделить и охарактеризовать промежуточные продукты данной реакции. Так, было показано, что при кратковременном нагревании иминов **7** с *трет*-бутиламинопиразолом **27** и альдегидами **37** образуется дигидропроизводное **38** (схема 14).

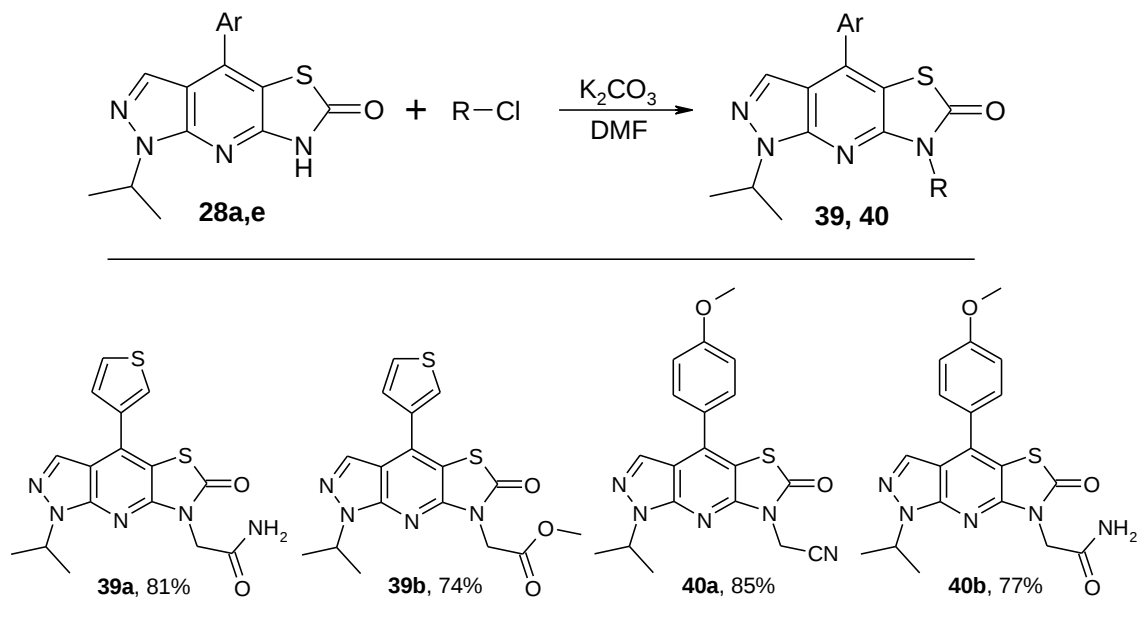
Схема 14



Можно констатировать, что разработанный нами метод синтеза конденсированных систем, содержащих азолоновый фрагмент, основанный на трехкомпонентной конденсации иминов, альдегидов и аминопиразолов прост, удобен и носит общий характер.

Для демонстрации синтетических возможностей полученных продуктов **28-33** нами было осуществлено их алкилирование по атому азота тиазолидин-2-онового фрагмента на примере соединений **28**. Реакцию проводили при комнатной температуре в ДМФА с использованием в качестве основания безводного карбоната калия. В итоге впервые были получены алкилированные производные 1-изопропил-4-(гет)арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]тиазоло[5,4-*e*]пиридин-6(7*H*)-она **39, 40** (схема 15).

Схема 15



Важно отметить, что полученные нами продукты конденсации **28с, 31** обладают интенсивной флуоресценцией и могут представить интерес при создании устройств оптической памяти. Данные соединения были использованы в нашей лаборатории в качестве функциональных фрагментов, вводимых в структуру фотохромных молекул [*J. Sulfur Chem.* 2013, V.34, №.6, P.580-587]. Такая модификация структуры уже имеющихся фотохромов, позволяла в определенных пределах корректировать спектральные свойства последних для решения конкретных задач в области создания оптически управляемых флуоресцентных систем.

