

ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ІМІДАЗОЛІДИН-2-ОНІВ ЗА УЧАСТЮ ТІОБАРБИТУРОВОЇ КИСЛОТИ, АРИЛГЛЮКСАЛІВ ТА СЕЧОВИН

Н.М.Колос, Л.Л.Замігайло*, Н.В.Чечина

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна
61077, м. Харків, пл. Свободи, 4. E-mail: kolos_n@mail.ru

* НТК «Інститут монокристалів» НАН України

Ключові слова: імідазолідин-2-они; одnoreакторний синтез; таутомерія; тіобарбітурова кислота; арилглюксали; сечовини

Трикомпонентною конденсацією гідратів арилглюксалів, тіобарбітурової кислоти і сечовин синтезовано похідні імідазолідин-2-ону із залишком піримідинтіонного фрагменту в положенні 4. Встановлено, що отримані сполуки існують у розчині ДМСО-d₆ як суміш двох таутомерних форм: для продуктів, одержаних на основі N-заміщених сечовин, переважає імідазолідинова форма, тоді як у випадку сечовини імідазолідинова та імідазолінова форми присутні у співвідношенні 1:1.

ONE-POT SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED IMIDAZOLIDIN-2-ONES WITH PARTICIPATION OF THIOBARBITURIC ACID, UREAS AND ARYLGLYOXALS

N.M.Kolos, L.L.Zamigaylo, N.V.Chechina

Key words: imidazoline-2-ones; one-pot synthesis; tautomerism; thiobarbituric acid; arylglyoxals; ureas

Derivatives of imidazoline-2-ones containing the pyrimidinethionic moiety in position 4 have been synthesized by three-component one-pot condensation of thiobarbituric acid, arylglyoxal hydrates and ureas. It has been found that these compounds exist in the solution of DMSO-d₆ as a mixture of two tautomeric forms: for products obtained from N-substituted ureas the imidazolidin form predominates; and in the case of urea the imidazolidin and imidazolin forms are present in the ratio of 1:1.

ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ С УЧАСТИЕМ ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ, АРИЛГЛЮКСАЛЕЙ И МОЧЕВИН

Н.Н.Колос, Л.Л.Замигаило, Н.В.Чечина

Ключевые слова: имидазолидин-2-оны; одnoreакторный синтез; таутомерия; тиобарбитуровая кислота; арилглюксали; мочевины

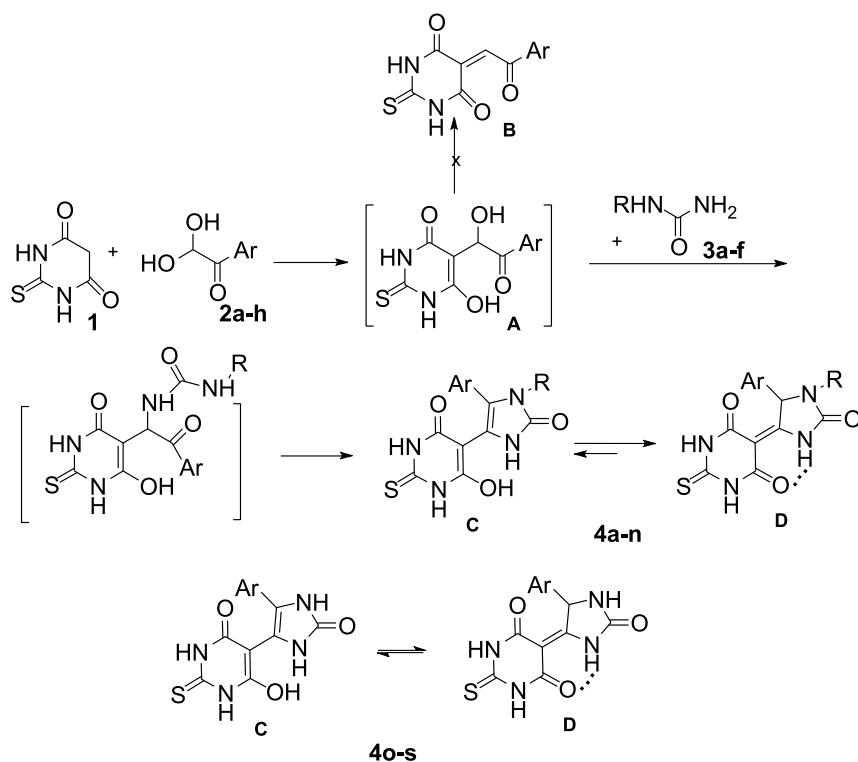
Трехкомпонентной конденсацией тиобарбитуровой кислоты, гидратов арилглюксалей и мочевины синтезированы производные имидазолидин-2-онов, содержащие остаток пиридинтионного фрагмента в положении 4. Установлено, что эти соединения существуют в растворе ДМСО-d₆ в виде смеси двух таутомерных форм: для продуктов, полученных на основе N-замещенных мочевины, преобладает имидазолидиновая форма, тогда как в случае мочевины имидазолидиновая и имидазолиновая формы присутствуют в соотношении 1:1.

