

Посвящается академику О. Н. Чупахину в связи с его 80-летием

Л. В. Салоутина^{1*}, А. Я. Запечалов¹, П. А. Слепухин¹,
М. И. Кодесс¹, В. И. Салоутин¹, О. Н. Чупахин¹

СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ, ГЛИКОЛЬУРИЛОВ И ГИДАНТОИНОВ НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРБИАЦЕТИЛА И МОЧЕВИН

При взаимодействии перфторбиацетила с мочевиной, *N,N*-диметил- и *N,N*-диэтилмочевинами с выходами 60–90% получены *цис*-, *транс*-изомеры 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов. Реакцией 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она с мочевиной синтезирован 1,5-бис(трифторметил)-2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октан-3,7-дион с выходом 88%. Аналогичная реакция 1,3-диметил- и 1,3-диэтилимидазолидин-2-онов с мочевиной, *N,N*-диметил- и *N,N*-диэтилмочевинами привела к образованию 5-гидрокси-1,3-диметил(диэтил)-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионон (гидантоинов) с выходами 60–87%. Молекулярные структуры *цис*-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она, *транс*-4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она и 5-гидрокси-1,3-диметил-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дионон изучены методом РСА.

Ключевые слова: 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-оны, *N,N*-диметилмочевина, *N,N*-диэтилмочевина, гидантоины, гликольурилы, мочевины, перфторбиацетил, *цис*-, *транс*-изомеры, нуклеофильное замещение.

N-гетероциклы на основе мочевины, такие как имидазолидин-2-оны, гликольурилы (2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октан-3,7-дионон) и гидантоины, обладают широким спектром физиологической активности [1 (с. 39, 86), 2]. Имидазолидины могут использоваться в качестве инсектицидов [3], регуляторов роста растений, фунгицидов и антибактериальных средств [4]. Кроме того, гликольурилы и их производные представляют интерес в качестве молекулярных капсул [5], стабилизаторов полимеров [6, 7], флуоресцентных веществ [8], а также строительных блоков для получения нанопористых материалов и жидких кристаллов [9]. Один из основных методов синтеза имидазолидин-2-онов базируется на взаимодействии α -дикарбонильных соединений с мочевиной, а гликольурилы, в свою очередь, могут быть получены α -уреидоалкилированием мочевины 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами [10]. В работе [11] с помощью метода ЯМР ¹H исследованы стереохимические аспекты взаимодействия мочевины и *N,N*-диметилмочевины с глиоксалем в кислой и основной средах. Показано, что в обоих случаях реакция приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов.

Взаимодействие α -дикарбонильных соединений с мочевиной в условиях кислого катализа приводит к гидантоинам, образование которых можно объяснить пинаколиновой перегруппировкой дигидроксиимидазолидин-2-онов [11].

Фторсодержащие аналоги имидазолидин-2-онов, гликольурилов и гидантоинов являются менее изученными соединениями, сведения об их синтезе и

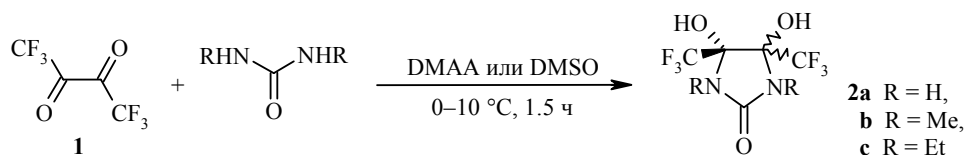
свойствах немногочисленны. Так, реакцией гидрата трифторпировиноградной кислоты с производными мочевины получены 5-гидрокси-5-трифторметилгидантоины [12, 13]. Показано, что 5-полифторалкилгидантоины образуются также при взаимодействии имидазолидин-2,4,5-трионов и алкилсиланов в присутствии фторида тетрабутиламмония [14]. Реакцией 2-амино-4-трифторметилоксазолов с избытком брома в уксусной кислоте осуществлён синтез 5-ацетоксигидантоинов [15]. Недавно нами предложен метод синтеза фторсодержащих гликольурилов, основанный на взаимодействии окисей интернальных перфторолефинов с мочевиной в биполярном апротонном растворителе [16]. При использовании водного диоксана в данной реакции были получены два представителя фторсодержащих имидазолидин-2-онов: 4,5-бис(пентафторэтил)-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он и 4,5-дигидрокси-4-трифторметил-5-гептафторпропилимидазолидин-2-он [16]. На основе окисей терминальных перфторолефинов и мочевины нами осуществлён синтез 5-перфторэтил- и 5-перфторгексилгидантоинов [17].

Как показано ранее, перфторбиацетил (ПФБА) (**1**) является удобным синтоном; он легко взаимодействует с моно- и бифункциональными нуклеофильными реагентами с образованием хиноксалинов [18], пиридо[2,3-*b*]пирозинов, пиридо[3,4-*b*]пирозинов, люмазинов и птерицинов [19, 20], однако до сих пор не исследовано его взаимодействие с мочевиной.

