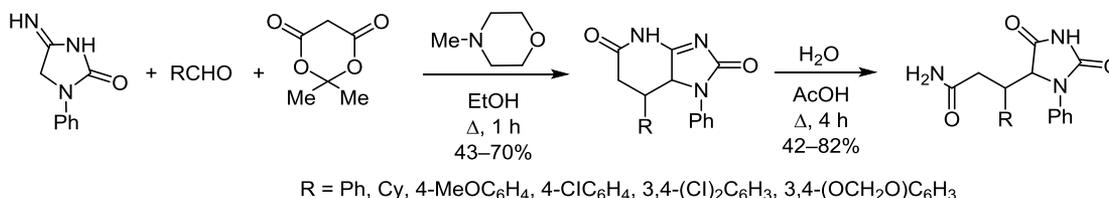


## Трехкомпонентная конденсация 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума: синтез имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов и 5-замещенных 1-фенилгидантоинов

Константин С. Крылов<sup>1</sup>, Андрей Н. Комогорцев<sup>1\*</sup>, Борис В. Личицкий<sup>1</sup>,  
Артем Н. Фахрутдинов<sup>1</sup>, Аркадий А. Дудинов<sup>1</sup>, Михаил М. Краюшкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: dna5@mail.ru

Поступило 28.03.2019  
Принято после доработки 4.07.2019



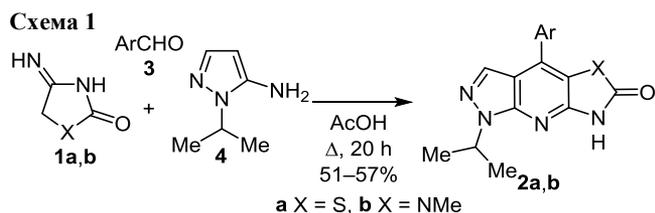
Разработан удобный метод синтеза неизвестных ранее имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов, основанный на трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума. Показана возможность получения 5-замещенных 1-фенилгидантоинов на основе кислотного гидролиза имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов.

**Ключевые слова:** альдегиды, имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионы, 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-он, 5-замещенные 1-фенилгидантоины, кислота Мельдрума, трехкомпонентная конденсация.

Производные гидантоинов (имидазолидин-2,4-дионов) обладают широким спектром биологической активности и являются важными структурными фрагментами многих природных соединений и лекарственных препаратов. Соединения этого класса могут быть использованы в качестве противоопухолевых,<sup>1</sup> противосудорожных,<sup>2</sup> антиаритмических<sup>3</sup> и антибактериальных агентов.<sup>4</sup> Также производные гидантоинов играют ключевую роль в лечении эпилепсии. Так, 5,5-дифенилгидантоин (фенитоин)<sup>5</sup> обладает противосудорожным свойством без выраженного снотворного эффекта. Его ближайший аналог этотоин<sup>6</sup> обладает противоэпилептическим эффектом, не воздействуя на центральную нервную систему. В медицине наиболее широкое применение нашел дантролен, который активно используется при лечении злокачественной гипертермии и злокачественного нейролептического синдрома.<sup>7–11</sup> В связи с этим актуальной задачей является поиск новых методов синтеза гетероциклических систем, содержащих гидантоиновый фрагмент.

Следует отметить, что наиболее близкими структурными аналогами гидантоинов являются 4-иминопроизводные, которые также демонстрируют разнообразную биологическую активность.<sup>12–14</sup> При этом рассматриваемые имины обладают более высокой реакционной способностью, что открывает широкие перспективы для модификации имидазолидинового цикла. Ранее нами была показана возможность использования 4-имино-1-арилимидазолидин-2-онов для синтеза широкого круга замещенных имидазолидин-2,4-дионов.<sup>15–17</sup> Эффективным способом модификации имидазолидинового цикла является подход, основанный на использовании многокомпонентных реакций, который позволяет получить широкий круг продуктов, минуя сложную последовательность многостадийных синтезов.<sup>18,19</sup> Ранее мы сообщали об использовании производных 4-иминоазолидин-2-онов **1** в многокомпонентных реакциях.<sup>20</sup> В результате проведенных исследований был предложен удобный метод синтеза конденсированных гетероциклических систем **2**

на основе трехкомпонентной конденсации 4-иминоазолидин-2-онов **1**, ароматических альдегидов **3** и аминокпиразола **4** (схема 1).



