

## Синтез 5-(аминометилиден)имидазол-4-онов с использованием ацеталей *N,N*-диалкилформамидов

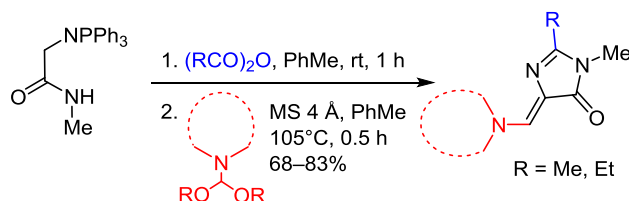
Эльвира Р. Зайцева<sup>1,2</sup>, Александр Ю. Смирнов<sup>2\*</sup>, Игорь А. Иванов<sup>2</sup>,  
Константин С. Минеев<sup>2</sup>, Михаил С. Баранов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,  
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н. И. Пирогова,  
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

Поступило 7.04.2020  
Принято после доработки 4.08.2020



Разработана простая методика синтеза разнообразных 5-(аминометилиден)имидазол-4-онов в результате конденсации получаемого *in situ* имидазол-4-она и ацеталей *N,N*-диалкилформамидов.

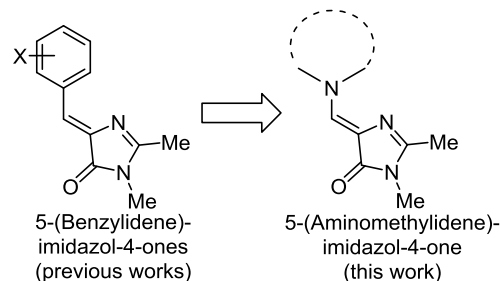
**Ключевые слова:** 5-(аминометилиден)имидазолы, имидазолы, формамидоацетали, хромофор GFP.

Ацетали формамидов (формамидоацетали) являются стабильными доступными синтетическими эквивалентами формамидов – соединений важных для органического синтеза.<sup>1</sup> Зачастую они применяются для синтеза енаминовых соединений, в то время как их использование для синтеза гетероциклических соединений представлено в литературе не слишком широко.<sup>2–4</sup> В ходе своей работы по расширению списка известных аналогов хромофора GFP (производных бензилиден-имидазола) и исследованию их оптических свойств мы установили, что их енаминовые аналоги – 5-(аминометилиден)имидазол-4-оны, практически не описаны в литературе (рис. 1).<sup>5</sup>

Нам удалось синтезировать ряд подобных соединений с использованием имидатов,<sup>6</sup> однако выходы этого превращения оказались крайне низкими, в связи с чем мы продолжили поиск эффективных методов их синтеза. Ранее мы показали, что такие соединения могут взаимодействовать с трифторидом бора с образованием флуоресцентных производных.<sup>6</sup> Вероятно, они также могут быть использованы как флуоресцентные сенсоры ионов металлов. Более того, близкие по структуре индолиноны проявляют противомалея-

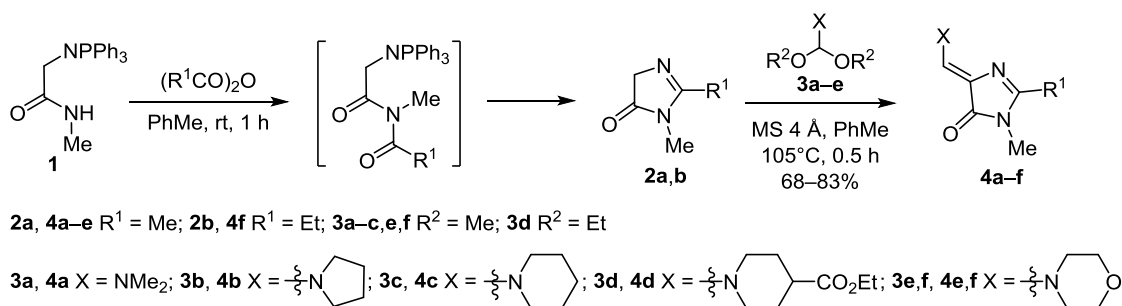
рийную активность,<sup>7</sup> что также увеличивает заинтересованность в получении соответствующих соединений.

