

Антонова Мария Михайловна

«Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский просп., 47

тел. (499) 137-13-79

e-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Предполагаемая дата защиты диссертации: 23 декабря 2014 года

Дата размещения полного текста диссертации на сайте института aid.ioc.ac.ru

9 октября 2014 года

Дата приема к защите 14 октября 2014 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru 21 октября 2014 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



АНТОНОВА
Мария Михайловна

**НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1-МОНО- И 1,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ
3a,6a-ДИФЕНИЛГЛИКОЛЬУРИЛОВ И ИХ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫХ
ОБЪЕКТОВ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2014

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор, ведущий
научный сотрудник ИОХ РАН

Ангелина Николаевна Кравченко

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии Химического
факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

Елена Кимовна Белоглазкина

доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой
органической химии ФГБОУ ВПО МИТХТ
им. М. В. Ломоносова

Анатолий Дмитриевич Шуталев

Ведущая организация:

**ФГБОУ ВПО Российский университет
Дружбы народов (РУДН)**

Защита диссертации состоится «23» декабря 2014 г в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН <http://aid.ioc.ac.ru/>.

Автореферат разослан «05» ноября 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Д 002.222.01



д.х.н. Родиновская Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Создание новых подходов к синтезу практически значимых гетероциклических соединений является одной из важнейших фундаментальных задач органической химии.

Гликольурилы (тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионы) являются классом соединений, который нашел применение в различных отраслях промышленности, медицине и сельском хозяйстве. Значительный вклад в развитие химии гликольурилов в последние годы вносят работы лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН, и основным достижением этих исследований является внедрение в медицинскую практику дневного транквилизатора мебикара (или адаптола). Наряду с ноотропной, нейротропной, седативной и цитотоксической активностями спектр фармакологического действия гликольурилов постоянно расширяется. Среди 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов выявлены вещества, влияющие на цитохром-Р450-зависимую монооксигеназную систему печени. В настоящее время начинает развиваться новое перспективное направление использования гликольурилов в супрамолекулярной химии для изучения процессов самоорганизации и самосборки молекул. Важные супрамолекулярные свойства выявлены у 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов. Например, на основе 1-замещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов получают новые типы молекулярных клипс и кавитандов. Для 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов был установлен факт генерации хиральности в кристаллах ахиральных соединений (возникновение хиральности за счет стабилизации конформеров ахиральных соединений). Кроме того, 1,6-дизамещенные гликольурилы используются в качестве матриц для проведения конденсации Кляйзена или билдинг-блоков для синтеза ациклических кукурбит[*n*]урилов. Однако, эти соединения мало доступны из-за того, что имеющиеся методы их синтеза исчерпаны. Тио- и гетероаналоги гликольурилов практически не изучены, так как подходы к их получению не разработаны, хотя они могут представлять не меньший интерес. Поэтому развитие химии 1-моно- и 1,6-дизамещенных гликольурилов и их гетероаналогов является актуальным.

В связи с этим **цель** настоящего исследования заключалась в разработке новых методов синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов – перспективных объектов супрамолекулярной химии.

Для выполнения поставленной цели в работе предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать методы получения неописанных исходных соединений: 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов (имидазолонов), диарилпроизводных 7,7*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазолонов (имидазооксазолонов), 8,8*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазинонов (имидазооксазинонов).

2. Разработать новые общие региоселективные методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов на основе конденсации полученных исходных соединений имидазолонов, имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинов и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона (1-метилимидазолидин-2-тиона) с широким кругом мочевинов и тиомочевин.

3. Разработать новые диастереоселективные способы получения энантиомерно чистых 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов с использованием реакций 1-(1-(*R*)-фенилэтил)мочевины с 1-алкилимидазолонами, имидазооксазолоном или 1-метилимидазолидин-2-тионом (1 подход) и 1-(1-(*R*)-фенилэтил)имидазолон с мочевиной, 1-алкилмочевинами и 1-(2-гидроксиэтил)мочевиной (2 подход).

4. Исследовать взаимодействие 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH для разработки метода получения новых имидазотиазолов и имидазооксазолов - гетероаналогов гликольурилов.

5. Изучить процессы кристаллизации синтезированных соединений и особенности их самоорганизации в кристаллах.

6. Исследовать фармакологические свойства полученных соединений.

Научная новизна. Впервые синтезированы бис(4-метоксифенил)имидазооксазин, 9,9*a*-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9*aH*)-он и недоступные ранее 1-замещенные 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны (имидазолон), в том числе энантиомерно чистые, на основе окисления 1-замещенных-4,5-диарил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов азотной кислотой. Обнаружено новое направление взаимодействия 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она и HNO₃ (65%), приводящее к образованию трициклического продукта - (3*aR**,10*aS**)-3,3*a*,10,10*a*-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазепин-1,8(3*aH*,10*aH*)-диона. Выявлена новая трансформация 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол под действием уксусного ангидрида.

Впервые на основе конденсации мочевины с 1-замещенными имидазолонами, имидазооксазолоном, производными имидазооксазинона, имидазооксазепинона синтезированы недоступные ранее 1-замещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы. Тиомочевина в аналогичные реакции не вступает, а проявляет присущие ей восстановительные свойства.

Выявлены новые региоселективные реакции имидазооксазолонов или имидазооксазинонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами и получены недоступные ранее 1,6-дигидроксиалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы.

На основе изучения двух подходов: реакций имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинонов с 1-алкилмочевинами или взаимодействий 1-алкилимидазолонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами с высокой региоселективностью получены недоступные ранее 1-(гидроксиалкил)-6-метил-3*a*,6*a*-диарилгликольурилы с количественными выходами. При использовании первого подхода исследованные реакции имеют общий характер только с 1-метилмочевиной. С удлинением алкильной цепи в мочевинах и бициклах изученные взаимодействия имеют ограничения: имидазооксазолон взаимодействует с 1-этил(пропил, бутил)мочевинами, имидазооксазинон реагирует лишь с этилмочевиной, а имидазооксазепинон не вступает в аналогичные реакции. Для объяснения полученных результатов проведены квантово-химические расчёты.

При исследовании новых реакций 1-алкилимидазолонов с 1-алкилмочевинами разработан общий региоселективный метод получения широкого круга не описанных ранее 1,6-диалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов. Установлено, что на селективность образования 1,6-дизамещенных гликольурилов по отношению к 1,4-диалкилзамещенным гликольурилам влияет длина алкильной цепи в исходных реагентах. Синтез 1-замещенных 3*a*,6,6*a*-

трифенилгликольурилов может быть осуществлен с высокой региоселективностью только на основе реакции 1-алкилимидазолонов с 1-фенилмочевинной.

Впервые в результате изучения реакции 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной диастерео- и региоселективно получен энантимерно чистый 1,6-дизамещенный тиогликольурил - (*3aR,6aS*)-6-метил-3*a,6a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он, для которого методом PCA установлена абсолютная конфигурация асимметрических атомов углерода. 1,4-Дизамещенные диастереомеры кристаллизуются в виде сокристаллизата.

Для разработки новых диастереоселективных методов синтеза энантимерно чистых гликольурилов исследованы 2 подхода: взаимодействие 1-алкилимидазолонов и имидазооксазолона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной и реакция (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными. Показано, что все изученные реакции протекают с высокой диастерео- и региоселективностью и приводят к образованию энантимерно чистых 1,6-дизамещенных 3*a,6a*-дифенилгликольурилов, для которых определена относительная конфигурация мостиковых атомов углерода. Предложены возможные механизмы диастерео- и региоселективного образования 1,6-дизамещенных 3*a,6a*-дифенилгликольурилов.

Впервые исследованы реакции 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH и на их основе разработан оригинальный высоко селективный общий метод синтеза 4-замещенных 3*a,6a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов) – гетероаналогов гликольурилов. Предложен вероятный механизм их образования.

Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений и с помощью PCA подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле. Установлено, что 1,6- и 1,4-дизамещенные 3*a,6a*-дифенилгликольурилы и имидазотиазолы являются перспективными объектами супрамолекулярной химии и могут использоваться в инженерии кристаллов.

Практическая значимость. Разработаны общие методы направленного синтеза широкого круга новых 1-моно-, 1,6- и 1,4-дизамещенных 3*a,6a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов, в том числе энантимерно чистых, а также 4-замещенных имидазотиазолов с использованием универсальной общей методики: кипячение реакционных масс в MeCN в течение 20 минут в условиях кислотного катализа.

Разработан метод синтеза недоступных ранее 1-замещенных 4,5-дифенилимидазолонов с различными заместителями у атомов азота – новых синтонов органического синтеза.

Предложен метод синтеза неизвестных ранее 1-гидроксиэтил(гидроксипропил, гидроксibuтил)-4,5-дифенилимидазолинов на основе восстановления соответствующих производных имидазооксазолона, имидазооксазинона и имидазооксазепинона с помощью тиомочевинной.

Разработанные синтетические подходы могут быть в дальнейшем использованы в органическом синтезе и синтезе новых потенциально биологически активных соединений.

К настоящему времени среди всех типов синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действием.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на международных, всероссийских, российских молодежных конференциях и Уральском форуме, а также на Кластере конференций по органической химии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 11 тезисов докладов на конференциях и форумах.

Поддержка. Проведенные исследования поддержаны грантами РФФИ № 14-03-31676 (2014-2015 г.г.) и № 14-03-00556 (2014-2016 г.г.), проектами Программы Президиума РАН 8-П «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» (2013 г, 2014 г).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов, основных результатов исследования, экспериментальной части и выводов и содержит 213 страниц машинописного текста, список цитируемой литературы, включающий 158 наименований и протоколы биологических испытаний.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов.

