

МЕТИЛТРИФТОРПИРУВАТ В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ С N-ЗАМЕЩЕННЫМИ МОЧЕВИНАМИ

© 2019 г. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко*

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Поступило в Редакцию 31 мая 2018 г.
После доработки 31 мая 2018 г.
Принято к печати 7 июня 2018 г.

Изучены превращения метилтрифторпирувата в реакциях циклоконденсации с N-замещенными мочевинами, приводящих в зависимости от условий проведения к 3-замещенным 5-гидрокси- или 5-метокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионам. Показана возможность использования 5-гидрокси-3-(проп-2-ин-1-ил)-5-трифторметилимидазолидин-2,4-диона для модификации фенотиазина медьюкатализируемым алкин-азидным 1,3-диполярным циклоприсоединением.

Ключевые слова: метилтрифторпируват, N-замещенные мочевины, 5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионы, фенотиазин, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.1134/S0044460X19010232

Изучение превращений N-замещенных иминов метилтрифторпирувата в реакциях циклоконденсации с 1,3-бинуклеофилами [1–3], позволило предложить синтетический подход к разнообразным трифторметилсодержащим пяти- и шестичленным гетероциклям. Этот метод позволяет провести модификацию лекарственных препаратов, например, пирацетама [4] и ацетазола [5], входящих в качестве субструктурного фрагмента в молекулы иминов метилтрифторпирувата. Целью настоящего исследования является изучение синтетических возможностей циклоконденсации метилтрифторпирувата с N-замещенными мочевинами для получения 5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионов, содержащих разнообразные заместители в положении 3.

Установлено, что метилтрифторпируват **1** реагирует экзотермично с N-замещенными мочевинами **2a–b**, образуя соответствующие 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропионаты **3a–b**, выделенные в индивидуальном состоянии с выходом 80–85%. Полученные 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропионаты при умеренном нагревании (40°C) в присутствии каталитических количеств триэтиламина превра-

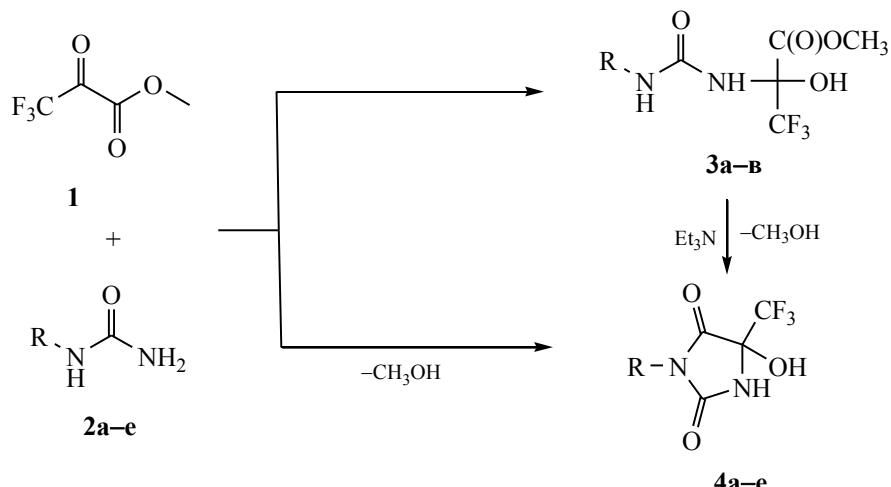
щаются в 5-гидрокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионы **4a–b** с выходом 76–81% (схема 1).

N-Пиридинмочевины **2g–e** циклоконденсируются с метилтрифторпируватом **1** в отсутствие триэтиламина до 3-пиридин-5-гидрокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионов **4g–e** с выходом 76–81%. Промежуточные продукты реакции выделить не удалось, по-видимому, в данном случае достаточно основные мочевины **3g–e** сами выполняют функции катализатора.

Попытка получить имин **5** дегидратацией аддукта *N*-бензилмочевины и метилтрифторпирувата **3a** неожиданно привела образованию 3-бензил-5-метокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-диона **7** с выходом 73% (схема 2). Это можно объяснить гетероциклизацией образующегося имина **5** до имидазол-2,5-диона **6** с последующим присоединением к нему метанола, выделяющегося в процессе циклоконденсации.

5-Гидрокси-3-(проп-2-ин-1-ил)-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион **4b** оказался перспективным фторсодержащим прекурсором в реакции медьюкатализируемого алкин-азидного 1,3-диполярного

Схема 1.