Исследуемые нами 4-иминоазолидин-2-оны **1** можно рассматривать в качестве таутомеров енаминов. Так, общий метод синтеза конденсированных гетероциклических систем **5**,<sup>21–23</sup> содержащих дигидропиридин-2-оновый фрагмент, был разработан на основе конденсации лабильных гетероциклических енаминов **6** с различными ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума (**7**) (схема 2).

Целью настоящего исследования является разработка общего метода синтеза замещенных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **9a–f** и 1-фенилгидантоинов **10a–f** на основе трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она (**8**) с альдегидами **3a–f** и кислотой Мельдрума (**7**) (схема 3).

Мы установили, что взаимодействие 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она (**8**) с альдегидами **3a–f** и кислотой Мельдрума (**7**) в EtOH в присутствии *N*-метилморфолина, используемого в качестве основания, позволяет получить продукты **9a–f**. Последующий кислотный гидролиз имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **9a–f** приводит к образованию целевых 5-замещенных гидантоинов **10a–f**.

Таким образом, синтез гидантоинов **10a–f** осуществляется в две стадии. Так, на первой стадии процесса

происходит образование аддуктов **11a–f**, внутримолекулярная циклизация которых приводит к замещенным имидазопиридин-2,5-дионам **9a–f**. На заключительном этапе процесса под действием уксусной кислоты протекает гидролиз дигидропиридинового цикла, в результате которого образуются гидантоины **10a–f**. Следует отметить, что склонность к кислотному гидролизу является отличительной особенностью имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов **9a–f** по сравнению с конденсированными дигидропиридин-2-онами **5**.<sup>21,22</sup>

Синтезированные имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионы **9a–f** и 5-замещенные гидантоины **10a–f** являются твердыми веществами, которые существуют в виде неразделимой смеси диастереомеров. Структуры соединений **9**, **10 a–f** подтверждены методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **9a–f** наблюдаются характерные сигналы метиленовых протонов в области 2.12–3.41 м. д., а также сигналы метиновых протонов дигидропиридинового цикла в области 2.97–4.05 м. д. и имидазолидинового цикла в области 5.27–5.79 м. д. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H замещенных гидантоинов **10a–f** 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 разработан удобный метод синтеза замещенных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов на основе трехкомпонентной конденсации 4-имино-1-фенилимидазолидин-2-она с альдегидами и кислотой Мельдрума. Показана возможность превращения имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов в замещенные 1-фенилгидантоины под действием уксусной кислоты.

Схема 2

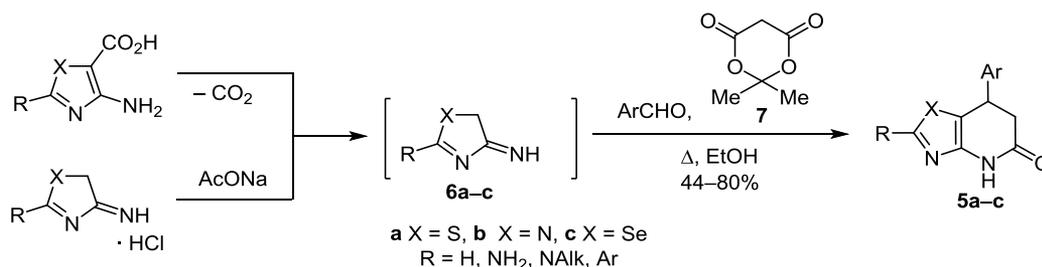
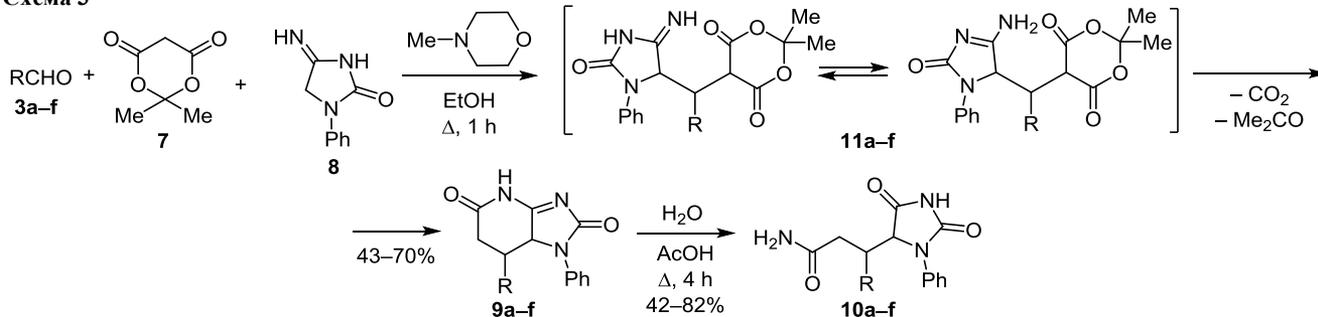


