

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Кузнецова Елизавета Александровна

**Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе
циклических и полициклических мочеви**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Научный руководитель:
доктор химических наук,
проф. АН РТ А.С. Газизов

КАЗАНЬ – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЕНАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (литературный обзор).....	13
1.1 Циклические енамиды в реакциях циклоприсоединения.....	14
1.1.2. Циклопропанирование и эпексидирование ([1+2] циклоприсоединение).....	14
1.1.3 Реакция Дильса-Альдера и родственные реакции ([4+2] циклоприсоединение).....	16
1.1.3.1 Реакция Дильса-Альдера – енамиды как диенофилы.....	16
1.1.3.2. Реакция Дильса-Альдера – енамиды в качестве диенов.....	18
1.1.3.3. Реакции гетеро-Дильса-Альдера	20
1.1.4 Реакция Поварова	22
1.1.5 [3+2] циклоприсоединение.....	25
1.1.6 [2+2] циклоприсоединение.....	26
1.1.7 Реакции с участием свободнорадикальных интермедиатов	27
1.1.7.1 Свободнорадикальное присоединение к кратным связям	28
1.1.7.2 Реакции с переносом атома водорода.....	29
1.1.8 Циклизация с участием катиона иминия в качестве интермедиата	29
1.1.9 Циклизация Мэллори и родственные реакции	30
1.2 Реакции имидазолин-2-онов с нуклеофильными и электрофильными реагентами.....	32
ГЛАВА 2. Производные имидазолин-2-она в синтезе циклических и полициклических мочеви (обсуждение результатов)	34
2.1 Синтез исходных производных <i>N</i> -(2,2-диалкоксиэтил)мочевин.....	36
2.2.1 Реакция <i>N</i> -замещённых имидазолин-2-онов и <i>N</i> -(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами	37
2.2.2 Реакция 1-арилимидазолин-2-онов с производными фосфора (III).....	42
2.2.1. Взаимодействие <i>N</i> -замещённых имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (производными 2-(дихлорсульфураниден)-имидазола, 2-(дихлорсульфураниден)тетрагидропиримидина).....	50
2.3.1 Производные имидазолин-2-она в качестве амбифильных реагентов. Синтез производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона.	62
2.4 Изучение цитотоксичности некоторых полученных соединений.....	75
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.	80
3.1. Физико-химические методы исследования.....	80
3.2. Использованные вещества и материалы	80

3.3. Экспериментальная часть к главе 2	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149
Приложение А	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической химии, что обусловлено их широким практическим применением во многих отраслях промышленности и медицины – от лекарственных препаратов до новых материалов. Обширным классом гетероциклических соединений являются циклические мочевины, также представляющие значительный интерес в первую очередь, с точки зрения их биологической активности. Значительное количество природных соединений, таких, как биотин, алкалоиды ряда эгеластатина, алкалоид спиролейцетидин и множество других, представляют собой циклические мочевины. Многие представители этого класса соединений нашли практическое применение в качестве лекарственных средств. Среди последних можно отметить антибиотик «Азлоциллин» [1], психотропный препарат «Мебикар» [2], противорвотное средство «Домперидон», антигипертензивный препарат «Имидаприл» [3], а также психотропный препарат «Эмисерфонт» [4] и т.д. При этом обращает на себя внимание явная тенденция к усложнению структуры применяемых соединений – от сравнительно простых рацемических моноциклических мочевины до энантиомерно чистых полифункциональных соединений, содержащих несколько циклов и/или хиральных центров.

На настоящий момент существует целый ряд подходов к синтезу циклических мочевины. Среди наиболее широко распространённых способов синтеза этих соединений следует отметить в первую очередь методы, основанные на конденсации различных диаминов с изоцианатами, а также фосгеном и его более безопасными и менее токсичными аналогами (трифосген, карбонилдиимидазол). Этот подход является наиболее простым в исполнении (реакции протекают в мягких условиях, с высоким скоростями и хорошими выходами) и часто используется, несмотря на токсичность реагентов и необходимость предварительного синтеза соответствующих диаминов. Активно исследуются реакции диаминов с оксидами углерода, что обусловлено как доступностью оксидов углерода, так и появлением новых катализаторов, обеспечивающих хороший выход целевых продуктов. Тем не менее, использование дорогостоящих металлокомплексных катализаторов и, зачастую, применение высокого давления служат серьёзными препятствиями для масштабирования этих технологий в промышленных условиях.

Ещё один часто используемый подход к синтезу циклических мочевины базируется на циклизации соединений, содержащих ациклический мочевиновый фрагмент, причём данный процесс может реализоваться как внутри-, так и межмолекулярно. Для межмолекулярной конденсации с мочевины в большинстве случаев необходимо, чтобы реагирующая

молекула была, по меньшей мере, бифункциональна. В качестве таких соединений выступают диамины, α - и β -дикетоны, нингидрин и т.д. Поскольку нуклеофильность атома азота в мочевинах невелика, для протекания этих реакций необходимы либо жёсткие условия, либо использование основного катализа. Внутримолекулярная циклизация характерна для мочевин, представляющих собой или непредельные системы, или соединения, способные образовывать кратные связи в ходе реакции.

Следует отметить, что основная часть известных методов синтеза циклических мочевин направлена на получение моноциклических соединений. Синтез более сложных, би-, три- и полициклических мочевин, как правило, является многостадийным процессом и отличается невысокими выходами конечных продуктов. Неудивительно, что на разработку новых и оптимизацию уже известных синтетических подходов, позволяющих получать подобные соединения, в последнее время направлены значительные усилия.

Весьма перспективным является подход, основанный на использовании циклических мочевин, обладающих двойственной реакционной способностью и способных выступать в качестве как электрофилов, так и нуклеофилов. Введение в реакцию с такими мочевинами бифункциональных реагентов, имеющих в своём составе и нуклеофильный, и электрофильный центры, делает возможным синтез сложных полициклических соединений в одну стадию, без необходимости выделения промежуточных продуктов. С этой точки зрения, перспективными исходными соединениями для синтеза производных циклических и полициклических мочевин являются пятичленные гетероциклы – имидазолин-2-оны, имеющие в своём составе как эндоциклический мочевиновый фрагмент, так и реакционноспособную кратную связь, предполагающую широкие возможности их функционализации. Тем не менее, несмотря на всю привлекательность такого подхода, он на настоящий момент не получил существенного развития.

С учетом вышесказанного, создание новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевин на основе реакций имидазолин-2-онов с нуклеофильными, электрофильными и бифункциональными реагентами является весьма перспективным направлением исследований, и представляет интерес как для получения фундаментальных знаний о реакционной способности кратных связей в циклических мочевинах, так и для синтеза важного с практической точки зрения класса соединений.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на то, что имидазолин-2-оны как класс гетероциклических соединений известны уже длительное время, их реакции в литературе представлены довольно скудно. В частности, ранее в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им А.Е. Арбузова было показано, что имидазолин-2-оны в присутствии кислотных катализаторов способны выступать в

качестве электрофильных реагентов в реакциях с некоторыми фенолами [5–7]. Кроме того, описано взаимодействие родоначальника гомологического ряда – незамещенного имидазолин-2-она – с 6,7-дигидропирроло[2,3-с]азепин-8-оном [8], известен ряд реакций [4+2] циклоприсоединения, в которых имидазолин-2-оны выступают в качестве диенофилов либо диенов [9,10], а также пример циклизации Мэллори с участием 1,3-диметил-4,5-дифенилимидазолин-2-она [11].

Отметим, что имидазолин-2-оны могут рассматриваться в качестве аналогов циклических енамидов благодаря наличию в их структуре кратной связи, сопряженной с амидным фрагментом. Енамиды, в том числе и циклические, широко используются в органическом синтезе в качестве нуклеофильных реагентов – синтетических эквивалентов енаминов. Тем не менее, несмотря на явную структурную аналогию, реакции с использованием имидазолин-2-онов в качестве нуклеофилов практически неизвестны. Имеется единственный пример подобной реакции – ацилирование имидазолин-2-онов ацилхлоридами в присутствии хлорида алюминия [12,13], причем круг получаемых при этом кетонов ограничен лишь двумя их представителями.

Таким образом, имеющиеся литературные данные, с одной стороны, указывают на перспективность и возможность использования имидазолин-2-онов в качестве амбифильных исходных соединений для получения (поли)циклических мочевин, с другой – свидетельствуют о явной недооценке их синтетических возможностей и необходимости дополнительных исследований в этой области. Совокупность этих факторов обусловила выбор темы диссертационной работы.

Целью настоящей работы является разработка новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевин на основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксиафтохинона, производными кислот Р (III)) и электрофильными (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-онами) реагентами.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных **задач**:

1. Синтез исходных соединений – *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин.
2. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими (производные 2-гидроксиафтохинона) и гетероциклическими (производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина) нуклеофильными реагентами в

присутствии кислот. Синтез производных имидазолидин-2-она, имеющих ароматические и гетероциклические заместители в имидазольном цикле.

3. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными Р (III). Синтез имидазолидин-2-онов, имеющих фосфорсодержащие заместители в имидазольном цикле.
4. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина). Синтез серусодержащих производных имидазолин-2-она.
5. Изучение взаимодействия производных 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола с ароматическими (фенолы), гетероароматическими (производные пиразол-5-она, пиридин-2-она, пиримидин-2-она, 4-гидроксипиран-2-она) нуклеофилами. Синтез (имидазол-2-ил)сульфидов.
6. Изучение кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин. Синтез производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диола и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-она.

Научная новизна. В ходе проведенного исследования впервые изучены реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов с широким кругом нуклеофильных (фенолы, производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, соединения Р (III)) и электрофильных (производные дихлор(сульфуранилиден)имидазола, дихлор(сульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-оны) реагентов.

Впервые показано, что реакция *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с гетероциклическими соединениями региоселективно приводит к производным имидазолидин-2-она, имеющим в 4 положении имидазольного цикла гетероциклический заместитель, при этом заместители у атомов азота в исходных *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевинах не оказывают значительного влияния на синтетический результат реакции и выход конечных продуктов.

Впервые изучено взаимодействие 1-арилимидазолин-2-онов с производными трёхвалентного трёхкоординированного атома фосфора и показано, что эта реакция с высоким выходом приводит к образованию 4-фосфорилимидазолидин-2-онов. Установлено, что природа заместителя в арильном фрагменте исходных имидазолин-2-онов оказывает слабое влияние на протекание этой реакции и выход целевых соединений. Предложен возможный механизм реакции, включающий в себя первоначальное образование смешанного ангидрида кислоты Р (III) и его последующее взаимодействие с образующимся в результате протонирования имидазолин-2-она катионом 2-оксоимидазолия по схеме реакции Арбузова.

Выявлено, что наличие в структуре имидазолин-2-онов *NH*-группы является ключевым фактором, обеспечивающим исключительно высокую региоселективность реакции. При помощи данных квантово-химических расчетов установлено, что вероятной причиной этого является образование предреакционного комплекса за счет формирования водородной связи между *NH*-группой имидазолин-2-она и атомом кислорода промежуточного ацилоксипроизводного P(III).

Обнаружена ранее не описанная реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными дихлор(сульфуранилиден)имидазола и дихлор(сульфуранилиден)тетрагидропиримидина, в которой имидазолин-2-оны выступают в качестве нуклеофильных реагентов. Установлено, что продуктами этих реакций являются ранее неизвестные хлориды 2-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)имидазолия и производные имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она. На основе данных механистических экспериментов установлено, что реакция носит свободнорадикальный характер и инициируется при облучении дневным светом при комнатной температуре. При помощи данных квантово-химических расчетов продемонстрировано, что вероятной причиной легкого протекания реакции является необычно низкая энергия гомолитической диссоциации связи S-Cl в дихлорсульфуранах. Показано, что реакция носит общий характер, и кроме имидазолин-2-онов в неё могут быть вовлечены ароматические, гетероциклические соединения, а также 1,3-дикетоны, что позволяет осуществить синтез новых (имидазол-2-ил)сульфидов.

Впервые изучена циклизация *N*-(2,2-диэтоксикал)-*N*-метил-*N'*-арилмочевин и *N,N'*-дизамещённых имидазолин-2-онов в присутствии трифторметансульфокислоты в качестве катализатора и установлено, что эта реакция с высокой степенью регио- и диастереоселективности приводит к образованию ранее неизвестного класса полициклических мочевинов — производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. Предложен возможный механизм реакции, включающий в себя в качестве ключевой стадии взаимодействие образующегося путём протонирования имидазолин-2-она катиона 2-оксоимидазолия со второй молекулой имидазолин-2-она с последующей внутримолекулярной реакцией Фриделя-Крафтса. Предложенный механизм согласуется с данными модельных экспериментов и квантово-химических расчетов.

Кроме того, была протестирована цитотоксичность некоторых синтезированных соединений в отношении опухолевых (M-HeLa, HuTu 80) и нормальных (Chang liver, WI38)

клеточных линий. На основании полученных данных были выявлены соединения-лидеры, активность которых в отношении опухолевых клеточных линий сопоставима с активностью препаратов сравнения (Тамоксифен, Арглабин), а токсичность для нормальных клеток существенно ниже, чем у препаратов сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Важные с фундаментальной точки зрения результаты работы состоят в установлении принципиальной возможности взаимодействия непредельных циклических мочеви́н – имидазолин-2-онов – как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами; выявлении структурных особенностей имидазолин-2-онов, в частности, способности к образованию водородных связей, на региоселективность этих реакций. Кроме этого, в ходе исследований была обнаружена принципиально новая фотоиницируемая реакция малоизученного класса гипервалентных соединений серы – дихлоросульфуранов, протекающая по радикальному механизму и приводящая к образованию (гетеро)арилсульфидов.

Разработаны методы синтеза 4-гетероарил- и 4-фосфорилимидазолидин-2-онов, основанные на взаимодействии *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с гетероциклическими соединениями и производными Р (III), соответственно. Разработан метод синтеза производных 4-(имидазол-2-илтио)-имидазолин-2-она и имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она, (имидазол-2-ил)сульфидов, основанный на взаимодействии производных гипервалентной серы с *N*-замещёнными имидазолин-2-онами, ароматическими, гетероароматическими и 1,3-дикарбонильными соединениями. Разработан метод синтеза производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона и 4-(2-оксоимидазолидин-4-ил)-имидазолин-2-она путём кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н. В совокупности, разработан новый подход к синтезу ранее неизвестных типов циклических и полициклических мочеви́н, основанный на реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

Синтезировано 135 новых соединений, изучена их цитотоксичность по отношению к опухолевым и нормальным клеточным линиям. Обнаружено, что некоторые из полученных циклических и полициклических мочеви́н обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu 80, сопоставимой с цитотоксичностью препарата сравнения Тамоксифена и Арглабина, являясь при этом гораздо менее токсичными по отношению к нормальным клеткам Chang liver. Последнее открывает возможности для дальнейшего целенаправленного поиска эффективных и селективных противоопухолевых агентов в ряду этих соединений.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Метод синтеза производных имидазолидин-2-она, имеющих ароматические и гетероциклические заместители в 4 положении имидазольного ядра, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими соединениями.
2. Метод синтеза производных имидазолидин-2-она, имеющих фосфорсодержащие заместители в 4 положении имидазольного ядра, базирующийся на реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными Р(III).
3. Метод синтеза производных 4-(имидазол-2-илтио)-имидазолин-2-она и имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она, основанный на взаимодействии 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина с *N*-замещёнными имидазолин-2-онами.
4. Синтез (имидазол-2-ил)сульфидов путём взаимодействия 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола с ароматическими, гетероароматическими соединениями.
5. Метод синтеза производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-она, базирующийся на кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Современные проблемы органической химии (Новосибирск, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений KOST (Сочи, 2021), Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней (Сочи, 2021, 2022), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (Ставрополь, 2022), Динамические процессы в химии элементоорганических соединений (Казань, 2022), Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней (Карачаево-Черкессия, п. Домбай, 2023), Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023), Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты (Казань, 2023).

Публикации. Диссертант является соавтором 11 публикаций по теме диссертационной работы, в том числе 4 статей, в отечественных и международных научных

журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований обеспечена использованием большого набора физических методов исследования: ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, и подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных.

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет». Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 21-73-20020).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста, включает 19 рисунков, 65 схемы и 5 таблиц. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, включающего 98 библиографических ссылок и приложения. Первая глава посвящена литературному обзору по известным реакциям имидазолин-2-она, а также одностадийному синтезу полициклических мочевины на основе енамидов. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений. Приложение содержит копии двумерных ЯМР-спектров синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя. Автор диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

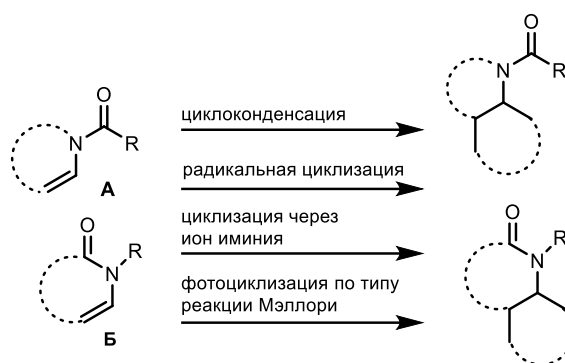
Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н., в.н.с. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные рекомендации и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность к.х.н., с.н.с. А.В. Смолобочкину за повседневное внимание, полезные советы и помощь при проведении исследований. Отдельную благодарность автор выражает зав. лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, д.х.н., проф. А.Р. Бурилову и всем сотрудникам лаборатории за

поддержку и помощь при выполнении данной диссертационной работы. Автор благодарит зав. кафедрой технологии основного органического и нефтехимического синтеза Казанского национального исследовательского технологического университета, д.х.н., проф. С.В. Бухарова и всех её сотрудников за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории электрохимического синтеза, лаборатории физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; к.б.н., зав. лабораторией микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН А.Д. Волошиной за проведение биологических исследований.

ГЛАВА 1. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЕНАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (литературный обзор)

Разнообразная биологическая активность гетероциклических соединений привлекает пристальное внимание исследователей на протяжении многих десятилетий. Одним из наиболее привлекательных классов гетероциклических соединений являются циклические и полициклические мочевины [14]. Следует отметить, что основная часть известных методов синтеза циклических мочевин направлена на получение моноциклических соединений. Синтез более сложных, би-, три- и полициклических мочевин, как правило, является многостадийным процессом и отличается невысокими выходами конечных продуктов. Несмотря на это, высокая биологическая активность полициклических мочевин, их значительные перспективы с практической точки зрения способствуют неизменному росту усилий, прикладываемых исследователями в этом направлении.

Многообещающими соединениями для синтеза (поли)гетероциклических соединений, в том числе производных циклических и полициклических мочевин, являются циклические енамиды. Они отличаются значительной стабильностью по сравнению с енаминами из-за присутствия электроноакцепторной ацильной группы, и в то же время проявляют нуклеофильные свойства благодаря енаминовому характеру двойной связи. Это делает енамиды превосходными субстратами, обеспечивающими удобный подход к синтезу сложных полициклических структур. В настоящем обзоре мы суммировали наиболее типичные реакции циклических енамидов, уделяя особое внимание реакциям, приводящим к образованию полициклических соединений. Обзор организован по типу реакций, приводящих к целевым соединениям: А) реакции циклоприсоединения, включая [1+2]-, [2+2]-, [3+2]-циклоприсоединения, реакции Дильса-Альдера и Поварова; Б) циклизации с участием свободнорадикальных интермедиатов; В) циклизации с участием генерируемых *in situ* катионов иминия; и Г) фотоциклизация Мэллори и родственные реакции (схема 1.1). Отметим, что енамиды в зависимости от положения ацильной группы могут быть разделены на *экзо*- (А) и *эндо*-циклические (Б), в настоящем обзоре представлены реакции обоих типов енамидов.



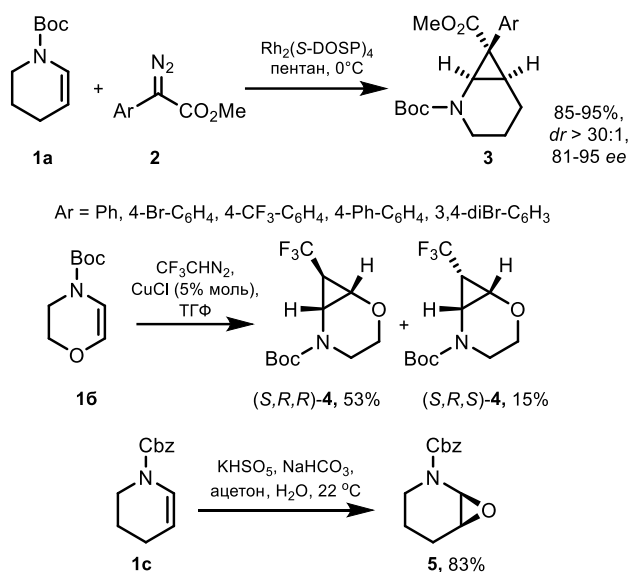
Кроме того, для полноты картины в отдельном разделе рассмотрены известные к настоящему моменту (и крайне немногочисленные) реакции производных имидазолин-2-она с электрофильными и нуклеофильными регентами.

1.1 Циклические енамиды в реакциях циклоприсоединения

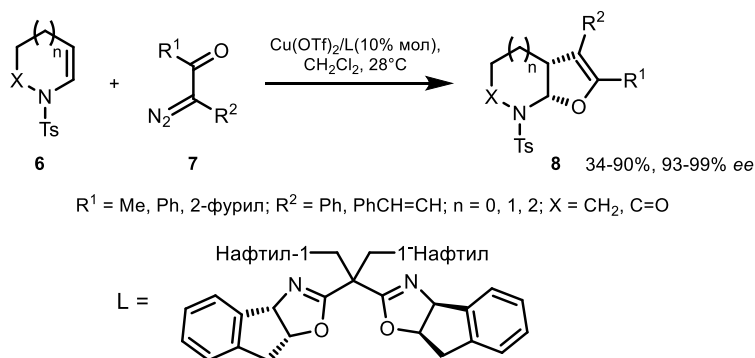
1.1.2. Циклопропанирование и эпексидирование ([1+2] циклоприсоединение)

Циклопропанирование и эпексидирование циклических енамидов широко используются для синтеза соответствующих бициклических гетероциклов. Благодаря стерической деформации и легкости раскрытия трехчленного кольца полученные продукты представляют собой ценные субстраты для дальнейших модификаций. В целом, эти реакции циклических енамидов существенно не отличаются от реакций других алкенов. Таким образом, мы лишь кратко обсудим их здесь.

