

# СИНТЕЗ 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ГЛИОКСАЛЯ С МОНОАЛКИЛМОЧЕВИНАМИ

С.Г. Ильясов<sup>1</sup>, М.В. Чикина<sup>1</sup>, Т.Г. Толстикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии наук Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН

<sup>2</sup>Новосибирский Институт органической химии Сибирского отделения РАН

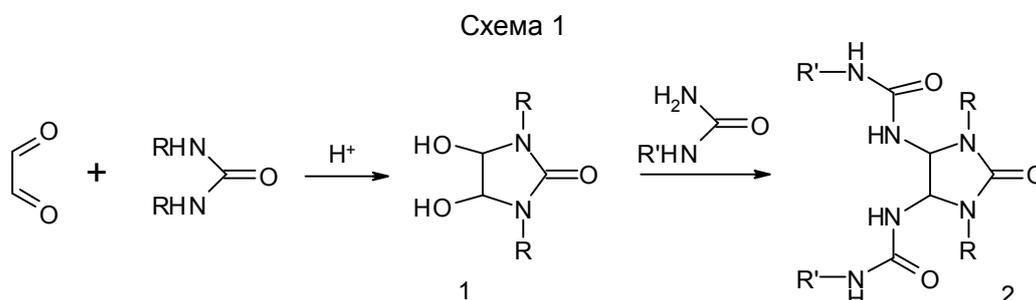
В работе представлены результаты экспериментальных исследований по конденсации несимметрично замещенных мочевины с глиоксалем, а также изучена противоязвенная активность производных имидазолидин-2-онов.

Ключевые слова: 4,5-диоктилуреидо-1-октилимидазолидин-2-он, 4,5-динонил-уреидо-1-нонилимидазолидин-2-он, гликольурилы, противоязвенная активность

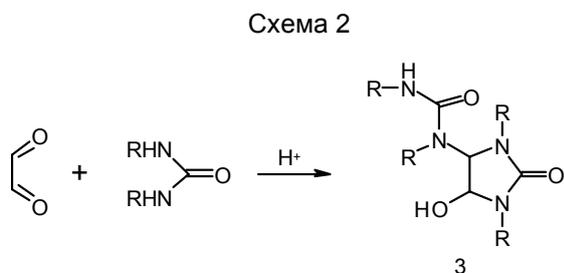
## ВВЕДЕНИЕ

Продукты взаимодействия алкил-, арил-, ацилмочевины с глиоксалем представляют собой промежуточные вещества в синтезе высокоэнергетических соединений, а также новый перспективный класс веществ с психологической и кардиотропной активностью [1], в том числе и имидазолидоны.

4,5-Дизамещенные алкилпроизводные имидазолидин-2-онов **2** получают двухступенчатым методом: на первой стадии образуется 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он **1** взаимодействием глиоксаля с алкилмочевиной, на второй –  $\alpha$ -уреидоалкилирование **1** [2]. Реакция протекает при температуре 70 - 90 °С в воде или водном изопропанол (pH 1) в течение 1 – 1,5 часов по следующей схеме 1:



Продукт неполной циклоконденсации глиоксаля с симметрично алкилзамещенными мочевиной, 4-алкилуридо-5-гидроксиимидазолидин-2-он **3** (схема 2) описан в литературе [3].



Синтез 4,5-диалкилуридоимидазолидин-2-она **2** в одну стадию из глиоксаля и алкилмочевины в литературе не описан.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию ИК-спектров проводили на фурье-спектрометре «ФТ-801» с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker AM-400». Химические сдвиги ЯМР <sup>13</sup>C измеряли относительно растворителя ДМСО-d<sub>6</sub>.

Элементный состав определяли на элементном С, Н, N, O анализаторе «FlashEA™ 1112».

**N-нитромочевина.** Получали по методике [4]. Физические константы полученного продукта соответствуют литературным данным.