В настоящей работе для синтеза 5-(аминометилиден)имидазол-4-онов **4a–f** мы использовали амидофосфазен **1**<sup>6</sup> и получаемые из него *in situ* имидазолы **2a,b**, для последующей конденсации мы применили формамидоацетали **3a–e**. Синтез проводился следующим образом: 2-алкил-3-метил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-оны **2a,b** получали в результате взаимодействия трифенилфосфанилиденевого производного *N*-метиламида глицина **1** и ангидрида алифатической кислоты (схема 1).<sup>8</sup> В ходе



**Рисунок 1.** Структуры 5-(бензилиден)имидазол-4-онов и 5-(аминометилиден)имидазол-4-онов.

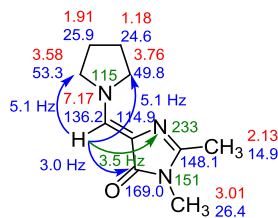
Схема 1



данного процесса происходило образование неустойчивого имида, который затем вступал во внутримолекулярное взаимодействие с фосфазеновым фрагментом. После этого к полученному раствору добавляли формамидацеталь **3a–e** и молекулярные сита. Нагревание этой смеси и привело к образованию соединений **4a–f** с высокими выходами в результате реакции конденсации. Применение молекулярных сит, как показали наши эксперименты, приводит к увеличению выходов целевых соединений на 15–20%, что, по всей видимости, связано с поглощением выделяющихся в процессе реакции MeOH или EtOH. Полученные соединения представляли собой желтые порошки.

Структура полученных соединений, а также конфигурация двойных связей были дополнительно подтверждены с помощью двумерной спектроскопии ЯМР экспериментами <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC и <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC на примере соединения **4b** (рис. 2). Конфигурация заместителя при двойной связи в положении 5 была определена на основании vicinalных гетероядерных констант спин-спиновой взаимодействия. Числовые значения констант были получены на основании данных анализа формы линий кросс-пиков в спектрах PIP-<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C-HSQMBC и PIP-<sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N-HSQMBC.<sup>9</sup> Константа между протоном двойной связи и карбонильным атомом углерода составила 3.0 Гц, что однозначно указывает на то, что атомы находятся в *цис*-положении, а двойная связь принимает *Z*-конфигурацию.<sup>10</sup> Это подтверждается большим значением константы между протоном двойной связи и атомом азота имидазольного цикла (3.5 Гц).

К сожалению, максимумы поглощения всех полученных нами соединений лежали в ближней УФ области, что делает их малоперспективными в роли основы для флуоресцентных красителей или сенсоров.



**Рисунок 2.** Результаты исследования структуры соединения **4b** методами гетероядерной спектроскопии ЯМР. Указаны химические сдвиги (в м. д.) протонов <sup>1</sup>H (красным), ядер <sup>13</sup>C (синим) и <sup>15</sup>N (зеленым), важнейшие спин-спиновые взаимодействия отмечены стрелками.

Таким образом, нами была разработана новая простая методика синтеза 5-(аминометилиден)-имидазолонов из ацеталей формамидов. Данный подход позволяет легко варьировать заместители в положениях 2 и 3 имидазольного цикла, а также при атоме азота енаминного фрагмента. Было получено 6 новых потенциально биологически активных соединений, а также возможных прекурсоров в синтезе других гетероциклических соединений.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе FT-801 Simex в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (700 и 176 МГц соответственно), а также двумерные спектры <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC и <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC зарегистрированы на приборе Bruker Avance III в ДМСO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт TMS или остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе LTQ Orbitrap XL, ионизация электро-распылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30. Все операции с чувствительными к влаге веществами проведены в атмосфере сухого аргона в стандартной технике Шленка.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегнанные растворители. Соединение **3a** – коммерчески доступный реагент. Соединения **1**,<sup>8</sup> **3b, c, e**,<sup>11</sup> этил-1-формилпиперидин-4-карбоксилат<sup>12</sup> синтезированы по литературным методикам.

**Этил-1-(диэтоксиметил)пиперидин-4-карбоксилат (3d).** К нагретым до 60 °С 9.25 г (50 ммоль) этил-1-формилпиперидин-4-карбоксилата по каплям добавляют 7.70 г (50 ммоль) диэтилсульфата, после чего смесь перемешивают в течение 1 ч. Полученный раствор прикапывают к свежеприготовленному раствору 4.08 г (60 ммоль) EtONa в 50 мл сухого EtOH при 0 °С. Раствор перемешивают при той же температуре в течение 2 ч, затем осадок отфильтровывают, полученный фильтрат перегоняют, собирая продукт при температуре 130–138 °С и давлении 1 мм рт. ст. Выход 9.32 г (72%), бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (6H, т, *J* = 7.1, NCH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.62–1.71 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.89 (2H, д, д, *J* = 13.2, *J* = 2.6, CH<sub>2</sub>); 1.93–1.99 (1H, м, CHCOOEt); 2.34 (2H, т, д, *J* = 11.8, *J* = 2.3, CH<sub>2</sub>); 3.00 (2H, д, д, *J* = 11.9, *J* = 3.2, CH<sub>2</sub>); 3.49–3.55 (2H, м, OCH<sub>2</sub>); 3.58–3.62 (2H, м, OCH<sub>2</sub>); 4.13 (2H, к, *J* = 7.2, COOCH<sub>2</sub>); 4.55 (1H, уш. с, CH(OEt)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 14.0; 15.0; 27.8;

