

# СИНТЕЗ НОВЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕАКЦИИ 1-(2,2-ДИМЕТОКСИЭТИЛ)МОЧЕВИН С С-НУКЛЕОФИЛАМИ

© 2023 г. А. В. Смолобочкин<sup>1,\*</sup>, Е. А. Кузнецова<sup>1</sup>, А. С. Газизов<sup>1</sup>,  
А. Р. Бурилов<sup>1</sup>, М. А. Пудовик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия*  
*\*e-mail: smolobochkin@iopc.ru*

Поступило в редакцию 4 апреля 2023 г.

После доработки 19 мая 2023 г.

Принято к печати 21 мая 2023 г.

Кислотно-катализируемая реакция 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами приводит к образованию новых имидазолидин-2-онов. Предложенный метод позволяет достаточно легко вводить необходимую фармакофорную группу в положение 4 имидазолидинового цикла.

**Ключевые слова:** ацетали, имидазолидин-2-он, 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевина, С-нуклеофилы

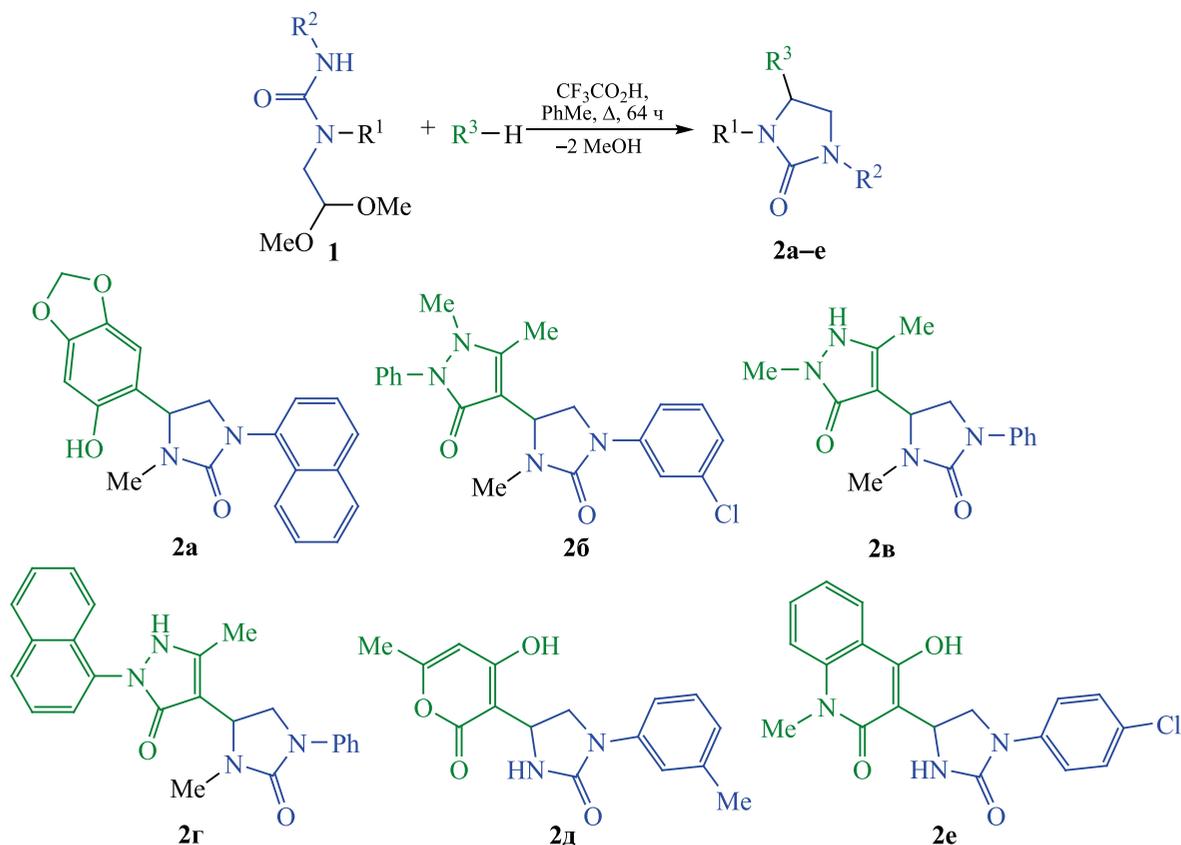
**DOI:** 10.31857/S0044460X23060021, **EDN:** FJUKMS

Среди биологически активных соединений, несомненно, важное место занимают азотсодержащие гетероциклы [1]. Особый интерес вызывают циклические мочевины [2, 3], среди которых широким спектром биологической активности выделяются производные имидазолидин-2-она. Так, фрагмент имидазолидин-2-она входит в структуру антибиотиков азлоциллина и мезлоциллина [4, 5], антигипертензивного препарата имидаприла [6], нейролептика сертиндола [7]. Также производные имидазолидин-2-она обладают противоопухолевой [8–10], антилейшманиозной [11, 12], противомикробной [13] активностью, могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера [14], являются ингибиторами протеазы ВИЧ-1 [15], антагонистами рецепторов 5-HT<sub>2C</sub> [16] и CCR5 [17].