Катализируемое Rh циклопропанирование защищенного *N*-Вос тетрагидропиридина **1a** различными арилдиазоацетатами может служить типичным примером этих реакций [15]. Целевые соединения **3** были получены с выходом 87-93% с высокой диа- и энантиоселективностью (*dr* => 30:1, до 95% *ee*). Аналогичным образом, обработка 2,3-дигидро-1,4-оксазина **16** 2-дiazотрифторэтаном давала циклопропаны **4** (схема 1.2) [16]. О самом последнем примере эпексидирования циклических енамидов сообщили Харрити и его коллеги. Стереоселективный синтез оксирана **5** был осуществлен реакцией *N*-Cbz защищенного тетрагидропиридина **1c** с полученным *in situ* диметилдиоксираном (DMDO) [17].



О синтезе производных дигидрофурана **8** с превосходной энантиоселективностью в результате катализируемой трифлатом меди (II) реакции енамидов **6** с диазокетонами **7** недавно сообщили Ван и его коллеги (схема 1.3) [18]. Реакция начинается с циклопропанирования енамида. Впоследствии циклопропановое звено подвергается внутримолекулярной перегруппировке, которая может происходить либо через ациклический промежуточный продукт цвиттер-иона, либо в виде согласованного нуклеофильного замещения. Согласно результатам контрольных экспериментов, авторы предполагают, что стадия циклопропанирования, вероятно, определяет энантиоселективность. Интересно отметить, что это единственный пример одностадийного синтеза гетероциклов из циклических енамидов, который включает в себя стадию циклопропанирования.

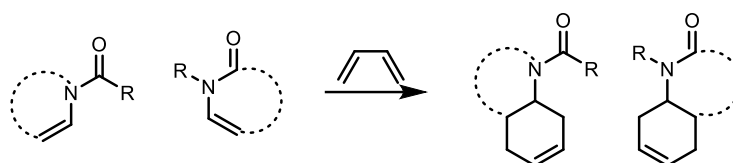


1.1.3 Реакция Дильса-Альдера и родственные реакции ([4+2] циклоприсоединение)

Реакция Дильса-Альдера и её гетероциклический вариант являются хорошо известными и надежными методами построения 6-членных колец с хорошим контролем регио- и стереоселективности. Таким образом, неудивительно, что циклические енамиды широко используются в качестве субстратов в этих реакциях. Наиболее часто енамид служит диенофилом в этих реакциях. Однако они также могут быть использованы в качестве диенов, когда в их структуре присутствуют две сопряженные двойные связи C=C.

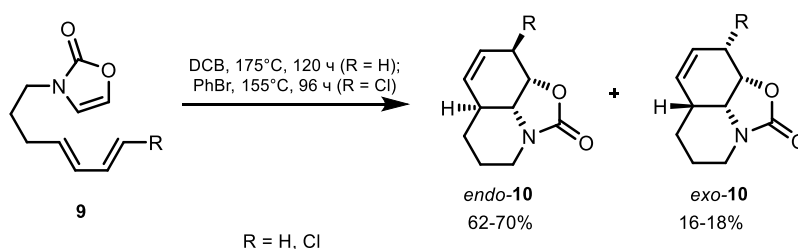
1.1.3.1 Реакция Дильса-Альдера – енамиды как диенофилы

Схема 1.4



Реакция циклических енамидов с диенами обеспечивает простое превращение из моноциклических структур в би- и полициклические гетероциклы. Некаталитическая внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера *N*-гептадиенил оксазолонов **9** может служить хорошим примером такого превращения (схема 1.5). Целевые трициклические соединения **10** были получены с хорошей эндоселективностью, которая характерна для циклоприсоединения в результате реакции Дильса-Альдера. Полученные соединения были использованы для дальнейшего синтеза декагидрохинолиновых алкалоидов [19].

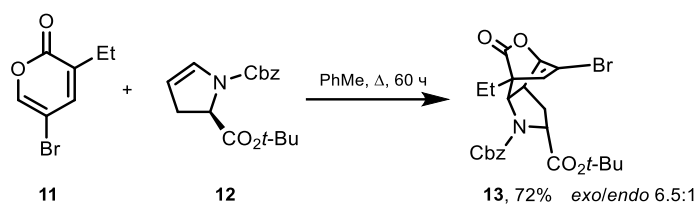
Схема 1.5



Цзян и коллеги сообщили о полном асимметричном синтезе некоторых алкалоидов группы *Aspidosperma*, обладающих противоопухолевой активностью. Одной из ключевых стадий является [4+2] циклоприсоединение энекарбамата **12** к циклическому диену **11** с обращенными электронными требованиями. Реакция протекала в кипящем толуоле с хорошей экзо/эндоселективностью (схема 1.6). Интересно, что предпочтительным был *экзо*-изомер. Авторы объясняют это стерическими эффектами, вызванными как стерически

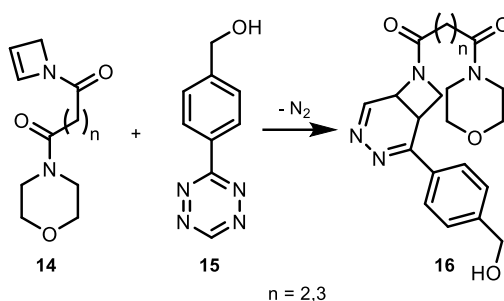
затрудненной трет-бутоксикарбонильной группой у C-2 из (*S*)-**13**, так и объемным атомом брома у C-5 из **11** [20].

Схема 1.6

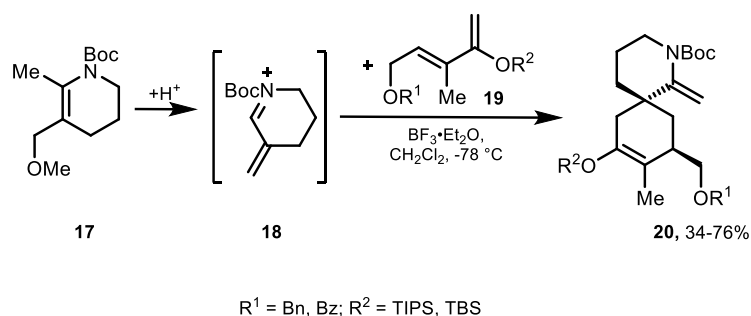


Филиппов и его коллеги изучили кинетику реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями *N*-ацилалкенов с тетразолом **15** [21]. Было обнаружено, что четырехчленные циклические *N*-ацилазетидины **14** являются наиболее реакционноспособными среди изученных соединений (схема 1.7). Скорость реакции для соединений **15** была в 15 раз выше, чем для их аналогов с открытой цепью. Авторы связывают это увеличение реакционной способности с кольцевой деформацией в азетиновой части. Примечательно, что это единственный пример реакции Дильса-Альдера четырехчленных циклических енамидов. К сожалению, никаких данных о стереоселективности реакции получено не было.

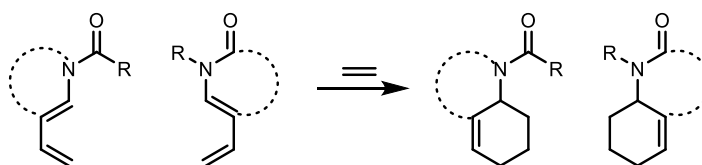
Схема 1.7



Интересное циклоприсоединение Дильса-Альдера энекарбамата **17** и электроноизбыточных диенов **19** описано в статье Фуркерт и др. (схема 1.8) [22]. Во-первых, под действием кислоты Льюиса из енамида образуется катион иминия **18** с экзоциклической двойной связью. Последующие стадии циклоприсоединения и депротонирования позволяют получать спиро-производные **20** с хорошими выходами. Конфигурация стереоцентров была определена с помощью данных двумерной ЯМР спектроскопии.

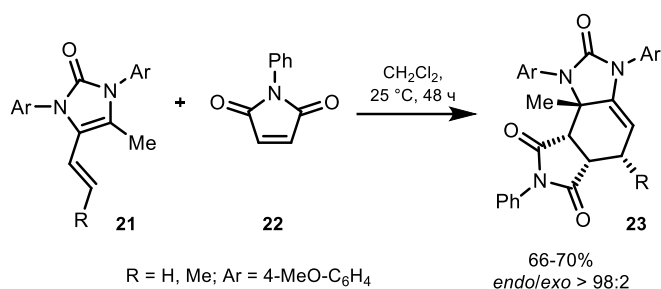


1.1.3.2. Реакция Дильса-Альдера – енамиды в качестве диенов



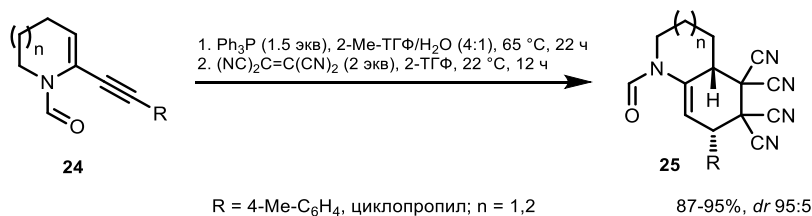
Енамиды с двумя сопряженными двойными связями $\text{C}=\text{C}$ могут служить диенами в циклоприсоединении Дильса-Альдера. Эти реакции менее распространены, чем те, что описаны в предыдущем разделе. Тем не менее, они позволяют в одну стадию довольно легко создавать сложные трициклические молекулы. Примечательно, что известны только реакции циклических енамидов с экзо/эндо двойными связями, о реакциях енамидов с двумя эндоциклическими двойными связями публикации отсутствуют. Как правило, реакция протекает аналогично реакциям других диенов, и обычно наблюдается тот же стереохимический результат, т.е. эндоселективность.

Типичным примером является циклоприсоединение к имидазолинону **21** 1-фенил-1*H*-пиррол-2,5-диона **22** сообщает Тамариз и коллеги (схема 1.10) [10]. Реакция протекала с высокой стереоселективностью, давая эндо- и экзоаддукты в соотношении $>98:2$. Конфигурация стереоцентров основного эндоизомера **23** была установлена с помощью эксперимента ядерного эффекта Оверхаузера. Квантово-химический расчет показал согласованный механизм реакции и отсутствие цвиттер-ионных интермедиатов.



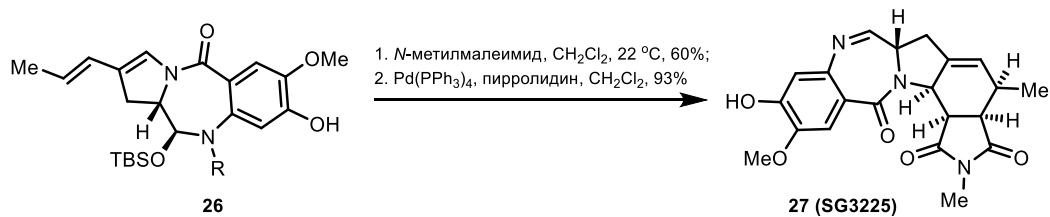
Было показано, что алкинил энеформамиды **24** подвергаются хемоселективному и стереоспецифическому фосфиновому восстановлению с образованием *N*-формил диенов [23]. Последующая реакция Дильса-Альдера с использованием тетрацианоэтилена в качестве диенофила позволяет получить пиперидин- или азепамовый цикл, сконденсированный с пиперидином **25**. Целевые соединения получают с высокими выходами и превосходной диастереоселективностью (схема 1.11). Кроме того, это редкий пример использования семичленного циклического енамида в реакции Дильса-Альдера. Ранее Бенг и др. также сообщали о подобной последовательной одностадийной реакции Дильса-Альдера/бензонирования *N*-формил-2-винилтетрагидроазепинов [24].

Схема 1.11



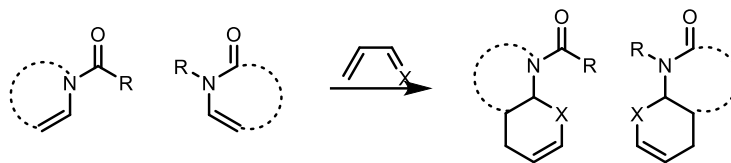
На основе сибиромидина **26** был получен пентациклический пирролобензодиазепин **27** (SG3225) с высокой цитотоксической активностью (схема 1.12). Селективное образование эндоаддукта было подтверждено методом 2D ЯМР спектроскопии [25].

Схема 1.12



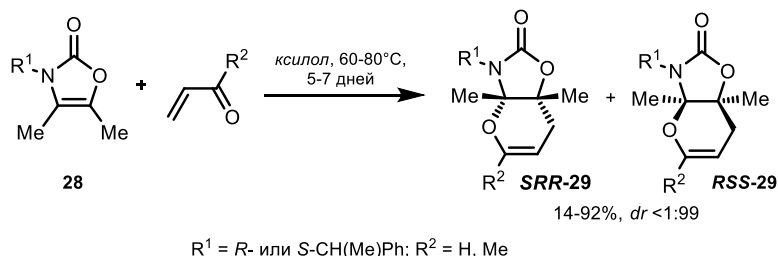
1.1.3.3. Реакции гетеро-Дильса-Альдера

Схема 1.13

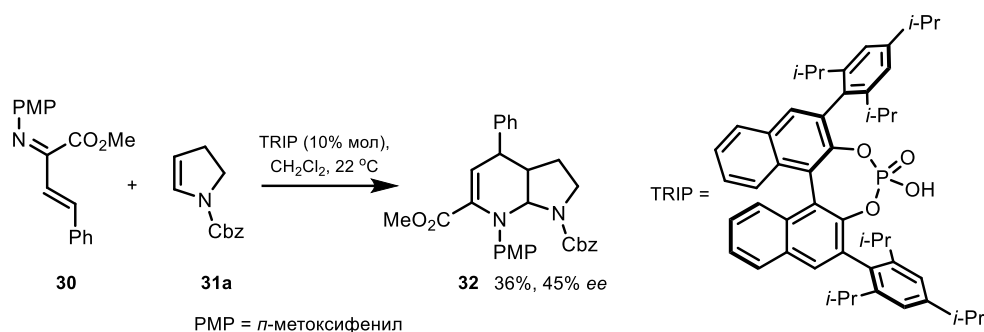


Реакции гетеро-Дильса-Альдера циклических енамидов гораздо менее распространены и мало представлены в литературе. Реакция оксо-Дильса-Альдера 4-оксазолин-2-онов **28** была описана в статье Тамарис и et al [26] (схема 1.14). В качестве гетеродиенов использовали только акролеин и метилвинилкетон, что давало целевые соединения **29** с выходом 14-92%. Диастереомерное соотношение было довольно высоким (до <1:99). Относительная конфигурация основного диастереомера зависела от конфигурации 1-фенилэтильного заместителя у атома азота. 3-((*S*)-1-фенилэтил)-4-оксазолин-2-он обеспечивает *RSS*-изомер, тогда как *R*-конфигурация 1-фенилэтильной части приводила к образованию *SRR*-изомера. Согласно данным квантово-химических расчетов предполагается согласованный механизм реакции, что согласуется с наблюдаемым диастереомерным соотношением.

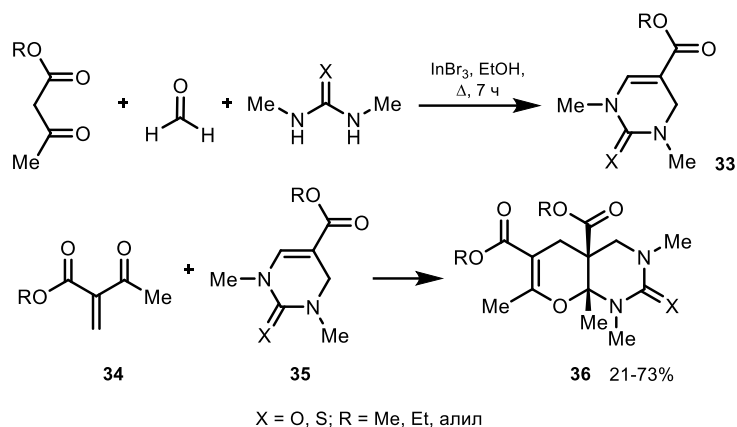
Схема 1.14



Массон и его коллеги сообщают о единственном примере катализируемой хиральной фосфорной кислотой реакции аза-Дильса-Альдера енамида **31a** пирролинового типа с 1-азадиеном **30** [27] (схема 1.15). Целевой гексагидропирроло[2,3-*b*]пиридин **32** был получен с довольно низким выходом 36% и умеренным *ee* (45%), соотношение эндо/экзо авторами не сообщается. Это резко контрастирует с другими енамидами, применяемыми в этой реакции, которые обеспечивали выход целевых соединений 60-85% и до 95% *ee*. Авторы объясняют это важной ролью NH-водорода енамида, который координируется с фосфорильным кислородом кислоты, так что его отсутствие снижает скорость реакции и энантиоселективность.



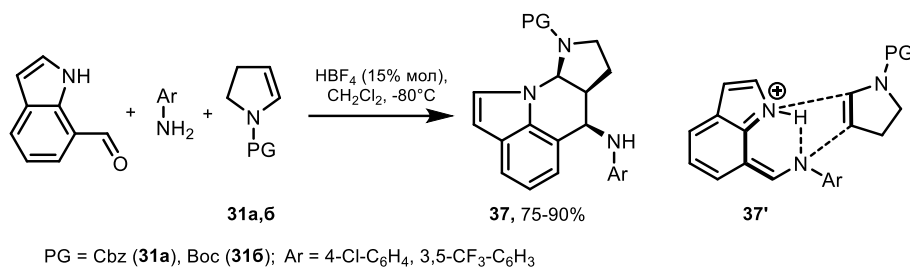
Одностадийный пятикомпонентный синтез гексагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2-тионов **36** в результате последовательной реакции Бижинелли и оксо-Дильса-Альдера, описанной Випф с коллегами [28] (схема 1.16). Авторы утверждают, что первой стадией реакции является образование 3,4-дигидропиримидин-2(*1H*)-она **33** из *N,N'*-диметил(тио)мочевины, этилацетоацетата и формальдегида. Впоследствии соединение **33** реагирует как диенофил с 2-метил-3-оксобутаноатом **34**, образуя конечные соединения **36**. Относительная *цис*-конфигурация метильной и карбоксильной групп была подтверждена экспериментами ядерного эффекта Оверхаузера. К сожалению, авторы не приводят никаких данных о стереоселективности реакции.



Об интересном примере [4+2] циклоприсоединения иминов, образовавшихся *in situ* из индол-7-карбальдегида, с производными 2-пирролина **31a-б**, сообщили Фаньянас и Родригес [29] (схема 1.17). Реакция протекала с исключительно высокой диастереоселективностью с выходом соединений **37** 75-90%. Авторы предполагают образование азиdienового промежуточного продукта **37'** путем протонирования имиона и его последующего циклоприсоединения к алкену с образованием *экзо*-диастереомера. Примечательно, что также возможна параллельная реакция [4+2] - Поварова (см. ниже) с участием

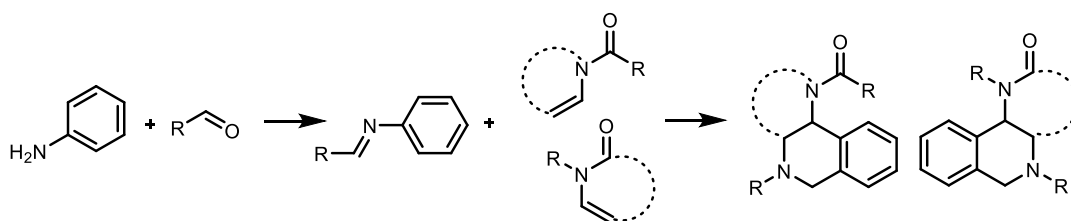
ароматического кольца анилина. Таким образом, использование электронодефицитных анилинов является обязательным для подавления этой побочной реакции.

Схема 1.17



1.1.4 Реакция Поварова

Схема 1.18

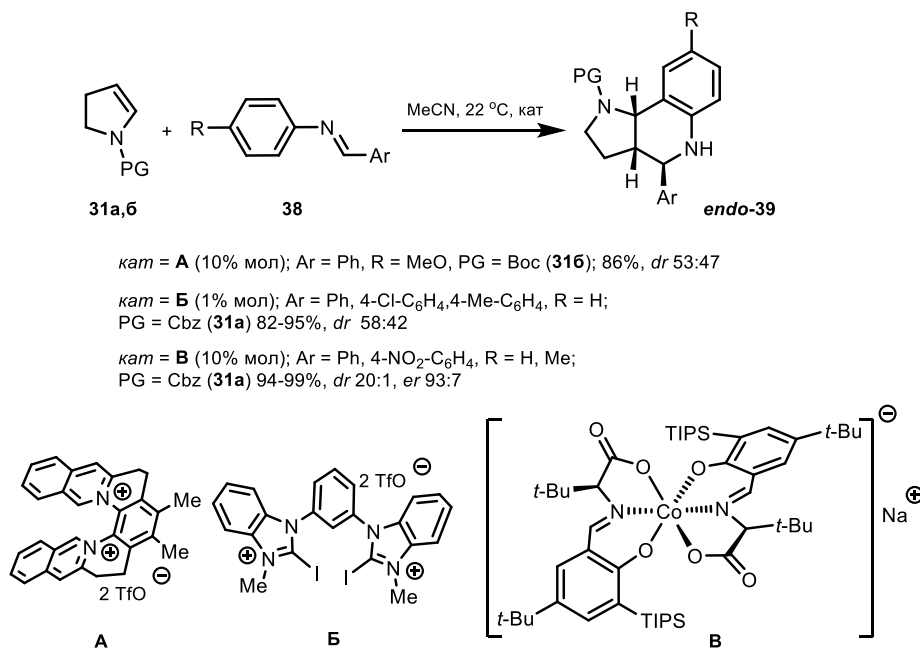


Реакция Поварова представляет собой трехкомпонентную реакцию альдегидов, производных анилина и алкенов, которая позволяет в одну стадию получить производные тетрагидроизохинолина [30]. Реакция начинается с конденсации анилина с альдегидом и последующей реакции образованного имина с алкеном. Также могут быть использованы предварительно сформированные имины. Надо отметить, что в современной литературе реакция Поварова часто классифицируется как разновидность реакции аза-Дильса-Альдера, при этом фрагмент иминиевой соли рассматривается как аза-диен, а алкен, соответственно, — как диенофил. Несмотря на то, что механизмы этих двух реакций существенно отличаются, такой подход широко используется для объяснения стереохимии реакции Поварова в рамках принятого для реакции Дильса-Альдера разделения на *экзо*- и *эндо*-присоединение. Однако, в отличие от реакции Дильса-Альдера, образование двух связей C-C происходит степени асинхронно, так что в некоторых случаях может быть выделен соответствующий промежуточный продукт. Следовательно, стереоселективность реакции обычно низкая, так что тщательный выбор катализаторов имеет решающее значение для достижения хороших диа- и энантиомерных соотношений.

