

ВЗАЄМОДІЯ АРИЛГЛЮКСАЛЕЙ З N-ГІДРОКСИСЕЧОВИНОЮ ЯК ШЛЯХ ДО 3-ГІДРОКСИ-5-АРИЛГІДАНТОЇНІВ ТА 3,4,5-ТРИГІДРОКСИ-5-АРИЛІМІДАЗОЛІДИН-2-ОНІВ

Аніщенко Андрій Олександрович,

к.х.н., доцент

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

koloxai@gmail.com

Штамбург Василь Георгійович,

д.х.н., професор

Український державний університет науки і технологій

stamburg@gmail.com

Кравченко Світлана Володимирівна

к.х.н., доцент

Дніпровський державний аграрно-економічний університет

м. Дніпро, Україна

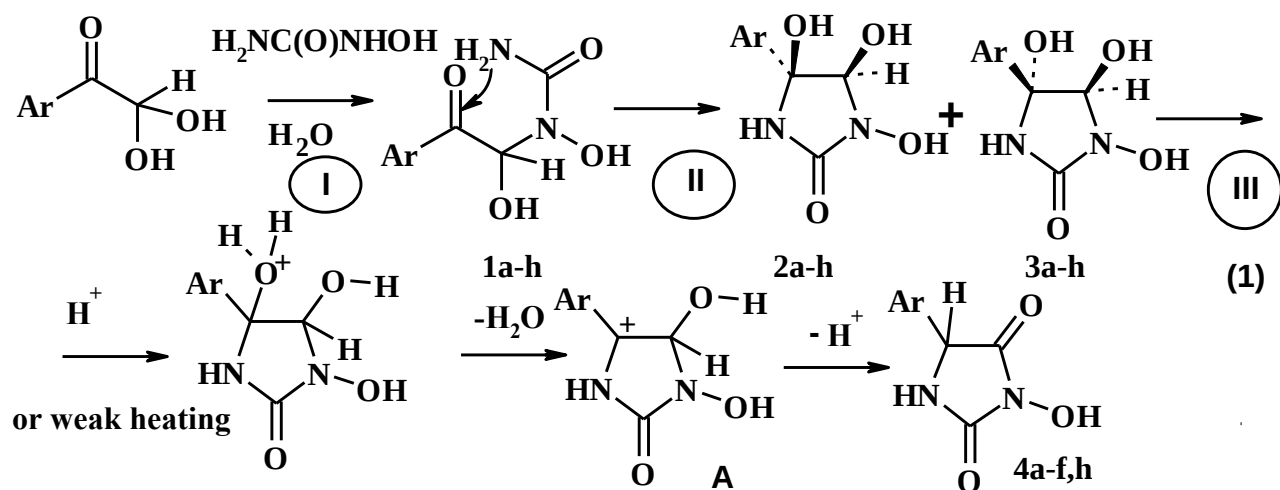
svtailor@ukr.net

Вступ. Значна кількість різноманітних гідантоїнів знайшла використання у фармації для створення лік і фармпрепаратів. З іншого боку, N-гідроксисечовина має унікальний комплекс різноманітних видів біологічної активності і протягом багатьох років застосовується у якості антибактеріального препарату, в хіміотерапії з метою попередження розвитку ракових пухлин, для інгібування реплікації ДНК у савців і бактерій E.coli. А від досі маловідомих 3-гідрокси-5-арилгідантоїнів та 3,4,5-тригідрокси-5-арилімідазолідин-2-онів, як нових похідних N-гідроксисечовини, ми мали б чекати ще більшого фармацевтичного значення і широкого застосування у якості нового класу антибіотиків, а також препаратів для лікування раку.

Ціль роботи. Метою роботи є дослідження взаємодії арилглюксамей з таким бінуклеофілом як *N*-гідроксисечовина для створення способів синтезу раніше невідомих 3-гідрокси-5-арилгідантінів та 3,4,5-тригідрокси-5-арилімідазолідин-2-онів.

Матеріали та методи. Для проведення досліджень використовувалися комерційні хімічні реактиви і розчинники. Будову отриманих сполук доводили за допомогою ІЧ-спектроскопії, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу (РСА).

Результати та обговорення. Дослідження перебігу взаємодії 4-Х-фенілгліоксаль (X=H, Cl, Br, F, Me, OMe, NO₂) та тієн-2-ілгліоксалу з *N*-гідроксисечовиною у нейтральному водному середовищі показало, що, в залежності від природи замісника X, продуктами можуть бути ациклічні похідні *N*-гідроксисечовини **1**, 3,4,5-тригідрокси-5-арилімідазолідин-2-они **2**, **3** або 3-гідрокси-5-арилімідазолідин-2,4-діони (3-гідрокси-5-арилгідантоїни) **4** (схема 1). Вірогідно, що сполуки **2**, **3** у разі дії кислотного каталізу (надлишок *N*-гідроксисечовини чи автокаталіз) або нагріву відщеплюють молекулу води з утворення катіону **A**, який шляхом 1,2-зсуву атома Гідрогену перетворюється у *N*-гідроксигідантоїн **4**.

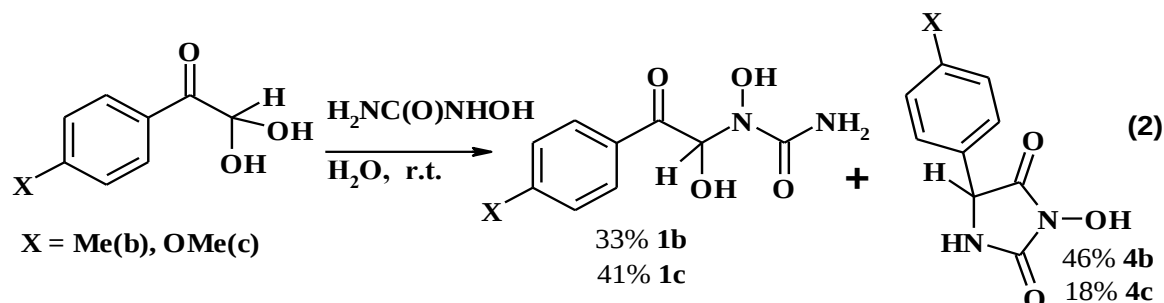


Ar=4-XC₆H₄: X=H(a), Me(b), OMe(c), Cl(d), Br(e), F(f), NO₂(g), також 2-C₄H₃S(h)

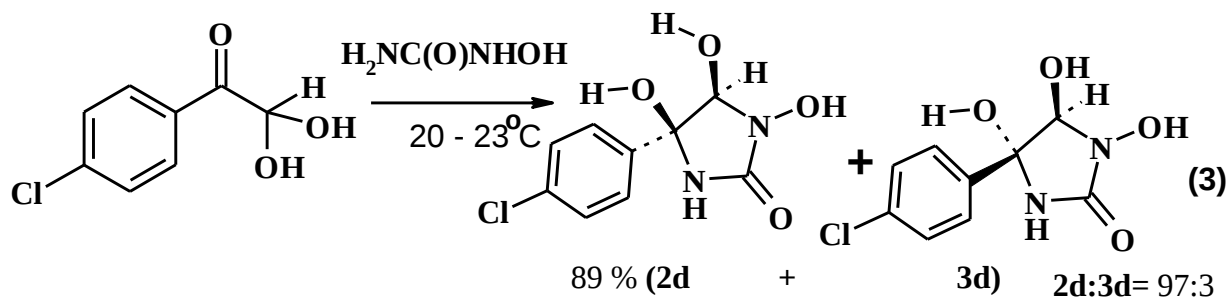
З фенілглюксалю за цією схемою (нагрівання до 40 °C) отримано 3-гідрокси-5-фенілгідантоїн **4a** з виходом 78%. Його будову досліджено методом

РСА. З 4-хлорофенілгліоксалу (нагрівання до 40–50 °С) отримано 3-гідрокси-5-арилгідантоїн **4d** з виходом 74%.

З 4-толїлгліоксалу та 4-метоксифенілгліоксалу утворюються суміш відповідних сечовини **1b,c** та 3-гідрокси-5-арилгідантоїну **4b,c** (схема 2).



Якщо реакцію 4-хлорофенілгліоксалу проводити за температури 20–23 °С, селективно утворюється суміш діастереомерів 3,4,5-тригідрокси-5-(4-хлорофеніл)імідазолідин-2-ону **2d**, **3d** (схема 3).



Домінує діастереомер **2d** з *цис*-розташуванням 4- та 5-НО-груп (**2d:3d**=97:3). Його будову доведено за допомогою РСА (рис.1).

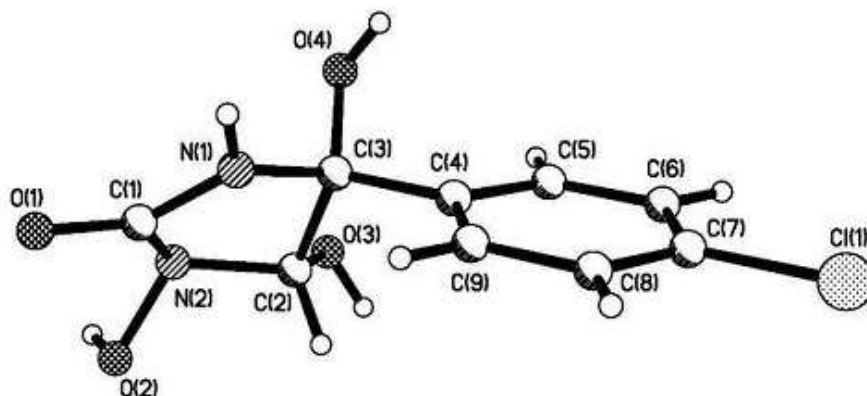
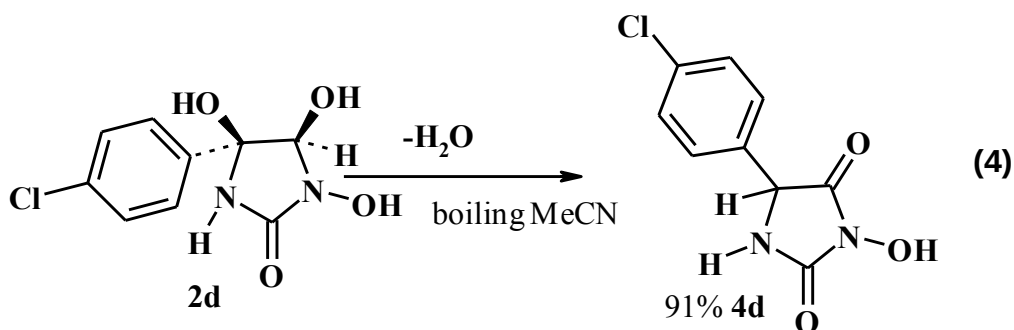


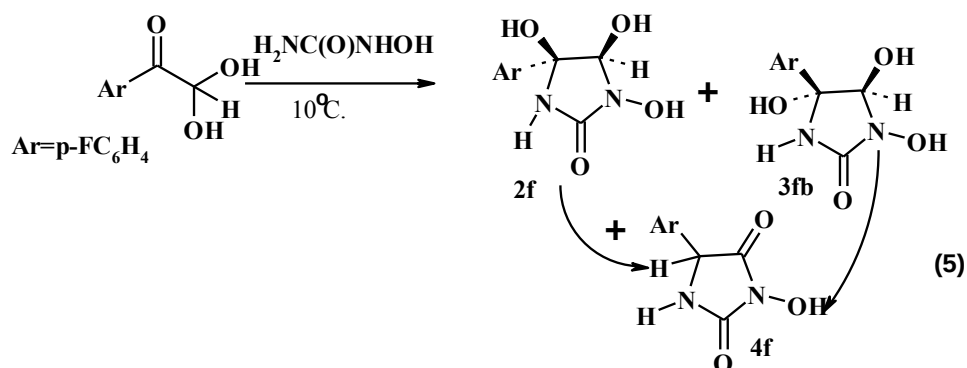
Рис.1. Будова 3,4,5-тригідрокси-5-(4-хлорофеніл)імідазолідин-2-ону **2d за даними РСА**

В сполуці **2d** імідазолідиновий цикл знаходиться у конформації конверту. На відмінну від атома азоту N(1), атом азоту N(2) має пірамідальну конфігурацію. Сума його валентних кутів ($\Sigma\beta$) дорівнює 337.38° . Зв'язок N(2)–C(1) ($1.382\text{ \AA}$) довший, ніж зв'язок N(1)–C(1) ($1.348\text{ \AA}$). Мабуть, кон'югація НЕП атома N(1) з π -орбіталлю зв'язку C(1)=O(1) більше, ніж кон'югація НЕП більш пірамідального атома N(2). Зв'язок C(3)–O(4) ($1.420\text{ \AA}$) значно довший, ніж зв'язок C(2)–O(3) ($1.387\text{ \AA}$), і є дестабілізованим. І дійсно, у разі нагрівання у MeCN (82°C) 3,4,5-тригідрокси-5-(4-хлорофеніл)імідазолідин-2-он **2d** селективно перетворюється у 3-гідрокси-5-(4-хлорофеніл)гідантоїн **4d** (схема 4).



4-Бромфенілгліоксаль у той же спосіб реагує з *N*-гідросисечовиною з утворенням суміші 3,4,5-тригідрокси-5-(4-бромфеніл)імідазолідин-2-онів **2e** і **3e** (72%). Домінує діастереомер **2e** з цис-розташуванням 4- та 5-НО-груп (**2e**:**3e**=91:9). 4-Фторфенілгліоксаль реагує з *N*-гідроксисечовиною у водному розчині за температури 10°C з утворення суміші сполук **2f**, **3f** і гідантоїну **4f** (відповідно даним ^1H ЯМР). Співвідношення *цис*- і *транс*-4,5-дигідроксидіастереомерів **2f** і **3f** становить 86:14. Співвідношення **22f**:**4f** спочатку становить 4:1. Проте, з часом вміст *N*-гідроксигідантоїну **4f** зростає, навіть якщо цю суміш продуктів зберігати за температури -5°C . Тобто сполуки

2f, **3f** самотужки перетворюються у гідантоїн **4f**. Кип'ятіння розчину суміші продуктів в MeCN (0.5 год), призводить до повного перетворення досить нестійких сполук **2f**, **3f** в 3-гідрокси-5-(4-фторофеніл)гідантоїн **4f** (схема 5).



4-Нітрофенілглюкосьаль реагує з *N*-гідроксисечовиною у водному розчині за температури 14 °С з утворенням суміші діастереомерів 3,4,5-тригідрокси-5-(4-нітрофеніл)імідазолідин-2-ону **2g** і **3g** (вихід обох сполук складає 82%) (схема 6). В сполуці **2.16a** *цис*-розташування 4-НО- и 5-НО-груп доведено РСА (рис. 2). Атом азоту N(1) має пірамідальну конфігурацію ($\Sigma\beta$ дорівнює 342°). Атом азоту N(2) має пласку конфігурацію ($\Sigma\beta$ 360°). Зв'язки N(1)–C(1) (1.352(11) Å) и N(2)–C(1) (1.355(10) Å) близькі між собою. Зв'язки C(2)–O(2)H (1.384(9) Å) і C(3)–O(3)H (1.409(8) Å) також близькі поміж собою.

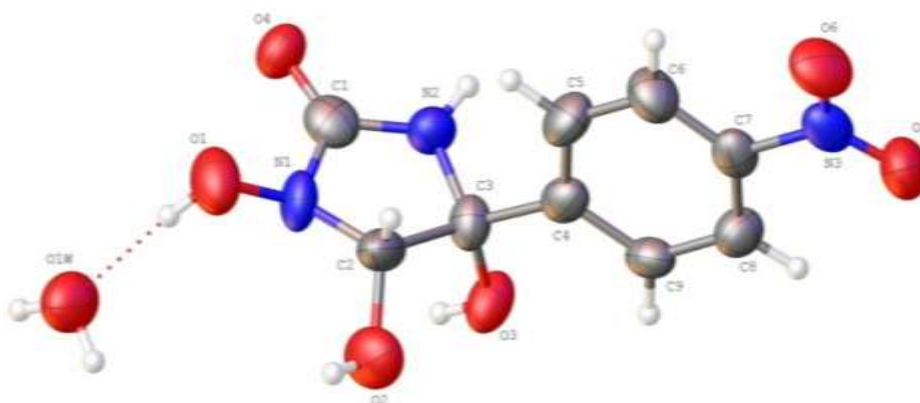
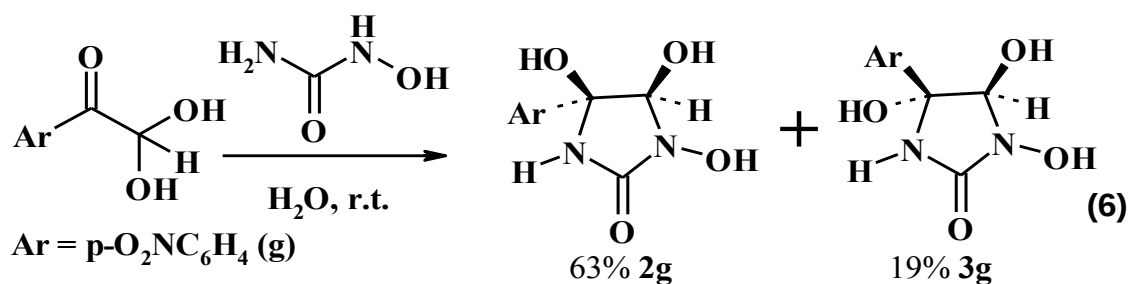
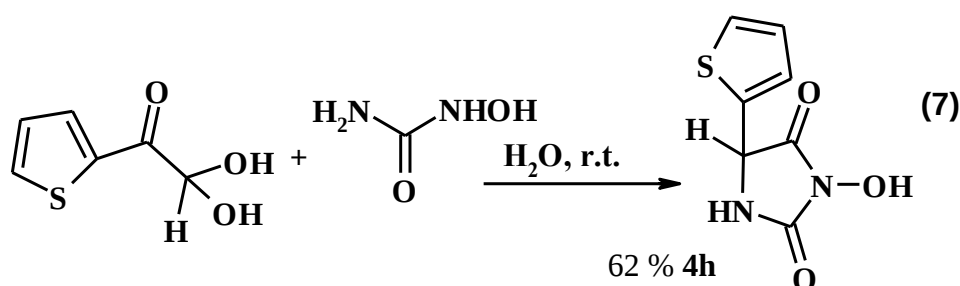


Рис.2. Молекулярна структура моногідрату 3,4,5-тригідрокси-5-(4-нітрофеніл)імідазолідин-2-ону **2g відповідно РСА**

Сполуки **2g** і **3g** не перетворюються у відповідний гідантоїн у разі нагрівання.

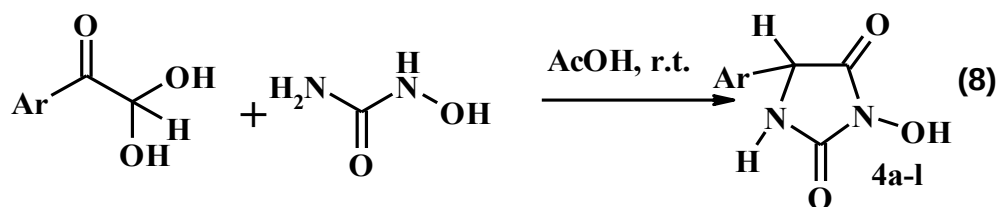


Тієн-2-ілгліюксаль з *N*-гідроксисечовиною утворює 3-гідрокси-5-(тієн-2-іл)гідантоїн **4h** (схема 7). Будову отриманих сполук **2–4** доведено за допомогою ¹H і ¹³C ЯМР спектрів, та мас-спектрів.



Таким чином, утворення 3-гідрокси-5-арилгідантоїнів у разі взаємодії арилгліюксалей з *N*-гідроксисечовиною у водному розчині є спільним для арилгліюксалей різної будови, за винятком 4-нітрофенілгліюксалю. А виділення в окремих випадках продуктів першої та другої стадії (сполуки **1b**, **1c**, **2d**, **2e**, **2g**) доводить ймовірність схеми 1.

Але більш зручним і вибірковим методом одержання 3-гідрокси-5-арилгідантоїнів є взаємодія арилгліюксалю з *N*-гідроксисечовиною в оцтовій кислоті за кімнатної температури (схема 8). Продуктів першої та другої стадії в цьому випадку не було отримано.



Ar = Ph (**4a**, 76%), 4-MeC₆H₄ (**4b**, 63%), 4-MeOC₆H₄ (**4c**, 95%), 4-ClC₆H₄ (**4d**, 69%), 4-BrC₆H₄ (**4e**, 77%), 4-FC₆H₄ (**4f**, 63%), 2-C₄H₃S (**4h**, 40%), 4-PhC₆H₄ (**4k**, 48%), 4-NO₂CC₆H₄ (**4l**, 68%).

У разі взаємодії 4-нітрофенілгліоксалу з *N*-гідроксисечовиною в оцтовій кислоті отримано суміш діастереомерів 3,4,5-тригідрокси-5-(4-нітрофеніл)імідазолідин-2-ону **2g** і **3g** (загальний вихід 96%) у співвідношенні 74:26 % мольн.

Висновки. Дослідження перебігу взаємодії 4-*X*-фенілгліоксалеї (*X*=H, Cl, Br, F, Me, OMe, NO₂, CO₂H) та тієн-2-ілгліоксалу з *N*-гідроксисечовиною у нейтральному водному середовищі і в оцтовій кислоті дозволило запропонувати загальні нові методи синтезу 3-гідрокси-5-арилгідантоїнів та 3,4,5-тригідрокси-5-арилімідазолідин-2-онів. Експериментально доведено стадійність реакції арилгліоксалеї з *N*-гідроксисечовиною у водному розчині і вплив будови арилгліоксалу на перебіг реакції. Вперше отримано 3,4,5-тригідрокси-5-арилімідазолідин-2-они, досліджено їх будову за допомогою РСА і перетворення у 3-гідрокси-5-арилгідантоїни.

3-Гідрокси-5-арилгідантоїни та 3,4,5-тригідрокси-5-арилімідазолідин-2-они є потенційно біологічно активними і фармацевтично важливими сполуками, які можуть бути застосовані для створення нового класу антибіотиків, а також у якості препаратів для лікування раку.