Существует достаточно много методов синтеза замещенных производных имидазолидин-2-она, которые условно можно разделить на функционализацию готового имидазолидина и циклизацию

ациклических предшественников. Синтез имидазолидин-2-онов из циклических прекурсоров [18, 19] является менее распространенным, поскольку имеет ряд ограничений: многостадийность, низкий выход продукта и отсутствие возможности получать большие ряды, что в дальнейшем затруднит поиск потенциально биологически активных соединений. Циклизация ациклических исходных соединений является основным подходом к синтезу имидазолидин-2-онов [20–22]. К преимуществам этого подхода можно отнести отсутствие необходимости синтеза исходных циклических соединений, что уменьшает количество стадий, значительно упрощается введение заместителей в имидазолидиноновый фрагмент. Недостатком второго подхода является необходимость использования дорогостоящих и труднодоступных катализаторов. Поэтому разработка новых методов синтеза производных имидазолидин-2-она является актуальной задачей.

Схема 1.



Ранее в нашей лаборатории был разработан простой метод синтеза замещённых имидазолидин-2-онов на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами [23]. Настоящая работа посвящена расширению границ этого метода, что позволит получать неизвестные ранее производные имидазолидин-2-она.

Синтез исходных ацеталей **1** осуществлялся по ранее описанному методу [23], заключающемуся во взаимодействии 2,2-диметоксиэтан-1-амина и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина с изоцианатами в бензоле (схема 1). В качестве C-нуклеофилов были выбраны ароматические и гетероциклические нуклеофилы, проявляющие фармакологическую активность.

Взаимодействие ацетала **1**, содержащего нафтильный фрагмент, с 2H-1,3-бензодиоксол-5-олом, известным своей антиоксидантной активностью [24], привело к образованию нового производного

имидазолидин-2-она **2a**. Феназон, обладающий анальгетической активностью, также вступает в реакцию с ацеталем с образованием продукта **2b**. Аналогично, в этих экспериментальных условиях, были синтезированы имидазолидин-2-оны **2в**, г.

Реакции ацеталей **1**, содержащих две NH-группы, с C-нуклеофилами осуществляются аналогично. 4-Гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он, входящий в состав антибиотика миксопирона [25], реагирует с ацеталем, с образованием гетероцикла **2д**. На основе 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она, обладающего противотуберкулезной активностью [26], было получено соединение **2e**. Следует отметить, что в реакциях с 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевинами 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-он используется в качестве нуклеофила впервые.

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан, простой в реализации метод получения ранее неизвестных производных имидазолидин-2-она, содержащих в положении 4 фармакофорную группу, основанный на кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил) мочевины с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами. Преимуществом данного подхода являются использование коммерчески доступных реагентов, а также простота и эффективность реализации экспериментальной методики.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 и 150 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного ДМСО. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Содержание хлора определено методом Шёнигера. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Ацетали **1** были синтезированы по известной методике [23].

**Общая методика синтеза имидазолидин-2-онов 2.** К смеси 1.66 ммоль ацетала **1** в 10 мл толуола добавляли 1.66 ммоль нуклеофила и 0.19 г (1.66 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 64 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали 10 мл ацетона, полученный белый порошок сушили при пониженном давлении.

**4-(6-Гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-1-(нафт-1-ил)имидазолидин-2-он (2а).** Выход 0.35 г (58%), т. пл. 67–68°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1598, 1671, 2886, 3054, 3139. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.66 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.50–2.56 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12–4.18 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.03–5.09 м (1H, CH), 5.95 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  10.1 Гц), 6.53 с (1H, ArH), 6.89 с (1H, ArH), 7.48 д (1H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Гц), 7.50–7.53 м (2H, ArH), 7.87 д (1H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц), 8.00–8.07 м (3H, ArH). Найдено, %: C 69.83; H 5.19; N 7.80.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 69.60; H 5.01; N 7.73.

**4-[1-(3-Хлорфенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил]-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2б).** Выход 0.25 г (38%),

т. пл. 70–72°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1595, 1667, 1703, 2704. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.13 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92–4.08 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.64–4.72 м (1H, CH), 7.30–7.34 м (5H, ArH), 7.46–7.53 м (4H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 11.53, 15.63, 33.46, 41.75, 50.06, 105.46, 119.73, 123.56, 124.80, 125.20, 128.14, 129.90, 136.46, 139.64, 141.65, 141.87, 153.75, 157.99, 163.90. Найдено, %: C 63.71; H 5.48; Cl 9.09; N 14.01.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 63.55; H 5.33; Cl 8.93; N 14.12.