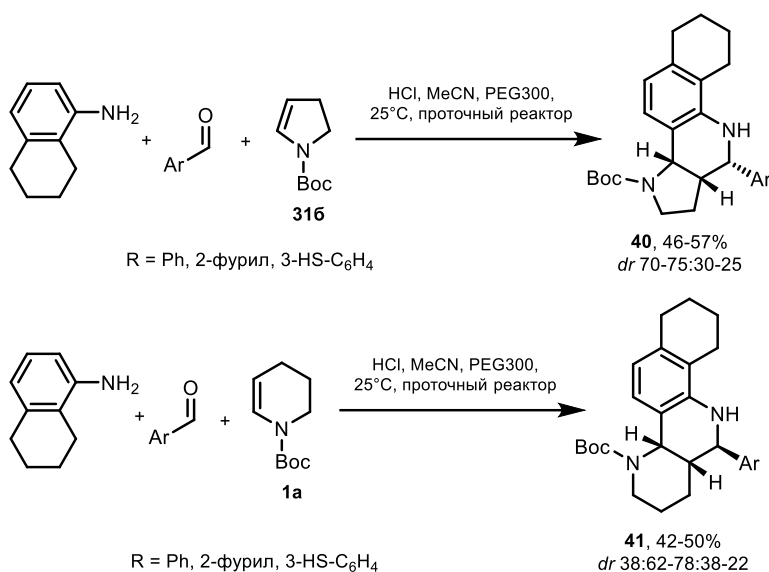
Это лучше всего иллюстрирует реакция защищенных *N*-Boc или *N*-Cbz 2-пирролинов **31** с имидами **38** [31] (схема 1.19). Спиральный дикатион **A**, используемый в качестве катализатора, обеспечивал целевому соединению **39** соотношение *ca* 1:1 *dr*. Аналогичный

результат был достигнут, когда вместо соединения **A** использовалось соединение **B**. Целевые гексагидропирроло[3,2-с]хинолины **39** были получены с несколько более высоким выходом и небольшим преобладанием эндоизомера [32] (*dr* до 58:42). Однако, когда использовали хиральный комплекс кобальта (III) **B**, полученный из замещенного салицил-альдегида и *L*-лейцина, реакция приводила к получению желаемых эндо-гексагидропирроло[3,2-с]хинолинов **39** с высокой диа- и энантиоселективностью [33] (*dr* >20:1, *er* >90:10).

Схема 1.19

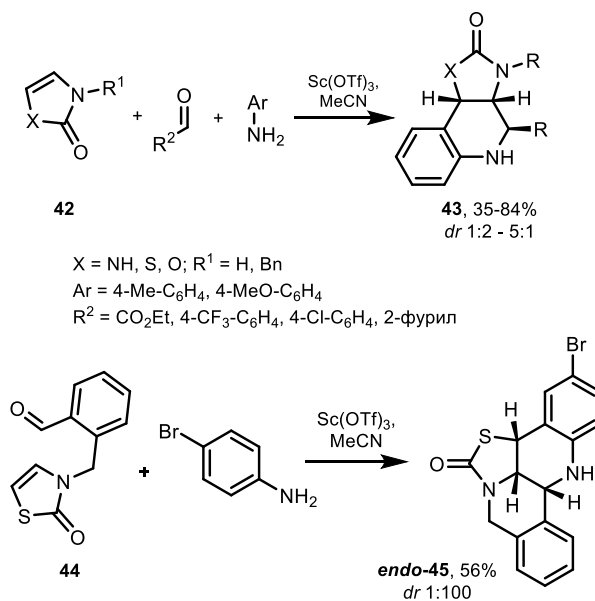


Джойелло и его коллеги сообщили о синтезе с помощью проточного реактора хинолонов **40** и **41** из защищенных *N*-Бос енамидов **316** и **1a** [34] (схема 1.20). Авторам удалось выделить оба диастереомера, и хотя хиральный катализатор не использовался, диастереоселективность реакции была довольно высокой (до 78:22). Интересно, что в случае хинолона полученного из производного 2-пирролина **316** экзо-изомер был основным, тогда как в случае его 6-членного аналога **1a** диастереоселективность была обратной, и основным был эндоизомер. Как отмечалось выше, столь высокая диастереоселективность нетипична для реакции Поварова, например, окислительная реакция Поварова енамидов **31a,b** с *N*-фенилтетрагидроизохинолином приводит к смеси экзо- и эндо-изомеров примерно 1 : 1. К сожалению, авторы не дают объяснения этому явлению [35].



Хотя имидазолин-2-оны, тиазолин-2-оны и оксазолин-2-оны **42** несколько отличаются от других циклических енамидов, рассмотренных выше, они также могут быть использованы в реакции Поварова с образованием соединений **43** [9] (схема 1.21). Диастереоселективность реакции была низкой, что неудивительно при отсутствии хирального катализатора. Однако производное тиазолин-2-она **44**, обладающее как енамидной связью, так и карбонильной группой, реагировало с 2-броманилином с образованием соединения **endo-45** с высокой диастереоселективностью.

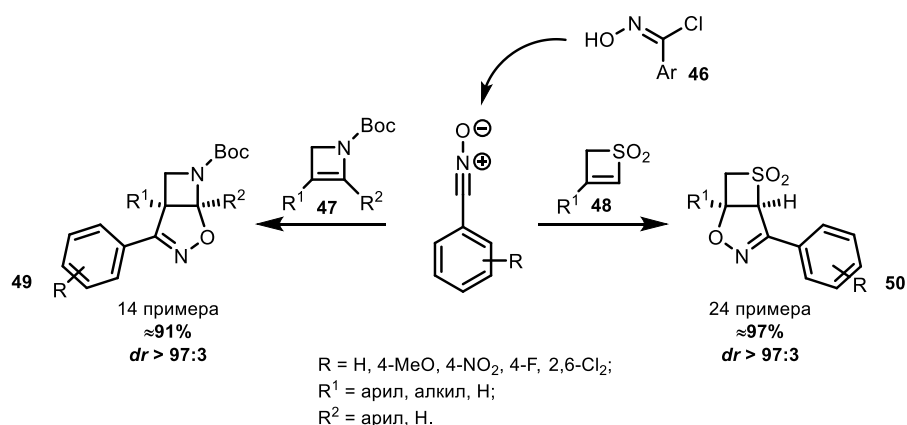
Схема 1.21



1.1.5 [3+2] циклоприсоединение

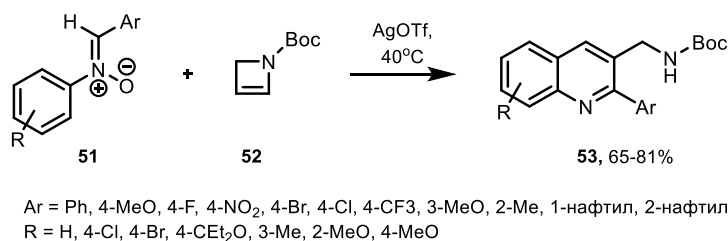
Дидье и коллеги синтезировали уникальные изоксазолины **49** и **50**, конденсированные с азетидами или титановыми циклами, с высокой регио- и диастереоселективностью [36] (схема 1.22). Авторы сами получают ненасыщенные азетины **47** и титеты **48**, которые затем вступают в реакцию циклоприсоединения с *N*-гидрокси(арил)имидаилхлоридом **46**. Региоселективность в случае азетинов объясняется наличием Вос-группы в структуре, которая усиливает региоконтроль за счёт стерического отталкивания, переходное состояние которого стабилизировано электростатическим взаимодействием между двумя ароматическими фрагментами, что приводит к одному региоизомеру. В случае титетов преимущественно образуется другой региоизомер, причины авторами не обсуждаются.

Схема 1.22



Группой китайских учёных описан подход к синтезу 2,3-дизамещённых хинолинов **53** в мягких условиях [37] (схема 1.23). Метод основан на катализируемой серебром циклизацией нитронов **51** с 2-азетином **52**. Ключевой стадией является радикальный разрыв связи C–N 2-азетина и N–O связи нитрона. Стоит отметить, что это первый пример формального [4+2] циклоприсоединения нитронов, где одна из стадий носит радикальный характер.

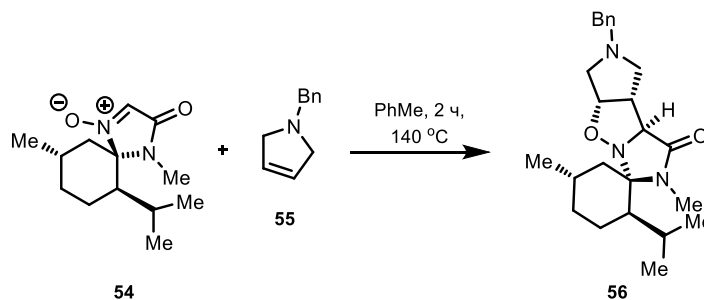
Схема 1.23



Реакция циклоприсоединения нитрона, на основе (+) или (-)-ментона **54**, к *N*-бензил-3-пирролину **55** привело к образованию энантиочистых спиросконденсированных

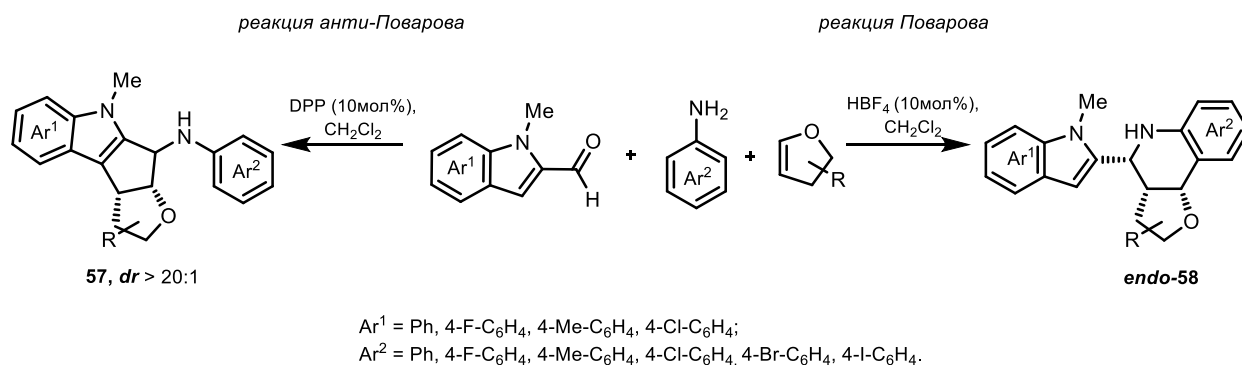
гетероциклов **56** [38]. Жан-Пьер Прали и др. отмечают, что реакция протекает энантио- и диастереоселективно на менее стерически загруженной стороне нитрона, причем *N*-бензильная группа 3-пирролина ориентирована наружу, что контролирует конфигурации трех одновременно создаваемых хиральных центров (схема 1.24).

Схема 1.24



Следует упомянуть и описанную Родригезом с сотрудниками трёхкомпонентную конденсацию индол-2-карбоксальдегидов, анилинов, и электроноизбыточных алкенов с получением цикlopenta[*b*]индолов [39]. Этот путь отличается от хорошо известной реакции Поварова: формального [4+2]-циклоприсоединения с участием тех же реагентов, которое дает тетрагидрохинолины **58** (схема 1.25). Авторы также обнаружили, что, варьируя катализатор на основе кислоты Бренстеда, процесс может быть по-разному направлен в сторону традиционного пути Поварова с образованием тетрагидрохинолинов или в сторону нового пути (анти-Поварова) для получения соединений **57**. Механизм анти-Поварова объясняется как ступенчатая каскадная реакция Манниха/Фриделя-Крафтса через промежуточный ион оксокарбения.

Схема 1.25

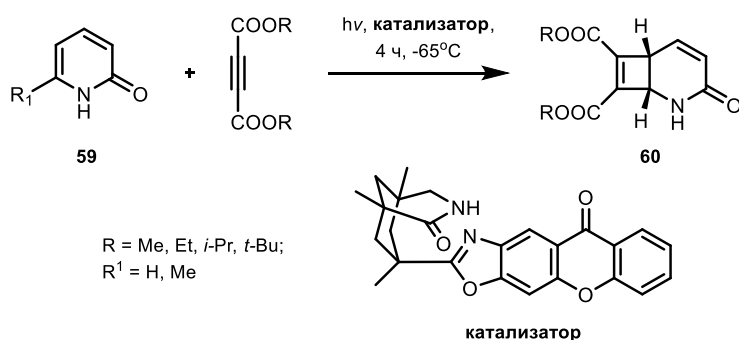


1.1.6 [2+2] циклоприсоединение

В статье немецких учёных была выдвинута идея использования хиральных сенсбилизаторов для энантиоселективного катализа фотохимических реакций. Так, в результате межмолекулярного [2+2] фотоциклоприсоединения между 2-пиридоном **59** и

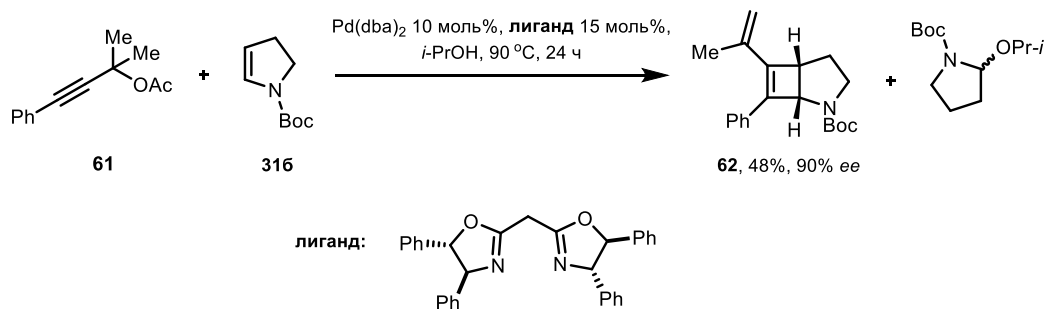
ацетилендикарбоксилатами были получены бициклические соединения **60** (схема 1.26) [40]. Одно из главных преимуществ описанного метода – низкая загрузка катализатора. Примечательно, что при 2,5 мол% катализатора энантиоселективность достигала до 88% *ee*, а при 5 мол% катализатора до 92% *ee*. Этот результат объясняется за счёт нескольких факторов, наиболее важными из которых, по-видимому, является эффективное связывание субстрата **62** с катализатором за счёт водородной связи и последующее быстрое присоединение алкина к возбужденному субстрату.

Схема 1.26



В результате асимметрической реакции Хека группой китайских учёных был получен азабицикл **62** [41]. В результате оптимизации условий реакции *N*-Бос-2,3-дигидропиррола **316** и 2-метил-4-фенилбут-3-ин-2-ил ацетатом **61** выход целевого соединения достиг 48%, а энантиоселективность 90% *ee* (схема 1.27). Такую высокую энантиоселективность авторы связывают с использованием в этой реакции хирального лиганда, который ускоряет катализируемое палладием образование асимметричной связи

Схема 1.27



1.1.7 Реакции с участием свободнорадикальных интермедиатов

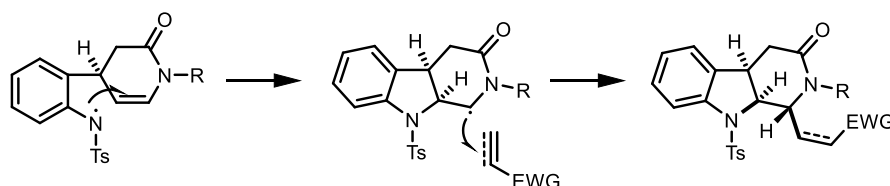
Синтез алкалоидов уже давно служит важным источником вдохновения для развития химических методологий и технологий синтеза, по большей части, для открытия новых лекарств и материалов. В результате классического органического синтеза получают отдельные или небольшие группы природных соединений; однако разработка методологии,

позволяющей синтезировать большую библиотеку алкалоидов, остается недостаточной. Далее пойдет речь об эффективном методах фотокаталитических радикальных каскадах, который обеспечивает доступ к библиотекам хиральных и многокольцевых соединений природного происхождения. Радикальный каскад позволяет контролировать химио-, регио- и диастереоселективность.

1.1.7.1 Свободнорадикальное присоединение к кратным связям

Группой авторов описан полный энантиоселективный синтез алкалоидов ряда акуаммилина: (-)-стриктамина и (-)-разиолина. Основные стадии этого процесса включают фотокаталитическую внутри- и межмолекулярную каскадную реакцию радикалов II типа, аллилирование по Цудзи-Тросту, с последующим внутримолекулярным N-алкилированием, которое катализируется палладием или никелем (схема 1.28) [42]:

Схема 1.28



Юн Цинь и его коллеги разработали фотокаталитический радикальный каскад реакций, который позволяет высокоэффективно собирать разнообразные структуры индольных алкалоидов из простых исходных реагентов [43]. С высокой диастереоселективностью авторами была получена библиотека из 33 соединений за 6-14 стадий, что весьма трудно при использовании традиционных методов синтеза. Этим же коллективом авторов опубликован полный синтез (+)-стрихнина [44]. Примечательно, что комбинация пропаргилового спирта и акролеин в фотокаталитической каскадной реакции обеспечили необходимую геометрия ключевого фрагмента с кратной связью.

Описан первый асимметрический полный синтез группы индольных алкалоидов эбурнан, в том числе (-)-эбурнаминол, (+)-ларутенин, (-)-теренгганензин В и (-)-стремпелиопина [45]. Радикальная каскадная реакция, инициируется азотцентрированным радикалом, который региоселективно и стереоселективно конструирует кольца В, С и D и хиральность атома С21 каркаса эбурнана с высокой эффективностью (схема 1.29).

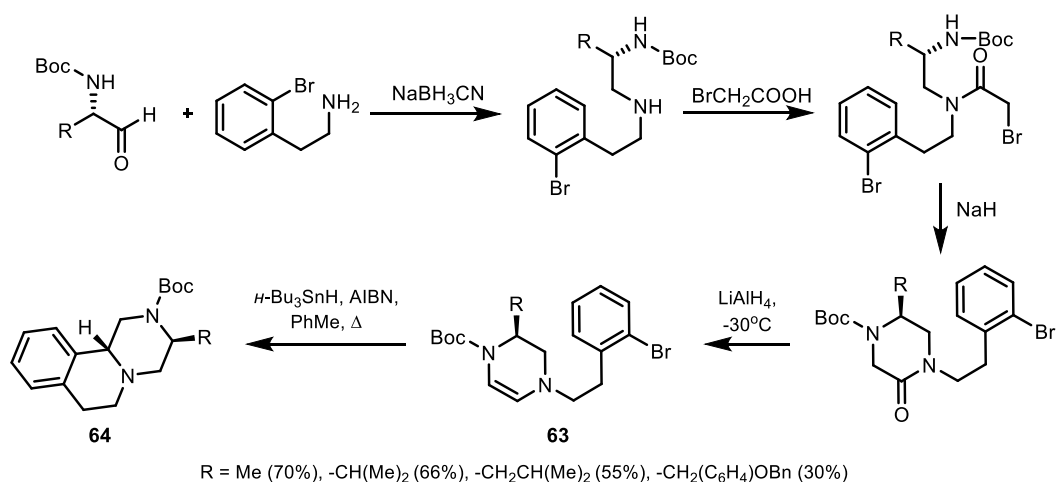


1.1.7.2 Реакции с переносом атома водорода

В литературе набирают популярность НАТ-реакции (реакция с переносом атома водорода) – это любая химическая реакция, в которой свободный радикал водорода (нейтральный атом водорода) выделяется из субстрата.

В статье [46] сообщается о получении 3-замещенных тетрагидропиразиноизохинолинов **64** с использованием внутримолекулярной радикальной циклизации защищенных 3,4-дигидропиразинов **63** (схема 1.30). Радикальную стадию проводили в атмосфере аргона, в дегазированном толуоле в присутствии гидроксида трибутиллолова и каталитического количества АИБН. Соединения получают в виде одиночных энантиомеров, поскольку относительная конфигурация созданного стереоцентра совпадает с конфигурацией стереоцентра природной аминокислоты.

Схема 1.30

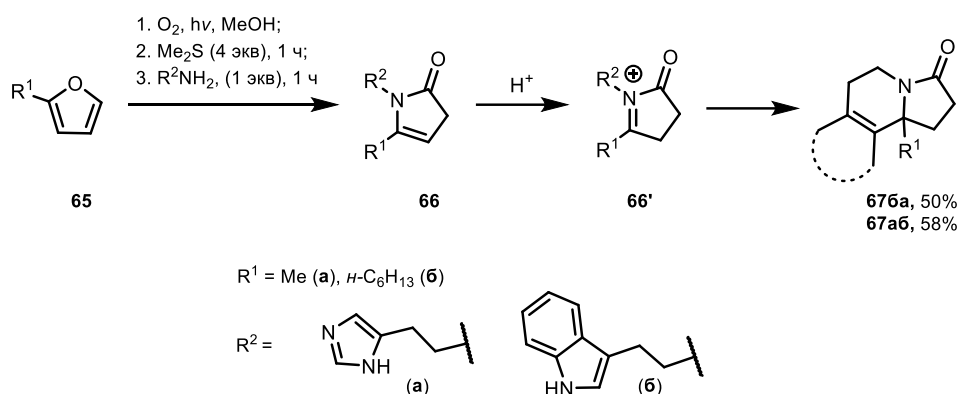


1.1.8 Циклизация с участием катиона иминия в качестве интермедиата

В этом разделе пойдет речь о реакциях, где первоначальной стадией является образование иона иминия, в результате атаки электрофильных реагентов на енамидную связь C=C.