Соискатель самостоятельно выполняла описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно выделяла и очищала конечные соединения. Диссертант устанавливала строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывала и интерпретировала полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в лаборатории микроанализа и электрохимических исследований №9, в лаборатории ядерного магнитного резонанса №30 и в лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН). Соискатель также осуществляла апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

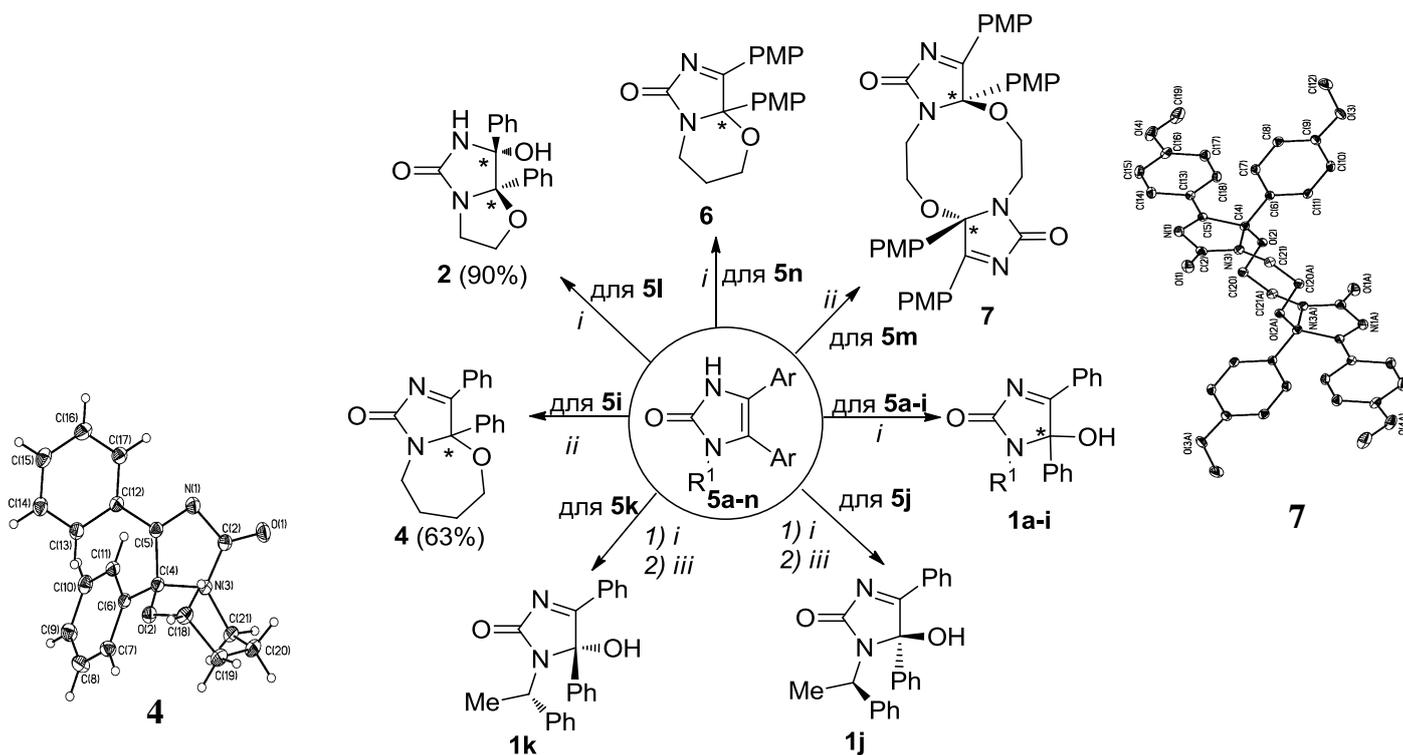
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с целью диссертации для решения поставленных задач было проведено исследование конденсаций 1-замещенных имидазолонов (в том числе энантиомерно чистых), имидазооксазолон, производных имидазооксазинона и имидазооксазепинона и 1-метилимидазолидин-2-тиона с широким кругом мочевинов (в том числе энантиомерно чистых) и тиомочевинов и на их основе разработан общий новый метод синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и тиогликольурилов (в том числе энантиомерно чистых). Для получения новых гетероаналогов гликольурилов – производных имидазотиазолов и имидазооксазолов - изучено взаимодействие 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH. Комплексное применение этих подходов позволило получить широкий круг ранее неизвестных гликольурилов, тиогликольурилов и их гетероаналогов и впервые выявить особенности их самоорганизации в кристалле, а также фармакологическое действие.

На первом этапе работы необходимо было синтезировать широкий круг исходных соединений.

1. Синтез 1-замещенных имидазолонов, производных имидазооксазолон, имидазооксазинона, имидазооксазепинона и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенил-имидазолидин-2-тиона

Для разработки общего метода получения 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов **1**, 7,7*a*-дифенилимидазооксазолон **2**, 8,8*a*-дифенилимидазооксазинона **3** и 9,9*a*-дифенилимидазоазепинона **4** использовали два подхода (схема 1,3). Первый подход основывался на окислении 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов **5** (имидазолинонов) HNO_3 в MeCN при комнатной температуре в течение 2 мин (схема 1). Установлено, что при окислении 1-алкил- (**5a-e**), 1-фенил- (**5f**), 1-(ацетоксиалкил)имидазолинонов **5g-i**, в том числе энантимерно чистых (**5j,k**), образуются 1-замещенные имидазолы **1a-e**, **1f** и **1g-i** соответственно, в том числе энантимерно чистые **1j,k**. При окислении 1-(2-гидроксиэтил)имидазолинона **5l** был получен имидазооксазолинон **2**, а при проведении реакции с 4-(2-оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)бутилацетатом **5i** и HNO_3 в MeCN при комнатной температуре в течение 5 мин синтезирован имидазооксазепинон **4**. Синтез *n*-метоксифенилзамещенного имидазооксазинона **6** был осуществлен по аналогичной методике на основе имидазолинона **5n**, а при окислении 1-(2-гидроксиэтил)-4,5-бис(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(3*H*)-она **5m** неожиданно был получен (3*aR**,10*aS**)-3,3*a*,10,10*a*-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазепин-1,8(3*aH*,10*aH*)-дион **7**, строение которого подтверждено данными РСА.



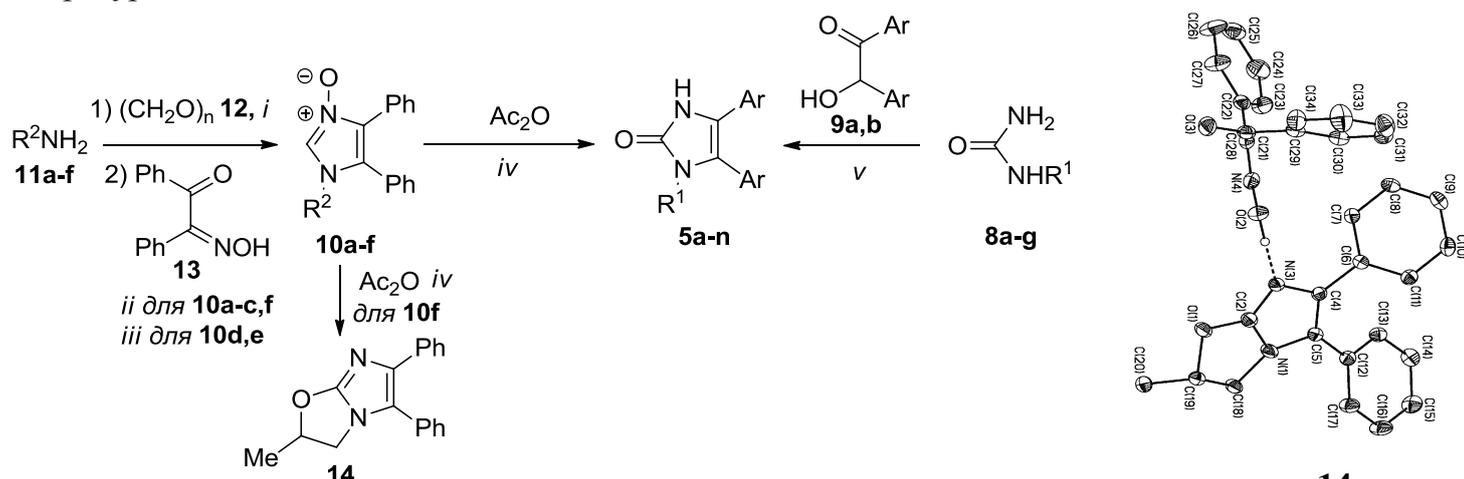
i: HNO_3 (65%), MeCN, к.т., 2 мин; *ii*: HNO_3 (65%), MeCN, к.т., 5 мин; *iii*: MeCN, HCl, кип., 10 мин

1,5 Ar = Ph, **R**¹ = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Bn (**e**), Ph (**f**), $(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$ (**g**), $(\text{CH}_2)_3\text{OAc}$ (**h**), $(\text{CH}_2)_4\text{OAc}$ (**i**);
(*R*)-CH(Me)Ph (**j**); (*S*)-CH(Me)Ph (**k**); $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (**l**); **Ar** = PMP, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (**m**), $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (**n**)

Схема 1

1-Замещенные имидазолиноны **5a-n** были получены по литературным методикам (схема 2). Имидазолиноны **5a-f,m,n** синтезированы конденсацией соответствующих мочевины **8a-g** и

ацилоинов **9a,b**, а имидазолы **5g-k** - перегруппировкой под действием уксусного ангидрида соответствующих *N*-оксидов **10a-e**, полученных в *one-pot* варианте из аминов **11a-f**, параформа **12** и 2-(гидроксиимино)-1,2-дифенилэтанонона **13**. Для синтеза имидазолона, имеющего при атоме азота *N*(1) цикла алкильный заместитель со вторичной гидроксигруппой, нами была изучена возможность его получения из *N*-оксида **10f**. Неожиданно оказалось, что полученный *N*-оксид **10f** не перегруппировывается в соответствующий имидазолон, а образует продукт внутримолекулярной циклизации – 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол **14**, строение которого доказано методом РСА. Обнаруженная трансформация не имеет литературных аналогий.



i: MeOH, к.т., 24 ч; *ii*: MeOH, кип, 3 ч; *iii*: AcOH, HCl, к.т., 24 ч; *iv*: CHCl₃, к.т., 24 ч; *v*: (CH₂OH)₂, 165°C, 1 ч

5 Ar =Ph, R¹= Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Bn (**e**), Ph (**f**), (CH₂)₂OAc (**g**), (CH₂)₃OAc (**h**), (CH₂)₄OAc (**i**), (*R*)-CH(Me)Ph (**j**), (*S*)-CH(Me)Ph (**k**), (CH₂)₂OH (**l**); Ar=PMP, (CH₂)₂OH (**m**), (CH₂)₃OH (**n**)

8 R¹= Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Bn (**e**), Ph (**f**), (CH₂)₂OH (**g**), (CH₂)₃OH (**h**)

9 Ar =Ph (**a**), PMP (**b**)

10,11 R²= (CH₂)₂OH (**a**), (CH₂)₃OH (**b**), (CH₂)₄OH (**c**), (*R*)-CH(Me)Ph (**d**), (*S*)-CH(Me)Ph (**e**), CH(OH)Me (**f**)

Схема 2

Второй подход был применен для синтеза имидазооксазинона **3** и (4*R**,5*S**)-5-гидрокси-4-метокси-1-метил-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона **15** взаимодействием бензила **16** с 1-(3-гидроксипропил)мочевинной **8h** и 1-метилтиомочевинной **17** (схема 3).