R = C₆H₅CH₂ (**a**), C₆H₅CH₂CH₂ (**b**), проп-2-ин-1-ил (**в**), (пиридин-2-ил)метил (**г**), (пиридин-3-ил)метил (**д**), (пиридин-4-ил)метил (**е**).

циклогенации [6]. Так, присутствии катализитических количеств Cu(I) имидазолидин-2,4-дион **4в** взаимодействует с азидосодержащим фенотиазином, с высоким выходом образуя 1,4-замещенный 1,2,3-триазол **9** (схема 3).

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР ¹⁹F характерными являются синглетные сигналы CF₃-группы в области 3–6 м. д. Спектр ЯМР ¹H

Схема 2.

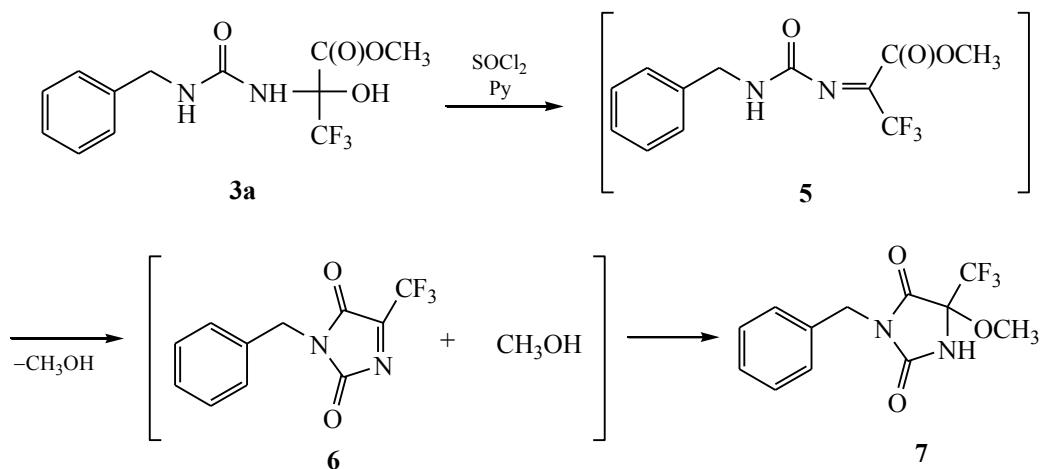
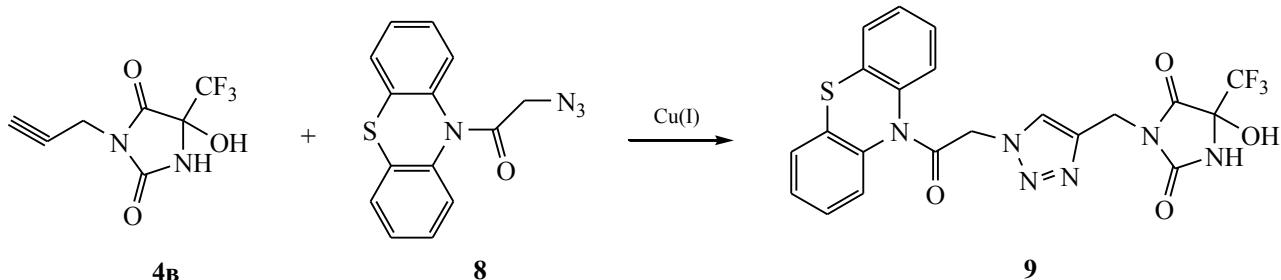


Схема 3.



конъюгата **9** представляет суперпозицию спектров фенотиазинового и имидазолидин-2,4-дионового фрагментов и характерного синглетного сигнала CH-протона триазольного цикла в области 7.93 м. д.

Таким образом, в циклоконденсации метилтрифтормипирувата с N-замещенными мочевинами в зависимости от условий проведения реакции образуются 3-замещенные 5-гидрокси- или 5-метокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионы. Использование в этих превращениях функционально-замещенных мочевин позволяет получить прекурсоры для последующей модификации биологически активных веществ, например, фенотиазина.

N-Замещенные мочевины **2а–е** [3] и азид **8** [4] получали по соответствующим методикам.

