

АЛКИЛИРОВАНИЕ 1-ФЕНИЛ- И 1-(4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ)ГИДАНТОИНОВ

Е. О. Златоустовская, А. С. Шестаков, Т. С. Клопыжникова, Н. В. Бордюгова, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 08.05.2015 г.

Аннотация. Алкилирование фенил- и 4,6-диметилпиримидин-2-ил-цианамидов метил-2-хлорацетатом с последующей циклизацией приводит к 1-фенил- и 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидантоинам соответственно. Полученные гидантоины с хорошими выходами образуют N-3 алкильные производные.

Ключевые слова. Цианамиды, 1-фенилгидантоин, 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидантоин, алкилирование

Abstract. Alkylation of phenyl- and 4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-cyanamides by methyl-2-chloroacetate with the following cyclization results into 1-phenyl- and 1-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)hydantoines accordingly. Derived hydantoines generate with good yields N-3 alkyl derivatives.

Keywords. Cyanamides, 1-phenylhydantoin, 1-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)hydantoin, alkylation

Гидантоины представляют интерес в первую очередь как структурная основа для целого ряда физиологически активных веществ. Известны их производные, проявляющие противораковую, антиаритмическую, противосудорожную активность [1]. Методы синтеза этих соединений достаточно многочисленны [2-4], однако для получения гидантоинов, содержащих ароматический или гетероциклический фрагмент в положении 1 известно лишь несколько препаративных методов, основанных на использовании алкилированных цианамидов. Получены гидантоины, содержащие алкильные, циклоалкильные и арильные заместители [1,5], пиримидиновый [6] и триазиновый [7] циклы. Очевидным направлением для формирования комбинаторных библиотек на основе таких гидантоинов является их алкилирование в положение 3, однако в литературе содержится только один пример такой модификации [6]. Разработка препаративных методов получения N-1 замещенных гидантоинов и их N-3 алкильных производных явилась целью нашей работы.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за чистотой синтезированных соединений и ходом реакций осуществлен методом

© Златоустовская Е. О., Шестаков А. С., Клопыжникова Т. С., Бордюгова Н. В., Шихалиев Х. С., 2015

ТСХ на пластинах Merck UV-254 (элюент CHCl_3 – MeOH , 20:1). Проявление хроматограмм – в УФ-свете и парах йода. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Метил 2-(N-фенилцианамидо)ацетат (1).

Фенилцианамид (1.18 г, 10 ммоль) растворяли в 10 мл 1 М раствора MeONa в метаноле. Полученный раствор упаривали при пониженном давлении, оставшуюся натриевую соль растворяли в 5 мл диметилацетамида (ДМА), добавляли 0.85 мл (10 ммоль) метил 2-хлорацетата, нагревали в течение 5 мин при 60–70 °С и выливали после охлаждения в 100 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 12,1 г (41 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 60 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.70 (3H, с, OCH_3); 4.74 (2H, с, CH_2); 7.11–7.16 (3H, м, H Ar); 7.40–7.44 (2H, м, H Ar). Найдено, %: С 63.22; Н 5.35; N 14.64. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.

Метил 2-(N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамидо)ацетат (3) получали аналогично соединению 1. Выход 9,28 г (54 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 126 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 (6H, с, 2 CH_3); 3.72 (3H, с, OCH_3); 4.68 (2H, с, CH_2); 6.98 (1H, с, H-5). Найдено, %: С 54.52; Н

5.55; N 25.38. $C_{10}H_{12}N_4O_2$. Вычислено, %: C 54.54; H 5.49; N 25.44.

1-Фенилимидазолидин-2,4-дион (2). Метод А. В охлажденный раствор 1.9 г (0.01 моль) метил 2-(N-фенилцианамидо)ацетата **1** в 9.5 мл тетрагидрофурана прикапывали при перемешивании 9.5 мл 50% серной кислоты и перемешивали в течение 30 мин на магнитной мешалке при 0 °С. Продолжали перемешивание при комнатной температуре еще 4 часа. Выливали реакционную массу в 150 мл охлажденной дистиллированной воды. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали холодной дистиллированной водой. Выход 1,61 г (92 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 180-185°С.