Схема 3



a R = Ph, b R = Cy, c R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, e R = 3,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, f R = 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

## Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha-T в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометрах Bruker Avance II 300 (300 МГц, соединения **9a,b,f**), Bruker Avance DRX-500 (500 МГц, соединения **9d,e**, **10a,b,d**) и Bruker Avance II 600 (600 МГц, соединения **9c**, **10c,e,f**). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометрах Bruker Avance II 300 (75 МГц, соединения **9a,b,f**, **10d**), Bruker Avance DRX-500 (125 МГц, соединения **9d,e**, **10a,b**) и Bruker Avance II 600 (150 МГц, соединения **9c**, **10c,e,f**). Растворитель DMSO- $d_6$ , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF с ионизацией электрораспылением. Температуры плавления определены на столике Кофлера.

4-Имино-1-фенилимидазолидин-2-он **8** получен по литературному методу.<sup>24</sup>

**Получение имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дионов 9a–f** (общая методика). Смесь 0.53 г (3 ммоль) иминоазолидинона **8**, 0.86 г (6 ммоль) кислоты Мельдрума (**7**), 0.61 г (6 ммоль) *N*-метилморфолина и 6 ммоль соответствующего альдегида **3a–f** в 8 мл EtOH кипятят в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре EtOH.

**1,7-Дифенил-7,7а-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион (9a)**. Выход 390 мг (43%), белый порошок, т. пл. 278–281 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450 (NH), 3061, 2976 (CH), 2830 (CH), 1739 (C=O), 1644 (C=O), 1501, 1434, 1370, 1289, 1183, 1142, 915, 902, 722 ( $\text{CH}_2$ ), 751, 697, 688. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.68 (0.4H, д, д, *J* = 17.6, *J* = 4.4,  $\text{CH}_2$ ); 2.91 (0.6H, д, *J* = 18.3,  $\text{CH}_2$ ); 3.15 (0.4H, д, д, *J* = 17.5, *J* = 12.8,  $\text{CH}_2$ ); 3.37–3.48 (1H, м,  $\text{CH}_2$ , CH); 4.02 (0.6H, т, *J* = 5.3, CH); 5.60 (0.4H, д, *J* = 12.0, CH); 5.76 (0.6H, д, *J* = 6.0, CH); 6.64–6.67 (1.2H, м, H Ph); 6.86–6.88 (1.2H, м, H Ph); 6.92–6.98 (1.8H, м, H Ph); 7.11–7.13 (0.8H, м, H Ph); 7.17–7.22 (2.8H, м, H Ph); 7.44–7.49 (1.6H, м, H Ph); 7.58 (0.6H, д, *J* = 7.9, H Ph); 12.12 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.7; 37.4; 38.1; 43.4; 61.1; 63.6; 120.3; 124.3; 125.2; 127.5; 127.7; 128.1; 128.3 (2C); 128.9; 129.6; 136.3; 137.3; 137.6; 138.2; 161.4; 166.8; 171.4; 171.7; 177.0; 178.9. Найдено,  $m/z$ : 306.1242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 306.1237.

**1-Фенил-7-циклогексил-7,7а-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион (9b)**. Выход 420 мг (45%), белый порошок, т. пл. 256–260 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3455 (NH), 2927 (CH), 2852 (CH), 1737 (C=O), 1639 (C=O), 1501, 1442, 1370, 1311, 1283, 1143, 1014, 895, 844, 772, 703. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.82–1.20 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ); 1.33–1.60 (4H, м,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ); 2.12–2.17 (0.3H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.39 (0.7H, д, *J* = 17.4,  $\text{CH}_2$ ); 2.46 (0.3H, д, *J* = 4.3,  $\text{CH}_2$ ); 2.68 (0.7H, д, *J* = 17.6,  $\text{CH}_2$ ); 2.97 (0.7H, д, д, *J* = 18.1, *J* = 5.5, CH); 3.34–3.37 (0.3H, м, CH); 5.27 (0.3H, д, *J* = 12.3, CH); 5.51 (0.7H, д, *J* = 5.9, CH); 7.12–7.17 (0.7H, м, H Ph); 7.27–7.32 (0.6H, м, H Ph); 7.36–7.43 (2.8H, м, H Ph); 7.57 (0.9H, д, *J* = 8.0, H Ph); 11.94 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.8 (2C); 26.1;

26.2 (2C); 26.8; 29.2; 30.8; 31.9; 32.0; 33.2; 36.1; 36.9; 37.8; 43.6; 60.7; 61.2; 120.3; 124.3; 126.4; 126.8; 129.1; 129.4; 137.6; 138.9; 165.0; 165.1; 171.8; 172.0; 178.8; 180.2. Найдено,  $m/z$ : 312.1711  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 312.1707.