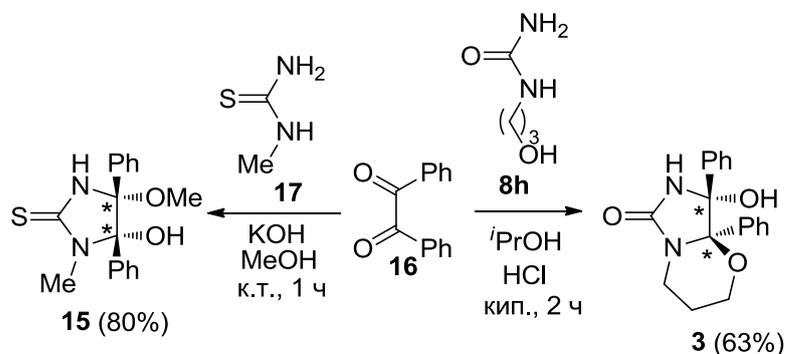


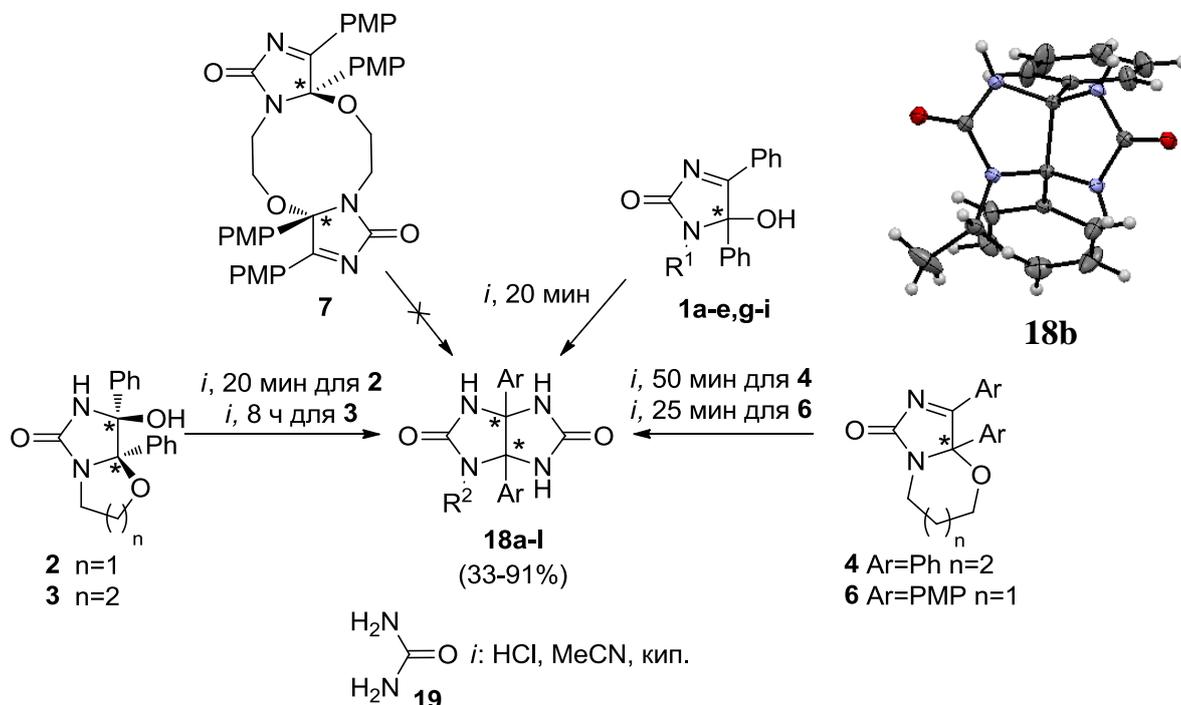
Схема 3

Строение синтезированных соединений **1a-k,2-4,6,7,14,15** было доказано методами ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а структуры соединений

1a,b,4,7 были дополнительно подтверждены с помощью РСА. Полученные исходные соединения использованы для разработки новых методов синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов, их тио- и гетероаналогов.

2. Новый метод синтеза 1-замещенных 3*a*,6*a*-диарилзамещенных гликольурилов

Для синтеза 1-замещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов **18** и их аналогов впервые изучены реакции моно- и бициклических предшественников **1a-e,g-i,2-4,6,7** с мочевиной **19** (схема 4). Установлено, что образование гликольурилов **18** из имидазолонов **1** и имидазооксазолонa **2** при кипячении в MeCN в условиях кислотного катализа протекает за 20 мин, из имидазооксазинов **3** и **6** - за 8 часов и 25 мин соответственно, из имидазооксазепинона **4** за 50 мин, а при использовании трицикла **7** гликольурилы не образуются. Таким образом, были получены недоступные ранее 1-замещенные 3*a*,6*a*-диарилгликольурилы **18a-l** с выходами 33-91%.



1 Ar = Ph, R¹ = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Bn (**e**), (CH₂)₂OAc (**g**), (CH₂)₃OAc (**h**), (CH₂)₄OAc (**i**)
18 Ar = Ph; R² = Me (**a**); Et (**b**); Pr (**c**); Bu (**d**), Bn (**e**); (CH₂)₂OAc (**f**);
 (CH₂)₃OAc (**g**); (CH₂)₄OAc (**h**); (CH₂)₂OH (**i**); (CH₂)₃OH (**j**); (CH₂)₄OH (**k**); Ar = PMP; R² = (CH₂)₃OH (**l**)

Схема 4

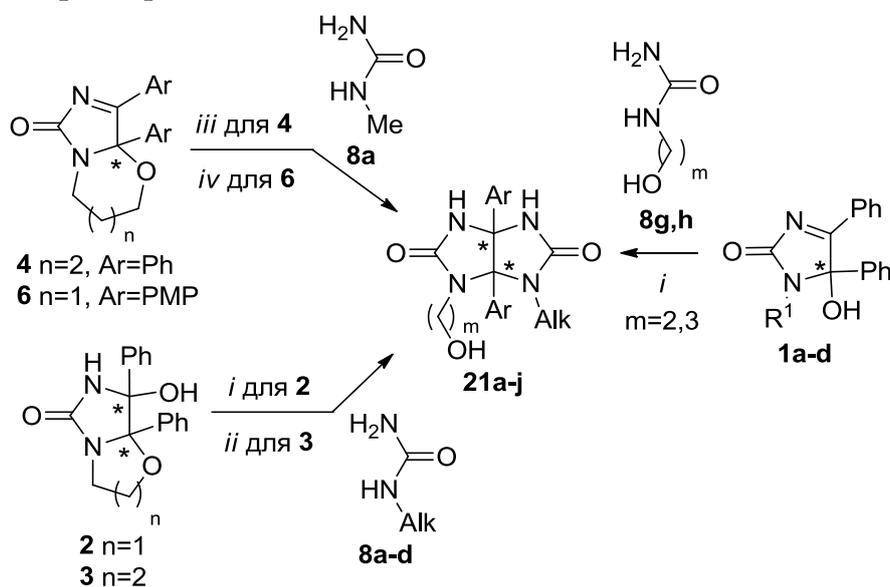
Для объяснения полученных результатов были проведены квантово-химические расчеты энергии раскрытия оксазольного, оксазинового, оксазепинового и диоксадизацеинового циклов. Строение впервые синтезированных соединений **18a-l** подтверждено методами ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии. Структура соединения **18b** подтверждена также методом РСА.

Совершенно другой результат обнаружен нами в реакциях исходных соединений **1a-e,g-i,2-4,6,7** с тиомочевиной. Вместо ожидаемых тиогликольурилов мы получили с

3.2. Региоселективный синтез 1-алкил-6-гидроксиалкил-3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов на основе алкилимидазолонов

С целью синтеза 1-алкил-6-гидроксиалкил-3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов **21** в реакции с бициклическими предшественниками гликольбурилов ввели мочевины **8a-d** (схема 6). Реакции также проводили при кипячении реагентов в MeCN при добавлении HCl. Показано, что имидазооксазолон **2** легко вступает во взаимодействие с мочевинами **8a-d**. Имидазооксазинон **3** реагирует только с 1-метил- и 1-этилмочевинами **8a,b**, а бициклы **4,6** взаимодействуют лишь с 1-метилмочевиной **8a**. По-видимому, такие результаты связаны со стерическими затруднениями. Выходы гликольбурилов **21a-f,i,j** составили 78-90%.

Для разработки другого подхода к синтезу 1-алкил-6-гидроксиалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов **21a-h** впервые изучены реакции циклоконденсации 1-гидроксиалкилмочевин **8g,h** с имидазононами **1a-d**. Установлено, что реакции протекают региоселективно с образованием 1,6-изомеров с выходами 74-88%. 1,4-Дизамещенных изомеров в спектрах ¹H ЯМР зафиксировано не было.



21 Ar=Ph, m=2, Alk=Me (**a**) (из **2** 88%, из **1a** 88%); m=2, Alk=Et (**b**) (из **2** 88%, из **1b** 76%); m=2, Alk=Pr (**c**) (из **2** 78%, из **1c** 74%); m=2, Alk=Bu (**d**) (из **2** 87%, из **1d** 82%); m=3, Alk=Me (**e**) (из **3** 79%, из **1a** 84%); m=3, Alk=Et (**f**) (из **3** 90%, из **1b** 80%); m=3, Alk=Pr (**g**) (из **1c** 78%); m=3, Alk=Bu (**h**) (из **1d** 87%); m=4, Alk=Me (**i**) (из **4** 82%); Ar=PMP, m=3, Alk=Me (**j**) (из **6** 53%)

Схема 6

Региоселективность образования 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов **21** при использовании производных имидазооксазолон **2**, имидазооксазинонов **3,6** или имидазооксазепинона **4**, очевидно, связана с тем, что эти соединения в кислой среде способны генерировать карбениевые ионы - интермедиаты **A**, которые и взаимодействуют с 1-алкилмочевинами **8**, образуя интермедиаты **B** (схема 7). На следующей стадии в условиях реакции происходит протонирование интермедиатов **B** с образованием катионов **C**, которые далее трансформируются в гликольбурилы **21**.

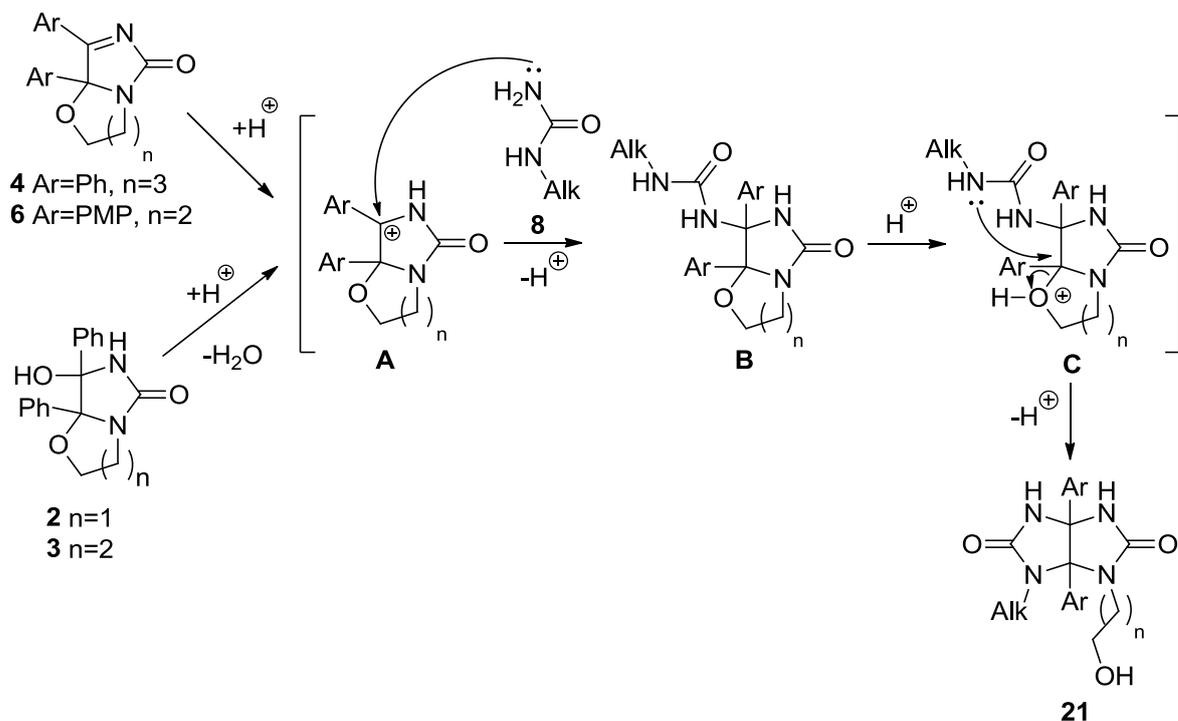


Схема 7

Высокая региоселективность конденсаций имидазолонов **1** с 1-гидроксиалкилмочевинами **8g,h** связана с наличием гидроксиалкильного заместителя, по-видимому, следующим образом (схема 8). Гидроксильная группа присоединяется по C=N связи имидазолонов **1a-d** с образованием интермедиатов **D**, которые протонируются по гидроксильной группе с отщеплением молекулы воды. Образующиеся аддукты **E** внутримолекулярно циклизуются до интермедиатов **F**, дальнейшее протонирование которых по атому кислорода приводит к раскрытию шестичленного или семичленного цикла с образованием катионов **G**, циклизующихся до целевых гликольурилов **21**.