Метод Б. 1.9 г (0.01 моль) метил 2-(N-фенилцианамидо)ацетата **1** вносили в раствор 0.67 г (0.012 моль) КОН в 20 мл метанола. После полного растворения выдерживали в течение 5-6 часов при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом, высушивали в сушильном шкафу. Выход 0,78 г (89 %). Бесцветные кристаллы. Полученную калиевую соль растворяли в дистиллированной воде, подкисляли разбавленной уксусной кислотой до pH 5, выпавший осадок отфильтровывали, промывали охлажденной дистиллированной водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 180-185°С.

Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.43 (2H, с, CH_2); 7.11 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.37 (2H, дт, $J = 2.0, 7.5$, H Ar); 7.60 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 11.16 (1H, с, NH). Найдено, %: C 61.42; H 4.55; N 15.96. $C_9H_8N_2O_2$. Вычислено, %: C 61.36; H 4.58; N 15.90.

1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион (4) получали аналогично **2** по методу Б. Калиевую соль использовали в реакциях алкилирования. Выход 1,87 г (77 %). Бесцветные кристаллы. Из полученной соли, как описано выше, подкислением выделяли основание. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 290°С.

Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.40 (6H, с, $2CH_3$); 4.40 (2H, с, CH_2); 6.99 (1H, с, H-5), 11.62 (1H, с, NH). Найдено, %: C 52.41; H 4.95; N 27.06. $C_9H_{10}N_4O_2$. Вычислено, %: C 52.42; H 4.89; N 27.17.

Получение 3-алкил-1-фенилимидазолидин-2,4-дионов (5а-в) (общая методика). Суспензию 0.35 г (0.002 моль) 1-фенилимидазолин-2,4-диона **2** в 2 мл 1 М раствора MeONa в метаноле упаривали досуха на ротаторном испарителе. Образовавшийся белый осадок перемешивали с 5 мл ДМФА, после чего вносили 0.002 моль галои-

далкила. Перемешивали при 30°С в течение часа и выливали реакционную смесь в охлажденную дистиллированную воду. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали холодной дистиллированной водой и перекристаллизовывали в изопропиловом спирте.

3-метил-1-фенилимидазолидин-2,4-дион (5а).

Выход 0,36 г (96 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 80°С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.43 (2H, с, CH_2); 7.11 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.37 (2H, дт, $J = 2.1, 7.4$, H Ar); 7.60 (2H, дд, $J = 0.9, 7.8$, H Ar). Найдено, %: C 63.19; H 5.30; N 14.68. $C_{10}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 14.73.

3-бензил-1-фенилимидазолидин-2,4-дион (5б).

Выход 0,11 г (20 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 180°С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.59 (2H, с, CH_2); 4.64 (2H, с, CH_2); 7.13 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.27-7.36 (5H, м, H Ar); 7.39 (2H, дт, $J = 2.1, 7.4$, H Ar); 7.64 (2H, дд, $J = 0.9, 7.8$, H Ar). Найдено, %: C 72.10; H 5.25; N 10.61. $C_{16}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 72.16; H 5.30; N 10.52.

3-(4-хлорбензил)-1-фенилимидазолидин-2,4-дион (5в).

Выход 0,22 г (37 %). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 170°С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.58 (2H, с, CH_2); 4.63 (2H, с, CH_2); 7.13 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.36-7.43 (6 H, м, H Ar); 7.63 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Найдено, %: C 63.82; H 4.37; N 9.22. $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 63.90; H 4.36; N 9.31.

Получение 3-алкил-1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-дионов (ба-в) (общая методика А).

0.36 г (1.5 ммоль) калиевой соли 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона растворяли в 5 мл дистиллированной воды. К полученному раствору добавляли 0.006 моль галоидалкила и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре на магнитной мешалке 6 ч до образования осадка. Реакционную массу дважды экстрагировали порциями хлористого метилена по 50 мл, объединенные экстракты упаривали на ротаторном испарителе. Осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта, отфильтровывали и промывали холодным диэтиловым эфиром.

1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-метилимидазолидин-2,4-дион (ба).

Выход 0,14 г (42%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 190°С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.39 (6H,

с, 2CH₃); 2.90 (3H, с, CH₃); 4.42 (2H, с, CH₂); 7.00 (1H, с, Н-5). Найдено, %: С 54.48; Н 5.56; N 25.42. C₁₀H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 54.54; Н 5.49; N 25.44.