**7-(4-Метоксифенил)-1-фенил-7,7а-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион (9c)**. Выход 470 мг (70%), белый порошок, т. пл. 266–268 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3449 (NH), 2932 (CH), 2834 (CH), 1741 (C=O), 1632 (C=O), 1514, 1453, 1376, 1328, 1301, 1292, 1252, 1183, 1142, 1037, 1011 ( $\text{OCH}_3$ ), 889, 826, 759 ( $\text{CH}_2$ ), 712, 692, 614, 564, 516, 475, 460. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.65 (0.4H, д, д, *J* = 17.6, *J* = 4.2,  $\text{CH}_2$ ); 2.87 (0.6H, д, *J* = 18.2,  $\text{CH}_2$ ); 3.12 (0.4H, д, д, *J* = 17.5, *J* = 12.9,  $\text{CH}_2$ ); 3.36 (0.6H, д, *J* = 10.4, *J* = 4.8,  $\text{CH}_2$ ); 3.40 (0.4H, д, *J* = 5.7, CH); 3.58 (1.2H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.67 (1.8H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.95 (0.6H, т, *J* = 5.3, CH); 5.51 (0.4H, д, *J* = 12.0, CH); 5.71 (0.6H, д, *J* = 5.8, CH); 6.52 (0.8H, д, *J* = 8.2, H Ar); 6.57 (1.2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 6.76 (1.4H, д, *J* = 8.5, H Ar); 6.85–6.90 (1.2H, м, H Ar); 6.96–7.01 (1.4H, м, H Ar); 7.18–7.20 (0.6H, м, H Ar); 7.44–7.47 (1.2H, м, H Ar); 7.59 (1.2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 12.03 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.1; 36.2; 37.7; 42.2; 54.9; 55.0; 60.8; 63.4; 113.4; 113.8; 119.8; 123.8; 124.5 (3C); 127.5; 127.6; 128.3; 128.8; 129.1; 129.6; 136.9; 137.1; 158.3; 158.6; 164.2; 164.3; 171.0; 171.3; 176.6; 178.4. Найдено,  $m/z$ : 358.1148  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 358.1162.

**1-Фенил-7-(4-хлорфенил)-7,7а-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион (9d)**. Выход 460 мг (45%), белый порошок, т. пл. 281–283 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3449 (NH), 2954 (CH), 2801 (CH), 1743 (C=O), 1634 (C=O), 1503, 1492, 1452, 1376, 1324, 1290, 1181, 1142, 1094, 1008, 891, 813, 755 ( $\text{CH}_2$ ), 708, 690, 482. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.69 (0.4H, д, д, *J* = 17.5, *J* = 4.3,  $\text{CH}_2$ ); 2.91 (0.6H, д, *J* = 18.4,  $\text{CH}_2$ ); 3.11–3.17 (0.4H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.41 (0.6H, д, д, *J* = 18.4, *J* = 5.4,  $\text{CH}_2$ ); 3.45–3.51 (0.4H, м, CH); 4.00–4.05 (0.6H, м, CH); 5.57 (0.4H, д, *J* = 12.0, CH); 5.76 (0.6H, д, *J* = 5.9, CH); 6.64 (1.2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 6.87 (0.8H, д, *J* = 7.7, H Ar); 6.92–6.95 (0.4H, м, H Ar); 6.98–7.03 (1.4H, м, H Ar); 7.13 (0.6H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.19–7.22 (0.8H, м, H Ar); 7.31 (1.2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.45–7.48 (1.4H, м, H Ar); 7.58 (1.2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 12.09 (0.4H, уш. с, NH); 12.18 (0.6H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.5; 36.8; 37.8; 42.6; 60.9; 63.4; 120.3; 123.1; 124.4; 125.2; 128.2; 128.9; 129.5; 129.6; 130.2; 132.2; 132.9; 135.3; 137.2; 137.4; 151.4; 171.37; 171.39; 176.9; 178.7. Найдено,  $m/z$ : 340.0841  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 340.0847.