С целью получения трифторметилсодержащих гетероциклических соединений, в частности 4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов и 1,5-бис(трифторметил)гликольурилов, в настоящей работе изучено взаимодействие ПФБА (**1**) с мочевиной, *N,N'*-диметилмочевиной и *N,N'*-диэтилмочевиной.

Установлено, что реакция соединения **1** с эквимольными количествами мочевины в апротонных растворителях, таких как диметилацетамид (ДМАА, DMAA) или ДМСО при 0–10 °С приводит к 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-ону (**2a**) преимущественно в *цис*-форме (*цис:транс* ~ 9:1) согласно спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F (схема 1). Пространственные изомеры соединения **2a** охарактеризованы методами ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C спектроскопии.

Схема 1



Молекулярная структура имидазолидина **2a** с *цис*-расположением трифторметильных заместителей, полученного в индивидуальном виде кристаллизацией из смеси бензол–эфир, изучена с помощью рентгеноструктурного анализа. *Цис*-изомер соединения **2a** кристаллизуется в виде сольвата с диэтиловым эфиром в соотношении 1:1. Кристаллы в стандартных условиях не стабильны и быстро выветриваются, вследствие чего РСА соединения проводили в токе азота при 110(2) К. Кристалл сформирован двумя кристаллографически независимыми молекулами с близкой геометрией и без особых отклонений от стандартных длин связей и значений валентных углов (рис. 1). Группы CF₃ располагаются в *цис*-позиции относительно плоскости цикла. Посредством межмолекулярных водородных связей (ММВС) типа NH...O между атомами азота гетероцикла и карбонильной группой молекулы в

кристалле объединяются в полимерные ленты, ориентированные вдоль оси *b*. Связь между лентами обеспечивается посредством ММВС с участием гидроксильных групп. При этом формируются полости-каналы, в которых располагаются молекулы диэтилового эфира. Их дополнительное связывание осуществляется посредством ММВС с одной из групп ОН гетероцикла.

Наличие алкильных заместителей у атомов азота молекулы исходной мочевины приводит к существенному изменению соотношения стереоизомеров образующихся имидазолидин-2-онов **2b,c**. Так, при взаимодействии ПФБА (**1**) с *N,N'*-диметилмочевиной в аналогичных условиях (ДМАА, 10–20 °С) образуется 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-он (**2b**) преимущественно с *транс*-расположением трифторметильных заместителей (*цис:транс* ~ 13:87). В то же время *N,N'*-диэтилмочевина при действии на ПФБА (**1**) даёт 4,5-дигидрокси-1,3-диэтил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-он (**2c**) с соотношением изомеров *цис:транс* ~ 57:43 (схема 1).

Пространственное строение *транс*-изомера имидазолидина **2b**, монокристаллические образцы которого удалось получить из смеси $\text{CHCl}_3\text{--EtOAc}$, изучено с помощью РСА (рис. 2). По данным РСА, соединение *транс-2b* также не демонстрирует каких-либо существенных отклонений от стандартной геометрии. Группы CF_3 находятся в *транс*-конфигурации относительно плоскости цикла. Торсионный угол $\text{C}(1)\text{--C}(2)\text{--C}(3)\text{--C}(4)$ составляет 105.7°. Отклонение торсионных углов для других заместителей при атомах $\text{C}(2)$ и $\text{C}(3)$ от идеализированных позиций достигает 13–20°. Таким образом, конформация заместителей при атомах $\text{C}(2)$ и $\text{C}(3)$ лишь очень условно может рассматриваться как заслонённая. Вследствие того, что атомы азота гетероциклической системы алкилированы и лишены возможности образования ММВС, разнообразие возможных водородных связей, по сравнению с *цис*-изомером соединения **2a**, существенно меньше. Так, посредством ММВС между гидроксильной и карбонильной группами соседних молекул ($\text{O}(1)\text{--H}(1)\cdots\text{O}(3)$ ($-x, -y, -z$)) происходит формирование пространственных димеров. В свою очередь, вторая гидроксильная группа обеспечивает взаимодействие между димерами $\text{O}(2)\text{--H}(2)\cdots\text{O}(3)$ ($-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$).

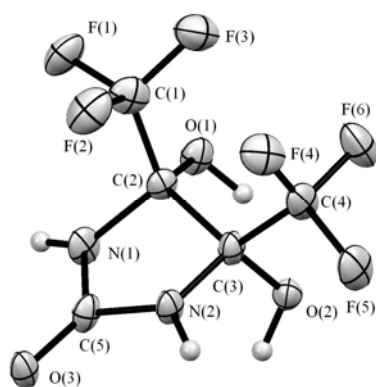


Рис. 1. Молекулярная структура *цис*-изомера соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