40.9; 44.4; 59.6; 60.5; 109.8; 174.3. Найдено,  $m/z$ : 260.1855  $[M+H]^+$ .  $C_{13}H_{26}NO_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 260.1856.

**Синтез соединений 4a–f** (общая методика). К смеси 487 мг (1.4 ммоль) соединения **1** и 10 мл PhMe добавляют 1.4 ммоль уксусного (**2a**) либо пропионового ангидрида (**2b**), полученную смесь перемешивают в течение 1 ч до полного растворения исходного соединения **1**. К полученному раствору добавляют 1 ммоль соединения **3a–e**, 500 мг свежепрокаленных молекулярных сит 4 Å и перемешивают в течение 30 мин при температуре 105 °С. Затем смесь фильтруют, фильтрат упаривают, целевой продукт выделяют методом флеш-хроматографии, элюент  $CHCl_3$ –EtOH, 25:1.

**(5Z)-5-[(Диметиламино)метилен]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (4a)**. Выход 139 мг (83%), желтый порошок, т. пл. 151–153 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3436, 2930, 1965, 1673, 1608, 1420, 1378, 1303, 1179, 1132, 1024, 1004, 920, 755. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.14 (3H, с,  $CCH_3$ ); 3.01 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.14 (3H, уш. с,  $N(CH_3)_2$ ); 3.42 (3H, уш. с,  $N(CH_3)_2$ ); 6.95 (1H, с, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.5; 25.8; 38.8; 45.3; 113.5; 139.4; 147.5; 168.7. Найдено,  $m/z$ : 168.1132  $[M+H]^+$ .  $C_8H_{14}N_3O$ . Вычислено,  $m/z$ : 168.1131.

**(5Z)-2,3-Диметил-5-(пирролидин-1-илметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (4b)**. Выход 152 мг (79%), желтый порошок, т. пл. 142–145 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3506, 2950, 2873, 1968, 1597, 1423, 1371, 1335, 1299, 1224, 1167, 1108, 1024, 999, 915, 861, 752, 715. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.77–1.84 (2H, м,  $CH_2$ ); 1.88–1.94 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.13 (3H, с,  $CCH_3$ ); 3.01 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.58 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $NCH_2$ ); 3.76 (2H, т,  $J = 6.3$ ,  $NCH_2$ ); 7.17 (1H, с, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.5; 24.1; 25.4; 25.8; 49.4; 52.9; 114.5; 135.7; 147.7; 168.5. Найдено,  $m/z$ : 194.1291  $[M+H]^+$ .  $C_{10}H_{16}N_3O$ . Вычислено,  $m/z$ : 194.1288.

**(5Z)-2,3-Диметил-5-(пиперидин-1-илметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (4c)**. Выход 155 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 120–122 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3434, 2927, 2855, 1674, 1609, 1450, 1424, 1381, 1299, 1234, 1186, 1105, 1027, 986, 925, 754, 722. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.51–1.62 (6H, м,  $3CH_2$ ); 2.13 (3H, с,  $CCH_3$ ); 3.00 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.45 (2H, уш. с,  $NCH_2$ ); 4.18 (2H, уш. с,  $NCH_2$ ); 6.91 (1H, с, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.5; 23.4; 25.2; 25.8; 26.5; 47.1; 54.7; 112.7; 137.6; 147.3; 168.8. Найдено,  $m/z$ : 208.1442  $[M+H]^+$ .  $C_{11}H_{18}N_3O$ . Вычислено,  $m/z$ : 208.1444.