**1-Фенил-7-(3,4-дихлорфенил)-7,7а-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4*H*,6*H*)-дион (9e)**. Выход 554 мг (49%), белый порошок, т. пл. 290–294 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3452 (NH), 2969 (CH), 2810 (CH), 1742 (C=O), 1631 (C=O), 1453, 1374, 1322, 1289, 1249, 1182, 1141, 1029, 1008, 823, 757 ( $\text{CH}_2$ ), 691, 622, 454. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.73 (0.5H, д, д, *J* = 17.5, *J* = 4.4,  $\text{CH}_2$ ); 2.96 (0.5H, д, *J* = 18.4,  $\text{CH}_2$ ); 3.17 (0.5H, д, д, *J* = 17.3, *J* = 13.0,  $\text{CH}_2$ ); 3.41 (0.5H, д, д, *J* = 18.5, *J* = 5.7,  $\text{CH}_2$ ); 3.48–3.54 (0.5H, м, CH); 4.05 (0.5H, т, *J* = 5.3,

CH); 5.57 (0.5H, д,  $J = 12.0$ , CH); 5.79 (0.5H, д,  $J = 6.1$ , CH); 6.66 (0.5H, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 2.0$ , H Ar); 6.71 (0.5H, д,  $J = 2.0$ , H Ar); 6.91 (1H, д,  $J = 7.4$ , H Ar); 6.94–6.97 (0.5H, м, H Ar); 7.01–7.04 (1H, м, H Ar); 7.12 (0.5H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.21–7.24 (1H, м, H Ar); 7.38 (0.5H, с, H Ar); 7.47–7.50 (1H, м, H Ar); 7.56 (1.5H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 12.10 (0.5H, уш. с, NH); 12.22 (0.5H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.0; 36.6; 37.3; 42.3; 60.7; 63.2; 120.5; 124.6; 125.3; 125.4; 127.5; 128.2; 128.6; 129.7; 130.2; 130.3; 130.4; 130.7; 130.9; 131.1; 131.2; 131.3; 137.1; 137.2; 137.4; 139.2; 161.2; 163.8; 170.2; 170.5; 176.8; 178.4. Найдено,  $m/z$ : 374.0450 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 374.0458.

**7-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1-фенил-7,7а-дигидро-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2,5(4H,6H)-дион (9f)**. Выход 520 мг (50%), серый порошок, т. пл. 270–273 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3449 (NH), 2954 (CH), 2894 (CH), 1739 (C=O), 1633 (C=O), 1503, 1491, 1453, 1375, 1323, 1294, 1237, 1185, 1147, 1046, 1008, 947, 904, 758, 691, 637, 481, 449. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.65 (0.5H, д,  $J = 14.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.85 (0.5H, д,  $J = 18.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.05–3.15 (0.5H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.35–3.45 (1H, м,  $\text{CH}_2$ , CH); 3.90–3.98 (0.5H, м, CH); 5.48 (0.5H, д,  $J = 11.8$ , CH), 5.71 (0.5H, д,  $J = 5.5$ , CH); 5.80 (1H, д,  $J = 13.6$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 5.94 (1H, д,  $J = 10.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 6.08 (0.5H, с, H Ar); 6.15 (0.5H, д,  $J = 7.4$ , H Ar); 6.50 (1H, д,  $J = 22.2$ ,  $J = 7.6$ , H Ar); 6.74–6.77 (1H, м, H Ar); 6.90–6.97 (1.5H, м, H Ar); 7.02 (1H, д,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.17–7.21 (0.5H, м, H Ar); 7.43–7.48 (1H, м, H Ar); 7.58 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar); 12.03 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 36.0; 37.1; 38.0; 43.1; 61.2; 63.8; 101.0; 101.6; 107.97; 108.0; 108.5; 108.7; 120.2; 120.6; 121.9; 124.3; 125.2; 128.1; 129.6; 129.9; 132.0; 137.4; 137.5; 146.6; 147.1; 147.4; 147.7; 163.4; 164.6; 171.3; 171.7; 177.1; 178.7. Найдено,  $m/z$ : 350.1126 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 350.1135.

**Получение 5-замещенных 1-фенилгидантоинов 10a–f** (общая методика). К суспензии 1 ммоль соответствующего имидазопиридин-2,5-диона **9a–f** в 5 мл  $\text{AcOH}$  добавляют 0.18 г (10 ммоль)  $\text{H}_2\text{O}$ . Полученную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток перекристаллизовывают из 50% водного  $\text{EtOH}$ , отфильтровывают, промывают на фильтре 50% водным  $\text{EtOH}$ .