Метил-2-(бензилуреидо)-3,3,3-трифторм-2-гидроксипропионат (3а). К раствору 2 ммоль мочевины **2а** в 20 мл ацетонитрила прибавляли 2 ммоль метилтрифтормипирувата **1**. Реакционную массу перемешивали 2 ч при 20°C, затем прибавляли 50 мл воды. Осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола. Выход 0.5 г (82%), т. пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д.: 3.88 с (3H, MeO), 4.20–4.46 м (2H, CH_2), 5.74 с (1H, OH), 6.59 с (1H, NH), 7.19–7.40 м (5H, CH_{Ar}), 7.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –4.47 м. д. Найдено, %: C 48.54; H 4.57; N 8.97. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 47.06; H 4.28; N 9.15.

Метил-2-гидрокси-2-(2-фенэтилуреидо)-3,3-трифтормипропионат (3б) получали аналогично. Выход 0.51 г (80%), т. пл. 135–137°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д. (J , Гц): 2.66 т (2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 4.4$), 3.18–3.33 м (2H, CH_2), 3.72 с (3H, MeO), 5.74 с (1H, OH), 5.92 с (1H, NH), 6.85–7.10 м (5H, CH_{Ar}), 7.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –4.44 м. д. Найдено, %: C 48.54; H 4.57; N 8.97. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.75; H 4.72; N 8.75.

Метил-2-гидрокси-2-[3-(проп-2-ин-1-ил)уреидо]-3,3,3-трифтормипропионат (3в) получали аналогично. Выход 0.43 г (85%), т. пл. 113–155°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д. (J , Гц): 2.12 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 2.1$), 3.51 с (3H, MeO), 3.56–3.62 м (3H, $\text{CH}_2 + \text{OH}$), 5.90 с (1H, NH), 7.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –4.89 м. д. Найдено, %: C 37.64; H 3.38; N 8.96. $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 37.80 H, 3.57; N 9.12.

3-Бензил-5-гидрокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (4а). К раствору 1 ммоль мочевины **3а** в 20 мл ацетонитрила прибавляли

0.1 г триэтиламина. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 40°C, затем прибавляли 50 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола. Выход 0.22 г (80%), т. пл. 154–156°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д.: 4.57 с (2H, CH_2), 7.10–7.39 м (5H, CH_{Ar}), 8.56 с (1H, NH), 9.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –2.98 м. д. Найдено, %: C 48.34; H 3.07; N 9.96. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C, 48.18; H, 3.31; N, 10.22.

5-Гидрокси-5-трифторметил-3-(2-фенэтил)-имидазолидин-2,4-дион (4б) получали аналогично. Выход 0.22 г (76%), т. пл. 161–163°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д. (J , Гц): 2.80 т (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$), 3.61 т (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$), 7.01–7.32 м (5H, CH_{Ar}), 8.39 с (1H, NH), 9.60 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –4.62 м. д. Найдено, %: C 50.19; H 3.68; N 9.96. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 50.01; H 3.85; N 9.72.

5-Гидрокси-3-(проп-2-ин-1-ил)-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (4в) получали аналогично. Выход 0.18 г (81%), т. пл. 108–110°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д. (J , Гц): 2.30 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}} = 2.1$), 4.31 д (2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 2.2$), 5.68 уш. с (2H, OH + NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –6.22 м. д. Найдено, %: C 37.63; H 2.48; N 12.80. $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 37.85; H 2.27; N 12.61.

5-Гидрокси-3-(пиридин-2-ил)метил-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (4г). К раствору 1 ммоль мочевины **2г** в 20 мл ацетонитрила прибавляли 1 ммоль метилтрифтормипирувата **1**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 40°C, затем прибавляли 50 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола. Выход 0.22 г (80%), т. пл. 197–198°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д.: 4.67 с (2H, CH_2), 7.10–7.39 м (5H, CH_{Ar}), 8.56 с (1H, NH), 9.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –4.68 м. д. Найдено, %: C 43.44; H 3.18; N 15.44. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 43.65; H 2.93; N 15.27.

5-Гидрокси-3-(пиридин-3-ил)метил-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (4д) получали аналогично. Выход 0.2 г (73%), т. пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ, м. д. (J , Гц): 4.63 с (2H, CH_2), 7.28–7.43 м (1H, CH_{Ar}), 7.60 с (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$), 8.39–8.52 м (2H, CH_{Ar}), 8.57 с (1H, NH), 9.65 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –4.79 м. д. Найдено, %: C 43.44; H 2.78; N 15.42. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 43.65; H 2.93; N 15.27.

5-Гидрокси-3-(пиридин-4-ил)метил-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (4e) получали аналогично. Выход 0.21 г (76%), т. пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.64 с (2H, CH_2), 6.85 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$), 7.19 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} = 4.8$), 8.64 с (1H, NH), 9.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): $\delta_{\text{F}} -4.71$ м. д. Найдено, %: C 43.48; H 3.18; N 15.24. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 43.65; H 2.93; N 15.27.

3-Бензил-5-метокси-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (7). К раствору 1 ммоль мочевины **3a** в 20 мл ацетонитрила прибавляли 2 ммоль пиридина и 1 ммоль SOCl_2 . Реакционную массу перемешивали 3 ч при 40°C, затем прибавляли 50 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола. Выход 0.21 г (73%), т. пл. 126–128°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.25 с (3H, MeO), 4.71 с (2H, CH_2), 6.72 с (1H, NH), 7.32 с (5H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): $\delta_{\text{F}} -3.72$ м. д. Найдено, %: C 49.88; H 3.78; N 9.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 50.01; H 3.85; N 9.72.

5-Гидрокси-5-трифторметил-3-({4-[(10Н-фенотиазин-10-ил)метил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)имидазолидин-2,4-дион (9). К раствору 0.5 ммоль имидазолидин-2,4-диона **4a** в 20 мл хлористого метиlena прибавляли 0.5 ммоль фенотиазина **8**, 0.1 ммоль CuSO_4 в 1 мл H_2O и 0.1 ммоль аскорбата натрия в 1 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 40°C, затем промывали 10 мл 1%-ного раствора водного аммиака. Органический слой отделяли, хлористый метилен упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (60 меш, метанол–хлороформ, 1:10). Выход 0.21 г (88%), т. пл. 198–199°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 4.68 с (2H, CH_2), 5.54 с (2H, CH_2), 7.22–7.53 м (4H, CH_{Ar}), 7.58–7.83 м (4H, CH_{Ar}), 7.93 (1H, =CHNN), 8.61 с (1H, OH), 9.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): $\delta_{\text{F}} -4.41$ м. д. Найдено, %: C 50.28; H 3.38; N 17.43. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.42; H 3.17; N 17.64.

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записывали на спектрометре Bruker DPX 200 при 200.13 и 188.0 МГц относительно SiMe_4 (внутренний эталон) и CF_3COOH (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-03-00696-а) в рамках государственного задания на 2018 год (тема № 0090-2017-0023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Усп. хим. 1992. Т. 61. № 8. С. 1457; Osipov S.N., Kolomiets A.F., Fokin A.V. // Russ. Chem. Rev. 1992. Vol. 61. N 8. P. 798. doi 10.1070/RC1992v061n08ABEH000999
2. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Мартынов И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 2. С. 462; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Martynov I.V. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 2. P. 472. doi 10.1007/s11172-005-0281-9
3. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Мартынов И.В. // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 6. С. 1046; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Martynov I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 6. P. 1180. doi 10.1134/S1070363212060266
4. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Мартынов И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 1. С. 281; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Martynov I.V. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 1. P. 288. doi 10.1007/s11172-010-0075-6
5. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2108; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 11. P. 2124. doi 10.1007/s11172-012-0297-x
6. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. // Angew. Chem. Int. Ed. 2002. Vol. 41. N 14. P. 2596. doi 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4
7. Bew S.P., Brimage R., Hiatt-Gipson G., Sharma S.V., Thurston S. // Org. Lett. 2009. Vol. 11. N 12. P. 2483. doi 10.1021/o1000714n
8. Rusu R., Szumna A., Rosu N., Dumea C., Danac R. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 19. P. 2922. doi 10.1016/j.tet.2015.03.060

Methyl Trifluoropyruvate in Cyclocondensation Reactions with N-Substituted Ureas

V. B. Sokolov and A. Yu. Aksinenko*

*Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Severnyi proezd 1, Chernogolovka, 142432 Russia
e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Received May 31, 2018

Revised May 31, 2018

Accepted June 7, 2018

The transformations of methyl trifluoropyruvate in cyclocondensation reactions with N-substituted ureas, leading to 3-substituted 5-hydroxy- or 5-methoxy-5-trifluoromethylimidazolidine-2,4-diones, were studied. The possibility of using 5-hydroxy-3-(prop-2-in-1-yl)-5-trifluoromethylimidazolidin-2,4-dione for modifying phenothiazine with a copper-catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition was shown.

Keywords: methyl trifluoropyruvate, N-substituted ureas, 5-trifluoromethylimidazolidine-2,4-diones, phenothiazine, 1,3-dipolar cycloaddition