Похідні імідазолу входять до складу біологічно важливих систем (ДНК, РНК, білків). Імідазолний гетероцикл є складовою багатьох лікарських препаратів різноманітної дії: аналгетиків [1-3], кардіоваскулярних [4], антивірусних, антимікробних [5-8] і протипухлинних засобів [9-11], антидепресантів [12]. Ряд похідних імідазолідин-2-ону проявляють локальну анестезуючу і антиаритмічну дію [13], виступають інгібіторами мускаринових рецепторів [14] і протеїнових кіназ [15, 16].

Раніше нами були розроблені зручні one-pot синтези 4,5-ди- і 1,4,5-тризаміщених імідазолін-2-онів на основі циклічних β-дикетонів (1,3-диметилбарбітурова кислота, циклогександіон-1,3, 4-гідроксикумарин), арилглюксалів і сечовин [17, 18]. Для вивчення і розширення синтетичного потенціалу знайденого підходу до функціоналізованих похідних імідазоліну та з'ясування впливу β-дикарбонільної компоненти на перебіг реакції ми дослідили продукти трикомпонентної

конденсації тіобарбітурової кислоти **1**, гідратів арилглюксалів **2a-h** і сечовин **3a-f**. Взаємодія вихідних компонент здійснювалась шляхом кип'ятіння еквімолярних кількостей реагентів в етанолі з каталітичними домішками АсОН протягом 30-40 хв до початку випадіння осаду. Синтезовані продукти **4a-s** виявилися високоплавкими кристалічними сполуками білого кольору добре розчинними в полярних розчинниках.

Будову сполук **4a-s** встановлено з використанням спектральних методів і даних елементного аналізу. Так, у спектрах ЯМР ¹H продуктів **4a-j** виявляються мультиплети протонів ароматичних ядер глюксалевого і N-арилсечовинного фрагментів, синглет метинового протону при 6.85-7.04 м.ч., розширений синглет обмінного протону в області 12.30 м.ч., а також двопротонний синглет NH протонів піримідинтіонного циклу в області більш сильного поля, тоді як у випадку сполук **4i-n** на спектрограмах спостерігаються два синглетні сиг-



2a-h: Ar = Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-OMeC₆H₄ (c), 4-FC₆H₄ (d), 4-ClC₆H₄ (e), 4-BrC₆H₄ (f), 4-IC₆H₄ (g), 4-NO₂C₆H₄ (h); 3a-f: R = Ph (a), 2-FC₆H₄ (b), (CH₂)₂OMe (c), Me (d), H (e), CH₃CO (f); 4a-h: R = Ph, Ar = Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-OMeC₆H₄ (c), 4-FC₆H₄ (d), 4-ClC₆H₄ (e), 4-BrC₆H₄ (f), 4-IC₆H₄ (g), 4-NO₂C₆H₄ (h); 4i,j: R = 2-FC₆H₄, Ar = Ph (i), 4-BrC₆H₄ (j); 4k,l: R = (CH₂)₂OMe, Ar = Ph (k), 4-BrC₆H₄ (l); 4m,n: R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄ (m), 4-ClC₆H₄ (n); 4o-s: R = H, Ar = Ph (o), 4-MeC₆H₄ (p), Ar = 4-FC₆H₄ (r), 4-BrC₆H₄ (s).