**3-(2,5-Диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)-3-фенилпропанамид (10a)**. Выход 223 мг (68%), белый порошок, т. пл. 167–170 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3428–3347 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 3060 (CH), 2944 (CH), 1710 (C=O), 1662 (C=O), 1503, 1495, 1457, 1419, 1206, 1152, 769 ( $\text{CH}_2$ ), 701, 641, 455. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.32 (0.5H, д,  $J = 14.9$ ,  $J = 4.9$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.40 (0.5H, д,  $J = 10.6$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.93 (0.5H, д,  $J = 15.6$ ,  $J = 8.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.02 (0.5H, д,  $J = 15.6$ ,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.57–3.63 (0.5H, м, CH); 3.67–3.72 (0.5H, м, CH); 5.16 (0.5H, д,  $J = 3.4$ , CH); 5.27 (0.5H, д,  $J = 1.8$ , CH); 6.66 (0.5H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.82 (0.5H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.84–6.86 (1H, м, H Ph); 7.15 (1H, д,  $J = 7.1$ , H Ph); 7.23–7.31 (4H, м, H Ph,  $\text{NH}_2$ ); 7.44–7.53 (4H, м, H Ph); 7.57 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ph); 10.86 (0.5H, уш. с,

NH); 11.02 (0.5H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.2; 35.9; 39.4; 42.8; 63.5; 64.8; 121.8; 123.8; 124.8; 125.8; 127.4; 127.7; 128.4; 128.6; 129.1; 129.3; 129.4; 136.5; 136.9; 137.7; 138.5; 154.5; 155.2; 172.1; 172.6 (2C); 172.8. Найдено,  $m/z$ : 324.1339 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 324.1343.

**3-(2,5-Диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)-3-циклогексилпропанамид (10b)**. Выход 193 мг (60%), белый порошок, т. пл. 226–228 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3454–3339 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 2933 (CH), 2922 (CH), 2853, 1731 (C=O), 1669 (C=O), 1600, 1504, 1397, 1151, 761, 701, 624, 448. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.84–0.99 (2H, м, H Cy); 1.06–1.19 (4H, м, H Cy); 1.60–1.70 (5H, м, H Cy); 1.83 (1H, д,  $J = 12.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.02–2.09 (2H, м,  $\text{CH}_2$ , CH); 5.06 (1H, с, CH); 6.68 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.19–7.22 (1H, м, H Ph); 7.28 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.36–7.42 (4H, м, H Ph); 11.17 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 26.4; 26.5; 26.6; 30.5; 31.1; 33.1; 38.7; 39.5; 61.8; 123.7; 125.6; 129.2; 136.2; 155.5; 173.2; 173.4. Найдено,  $m/z$ : 330.1811 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 330.1812.

**3-(2,5-Диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)пропанамид (10c)**. Выход 260 мг (72%), белый порошок, т. пл. 219–222 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436–3308 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 3171, 3073, 2968 (CH), 2935 (CH), 1724 (C=O), 1683 (C=O), 1610, 1514, 1409, 1255, 1146, 1030 ( $\text{OCH}_3$ ), 761 ( $\text{CH}_2$ ), 702, 638, 540, 441. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.29–2.39 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.87 (0.5H, д,  $J = 15.6$ ,  $J = 8.1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.04 (0.5H, д,  $J = 15.7$ ,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.56–3.58 (0.5H, м, CH); 3.66–3.69 (0.5H, м, CH); 3.72 (1.5H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.74 (1.5H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.12 (0.5H, д,  $J = 3.4$ , CH); 5.24 (0.5H, д,  $J = 2.1$ , CH); 6.57 (0.5H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.74 (0.5H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.80 (2H, с, H Ar,  $\text{NH}_2$ ); 6.86 (1H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.08 (1H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.17 (0.5H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.22–7.24 (0.5H, м, H Ar); 7.26–7.29 (0.5H, м, H Ar); 7.45–7.49 (2.5H, м, H Ar); 7.52 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.59 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 10.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.6; 36.7; 39.2; 42.4; 55.4; 55.5; 63.6; 65.0; 113.8; 121.9; 123.9; 124.7; 125.8; 129.3; 129.4; 129.5; 129.7; 130.2; 130.3; 136.6; 137.1; 154.5; 155.3; 158.7; 158.9; 172.2; 172.6; 172.8 (2C). Найдено,  $m/z$ : 354.1436 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 354.1448.