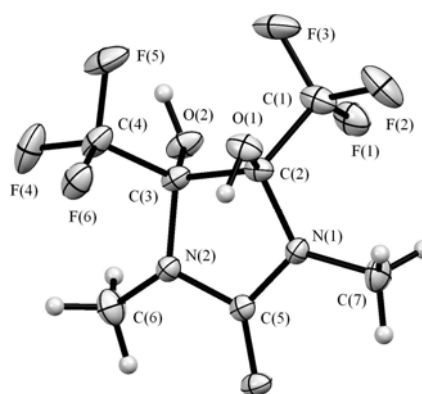


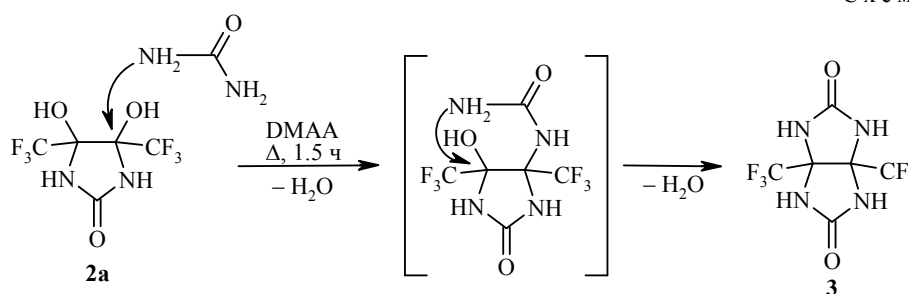
Рис. 2. Молекулярная структура *транс*-изомера соединения **2b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Стереизомеры имидазолидина **2c** не удалось разделить с помощью дробной кристаллизации. Соединение **2c** с соотношением изомеров *цис:транс* – 36:64 охарактеризовано нами с помощью ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии и элементного анализа. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F к *цис*- и *транс*-изомерам имидазолидина **2c** сделано на основании сравнения с сигналами соответствующих изомеров имидазолидина **2b**, а также сравнением спектров соединения **2c** с различными соотношениями указанных изомеров.

Следует отметить, что, в отличие от углеводородных аналогов имидазолидин-2-онов, которые при нагревании с мочевиной в кислой водной среде дают продукты конденсации (гликольурилы) [11], соединения **2a–c** в аналогичных условиях гликольурилов не образуют, происходит лишь увеличение доли их *транс*-изомеров. То же наблюдается и при нагревании имидазолидинов **2a–c** в кислом водном растворе в отсутствие мочевины, а также в протондонорном растворителе (пропанол) – увеличивается доля *транс*-изомеров указанных соединений.

Протекание реакции конденсации имидазолидина **2a** с мочевиной с образованием гликольурила – 1,5-бис(трифторметил)-2,4,6,8-тетраазобисцикло[3.3.0]октан-3,7-диона (**3**) – удалось осуществить лишь при использовании в качестве среды биполярного апротонного растворителя (ДМСО, ДМАА) (схема 2).

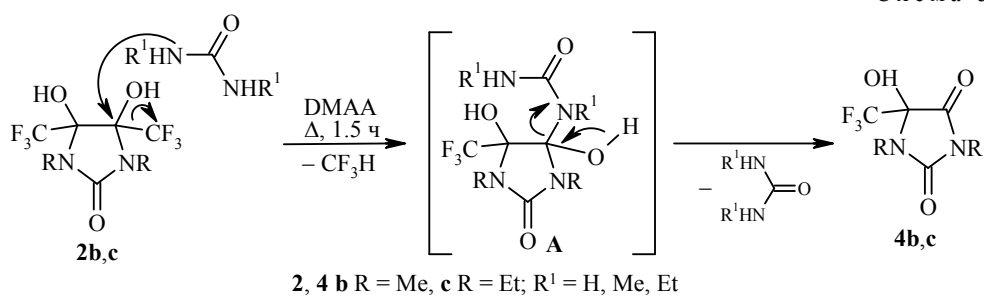
Схема 2



Гликольурил **3** может быть получен и без выделения промежуточного имидазолидина **2a** реакцией ПФБА (**1**) с избытком мочевины в среде биполярного апротонного растворителя при повышенной температуре, однако выходы его будут ниже (~20–25%).

Установлено, что взаимодействие *N*-замещённых имидазолидинов **2b,c** с диметил- и диэтилмочевиной в аналогичных условиях (кипячение в ДМАА) приводит к неожиданным продуктам, гидантоинам **4b,c** (схема 3), при этом образования соответствующих гликольурилов не наблюдается. По-видимому, в данном случае первичным актом реакции является атака неспаренных электронов атома азота мочевины по одному из sp^3 -гибридизованных атомов углерода соединений **2b,c**, в результате которой происходит нуклеофильное замещение S_N2 с отрывом аниона CF_3^- и образованием интермедиата **A** [21]. Стабилизация последнего происходит путём элиминирования молекулы нуклеофила, что и приводит к гидантоинам **4b,c**.

При действии мочевины на имидазолидины **2b,c** в аналогичных условиях также с хорошими выходами были получены соединения **4b,c** (схема 3).



Состав и строение соединений **4b,c**, выделенных в чистом виде кристаллизацией, подтверждено с помощью элементного анализа и ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C спектроскопии. Строение гидантоина **4b** изучено с помощью РСА.

Имеющее асимметрический центр соединение **4b** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе в виде рацемата. Кристалл сформирован двумя кристаллографически независимыми молекулами с близкой геометрией и без особых отклонений от стандартных длин связей и значений валентных углов (рис. 3). Гетероцикл плоский в пределах 0.04 Å, плоскости гетероцикла независимых молекул ориентированы друг относительно друга под углом 53.8°. Посредством ММВС ОН...О между гидроксильной группой и карбонильной группой смежной с гидроксилом соседней молекулы в кристалле молекулы объединяются в полимерные цепи, ориентированные вдоль оси *b*. При этом происходит сближение атома кислорода карбонильной группы с атомами гетероцикла с образованием укороченных контактов С...О с расстоянием 3.05–3.10 Å.

Таким образом, в данной работе осуществлён синтез фторсодержащих имидазолидин-2-онов на основе перфтороацетила, мочевины, *N,N*-диметилмочевины и *N,N*-диэтилмочевины. Показано существенное влияние алкильного заместителя у атома азота в исходной мочеvine на соотношение пространственных изомеров образующихся имидазолидин-2-онов. Реакцией 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она с мочевиной в ДМАА (ДМСО) с высоким выходом получен гликольурил – 1,5-бис(трифторметил)-2,4,6,8-тетраазобикакло[3.3.0]октан-3,7-дион. При взаимодействии 1,3-диалкил-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов с мочеvинами в диметилацетамиде синтезированы трифторметилгидантоины.

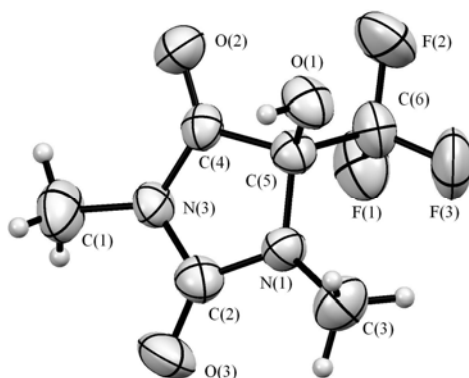


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на приборе Perkin Elmer Spectrum One FT-IR в интервале 400–4000 см⁻¹ с помощью приставки диффузионного отображения (DRA) и нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) и Avance-500 (500, 126 и 470 МГц соответственно) в ДМСО-d₆ относительно внутренних стандартов ТМС (спектры ЯМР ¹H и ¹³C) и C₆F₆ (спектры ЯМР ¹⁹F). Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Fisions с детектором MD 800 и кварцевой капиллярной колонкой HP-5, 25 м × 0.25 мм с толщиной плёнки неподвижной фазы 0.25 мкм, газ-носитель – гелий, растворитель – этилацетат, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Perkin Elmer PE 2400 (C, H, N) и спектрофотометре Specord 200 (F). Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (0.063–0.02 мм) марки Merck. ПФБА (1) получен по методике работы [22], другие реагенты коммерчески доступны. Растворители, использованные в работе, очищены и осушены по стандартным методикам. Соотношения продуктов реакций определены путём сравнения интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F.

Взаимодействие ПФБА (1) с мочевиной. А. К суспензии 1.2 г (20 ммоль) мочевины в 8 мл ДМАА при магнитном перемешивании и охлаждении льдом по каплям так, чтобы температура реакционной смеси была в пределах 0–10 °С, добавляют раствор 3.7 г (19 ммоль) ПФБА (1) в 3 мл ДМАА и перемешивают ещё в течение 30 мин. После окончания взаимодействия в реакционную смесь добавляют 100 мл Н₂O. Полученный раствор экстрагируют эфиром, эфирный экстракт промывают водой, сушат над MgSO₄, эфир удаляют испарением. Твердый остаток представляет собой имидазолидин-2-он **2a** (*цис:транс* ~ 9:1). Выход 2.9 г (60%).

Б. Аналогично при взаимодействии 3.0 г (15.5 ммоль) ПФБА (1) в 2 мл ДМСО и 0.95 г (15.8 ммоль) мочевины в 6 мл ДМСО получают 1.5 г (38%) имидазолидина **2a** (*цис:транс* ~ 9:1).

4,5-Дигидроксид-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-он (2a) (*цис:транс* ~ 9:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.49–7.80 (1H, уш. с, OH); 8.28 (0.9H, с) и 8.36 (0.1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 84.8 (5.4F, с) и 86.0 (0.6F, с, CF₃).

Соединение 2a (*цис-изомер*) получают перекристаллизацией имидазолидин-2-она **2a** (*цис:транс* ~ 9:1), полученного методами А и Б. Выход 43% в расчёте на ПФБА (1) (метод А), 26% в расчёте на ПФБА (1) (метод Б). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 152–153 °С (бензол–эфир, 8:2). ИК спектр (DRA), ν, см⁻¹: 3308, 3195, 3130 (N–H, O–H), 1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.67 (2H, уш. с, OH); 8.28 (2H, с, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 84.8 (с, CF₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 86.3 (к, ²J_{C-F} = 33.0, C-4,5); 122.6 (к, ¹J_{C-F} = 286.6, CF₃); 157.6 (C-2). Найдено, %: C 23.74; H 1.34; F 44.63; N 11.08. C₅H₄F₆N₂O₃. Вычислено, %: C 23.62; H 1.57; F 44.88; N 11.02.

В. Аналогично к суспензии 5.6 г (93.3 ммоль) мочевины в 8 мл ДМСО по каплям добавляют раствор 5.7 г (29.4 ммоль) ПФБА (1) в 3 мл ДМСО. Затем реакционную смесь перемешивают при ~ 150 °С в течение 8 ч и после охлаждения до комнатной температуры выливают в 150 мл воды. Выпавший осадок отделяют фильтрацией, промывают водой, затем спиртом и эфиром. После сушки (~ 30–40 °С) получают 1.9 г (23%) гликольурилу **3**, т. пл. 328–330 °С (с разл.) (т. пл. 328–330 °С (с разл.) [16]). Фильтрат экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой, сушат над MgSO₄, эфир удаляют испарением. Маслообразный остаток (3.4 г) представляет собой смесь имидазолидина **2a** (*цис:транс* ~ 22:78), неидентифицированных веществ и ДМСО.

Взаимодействие ПФБА (1) с N,N'-диалкилмочевиной (общая методика). К суспензии 36.4 ммоль N,N'-диметилмочевины или N,N'-диэтилмочевины в 8 мл ДМАА при охлаждении льдом и перемешивании по каплям добавляют раствор 7.0 г (36.1 ммоль) ПФБА (1) в 3 мл ДМАА (температура реакционной смеси ~ 0–10 °С), затем перемешивают ещё в течение 30 мин. После окончания взаимодействия в

реакционную смесь добавляют 100 мл H₂O. Полученный раствор экстрагируют эфиром, эфирный экстракт промывают водой, сушат над MgSO₄, эфир удаляют испарением. Остаток, представляющий собой смесь *цис*-, *транс*-изомеров соединения **2b** или **2c** (выходы 75–89 %), подвергают дробной кристаллизации.

4,5-Дигидрокси-1,3-диметил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-он (2b) (*цис:транс* ~ 1:6.5). Выход 7.6 г (75%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.73 (0.8H, с) и 2.75 (5.2H, с, 2CH₃); 7.85–8.25 (2H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 88.1 (0.8F, с) и 89.8 (5.2F, с, 2CF₃).

4,5-Дигидрокси-1,3-диметил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-он (2b) (*транс*-изомер). Выход 1.0 г (9.8%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–155 °С (CHCl₃–EtOAc, 8.5:1.5). ИК спектр (DRA), ν, см⁻¹: 3255 уш. (O–H), 3001, 2965 (C–H), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.75 (6H, с, 2CH₃); 7.88 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 25.6 (NCH₃); 88.1 (к, ²J_{C–F} = 29.8, C-4,5); 122.3 (к, ¹J_{C–F} = 288.5, CF₃); 156.9 (C-2). ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 89.9 (с, CF₃). Найдено, %: С 29.73; Н 2.96; F 40.35; N 9.86. C₇H₈F₆N₂O₃. Вычислено, %: С 29.80; Н 2.86; F 40.40; N 9.93.

4,5-Дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-1,3-диэтилимидазолидин-2-он (2c) (*цис:транс* ~ 36:64). Выход 6.8 г (64.4%), бесцветные кристаллы, т. пл. 96–97 °С (CHCl₃). ИК спектр (DRA), ν, см⁻¹: 1658, 1668, 1692 (C=O), 2887–3009 (CH), 3282 уш. (OH). Найдено, %: С 34.56; Н 3.80; F 36.43; N 8.74. C₉H₁₂F₆N₂O₃. Вычислено, %: С 34.85; Н 3.90; F 36.75; N 9.03.

4,5-Дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-1,3-диэтилимидазолидин-2-он (2c) (*транс*-изомер). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.08 (6H, т, ³J = 7.2, 2CH₃); 3.15 (2H, д, к, ²J = 14.2, ³J = 7.2) и 3.27 (2H, д, к, ²J = 14.3, ³J = 7.2, 2NCH₂); 7.86 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 14.2 (CH₃); 34.8 (NCH₂); 88.0 (к, ²J_{C–F} = 29.6, C-4,5); 122.4 (к, ¹J_{C–F} = 288.3, CF₃); 157.2 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 89.2 (с, CF₃).

4,5-Дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-1,3-диэтилимидазолидин-2-он (2c) (*цис*-изомер). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.09 (6H, т, ³J = 7.2, 2CH₃); 3.17 (2H, д, к, ²J = 14.2, ³J = 7.2) и 3.27 (2H, д, к, ²J = 14.3, ³J = 7.2, 2NCH₂); 8.01 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 14.1 (CH₃); 34.9 (NCH₂); 87.7 (к, ²J_{C–F} = 31.6, C-4,5); 122.5 (к, ¹J_{C–F} = 284.8, CF₃); 156.9 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 87.6 (с, CF₃).

