

*Посвящается академику Б. А. Трофимову  
в связи с 70-летием*

**Р. Л. Антипин, Е. К. Белоглазкина, А. Г. Мажуга,  
А. Н. Чернышева, Н. В. Зык**

### **НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 5-[БРОМ(АРИЛ)МЕТИЛЕН]ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДАНТОИНОВ**

Показано, что при бромировании 5-арил-5-бензилиден-3,5-дигидро-4Н-2-метилтиоимидазол-4-она в хлористом метиле при комнатной температуре происходит присоединение брома по двойной связи, а в результате реакции 5-арил-3,5-дигидро-4Н-2-метилтио-5-(2-пиридилметил)имидазол-4-она получается комплексное соединение исходных реагентов. После кипячения обоих полученных соединений в спирте образуются соответствующие 5-[бром(арил)метилен]имидазолидин-2,4-дионы.

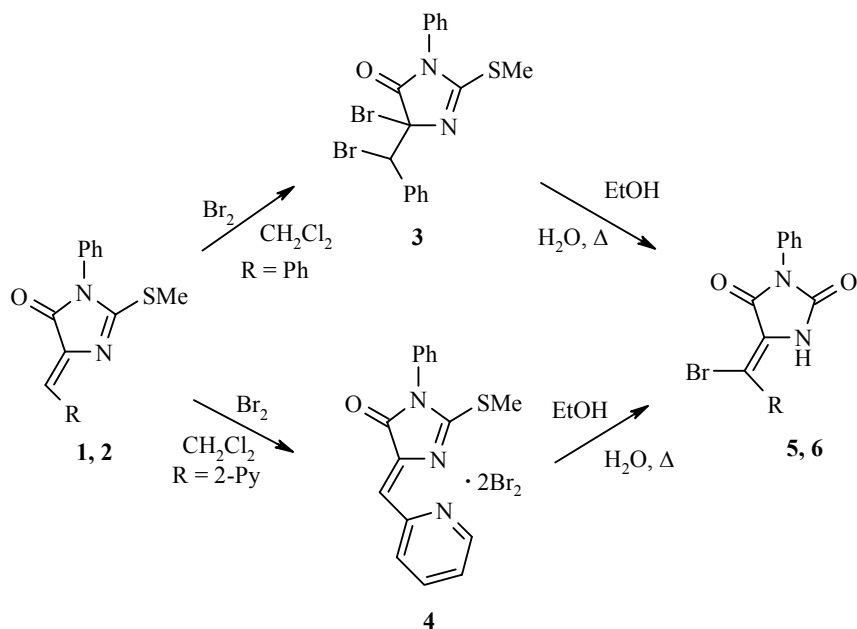
**Ключевые слова:** 5-арил-3,5-дигидро-4Н-2-метилтиоимидазол-4-оны, гидантоины, имидазолидин-2,4-дионы, бромирование, присоединение–элиминирование.

Гидантоины (4-оксоимидазолидин-2-оны) и 2-тиогидантоины (4-оксоимидазолидин-2-тионы) в последние годы активно исследуются в связи с широким спектром проявляемой ими биологической активности. Помимо этого гидантоины и тиогидантоины являются предшественниками в синтезе широкого круга органических веществ, например, аминокислот [1–5].

Ранее было показано, что 3-метил-5-бензилидентииогидантоин реагирует с бромом в уксусной кислоте, присоединяя  $\text{Br}_2$  по двойной связи  $\text{C}=\text{C}$ , с дальнейшим замещением одного из атомов брома на этоксигруппу при реакции со спиртом [6, 7].

В данной работе показана возможность получения 5-[бром(арил)метилен]замещенных гидантоинов реакцией бромирования 2-арил- и гетарилметилензамещенных 2-тиогидантоинов. Исходные 5-арил-3,5-дигидро-4Н-2-метилтиоимидазол-4-оны были получены по описанной ранее методике [8]. Бромирование S-алкилированных производных 2-тиогидантоина осуществляли медленным прибавлением раствора 1.1 экв. брома в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  к раствору соединений **1** или **2** в том же растворителе. При бромировании 2-метилтио-5-(фенилметил)-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она (**1**) нами был выделен продукт присоединения брома по кратной связи 2-тиогидантоина **3**, деградирующий при хранении. В случае S-алкилированного производного 2-тиогидантоина, содержащего пиридилметиленовый заместитель в положении 5, образуется комплекс 2-метилтио-5-(2-пиридилметил)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она с бромом **4**, причем в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается смещение сигналов ароматической

системы в более слабopольную область. Кипячение обоих соединений **3**, **4** в спирте приводит к соединениям **5** и **6**, содержащим бромарилметиле-новый фрагмент. Полученные соединения **5** и **6** являются гидантоинами, т. е. в ходе реакции происходит гидролиз метилтио-фрагмента. Подобная замена группы S–Me на атом кислорода описана ранее в литературе [9], однако обычно она протекает в более жестких условиях.