**N-октилмочевина (4).** В трехгорлую колбу помещали 75 мл дистиллированной воды, 20 г (0,19 моль) нитромочевины, затем

при перемешивании и температуре не выше 40 °С дозировали 24,63 г (0,19 моль) октиламина. Давали выдержку 3 часа при перемешивании и температуре 40 – 50 °С. По окончании выдержки реакционную массу охлаждали до 20 °С, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовали из воды. Выход 32,37 г (96 %),  $T_{пл} = 84-86$  °С. ИК-спектр,  $см^{-1}$ : 3389, 1601 ( $NH_2$ ); 3212, 1535 (NH); 2952 ( $CH_3$ ); 2927, 2850 ( $CH_2$ ); 1656 (C=O)

**N-нонилмочевина (5).** Получали способом аналогичным вышеописанному. Выход 94 %,  $T_{пл} = 101-103$  °С. ИК-спектр,  $см^{-1}$ : 3393, 1608 ( $NH_2$ ); 3228, 1536 (NH); 2957 ( $CH_3$ ); 2921, 2850 ( $CH_2$ ); 1657 (C=O)

**4,5-Диалкилуреидо-1-алкилимидазолидин-2-оны (6, 7).** В трехгорлую колбу помещали ацетонитрил, октил- или нонилмочевину, серную кислоту (в каталитических количествах) и при перемешивании и температуре 20 – 25 °С дозировали 40 %-ный водный глиоксаль. По окончании дозировки давали выдержку 5 часов при перемешивании и температуре дозировки, затем выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из спирта. Выход соединения **6** – 49 %, **7** – 56 %.

В таблице 1 представлены данные ИК – спектроскопии соединений **6, 7**.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании взаимодействия глиоксаля с мочевиной в среде ацетонитрила

нами были получены соответствующие имидазолидоны без выделения **1**.

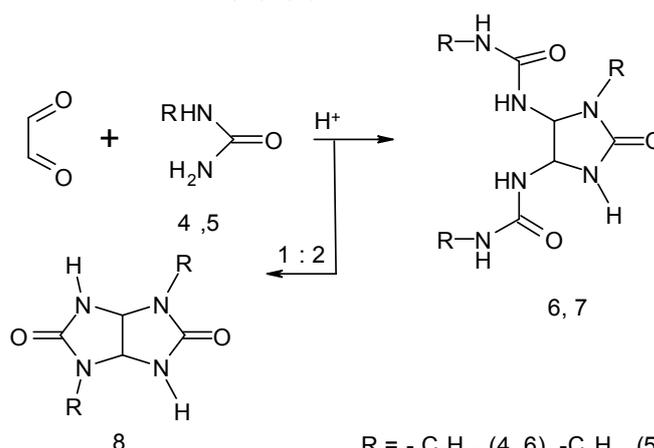
Так, взаимодействием октилмочевины с 40 % водным глиоксалем в среде ацетонитрила, с каталитическим добавлением минеральных кислот, при температуре 20-25 °С и при мольных соотношениях 3 : 1 и 4 : 1 образуется 4,5-диоктилуреидо-1-октилимидазолидин-2-он **6** (схема 3). При мольном соотношении 3 : 1 образцы представляют собой густую смолообразную массу, в то время как при 4 : 1 – это кристаллический продукт. В аналогичных условиях с нонилмочевинной образуется продукт **7**, а с фенилмочевинной, ацетил- и бутилмочевинной продукты конденсации выделить не удалось. Полученные соединения идентифицированы ЯМР – спектроскопией.

Если использовать в качестве растворителя воду и повысить температуру реакции до 90 °С, то октил-, нонил-, фенил-, ацетил- и бутилмочевина с глиоксалем образует соответствующие гликольурилы **8**.

Таблица 1  
Спектральные характеристики соединений **6, 7**

№	ИК-спектр, $см^{-1}$	
	C=O	NH
<b>6</b>	1716,5	3304,2
	1642,6	1567,0
<b>7</b>	1719,9	3304,5
	1643,3	1566,0

Схема 3



R = -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (4, 6), -C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> (5, 7)

Было замечено, что при кипячении соединения **6** или **7** в растворителе без добавления катализатора (кислоты) образуется диоктил- или динонилгликольурил, на основании чего нами было сделано предположение о химизме данной реакции (схема 4).