Взаимодействие 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она (2a) с мочевиной. А. Смесь 0.28 г (1.10 ммоль) соединения **2a** (*цис:транс* ~ 9:1) и 0.16 г (2.67 ммоль) мочевины в 2 мл ДМАА кипятят в течение 1.5 ч, затем в охлаждённую до комнатной температуры реакционную смесь добавляют 50 мл воды. Выпавший белый осадок отделяют фильтрацией, промывают водой, затем спиртом и эфиром. Выход соединения **3** после сушки (~50–60 °С) 0.27 г (88.2%), т. пл. 328–330 °С (с разл.) (т. пл. 328–330 °С (с разл.) [16]). Все спектральные характеристики полученного соединения совпадают с приведёнными нами ранее в работе [16].

Б. Смесь 0.15 г (0.59 ммоль) соединения **2a** (*цис:транс* ~ 9:1) и 0.07 г (1.17 ммоль) мочевины в 2 мл H₂O с добавлением 0.5 мл 30% HCl кипятят в течение 3 ч, затем в охлаждённый до комнатной температуры реакционный раствор добавляют 50 мл воды. Полученный раствор экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой и сушат над MgSO₄, эфир удаляют испарением. Твёрдый остаток, представляющий собой имидазолидин **2a** (*цис:транс* ~ 11:89) (спектры ЯМР ¹H, ¹⁹F), перекристаллизуют из смеси бензол–эфир, 8:2. Выход соединения **2a** (*цис:транс* ~ 12:88) 0.09 г (60%).

4,5-Дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-он (2a) (*транс*-изомер). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.59 (2H, с, OH); 8.38 (2H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 87.0 (к, ²J_{C–F} = 30.5, C-4,5); 122.7 (к, ¹J_{C–F} = 286.7, CF₃); 157.7 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 86.0 (с, CF₃).

Взаимодействие 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она (2b) с мочевиной. А. Смесь 0.6 г (2.13 ммоль) имидазолидина **2b** (*цис:транс* ~ 13:87) и 0.15 г (2.5 ммоль) мочевины в 2 мл ДМАА кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 100 мл воды, полученный раствор

экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт сушат над $MgSO_4$, растворитель удаляют испарением. Полученное бесцветное масло (0.36 г) при стоянии в течение нескольких дней даёт бесцветные кристаллы, которые подвергают очистке на колонке (силикагель, элюент $CHCl_3$ -этилацетат, 8:2), выход соединения **4b** 0.33 г (73%).

Б. Смесь 0.3 г (1.1 ммоль) соединения **2b** (*цис:транс* ~ 13:87) и 0.066 г (1.1 ммоль) мочевины в 2 мл H_2O с добавлением 0.5 мл 30% HCl кипятят в течение 1 ч, затем в охлаждённый до комнатной температуры реакционный раствор добавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают водой и сушат над $MgSO_4$, эфир удаляют испарением. Твёрдый остаток, представляющий собой имидазолидин **2b** (*цис:транс* ~ 7:93) (спектры ЯМР 1H , ^{19}F), подвергают очистке на колонке (силикагель, элюент $CHCl_3$ -этилацетат, 8:2), выход соединения **2b** (*цис:транс* ~ 7:93) ~0.28 г (93%).

Взаимодействие 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она (2b) с N,N' -диметилмочевиной. Аналогично опыту А при взаимодействии 1.1 г (3.90 ммоль) имидазолидина **2b** (*цис:транс* ~ 13:87) и 0.35 г (3.98 ммоль) N,N' -диметилмочевины в 2.5 мл ДМАА получают бесцветное масло (0.6 г), которое при стоянии в течение нескольких дней даёт бесцветные кристаллы. Выход соединения **4b** после очистки на колонке (силикагель, элюент $CHCl_3$ -этилацетат, 8:2) 0.5 г (61%).

5-Гидрокси-1,3-диметил-5-трифторметилимидазолидин-2,4-дион (4b). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 78–79 °С ($CHCl_3$ -AcOEt) (т. пл. 70–71 °С (*n*-гексан) [13]). ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 3305 уш. (O–H), 2952, 2852 (C–H), 1797, 1707 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.86 (3H, с) и 2.96 (6H, с, 2CH₃); 8.55 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 24.8 (3-CH₃); 24.9 (к, $^4J_{C-F} = 1.5$, 1-CH₃); 83.0 (к, $^2J_{C-F} = 32.6$, C-5); 122.6 (к, $^1J_{C-F} = 287.3$, CF₃); 155.3 (C-2); 166.8 (C-4). ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (*J*, Гц): 83.9 (д, $^5J_{H-F} = 1.3$, CF₃). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 212 [M]⁺ (0.1), 195 [$M-OH$]⁺ (0.2), 143 [$M-CF_3$]⁺ (24), 69 [CF_3]⁺ (16), 58 [$N(CH_3)COH$]⁺ (100), 56 (12), 28 [CO]⁺ (20). Найдено, %: С 33.95; Н 3.13; F 26.66; N 13.10. $C_6H_7F_3N_2O_3$. Вычислено, %: С 33.97; Н 3.33; F 26.87; N 13.21.

Взаимодействие 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-1,3-диэтилимидазолидин-2-она (2c) с мочевиной. А. Смесь 0.6 г (1.94 ммоль) имидазолидин-2-она **2c** (*цис:транс* ~ 57:43) и 0.19 г (3.17 ммоль) мочевины в 2 мл ДМАА кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 100 мл воды, полученный раствор экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт сушат над $MgSO_4$, растворитель удаляют испарением. Полученное масло (0.46 г) подвергают очистке на колонке (силикагель, элюент $CHCl_3$ -этилацетат, 8:2), выход соединения **4c** 0.4 г (87%).

Б. Смесь 0.23 г (0.74 ммоль) соединения **2c** (*цис:транс* ~ 57:43) и 0.045 г (0.75 ммоль) мочевины в 2 мл H_2O с добавлением 0.5 мл 30% HCl кипятят в течение 1 ч, затем в охлаждённую до комнатной температуры реакционную смесь добавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают водой и сушат над $MgSO_4$, эфир удаляют испарением. Твёрдый остаток, представляющий собой имидазолидин **4c** (*цис:транс* ~ 29:71) (спектры ЯМР 1H , ^{19}F), подвергают очистке на колонке (силикагель, элюент $CHCl_3$ -этилацетат, 8:2), выход соединения **4c** (*цис:транс* ~ 3:7) 0.21 г (91%).

Взаимодействие 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-1,3-диэтилимидазолидин-2-она (2c) с N,N' -диэтилмочевиной. Аналогично опыту А при взаимодействии 0.25 г (0.81 ммоль) имидазолидин-2-она **2c** (*цис:транс* ~ 57:43) с 0.11 г (0.95 ммоль) N,N' -диэтилмочевины в 2 мл ДМАА получают 5-гидрокси-5-трифторметил-1,3-диэтилимидазолидин-2,4-дион (**4c**). Выход 0.16 г (84%). Бесцветное масло. ИК спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3340 уш. (O–H), 2987, 2946, 2885 (C–H), 1791, 1716 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH₃); 1.18 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH₃); 3.29–3.41 (2H, м, NCH₂); 3.48 (1H, д, к, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.2$) и 3.52 (1H, д, к, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.2$, NCH₂); 8.60 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.9 (CH₃); 13.8 (CH₃); 33.6 (3-CH₂); 34.6 (уш. с, 1-CH₂); 83.0 (к, $^2J_{C-F} = 32.4$, C-5); 121.7 (к,

$^1J_{C-F} = 286.9$, CF_3); 154.9 (C-2); 166.5 (C-4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 83.5 (с, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 240 $[M]^+$ (0.2), 225 (3), 171 (100), 143 (24), 126 (34), 115 (11), 78 (8), 72 (42), 70 (24), 69 $[CF_3]^+$ (14), 44 (29). Найдено, %: С 40.05; Н 4.69; F 23.73; N 11.89. $C_8H_{11}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: С 40.01; Н 4.62; F 23.73; N 11.66.

Рентгенодифракционное исследование имидазолидин-2-онов *цис-2а*, *транс-2b* и гидантоина *4b*. Монокристаллы имидазолидин-2-она **2а** получают кристаллизацией из смеси бензол – диэтиловый эфир, 8:2, а монокристаллы соединений **2b**, **4b** выращивают из смеси $CHCl_3$ –EtOAc, 8.5:1.5. Рентгенодифракционные эксперименты проведены на автоматическом четырёхкружном рентгеновском дифрактометре Xcalibur S с CCD-детектором по стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1°). Поправка на поглощение не вводилась. Структуры соединений были расшифрованы прямым методом и уточнены с помощью пакета программ SHELXTL [23] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Положения атомов водорода групп NH и OH расшифрованы прямым методом и уточнены независимо, атомы водорода связей C–H добавлены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 991003 (соединение *цис-2а*), CCDC 991004 (соединение *транс-2b*), CCDC 991005 (соединение **4b**)).

Соединение *цис-2а*(C_2H_5)₂O ($C_9H_{14}F_6N_2O_4$, M 328.22). Размер кристалла 0.48×0.34×0.28 мм, бесцветные призмы. При 110(2) К сингония моноклинная, a 19.4853(17), b 7.3422(5), c 19.4245(17) Å; β 98.412(7); V 2749.1(4) Å³; пространственная группа $P2_1/a$; Z 8; $d_{выч}$ 1.586 г/см³; μ 0.172 мм⁻¹; $2.77 < \theta < 26.44$. Комплектность для $\theta \leq 26.44^\circ$ 96.2%. Собрано 16001 отражений (5440 независимых, R_{int} 0.0651), 2359 отражений с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.001. Окончательные факторы расходимости R_1 ($I > 2\sigma(I)$) 0.0494, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$) 0.0836, R_1 0.1397 (все данные), wR_2 0.0927 (все данные).

Соединение *цис-2b* ($C_7H_8F_6N_2O_3$, M 282.15). Размер кристалла 0.25×0.20×0.15 мм, бесцветные призмы. При 150(2) К сингония моноклинная, a 7.7736(5), b 11.5424(11), c 11.7302(7) Å; β 100.569(5); V 1034.65(13) Å³; пространственная группа $P2_1/n$; Z 4; $d_{выч}$ 1.811 г/см³; μ 0.205 мм⁻¹; $2.92 < \theta < 30.53$. Комплектность для $\theta \leq 26.00^\circ$ 97.4%. Собрано 7585 отражений (3026 независимых, R_{int} 0.0204), 2271 отражений с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.005. Окончательные факторы расходимости R_1 ($I > 2\sigma(I)$) 0.0360, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$) 0.1021, R_1 0.0493 (все данные), wR_2 0.1066 (все данные).

Соединение **4b** ($C_6H_7F_3N_2O_3$, M 212.14). Размер кристалла 0.25×0.20×0.15 мм, бесцветные призмы. При 295(2) К сингония ромбическая, a 16.5905(13), b 7.0759(4), c 29.456(2) Å; V 3458.0(4) Å³; пространственная группа $Pbca$; Z 16; $d_{выч}$ 1.630 г/см³; μ 0.169 мм⁻¹; $2.77 < \theta < 28.28$. Комплектность для $\theta \leq 26.00^\circ$ 99.2%. Собрано 15223 отражения (4241 независимых, R_{int} 0.0567), 1388 отражений с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.006. Окончательные факторы расходимости R_1 ($I > 2\sigma(I)$) 0.0458, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$) 0.0957, R_1 0.1817 (все данные), wR_2 0.1072 (все данные).

Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН (проекты 12-П-3-1030 и 12-М-23-2054) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3656.2014.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2002, т. 1.
2. С. С. Новиков, *Изв. АН СССР, Сер хим.*, 2261 (1979). [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **28**, 2083 (1979).]
3. Т. Haga, Т. Toki, Т. Koyanagi, М. Omatsu, Н. Sasaki, М. Morita, К. Yoshida, *Eur. Pat Appl.* 0437784; *Chem. Abstr.*, **115**, 232244 (1991).

4. Т. Д. Хлебников, Е. И. Покало, Е. А. Кантор, Пат. РФ 2150469; *Chem. Abstr.*, **136**, 247485 (2002).
5. D. Ajami, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 5314 (2006).
6. R. Helwig, A. Aumueller, P. Neumann, H. Trauth, DE Pat. Appl. 3530666; *Chem. Abstr.*, **107**, 41059 (1987).
7. A. Krause, A. Aumueller, E. Korona, H. Trauth, DE Pat. Appl. 4303522; *Chem. Abstr.*, **121**, 205400 (1994).
8. N. She, M. Gao, L. Cao, G. Yin, A. Wu, *Synlett*, 2533 (2007).
9. M. Kölbl, F. M. Menger, *Adv. Mater.*, **13**, 1115 (2001).
10. А. Н. Кравченко, А. С. Сигачев, Е. Ю. Максарева, Г. А. Газиева, Н. С. Трунова, Б. В. Ложкин, Т. С. Пивина, М. М. Ильин, К. А. Лысенко, Ю. В. Нелюбина, В. А. Даванков, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова, В. А. Тартаковский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 680 (2005). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **54**, 691 (2005).]
11. S. L. Vail, R. H. Barker, P. G. Mennitt, *J. Org. Chem.*, **30**, 2179 (1965).
12. M. E.-S. Mustafa, A. Takaoka, N. Ishikawa, *J. Fluorine Chem.*, **30**, 463 (1986).
13. M. S. Mustafa, A. Takaoka, N. Ishikawa, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 944 (1986)
14. V. Broicher, D. Geffken, *Arch. Pharm.*, **323**, 929 (1990).
15. J. P. Lawson, K.A. VanSant, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 283 (1999).
16. L. V. Saloutina, A. Ya. Zapevalov, V. I. Saloutin, P. A. Slepukhin, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, *J. Fluorine Chem.*, **130**, 853 (2009).
17. L. V. Saloutina, A. Ya. Zapevalov, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin, *J. Fluorine Chem.*, **139**, 16 (2012).
18. В. И. Салоутин, К. И. Пашкевич, И. Я. Постовский, *Успехи химии*, **51**, 1287 (1982).
19. M. Cushman, Wai Cheong Wong, A. Bacher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1043 (1986).
20. M. Cushman, Wai Cheong Wong, A. Bacher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1051 (1986).
21. X. Райхардт, *Растворители и эффекты среды в органической химии*, Мир, Москва, 1991, с. 24.
22. C. G. Krespan, B. E. Smart, E. G. Howard, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1214 (1977).
23. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: fc403@ios.uran.ru

Поступило 19.03.2014