3-аллил-1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион (6б).

Выход 0,37 г (30%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 190°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.37 (6H, с, 2CH₃); 4.05 (2H, дт, J = 1.0, 5.0, Н аллил); 4.42 (2H, с, CH₂); 5.13-5.22 (2H, м, Н аллил); 5.80-5.86 (1H, м, Н аллил); 7.00 (1H, с, Н-5). Найдено, %: С 58.47; Н 5.76; N 22.82. C₁₂H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 58.53; Н 5.73; N 22.75.

1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-(проп-2-инил)имидазолидин-2,4-дион (6в).

Выход 0,1 г (30%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 160°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.39 (6H, с, 2CH₃); 3.24 (1H, т, J = 2.2, Н пропаргил); 4.21 (2H, с, CH₂ пропаргил); 4.51(2H, с, CH₂); 7.01(1H, с, Н-5). Найдено, %: С 58.97; Н 5.00; N 22.89. C₁₂H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 59.01; Н 4.95; N 22.94.

Получение 3-алкил-1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-дионов (6г-д) (общая методика Б).

0.36 г (1.5 ммоль) калиевой соли 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона перемешивали в 20 мл ДМА. К полученной суспензии добавляли 0.0017 моль соответствующего бензилхлорида и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре на магнитной мешалке в течение 6 ч. Смесь выливали в 100 мл охлажденной дистиллированной воды, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3-бензил-1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион (6г).

Выход 0.17 г (38%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 176–177 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.38 (6H, с, 2CH₃); 4.56 (2H, с, CH₂); 4.63 (2H, с, CH₂); 7.01 (1H, с, Н-5); 7.27-7.35 (5H, м, Н Ar). Найдено, %: С 64.85; Н 5.46; N 19.00. C₁₆H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.44; N 18.91.

3-(4-хлорбензил)-1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион (6д).

Выход 0,44 г (90%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 215 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.38 (6H, с, 2CH₃); 4.56 (2H, с, CH₂); 4.62 (2H, с, CH₂); 7.01 (1H, с, Н-5); 7.36-7.42 (4H, м, Н Ar). Найдено, %: С 58.04; Н 4.55; N 16.88. C₁₆H₁₅ClN₄O₂. Вычислено, %: С 58.10; Н 4.57; N 16.94.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Новым методом получения гидантоинов, замещенных в положении 1, является катализируемая серной кислотой [1] или диалкилфосфатами [5] циклизация метил 2-(N-арил(алкил)цианамидо)ацетатов. Исходные цианамиды получены действием бромциана на арил(алкил)амины, алкилирование цианамидов осуществлялось с применением NaNH. Мы использовали методику получения арилцианамидов, которая позволяла исключить токсичный и опасный бромциан, и заключалась в последовательном превращении анилина в тиокарбамид [8] и десульфуризацию ионами Pb²⁺ в щелочных условиях [9]. Алкилирование фенилцианамид метил 2-хлорацетатом проводили по методике разработанной нами ранее для введения алкильных заместителей в структуру хиназолин-2,4(1H,3H)-дионов [10], что позволило отказаться от использования гидрида натрия существенно ускорить процесс.

Кислотно катализируемую циклизацию 2-(N-фенилцианамидо)ацетата **1** проводили по литературной методике [1]. Роль кислоты заключается, по-видимому, в последовательном протонировании атома азота в составе нитрильной группы и карбонильного атома кислорода в составе сложноэфирной группы (схема 1).

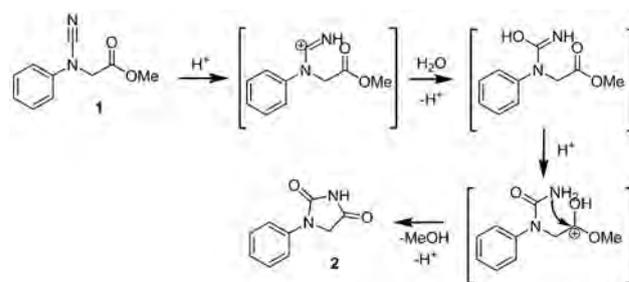


Схема 1.

Как оказалось, щелочной катализ не менее эффективен, чем кислотный. Действительно, в растворе KOH в метаноле циклизация эфира **1** завершается за 5-6 ч с выходом 77%. В этом случае реакция, по-видимому, также начинается с превращения цианамидной группы в карбамидную, но уже при участии аниона OH⁻ (схема 2).

Попытка циклизации метил 2-(N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамидо)ацетата **3** с использованием 50% серной кислоты приводила к смеси продуктов. Более продуктивным было использование основного катализа [6,7]. В растворе KOH в метаноле реакция завершается за 6 часов при комнатной температуре. Выпадающая в

осадок калиевая соль 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидантоина **4** может быть использована для последующего алкилирования.

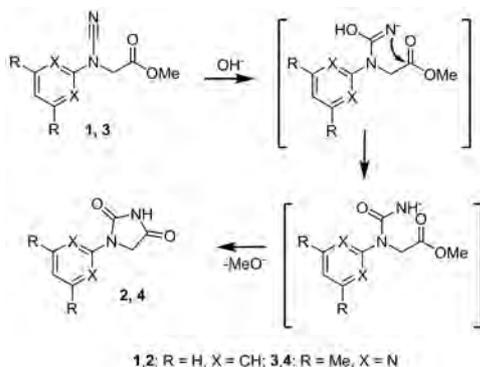


Схема 2.

Для алкилирования гидантоинов используют различные подходы. Ряд авторов использовали гидрид натрия в ДМФА при умеренном нагревании [11,12] или комнатной температуре [13]. Описано использование карбонатов в суспензии в ДМФА [14] или в условиях межфазного катализа [15]. В присутствии метилата натрия реакция протекала медленно с низким выходом [16]. Мы использовали для алкилирования 1-фенилгидантоина **2** вышеупомянутую методику [10]. Как оказалось реакция в этом случае протекает гладко с хорошими выходами. Замещенные по обоим атомам азота гидантоины **5** достаточно гидрофобны и выделяются при выливании реакционной смеси в охлажденную воду.

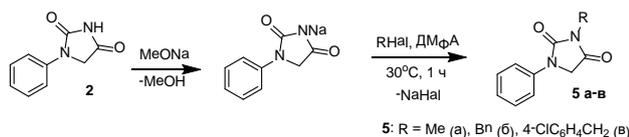


Схема 3.

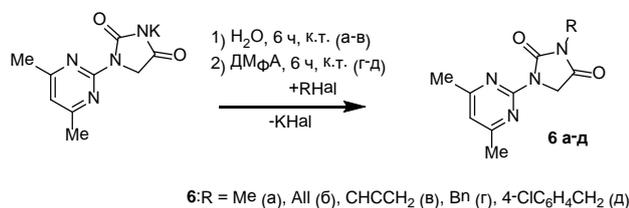


Схема 4.

Калиевая соль 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидантоина **4** плохо растворима в ДМФА, а продукты алкилирования **6** в-д, не содержащие ароматического фрагмента, достаточно хорошо растворимы в воде. По этой причине провести алкилирование с последующим выливанием в воду

удалось только для бензильного и 4-хлорбензильного производных **6** а-б. Алкилирование метилидом, пропаргилбромидом и аллилбромидом проводили водной фазе, продукт извлекали двукратной экстракцией метилхлоридом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что образование 1-фенилгидантоина из 2-(N-фенилцианамидо)ацетата протекает в условиях как кислотного, так и основного катализа. Циклизация 2-(N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамидо)ацетата происходит в условиях основного катализа. Разработаны препаративные методики алкилирования 1-фенилгидантоина и 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидантоина, что позволяет формировать комбинаторные библиотеки на их основе.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02. G 25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar V. An efficient approach for the synthesis of N-1 substituted hydantoins/ V. Kumar, M. P. Kaushik, A. Mazumdar // Eur. J. Org. Chem. — 2008. — No 11. — P. 1910-1916.
2. Lopez C. A. The chemistry of hydantoins/ C. A. Lopez, G. G. Trigo // Advances in heterocyclic chemistry — 1985. — V. 38. — P. 177-228.
3. Аветисян С.А. Синтез и свойства гидантоинов. I. Методы синтеза гидантоинов / С. А. Аветисян, Л. В. Азарян, С. Л. Кочаров // Армянский химический журнал. — 1986. — Т.39. — №3. — С.151-168.
4. Meusel M. Recent developments in hydantoin chemistry. Review / M. Meusel, M. Gütschow // Organic preparations and procedures INT. — 2004. — V.36. — No. 5. — P. 391-443.
5. Highly efficient dialkylphosphate-mediated syntheses of hydantoins and bi-cyclohydantoin under solvent-free conditions / V. Kumar [et al.] // Tetrahedron Lett. — 2011. — V. 52. — No. 46. — P. 6148-6151.
6. Довлатян В. В. Исследования в области функционально замещенных азинов. 1. Синтез и реакции 2-(N-циано- N-карбэтоксиметиламино)-4,6-диметилпиримидина / В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян // Химия гетероциклических соединений. — 1994. — №9. — С.1239-1241.
7. Синтез производных N-циан-N-алкоксикарбонилалкиламино-сим-триазинов и их сольво-