Схема

нали NH протонів залишку тіобарбітурової кислоти, а однопротонний синглет метинового протону зміщується в область більш сильного поля. Спектри ЯМР ¹³C свідчать про збереження всіх атомів карбону в кінцевій молекулі, а використання процедури ДЕРТ-135 дозволило встановити наявність третинного sp³ гібридного атома карбону близько 65-66 м.ч. і виключити із спектрів четвертинні атоми карбону. Отримані результати, а також дані елементного аналізу дозволили нам ідентифікувати сполуки **4a-n** як 1-арил(алкіл)-5-арилімідазолідин-2-они, що вміщують у положенні 4 залишок тіобарбітурової кислоти. Наявність арильного замісника саме в положенні 5 циклу підтверджена за допомогою ЯЕО, проведеного для імідазолідину **4n**. Насичення сигналу протонів N-метильної групи приводить до відклику на орто-протонах бромобенільного радикала, що свідчить про їх просторове зближення. Зазначимо, що хімічний зсув слабкого обмінного протона близько 12,3 м.ч. в сполуках **4a-n** практично не змінюється від характеру замісників у положеннях 1 чи 5 циклу, що ми пов'язуємо з існуванням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в цих молекулах.

Утворення імідазольного циклу в трикомпонентних конденсаціях за участю β-дикарбоніль-

них сполук, арилглюксалів та 1,3-бінуклеофільних реагентів було обговорено раніше і включає формування проміжного α-гідроксикетону **A** або продукту його дегідратації – фенациліденопохідного **B**. Такі похідні були описані нами раніше для 1,3-диметилбарбітурової кислоти [19]. Однак для тіобарбітурової кислоти більш характерним є утворення в слабкокислому або нейтральному середовищах біс-адуктів складу 2:1 [20]. Подальше нуклеофільне заміщення за участю найбільш нуклеофільного центру і конденсація ведуть до утворення імідазолонів типу **4** (таутомерна форма **C**). Трансформація в таутомерну форму **D** реалізується в результаті 1,5-сигматропного зсуву атома водню. Такий процес є термодинамічно вигідним, оскільки нова таутомерна форма вміщує фрагмент спряженої α,β-карбонільної сполуки і додатково стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком. Близька за будовою таутомерна форма була зафіксована нами в кристалічному стані (дані PCA) для імідазолідин-2-тіонів, одержаних у реакції монометилтіосечовини, гідратів арилглюксалів і 1,3-диметилбарбітурової кислоти, тоді як у розчинах ці сполуки існують практично повністю в імідазолін-2-тіольній формі [21] (схема).

Водночас на спектрограмах ЯМР ¹H продуктів **4a-n**, одержаних на основі N-заміщених сечо-

Таблиця

Хімічні зсуви NH протонів таутомерної форми **C** та співвідношення таутомерних форм **C** і **D**

Сполука	R	Ar	Сигнали протонів мінорної форми C сполук 4a-l			Відсотки таутомерних форм D:C (%)
			$\delta_{(NH)}$	$\delta_{(NHбарб.)}$	$\delta_{(NHбарб)}$	
4a	Ph	Ph	10.12	11.58	11.89	95:5
4b	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	10.07	11.57	11.90	95:5
4c	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	10.13	11.58	11.90	95:5
4d	Ph	4-F-C ₆ H ₄	10.02	11.20	11.97	90:10
4e	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	10.21	11.60	11.98	90:10
4f	Ph	4-Br-C ₆ H ₄	10.18	11.59	12.00	95:5
4g	Ph	4-I-C ₆ H ₄	10.16	11.60	11.97	90:10
4h	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	10.42	11.41	11.98	75:25
4i	2-F-C ₆ H ₄	Ph	10.07	11.62	11.95	70:30
4j	2-F-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	10.10	11.58	11.97	65:35
4k	(CH ₂) ₂ OMe	Ph	9.90	11.55	11.92	90:10
4l	(CH ₂) ₂ OMe	4-Br-C ₆ H ₄	9.92	11.60	11.90	90:10