**Этил-1-[(Z)-(1,2-диметил-5-оксо-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-илиден)метил]пиперидин-4-карб-оксилат (4d)**. Выход 214 мг (77%), желтый порошок, т. пл. 100–102 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3445, 2944, 1982, 1731, 1679, 1618, 1568, 1450, 1426, 1376, 1317, 1239, 1183, 1139, 1040, 991, 947, 913, 868, 755, 723. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.19 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_3$ ); 1.49–1.65 (2H, м,  $CH_2$ ); 1.85–1.96 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.15 (3H, с,  $CCH_3$ ); 2.57–2.69 (1H, м,  $CHCOOEt$ ); 3.01 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.31 (3H, уш. с,  $2NCH_2$ ); 3.70 (1H, уш. с,  $NCH_2$ ); 4.08 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $OCH_2$ ); 6.92 (1H, с, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0; 14.5; 21.0; 25.8; 27.4; 28.6; 45.3; 52.8; 60.0; 113.2; 137.4; 147.9; 168.9; 173.6. Найдено,  $m/z$ : 280.1653  $[M+H]^+$ .  $C_{14}H_{22}N_3O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 280.1656.

**(5Z)-2,3-Диметил-5-(морфолин-4-илметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (4e)**. Выход 142 мг (68%), желтый порошок, т. пл. 190–192 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3461, 3000, 2964, 2928, 2867, 1686, 1643, 1454, 1424, 1375, 1302, 1238, 1141, 1109, 1065, 991, 938, 857, 752, 719. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.14 (3H, с,  $CCH_3$ ); 3.01 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.51 (2H, уш. с,  $NCH_2$ ); 3.61–3.74 (4H, м,  $NCH_2$ ,  $OCH_2$ ); 4.23 (2H, уш. с,  $OCH_2$ ); 6.97 (1H, с, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.5; 25.8; 47.3; 53.0; 65.7; 66.6; 113.5; 137.2; 148.3; 168.9. Найдено,  $m/z$ : 210.1228  $[M+H]^+$ .  $C_{10}H_{16}N_3O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 210.1237.

**(5Z)-3-Метил-5-(морфолин-4-илметилен)-2-этил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (4f)**. Выход 163 мг (73%), желтый порошок, т. пл. 153–155 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3461, 2964, 2928, 2867, 1686, 1643, 1454, 1424, 1375, 1302, 1302, 1238, 1141, 1109, 1065, 1039, 991, 938, 857, 752, 719. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.14 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $CH_2CH_3$ ); 2.48 (2H, к,  $J = 7.4$ ,  $CH_2CH_3$ ); 3.01 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.51 (2H, уш. с,  $NCH_2$ ); 3.65 (4H, т,  $J = 4.7$ ,  $OCH_2$ ); 4.27 (2H, уш. с,  $NCH_2$ ); 6.98 (1H, с, =CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.9; 20.8; 25.6; 47.3; 53.0; 65.8; 66.6; 113.5; 137.3; 152.2; 169.1. Найдено,  $m/z$ : 224.1392  $[M+H]^+$ .  $C_{11}H_{18}N_3O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 224.1394.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-1216.2019.3).*

*Авторы благодарят к. х. н. А. А. Таболина (Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН) за регистрацию ИК спектров.*

#### Список литературы

- (a) Abdulla, R. F.; Brinkmeyer, R. S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675. (b) Граник, В. Г. *Ацетали амидов и лактамов*; Вузовская книга: Москва, 2008. (c) Граник, В. Г. *Препаративная химия ацеталей амидов и лактамов*; Вузовская книга: Москва, 2011.
- Dawood, K. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 221.
- Gordivska, O.; Listunov, D.; Popov, K.; Volovnenko, T.; Volovenko, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4171.
- Spanò, V.; Parrino, B.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Salvador, A.; Brun, P.; Vedaldi, D.; Diana, P.; Cirrincione, G.; Barraja, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 334.
- Hashimoto, M.; Matsumoto, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3041.
- Zaitseva, S. O.; Farkhutdinova, D. A.; Baleeva, N. S.; Smirnov, A. Yu.; Zagudaylova, M. B.; Shakhov, A. M.; Astafiev, A. A.; Baranov, M. S.; Bochenkova, A. V. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 38730.
- Praveen Kumar, S.; Gut, J.; Guedes, R. C.; Rosenthal, P. J.; Santos, M. M. M.; Moreira, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 927.
- Zaitseva, S. O.; Golodukhina, S. V.; Baleeva, N. S.; Levina, E. A.; Smirnov, A. Yu.; Zagudaylova, M. B.; Baranov, M. S. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 8593.
- Castañar, L.; Sauri, J.; Williamson, R. T.; Virgili, A.; Parella, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8379.
- Kingsbury, C. A.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3863.
- Yao, B.; Zhang, Y.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4554.
- Sakurai, M.; Kawakami, R.; Kihara, N. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1291.