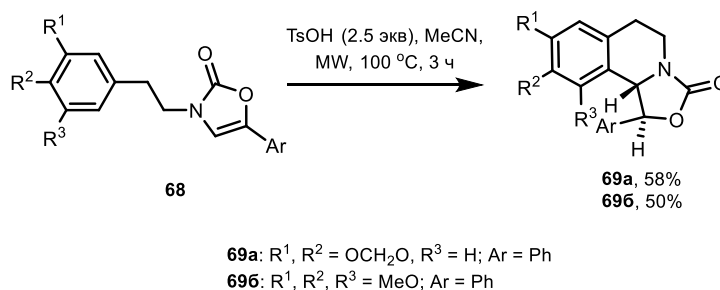
В проточном фотохимическом реакторе удалось получить конденсированные производные гамма-лактамов **67** [47]. Исходным субстратом служит коммерчески доступные фураны **65**, из которых получают 1,3-дигидро-2*H*-пиролл-2-оны **66** (схема 1.31). Затем, добавление фотоокислителя приводит к образованию промежуточного иона *N*-ацилиминия **66'** (NAI, протонированные *N*-ациленамины), которые в свою очередь могут подвергаться внутримолекулярной циклизации в кислой среде с образованием соединений **67**.

Схема 1.31



В результате циклизации Пикте-Шпенглера, катализируемой кислотой из оксазол-2(3*H*)-онов **68** были получены тетрагидроизохинолиноксазолидоны **69** [48]. Было проверено несколько условий реакции, и было установлено, что наилучшими условиями реакции является использование 2.5 эквивалентов TsOH в ацетонитриле при микроволновом облучении при 200 Вт, 100°C в течение 3 ч (схема 1.32). Для оксазол-2(3*H*)-онов представленных на схеме целевые продукты были получены в качестве единственных геометрических изомеров с выходами 58 и 50% соответственно.

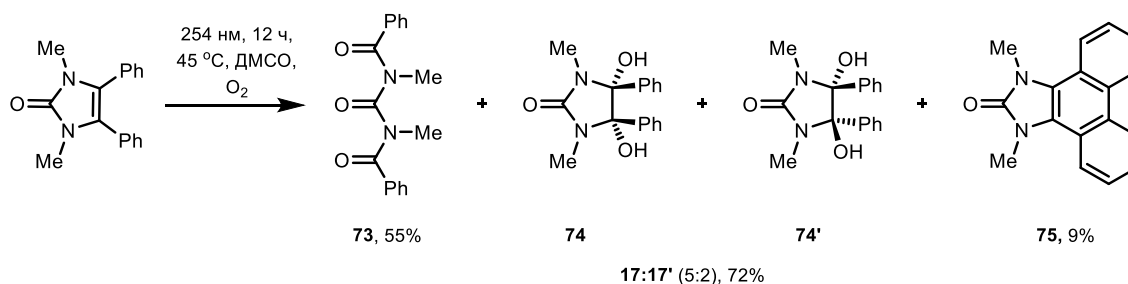
Схема 1.32



1.1.9 Циклизация Мэллори и родственные реакции

Реакция Мэллори представляет собой реакцию фотохимической циклизации-элиминирования структур диарил-этилена с образованием фенантронов и других

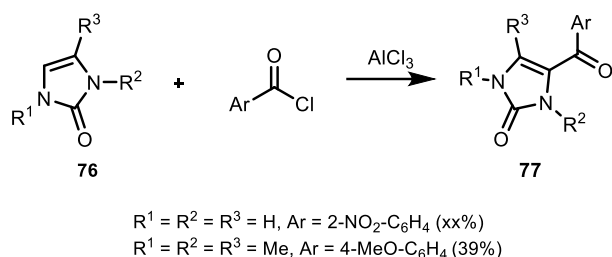
Схема 1.34



1.2 Реакции имидазолин-2-онов с нуклеофильными и электрофильными реагентами

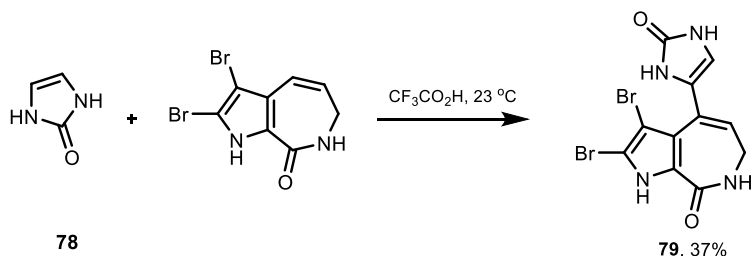
Как отмечалось ранее, химия 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-онов является малоизученной областью. Анализ литературных данных показал, что производные имидазолин-2-она **76** вовлекали в хорошо всем известную реакцию ацилирования, где они выступали в роли нуклеофильного реагента (схема 1.36) [12,13].

Схема 1.36

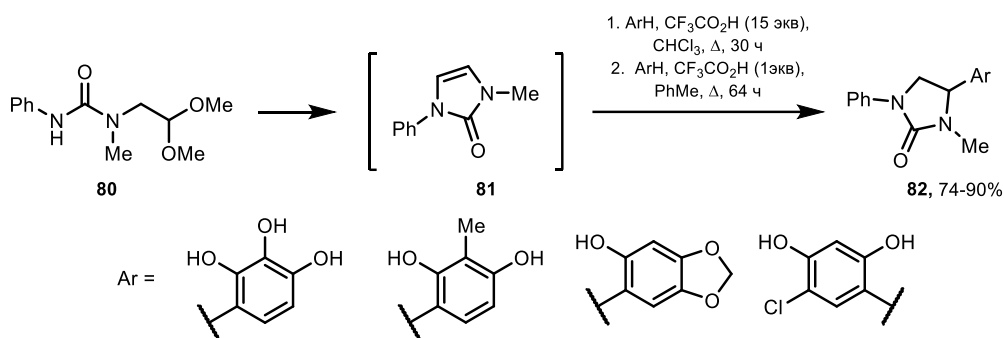


Есть пример получения бициклического олефина **79**, где имидазолон используется в качестве электрофильного реагента [8]. Авторы отмечают, что имидазол-2-он **78** склонен к самодимеризации в кислой среде и этот процесс ускоряется в сильных кислотах, таких как MeSO_3H . Однако при использовании трифторуксусной кислоты выход целевого азепинона составляет 37% (схема 1.37).

Схема 1.37



Ранее в нашей лаборатории была изучена реакция *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с некоторыми фенолами [5–7]. Было показано, что мочевина **80** подвергается внутримолекулярной циклизации в кислой среде с образованием промежуточного неопределённого 1-метил-3-фенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она **81**, который взаимодействуя с фенолом приводит к образованию 4-арилзамещённых имидазолидин-2-онов **82** (схема 1.38). Это единственные описанные в литературе примеры, где имидазолин-2-он выступает в роли электрофильного реагента.



Подводя итоги к данному разделу, можно сделать вывод, что реакции имдазолин-2-онов по двойной С-С связи представлены единичными примерами и проведение исследований в этой области, безусловно, представляет значительный интерес.

Как видно из приведённых в литературном обзоре данных, на разработку новых и оптимизацию уже известных синтетических подходов, основанных на реакциях циклических енамидов и позволяющих получать разнообразные, в том числе полициклические, мочевины, в последнее время направлены значительные усилия. Несмотря на явный прогресс в этой области, имеющиеся на настоящий момент методы и подходы, к сожалению, обладают рядом общих недостатков. Это уже отмечавшаяся многостадийность синтеза целевых соединений, использование труднодоступных и дорогостоящих катализаторов и реагентов.

Весьма перспективным с этой точки зрения представляется использование в качестве исходных реагентов амбифильных соединений, способных выступать в качестве как электрофилов, так и нуклеофилов. Одними из таких реагентов могут являться имидазолин-2-оны – циклические мочевины, имеющие в своём составе наряду с мочевиным и енамидный фрагмент, предполагающий широкие возможности их функционализации. В то же время, реакции имидазолин-2-онов представлены буквально единичными примерами и не получили ни дальнейшего развития, ни широкого распространения. Учитывая это, проведение исследований в этой области, безусловно, представляет значительный интерес и позволяет надеется на создание удобного, одностадийного и универсального метода синтеза циклических и полициклических мочевины на основе реакций имидазолин-2-онов с нуклеофильными, электрофильными и бифункциональными реагентами.

ГЛАВА 2. Производные имидазолин-2-она в синтезе циклических и полициклических мочевины (обсуждение результатов)

Циклические мочевины являются обширным классом гетероциклических соединений, представляющим значительный практический интерес, в первую очередь, с точки зрения биологической активности. Значительное количество природных соединений, таких, как биотин, алкалоиды ряда эгеластатина, алкалоид спиролейцетатин и множество других, представляют собой циклические мочевины. Многие представители этого класса соединений нашли практическое применение в качестве лекарственных средств. Среди них особо следует отметить появившиеся в недавние годы препараты – «Цедазуридин» [50], использующийся в комбинированной терапии хронического лейкоза (июль 2020 г.); структурно родственные антибиотики «Авибактам» [51] (2015 г.), «Нактобактам» и «Зидебактам» (находятся на стадии клинических испытаний). При этом наблюдается явно выраженная тенденция к усложнению структуры применяемых соединений – на смену сравнительно простым моноциклическим мочевинам приходят полифункциональные соединения, имеющие в своём составе несколько циклов и/или хиральных центров.

Как отмечалось ранее, основная часть известных методов синтеза циклических мочевины направлена на получение моноциклических соединений. Синтез более сложных, би-три- и полициклических мочевины, как правило, является многостадийным процессом и отличается невысокими выходами конечных продуктов. Перспективным подходом к синтезу подобных соединений является использование циклических мочевины, обладающих двойственной реакционной способностью. С этой точки зрения, имидазолин-2-оны, имеющие в своём составе как эндоциклический мочевиновый фрагмент, так и реакционноспособную кратную связь, представляют значительный интерес в качестве исходных соединений для синтеза производных циклических и полициклических мочевины. Однако, несмотря на потенциальные преимущества этого подхода, на данный момент он не получил существенного развития.

Таким образом, разработка новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевины на основе реакций имидазолин-2-онов с различными нуклеофильными и электрофильными реагентами представляется перспективным направлением исследований для получения основополагающих знаний о реакционной способности кратных связей в циклических мочевинах, так и для синтеза важного класса соединений с практической значимостью.

С учётом этого, **целью настоящей работы** является разработка новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевины на основе реакций *N*-замещённых

имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксинафтохинона, производными Р(III)) и электрофильными (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-онами) реагентами.

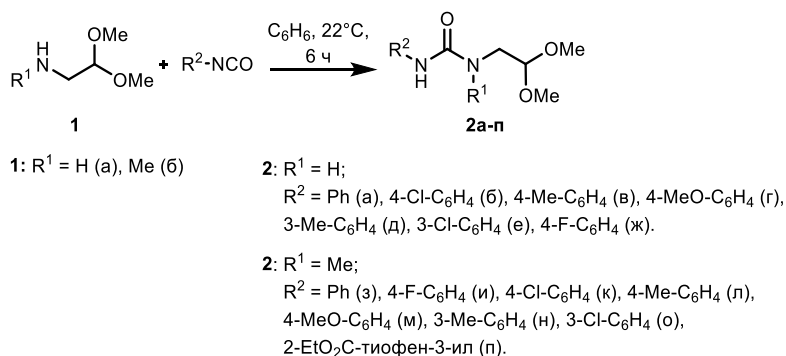
Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Синтез исходных соединений – *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин
2. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими (производные 2-гидроксинафтохинона) и гетероциклическими (производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина) нуклеофильными реагентами в присутствии кислот. Синтез производных имидазолидин-2-она, имеющих ароматические и гетероциклические заместители в 4 положении имидазольного ядра.
3. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными Р(III). Синтез имидазолидин-2-онов, имеющих фосфорсодержащие заместители в 4 положении имидазольного ядра.
4. Изучение взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина). Синтез производных 4-(имидазол-2-илтио)-имидазолин-2-она и имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она.
5. Изучение взаимодействия производных 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола с ароматическими (фенолы), гетероароматическими (производные пиразол-5-она, пиридин-2-она, пиримидин-2-она, 4-гидроксипиран-2-она) нуклеофильными реагентами. Синтез имидазол-2-илсульфидов.
6. Изучение кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин. Синтез производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диола и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-она.

2.1 Синтез исходных производных *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин

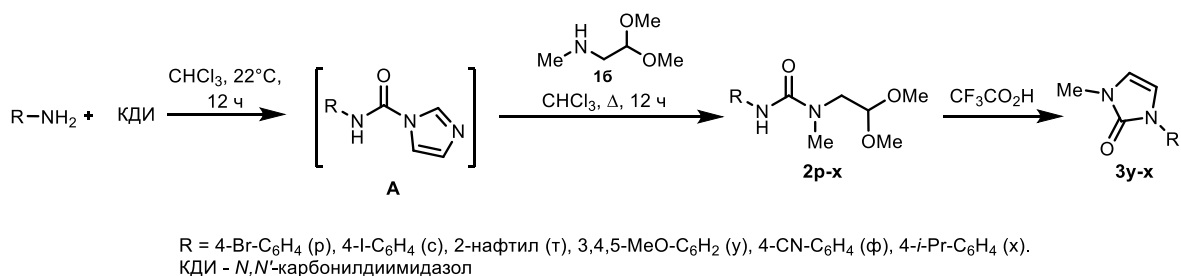
Синтез исходных 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-арилмочевин осуществляли несколькими способами по ранее разработанным методикам [52]. Соединения **2а-п** были синтезированы взаимодействием 2,2-диметоксиэтан-1-амин **1а** или 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин **1б** с соответствующими изоцианатами в бензоле (схема 2.1).

Схема 2.1



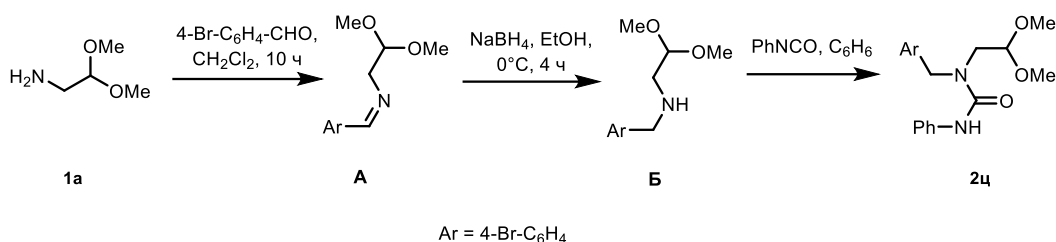
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-арилмочевины **2р-х** были получены взаимодействием аминов с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующей обработкой образующихся 1*H*-имидазол-1-карбоксамидов **А** 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амином **1б**. Обработка полученных мочевины **2у-х** избытком трифторуксусной кислоты привела к образованию имидазолин-2-онов **3у-х** (схема 2.2).

Схема 2.2



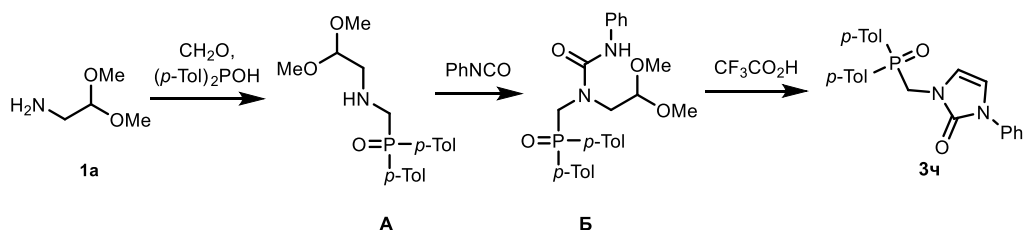
Синтез 1-(4-бромбензил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевин **2ц** был осуществлен в три стадии. На первой стадии взаимодействием *n*-бромбензальдегида и 2,2-диметоксиэтан-1-амин **1а** был получен 1-(4-бромфенил)-*N*-(2,2-диметоксиэтан)метанимин **А**. Последующее восстановление полученного соединения боргидридом натрия в этаноле привело к образованию *N*-(4-бромбензил)-2,2-диметоксиэтан-1-амин **Б**, дальнейшее взаимодействие которого с фенилизотиоцианатом привело к целевому соединению **2ц** (схема 2.3).

Схема 2.3



Синтез 1-((ди-*n*-толилфосфорил)метил)-3-фенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она **3ч** также включает в себя три стадии, представленные на Схеме 2.4. На первой стадии по реакции Кабачника-Филдса взаимодействием 2,2-диметоксиэтан-1-мина **1а**, фосфинистой кислоты и параформа был получен (((2,2-диметоксиэтил)амино)метил)ди-*n*-толилфосфиноксид **A**. Взаимодействие этого соединения с фенилизоцианатом и последующая обработка полученной мочевины **B** избытком трифторуксусной кислоты привели к образованию целевого имидазолинона **3ч** (схема 2.4).

Схема 2.4



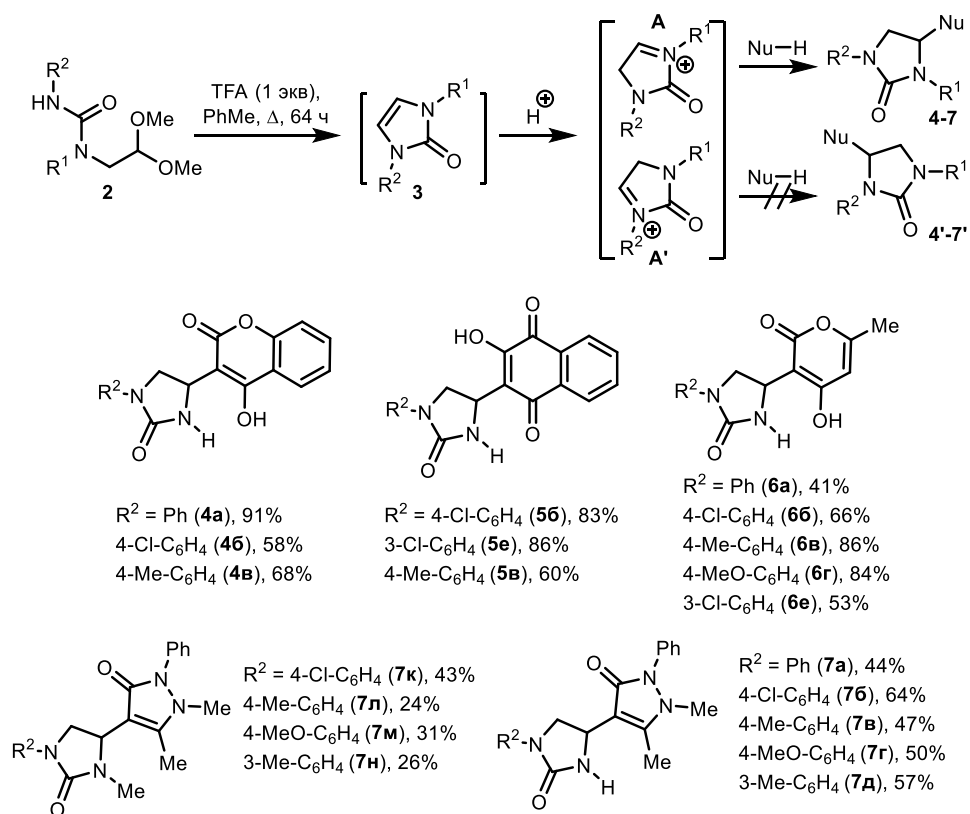
2.2.1 Реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

Как уже отмечалось, ранее в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика было показано, что *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевинны подвергаются внутримолекулярной циклизации в кислой среде в присутствии некоторых фенолов с образованием 4-замещённых имидазолидин-2-онов [5-7]. В ходе этих исследований было установлено, что интермедиатами этой реакции являются неопределённые гетероциклические соединения – имидазолин-2-оны, взаимодействие которых с фенолами в присутствии кислотного катализатора приводит к образованию конечных продуктов – имидазолидин-2-онов. Опираясь на эти данные, мы предположили, что в реакциях с функционализированными *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевинами могут быть использованы не только фенолы, но и другие нуклеофильные реагенты, в частности, гетероциклические соединения. Наш интерес к этим соединениям был вызван как хорошо

известной биологической активностью производных циклических мочевин [1,2,53], так и малой степенью изученности реакций имидазолин-2-онов с нуклеофильными реагентами.

Действительно, оказалось, что взаимодействие мочевин **2** с целым рядом как гетероциклических (производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина), так и ароматических (2-гидроксиафтохинон) нуклеофилов приводит к образованию соответствующих замещенных имидазолидин-2-онов (схема 2.5). Реакцию проводили по ранее описанной методике [54]: кипячение реагентов в толуоле с избытком трифторуксусной кислоты в качестве катализатора. Отдельно стоит сказать, что в предварительных экспериментах использовался 15-кратный избыток кислоты. Однако дальнейшая оптимизация условий реакции позволила существенно уменьшить количество катализатора – с 15 эквивалентов до одного – без снижения выхода целевых соединений. Следует отметить высокую региоселективность реакции – образования изомерных 5-замещенных продуктов **4'-7'** не наблюдалось ни в одном случае. Выходы целевых соединений варьировались в пределах 24-91%, при этом какой-либо зависимости выхода продукта от заместителей в исходной мочеvine выявить не удалось. Любопытно, что продукты с незамещенным атомом азота **4-6** и **7а-д** были получены с несколько большими выходами (схема 2.5).

Схема 2.5



Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. В качестве примера на рисунке 2.1 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **7л**. В спектре присутствуют сигналы протонов четырёх метильных групп в виде синглетов (2.24 м.д., 2.31 м.д., 2.60 м.д., 3.12 м.д.), протонов метиленовой группы имидазолидинового фрагмента в виде мультиплета в области 3.93-3.96 м.д. и протона метиновой группы в виде мультиплета в области 4.60-4.63 м.д. Сигналы протонов фенильного фрагмента наблюдаются в спектре в виде дублета с химическим сдвигом 7.10 м.д. ($J = 8.1$ Гц) и мультиплета в области 7.29-7.36 м.д., сигналы протонов фениленового фрагмента – в виде мультиплета в области 7.45-7.50 м.д. Один из мультиплетов в области 7.31-7.34 м.д. перекрывается с сигналом протона **9** фенильной группы.

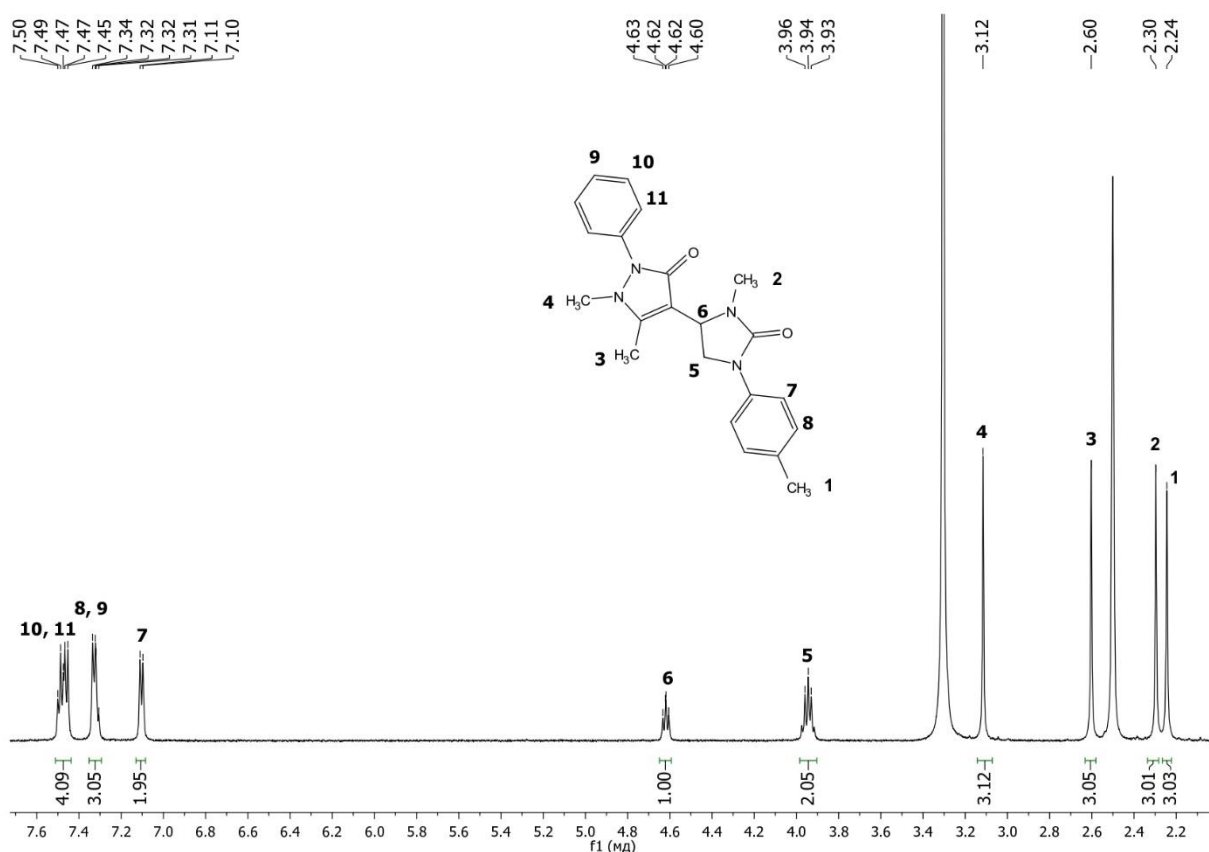


Рисунок 2.1 Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) соединения **7л**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **7л** (рисунок 2.2) наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп (10.93 м.д., 20.75 м.д., 28.91 м.д., 35.86 м.д.), атома углерода метиленовой группы (46.77 м.д.), атома углерода метиновой группы (49.22 м.д.), атома углерода пиразольного кольца (103.21 м.д.), атомов углерода в *орто*- и *мета*-положениях фениленового фрагмента (117.34 м.д. и 124.30 м.д.), четвертичного атома углерода, связанного с метильной группы (126.84 м.д.), четвертичного атома углерода, связанного с атомом азота имидазолидинового кольца (129.51 м.д.), атомов углерода фенильного

фрагмента (129.48 м.д., 130.78 м.д., 135.50 м.д.), четвертичного атома углерода, связанного с атомом азота пиразольного кольца (138.80 м.д.), четвертичного атома углерода, связанного с метильной группой пиразольного кольца (156.31 м.д.), карбонильных групп (157.49 м.д., 164.38 м.д.).

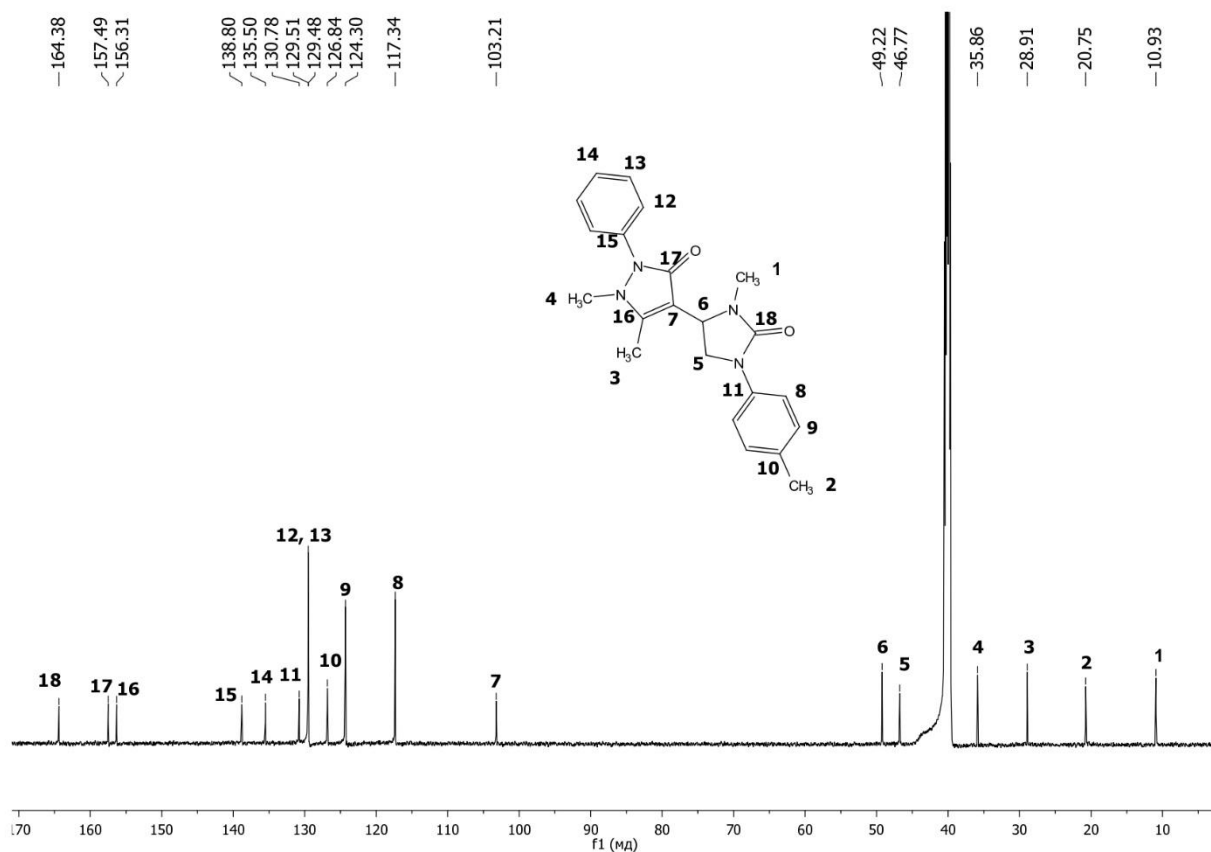


Рисунок 2.2 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) соединения **7л**

Структуры соединений **7л** (рисунок 2.3, А, номер CCDC 2068964) и **7м** (рисунок 2.3, Б, номер CCDC 2068965) были дополнительно подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Отметим, что данные рентгеноструктурного анализа однозначно доказывают образование 4-замещенных производных имидазолидин-2-онов.

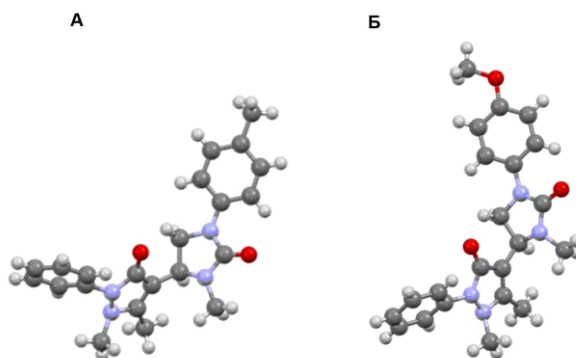
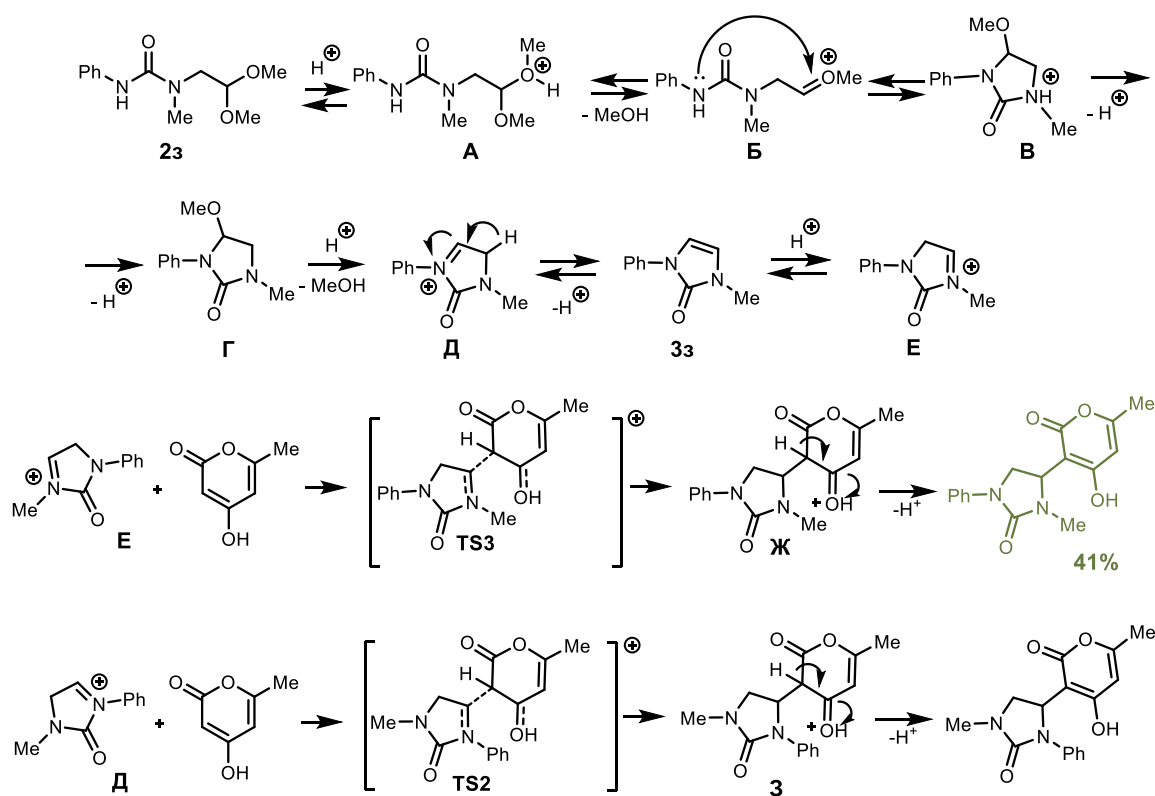


Рисунок 2.3 Структура соединений **7л** (А) и **7м** (Б) в кристалле согласно данным метода РСА

Предполагаемый механизм образования имидазолидин-2-онов **4-7** изображен на схеме 2.6 с использованием 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в качестве модельного нуклеофила. Первой стадией реакции является образование катиона оксония **A** в результате протонирования атома кислорода исходного ацетала **23** и элиминирования молекулы метанола. Последующая внутримолекулярная циклизация катиона **B** приводит к 5-метоксиимидазолидин-2-ону **Г**. На следующей стадии реакции происходит протонирование атома кислорода метоксильной группы и элиминирование второй молекулы метанола с образованием катиона иминия **Д**. Промежуточный катион иминия **Д** может вступать в две конкурирующие реакции. Первая — это взаимодействие катиона **Д** с нуклеофилом, в результате которого через переходное состояние **TS2** образуется интермедиат **3**. Дальнейшее депротонирование этого интермедиата приводит к образованию 5-замещенного имидазолидин-2-она. Второе направление реакции включает в себя депротонирование катиона иминия **Д** с образованием имидазолин-2-она **33**. Протонирование этого промежуточного продукта может, в свою очередь, приводить к изомерному катиону иминия **Е**. Последующая реакция катиона **Е** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном приводит к образованию интермедиата **Ж** через переходное состояние **TS3**. Наконец, депротонирование этого интермедиата приводит к образованию 4-замещенных имидазолидин-2-онов.

Схема 2.6



Для аналогичной реакции с фенолами было показано [55], что региоселективность реакции определяется более низкой энергией переходного состояния **TS3**, ведущего к образованию 4-замещенного имидазолидин-2-она, по сравнению с энергией переходного состояния **TS2**. Опираясь на эти данные, можно предположить, что высокая региоселективность в случае гетероциклических соединений определяется теми же факторами.

2.2.2 Реакция 1-арилимидазолин-2-онов с производными фосфора (III).

В литературе прослеживается тенденция к синтезу гетероциклических соединений, содержащих фосфорорганический фрагмент, так как многие их представители находят практическое применение в качестве лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести антибиотик широкого спектра действия «Фосфомицин» [56], препарат для лечения остеопороза «Золендронат» [57], препарат «Фосазепам» [58], обладающий седативным и анксиолитическим действием (рисунок 2.4).

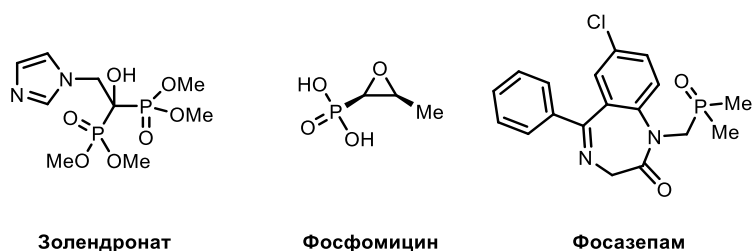
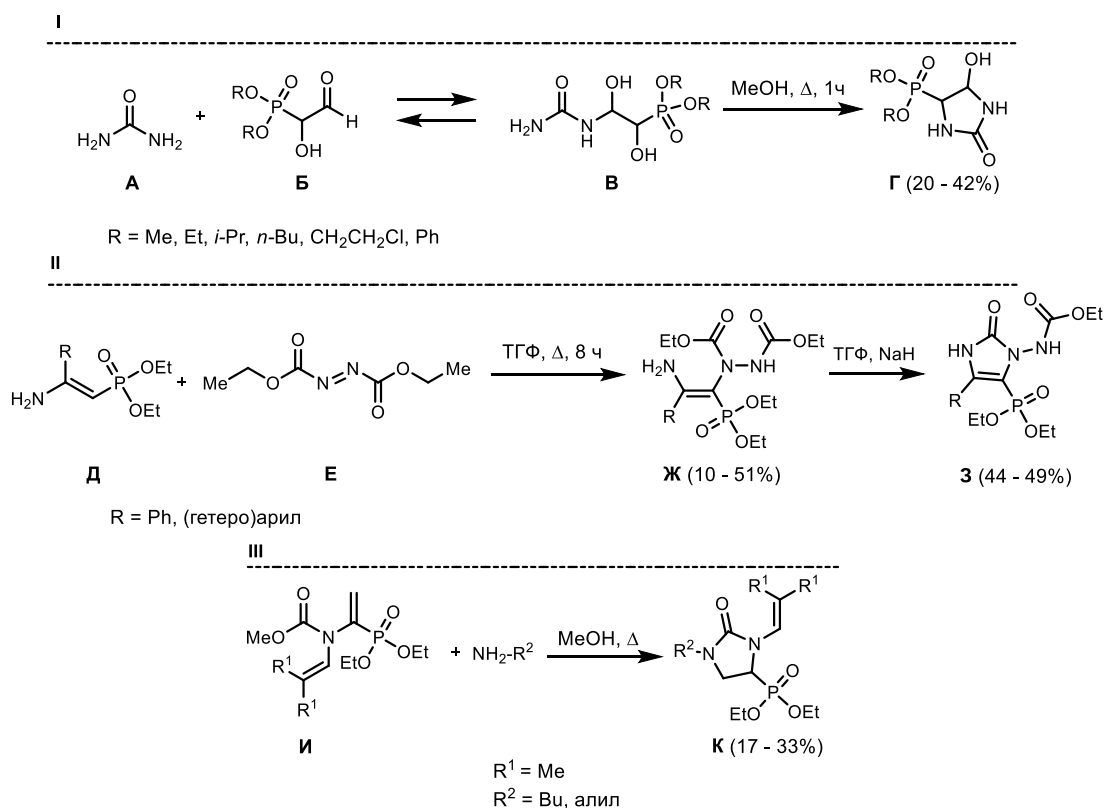


Рисунок 2.4 Фосфорсодержащие гетероциклические лекарственные препараты

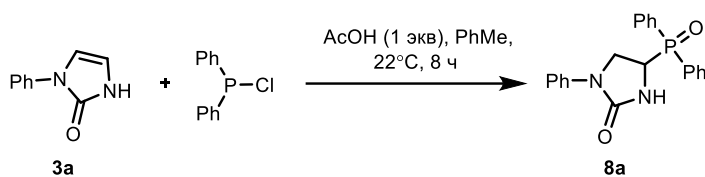
В то же время, в литературе имеется весьма немного информации о методах синтеза фосфорсодержащих циклических мочевины. Синтез же фосфорилированных производных имидазолидин-2-она описан всего лишь в трех публикациях. Так, в работе [59] предложен метод синтеза фосфорсодержащих имидазолидин-2-онов, основанный на реакции мочевины **A** с альдегидами **B** (схема 2.7, I). Группой авторов описан двухстадийный синтез имидазолонов **З** [60], основанный на взаимодействии фосфонатов **Д** с диэтилазодикарбоксилатом **Е** и последующей внутримолекулярной циклизации промежуточных енаминов **Ж** (схема 2.7, II). Следует отметить низкий выход продукта. Авторы это объясняют гидролизом целевых соединений до соответствующих фосфорных кислот. Кроме того, ряд фосфорсодержащих имидазолидин-2-онов **К** был получен путем взаимодействия енамидов **И** с аминами [61] (схема 2.7, III). Авторы отмечают, что хорошая растворимость получаемых соединений в воде сильно затрудняет процесс выделения.



Отметим, что все упомянутые методы имеют целый ряд существенных недостатков: отсутствие возможности варьировать заместители в гетероциклическом кольце, склонность фосфорорганических реагентов к гидролизу и полимеризации, а также невысокие выходы целевых соединений.

Опираясь на результаты, полученные в ходе изучения реакции имидазолинонов с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами, а также хорошо известную способность соединений Р(III) выступать в качестве нуклеофильных реагентов, мы предположили, что взаимодействие имидазолин-2-онов с производными Р(III) может привести к образованию имидазолидин-2-онов, содержащих фосфорорганический фрагмент. С целью синтеза этих соединений нами было изучено взаимодействие имидазолин-2-она **3a** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты. Оказалось, что эта реакция приводит к образованию 4-(дифенилфосфорил)-1-фенилимидазолидин-2-она **8a** (схема 2.8). Согласно данным ³¹P ЯМР-спектроскопии, в спектре реакционной смеси присутствовал только один сигнал с химическим сдвигом 28 м.д., соответствующий соединению **8a**, что свидетельствует о полноте протекания реакции и её высокой региоселективности.

Схема 2.8

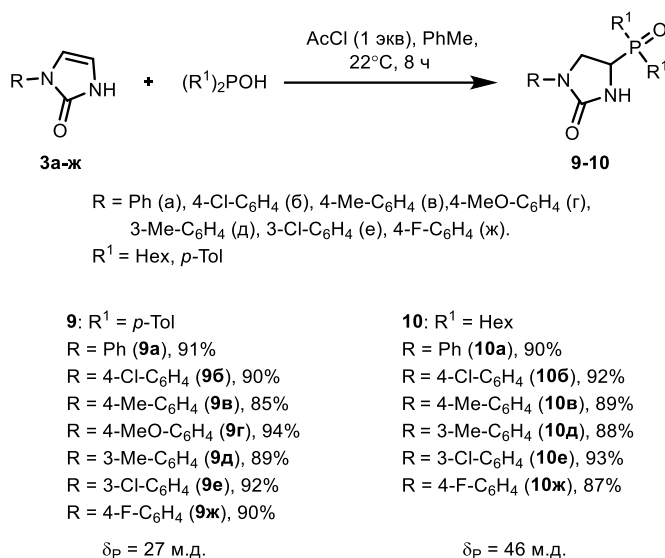


На следующем этапе исследований нами был расширен круг имидазолин-2-онов, вступающих в эту реакцию. Имидазолин-2-оны, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном фрагменте, вступали в реакцию с образованием целевых соединений **8б-е** с выходами близкими к 90% (схема 2.9). Заметим, что в целом природа заместителя довольно слабо влияла на протекание реакции: как соединение **8б**, содержащее акцепторный атом хлора, так и соединение **8г**, содержащее электронодонорную метоксильную группу, были получены с близкими выходами (88-90%).

Схема 2.9



Далее нами была изучена возможность использования в реакции с имидазолин-2-онами других фосфорорганических субстратов, в частности, фосфинистых кислот. Реакцию проводили в толуоле, при комнатной температуре, в присутствии ацетилхлорида. Как и в случае использования дифенилхлорфосфина, реакция протекала с образованием 4-замещённых имидазолидин-2-онов с хорошими выходами (схема 2.10). Согласно данным ³¹P ЯМР-спектроскопии реакционных смесей, во всех случаях целевые соединения были получены в виде единственного региоизомера.



Структуры соединений **9ж** (рисунок 2.5, А, номер CCDC 2340006) и **10ж** (рисунок 2.5, Б, номер CCDC 2340007) были дополнительно подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Отметим, что данные рентгеноструктурного анализа однозначно доказывают образование 4-замещенных имидазолидин-2-онов.

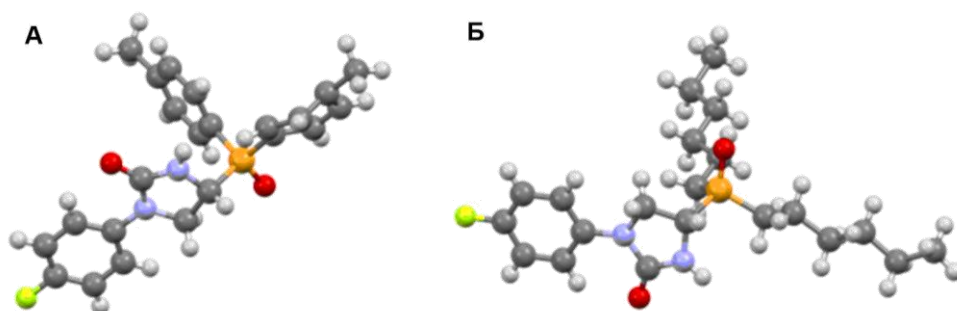


Рисунок 2.5 Структура соединения **9ж** (А) и **10ж** (Б) в кристалле согласно данным метода РСА

В качестве примера на рисунке 2.6 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **8а**. В спектре присутствуют сигналы магнитно-неэквивалентных протонов метиленовой группы в виде двух мультиплетов (3.80-3.90 м.д., 4.09-4.22 м.д.), а также мультиплет протонов метиновой группы (4.94-5.05 м.д.). Протоны ароматического фрагмента наблюдаются в спектре в виде триплета и двух мультиплетов (6.97 м.д., $J = 7.3$ Гц; м, 7.22-7.27 м.д.; м, 7.38-7.45 м.д.). Фенильные фрагменты, связанные с атомом фосфора, наблюдаются в спектре в виде трёх мультиплетов, причем характер сигналов заметно усложняется (7.51-7.58 м.д., 7.59-7.65 м.д., 7.78-7.90 м.д.). Один из мультиплетов в области 7.59-7.65 м.д. перекрывается с сигналом протона NH-группы.

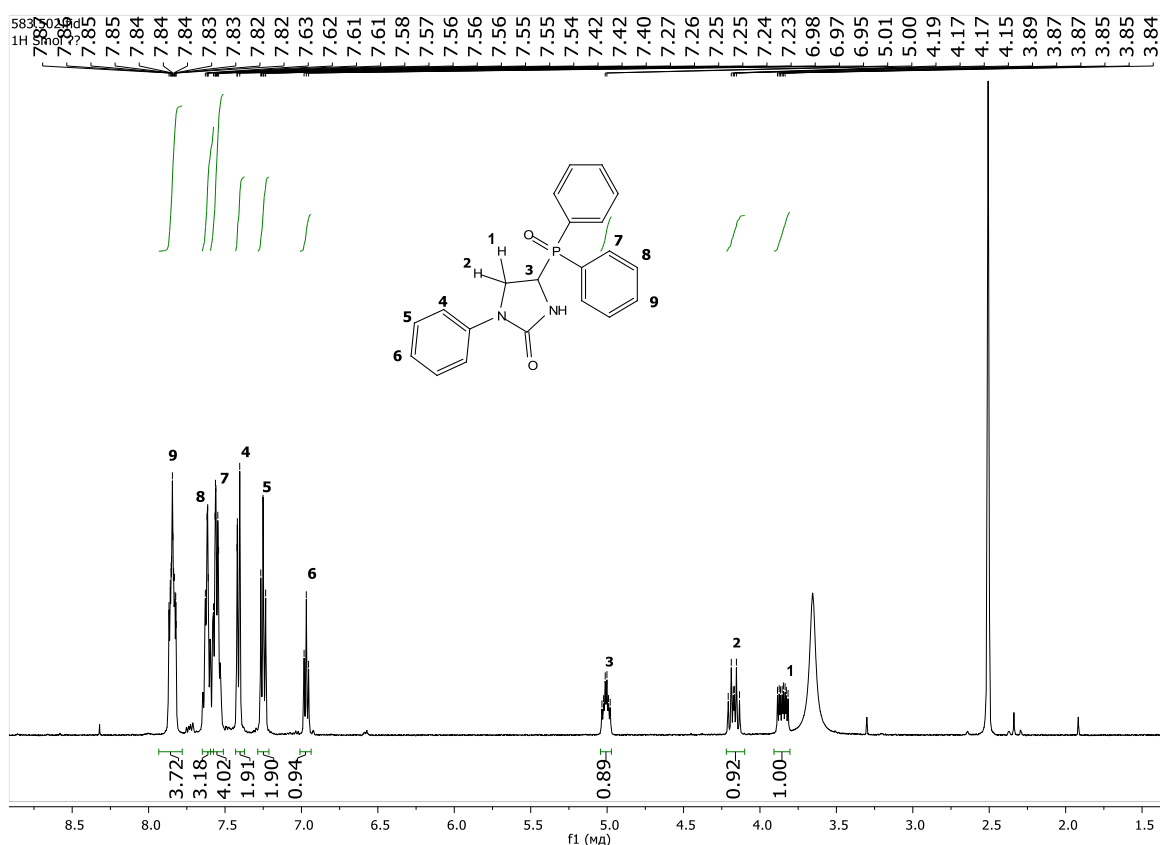


Рисунок 2.6 Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) соединения **8a**

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ 4-(дифенилфосфорил)-1-имидазолидин-2-она **8a** присутствует сигнал с химическим сдвигом 24.28 м.д. (рисунок 2.7).

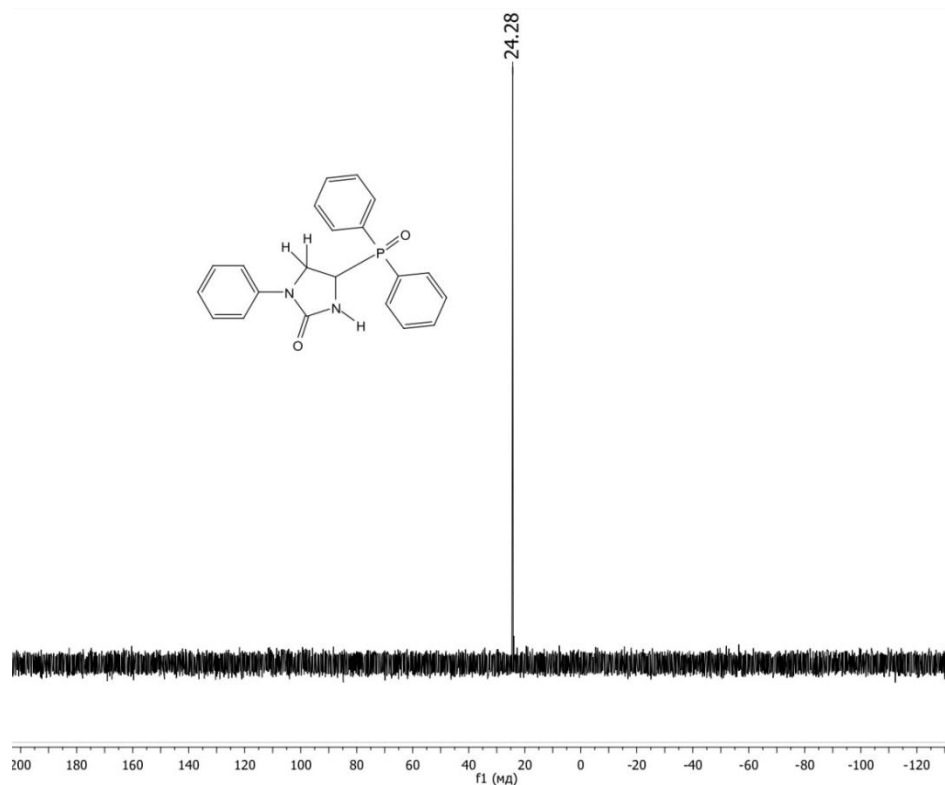


Рисунок 2.7 Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (600 МГц, ДМСО- d_6) соединения **8a**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **8a** (рисунок 2.8) наблюдается сигнал атома углерода метиленовой группы в виде синглета с химическим сдвигом 44.92 м.д., сигнал атома углерода метиновой группы в виде дублета (46.85 м.д., $J = 81.3$ Гц), атомов углерода фенильного фрагмента, связанного с атомом азота (117.57 м.д., 122.34 м.д., 128.96 м.д., 140.27 м.д.). Атомы углерода 7 и 6 фенильных фрагментов, связанных с атомом фосфора, наблюдаются в спектре в виде двух дублетов (129.11 м.д. $J = 11.4$ Гц, 129.36 м.д. $J = 11.1$ Гц). В спектре присутствуют сигналы атомов углерода в орто-положении (131.51 м.д., 131.58 м.д.), *мета*-положении (131.91 м.д., 131.98 м.д.) и *пара*-положении (132.64 м.д., 132.70 м.д.) фенильных фрагментов, связанных с атомом фосфора. Атом углерода карбонильной группы наблюдается в спектре в виде синглета с химическим сдвигом 158.30 м.д.

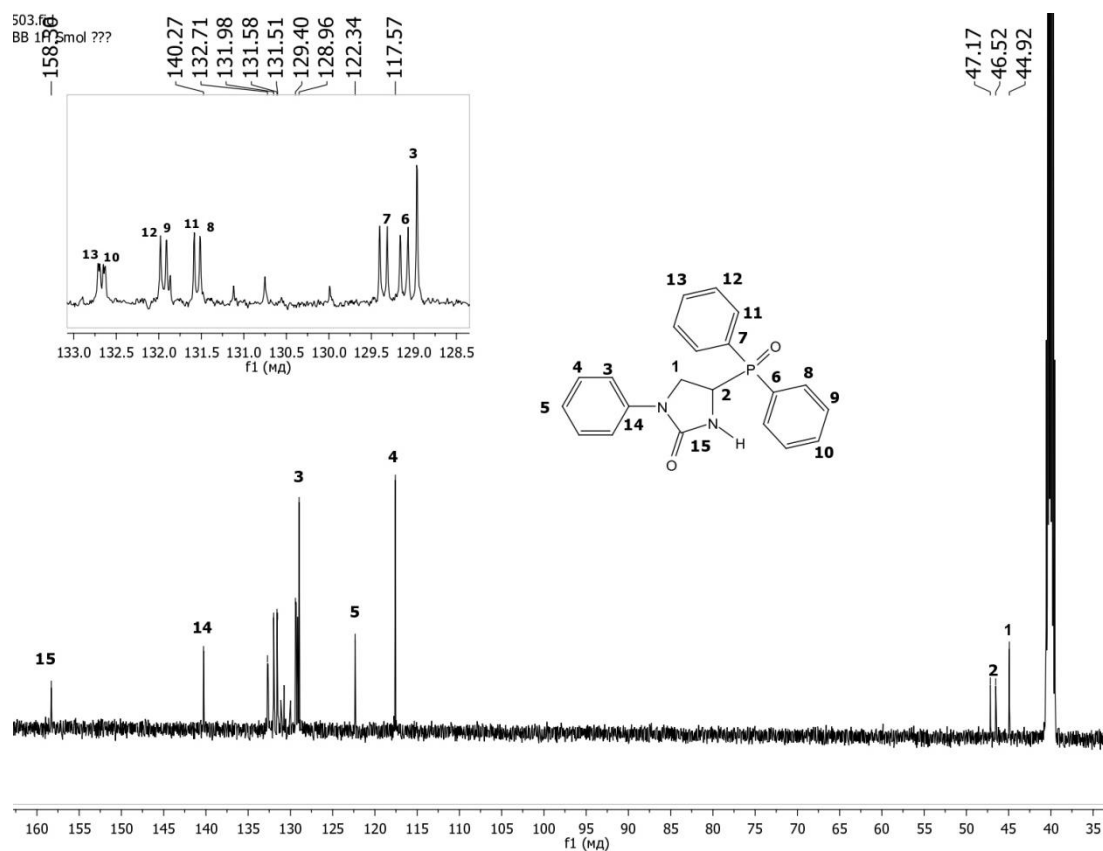


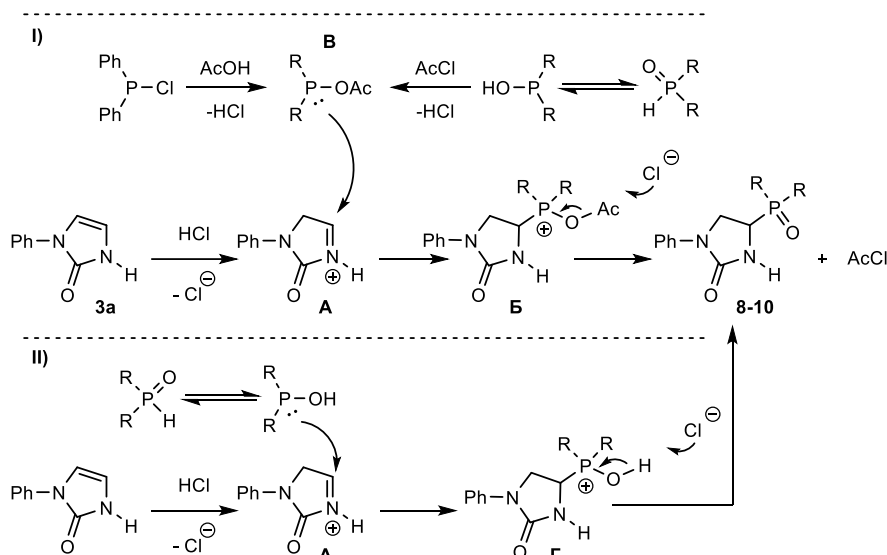
Рисунок 2.8 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) соединения **8a**

Взаимодействие имидазолин-2-онов с производными Р (III) может протекать по двум альтернативным механизмам, отличающимся природой фосфорсодержащего нуклеофила (схема 2.11, I). Первый механизм включает в себя образование ацетоксипроизводного **B** путем взаимодействия дифенилхлорфосфина с уксусной кислотой либо фосфинистой кислоты с ацетилхлоридом. Выделяющийся при этом хлороводород протонирует имидазолин-2-он **3a** с образованием катиона иминия **A**. Дальнейшая реакция катиона иминия **A** с ацетоксипроизводным **B** приводит к целевым 4-фосфорилимидазолидинам **8** по механизму, типичному для реакции Арбузова. Первая стадия этого процесса представляет

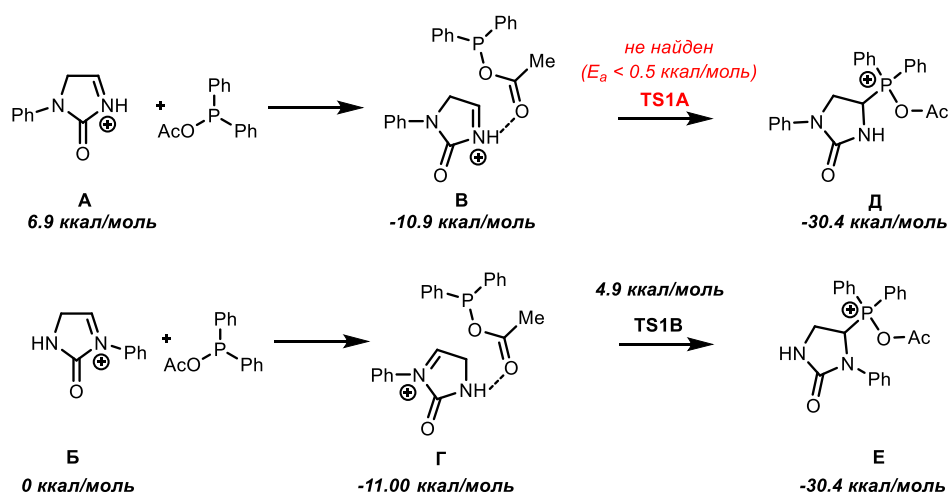
собой обратимое присоединение *P*-нуклеофила **В** к катиону иминия, приводящее к образованию квазифосфоновой соли **Б**. Вторая стадия – это необратимая перегруппировка промежуточного соединения **Б** в целевые 4-фосфорилимидазолидины **8-10**, обусловленная образованием стабильной двойной связи P=O.

Кроме того, в случае фосфинистых кислот в качестве фосфорсодержащего нуклеофила может выступать не только соединение **В**, но и сама фосфинистая кислота (схема 2.11, II), что приводит к образованию интермедиата **Г**. В результате последующего элиминирования протона образуются конечные соединения **9,10**. В целом, это направление принципиально не отличается от направления, представленного на схеме 2.11, I и приводит к тем же конечным соединениям. Имеющиеся на настоящий момент данные не позволяют сделать однозначный выбор в пользу одного из этих двух направлений реакции.

Схема 2.11



Для выявления факторов, обуславливающих весьма высокую региоселективность реакции, были проведены квантово-химические расчеты энергий катионов иминия **A** и **Б** (wB97X/def2-TZVPD, Orca 5.0.3). Полученные значения относительных энергий приведены на схеме 2.12.



Как видно из этих данных, интермедиат **A** является заметно более стабильным (на 6.9 ккал/моль) по сравнению с катионом иминия **Б**, то есть следовало бы ожидать преимущественного образования 5-фосфорилзамещенного имидазолидин-2-она. Тем не менее, единственным продуктом реакции является 4-замещенный гетероцикл. Мы предположили, что это противоречие может объясняться образованием предреакционного комплекса за счёт водородной связи между P=O-группой фосфорильного фрагмента и NH-группой имидазолидинового кольца. Действительно, проведенные квантово-химические расчеты подтвердили возможность образования таких комплексов **B** и **Г** для обоих изомерных катионов иминия. Отметим, что относительные энергии этих комплексов практически одинаковы – разница составляет всего 0.1 ккал/моль. В то же время, энергия переходного состояния **TS1B**, приводящего к 5-замещенному имидазолидин-2-ону, составляет 4.9 ккал/моль, в то время как энергия переходного состояния **TS1A** – менее 0.5 ккал/моль. Таким образом, полученные теоретические данные вполне согласуются с региоселективным образованием 4-замещенных имидазолидин-2-онов.

Таким образом, в результате проведенных исследований, нами было показано, что *N*-замещённые имидазолин-2-оны способны выступать в качестве электрофильных реагентов в реакциях с гетероциклическими (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина), ароматическими (производные 2-гидроксиафтохинона) соединениями, а также с производными трёхвалентного трёхкоординированного фосфора. Были разработаны новые методы синтеза ранее не описанных циклических мочевины – производных имидазолидин-2-она, имеющих гетероциклический или фосфорорганический заместитель в 4 положении имидазольного цикла. К основным преимуществам разработанных методов можно отнести высокую региоселективность, хорошие выходы

целевых соединений, а также использование легкодоступных исходных соединений и катализаторов.

2.2.1. Взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)-имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина)

К моменту начала нашего исследования, в литературе практически отсутствовали сведения об использовании имидазолин-2-онов в качестве нуклеофильных реагентов. В то же время, имидазолин-2-оны представляют собой своеобразные циклические енамиды. Отметим, что третичные енамиды широко используются в качестве нуклеофильных реагентов, выступая в качестве синтетических эквивалентов енаминов [62,63]. С учетом этого, мы предположили, что имидазолин-2-оны могут подвергаться атаке не только нуклеофильных, но и электрофильных реагентов.

Поскольку реакции имидазолин-2-онов с электрофильными реагентами являются малоизученной областью, исследование решено было начать с хорошо известной и описанной реакции – взаимодействия сульфенилхлоридов с алкенами (хлорсульфенилирование кратных связей). С учетом ранее опубликованных данных о возможности генерирования гетероароматических сульфенилхлоридов *in situ* взаимодействием сульфурилхлорида с хинолин-2-тионами [64], в качестве модельной реакции нами было выбрано взаимодействие имидазолин-2-она **3з** со структурно родственным имидазолин-2-тионом **11а** (схема 2.13). Первоначально, раствор соединения **11а** в хлороформе обрабатывали 1 эквивалентом сульфурилхлорида. Через 20 минут к реакционной смеси добавляли имидазолин-2-он **3з** и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Оказалось, что, согласно данным ЯМР-спектроскопии, реакция приводит к образованию смеси двух основных продуктов, из которой был выделен сульфид **13з** в виде единственного региоизомера с выходом 45%. Кроме сигналов этого соединения, в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси присутствовали два сигнала в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия 8.3 Гц в области 4.00-4.50 м.д., которые были приписаны изомерному циклическому сульфиду **14з**. К сожалению, выделить это соединение в индивидуальном виде нам не удалось, вероятно, из-за легкого разрыва связи C-N, приводящему к образованию сульфида **13з**. Структура соединения **13з** (рисунок 2.9, А) была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

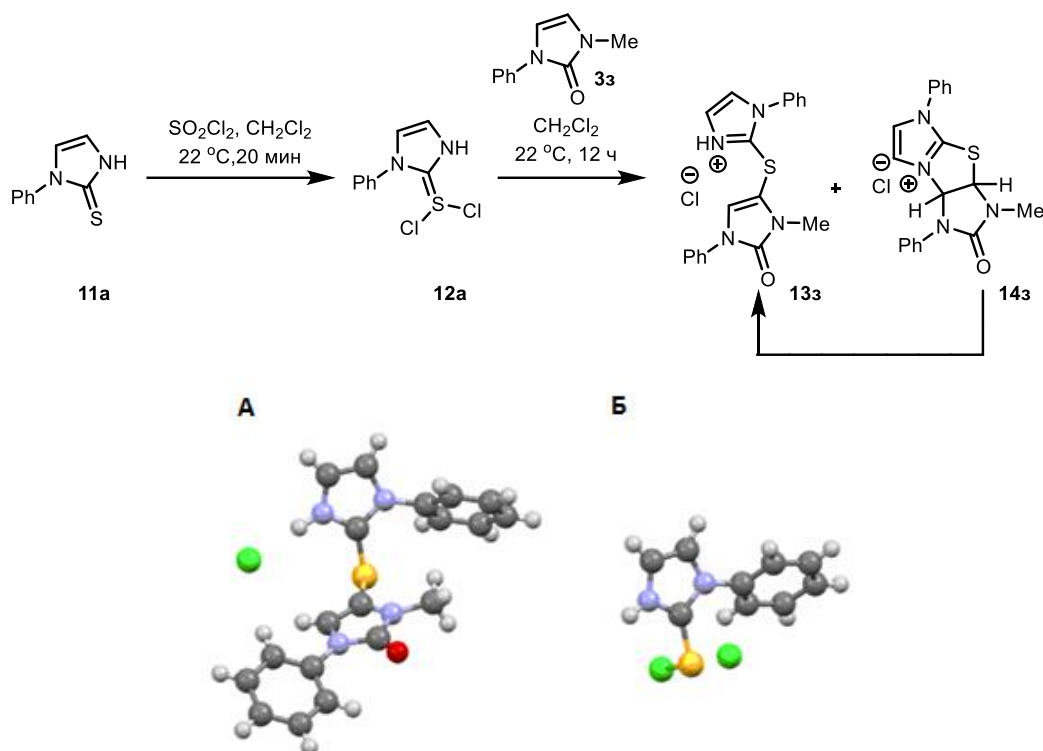


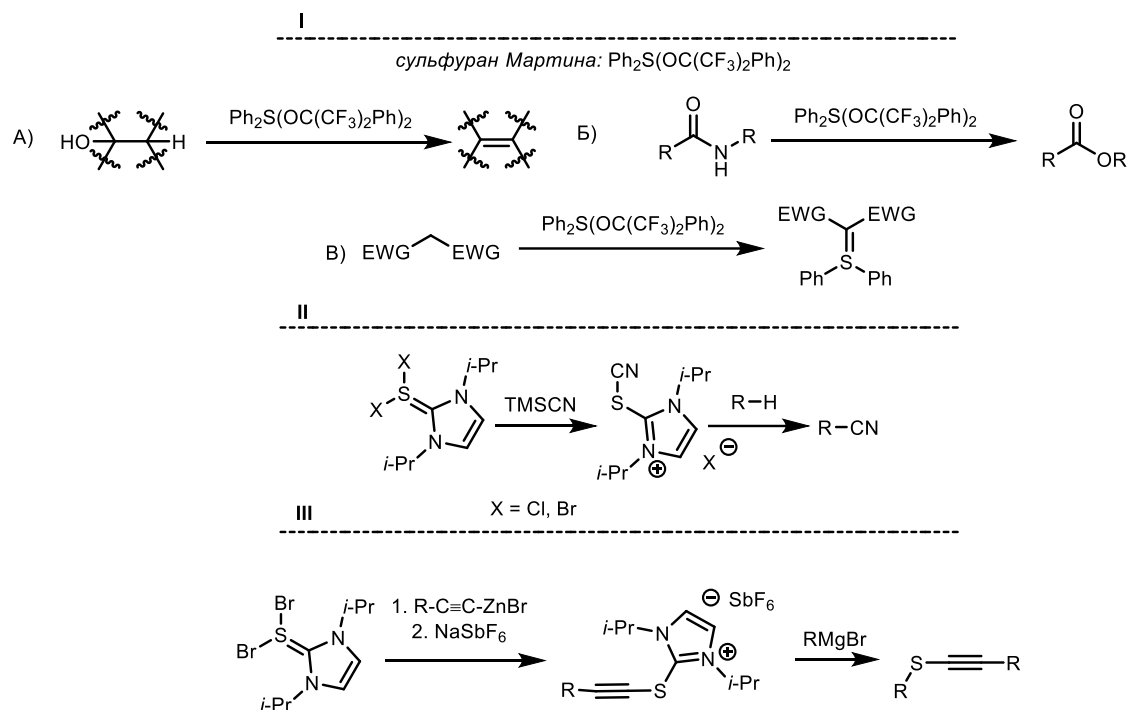
Рисунок 2.9 Структура соединений **133** (А) и **12a** (Б) в кристалле согласно данным метода РСА

Кроме того, нам удалось выделить интермедиат этой реакции **12a**. Неожиданно оказалось, что, согласно данным рентгеноструктурного анализа (рисунок 2.9, Б), это соединение является не ожидаемым сульфенилхлоридом, а производным трёхкоординированной гипервалентной серы – 2-(дихлорсульфуранилиден)-имидазолом [65]. К сожалению, его низкая растворимость в апротонных растворителях и высокая реакционная способность не позволили нам полностью охарактеризовать его методом ЯМР-спектроскопии, в частности, нам не удалось зарегистрировать спектр ЯМР ^{13}C этого соединения.

Надо отметить, что сульфураны представляют собой малоизученный класс гипервалентных соединений серы. Наиболее известным сульфураном является сульфуран Мартина, о котором впервые сообщалось в 1971 году [66]. Впоследствии он нашел широкое применение в органическом синтезе, в основном в качестве дегидратирующего агента (схема 2.13, I, А) [67], а также известен способностью расщеплять амидную связь (схема 2.13, I, Б) [68]. Группой авторов описана реакция сульфурана Мартина с соединениями с активной метиленовой группой, приводящая к образованию илидов серы [69,70] (схема 2.13, I, В). Группа Алькаразо использовала 2-(дигалогенсульфуранилиден)-имидазолы [71,72] для синтеза солей алкинилтиоимидазолия [73] и тиоцианатов имидазолия [74], которые в

дальнейшем использовались в качестве реагентов для переноса циано- и тиоалкинильной группы (схема 2.14, II, III). Отметим, что это единственные известные на настоящий момент реакции дигалогенсульфуранов.

Схема 2.14



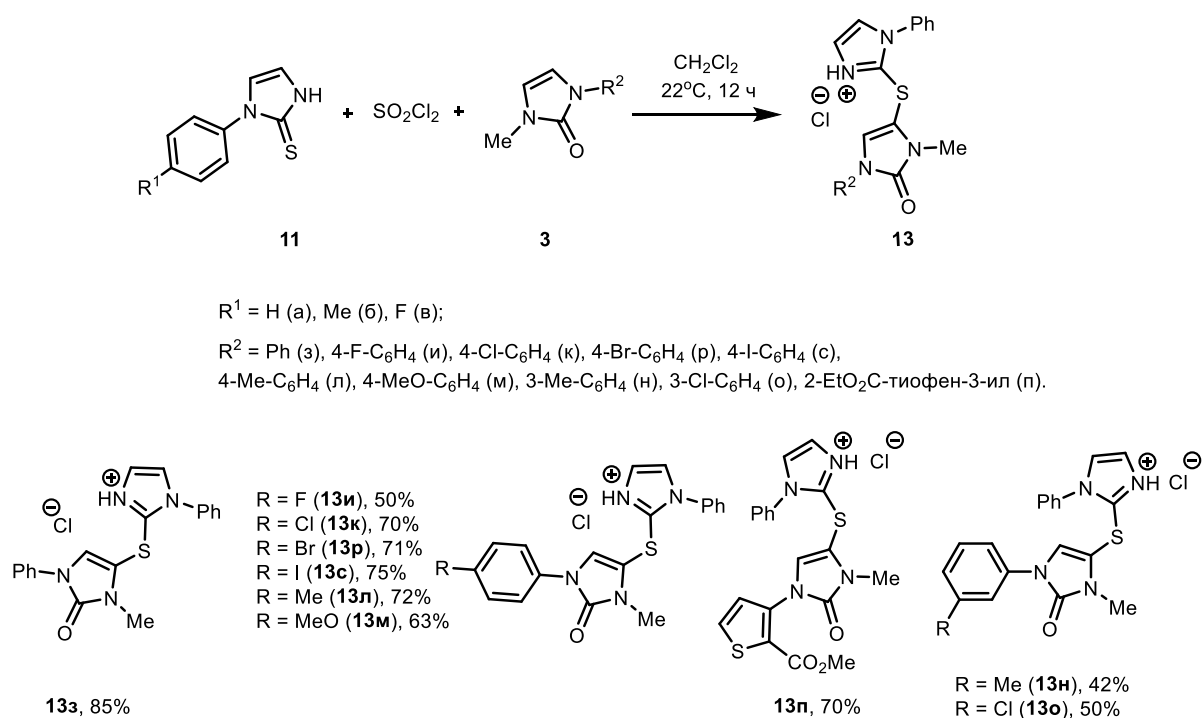
Таким образом, нами было обнаружено новая, ранее не описанная реакция галогенсодержащих производных трехкоординированной гипервалентной серы. Подчеркнем также, что производные имидазола, имеющие в своем составе (гетеро)арилтиольные и (гетеро)арилсульфонильные группы, обладают значительным потенциалом с точки зрения их биологической активности [75,76]. С учетом этого, представляло несомненный интерес более детальное изучение обнаруженной нами реакции и расширение границ её применимости. С этой целью нами была проведена оптимизация условий реакции имидазолин-2-она **3з** с имидазолин-2-тионом **11а**, результаты которой суммированы в таблице 1 [65]. Как видно из приведённых данных, увеличение времени реакции с 4 до 12 часов позволило добиться образования целевого соединения **13з** в качестве единственного продукта с выходом 85% (таблица 1, № 1,2). Увеличение температуры реакции приводит к образованию сложной смеси продуктов, выделить из которой желаемый сульфид **13з** нам не удалось (таблица 1, № 3). К такому же результату приводит одновременное смешивание всех трёх реагентов. Наконец, в качестве растворителей мы использовали хлористый метилен и толуол, причем хлористый метилен был столь же эффективен, как и хлороформ (таблица 1, № 4, 5). С учётом этих данных, наиболее оптимальным было признано проведение реакции в хлористом метиле в два этапа – первоначальное взаимодействие соединения **11а** с

сульфурилхлоридом в течении 20 минут, затем добавление имидазолин-2-она **3з** в реакционную смесь с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течении 12 часов.

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза хлорида 2-((3-метил-2-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия **14з**

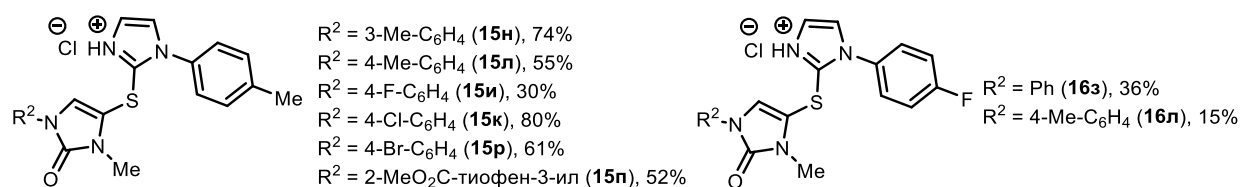
№	Растворитель	t, °C	Время, ч	Выход 13з , %
1	CHCl ₃	22	4	45
2	CHCl ₃	22	12	85
3	CHCl ₃	61	12	-
4	CH ₂ Cl ₂	22	12	85
5	PhMe	22	12	32

Имидазолин-2-оны, имеющие как электронодонорные заместители, так и галогены в *пара*-положении ароматического фрагмента, реагируют с имидазолин-2-тионом **11а**, образуя целевые хлориды 2-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1*H*-имидазолия **13** (схема 2.15). В случае галогензамещенных соединений **13и**, **к**, **р**, **с** наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению выхода при уменьшении электроотрицательности заместителя. Надо отметить, однако, что в случае других заместителей такой явно выраженной зависимости выхода продукта от их электронных свойств не наблюдалось. Так, соединение **13м**, содержащее сильный электронодонорный метоксильный заместитель, было получено с выходом 63%; в то время как наличие в структуре исходного имидазолинона **3л** значительно менее электронодонорной метильной группы привело к образованию соединения **13л** с выходом 72%. Наличие *м*-заместителя в ароматическом фрагменте исходных соединений **3о** и **3н** снижает выходы продуктов **13о** и **13н** независимо от его электронных свойств. Замена фенильного заместителя на гетероароматический тиофен также позволила получить целевой гетероциклический сульфид **13п** с довольно высоким выходом (70%).



Имидазолин-2-тионы **11б,в**, имеющие электронодонорную метильную группу и электроноакцепторный атом фтора в *п*-положении ароматического кольца, соответственно, также вступают в реакцию с имидазолин-2-онами, хотя выходы целевых соединений при этом заметно ниже (схема 2.16). Особенно это касается фторзамещенных сульфидов **16з** и **16л**. С учетом данных ЯМР ^1H -спектроскопии реакционных смесей, невысокие выходы этих соединений скорее обусловлены их лучшей растворимостью в органических растворителях, и, как следствие, высокими потерями в ходе выделения и очистки, нежели с электронными эффектами заместителей.

Схема 2.16



В качестве примера на рисунке 2.10 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **13з**. В спектре присутствуют сигналы протонов двух метильных групп в виде синглетов (2.38 м.д., 3.14 м.д.), сигнал метинового протона имидазолинона в виде синглета с химическим сдвигом 7.22 м.д. Сигналы протонов фениленового фрагмента наблюдаются в спектре в виде

мультиплетов в области 7.45-7.36 м.д. и 7.32-7.26 м.д. Сигналы протонов фенильного фрагмент наблюдаются в спектре в виде мультиплета в области 7.73-7.67 м.д. В спектре присутствуют сигналы протонов двух метиновых групп тиюимидазолинового кольца в виде двух дублетов (7.92 м.д., $J = 2.1$ Гц, 7.81 м.д., $J = 2.1$ Гц).

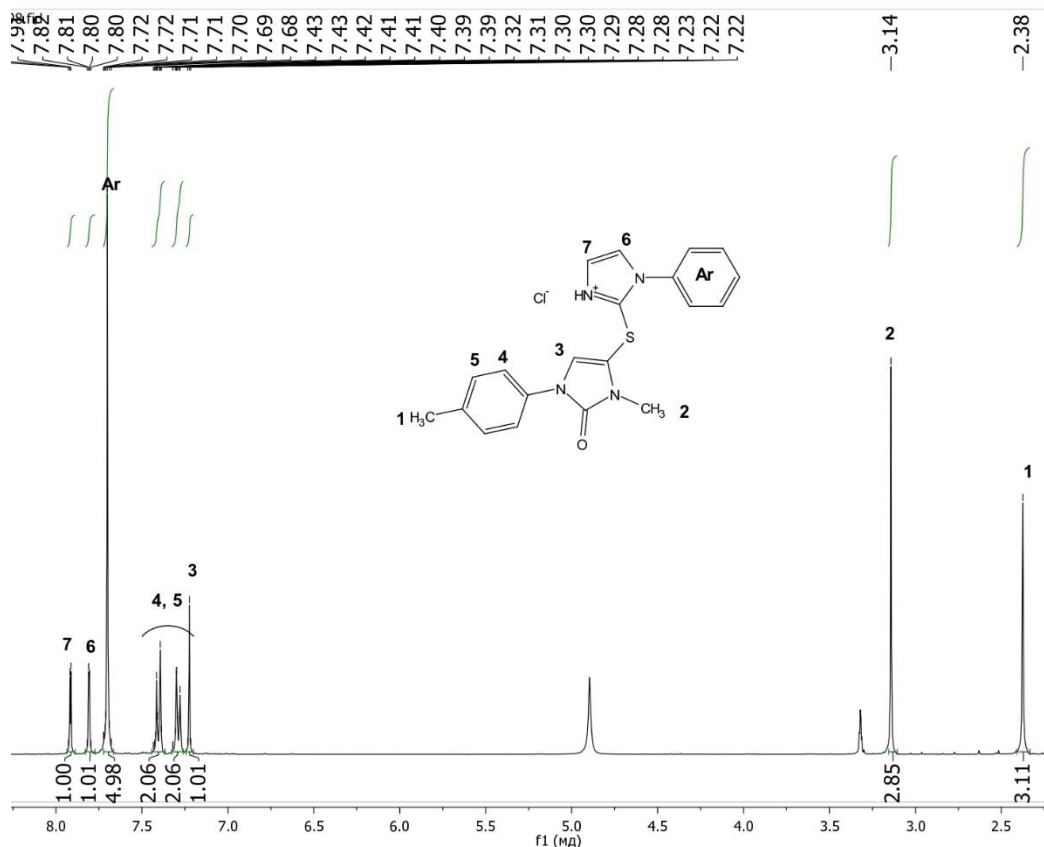


Рисунок 2.10 Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) соединения **143**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **133** (рисунок 2.11) наблюдаются сигналы атомов углерода двух метильных групп (20.19 м.д., 27.42 м.д.), метиновых атомов углерода имидазолинового цикла (121.98 м.д., 123.15 м.д.) и сигналы метиновых атомов углерода тиюимидазолинового цикла (122.80, 126.38 м.д.). В спектре присутствуют сигналы атомов углерода фенильного фрагмента (130.03 м.д., 130.60 м.д., 133.91 м.д., 137.74 м.д.), а также фениленовго фрагмента (131.58 м.д., 133.91 м.д., 134.84 м.д.). В спектре присутствуют сигнал атома углерода карбонильной группы (152.70 м.д.) и атома углерода при связи C-S (140.71 м.д.).

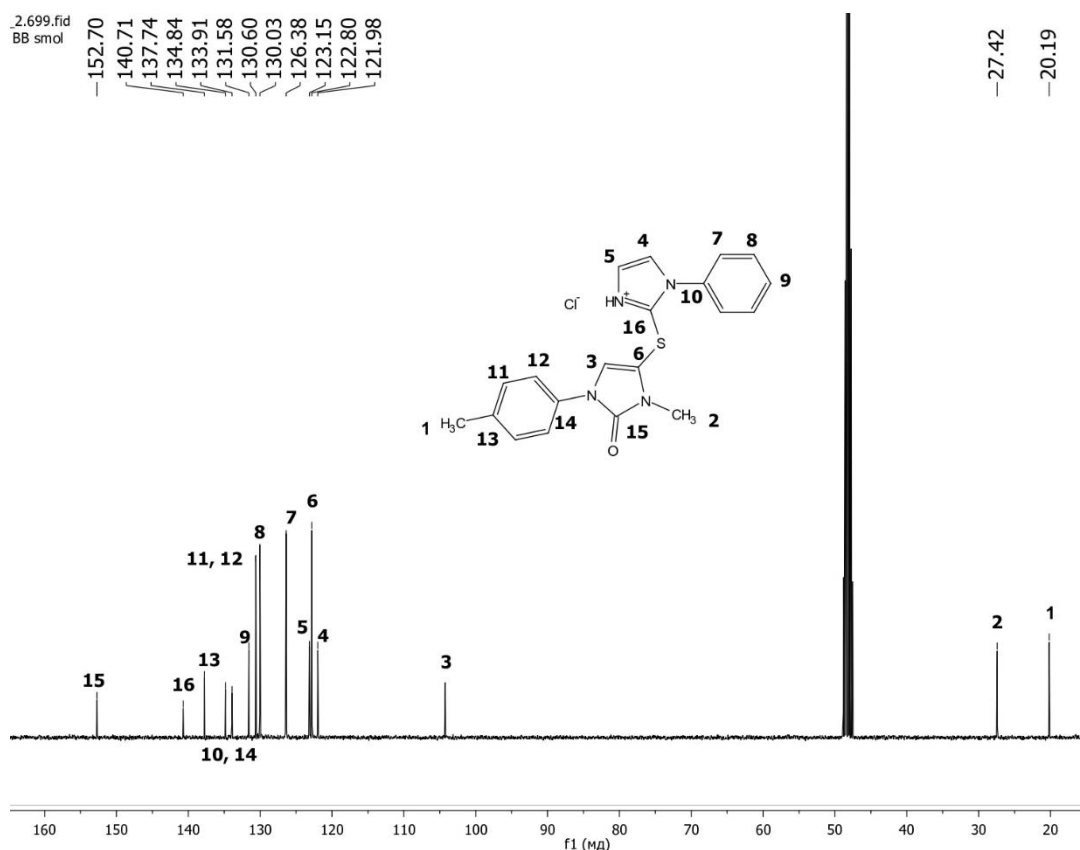
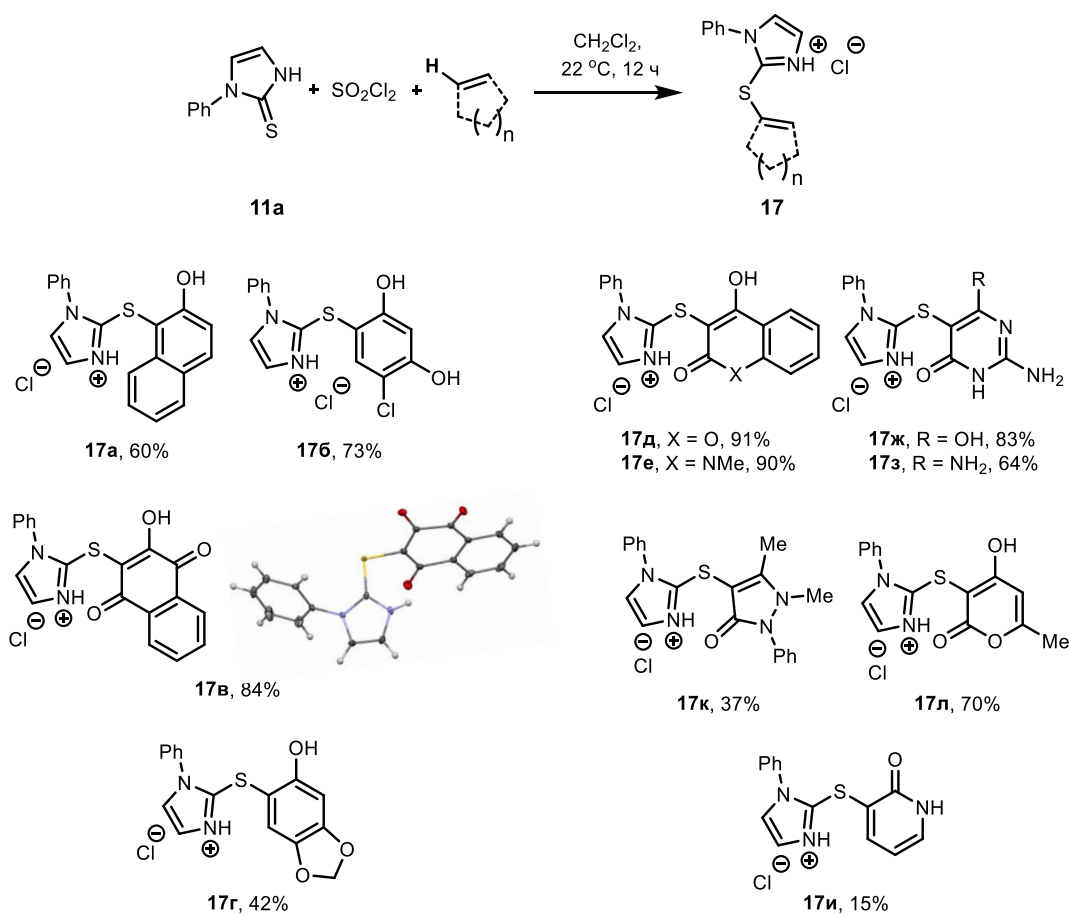
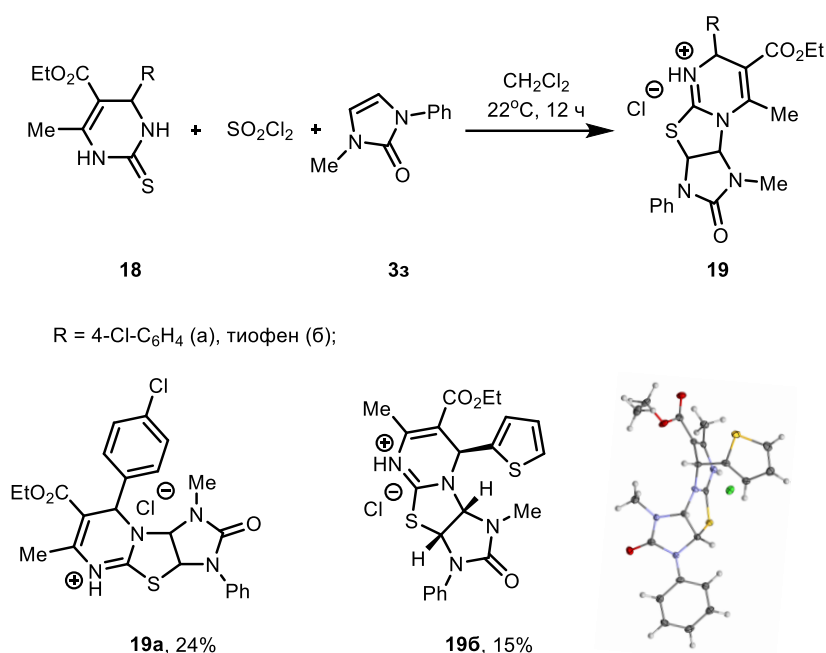