вин, проявляються також додаткові сигнали обмінних протонів в області слабого поля, що свідчить про наявність у розчинах DMSO-d₆ і мінорної таутомерної форми **C**. Їх інтегрування дозволило оцінити відсоток цієї форми. Як видно з даних табл., в більшості випадків вміст таутомерної форми **C** складає 5-10%. Однак, наявність сильних електроакцепторних груп в арильному або амідному фрагментах молекули суттєво підвищує її відсоток (сполуки **4h-j**). Так, о-фторофенільний радикал у сполуках **4i,j** сприяє кращому спряженню 5-арильної групи з π-системою молекули, що приводить до появи 30-35% мінорного таутомера в розчині. Цікаво, що для продуктів **4m,n**, синтезованих за участю монометилсечовини, в розчинах присутня виключно імідазолідинова форма **D**.

Використання в одnoreакторному трикомпонентному синтезі сечовини або ацетилсечовини **3f** (синтез сполук **4r-s**) приводить до продуктів **4o-s**, які існують у розчині DMSO-d₆ як суміш двох таутомерних форм **C** і **D** у співвідношенні 1:1. Таким чином, у випадку N-ацетилсечовини прослідковується процес деацільювання вихідного 1,3-бі-нуклеофілу. Так, у спектрах ЯМР ¹H сполук **4o-s** окрім сигналів протонів, характерних для таутомерної форми **D**, наявні однопротонні синглети протонів в області 9.70-9.87 і 10.35-10.51 м.ч., які віднесені до NH груп форми **C**. Таке віднесення пояснюється більшим впливом електронного характеру замісника в арильному радикалі на хімічні зсуви сигналів протонів іміногруп циклу [18], причому якраз сигнал N³H протону виявляється найбільш чутливим (порівняй сполуки **4o** і **4r**). Сигнал протону гідроксильної групи таутомерної форми **C** не виявляється в спектрі вна-

слідок швидкого обміну з водою, присутньою в дейтеророзчиннику. Таке явище є характерним для синтезованих раніше тіазолів [22] і імідазолів, одержаних аналогічно з використанням 4-гідроксикумарину [17] або димедону [18], гідратів арилглюксалів і сечовин.

Зазначимо, що в конденсаціях за участю димедону або 4-гідроксикумарину, гідратів арилглюксалів і сечовин були одержані виключно імідазол-2-они (таутомерна форма **C**), що зумовлено існуванням відповідних β-дикарбонільних сполук переважно в енольній формі.

Раніше нами було показано, що формування сполук типу **4** не може бути наслідком проміжного утворення гідантоїну – продукту взаємодії глюксалів з сечовинами [23], так як навіть при довготривалому кип'ятінні останнього з димедоном [18] або 1,3-диметилбарбітуровою кислотою [19] цільові продукти не були одержані.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H записані на приладі Varian VX-200 Mercury (200 МГц), спектри ЯМР ¹³C – на спектрометрі Bruker AM-400 (100 МГц) в розчинах DMSO-d₆, внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри виміряні на приладі Hewlett-Packard LC/MSD 1100 методом іонізації електронним ударом (потенціал іонізації – 70 еВ). Елементний аналіз виконано на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначені на столику Кофлера. Контроль за перебігом реакції і чистотою одержаних продуктів здійснювався за допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: толуол/етил-ацетат (1:1), CH₂Cl₂/i-PrOH (10:1), проявник – пари йоду.

Загальна методика синтезу похідних імідазолідин-2-онів (4a-s). Еквімолярну суміш (по 1 ммоль)

кислоти **1**, гідрату арилглюксалу **2a-h** і сечовини **3a-f** в 10 мл етанолу витримували при температурі кипіння впродовж 30-40 хв. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, послідовно промивали 20 мл води і 5 мл етанолу, відфільтровували та сушили.