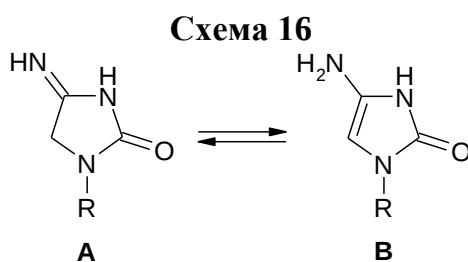
В заключение раздела отметим, что в диссертации был разработан удобный метод синтеза полициклических систем, содержащих азолоновый фрагмент, на основе конденсации производных 5-аминопиразола, ароматических альдегидов и 4-иминоазолидинонов. Предложенный метод носит общий характер и может быть использован для широкого круга ароматических альдегидов и замещенных 5-аминопиразолов.

1.4.2 Трехкомпонентная конденсация 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума. Синтез 5-замещенных 1-фенилгидантоинов.

Выше отмечалось, что, исследуемые 4-иминоимидазолидин-2-оны являются близкими структурными аналогами гидантоинов (имидазолидин-2,4-дионов), обладающих широким спектром биологической активности и являющихся важными структурными фрагментами многих природных соединений и лекарственных препаратов. В связи с этим поиск новых методов синтеза гетероциклических систем, содержащих гидантоиновый фрагмент, неизменно остается актуальным.

Однако прямая модификация гидантоинового фрагмента является нетривиальной задачей. Мы предположили, что использование иминов, которые обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с гидантоинами, открывает широкие возможности для модификации имидазолидинового кольца. Нам представлялось перспективным разработать подход к синтезу широкого круга замещенных имидазолидин-2,4-дионов, сочетающий в себе первоначальную модификацию иминов с последующим их превращением в гидантоины.

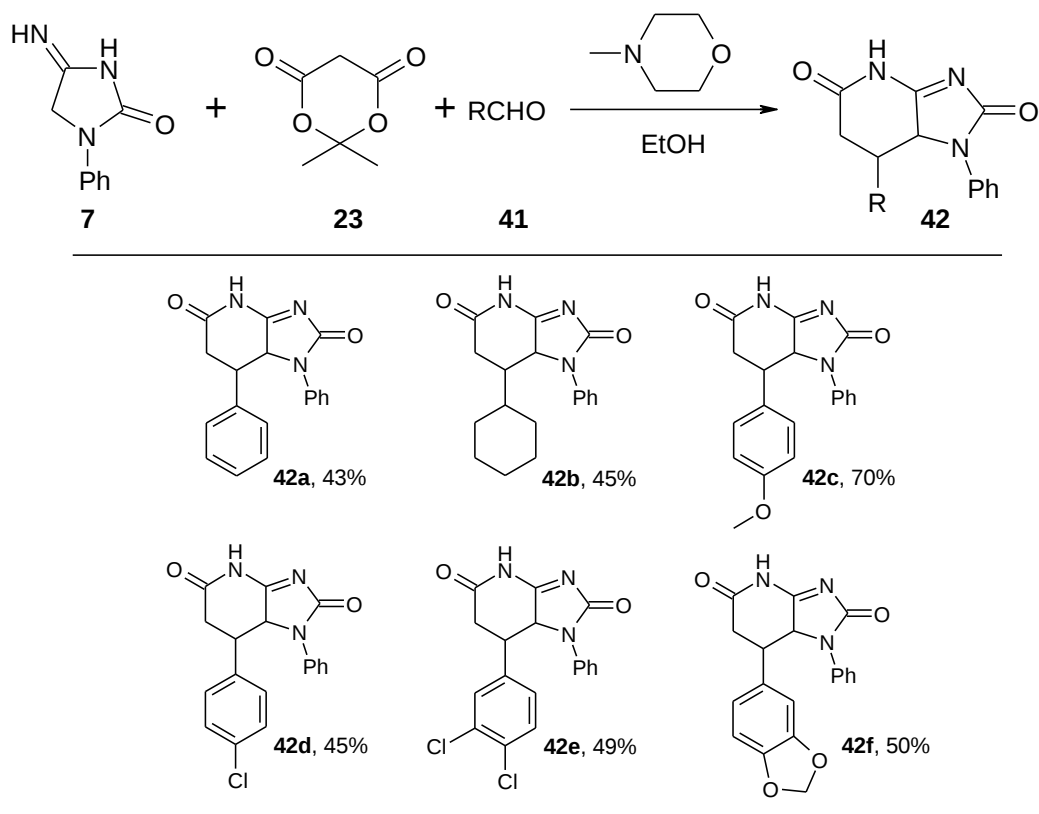
Как отмечалось в литературном обзоре, 4-иминоазолидиноны можно рассматривать в качестве таутомеров енаминов (схема 16).



При этом, как было упомянуто выше, нами был разработан общий метод синтеза конденсированных гетероциклических систем **20** содержащих дигидропиридин-2-оновый фрагмент на основе конденсации гетероциклических енаминов **21** с карбонильными соединениями **22** и кислотой Мельдрума **23** (Схема 10). Можно было предположить, что 4-иминоазолидиноны могут быть также использованы в качестве гетероциклических аминов в реакциях, представленных на схеме 10.

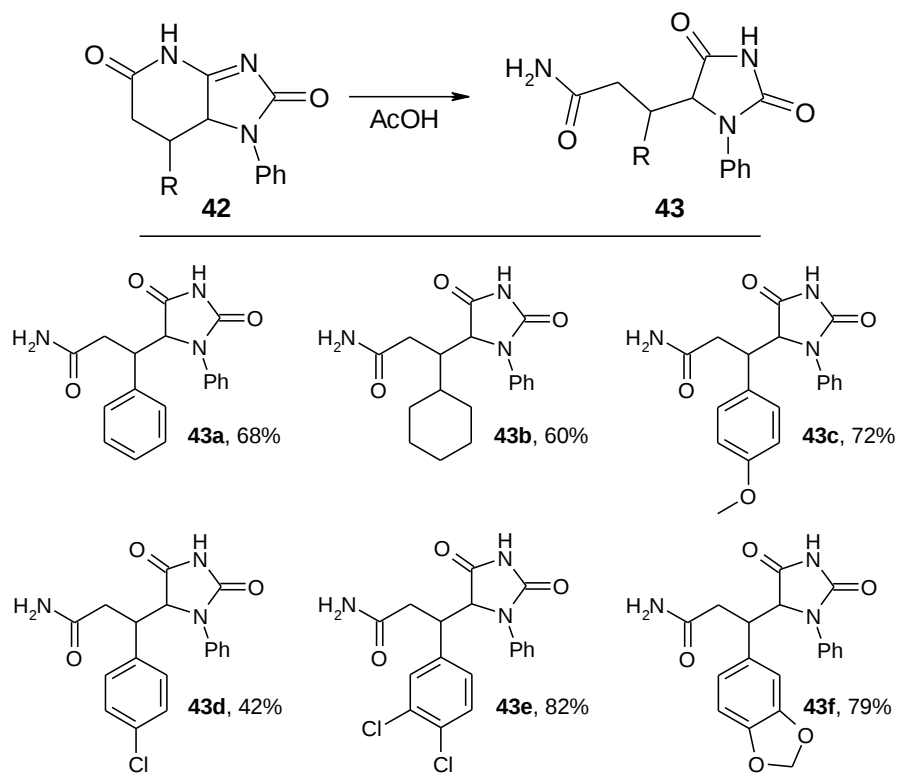
Действительно, нами было показано, что взаимодействие 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она **7** с ароматическими альдегидами **41** и кислотой Мельдрума **23** в этаноле в присутствии N-метилморфолина, используемого в качестве основания, приводило к образованию производных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-диона **42** (схема 17).

Схема 17



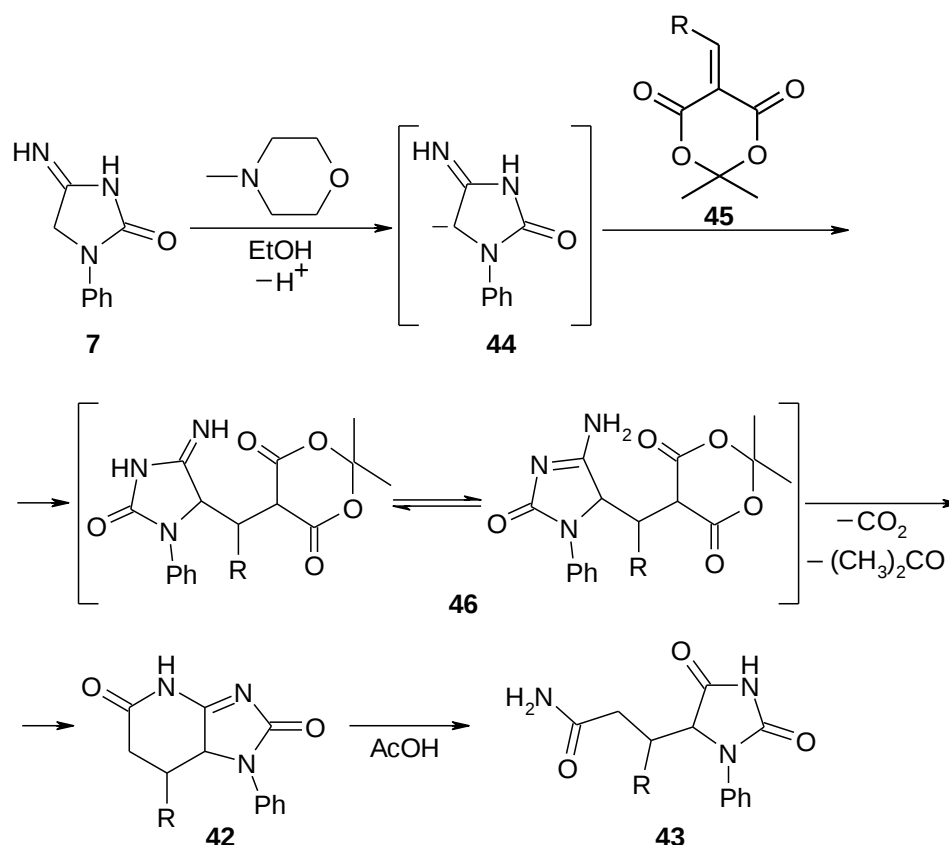
Последующий кислотный гидролиз имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **42** приводил к целевым 5-замещенным гидантоинам **43** (схема 18).

Схема 18



Предполагаемая схема реакции включает генерацию аниона **44** под действием *N*-метилморфолина и присоединение к арилметиленовому производному кислоты Мельдрума **45** с образованием аддукта **46**. Внутримолекулярная циклизация последнего с отщеплением молекул CO₂ и ацетона приводит к замещенным имидазопиридин-2,5-дионом **42** (схема 19).

Схема 19



На заключительном этапе процесса под действием уксусной кислоты происходит кислотный гидролиз дигидропиридинового цикла, в результате которого образуются гидантоины **43**. Следует отметить, что склонность к кислотному гидролизу является отличительной особенностью имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **42** по сравнению с конденсированными дигидропиридин-2-онами **20**, полученными ранее в нашей лаборатории.

Синтезированные имидазопиридин-2,5-дионы **42** и 5-замещенные гидантоины **43** являются твердыми кристаллическими веществами, которые существуют в виде неразделимой смеси диастереомеров, обусловленной наличием в их структурах двух асимметрических атомов углерода. Структуры соединений **42** и **43** подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **42** наблюдаются характерные сигналы метиленовых протонов в области 2.12-3.41 м.д., а также сигналы метиновых протонов дигидропиридинового кольца в области 2.97-4.05 м.д. и имидазопиридинового цикла в области 5.27-5.79 м.д. В

спектрах ЯМР ^1H замещенных гидантоинов **43** присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов в области 1.83-3.04 м.д., сигналы экзоциклических метиновых протонов в области 2.08-3.73 м.д., а также сигналы протонов гидантоинового фрагмента в области 5.06-5.30 м.д.

Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза замещенных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **42** на основе трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидинона **7** с альдегидами **41** и кислотой Мельдрума **23**. Показана возможность превращения имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **42** в замещенные 1-фенилгидантоины **43** под действием уксусной кислоты.

Выводы

1. Исследованы химические свойства 4-иминоазолидин-2-онов и разработаны новые методы синтеза неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических систем.
2. Обнаружена неизвестная ранее рециклизация 4-имино-N-арилимидазолидин-2-онов, протекающая под действием гидразина в производные 5-ариламинометил-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-онов.
3. Установлено, что при взаимодействии 5-ариламинометил[1,2,4]триазол-3-онов с 1,1'-карбонилдиимидазолом образуются неизвестные ранее 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-с][1,2,4]триазол-3,5-дионы.
4. Разработан трехстадийный региоспецифичный метод синтеза алкилированных производных 5-фениламинометилтриазол-3-она.
5. Впервые синтезированы конденсированные полициклические системы, содержащие азононовый фрагмент, на основе трехкомпонентной конденсации производных 5-аминопиразола, ароматических альдегидов и 4-иминоазолидинонов.
6. Показана возможность получения неизвестных ранее 5-замещенных гидантоинов на основе кислотного гидролиза имидазопиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов – продуктов трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Komogortsev A. N., Lichitsky B. V., Krylov K. S., Dudinov A. A., Purygin P. P. and Krayushkin M. M. Recyclization of 1-aryl-4-iminoimidazolidin-2-ones on treatment with hydrazine: synthesis of 5-arylaminomethyl-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-ones // *Mendeleev Commun.* – 2014. – Vol. 24. – №. 3. – P. 161-162.
2. Комогорцев А. Н., Личицкий Б. В., Крылов К. С., Федянин И. В., Дудинов А. А., Краюшкин М. М. Синтез и строение 6-арил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионов // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2014. – №. 6. – С. 1441-1443.
3. Комогорцев А. Н., Личицкий Б. В., Крылов К. С., Дудинов А. А., Краюшкин М. М. Синтез 2-алкил-5-фениламинометил-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-онов на основе 2-алкил-6-фенил-6,7-дигидро-2*H*-имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3,5-дионов // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2014. – №. 7. – С. 1577-1579.
4. Krylov C. S., Komogortsev A. N., Lichitsky B. V., Fakhrutdinov A. N., Dudinov A. A., Krayushkin M. M. Three-component condensation of 4-imino-1-phenylimidazolidin-2-one with aldehydes and Meldrum's acid: synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5(4*H*,6*H*)-diones and 5-substituted 1-phenylhydantoins // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol. 55. – №. 9. – P. 851–855.
5. Комогорцев А. Н., Дудинов А. А., Личицкий Б. В., Краюшкин М. М., Крылов К. С. *Изучение реакционной способности иминоазолидинонов* // Тезисы докладов Третьей Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Пятигорск, **2013**, С. 205.
6. Комогорцев А. Н., Личицкий Б. В., Крылов К. С., Дудинов А. А., Краюшкин М. М. *Изучение реакционной способности иминоазолидинонов* // Тезисы докладов шестой молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, **2014**, С. 182.
7. Комогорцев А. Н., Личицкий Б. В., Крылов К. С., Дудинов А. А., Краюшкин М. М. *Изучение реакционной способности иминоазолидинонов* // Тезисы докладов третьей всероссийской научной конференции «успехи синтеза и комплексообразования», Москва, **2014**, С. 197.
8. Krylov K. S., Komogortsev A. N., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Krayushkin M. M. *Three-component condensation of iminoazolidinones with aldehydes and Meldrum's acid. Synthesis and study of properties of the imidazopyridine-2,5-diones* // Abstracts of International conference «Molecular Complexity in Modern Chemistry», Moscow, **2014**, P. 189.