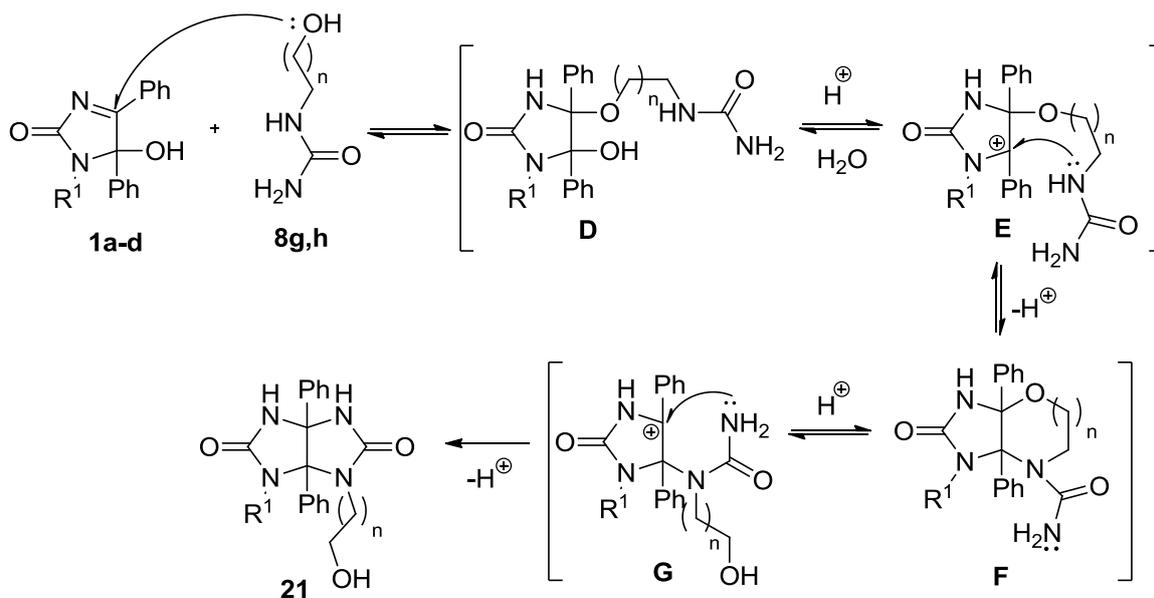


Схема 8

3.3. Региоселективный синтез 1,6-диалкил-3а,6а-дифенилгликольурилов

С целью расширения границ региоселективных реакций и более широкого использования 1-алкилимидазолонов в качестве предшественников гликольурилов мы изучили их конденсации с 1-алкилмочевинами.

Для разработки новых региоселективных реакций провели серию экспериментов по изучению конденсаций 1-алкилимидазолонов **1a-d** с 1-алкилмочевинами **8a-d**, содержащими попарно один и тот же заместитель, и получили симметрично 1,6- и 1,4-дизамещенные гликольурилы **22a-d** и **23a-d**, которые образовывались в соотношении от 2.8:1 до 4.0:1, что говорит о высокой региоселективности протекающих взаимодействий (схема 9). Установлено, что на селективность образования 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов **22a-d** по отношению к 1,4-диалкилзамещенным 3а,6а-дифенилгликольурилам **23a-d** влияет длина цепи алкильного заместителя в исходных реагентах, что наиболее ярко проявляется при сравнении селективности образования диметил- и дибутилзамещенных гликольурилов **22a:23a** и **22d:23d** (2.0:1 и 4.0:1 соответственно) (таблица 1, строки 1 и 4).

Для синтеза несимметрично замещенных 1,4- и 1,6-диалкил-3а,6а-дифенилгликольурилов 1-алкилимидазолоны **1a-d** были введены во взаимодействие с 1-алкилмочевинами **8a-d**, имеющими заместитель, отличный от заместителей в имидазолонах (таблица 1, строки 5-10). Изучение влияния длины заместителей на региоселективность образования и выходы целевых гликольурилов реакции осуществляли в двух вариантах: «прямой» синтез – имидазолоны всегда имели алкильный заместитель с более короткой алкильной цепочкой, чем заместитель в 1-алкилмочевинах и «встречный» синтез – имидазолоны имели более длинный алкильный заместитель, чем заместитель в 1-алкилмочевинах.

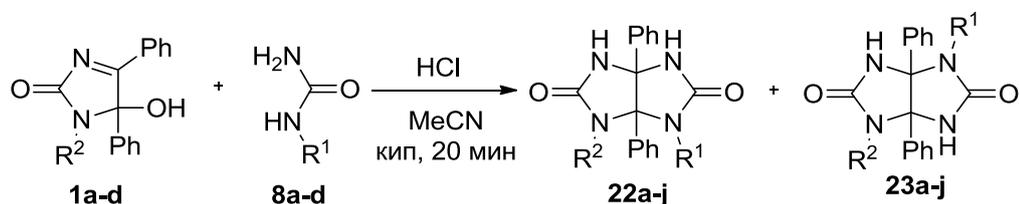


Схема 9

В изученных конденсациях сохраняется тенденция, выявленная нами в синтезах симметрично замещенных гликольурилов **22a-d** и **23a-d**. Например, региоселективность образования 1-метил-3а,6а-дифенил-6-этилгликольурила **22e** по отношению к 1-метил-3а,6а-дифенил-4-этилгликольурилу **23e** выше при взаимодействии реагентов как в «прямом» так и во «встречном» синтезах (таблица 1, строки 5I и 5II). Кроме того, селективность во встречном синтезе выше (4.6:1), чем в «прямом» (2.1:1). Аналогичная картина наблюдается и для гликольурилов **22f-j** и **23f-j**. Выходы составляют для **22e-j** 42-76% и **23e-j** 15-33% (таблица 1, строки 5-10).

Оценку соотношения гликольурилов **22a-j** и **23a-j** проводили на основании данных ¹H ЯМР спектроскопии упаренных досуха реакционных масс (таблица 1, соотношение **22:23**). Выделение в индивидуальном состоянии изомеров гликольурилов **22a-j** и **23a-j** осуществляли дробной кристаллизацией из MeCN.

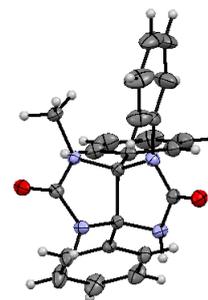
Таблица 1. Выходы гликольурилов **22a-d** и **23a-d**

№	R ¹ (мочевина 8)	R ² (имидазолон 1)	Продукт	Соотношение 22:23	Выход, %		
					22	23	
1	I	Me (8a)	Me (1a)	22a, 23a	2.0:1	61	31
2	I	Et (8b)	Et (1b)	22b, 23b	3.3:1	68	20
3	I	Pr (8c)	Pr (1c)	22c, 23c	2.8:1	63	22
4	I	Bu (8d)	Bu (1d)	22d, 23d	4.0:1	76	20
5	I	Me (8a)	Et (1b)	22e, 23e	2.1 : 1	62	29
	II	Et (8b)	Me (1a)		4.6 : 1	76	17
6	I	Me (8a)	Pr (1c)	22f, 23f	2.5 : 1	68	27
	II	Pr (8c)	Me (1a)		3.9 : 1	68	17
7	I	Me (8a)	Bu (1d)	22g, 23g	2.9 : 1	73	25
	II	Bu (8d)	Me (1a)		4.2 : 1	76	18
8	I	Et (8b)	Pr (1c)	22h, 23h	2.8 : 1	61	22
	II	Pr (8c)	Et (1b)		4.8 : 1	71	15
9	I	Et (8b)	Bu (1d)	22i, 23i	1.3 : 1	42	33
	II	Bu (8d)	Et (1b)		1.7 : 1	71	24
10	I	Pr (8c)	Bu (1d)	22j, 23j	2.6 : 1	62	22
	II	Bu (8d)	Pr (1c)		2.9 : 1	59	23

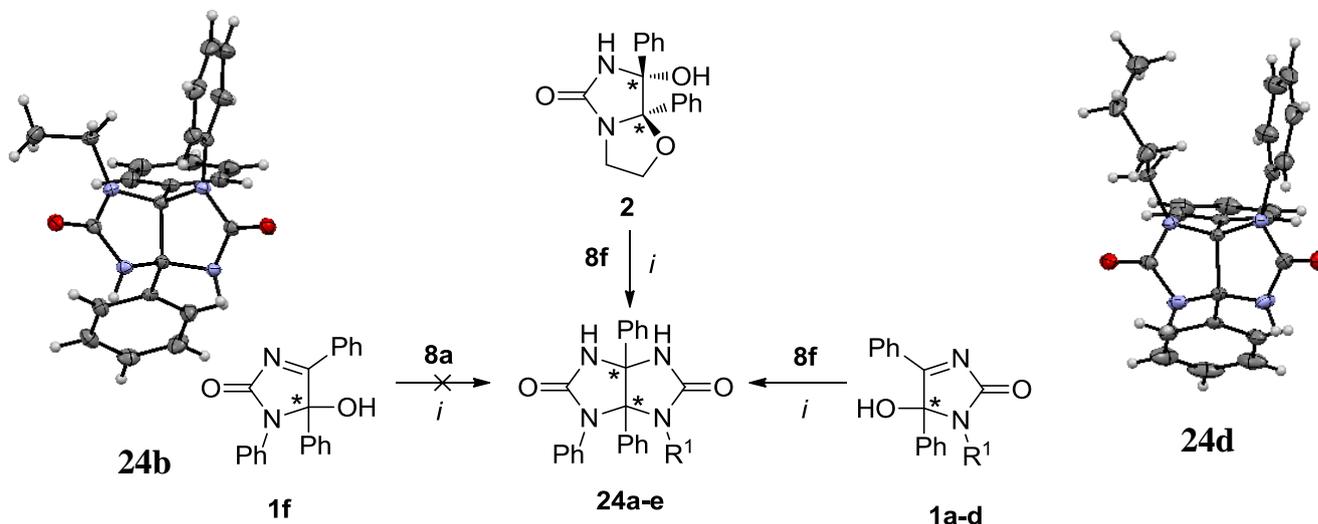
Строение полученных 1,4- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов подтверждено совокупностью методов спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методом РСА для соединений **22a,b,d**, **23c,d** и сокристалла **22c** и **23c**.

3.4. Синтез 1-замещенных 3*a*,6,6*a*-трифенилгликольурилов

С целью синтеза 3*a*,6,6*a*-трифенилгликольурилов **24** использовали два подхода: конденсация 5-гидрокси-1,4,5-трифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **1f** с 1-метилмочевинной **8a** и взаимодействие 1-алкилимидазолонов **1a-d** с 1-фенилмочевинной **8f** (схема 10). Первый подход не привел к циклизации исходных соединений в гликольурилы. При исследовании второго подхода было обнаружено, что изученные реакции протекают с высокой региоселективностью с образованием 3*a*,6,6*a*-трифенилгликольурилов **24a-d**. При этом образование 1,4-дизамещенных гликольурилов не зафиксировано. Исследование конденсаций 1-фенилмочевинной **8f** с бициклическими аналогами **2-4,6** показало, что лишь имидазооксазолон **2** реагирует с 1-фенилмочевинной **8f** с образованием 1,6-дизамещенного 3*a*,6,6*a*-трифенилгликольурила **24e**.



24a



i: HCl, MeCN, кип, 20 мин

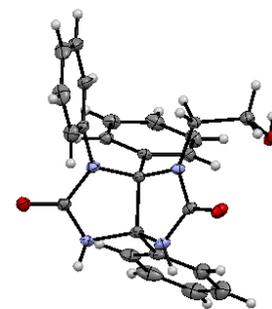
1 R¹= Me (a), Et (b), Pr (c), Bu (d), Ph (f)

24 R¹= Me (a) (83%); Et (b) (75%); Pr (c) (82%); Bu (d) (74%); (CH₂)₂OH (e) (75%);

Схема 10

Полученные гликольурилы оказались перспективными объектами супрамолекулярной химии. При изучении строения гликольурилов **24a,b,d,e** методом РСА установлено, что эти гликольурилы образуют в кристалле энантимерно чистые ленты, при этом лишь 1-метил- и 1-(2-гидроксиэтил)-3а,6,6а-трифенилгликольурилы **24a** и **24e** кристаллизуются в нецентросимметричной пространственной группе P₂₁2₁2₁ и представляют собой конгломераты.

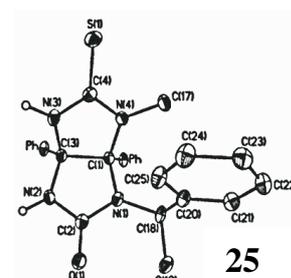
Одно из самых перспективных направлений наших исследований - синтез энантимерно чистых гликольурилов и тиогликольурилов. В качестве исходных энантимерно чистых предшественников были использованы (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевина **8j** (схема 11) или (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-он **1j** (схема 12). Все синтезы проводили в условиях, аналогичных разработанным для синтеза 1,4- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов: кипячение реакционных масс в течение 20 мин в MeCN в присутствии соляной кислоты.



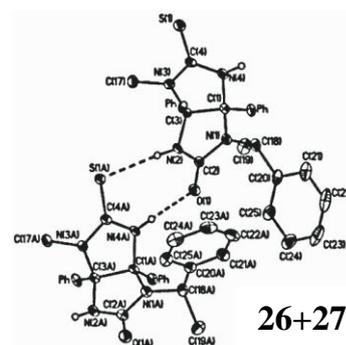
24e

3.5. Диастереоселективные синтезы 1,4- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов и тиогликольурилов

Для синтеза энантимерно чистых тиогликольурилов была осуществлена реакция 1-метилимидазолидин-2-тиона **15** с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **8j** и получено три тиогликольурила **25-27**, которые разделяли методом дробной кристаллизации (схема 11). С помощью метода РСА установлено, что стереоизомер **25** ($[\alpha]_D^{26} = +16.2$ ($c=0.1$, MeCN), *ee* > 99%) имеет (3*aS*,6*aR*) конфигурацию мостиковых атомов углерода, а диастереомеры 1,4-дизамещенных гликольурилов **26,27** представляют собой сокристаллизат с конфигурацией атомов углерода (3*aS*,6*aS*) **26** и (3*aR*,6*aR*) **27** соответственно. Оценка соотношения



интегральных интенсивностей сигналов протонов $\underline{\text{Me}}(\text{CH})$ -групп (для гликольурилы **25** при 1.92 м.д. (3H, д, $J=7.0$, $\underline{\text{Me}}(\text{CH})$) и для гликольурилов **26** и **27** (1.54 (3H, д, $J=7.1$, $\underline{\text{Me}}(\text{CH})$) и 1.58 (3H, д, $J=7.2$, $\underline{\text{Me}}(\text{CH})$) соответственно) полученных тиогликольурилов показала, что соотношение **25:26:27** составило 7:5:5. Это говорит о том, что изученная реакция протекает как диастереоселективно, так и региоселективно с преимущественным образованием стереоизомера **25** (13%).



Для разработки новых диастереоселективных методов синтеза *3a,6a*-дифенилгликольурилов использовали 1-алкилимидазолонны **1a-d** и имидазооксазолон **2** в реакциях с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **8j** (первый подход) и взаимодействие (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она **1j** с 1-(2-гидроксиэтил)мочевинной **8g** (второй подход).

При изучении первого подхода показано, что в реакции (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной **8j** с 1-алкилимидазолоннами **1a-d** продуктами являются гликольурилы **28a-d** - **30a-d**, и лишь в случае метилимидазолонна **1a** получен изомер **31a** с (*3aS,6aR*)-конфигурацией мостиковых атомов углерода (схема 11). Диастереомеры **28a-d** выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы углами вращения плоскости поляризации света (таблица 2) ($ee > 99\%$), а 1,4-дизамещенные гликольурилы **29a-d** и **30a-d** кристаллизуются в виде смеси диастереомеров 1:1.

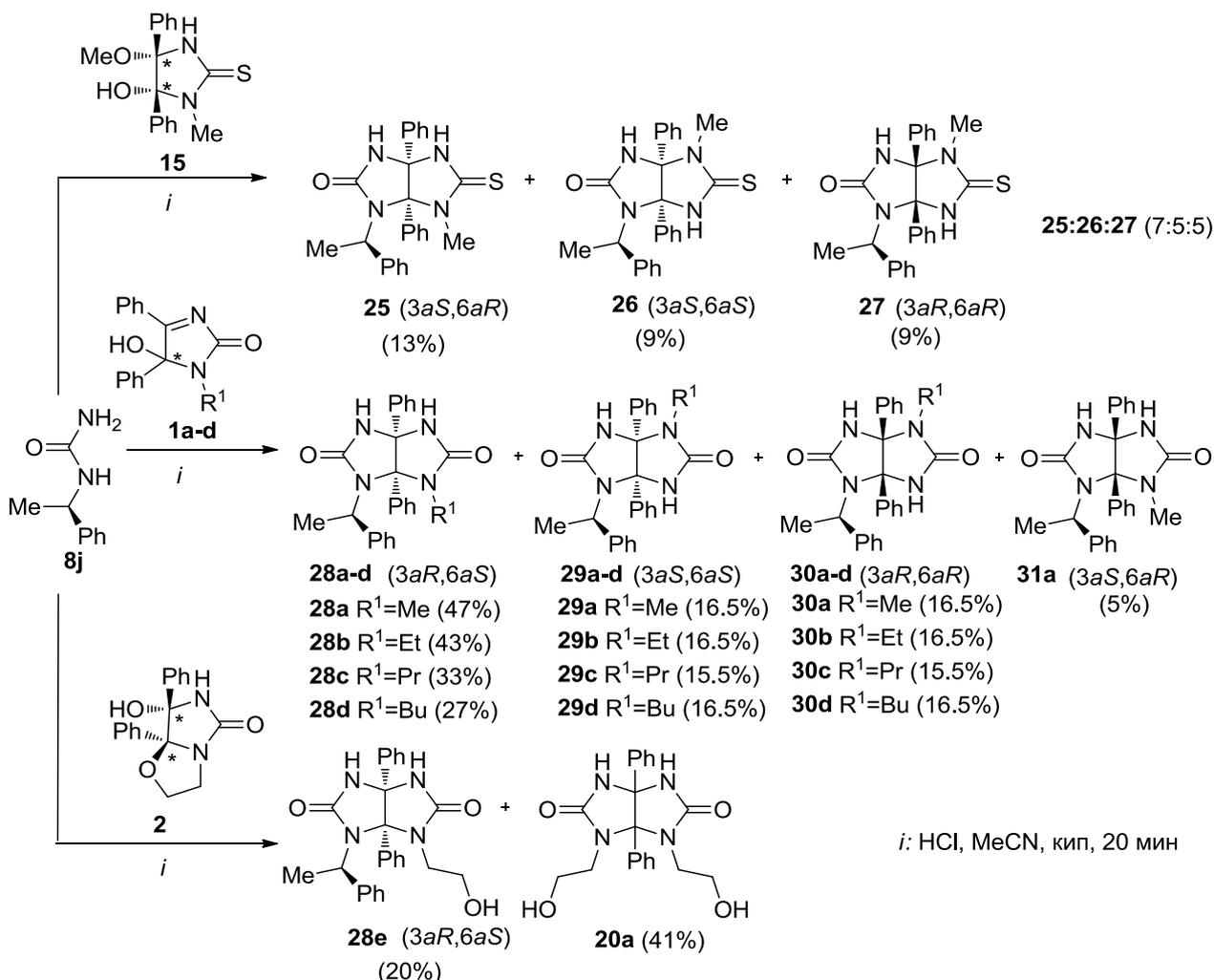


Схема 11

Определение конфигурации атомов C(3a)-C(6a) в соединениях **28a-d** - **30a-d** и **31a** проведено на основании сравнения данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектров упаренных аликвот реакционных масс с аналогичными сведениями и данными РСА тиогликольурилов **25-27**. Из-за смены старшинства заместителей в молекулах гликольурилов **28a-d**, идентичных по строению тиогликольурилу **25**, конфигурация атомов C(3a)-C(6a) меняется на противоположную (см. схему 11). Диастереомер **31a** имеет (3a*S*,6a*R*)-конфигурацию атомов углерода на основании комплекса данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектров. Соотношение стереоизомеров **28a-d** - **30a-d** и **31a** определяли по соотношению интегральных интенсивностей сигналов протонов $\text{Me}(\text{CH})$ -групп в ^1H ЯМР спектре продуктов.

Реакция мочевины **8j** с имидазооксазолоном **2** привела к энантимерно чистому гликольурилу **28e** с (3a*R*,6a*S*) конфигурацией мостиковых атомов углерода, а также к симметрично замещенному гликольурилу **20a**, который, вероятно, образуется из бензила **16** и 1-(2-гидроксиэтил)мочевины **8g**, являющимися продуктами гидролиза соединения **2**. Стереоизомеров, аналогичных **29a,30a**, в реакционных массах обнаружено не было.

Полученные данные говорят о том, что изученные конденсации мочевины **8j** с 1-алкилимидазолонами **1a-d** протекают диастерео- и региоселективно с преимущественным образованием энантимерно чистых 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольурилов **28a-d**. Установлено также, что с удлинением алкильной цепи в исходных имидазолонх **1a-d** снижается доля 1,6-дизамещенного гликольурила **28**.

Используя подход 2, основанный на конденсации (*R*)-фенилэтилимидазолонх **1j** с алкил- и гидроксиалкилмочевинами, нами были получены другие результаты. Реакции энантимерно чистого имидазолонх **1j** с 1-алкилмочевинами **8a-d** протекают с высокой диастереоселективностью, и основными продуктами являются гликольурилы **31a-d** с (3a*S*, 6a*R*) конфигурацией атомов, которые не были зафиксированы (кроме **31a**) при использовании первого подхода (схема 12). 1,4-Дизамещенных изомеров **29** и **30** обнаружено не было. Взаимодействие имидазолонх **1j** с 1-(2-гидроксиэтил)мочевинной **8g** привело к образованию единственного продукта реакции - (3a*S*,6a*R*)-1-(2-гидроксиэтил)-3a,6a-дифенил-6-((*R*)-1-фенилэтил)тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионх **31e** с выходом 52%.

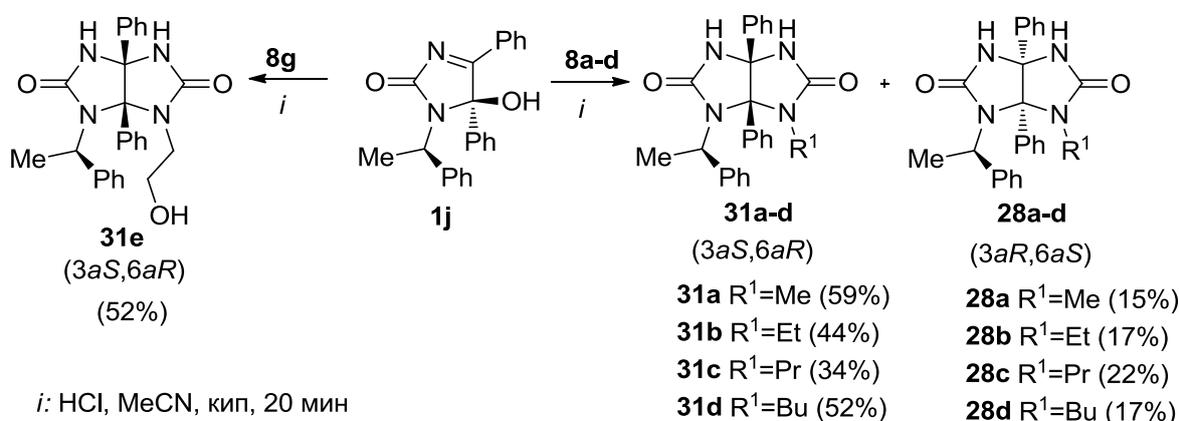
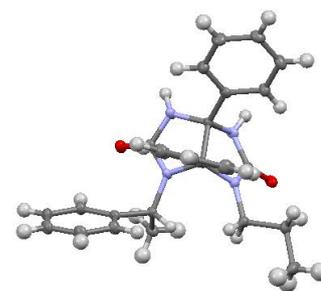


Схема 12

Таблица 2 $[\alpha]_D^{20}$ гликольурилов **28** и **31** ($c=0.2$, DMSO)

28 (3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)	$[\alpha]_D^{20}$	29 (3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)	$[\alpha]_D^{20}$
28a	+41.0	31a	+168.6
28b	+70.6	31b	+176.8
28c	+116.2	31c	+144.0
28d	+241.6	31d	+126.8
28e	+88.4	31e	+96.7



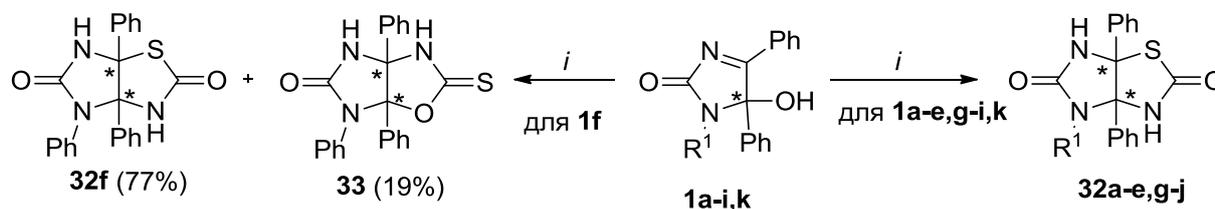
31c

Абсолютная конфигурация гликольурила **31c** была установлена методом PCA.

В результате исследования было разработано 2 подхода к синтезу энантиомерно чистых 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов **28-31**. Показано, что все изученные реакции протекают диастерео- и региоселективно.

4. Новый метод синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов

С целью поиска новых методов синтеза новых гетероаналогов гликольурилов (имидазотиазолов) **32a-j** нами впервые исследованы конденсации имидазолонов **1a-i,k** с KSCN в присутствии AcOH. Было показано, что взаимодействие имидазолонов **1a-i,k** с KSCN протекает с высокой селективностью и приводит к неожиданному образованию имидазотиазолов **32a-j** (схема 13). Интересно, что при использовании имидазолона **1f** с фенильным заместителем при атоме азота в аналогичных реакциях были выделены два соединения: мажорный имидазотиазол **32f** и минорный имидазооксазолтион **33**. По-видимому, такой результат связан с электронными эффектами, возникающими из-за особенностей строения имидазолона **1f**. В остальных реакциях подобные имидазооксазолтионы **33** в спектрах ^1H ЯМР упаренных досуха реакционных масс обнаружены не были.



i: KSCN, AcOH, MeCN, кип, 1 ч

1 R¹= Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Bn (**e**), Ph (**f**), (CH₂)₂OAc (**g**), (CH₂)₃OAc (**h**), (CH₂)₄OAc (**i**), (S)-CH(Me)Ph (**k**)
32 R¹= Me (**a**) (92%), Et (**b**) (74%), Pr (**c**) (88%), Bu (**d**) (90%), Bn (**e**) (85%), Ph (**f**) (77%), (CH₂)₂OAc (**g**) (53%), (CH₂)₃OAc (**h**) (57%), (CH₂)₄OAc (**i**) (79%), (S)-CH(Me)Ph (**j**) (79%)

Схема 13

Исходя из полученных результатов, можно предположить механизм образования имидазотиазолов **32** и имидазооксазолтиона **33** (схема 14). Протонирование имидазолонов **1** в условиях реакции приводит к образованию катионов **H** и **I**. Атака катионов типа **I** NCS-анионом

как *N*-нуклеофилом приводит к интермедиатам **J**. Далее происходит присоединение молекулы H_2O по $C=N$ -связи изотиоцианатной группы с образованием тиокарбаматов **K** и дальнейшей циклизацией в имидазотиазолы **32**. В другом случае при атаке катиона **H** NCS-анионом образуется интермедиат **L**, в котором OH - и NCS -группы располагаются по одну сторону плоскости имидазолидинового кольца. Циклизация интермедиата **L** приводит к имидазооксазолтиону **33**. Кипячение имидазооксазолтиона **33** в условиях реакции не привело к образованию имидазотиазола **32f**, то есть превращений по типу перегруппировки Димрота не происходит.

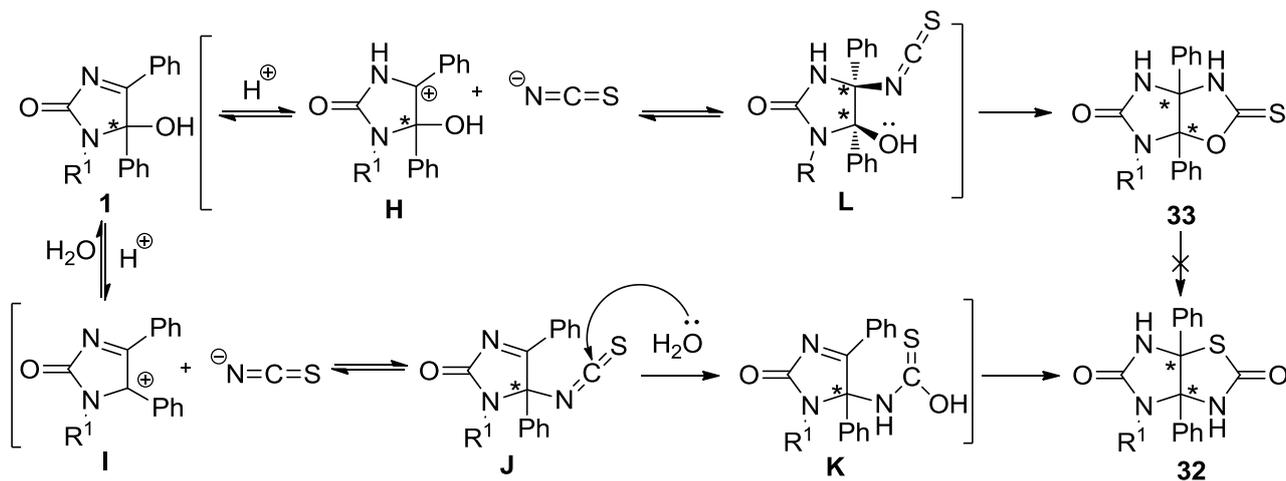


Схема 14

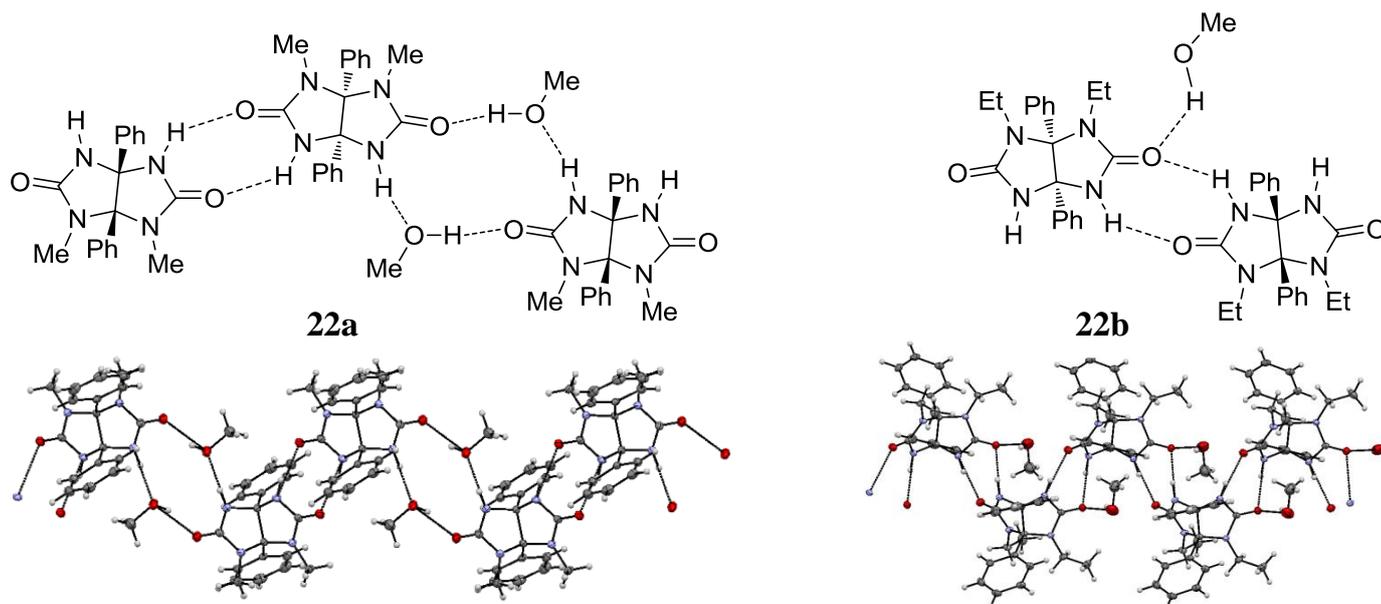
Таким образом, в результате исследования новых реакций имидазолонов с $KSCN$ и $AcOH$ в $MeCN$ разработан принципиально новый общий высоко селективный метод получения недоступных ранее имидазотиазолов, а также предложен механизм их образования.

5. Супрамолекулярная организация синтезированных соединений в кристалле

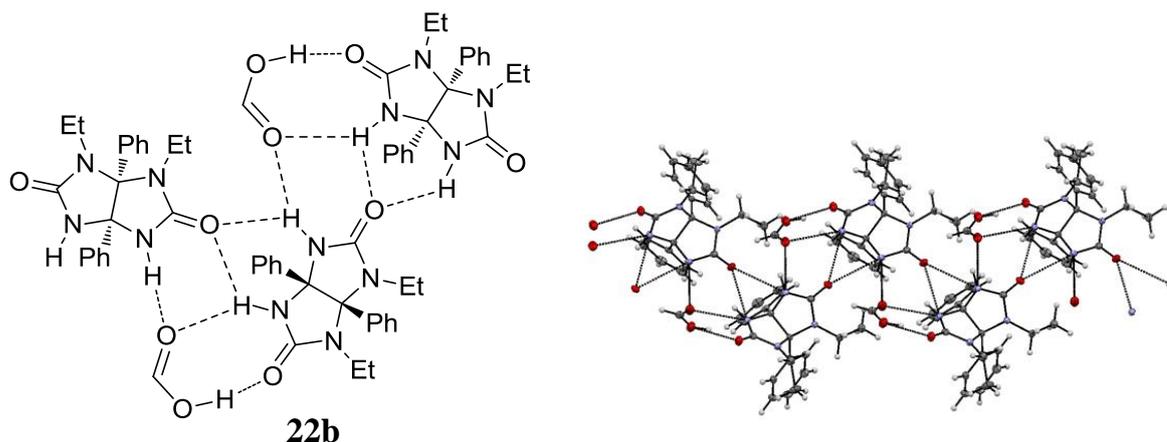
1,4- и 1,6-Дизамещенные гликольбурилы и их гетероаналоги, содержащие в молекулах доноры и акцепторы водородной связи ($N-H$ - и $C=O$ -группы), способны образовывать супрамолекулярные ансамбли и супермолекулы различной сложности, поэтому они являются перспективными объектами супрамолекулярной химии, в частности, в инженерии кристаллов. В связи с этим нами изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений в различных растворителях $iPrOH$, $MeOH$, $MeCN$, HCO_2H и $AcOH$ и методом РСА исследованы кристаллы следующих соединений: **22a-e,h**; **23c,d,j**; **24a,b,d,e**; **32c,d,f**. Для всех этих соединений выявлены интересные факты супрамолекулярной организации в кристалле, позволяющие развивать инженерию кристаллов гликольбурилов.

Например, соединения **22a,b** при кристаллизации из $MeOH$ образуют гомохиральные (состоящие из одного энантиомера) ленты посредством водородных связей $N-H \cdots O=C$ ($C=O \cdots H-N$) и $N-H \cdots O-H \cdots O=C$ ($C=O \cdots H-O \cdots H-N$) со встроенными молекулами $MeOH$. Однако их супрамолекулярная организация различается в зависимости от заместителя в молекуле гликольбурила. Интересно, что в случае гликольбурила **22a** молекула метанола участвует в образовании ленты (пространственная группа $P1$), а в соединении **22b** она

избирательно водородно связана с C=O-группой с одной стороны цепи (пространственная группа P2₁/c).

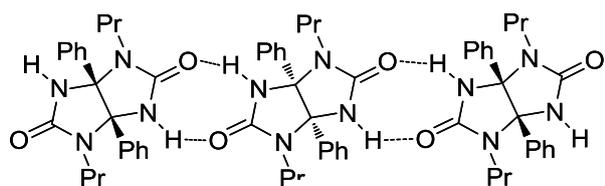


При кристаллизации из HCO₂H 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы **22b** структура образуемых цепочек изменяется. Так, карбонильная группа одного энантиомера 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы **22b** (пространственная группа P2₁/c) связана с двумя NH-группами второго.

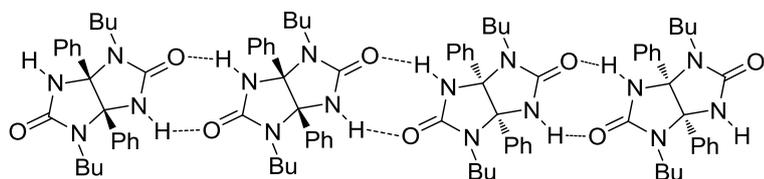
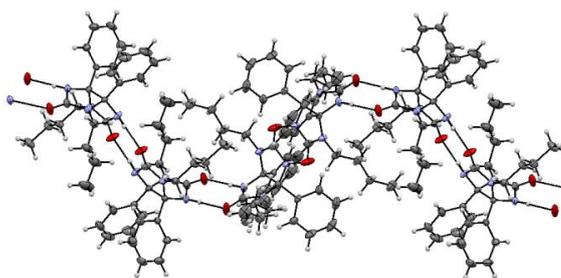


Таким образом, на примере 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы **22b** нами выявлен случай способности самоорганизующейся супрамолекулярной системы к *адаптации*, то есть способности реагировать на изменения в окружающей среде (в частности, на смену эффектов растворителя) и приспосабливаться к новым условиям.

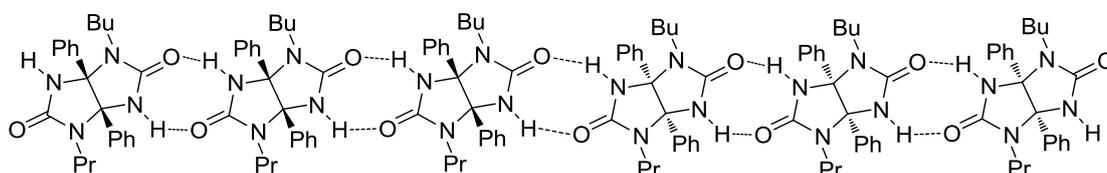
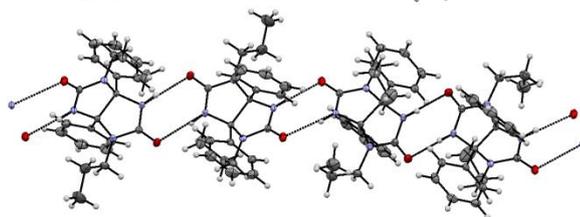
Были выявлены также особенности супрамолекулярной организации 1,4-дизамещенных гликольурилов. Так, 1,4-дипропилгликольурил **23c** образует ленты за счет последовательного чередования энантиомеров (пространственная группа P1). При этом в 1,4-дибутилзамещенном гликольуриле **23d** ленты (пространственная группа P2₁/c) содержат по две чередующихся молекулы одного энантиомера и две молекулы второго. Лента 1-бутил-4-пропилдизамещенного гликольурилы **23j** (пространственная группа C2/c) составлена за счет ассоциации двух видов фрагментов, каждый из которых состоит из трех молекул одного энантиомера.



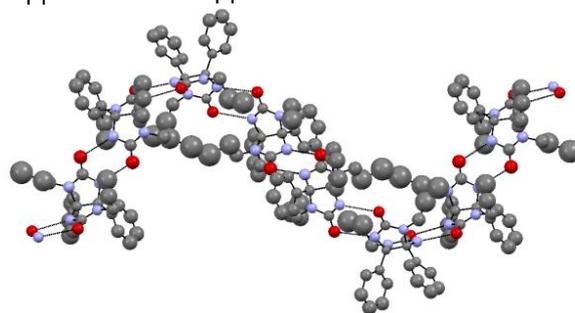
23c



23d

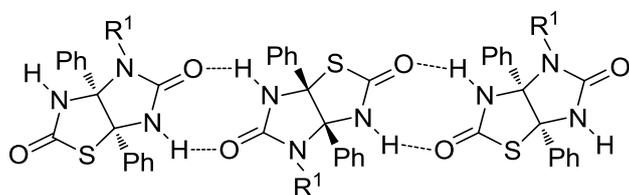


23j

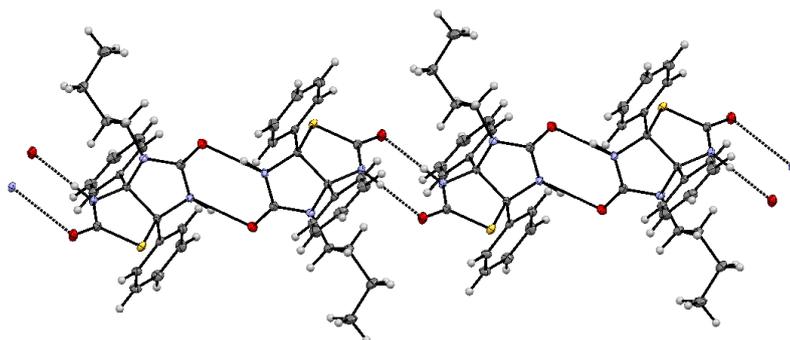


Как и 1,4- и 1,6-дизамещенные гликольурилы, 3*a*,6*a*-дифенилимидазотиазолы **32** также генерируют различные супрамолекулярные ансамбли за счет образования водородных связей между N-H и C=O-группами. Наряду с этим установлено, что характер используемого для кристаллизации растворителя играет важную роль в формировании межмолекулярных взаимодействий.

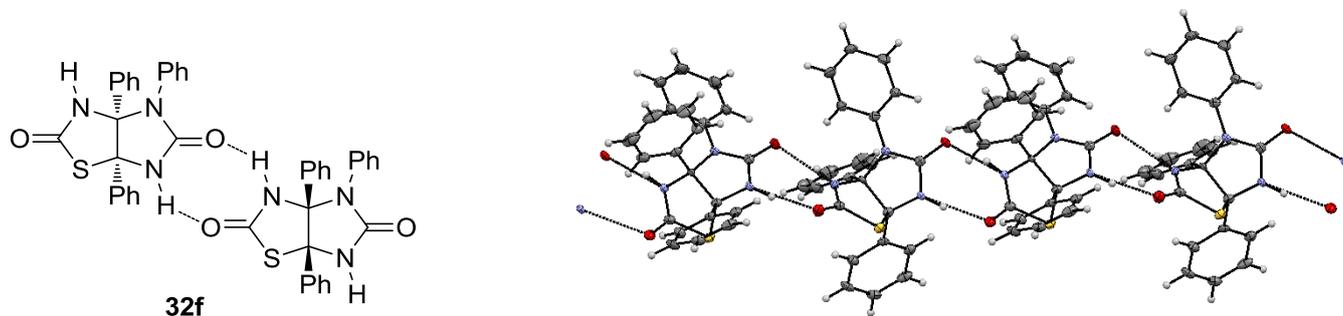
При кристаллизации из MeCN 4-пропил- 4-бутил-3*a*,6*a*-дифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-2,5(3*H*)-дионов **32c** и **32d** образуются энантимерно чистые ленты, выстроенные по типу «голова к голове», «хвост к хвосту». В состав каждой из лент входит 1 энантиомер. В кристалле имеются ленты, генерированные и другим энантиомером. Пространственная группа P-1.