5-(2-Оксо-1,5-дифенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4a). Вихід – 82%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.89 с (1H, C⁵H), 7.08-7.32 м (8H_{аром}), 7.46 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 11.98 с (2H, NH), 12.29 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 66.5 (C⁵), 91.8 (C⁵), 122.7, 125.3 (2C), 128.0, 128.4 (2C), 128.7 (2C), 131.5 (2C), 134.5, 135.0 (C_{аром}), 151.8 (C⁴), 159.3, 169.2, 169.9 (C=O), 177.3 (C=S). Знайдено, %: С 60.36; Н 3.68; N 14.75. C₁₉H₁₄N₄O₃S. Вираховано, %: С 60.31; Н 3.73; N 14.81.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-метилфеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4b). Вихід – 79%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.15 с (3H, CH₃), 6.86 с (1H, C⁵H), 7.06-7.11 м (3H_{аром}), 7.19 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.29 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.47 д (2H_{аром}, J 8.0), 11.98 с (2H, NH), 12.28 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.6 (CH₃), 66.2 (C⁵), 91.7 (C⁵), 122.5, 125.4 (2C), 128.2, 128.5 (2C), 128.8 (2C), 131.4 (2C), 135.0, 137.8 (C_{аром}), 151.7 (C⁴), 159.2, 163.0, 169.4 (C=O), 177.3 (C=S). Знайдено, %: С 61.36; Н 4.18; N 14.35. C₂₀H₁₆N₄O₃S. Вираховано, %: С 61.21; Н 4.11; N 14.28.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-метоксифеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4c). Вихід – 69%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.63 с (3H, OCH₃), 6.75 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 6.85 с (1H, C⁵H), 7.06-7.11 м (1H_{аром}), 7.22-7.33 м (4H_{аром}), 7.48 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 11.99 с (2H, NH), 12.29 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 57.2 (OCH₃), 66.0 (C⁵), 91.6 (C⁵), 122.5, 125.4 (2C), 128.4, 128.9 (2C), 129.1 (2C), 131.6 (2C), 135.1, 138.0 (C_{аром}), 151.4 (C⁴), 159.1, 163.0, 169.0 (C=O), 177.2 (C=S). Знайдено, %: С 58.92; Н 4.03; N 13.80. C₂₀H₁₆N₄O₄S. Вираховано, %: С 58.81; Н 3.95; N 13.72.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-фторофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4d). Вихід – 88%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.90 с (1H, C⁵H), 7.03 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.06-7.11 м (1H_{аром}), 7.26-7.36 м (4H_{аром}), 7.44 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 11.97 с (2H, NH), 12.28 с (1H, N³H). Знайдено, %: С 57.53; Н 3.29; N 4.11. C₁₉H₁₃FN₄O₃S. Вираховано, %: С 57.57; Н 3.31; N 14.13.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-хлорофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4e). Вихід – 65%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.90 с (1H, C⁵H), 7.09 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.24-7.37 м (6H_{аром}), 7.47 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 12.02 с (2H, NH), 12.32 с (1H, N³H). Знайдено, %: С 55.32; Н 3.23; N 13.64. C₁₉H₁₃ClN₄O₃S. Вираховано, %: С 55.28; Н 3.17; N 13.57.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-бромофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4f). Вихід – 87%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.85 с (1H, C⁵H), 7.11 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.22-7.30 м (4H_{аром}), 7.40 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.46 д (2H_{аром}, J 8.0), 12.00 с (2H, NH), 12.30 с (1H, N³H). Знайдено, %: С 49.87; Н 2.83; N 12.21. C₁₉H₁₃BrN₄O₃S. Вираховано, %: С 49.90; Н 2.87; N 12.25.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-йодофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4g). Вихід – 85%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.88 с (1H, C⁵H), 7.10-7.15 м (3H_{аром}), 7.26-7.33 м (2H_{аром}), 7.46 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, J 7.9), 11.98 с (2H, NH), 12.28 с (1H, N³H). Знайдено, %: С 45.27; Н 2.63; N 11.21. C₁₉H₁₃IN₄O₃S. Вираховано, %: С 45.25; Н 2.60; N 11.11.