**3-(2,5-Диоксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)-3-(4-хлорфенил)пропанамид (10d)**. Выход 150 мг (42%), светло-желтый порошок, т. пл. 223–225 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3475–3369 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 3201, 2945 (CH), 2907 (CH), 1760 (C=O), 1719 (C=O), 1492, 1412, 1143, 1091, 1013, 830, 762 ( $\text{CH}_2$ ), 699, 514, 440. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.32–2.45 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.95 (0.5H, д,  $J = 15.8$ ,  $J = 8.9$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.01 (0.5H, д,  $J = 15.8$ ,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.58–3.63 (0.5H, м, CH); 3.68–3.73 (0.5H, м, CH); 5.18 (0.5H, д,  $J = 3.4$ , CH); 5.28 (0.5H, д,  $J = 2.1$ , CH); 6.70 (0.5H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.85–6.88 (1.5H, м,  $\text{NH}_2$ ); 7.18 (1H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.22–7.29 (1.5H, м, H Ar); 7.33 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.38 (1H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.45–7.50 (2H, м, H Ar); 7.53 (1.5H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.58 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 10.96 (0.5H, уш. с, NH); 11.09 (0.5H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 35.1; 35.8; 39.5; 42.3; 63.4; 64.6; 121.9; 123.8; 124.9; 125.8; 128.4

129.4 129.5; 130.4; 131.0; 136.8; 154.5; 155.2; 171.8; 172.4; 172.6; 172.7. Найдено,  $m/z$ : 358.0950  $[M+H]^+$ .  $C_{18}H_{16}ClN_3O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 358.0953.

**3-(2,5-Диоксо-3-фенилмидазолидин-4-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)пропанамид (10e)**. Выход 320 мг (82%), белый порошок, т. пл. 205–209 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3468 (NH, NH<sub>2</sub>), 3058, 2911 (CH), 1735 (C=O), 1657 (C=O), 1597, 1503, 1396, 1199, 1152, 1030, 768 (CH<sub>2</sub>), 703, 580, 447. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.38–2.45 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 2.96 (0.5H, д,  $J = 15.8$ ,  $J = 6.4$ , CH<sub>2</sub>); 3.02 (0.5H, д,  $J = 15.8$ ,  $J = 9.2$ , CH<sub>2</sub>); 3.60–3.63 (0.5H, м, CH); 3.66–3.69 (0.5H, м, CH); 5.21 (0.5H, д,  $J = 3.6$ , CH); 5.30 (0.5H, д,  $J = 2.8$ , CH); 6.74 (0.5H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 6.82 (0.5H, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 2.0$ , H Ar); 6.87 (0.5H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.02 (0.5H, д,  $J = 1.9$ , H Ar); 7.16 (0.5H, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.9$ , H Ar); 7.24–7.31 (1H, м, H Ar, NH<sub>2</sub>); 7.34 (0.5H, с, NH<sub>2</sub>); 7.40 (0.5H, д,  $J = 1.9$ , H Ar); 7.45–7.53 (3.5H, м, H Ar); 7.55–7.58 (1.5H, м, H Ar); 7.59 (0.5H, с, H Ar); 11.05 (0.5H, уш. с, NH); 11.19 (0.5H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 34.7; 35.4; 39.4; 42.0; 63.4; 64.2; 122.0; 123.8; 125.1; 125.9; 129.0; 129.4; 129.5; 129.7; 130.2; 130.5 (2C); 130.6; 130.7; 131.05; 131.1 (2C); 136.2; 136.6; 139.0; 139.7; 154.4; 155.1; 171.7; 172.1; 172.4; 172.6. Найдено,  $m/z$ : 392.0551  $[M+H]^+$ .  $C_{18}H_{15}Cl_2N_3O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 392.0563.