**2,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2в).** Выход 0.17 г (36%), т. пл. 74–77°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1594, 1659, 1709, 2919, 3067, 3430. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.05 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.70–3.78 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94–4.05 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55–4.66 м (1H, CH), 6.97 т (1H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Гц), 7.29 т (2H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.4 Гц), 7.59 д (2H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 10.50, 17.03, 41.03, 45.24, 52.53, 106.96, 120.09, 129.45, 131.36, 142.84, 152.36, 159.03, 161.73. Найдено, %: C 63.15; H 6.55; N 19.32.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 62.92; H 6.34; N 19.57.

**5-Метил-4-(3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-2-(нафт-1-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2г).** Выход 0.36 г (54%), т. пл. 85–86°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1598, 1703, 2920, 3057, 3435. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.65 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83–3.88 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.05–4.11 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.74–4.83 м (1H, CH), 6.99 т (1H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Гц), 7.30–7.35 м (2H, ArH), 7.45–7.57 м (3H, ArH), 7.62 д (2H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  8.0 Гц), 7.91–8.02 м (4H, ArH). Найдено, %: C 72.50; H 5.65; N 13.86.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 72.34; H 5.57; N 14.06.

**4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-(*m*-толил)имидазолидин-2-он (2д).** Выход 0.39 г (79%), т. пл. 90–92°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1616, 1677, 2937, 3191. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78–3.85 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.02–4.10 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.63–4.71 м (1H, CH), 6.17 с (1H, CH), 6.82 д (1H, ArH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц), 7.00 с (1H, ArH), 7.16–7.23 м (2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.83, 20.68, 45.76, 50.78, 97.64, 100.27, 118.72, 123.58, 124.91, 128.36,

138.08, 138.95, 157.35, 162.41, 163.78, 167.85. Найдено, %: С 64.16; Н 5.51; N 9.26.  $C_{16}H_{16}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 63.99; Н 5.37; N 9.33.

**3-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-он (2e).** Выход 0.13 г (23%), т. пл. 109–110°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1598, 1706, 2945, 3075, 3430. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.16 с (3H,  $CH_3$ ), 3.86–3.94 м (1H,  $CH_2$ ), 4.00–4.10 м (1H,  $CH_2$ ), 5.33–5.43 м (1H, CH), 7.24 д (2H, ArH,  $^3J_{HH}$  8.9 Гц), 7.31 д (2H, ArH,  $^3J_{HH}$  9.0 Гц), 7.37 т (1H, ArH,  $^3J_{HH}$  7.5 Гц), 7.58 т (1H, ArH,  $^3J_{HH}$  7.7 Гц), 8.06 д (1H, ArH,  $^3J_{HH}$  7.2 Гц), 8.56 д (1H, ArH,  $^3J_{HH}$  7.0 Гц). Найдено, %: С 61.86; Н 4.57; Cl 9.80; N 11.21.  $C_{19}H_{16}ClN_3O_3$ . Вычислено, %: С 61.71; Н 4.36; Cl 9.59; N 11.36.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Смолобочкин Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1470-8136>

Газизов Альмир Сабирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9899-9606>

Бурилов Александр Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

Пудовик Михаил Аркадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1557-7967>

Кузнецова Елизавета Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-835X>

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Спектро-аналитическому центру Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А.Р. Бурилов является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T.* // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. P. 10257. doi 10.1021/jm501100b
- Casnati A., Motti E., Mancuso R., Gabriele B., Della Ca' N.* // Catalysts. 2019. Vol. 9. P. 28. doi 10.3390/catal9010028
- Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г.* // Усп. хим. 2021. Т. 90. С. 395; *Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G.* // Russ. Chem. Rev. 2021. Vol. 90. P. 395. doi 10.1070/RCR4988
- Fu K.P., Neu H.C.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1978. Vol. 13. P. 930. doi 10.1128/AAC.13.6.930
- Drusano G.L., Schimpff S.C., Hewitt W.L.* // Clin. Infect. Diseases. 1984. Vol. 6. P. 13. doi 10.1093/clinids/6.1.13
- Yamamoto D., Takai S., Jin D., Inagaki S., Tanaka K., Miyazaki M.* // J. Mol. Cell. Cardiol. 2007. Vol. 43. P. 670. doi 10.1016/j.yjmcc.2007.08.002
- Lewis R., Bagnall A.-M., Leitner M.* // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005. N 3. P. 1. doi 10.1002/14651858.CD001715.pub2
- Lee K.-C., Venkateswararao E., Sharma V.K., Jung S.-H.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 80. P. 439. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.048
- Lei H., Jiang N., Miao X., Xing L., Guo M., Liu Y., Xu H., Gong P., Zuo D., Zhai X.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 171. P. 297. doi 10.1016/j.ejmech.2019.03.038
- Gagné-Boulet M., Bouzriba C., Chavez Alvarez A.C., Fortin S.* // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1259. P. 132691. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132691
- Robert J.-M.H., Sabourin C., Alvarez N., Robert-Piessard S., Le Baut G., Le Pape P.* // Eur. J. Med. Chem. 2003. Vol. 38. P. 711. doi 10.1016/S0223-5234(03)00119-3
- Alvarez N., Robledo S., Velez I.D., Robert J.M., Le Baut G., Le Pape P.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2002. Vol. 17. P. 443. doi 10.1080/1475636021000005749
- Ammar A.Y., El-Sharief M.A.M.Sh., Ghorab M.M., Mohamed A.Y., Ragab A., Abbas Y.S.* // Curr. Org. Synth. 2016. Vol. 13. P. 466. doi 10.2174/1570179412666150817221755
- Gupta M., Ojha M., Yadav D., Pant S., Yadav R.* // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 2849. doi 10.1021/acscemneuro.0c00403
- Kazmierski W.M., Furfine E., Gray-Nunez Y., Spaltenstein A., Wright L.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. P. 5685. doi 10.1016/j.bmcl.2004.08.038
- Goodacre C.J., Bromidge S.M., Clapham D., King F.D., Lovell P.J., Allen M., Campbell L.P., Holland V., Riley G.J., Starr K.R., Trail B.K., Wood M.D.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 4989. doi 10.1016/j.bmcl.2005.08.004
- Rotstein D.M., Gabriel S.D., Manser N., Filonova L., Padilla F., Sankuratri S., Ji C., DeRosier A., Dioszegi M., Heilek G., Jekle A., Weller P., Berry P.* // Bioorg. Med.

- Chem. Lett. 2010. Vol. 20. P. 3219. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.077
18. Li J., Sun Y., Chen Z., Su W. // *Synth. Commun.* 2010. Vol. 40. P. 3669. doi 10.1080/00397910903531615
19. Kochetkov K.A., Gorunova O.N., Bystrova N.A. // *Molecules.* 2023. Vol. 28. P. 602. doi 10.3390/molecules28020602
20. Hopkins B.A., Wolfe J.P. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51. P. 9886. doi 10.1002/anie.201205233
21. Casnati A., Perrone A., Mazzeo P.P., Bacchi A., Mancuso R., Gabriele B., Maggi R., Maestri G., Motti E., Stirling A., Della Ca' N. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 3477. doi 10.1021/acs.joc.9b00064
22. Sutherell C.L., Thompson S., Scott R.T.W., Hamilton A.D. // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. P. 9834. doi 10.1039/c2cc34791a
23. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Kuznetsova E.A., Abdullaeva D.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Voloshina A.D., Syakaev V.V., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Voronina J.K. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 4432. doi 10.3390/molecules26154432
24. Bosebabu B., Cheruku S.P., Chamallamudi M.R., Nampoothiri M., Shenoy R.R., Nandakumar K., Parihar V.K., Kumar N. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. P. 988. doi 10.2174/1389557520666200313120419
25. Sucipto H., Wenzel S.C., Müller R. // *ChemBioChem.* 2013. Vol. 14. P. 1581. doi 10.1002/cbic.201300289
26. de Macedo M.B., Kimmel R., Urankar D., Gazvoda M., Peixoto A., Cools F., Torfs E., Verschaeve L., Lima E.S., Lyčka A., Milićević D., Klásek A., Cos P., Kafka S., Košmrlj J., Cappoen D. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 138. P. 91. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.061

## Synthesis of New Imidazolidin-2-ones Based on the Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)urea with C-Nucleophiles

A. V. Smolobochkin<sup>a,\*</sup>, E. A. Kuznetsova<sup>a</sup>, A. S. Gazizov<sup>a</sup>, A. R. Burilov<sup>a</sup>, and M. A. Pudovik<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

\*e-mail: smolobochkin@iopc.ru

Received April 4, 2023; revised May 19, 2023; accepted May 21, 2023

The acid-catalyzed reaction of 1-(2,2-dimethoxyethyl)ureas with aromatic and heterocyclic nucleophiles leads to the formation of new imidazolidin-2-ones. The proposed method makes it quite easy to introduce the required pharmacophore group into position 4 of the imidazolidine cycle.

**Keywords:** acetals, imidazolidin-2-one, 1-(2,2-dimethoxyethyl)urea, C-nucleophiles