5-(2-Оксо-1-феніл-5-(4-нітрофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4h). Вихід – 80%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.04 с (1H, C⁵H), 7.26-7.34 м (3H_{аром}), 7.48 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.62 д (2H_{аром}, J 8.0), 8.04 д (2H_{аром}, J 8.0), 12.03 с (2H, NH), 12.34 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 65.7 (C⁵), 92.7 (C⁵), 123.2 (2C), 126.7 (2C), 129.0, 130.2 (2C), 134.5 (2C), 141.1, 147.1, 149.4 (C_{аром}), 151.8 (C⁴), 161.3, 163.0, 167.6 (C=O), 177.4 (C=S). Мас-спектр, *m/z* (I, %): 432 (M⁺, 100). Знайдено, %: С 53.87; Н 3.03; N 16.51. C₁₉H₁₃N₅O₅S. Вираховано, %: С 53.90; Н 3.09; N 16.54.

5-(2-Оксо-1-(2-фторофеніл)-5-фенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4i). Вихід – 88%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.67 с (1H, C⁵H), 7.17-7.27 м (6H_{аром}), 7.26-7.33 м (2H_{аром}), 7.44 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 11.97 с (1H, NH), 12.07 с (1H, NH), 12.32 с (1H, N³H). Мас-спектр: *m/z* (I, %): 396 (M⁺, 100). Знайдено, %: С 57.53; Н 3.38; N 14.06. C₁₉H₁₃FN₄O₃S. Вираховано, %: С 57.57; Н 3.31; N 14.13.

5-(2-Оксо-1-(2-фторофеніл)-5-(4-бромофенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4j). Вихід – 83%. Т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.66 с (1H, C⁵H), 6.83-6.87 м (1H_{аром}), 7.14 д (2H_{аром}, J 8.2), 7.16-7.28 м (2H_{аром}), 7.40 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.48 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 11.98 с (1H, NH), 12.04 с (1H, NH), 12.35 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 66.0 (C⁵), 91.7 (C⁵), 117.0, 121.8, 122.5, 125.6, 130.0, 130.5 (2C), 132.0, 132.3 (2C), 137.8, 160.4 (C_{аром}), 151.3 (C⁴), 159.2, 162.9, 170.2 (C=O), 177.2 (C=S). Мас-спектр, *m/z* (I, %): 474 (M⁺, 100), 476 (98). Знайдено, %: С 48.13; Н 2.38; N 14.06. C₁₉H₁₃FBrN₄O₃S. Вираховано, %: С 48.01; Н 2.54; N 11.79.

5-(2-Оксо-1-(2-метоксиетил)-5-фенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4k). Вихід – 83%. Т. пл. – 244-246°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.74 дд (2H, CH₂), 3.28 с (3H, OCH₃), 3.54 дд (2H, CH₂), 6.21 с (1H, C⁵H), 7.28-7.32 м (5H_{аром}), 11.71 с (1H, NH), 11.85 с (1H,

NH), 12.09 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 39.4 (CH₂), 58.0 (OCH₃), 66.1 (C⁵), 69.4 (CH₂), 91.8 (C⁵), 128.5, 128.9 (2C), 130.3 (2C), 134.6 (C_{аром}), 153.1 (C⁴), 159.3, 162.9, 170.0 (C=O), 177.3 (C=S). Знайдено, %: C 53.35; H 4.50; N 15.51. C₁₆H₁₆N₄O₄S. Вираховано, %: C 52.32; H 4.47; N 15.55.

5-(2-Оксо-1-(2-метоксietил)-5-(4-бромофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4l). Вихід – 80%. Т. пл. – 264°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.70 дд (2H, CH₂), 3.17 с (3H, OCH₃), 3.52 дд (2H, CH₂), 6.18 с (1H, C⁵H), 7.21 д (2H_{аром}, J 8.0), 7.53 д (2H_{аром}, J 8.0), 11.77 с (1H, NH), 11.93 с (1H, NH), 12.24 с (1H, N³H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 39.4 (CH₂), 57.9 (OCH₃), 66.3 (C⁵), 69.4 (CH₂), 91.9 (C⁵), 122.0, 130.7 (2C), 132.1 (2C), 137.4 (C_{аром}), 153.2 (C⁴), 161.0, 163.0, 170.0 (C=O), 177.4 (C=S). Мас-спектр, m/z (I,%): 438 (M⁺, 100, 440 (98). Знайдено, %: C 43.73; H 3.50; N 12.71. C₁₆H₁₅BrN₄O₄S. Вираховано, %: C 43.75; H 3.44; N 12.75.

5-(1-Метил-2-оксо-5-(4-метилфеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4m). Вихід – 81%. Т. пл. – 232-234°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.25 с (3H, CH₃), 3.42 с (3H, N-CH₃), 6.22 с (1H, C⁵H), 7.15 д (2H_{аром}, J 8.0), 7.38 д (2H_{аром}, J 8.0), 11.70 с (1H, NH), 11.87 с (1H, NH), 12.21 с (1H, N³H). Знайдено, %: C 54.73; H 4.40; N 16.71. C₁₅H₁₄N₄O₃S. Вираховано, %: C 54.53; H 4.27; N 16.96.

5-(1-Метил-2-оксо-5-(4-хлорофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4n). Вихід – 79%. Т. пл. – 237-238°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.40 с (3H, N-CH₃), 6.25 с (1H, C⁵H), 7.20 д (2H_{аром}, J 7.8), 7.40 д (2H_{аром}, J 7.8), 11.68 с (1H, NH), 11.85 с (1H, NH), 12.20 с (1H, N³H). Знайдено, %: C 47.73; H 3.10; N 15.71. C₁₄H₁₁ClN₄O₃S. Вираховано, %: C 47.94; H 3.16; N 15.97.

5-(2-Оксо-5-фенілімідазолідин-4-іліден)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4o). Вихід – 70%, Т. пл. – 213-214°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.14–7.34 м (5H_{аром}), таутомерна форма С: 9.74 с (1H, N¹H), 10.35 с (1H, N³H), 11.57 с (1H, NH), 11.87 с (1H, NH); таутомерна форма Д: 6.16 с (1H,

C⁵H), 9.15 с (1H, N¹H), 11.99 с (2H, NH), 12.19 с (1H, N³H). Знайдено, %: C 51.73; H 3.20; N 18.71. C₁₃H₁₀N₄O₃S. Вираховано, %: C 51.65; H 3.33; N 18.53.

5-(2-Оксо-5-(4-метилфеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4p). Вихід – 72%, Т. пл. – 217-218°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.22 с (3H, CH₃), 7.05–7.21 м (4H_{аром}), таутомерна форма С: 9.70 с (1H, N¹H), 10.31 с (1H, N³H), 11.55 с (1H, NH), 11.86 с (1H, NH); таутомерна форма Д: 6.11 с (1H, C⁵H), 9.11 с (1H, N¹H), 11.96 с (2H, NH), 12.21 с (1H, N³H). Знайдено, %: C 53.13; H 3.70; N 17.61. C₁₄H₁₂N₄O₃S. Вираховано, %: C 53.16; H 3.82; N 17.71.

5-(2-Оксо-5-(4-фторофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4r). Вихід – 75%, Т. пл. – 218-219°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: таутомерна форма С: 7.10–7.25 м (4H_{аром}), 9.87 с (1H, N¹H), 10.51 с (1H, N³H), 11.56 с (1H, NH), 11.88 с (1H, NH); таутомерна форма Д: 7.23–7.35 м (4H_{аром}), 6.17 с (1H, C⁵H), 9.14 с (1H, N¹H), 11.98 с (2H, NH), 12.22 с (1H, N³H). Знайдено, %: C 48.63; H 2.70; N 17.61. C₁₃H₉FN₄O₃S. Вираховано, %: C 48.75; H 2.83; N 17.49.