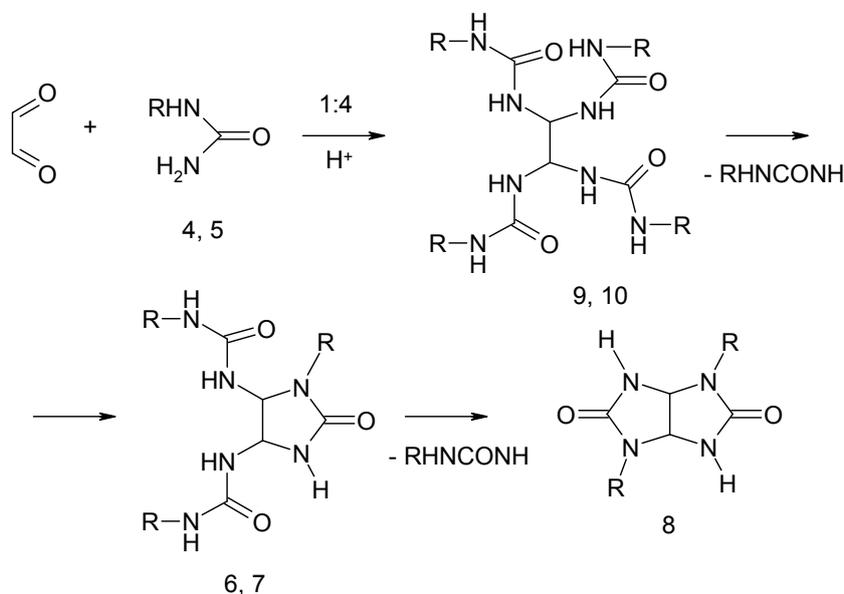
В литературе [1] описаны два основных пути образования гликольурилов. В результате взаимодействия глиоксаля с двумя молекулами мочевины реакция протекает: 1) через промежуточное образование 1-алкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он; 2) через 1,2-дигидрокси-1,2-диалкилуридоэтан. В обоих

## СИНТЕЗ 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИ-ДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ГЛИОКСАЛЯ С МОНОАЛКИЛМОЧЕВИНАМИ

случаях происходит последовательное присоединение молекул мочевины к глиоксалу. Мы предполагаем, что при мольном соотношении 1 : 4 образуются структуры **9**, **10** и

идет последовательный отрыв мочевиновых фрагментов, приводящий к образованию гликольурилов.

Схема 4



Так, при взаимодействии глиоксали с алкилмочевинной (**4**, **5**) в мольном соотношении реагентов 1:4 образуется 1,1,2,2-тетра-кис(алкилуридо)этан (**9**, **10**), затем путем отщепления одного мочевинового фрагмента происходит циклизация с образованием 4,5-диалкилуридо-1-алкил-имидазолидин-2-она (**6**, **7**), который далее зацикловывается до гликольуриловой структуры **8**.

Производные гликольурилов являются биологически активными веществами [5].

Полученные нами соединения по расчетным данным программы «PASS» обладают биологической активностью, могут использоваться как неопийные анальгетики (0,587...0,042), противовоспалительные препараты (0,673...0,022) и иммуномодуляторы (0,608...0,208), а также могут проявлять лекарственный эффект при лечении кожных заболеваний (0,518...0,054).

Была изучена противовоспалительная активность соединений **6**, **7** на крысах линии Вистар массой 180-220 г на модели индометацинового поражения слизистой оболочки желудка (таблица 2).

Индометацин вводили в дозе 20 мг/кг однократно внутривентриально натощак крысам и через час изучаемые агенты в дозе 50 мг/кг аналогичным способом. Через сутки животным проводили эвтаназию и подсчитывали в желудках количество образовавшихся

язв, ИП (индекс Паулса), ПА (противоязвенная активность). Исследуемое соединение считается эффективным, если ПА составляет 2 и более единиц. ИП = АВ/100, где А - среднее количество язв на одно животное; В - количество животных с язвами в группе.

Таблица 2  
Противоязвенная активность 4,5-диоктилуреидо-1-октилимидазолидин-2-она (**6**) и 4,5-динонил-уреидо-1-нонилимидазолидин-2-она (**7**)

Показатели	Контроль Индометацин 20 мг/кг	<b>6</b> , 50 мг/кг	<b>7</b> , 50 мг/кг
Количество язв в группе	53	52	37
ИП	0,44	0,5	0,4
ПА	-	0,88	1,1

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были получены 4,5-диоктилуреидо-1-октилимидазолидин-2-он (**6**) и 4,5-динонил-уреидо-1-нонилимидазолидин-2-он (**7**) без выделения промежуточных соединений **1**.