1, 5 R = Ph, 2, 6 R = 2-Py

Таким образом, нами разработан удобный метод получения 5-[бром-(арил)метиле]имидазолидин-2,4-дионов исходя из доступных 5-арил-метиле-3,5-дигидро-4Н-2-метилтиоимидазол-4-онов. Реакция протекает как присоединение–элиминирование, сопровождающееся гидролизом метилтиогруппы. Отметим, что этот гидролиз не требует использования кислотного катализатора, как это описано в имеющихся литературных примерах [9], что делает данную реакцию перспективной для трансформации субстратов, чувствительных к присутствию кислот.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на приборе Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ синтезированных соединений выполнен на СНN-анализаторе фирмы Carlo-Erba.

**5-Бром-5-[(бром)бензил]-2-метилтио-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он (3).** К раствору 0.1 г (0.34 ммоль) 2-метилтио-5-(фенилметиле)-3-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-она (**1**) в 10 мл хлористого метилена при перемешивании при комнатной температуре добавляют раствор 0.06 г (0.37 ммоль) брома в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, перемешивают 2 ч (контроль ТСХ). После удаления растворителя в вакууме получают 0.12 г (83%) соединения **3** в виде желтого масла, кристаллизующегося при стоянии на воздухе. Т. пл. 172 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),

$\delta$ , м. д.: 7.45 (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.94 (1H, с, CHBr); 2.89 (3H, с, SCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 45.01; Н 3.23; N 6.07. С<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 44.90; Н 3.08; N 6.16.

**Комплекс 2-метилтио-5-(2-пиридил)метилена-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она (2) с бромом (4).** Реакцию проводят по методике, используемой для получения соединения 3. Из 0.2 г (0.68 ммоль) соединения 2 и 0.13 г (0.75 ммоль) брома получают 0.23 г (55%) комплексного соединения 4 в виде желтого порошка. Т. пл. 144 °С (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 9.03 (1H, д. д, *J*<sub>6,4</sub> = 1, *J*<sub>6,5</sub> = 5, Н-6 Py); 8.84 (1H, д. д, *J*<sub>3,5</sub> = 1, *J*<sub>3,4</sub> = 8, Н-3 Py); 8.23 (1H, д. д. д, *J*<sub>4,6</sub> = 1, *J*<sub>4,3</sub> = 8, *J*<sub>4,5</sub> = 8, Н-4 Py); 7.68 (1H, д. д. д, *J*<sub>5,3</sub> = 1, *J*<sub>5,6</sub> = 5, *J*<sub>5,4</sub> = 8, Н-5 Py); 7.14 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6.95 (1H, с, CH=); 2.56 (3H, с, SCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 31.33; Н 2.41; N 7.06. С<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 31.22; Н 2.11; N 6.82.

**5-[Бром(фенил)метилена]-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (5).** К 0.1 г (0.22 ммоль) соединения 3 добавляют 5 мл этилового спирта. Смесь кипятят 1–2 мин, при охлаждении выпадают светло-желтые кристаллы, которые отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 0.06 г (80%) соединения 5. Т. пл. 211–213 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 10.21 (1H, с, NH); 6.98 (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: С 56.10; Н 3.21; N 8.24. С<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.98; Н 3.21; N 8.16.

**5-[Бром(2-пиридил)метилена]-3-фенилимидазолидин-2,4-дион (6)** получают аналогично соединению 5 из 0.1 г (0.16 ммоль) соединения 4 с выходом 0.05 г (89%). Т. пл. 192–195 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 11.78 (1H, с, NH); 8.66 (1H, д. д, *J*<sub>6,5</sub> = 4.9, *J*<sub>6,3</sub> = 1, Н-6 Py); 8.25 (1H, д. д, *J*<sub>3,4</sub> = 8, *J*<sub>3,5</sub> = 1, Н-3 Py); 7.93 (1H, д. д. д, *J*<sub>4,6</sub> = 1, *J*<sub>4,5</sub> = 7.7, *J*<sub>4,3</sub> = 8, Н-4 Py); 7.42 (6H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + Py). Найдено, %: С 52.20; Н 3.09; N 11.99. С<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.33; Н 2.91; N 12.21.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00707).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.*, **17**, 57 (2000).
2. T. Lindel, H. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8935 (1997).
3. J. Charton, A. C. Gassiot, S. Girault-Mizzi, M.-A. Debreu-Fontaine, P. Melnyk, Ch. Sergheraert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4833 (2005).
4. A. Degterev, Z. Huang, M. Boyce, Y. Li, P. Jagtap, N. Mizushima, G. D. Cuny, T. Mitchison, M. Moskowicz, J. Yuan, *Nat. Chem. Biol.*, **1**, 112 (2005).
5. A. I. Khodair, *Carbohydr. Res.*, **331**, 445 (2001).
6. D. A. Hahn, M. J. McLean, H. T. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1927 (1938).
7. M. J. McLean, D. R. Seeger, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 2020 (1944).
8. А. Г. Мажуга, Е. К. Белоглазкина, С. З. Вацадзе, Н. А. Фролова, Н. В. Зык, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2734 (2004).
9. G. G. Muccioli, J. H. Poupaert, J. Wouters, B. Norberg, W. Poppitz, G. K. E. Scriba, D. M. Lambert, *Tetrahedron*, **59**, 1301 (2003).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия  
e-mail: majouga@org.chem.msu.ru

Поступило 15.05.2008