5-(2-Оксо-5-(4-бромофеніл)імідазолідин-4-іліден)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон (4s). Вихід – 78%. Т. пл. – 225-226°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: таутомерна форма С: 7.26 д (2H_{аром}, J 7.8), 7.60 д (2H_{аром}, J 7.8), 9.81 с (1H, N¹H), 10.39 с (1H, N³H), 11.60 с (1H, NH), 11.90 с (1H, NH); таутомерна форма Д: 6.14 с (1H, C⁵H), 7.17 д (2H_{аром}, J 8.0), 7.44 д (2H_{аром}, J 8.0), 9.13 с (1H, N¹H), 11.95 с (2H, NH), 12.20 с (1H, N³H); Знайдено, %: C 40.63; H 2.70; N 14.61. C₁₃H₉BrN₄O₃S. Вираховано, %: C 40.96; H 2.83; N 14.70.

Висновки

Запропоновано новий одностадійний метод синтезу похідних 5-(2-оксо-5-арилімідазолідин-4-іліден)-2-тіодигідропіримідин-4,6-діону. Показано, що в розчинах DMSO-d₆ синтезовані сполуки існують як суміш імідазолідинової та імідазонової таутомерних форм.

Література

1. Bellina F., Causeruccio S., Rossi R. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, №22. – P. 4571-4624.
2. Sharma D., Narasimhan B., Kumar P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, №6. – P. 2347-2353.
3. Puratchikodya A., Doble M. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1083-1090.
4. Malhotra V., Pathak S.R., Nath R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, №3. – P. 936-939.
5. Gupta P., Hameed S., Jain R. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39. – P. 895-814.
6. Sharma S.D., Hazarika P., Konwar D. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, №14. – P. 2216-2220.
7. Khalafi-Nezhad A., Soltani M.N., Hakimelahi G.H., Mokhtari B. // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, №52. – P. 10341-10344.
8. Robert J.H., Sabourina C., Alvarez N. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38. – P. 711-718.
9. Özkay Y., Iskar I., Incesu Z., Akalin G. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1-9.
10. Refaat H.M. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 2949-2956.

11. Congiu C., Cocco M.T., Onnis V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, №3. – P. 989-993.
12. Hadizadeh F., Hosseinzadeh H., Motamed-Shariaty V. et al. // *Iran. J. Pharm. Res.* – 2008. – Vol. 7, №1. – P. 29-33.
13. Librowski T., Filipex B., Czamecki R. // *Act. Pol. Pharm.* – 2000. – Vol. 57, №5. – P. 391-396.
14. Peretto I., Fortani R., Fossati G. et al. // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, №7. – P. 1693-1697.
15. Jablonowski A.J., Ly K.S., Bogenstaetter M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, №3. – P. 903-907.
16. Laufer S., Hauser D., Stegmiller T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, №22. – P. 6671-6675.
17. Kolos N.N., Gozalishvili L.L., Sivokon E.N., Knyazeva I.V. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, №1. – P. 119-125.
18. Замігайло Л.Л., Колос Н.М. // *Вісник ХНУ ім. В.Н.Каразіна.* – 2008. – №820. – Вип. 16 (39). – С. 241-245.
19. Gozalishvili L.L., Beryozkina T.V. et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64. – P. 8759-8765.
20. Moskvina A.V., Polcovnikova I.I., Ivin B.A. // *Russ. J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 68. – P. 801-805.
21. Колос Н.Н., Замігайло Л.Л., Чечина Н.В. и др. // *ХГС.* – 2012. – №12. – С. 1461-1467.
22. Колос Н.Н., Замігайло Л., Мусатов В.И. // *ХГС.* – 2009. – №8. – С. 1220-1226.
23. Fisher H.J., Ekeley J.B., Ronzio A.R. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1942. – Vol. 64. – P. 1434-1436.

Надійшла до редакції 02.04.2013 р.