Показано, что соединение **7** проявляет незначительную противовоспалительную актив-

ность, защищая от повреждения слизистой желудка, вызванное нестероидным противовоспалительным препаратом индометацином, на 31 %. Соединение **6** активности не проявило.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Максарева Е.Ю. и др. // Изв. АН. Сер. хим. – 2005. - № 3. – С. 680.

2. Кравченко А.Н., Газилова Г.А., Сигачев А.С. и др. // Изв. АН. Сер. хим. – 2007. - № 1. – С. 140.  
3. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Вострецов С.Н. // Успехи химии. – 1998. – № 67 С. 333.  
4. Лобанова А.А., Сатаев Р.Р., Попов Н.И., Ильясов С.Г. // ЖОргХ. – 2000. – Т. 36, вып. 2. – С. 188.  
5. Хлебников А.И., Бакибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31. – № 6. – С. 44.

## АЛКИЛИРОВАНИЕ 4-НИТРО-1,2,3-ТРИАЗОЛА ВТОР-БУТИЛОВЫМ СПИРТОМ

Г.Т. Суханов, Ю.В. Филиппова, А.Г. Суханова

Учреждение Российской академии наук Институт проблем химико-энергетических технологий  
Сибирского отделения РАН

*Впервые показано, что алкилирование 4-нитро-1,2,3-триазола втор-бутиловым спиртом в концентрированной серной кислоте приводит к образованию смеси изомерных N-втор-бутил-4-нитро-1,2,3-триазолов с преимущественным содержанием в смеси N<sub>2</sub>-изомера. Зафиксирована значительная доля продукта замещения по атому азота N<sub>3</sub>. Молярное соотношение N<sub>(1)</sub>-, N<sub>(2)</sub>- и N<sub>(3)</sub>-изомеров по данным ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии составляет 3,0 : 67,4 : 29,6.*

*Ключевые слова:* 4-нитро-1,2,3-триазол; втор-бутиловый спирт; алкилирование; изомерные N-втор-бутил-4-нитро-1,2,3-триазолы

#### ВВЕДЕНИЕ

Алкилирование втор-бутиловым спиртом в средах с высокой кислотностью изучено на примере 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов (ЗНР). Показано, что при взаимодействии 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов с втор-бутиловым спиртом происходит преимущественное образование 2-втор-бутил-3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов [1]. Сведения по алкилированию 4-нитро-1,2,3-триазола (ВЗН) в средах с повышенной кислотностью в литературе отсутствуют.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При алкилировании ВЗН втор-бутиловым спиртом в качестве реакционной среды, также как и в случае алкилирования ЗНР, использовалась концентрированная серная кислота, обеспечивающая образование из втор- и третичных спиртов устойчивых карбкатионов, полное протонирование нитротриазольных гетероциклов по наиболее основным атомам азота N<sub>4</sub> (для ЗНР) и N<sub>3</sub> (для

ВЗН) с соответствующим образованием 1Н,4Н-3-нитро-5-R-1,2,4- и 1Н,3Н-4-нитро-1,2,3- триазолиевых солей [1-3]. Таким образом, свободным для атаки образующимся карбкатионом остается положение N<sub>2</sub>-гетероцикла как ЗНР, так и ВЗН, что подтверждено экспериментальными данными процессов алкилирования ЗНР и ВЗН изо- и n-пропиловыми спиртами, а также ЗНР втор-бутиловым спиртом. Продуктом реакции в начальный период реакции является только 2-замещенный алкилнитротриазол. Кроме того, в продуктах реакции для обоих нитротриазолов зафиксировано образование изомерных N-алкилнитротриазолов, что связано с процессами изомеризации N<sub>2</sub>-алкилнитротриазолов в N<sub>1</sub>-изомеры в средах с высокой кислотностью [1-3].

При взаимодействии 4-нитро-1,2,3-триазола с втор-бутиловым спиртом в среде концентрированной серной кислоты происходит образование смеси N-втор-бутил-4-нитро-1,2,3-триазолов по всем трем атомам азота N<sub>(1)</sub>, N<sub>(2)</sub> и N<sub>(3)</sub> триазольного цикла: