

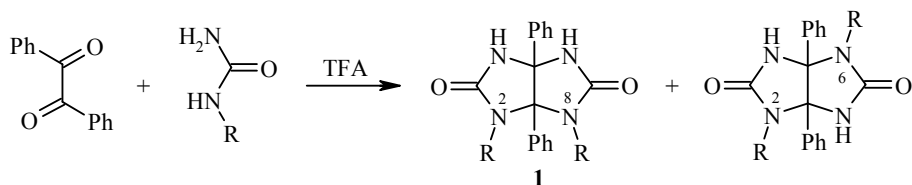
М. М. Антонова¹, В. В. Баранов¹, Ю. В. Нелюбина², А. Н. Кравченко^{1*}

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1,5-ДИАРИЛ-2-(ГИДРОКСИАЛКИЛ)-8-МЕТИЛГЛИКОЛЬУРИЛОВ

Впервые изучена циклоконденсация *N*-метилмочевины с производными тетрагидроимидазооксазолон, тетрагидроимидазооксазинона, дигидроимидазооксазинона и тетрагидроимидазооксазепинона. Показано, что исследованные реакции протекают с высокой региоселективностью, имеют общий характер и приводят к образованию недоступных ранее 1,5-диарил-2-(гидроксиалкил)-8-метилгликольурилов с высокими выходами.

Ключевые слова: 1,5-диарил-2-(гидроксиалкил)-8-метилгликольурилы, имидазооксазепиноны, имидазооксазиноны, имидазооксазолон, *N*-метилмочевина, региоселективность.

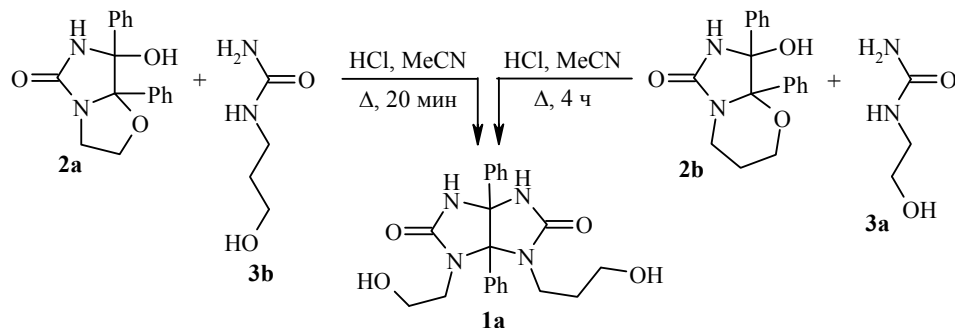
Гликольурилы обладают широким спектром практически полезных свойств: они используются в медицине [1–3], сельском хозяйстве [4], в органической и супрамолекулярной химии [5–16]. В последние годы большое внимание уделяется 2,8-дизамещённым гликольурилам, которые применяются в качестве молекулярных матриц для проведения конденсаций Кляйзена [10, 11], в комбинаторной [12] и супрамолекулярной химии [13–17]. Например, нами недавно при изучении супрамолекулярной организации в кристаллах 2,8-ди(гидроксиалкил)-1,5-дифенилгликольурилов был установлен факт генерации хиральности (возникновения хиральности за счёт стабилизации конформеров ахиральных соединений) [17]. Аналогичное явление описано и в работе [18]. Однако синтез 2,8-дизамещённых 1,5-дифенилгликольурилов **1** недостаточно разработан – получены только отдельные их представители: 2,8-диметил(дибензил, дибензоксикарбонилметил)-1,5-дифенилгликольурилы, наряду с которыми образуются минорные 2,6-дизамещённые гликольурилы [12, 19, 20]. Их синтезируют конденсацией 1,2-диоксо-1,2-дифенилэтана (бензила) с 1-замещёнными мочевины. С целью обнаружения аналогичных реакций недавно нами исследованы взаимодействия бензила с *N*-карбамоил-аминокислотами (уреидокислотами) и уреидоспиртами [17, 21]. Показано, что в реакциях уреидокислот с бензолом при увеличении длины алкильной цепи уреидокислот возрастает доля 2,6-дизамещённых гликольурилов [21].



R = Me, Bn, CH₂COOBn, CH₂COOH, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₃COOH

При изучении конденсаций уреидоспиртов с бензолом обнаружены новые предшественники 2,8-ди(гидроксиалкил)-1,5-дифенилгликольурилов – производные тетрагидроимидазооксазолон **2a** и тетрагидроимидазооксазинона **2b**,

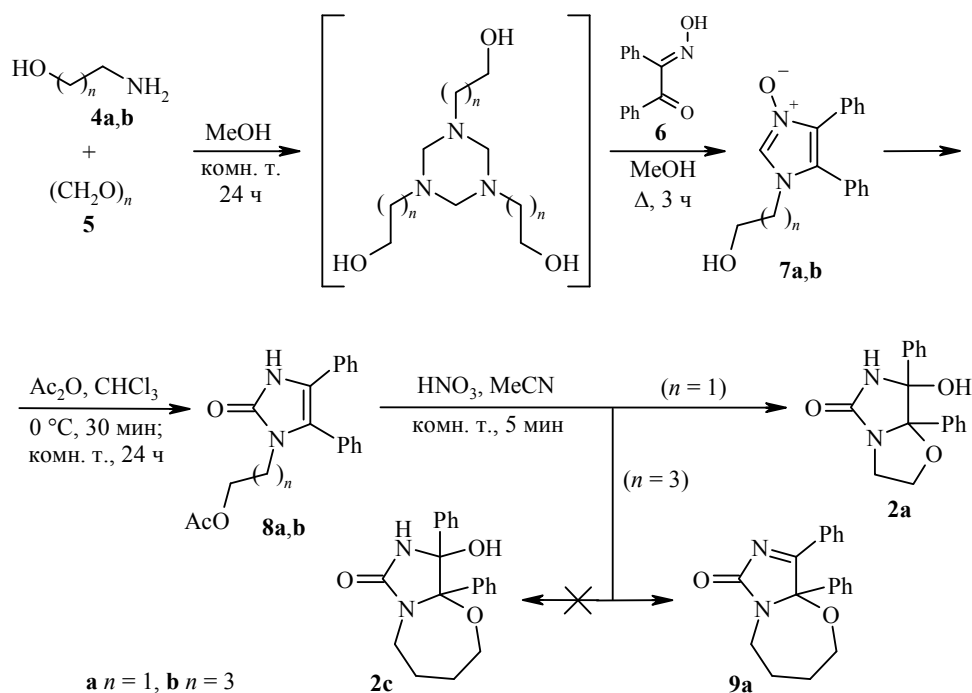
на основе реакций которых с 1-(гидроксиалкил)мочевинами **3a,b** предложен новый метод региоспецифичного синтеза 2,8-дизамещённых 1,5-дифенилгликольурилов [17]. В ходе этих исследований был получен первый представитель 2,8-дизамещённых 1,5-дифенилгликольурилов **1a** с разными заместителями при атомах азота [17]. Соединения такого типа ранее не были доступны.



Представляло интерес выяснить, можно ли расширить границы применения этой реакции для возможного синтеза на её основе других представителей 2,8-дизамещённых 1,5-дифенилгликольурилов с разными заместителями при атомах азота. С этой целью в настоящей работе предполагалось исследовать конденсацию соединений **2a,b** и их аналогов с *N*-метилмочевинной (**3c**).

Синтез бициклических соединений **2a,b** осуществляли по разработанным нами ранее методикам [17]. Для получения 9-гидрокси-9,9а-дифенилгексагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(8*H*)-она (**2c**) был испробован метод, основанный на конденсации 4-аминобутанола (**4b**), параформа (**5**) и 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтанола (**6**).

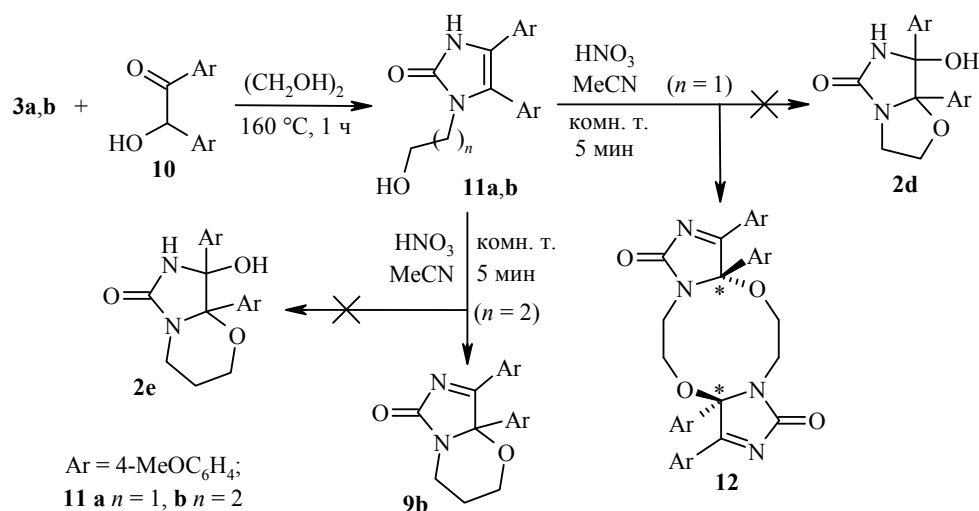
В литературе описан синтез 2-(2-оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)этилацетата (**8a**) из 2-аминоэтанола (**4a**), параформа (**5**) и гидроксиимино-1,2-дифенилэтанола (**6**) через образование *N*-оксида **7a** [22]. Используя недавно



разработанный нами метод получения 5-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она из 1-(2-гидроксиэтил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она под действием концентрированной HNO₃ [17], в качестве модельной реакции мы осуществили синтез тетрагидроимидазооксазолонна **2a** при взаимодействии ацетата **8a** с концентрированной HNO₃ в MeCN. Мы провели аналогичные превращения также с 4-аминобутанолом (**4b**) и, синтезировав промежуточный ацетат **8b**, при обработке последнего HNO₃ вместо ожидаемого гексагидроимидазооксазепинона **2c** получили продукт его дегидратации – 9,9а-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9а*H*)-он (**9a**).

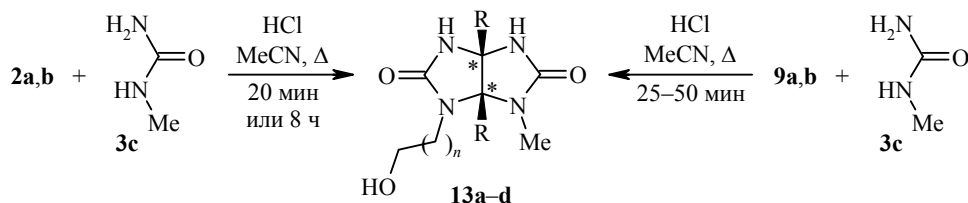
Для синтеза не описанных ранее соединений **2d,e** был использован другой подход, основанный на конденсации мочевины **3a,b** и анизоина **10** по аналогии с получением соединения **2a** [17]. При этом обнаружено, что синтезированные 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(*n*-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны **11a,b** образуют в одних и тех же условиях разные продукты реакции при действии на них концентрированной HNO₃. Из дигидроимидазолина **11a** вместо ожидаемого соединения **2d** образуется 3,3а,10,10а-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазецин-1,8(3а*H*,10а*H*)-дион (**12**) – продукт циклоконденсации двух молекул соединения **11a**. По данным спектров ЯМР ¹H видно, что соединение **12** является одним из диастереомерных рацематов с конфигурацией хиральных атомов углерода 3а*R**,10а*S**, установленной по данным РСА. Сигналов другого рацемата обнаружено не было, что говорит о высокой диастереоселективности процесса образования соединения **12**.

В реакции дигидроимидазолина **11b** с концентрированной HNO₃ вместо соединения **2e** образуется только дигидроимидазооксазинон **9b**.



Получение соединений **9a,b** вместо соединений **2c,e** представляет не меньший интерес, так как предложенный нами ранее механизм образования 2,8-ди(гидроксиалкил)-1,5-дифенилгликольурилов [17] позволяет предположить, что для региоселективного синтеза гликольурилов можно использовать как соединения **2**, так и соединения **9**, которые ранее нам не удалось выделить в индивидуальном состоянии.

Конденсацию соединений **2a,b** и **9a,b** с *N*-метилмочевинной (**3c**) проводили в условиях, аналогичных условиям получения 2,8-ди(гидроксиалкил)гликольурила **1a** [17].



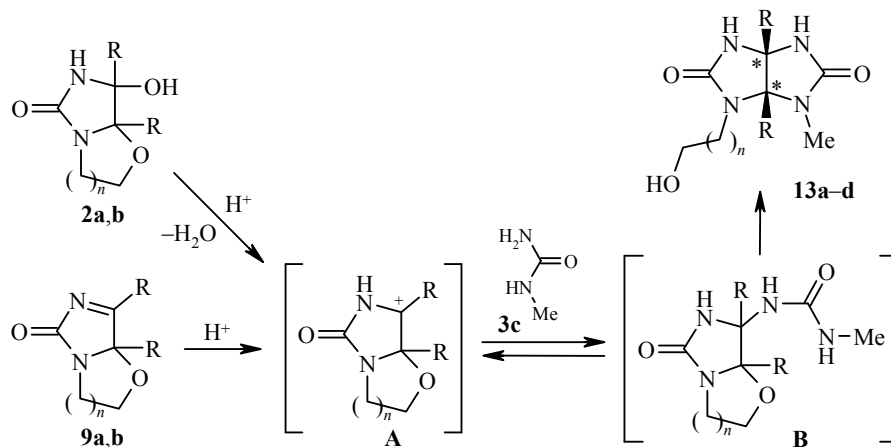
13 a $n = 1$, **b,d** $n = 2$, **c** $n = 3$; **a-c** $R = \text{Ph}$, **d** $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Контроль за протеканием реакций осуществляли по спектрам ЯМР ^1H выпадающих осадков гликольурилов **13a-d** (отфильтрованных и высушенных) из опытов, которые завершались через определённые промежутки времени. Оптимальную продолжительность реакции определяли по максимальному постоянному весу осадков гликольурилов двух последующих опытов. Такой контроль оказался возможным, так как в спектрах ЯМР ^1H выпадающих осадков нет примесей других продуктов. В случае гликольурила **13b** реакция протекает в суспензии, поэтому образование гликольурила оценивали по появлению сигналов протонов группы NCH_3 при 2.74 м. д. (3H, с), группы OH при 4.39–4.80 м. д. (1H, м) и двух синглетов протонов групп NH при 8.00 и 8.11 м. д. при полном исчезновении сигналов исходного соединения **2b**: протонов группы CH_2 при 1.20–1.33 (1H, м) и 1.72–1.92 м. д. (1H, м) и протонов группы OH при 5.89–5.97 м. д. (1H, м) [17]. Было установлено, что гликольурил **13a** образуется за 20 мин с выходом 88%, гликольурил **13b** – за 8 ч с выходом 79%. Гликольурилы **13c,d** получают с выходами 82 и 80% соответственно.

После извлечения целевых соединений **13a-d** в упаренных досуха остатках реакционных смесей зарегистрированы сигналы протонов бензила и хлорида аммония – продуктов разложения реагентов **2a** и **3c**. Сигналов протонов изомерных 2,6-дизамещённых 1,5-дифенилгликольурилов не обнаружено. Поэтому можно утверждать, что реакции протекают с высокой региоселективностью.

К сожалению, соединение **12** не реагирует с *N*-метилмочевинной (**3c**).

Региоселективность образования 2,8-дизамещённых 1,5-дифенилгликольурилов **13a-d** при использовании производных имидазооксазолонна **2a**, имидазооксазинонов **2b**, **9b** или имидазооксазепинона **9a**, очевидно, связана с тем, что соединения **2** и **9** способны в кислой среде генерировать карбениевый ион – интермедиат **A**, который и взаимодействует с *N*-метилмочевинной (**3c**), образуя интермедиат **B**, циклизующийся в 2,8-дизамещённые гликольурилы **13**.

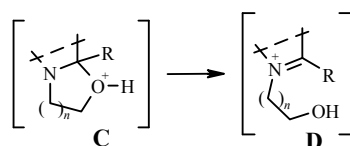
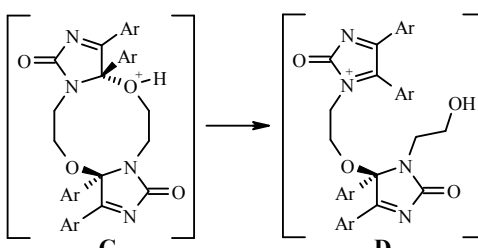


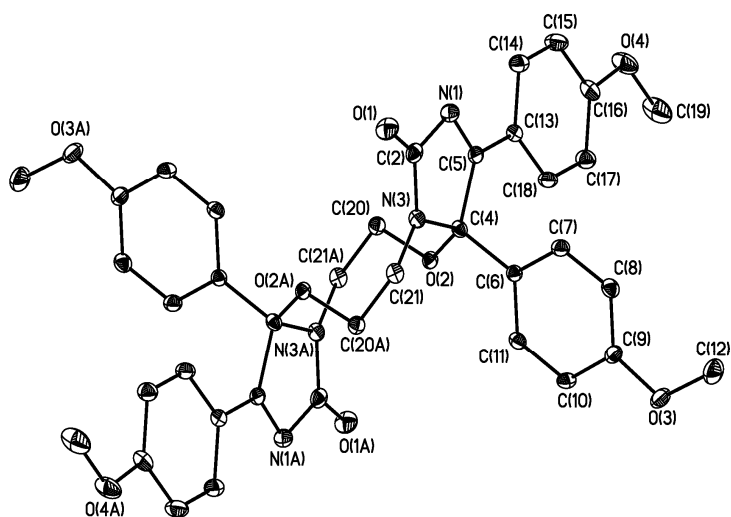
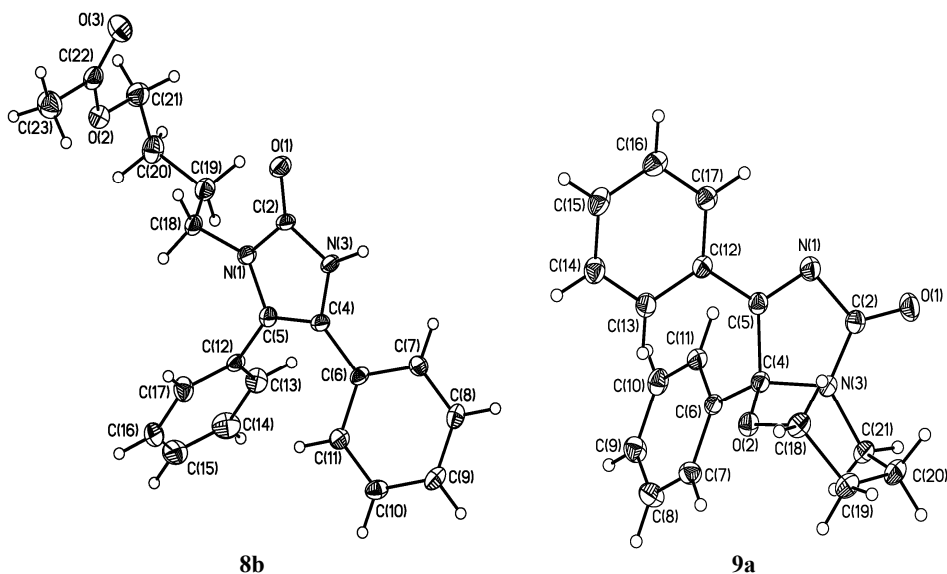
Для объяснения и подтверждения полученных результатов нами проведены квантово-химические расчёты раскрытия оксазольного, оксазинового, оксазепинового и диоксадиазепинового циклов в интермедиатах **C** и **D** методом Хартри–Фока в базисе STO-3G, что позволило выявить взаимосвязь продолжительности реакций и энергий активации стадий, лимитирующих скорость процесса (табл. 1). В качестве энергии активации этого процесса принята разность энергий циклической и открытой протонированных форм **C** и **D**. По таблице видно, что энергия раскрытия цикла коррелирует с экспериментальными данными – продолжительностью реакций, а в случае соединения **12** расчёты дают основание предположить, что раскрытия диоксадиазеканового цикла не будет.

Строение впервые синтезированных соединений **7b**, **8b**, **9a,b**, **11a,b**, **12** и **13a–d** подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, структура соединений **8b**, **9a** и **12** доказана методом РСА (рисунок).

Помимо однозначного подтверждения строения синтезированных соединений было интересно изучить эти объекты с точки зрения супрамолекулярной химии. Среди исследованных соединений **8b**, **9a** и **12** только в соединении **8b** молекулы образуют четко выделяемый супрамолекулярный ассоциат – водородно-связанный centrosymmetric димер $(\text{N}(3)\cdots\text{O}(1))$ 2.7716(19) Å, угол NHO 171(1)°. В кристалле **12** достаточно короткий контакт $\text{O}\cdots\text{Cl}$ (3.250(2) Å) объединяет молекулы продукта с сольватными молекулами хлороформа, присутствующими в кристалле в соотношении 1:4. По данным РСА соединение **12** является рацематом с конфигурацией хиральных атомов углерода $\text{C}(4)\text{-(S)}$, $\text{C}(4\text{A})\text{-(R)}$ и $\text{C}(4)\text{-(R)}$, $\text{C}(4\text{A})\text{-(S)}$ (нумерация атомов соответствует РСА). Соединение **8b** кристаллизуется как рацемат.

Таблица 1

Корреляция между временем реакции и энергией активации (ΔE) соединений 2a,b , 9a,b , 12			
Соединение	Схема реакции активации	$\Delta E = E_{\text{C}} - E_{\text{D}}$, ккал/моль	Время реакции
13a	 <p style="text-align: center;">$n = 1, \text{R} = \text{Ph}$</p>	7.94	20 мин
13b	$n = 2, \text{R} = \text{Ph}$	14.82	8 ч
13c	$n = 3, \text{R} = \text{Ph}$	10.34	50 мин
13d	$n = 2, \text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	8.74	25 мин
12	 <p style="text-align: center;">$\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$</p>	45.25	–



Общий вид молекул соединений **8b**, **9a** и **12** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Сольватные молекулы хлороформа в кристалле соединения **12** не показаны

Геометрические параметры гетероциклов в трёх кристаллах попадают в диапазон значений, характерных для данных классов соединений, с ожидаемым удлинением связей N(3)–C(4) и C(4)–C(5) и сокращением связи C(5)–N(1) при переходе от соединения **8b** к соединениям **9a** и **12**. Имидазольный цикл в соединениях **8b** и **12** плоский с выходом атомов из среднеквадратичной плоскости не превышающим 0.01(1) Å, а в случае соединения **9a** имеет конформацию "уплощенный конверт" с выходом атома C(4) на 0.09(1) Å. В соединениях **9a** и **12** оксазиновый семичленный и центральный десятичленный гетероциклы имеют конформации "кресло" и "ванна-ванна" соответственно. Сумма валентных углов при атомах азота близка к 360°, в пределах от 359.9(1)° в соединении **8b** до 358.9(2) и 357.8(2)° для атома N(3) в соединениях **9a** и **12**. Взаимное расположение ароматических заместителей

при атомах C(4) и C(5) в соединениях **8b** и **9a** ожидаемо различается: значения торсионного угла C(6)–C(4)–C(5)–C(12) составляют 4.4(1) и 70.4(2)°. Для сравнения: аналогичный угол в случае *n*-метоксифенильных фрагментов в соединении **12** составляет 65.6(2)°. Длины связей в имидазольных циклах молекул соединений **8b**, **9a** и **12**: N(1)–C(2) 1.3725(19), 1.441(2) и 1.434(3) Å; C(2)–N(3) 1.3608(19), 1.361(2) и 1.366(3) Å; N(3)–C(4) 1.3998(18), 1.452(2) и 1.463(2) Å; C(4)–C(5) 1.362(2), 1.544(2) и 1.547(3) Å; C(5)–N(1) 1.4014(18), 1.287(2) и 1.295(3) Å.

Таким образом, в результате проведённых исследований с высокими выходами синтезированы недоступные ранее 2,8-дизамещённые 1,5-диарилгликольбурилы с различными заместителями при атомах азота. Эти соединения удалось получить на основе конденсации представителя монозамещённых мочевины – *N*-метилмочевины с производными тетрагидроимидазооксазолон и тетрагидроимидазооксазинона. Кроме того, впервые показано, что в качестве предшественников для региоселективного синтеза гликольбурилов могут быть также использованы производные дигидроимидазооксазинов-(оксазепинонов), причём разработанные методы носят общий характер и могут быть полезными для региоселективного синтеза других представителей 2,8-дизамещённых 1,5-диарилгликольбурилов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Kratos MS30 (ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электро-распылением. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 В) ионах. Диапазон сканирования масс 50–3000 Да, внешняя или внутренняя калибровка (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в MeCN, MeOH или H_2O , скорость потока 3 мкл/мин. Газ-распылитель N_2 (4 л/мин), температура интерфейса 180 °С. Элементный анализ выполнен на приборах CHN Analyzer Perkin Elmer 2400 и Euro EA elemental Analyzer. Температуры плавления определены на приборе Sanyo Gallenkamp.

7-Гидрокси-7,7а-дифенилтетрагидроимидазо[5,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-он (**2a**) получен из 1-(2-гидроксиэтил)мочевины (**3a**) и 2-гидрокси-1,2-дифенилэтанона (бензоина) по методике [17]. 8-Гидрокси-8,8а-дифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[5,1-*b*][1,3]оксазин-6(7*H*)-он (**2b**) синтезирован взаимодействием 1,2-диоксо-1,2-дифенилэтана (бензила) с 1-(3-гидроксипропил)мочевиной (**3b**) [17]. 1-(2-Гидроксиэтил)мочевина (**3a**) и 1-(3-гидроксипропил)мочевина (**3b**) синтезированы *N*-карбамоилированием 2-аминоэтанола (**4a**) и 3-аминопропанола соответственно обработкой KOCN по методике [23]. 2-Гидроксиимино-1,2-дифенилэтанон (**6**) синтезирован из бензила и гидрохлорида гидросиламина по методике [24]. 1-(2-Гидроксиэтил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксид (**7a**) синтезирован по методике [21]. 2-(2-Оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)этилацетат (**8a**) синтезирован по методике [22]. 2-Гидрокси-1,2-бис(4-метоксифенил)этанон (**10**) – коммерческий (Acros).

1-(4-Гидроксибутил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксид (7b**)**. К смеси 2.5 мл (30 ммоль) 4-аминобутан-1-ола (**4b**) и 1.28 г (40 ммоль) параформа (**5**) добавляют 50 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем упаривают досуха. Полученную смолообразную смесь растворяют в 50 мл MeOH, добавляют 6.36 г (30 ммоль) 2-(гидроксиимино)-1,2-дифенилэтанона (**6**), реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, после чего упаривают наполовину и оставляют кристаллизоваться. На следующий день продукт отфильтровывают. Выход 7.30 г (79%), белый порошок, т. пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц):

1.15–1.35 (2H, м, CH₂); 1.47–1.70 (2H, м, CH₂); 3.20–3.30 (2H, м, CH₂); 3.82 (2H, т, $J = 7.5$, CH₂); 4.50–4.62 (1H, м, OH); 7.15–7.30 (2H, м, H Ph); 7.31–7.54 (8H, м, H Ph); 8.58 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.5, 29.1, 45.3, 59.9 (4CH₂); 125.9; 126.3; 127.6; 127.7; 127.8; 127.9; 128.3; 128.5; 129.0; 129.1; 129.2; 129.4; 130.0; 130.7; 132.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 [M]⁺ (20), 292 (100), 262 (58), 233 (13), 219 (26), 176 (15), 165 (32), 135 (63), 119 (38), 104 (86). Найдено, %: С 74.02; Н 6.53; N 9.05. C₁₉H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 74.00; Н 6.54; N 9.08.

4-(2-Оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бутилацетат (8b). К суспензии 7.30 г (25.0 ммоль) соединения **7b** в 20 мл CHCl₃ по каплям добавляют раствор 6.4 мл (62.5 ммоль) Ac₂O в 10 мл CHCl₃ в течение 30 мин при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего добавляют 30 мл EtOH, перемешивают в течение 30 мин, упаривают наполовину и оставляют кристаллизоваться. Кристаллы продукта отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 4.73 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–162 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.36 (3H, с, CH₃); 1.80–2.10 (4H, м, 2CH₂); 3.32–3.51 (2H, м, CH₂); 3.70–3.95 (2H, м, CH₂); 7.03–7.27 (4H, м, H Ph); 7.28–7.58 (6H, м, H Ph); 10.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.7 (CH₃); 25.2, 25.3, 63.2, 66.4 (4CH₂); 117.3, 120.4 (C-4,5); 125.4, 126.5, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 129.7, 129.8, 130.4, 130.7 (C Ph); 153.2 (C=O); 170.3 (COO). Найдено, %: С 71.96; Н 6.34; N 7.95. C₂₁H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 71.98; Н 6.33; N 7.99.

9,9a-Дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9aH)-он (9a). К суспензии 4.73 г (0.014 моль) соединения **8b** в 35 мл MeCN по каплям добавляют 5 мл 63% HNO₃. Ход реакции контролируют по изменению цвета и растворению осадка соединения **8b**. Реакционную смесь экстрагируют смесью CHCl₃–H₂O, 1:1, хлороформный слой упаривают и растирают с Et₂O. Выход 1.50 г (35%), белый порошок, т. пл. 226–228 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.50–1.81 (4H, м, 2CH₂); 2.54–2.70 (1H, м) и 3.07 (1H, т, $J = 11.4$, CH₂); 3.66 (1H, д, $J = 14.6$) и 3.98 (1H, д, $J = 13.3$, CH₂); 7.28–7.48 (7H, м, H Ph); 7.57 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.98 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.3, 29.5, 38.9, 65.0 (4CH₂); 96.8 (C-9a); 125.3, 128.3, 128.9, 129.0, 129.1, 129.5, 133.8, 136.7 (C Ph); 163.9 (C=O); 185.2 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 [M]⁺ (11), 203 (100), 175 (21), 147 (28), 117 (30), 105 (63). Найдено, %: С 74.46; Н 5.95; N 9.16. C₁₉H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 74.49; Н 5.92; N 9.14.

8,8a-Бис(4-метоксифенил)-3,4-дигидро-2H-имидазо[5,1-*b*][1,3]оксазин-6(8aH)-он (9b). К суспензии 3.54 г (0.01 моль) 1-(3-гидроксипропил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1H-имидазол-2(3H)-она (**11b**) в 35 мл MeCN по каплям добавляют 10 мл 63% HNO₃. Ход реакции контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную смесь экстрагируют смесью CHCl₃–H₂O, 1:1, хлороформный слой упаривают, остаток растирают с Et₂O. Выход 2.18 г (70%), белый порошок, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.50–1.60 (1H, м) и 1.61–1.80 (1H, м, CH₂); 2.80–3.00 (1H, м) и 3.50–3.67 (1H, м, CH₂); 3.69–3.76 (2H, м, CH₂); 3.73 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 6.93–7.05 (4H, м, H Ar); 7.39 (2H, т, $J = 8.6$, H Ar); 8.03 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.4, 36.0 (2CH₂); 55.1, 55.5 (2OCH₃); 62.8 (CH₂); 93.5 (C-9a); 112.1, 113.1, 114.3, 114.8, 120.9, 125.1, 126.4, 128.4, 129.3, 130.8, 131.9, 159.7 (C Ar); 163.4 (C=O); 184.6 (C=N). Найдено, m/z : 375.1305 [M+Na]⁺. C₂₀H₂₀N₂NaO₄. Вычислено, m/z : 375.1315 [M+Na]⁺.

1-(2-Гидроксиэтил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1H-имидазол-2(3H)-он (11a). К смеси 2.72 г (0.01 моль) 2-гидрокси-1,2-бис(4-метоксифенил)этанона (**10**) и 5.20 г (0.05 моль) мочевины **3a** добавляют 10 мл этиленгликоля и перемешивают при 160 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют смесью CHCl₃–H₂O, 1:1, хлороформный слой упаривают, остаток растирают с Et₂O. Выход 2.38 г (70%), белый порошок, т. пл. 214–216 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.30–3.50 (4H, м, 2CH₂); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.48 (1H, с, OH); 6.78 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 6.98–7.12 (4H, м, H Ar); 7.28 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 10.67 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.9 (CH₂); 55.1 (2OCH₃); 58.9 (CH₂); 113.9; 114.1; 114.5; 117.0; 119.2; 121.8; 122.5; 126.7; 128.3; 132.4; 153.3 (C=O); 157.8, 159.4 (2C–OMe). Найдено, %: С 67.07; Н 5.94; N 8.21. C₁₉H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 67.05; Н 5.92; N 8.23.

1-(3-Гидроксипропил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1H-имидазол-2(3H)-он (11b) получают аналогично из 5.44 г (0.02 моль) соединения **10** и 11.80 г (0.10 моль) мочевины **3b**. Выход 0.86 г (12%), белый порошок, т. пл. 218–220 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40–1.60 (2H, м, CH_2); 3.20–3.31 (2H, м, CH_2); 3.40–3.52 (2H, м, CH_2); 3.68 (3H, с, OCH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 4.47 (1H, т, $J = 4.9$, OH); 6.78 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 6.98–7.12 (4H, м, H Ar); 7.28 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 10.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.3, 37.7 (2 CH_2); 55.0, 55.1 (2 OCH_3); 58.1 (CH_2); 113.4; 114.5; 117.1; 118.9; 121.8; 122.4; 126.6; 132.2; 153.2 (C=O); 157.8, 159.4 (2C–OMe). Найдено, %: C 67.75; H 6.27; N 7.92. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.78; H 6.26; N 7.90.

(3aR*,10aS*)-3,3a,10,10a-Тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидродиимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазепин-1,8(3aH,10aH)-дион (12). К суспензии 8.50 г (0.025 моль) соединения **11a** в 30 мл MeCN добавляют по каплям 20 мл 63% HNO_3 . Ход реакции контролируют по изменению цвета и растворению осадка. Реакционную смесь экстрагируют смесью $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}$, 1:1, хлороформный слой упаривают, остаток растирают с Et_2O . Выход 1.85 г (22%), белый порошок, т. пл. >355 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.43–2.60 (2H, м, CH_2); 2.98–3.07 (2H, м, CH_2); 3.62–3.70 (2H, м, CH_2); 3.79 (6H, с, 2 OCH_3); 3.88 (6H, с, 2 OCH_3); 4.00–4.25 (2H, м, CH_2); 7.02 (8H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.19–7.35 (4H, м, H Ar); 7.95 (4H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.2, 55.7 (4 OCH_3); 55.9, 58.4 (4 CH_2); 96.7 (O–C–Ar); 114.9, 120.5, 126.3, 126.4, 131.5, 132.0 (C Ar); 159.7 (C–OMe); 164.0 (C=O); 183.5 (C=N). Найдено, m/z : 677.2593 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, m/z : 677.2606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(2-Гидроксиэтил)-6-метил-3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (13a). К раствору 0.296 г (1 ммоль) соединения **2a** и 0.074 г (1 ммоль) *N*-метилмочевины (**3c**) в 10 мл MeCN добавляют 0.1 мл конц. HCl и кипятят в течение 20 мин. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывают, промывают 4 мл смеси $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}$, 1:1, и высушивают. Выход 0.310 г (88%), белый порошок, т. пл. 337–339 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (3H, с, CH_3); 2.83–2.90 (1H, м) и 3.33–3.43 (1H, м, CH_2); 3.49–3.59 (1H, м) и 3.63–3.73 (1H, м, CH_2); 4.79 (1H, т, $J = 5.5$, OH); 6.60–6.90 (2H, м, H Ph); 6.92–7.20 (8H, м, H Ph); 8.11 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.5 (CH_3); 45.2, 59.5 (2 CH_2); 79.1, 89.1 (C-3a,6a); 127.2, 127.4, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 133.2, 133.6 (C Ph); 160.0, 160.1 (2C=O). Найдено, m/z : 353.1603 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 353.1617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(3-Гидроксипропил)-6-метил-3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (13b). К суспензии 0.310 г (1 ммоль) соединения **2b** и 0.074 г (1 ммоль) мочевины **3c** в 20 мл MeCN добавляют 0.2 мл конц. HCl и кипятят в течение 8 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывают, промывают 4 мл смеси $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}$, 1:1, и высушивают. Выход 0.29 г (79%), белый порошок, т. пл. 300–302 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.59–1.73 (2H, м, CH_2); 1.80–1.96 (2H, м, CH_2); 2.74 (3H, с, CH_3); 2.78–2.91 (1H, м) и 3.35–3.53 (1H, м, CH_2); 4.39–4.80 (1H, м, OH); 6.68–6.80 (2H, м, H Ph); 6.94–7.18 (8H, м, H Ph); 8.00 (1H, с, NH); 8.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6 (CH_3); 32.6, 40.2, 58.5 (3 CH_2); 79.0, 89.1 (C-3a,6a); 127.2, 127.3, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 133.4, 137.7 (C Ph); 159.6, 159.8 (2C=O). Найдено, m/z : 389.1581 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 389.1584 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1-(4-Гидроксибутил)-6-метил-3a,6a-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (13c). К раствору 0.310 г (1 ммоль) соединения **9a** и 0.074 г (1 ммоль) мочевины **3c** в 10 мл MeCN добавляют по каплям 0.1 мл конц. HCl и кипятят в течение 50 мин. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывают, промывают 4 мл смеси $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}$, 1:1, и высушивают. Выход 0.31 г (82%), белый порошок, т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38–1.45 (2H, м, CH_2); 1.49–1.65 (1H, м) и 1.70–1.87 (1H, м, CH_2); 2.65–2.71 (1H, м) и 3.29–3.33 (1H, м, CH_2); 2.73 (3H, с, CH_3); 3.37 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2); 6.69–6.85 (2H, м, H Ph); 6.95–7.12 (8H, м, H Ph); 7.97 (1H, с, NH); 8.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.2 (CH_2); 27.5 (CH_3); 29.9, 42.6, 60.4 (3 CH_2); 79.0, 89.1 (C-3a,6a); 127.2, 127.3, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 133.9, 137.8 (C Ph); 159.6 (2C=O). Найдено, m/z : 381.1915 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 381.1921 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(3-Гидроксипропил)-3а,6а-бис(4-метоксифенил)-6-метилтетрагидроимидазо-[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион (13d). К раствору 0.352 г (1 ммоль) соединения **9b** и 0.074 г (1 ммоль) мочевины **3c** в 10 мл MeCN добавляют по каплям 0.1 мл конц. HCl и кипятят в течение 25 мин. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывают, промывают 4 мл смеси CHCl₃-H₂O, 1:1, и высушивают. Выход 0.341 г (80%), т. пл. 263–265 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.55–1.73 (1H, м) и 1.80–1.95 (1H, м, CH₂); 2.70 (3H, с, CH₃); 2.74–2.90 (1H, м) и 3.37–3.46 (3H, м, 2CH₂); 3.62 (3H, с, OCH₃); 3.64 (3H, с, OCH₃); 4.45 (1H, т, *J* = 5.1, OH); 6.59–6.74 (6H, м, H Ar); 6.89 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.89 (1H, с, NH); 8.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.6 (CH₃); 32.8 (CH₂); 40.2 (CH₂); 55.2, 55.3 (2OMe); 58.6 (CH₂); 79.0, 89.1 (C-3а,6а); 112.9, 113.7, 125.3, 128.6, 129.3, 129.9 (C Ar); 159.1, 159.2 (2C=OMe); 159.7, 159.9 (2C=O). Найдено, *m/z*: 427.1970 [M+H]⁺. C₂₂H₂₇N₄O₅. Вычислено, *m/z*: 427.1984 [M+H]⁺.

Рентгеноструктурные исследования соединений 8b, 9a, 12 проведены на дифрактометрах Smart 1000 CCD (соединения **8b, 9a**) и Apex2 Duo CCD (соединение **12**) (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены по МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Атом водорода группы NH в соединении **8b** локализован из разностных фурье-синтезов электронной плотности. Положения атомов водорода метильных и метиленовых групп рассчитаны геометрически. Остальные атомы водорода уточнены в изотопном приближении по модели "наездник". Все расчёты проведены по комплексу программ Shelxtl Plus [25]. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Координаты атомов и полные структурные данные соединений **8b, 9a, 12** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 984562, CCDC 984563 и CCDC 984564 соответственно).

Т а б л и ц а 2

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения соединений 8b, 9a, 12

Соединение	12	8b	9a
Брутто формула	C ₄₂ H ₄₀ Cl ₁₂ N ₄ O ₈	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂
Молекулярная масса	1154.18	350.41	306.35
<i>T</i> , К	120	100	298
Кристаллическая система	Триклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>Z</i>	1	2	4
<i>a</i> , Å	10.2280(11)	9.2954(7)	10.1326(5)
<i>b</i> , Å	11.1377(12)	9.3535(7)	9.2941(4)
<i>c</i> , Å	11.4784(13)	11.9198(9)	16.6039(6)
α, град.	98.922(2)	76.053(2)	90.00
β, град.	101.361(2)	85.791(2)	99.144(4)
γ, град.	92.763(2)	62.0690(10)	90.00
<i>V</i> , Å ³	1262.3(2)	887.70(12)	1543.77(12)
<i>d</i> _{выч.} , г·см ⁻³	1.518	1.311	1.318
μ, см ⁻¹	7.12	0.88	0.87
<i>F</i> (000)	588	372	648
2θ _{max} , °	56	57	58
Число измеренных отражений	10918	9884	11044
Число независимых отражений	6067	4694	4092
Число отражений с <i>I</i> > 2σ (<i>I</i>)	5038	3471	2305
Количество уточняемых параметров	301	236	208
<i>R</i> 1	0.0473	0.0539	0.0565
<i>wR</i> 2	0.1363	0.1318	0.1308
<i>GOOF</i>	1.004	1.003	1.007
Остаточная электронная плотность, е·Å ⁻³ (<i>d</i> _{min} / <i>d</i> _{max})	1.162 / -1.106	0.342 / -0.279	0.248 / -0.224

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума РАН (программа 8-П) и РФФИ (грант 14-03-31676).

Авторы выражают благодарность Д. В. Хакимову за выполнение квантово-химических расчётов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, издание 16, Новая волна, 2014, т. 1, с. 83.
2. I. S. Ryzhkina, Yu. V. Kiseleva, O. A. Mishina, A. P. Timosheva, S. Yu. Sergeeva, A. N. Kravchenko, A. I. Konovalov, *Mendeleev Commun.*, **23**, 262 (2013).
3. A. N. Kravchenko, Yu. A. Strelenko, *Mendeleev Commun.*, **23**, 104 (2013).
4. E. H. Puzig, WO Pat. Appl. 8910696.
5. S. In, J. Kang, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7165 (2005).
6. J. Kang, S. In, S. J. Cho, *Supramol. Chem.*, **19**, 243 (2007).
7. F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1488 (2002).
8. V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova, M. Dusek, M. Pojarova, V. Sindelar, *Org. Lett.*, **13**, 4000 (2011).
9. P. Toman, E. Makrlík, P. Vanůra, *Chem. Phys. Lett.*, **547**, 63 (2012).
10. S. Sun, L. Edwards, P. Harrison, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 437 (1998).
11. M. Rahimizadeh, K. Kam, S. I. Jenkins, R. S. McDonald, P. H. M. Harrison, *Can. J. Chem.*, **80**, 517 (2002).
12. K. E. Pryor, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.*, **1**, 39 (1999).
13. D. Ma, Z. Gargulakova, P. Y. Zavalij, V. Sindelar, L. Isaacs, *J. Org. Chem.*, **75**, 2934 (2010).
14. M. Stancl, Z. Gargulakova, V. Sindelar, *J. Org. Chem.*, **77**, 10945 (2012).
15. L.-P. Cao, X.-G. Meng, J.-Y. Ding, H.-L. Xi, A.-X. Wu, *J. Chem. Crystallogr.*, **41**, 425 (2011).
16. J. Wang, J. Xiang, A. Wu, X. Meng, *CrystEngComm*, **15**, 10079 (2013).
17. V. V. Baranov, M. M. Antonova, Yu. V. Nelyubina, N. G. Kolotyrykina, I. E. Zanin, A. N. Kravchenko, *Mendeleev Commun.* DOI 10.1016/j.mencom.2014.04.015
18. D. W. Johnson, L. C. Palmer, F. Hof, P. M. Iovine, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.*, 2228 (2002).
19. A. R. Butler, E. Leitch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 103 (1980).
20. A.-X. Wu, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *Tetrahedron*, **58**, 9769 (2002).
21. А. Н. Кравченко, В. В. Баранов, Г. А. Гагиева, И. Е. Чикунов, Ю. В. Нелюбина, *Изв. АН, Сер. хим.*, 416 (2014).
22. M. Jasiński, G. Młostoń, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1765 (2007).
23. А. Н. Кравченко, Е. Ю. Максарева, П. А. Беляков, А. С. Сигачев, К. Ю. Чегаев, К. А. Лысенко, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова, *Изв АН, Сер. хим.*, 180 (2003). [*Russ. Chem. Bull.*, **52**, 192 (2003).]
24. O. L. Brady, M. M. Muers, *J. Chem. Soc.*, 216 (1930).
25. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: kani@server.ioc.ac.ru

Поступило 3.02.2014

² Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия
e-mail: unelya@xrlab.ineos.ac.ru