**3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-3-(2,5-диоксо-3-фенилмидазолидин-4-ил)пропанамид (10f)**. Выход 290 мг (79%), серый порошок, т. пл. 234–238 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3433–3305 (NH, NH<sub>2</sub>), 2942 (CH), 2891 (CH), 1726 (C=O), 1681 (C=O), 1500, 1410, 1257, 1195, 1147, 1038, 931, 772, 761, 703, 638, 615, 509, 449. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.30 (0.4H, д,  $J = 14.9$ ,  $J = 5.1$ , CH<sub>2</sub>); 2.35 (0.6H, д,  $J = 14.7$ ,  $J = 10.7$ , CH<sub>2</sub>); 2.90 (0.4H, д,  $J = 16.3$ ,  $J = 9.4$ , CH<sub>2</sub>); 2.96 (0.6H, д,  $J = 20.4$ ,  $J = 13.5$ , CH<sub>2</sub>); 3.52–3.55 (0.4H, м, CH); 3.62–3.64 (0.6H, м, CH); 5.12 (0.4H, д,  $J = 3.5$ , CH); 5.23 (0.6H, д,  $J = 2.3$ , CH); 5.97–6.01 (2H, м, OCH<sub>2</sub>O); 6.24–6.27 (0.4H, м, H Ar); 6.44 (0.4H, с, H Ar); 6.61 (0.6H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.66 (0.6H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 6.72 (0.4H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 6.77 (0.6H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.81–6.85 (1H, м, H Ar); 7.22–7.24 (0.4H, м, H Ar); 7.26–7.29 (1H, м, NH<sub>2</sub>); 7.45–7.51 (3.8H, м, H Ar); 7.57 (0.8H, д,  $J = 7.9$ , H Ar); 10.94 (0.4H, уш. с, NH); 11.07 (0.6H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 35.5; 36.4; 39.3; 42.7; 63.6; 64.9; 101.3; 101.4; 108.2; 108.3; 108.4; 109.3; 121.8; 122.3; 122.5; 123.7; 124.8; 125.7; 129.3; 129.4; 131.3; 132.2; 136.4; 136.9; 146.6; 146.8; 147.3 (2C); 154.5; 155.2; 172.0; 172.6; 172.7; 172.8. Найдено,  $m/z$ : 368.1238  $[M+H]^+$ .  $C_{19}H_{17}N_3O_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 368.1241.

## Список литературы

- Rodgers, T. R.; LaMontagne, M. P.; Markovac, A.; Ash, A. B. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 591.
- El-Kerdawy, M. M.; Tantawy, A. S.; Abououf, A. A. *Egypt. J. Chem.* **1974**, *17*, 845.
- Brown, M. L.; Brown, G. B.; Brouillette, W. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 602.
- Ishikawa, T.; Mukohara, Y.; Watabe, K.; Kobayashi, S.; Nakamura, H. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1994**, *58*, 265.
- Ware, E. *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 403.
- Bialer, M. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, *64*, 887.
- Endo, M.; Yagi, S.; Ishizuka, T.; Horiuti, K.; Koga, Y.; Amaha, K. *Biomed. Res.* **1983**, *4*, 83.
- Harrison, G. G. *Br. J. Anaesth.* **1975**, *47*, 62.
- Kolb, M. E.; Horne, M. L.; Martz, R. *Anesthesiology* **1982**, *56*, 254.
- MacLennan, D. H.; Phillips, M. S. *Science* **1992**, *256*, 789.
- Louis, C. F.; Balog, E. M.; Fruen, B. R. *Biosci. Rep.* **2001**, *21*, 155.
- Menendez, J. C.; Diaz, M. P.; Bellver, C.; Sollhuber, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 61.
- Alker, D.; Campbell, S. F.; Cross, P. E.; Burges, R. A.; Carter, A. J.; Gardiner, D. G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1805.
- Ventosa-Andres, P.; Gonzalez-Vera, J. A.; Garcia-Lopez, M. T.; Herranz, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3407.
- Komogortsev, A. N.; Lichitsky, B. V.; Krylov, K. S.; Dudinov, A. A.; Purygin, P. P.; Krayushkin, M. M. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 161.
- Komogortsev, A. N.; Lichitskii, B. V.; Krylov, K. S.; Fedyanin, I. V.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 1441. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2014**, *63*, 1441.]
- Komogortsev, A. N.; Lichitskii, B. V.; Krylov, K. S.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 1557. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2014**, 1557.]
- Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
- Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.
- Komogortsev, A. N.; Lichitsky, B. V.; Dudinov, A. A.; Krylov, K. S.; Bogacheva, A. M.; Kobeleva, O. I.; Barachevskii, V. A.; Krayushkin, M. M. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 222.
- Dudinov, A. A.; Lichitsky, B. V.; Antonov, I. A.; Komogortsev, A. N.; Belyakov, P. A.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 1740. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 1707.]
- Dudinov, A. A.; Komogortsev, A. N.; Lichitsky, B. V.; Krayushkin, M. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1230.
- Lichitsky, B. V.; Komogortsev, A. N.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 1591. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 1575.]
- Hanifin, J. W.; Gussin, R. Z.; Cohen, E.; River, P. US Patent 4044021A.