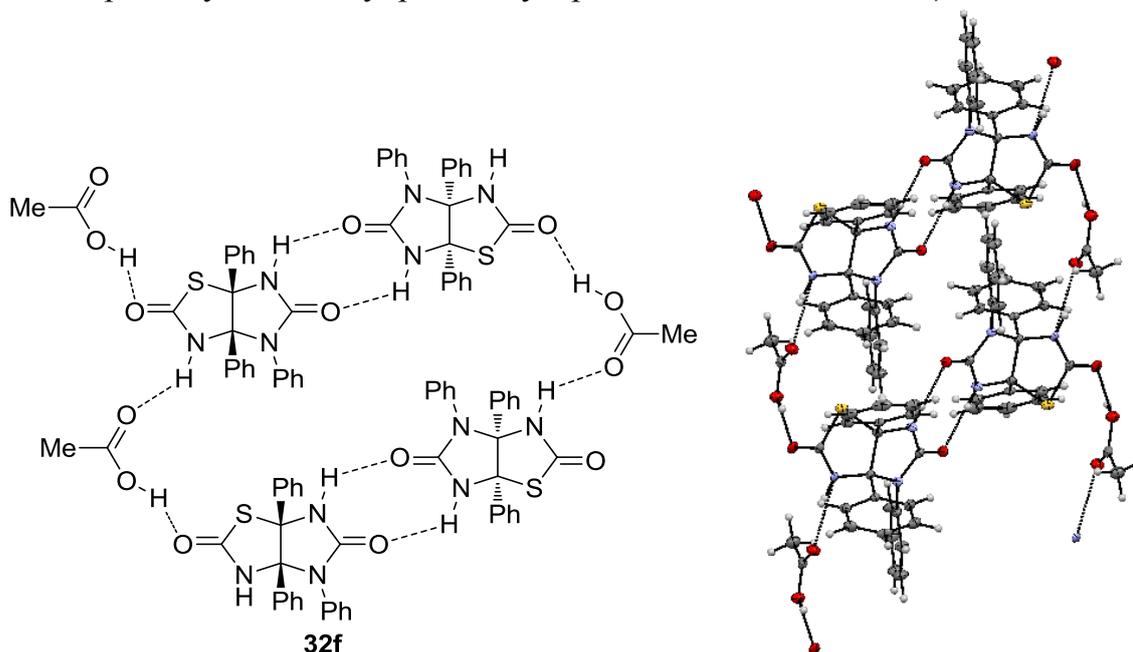
32c R¹=Pr, **32d** R¹=Bu



Изучение кристаллов 3*a*,4,6*a*-трифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазола-2,5(3*H*)-диона **32f**, полученных из MeCN, показало, что в этом случае молекулы выстраиваются в цепочки по типу «голова к хвосту», при этом в ее состав входят 2 энантиомера. Пространственная группа P2₁/c.



При кристаллизации того же самого имидазотиазола **32f** из AcOH структура водородно-связанных ассоциатов изменяется: образуются димеры по типу «голова к голове», которые объединяются в ленты за счет образования водородных связей с молекулами уксусной кислоты. В состав ленты уже входит только один энантиомер, пространственная группа P-1, что говорит о наличии в кристалле состоящих из второго энантиомера лент. Это еще один пример способности самоорганизующейся супрамолекулярной системы к *адаптации*.



Таким образом, нам удалось выявить и изучить особенности супрамолекулярной организации гликольурилов в кристаллах. Было установлено, что могут быть получены различные супрамолекулярные ансамбли в зависимости от типа заместителя и эффектов растворителя: варьируя их, можно влиять на структуру образуемых водородно-связанных ассоциатов, что делает возможным направленную генерацию кристаллов этих соединений (инженерию кристаллов).

Нами установлено, что 1,6-дизамещенные гликольурилы являются перспективными объектами супрамолекулярной химии, способными к самораспознаванию и самосборке. Кроме того, некоторые из них проявили свойство саморазрешения, то есть, процесса, который приводит к образованию гомохиральных супрамолекулярных частиц из рацемических смесей компонентов. На примере 1,6-диэтил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурила **22b** и 3*a*,4,6*a*-трифенилтетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-2,5(3*H*)-диона **32f** нами выявлены случаи способности самоорганизующейся супрамолекулярной системы к *адаптации*, то есть способности реагировать на смену эффектов растворителя и приспосабливаться к новым условиям.

6. Исследование фармакологической активности синтезированных соединений

Синтезированные соединения были переданы для исследования цитотоксической активности в Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка) и противомикробной активности в научно-исследовательскую лабораторию «Бактерицид» Естественнонаучного института Пермского государственного университета (лицензия № 59.55.11.001.Л.000031.05.08 от 08.05.2008 г. Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю). Противораковая активность проверялась на фирме Eli Lilly (США).

К настоящему времени показано, что имидазолы **1a,b** и тиогликольурил **25** блокируют рост раковых клеток, являясь ингибиторами гексокиназы 2. Имидазолон **1c** и тиогликольурил **25** являются антагонистами глутаматных рецепторов. Имидазолон **1b** является агонистом апениновых рецепторов. Противомикробное действие по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* у имидазотиазола **32b** не выявлено. Имидазолы **1a** и **1c** тормозят рост *Staphylococcus aureus*. Имидазолы **1a-c** проявили цитотоксическую активность на всех линиях исследованных клеток, соединения **7** - на линии клеток RD (рабдомиосаркома), A549 (карцинома легкого), MS (меланома). Имидазотиазол **32b** проявил активность на линии клеток RD и MS, соединение **1d** активно на 3 линиях клеток RD, MS, HCT116, соединения **1f** и **5k** проявили активность только на линии клеток HCT116 (аденокарцинома толстого кишечника).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы получения 1-замещенных 4,5-дифенилимидазолонов с различными заместителями у атомов азота (в том числе, с 1-(*R*)- и (*S*)-фенилэтильными), 8,8*a*-дифенилимидазооксазинонов и 9,9*a*-дифенилимидазооксазепинонов – предшественников целевых 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов, их тио- и гетероаналогов, а также 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов.

2. Впервые детально изучены конденсации полученных предшественников с мочевиной, тиомочевиной, 1-замещенными мочевинами и с KSCN и показано, что:

– недоступные ранее 1-замещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы образуются в результате реакции мочевины со всеми типами предшественников;

– неизвестные ранее 1,6-дигидроксиалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы получают с высокой региоселективностью взаимодействием производных имидазооксазолонов или

имидазооксазинов с 1-(гидроксиалкил)мочевиной;

– для получения широкого круга 1-алкил-6-(гидроксиалкил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов необходимо использовать два высоко селективных подхода: реакции имидазооксазолонов, имидазооксазинов и имидазооксазепинонов с 1-алкилмочевинами или взаимодействие 1-алкилимидазолонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами. Показано, что при использовании первого подхода изученные взаимодействия имеют ограничения. Для объяснения и подтверждения полученных результатов проведены квантово-химические расчёты;

– для региоселективного синтеза новых 1,6-диалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов эффективным подходом является конденсация 1-алкил-4,5-дифенилимидазолонов с 1-алкилмочевинами. Установлено, что селективность образования 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов по отношению к 1,4-производным возрастает с удлинением алкильной цепи в исходных реагентах;

– получение 1-замещенных 3*a*,6,6*a*-трифенилгликольурилов с высокой региоселективностью может быть осуществлено только на основе реакций 1-алкилимидазолонов с 1-фенилмочевинной.

3. Впервые установлено, что реакция 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной протекает диастереоселективно с преимущественным образованием энантимерно чистого 1,6-дизамещенного тиогликольурила - (3*aR*,6*aS*)-6-метил-3*a*,6*a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-она.

4. Разработаны новые диастерео- и региоселективные методы синтеза энантимерно чистых 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов с заданными конфигурациями атомов C(3*a*)-C(6*a*) на основе двух подходов: взаимодействием 1-алкилимидазолонов и имидазооксазолона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакциями (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными. Предложены механизмы этих реакций.

5. Разработан новый высоко селективный общий метод синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов путем взаимодействия 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH. Предложен вероятный механизм их образования.

6. Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений, и с помощью РСА подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле. Установлено, что 1,6-, 1,4-дизамещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы и 4-замещенные 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-оны являются перспективными объектами супрамолекулярной химии и могут использоваться в инженерии кристаллов.

7. В результате проведенных биологических испытаний среди всех типов синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действиями.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. V. V. Baranov, M. M. Antonova, Yu. V. Nelyubina, N. G. Kolotyrykina, I. E. Zanin, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova. Regioselective synthesis of 2,8-disubstituted 1,5-diphenylglycolurils // Mend. Commun. – 2014. – V. 24. – №. 3. – P. 173-175.
2. М. М. Антонова, В. В. Баранов, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко. Региоселективный синтез 1,5-диарил-2-(гидроксилакил)-8-метилгликольурилов // ХГС. - 2014. - №4. – С. 551-561.
3. М. М. Антонова, В. В. Баранов, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко. Новая трансформация 1-замещенных 1*H*-имидазол-3-оксидов // ХГС. – 2014. – №. 8. – С. 1300-1304.
4. М. М. Антонова, В. В. Баранов. Новый подход к синтезу хиральных 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов // V Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва. – 2012. – С. 69-70.
5. В. В. Баранов, М. М. Антонова. Новый подход к синтезу 2,8-дизамещенных гликольурилов // Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2012», Москва. – 2012. – С. 312.
6. М. М. Антонова, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко. Изучение реакции конденсации (4*R**,5*S**)-5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона и (*R*)-1-(фенилэтил)мочевины // II Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2012. – С. 93.
7. М. М. Антонова, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко. Первые региоселективные синтезы имидазооксазолов и имидазотиазолов // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург (пос.Репино). – 2013. – С. 38.
8. М. М. Антонова, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко. Синтез 5-гидрокси-1-замещенных-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-(5*H*)-онов – ингибиторов гексокиназы 2 // Первая Российская конференция по медицинской химии (Med.Chem.Russia), Москва. – 2013. – С. 198.
9. М. М. Антонова, А. Н. Кравченко, В. В. Баранов. Новые регио- и диастереоселективные синтезы гликольурилов и их гетероаналогов // III Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Пятигорск. – 2013. – С. 49.
10. М. М. Антонова, В. В. Баранов, М. В. Подунова, А. Н. Кравченко. Реакции HNCS с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами (тионами) и 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онами // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва. – 2014. – С. 13-14.
11. М. М. Антонова, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко. Мочевина и тиомочевина в реакциях с производными имидазолонов и имидазооксазолонов(оксазинонов) // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва. – 2014. – С. 80-81.
12. М. М. Антонова, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко. Первый общий метод синтеза 1,5-дифенилгликольурилов // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии, Екатеринбург. – 2014. – С. 80.
13. М. М. Антонова, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко. Производные имидазооксазолонов, имидазооксазинонов, имидазооксазепинонов в синтезах 2-гидроксиалкил-8-метил-1,5-диарилгликольурилов // III Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2014. – С. 46.

14. М. М. Антонова, В. В. Баранов, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко. Самоорганизация в кристаллах 2,8-дизамещенных 1,5-дифенилгликольурилов // VIII Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация как форма самоорганизации вещества», Иваново. – 2014. – С. 106-107.