лиз/В.В. Довлатян [и др.] // Химия гетероциклических соединений. — 1993. — №8. — С.1114-1116.

8. Синтезы органических препаратов. Сб. 4. 1953. — М. — Ин. Лит. — с. 512.

9. Синтезы органических препаратов. Сб. 4. 1953. — М. — Ин. Лит. — с. 548.

10. 3-Арил(алкил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дионы и их алкильные производные / А.С. Шестаков [и др.] // Журн. орг. хим. — 2009. — Т.45 — вып.11. — С. 1697-1702.

11. Hudkins R. Design of dual acting anticolvunsant-antimuscarinic succinimide and hydantoin derivatives / R. Hudkins, D. DeHaven-Hudkins, P. Doukas // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1997. — V.7. — No.8. — P.979-984.

12. Subtype-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: benzimida-zalone and hydantoin asphenolreplacements/R. M. Schelkun [etal.]//J. Med. Chem. — 2000. — V. 43. — No. 9. — P. 1892-1897.

13. Synthesis and antiarrhythmic activity of 2,2-dialkyl-1'-(N-substituted aminoalkyl)-spiro-[chroman-4,4'-imidazolidine]-2',5'-diones / M. Matsukura [et al.] // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — V.40. — No.7. — P. 1823-1827.

14. Application of a novel design paradigm to generate general nonpeptide combinatorial scaffolds mimicking beta turns: synthesis of ligands for somatostatin receptors / D. Chianelli [et al.] // Bioorg. Med. Chem. — 2003. — V.11. — P. 5059-5068.

15. Synthesis, structure and antiarrhythmic properties evaluation of new basic derivatives of 5,5-diphenylhydantoin / K. Kiec-Kononowicz [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2003. — v.38. — P. 555-566.

16. Howie C. Latent inhibitors. Part 6. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by substituted 5-benzylhydantoins / C. Howie, C. J. Suckling, H. Wood // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1990. — P. 3129-3135.

*Воронежский государственный университет
Златоустовская Е. О., аспирантка кафедры
высокомолекулярных соединений и коллоидов
E-mail: zhenechkazlato@mail.ru*

*Voronezh State University
Zlatoustovskaja E. O., the post-graduate student
of High Molecular Compounds and Colloids
department
E-mail: zhenechkazlato@mail.ru*

*Шестаков А. С., д.х.н., доцент кафедры высоко-
молекулярных соединений и коллоидов
E-mail: schas@vmail.ru*

*Shestakov A. S., Dr. Sci. Chem., associate
professor of High Molecular Compounds and
Colloids department
E-mail: schas@vmail.ru*

*Клопыжникова Т. С., студентка кафедры вы-
сокомолекулярных соединений и коллоидов
E-mail: newmail10@list.ru*

*Klopyzhnikova T. S., the student of High Molecular
Compounds and Colloids department
E-mail: newmail10@list.ru*

*Бордюгова Н. В., студентка кафедры высоко-
молекулярных соединений и коллоидов
E-mail: miss.mest@yandex.ru*

*Bordyugova N. V., the student of High Molecular
Compounds and Colloids department
E-mail: miss.mest@yandex.ru*

*Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий
кафедрой органической химии
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

*Shikhaliev Kh. S., Dr. Sci. Chem., professor, Head
of the organic chemistry department
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*