Рисунок 2.11 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) соединения 133

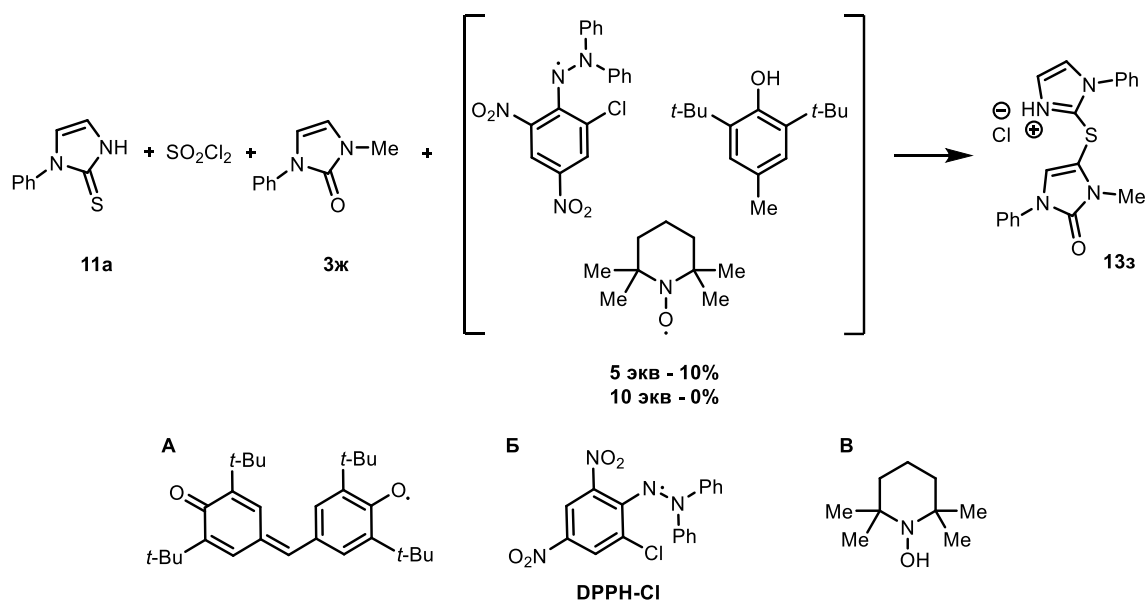
На следующем этапе исследований нами был расширен круг субстратов, содержащих кратную связь [65] (схема 2.17). Электронодефицитные малеимид и малеиновый ангидрид оказались инертными и не вступали в реакцию с имидазолин-2-тионами. Напротив, электроноизбыточные фенолы давали целевые сульфиды **17а,б,г** с хорошими выходами. 2-Гидроксинафтохинон также прореагировал с образованием соединения **17в** с выходом 84%. Кислородосодержащие гетероциклы, а именно, 4-гидроксикумарин и 4-гидрокси-6-метилпиран-2-он, также дают желаемые бис(гетероциклические) сульфиды **17д,л**. Реакция пиримидинонов приводит к образованию соответствующих гетероциклических сульфидов **17ж-з** с выходами 64–83%. Менее нуклеофильный антипирин также вступал в реакцию, хотя целевое соединение **17к** было выделено лишь с выходом 37%. Наконец, в качестве субстрата мы использовали 2-гидроксипиридин, который позволил получить соединение **17и** с выходом 72% по данным ЯМР ^1H спектроскопии. Однако выход этого соединения в индивидуальном виде составил всего 15%, что связано с трудностями при его очистке.



Учитывая структурное сходство дигидропиримидин-2-тионов **18** с имидазолин-2-тионами **11**, мы предположили, что они также могут служить предшественниками дихлорсульфуранов. Отметим, что дигидропиримидин-2-тионы являются весьма доступными соединениями и легко могут быть синтезированы посредством известной реакции Биджинелли [77]. Кроме того, они представляют значительный интерес для медицинской химии благодаря своей биологической активности [78,79]. Действительно, оказалось, что эти соединения способны взаимодействовать с имидазолин-2-онами аналогично имидазолин-2-тионам, приводя к образованию ранее неизвестных полициклических продуктов – производных имидазотиазолопиримидина **19а,б** (схема 2.18). Надо отметить, что реакция протекала с низкой стереоселективностью, и, согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии, приводила к образованию целевых соединений в виде смесей диастереомеров с примерно одинаковым соотношением. Тем не менее, нам удалось выделить индивидуальные диастереомеры **19а** и **19б** с выходами 24% и 15%, соответственно. Относительная конфигурация стереоцентров для соединения **19б** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.



Для более глубокого понимания механизма этой реакции нами была проведена серия модельных экспериментов. Оказалось, что в присутствии ловушек свободных радикалов – ионола, дифенилпикрилгидразида и ТЕМПО – реакция сильно ингибируется, вплоть до полной остановки (схема 2.19). Отметим, что в случае дифенилпикрилгидразида, согласно данным масс-спектрометрии, наблюдалось образование соединения **DPPH-Cl**. Согласно литературным данным [80], это соединение является продуктом замещения одной из нитрогрупп дифенилпикрилгидразида атомарным хлором и его образование может служить свидетельством наличия атомарного хлора в реакционной смеси. Нам не удалось зафиксировать наличие каких-либо тиольных радикалов методом ЭПР, по-видимому, из-за очень короткого времени их жизни [81,82]. Тем не менее, при добавлении ионола в реакционную смесь в спектре ЭПР наблюдался дублет вторичного феноксильного радикала **A** ($g = 2.0022$, $a^H = 0.6$ Гс) [83,84], что также свидетельствует в пользу свободнорадикального механизма реакции.



Нами также были зарегистрированы спектры поглощения исходных соединений в УФ/видимом диапазоне. Согласно полученным данным, поглощение имидазолин-2-она **3з** и имидазолин-2-тиона **11а** в видимом и ближнем УФ-диапазоне отсутствует (рисунок 2.12). В тоже время, добавление SO_2Cl_2 к раствору имидазолин-2-тиона **11а** привело к появлению слабой полосы поглощения при 368 нм. Поскольку УФ-излучение присутствует в спектре дневного света, мы предположили, что поглощение в этой области может приводить к гомолитической диссоциации связи S-Cl и инициировать свободнорадикальный процесс. Оказалось, что при проведении реакции в темноте выход сульфида **13з** существенно снижается, в то время как облучение реакционной смеси УФ-светом с длиной волны 365 нм приводит к значительному увеличению скорости реакции (схема 2.18). Выход соединения **13з** при этом составил 76% при проведении реакции в течении 1 часа. В целом, полученные результаты свидетельствуют в пользу нашего предположения.

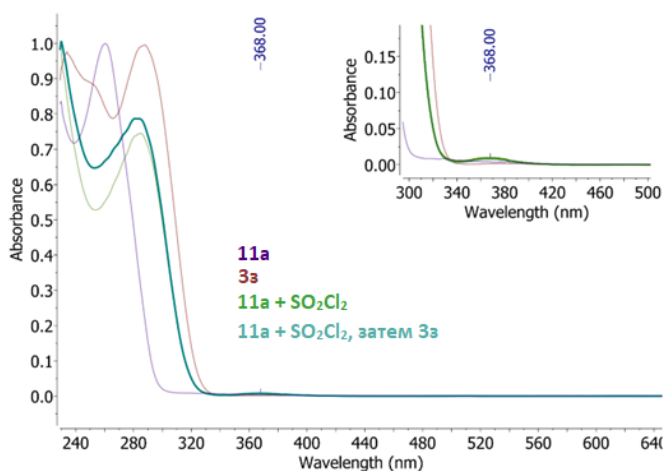
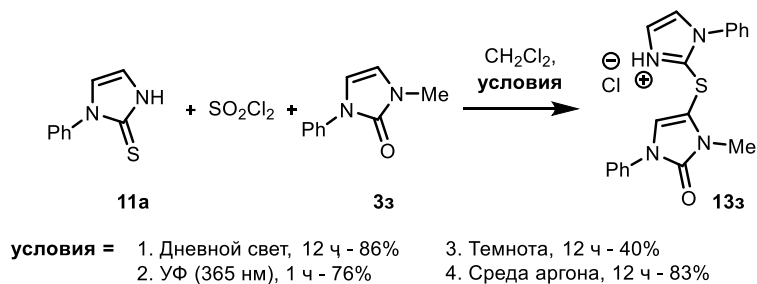


Рисунок 2.12 Спектры поглощения соединений **3з** и **12а** в УФ/видимом диапазоне.

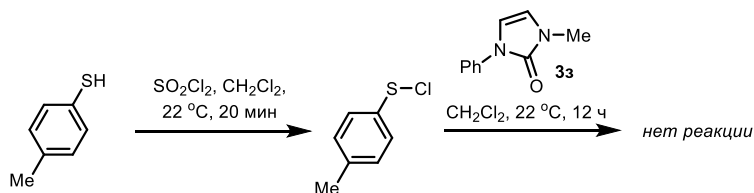
Взаимодействие тиюимидазолинона **11a** с имидазолиноном **3z** в атмосфере аргона привело к образованию соединения **13z** с выходом 83% (схема 2.20), в то время как эта же реакция в присутствии кислорода воздуха приводит к сульфиду **13z** с выходом 85%. Таким образом, эти данные позволяют исключить возможность участия кислорода в какой-либо из стадий реакции.

Схема 2.20



Кроме того, нами было показано, что полученный *in situ* путем взаимодействия 4-метилтиофенола и сульфурилхлорида [85] 4-метилфенилсульфенилхлорид, в отличие от сульфурана **12a**, не вступает в реакцию с имидазолином **3ж** в этих же условиях (схема 2.21).

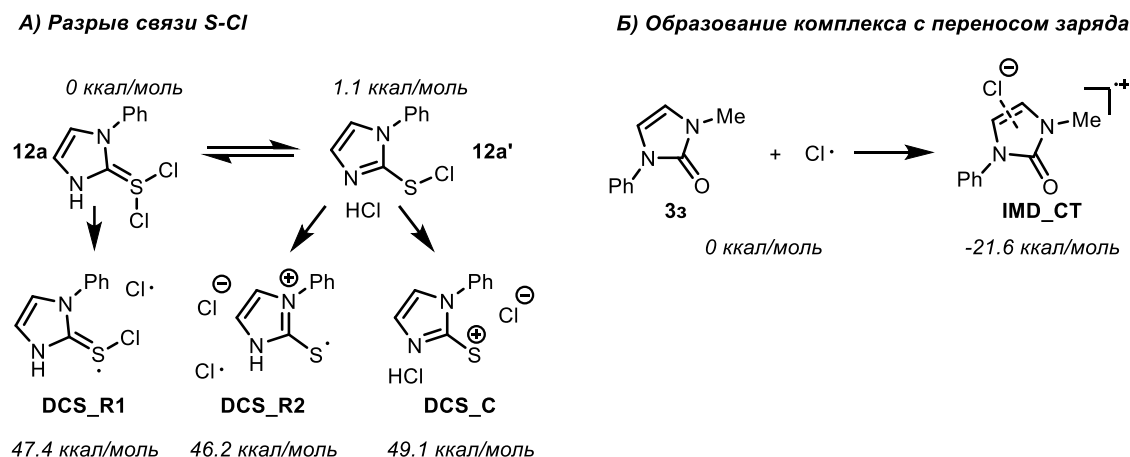
Схема 2.21



Дополнительно нами были проведены квантово-химические расчеты с целью более детального изучения возможного механизма, обнаруженной нами реакции (M062X/def2-TZVPD, C-PCM(CH₂Cl₂), Orca 5.0.3). Первоначально, нами были рассчитаны относительные свободные энергии Гиббса сульфурана **12a** и соединения **12a'** – его изомера (схема 2.22, А). Сульфуран **12a** оказался несколько более стабильным (разница в энергиях Гиббса составила 1.1 ккал/моль). Энергия гомолитической диссоциации связи S-Cl для обоих соединений весьма низка (около 46-47 ккал/моль). Это почти в два раза ниже энергии диссоциации связей S-H в алкантиолах и тиокислотах (около 86–88 ккал/моль), а также тиофенолах (около 70–80 ккал/моль) [82]. Более того, это значительно ниже расчетных значений энергии гомолитической диссоциации связи S-Cl в газовой фазе для метил- и фенилсульфенилхлоридов (около 65.5 и 58.6 ккал/моль соответственно) [86]. Энергия гетеролитического разрыва связи S-Cl для соединения **12a'** составляет около 49 ккал/моль.

Полученные данные свидетельствуют, что гомолитический разрыв связи S-Cl энергетически более выгоден, чем гетеролитический. Интересно, что результаты квантово-химических расчетов указывают на возможность образования комплекса с переносом заряда **IMD_CT** между радикалом хлора и имидазолин-2-оном **3з** (схема 2.22, Б), при этом процесс энергетически выгоден (изменение энергии Гиббса составляет -21.6 ккал/моль).

Схема 2.22



Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о свободнорадикальном характере реакции 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола с имидазолин-2-онами и указывают на её инициирование УФ-излучением. Данные квантово-химических расчетов позволяют предположить, что возможность протекания свободнорадикального процесса обусловлена необычно низкой энергией гомолитической диссоциации связи S-Cl в 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазолах. Тем не менее, детальный механизм реакции на настоящий момент не вполне ясен и требует дальнейших исследований.

На данном этапе исследования было впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов, электроноизбыточных ароматических и гетероциклических соединений с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами, генерируемыми *in situ*, путём взаимодействия имидазолин-2-тионов с сульфурилхлоридом. В результате проведенных исследований был разработан региоселективный метод синтеза ранее неизвестных сульфидов, имеющих в своем составе фрагменты имидазола, в частности, 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-онов, (имидазол-2-ил)арил- и (имидазол-2-ил)гетероарилсульфидов, и получен широкий ряд этих соединений. Установлено, что реакция носит свободнорадикальный характер и протекает при облучении видимым светом. Впервые показано, что использование в этой реакции 3,4-дигидропиримидин-2-тионов вместо

имидазолин-2-тионов региоселективно приводит к образованию ранее не описанного класса полициклических мочевины – производных имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она. Метод отличается широким спектром субстратов, мягкими условиями реакции и может служить удобным способом получения новых бис(гетероарил)сульфидов и солей имидазотиазолия, а также неизвестных ранее имидазотиазолопиримидиновым каркасам.

2.3.1 Производные имидазолин-2-она в качестве амбифильных реагентов. Синтез производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона.

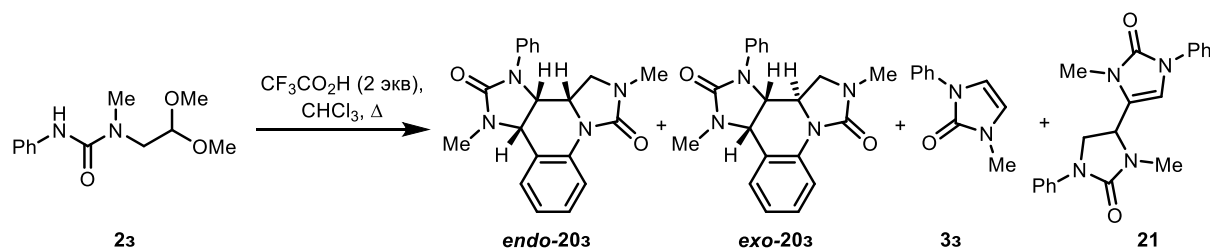
Как отмечалось ранее, циклические мочевины – это перспективный класс органических соединений, хорошо известный своей биологической активностью. В последние годы появился целый ряд коммерческих лекарственных препаратов, имеющих в своём составе фрагменты полициклических мочевины (противораковый препарат «Цедазуридин», антибиотики «Авибактам», «Релебактам» и «Зидебактам»). В тоже время, литературные данные свидетельствуют, что методы синтеза полициклических мочевины в основном сводятся к модификации уже готового полициклического скелета. Реакции, приводящие к образованию полициклических мочевины из ациклических предшественников, практически не встречаются. Стереоселективность этих реакций достигается либо использованием комплексных хиральных катализаторов, либо энантимерно чистых исходных соединений. Важно отметить, что и то, и другое требует предварительного получения. Как следствие, большинство синтезов би-, три- и полициклических мочевины является многостадийным процессом и отличается невысокими выходами конечных продуктов.

В предыдущих разделах нами было показано, что имидазолин-2-он может выступать как в роли нуклеофила, так и в качестве предшественника электрофильного катиона иминия. С учетом этого, мы предположили, что в кислой среде возможна димеризация двух молекул имидазолин-2-она с образованием полициклических соединений. В пользу этого предположения также свидетельствовала описанная ранее димеризация структурных аналогов имидазолин-2-онов – *N*-замещенных оксазолин-2-онов – в присутствии эфира трифтористого бора [87].

Поскольку на предыдущих этапах работы нами было показано [55], что имидазолин-2-оны могут быть получены *in situ* в присутствии кислотного катализатора из ациклических мочевины **2а-о**, в качестве модельного соединения для изучения возможности получения полициклических соединений нами была выбрана наиболее легкодоступная 1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевина **2з**. Оказалось, что длительное, до месяца, кипячение этого соединения в избытке трифторуксусной кислоты приводит к образованию

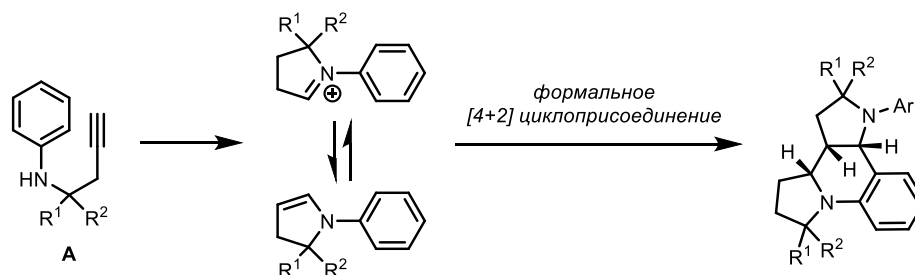
смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров соединения **20з** с общим выходом 5-10% наряду со следовыми количествами соединения **21**. Основным продуктом реакции при этом является имидазолин-2-он **3з** (схема 2.23).

Схема 2.23



Отметим, что в литературе описан единственный пример аналогичной циклизации *N*-арилгомопропаргиламинов, приводящей к образованию октагидропирролохинолинов (схема 2.24) из ациклических предшественников [88,89]. Таким образом, обнаруженное нами превращение являлось новым, и заслуживало подробного изучения.

Схема 2.24



Установив в ходе предварительных экспериментов принципиальную возможность образования целевых полициклических мочевин **20з**, мы приступили к оптимизации условий реакции, направленной на увеличение выхода целевого соединения и сокращение времени реакции. Результаты проведенной оптимизации суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Оптимизация условий синтеза 1,5-диметил-3-фенилгексагидродиимидазохинолин-2,6(3*H*)-диона

№	Катализатор	Растворитель	Выход (<i>endo</i> -20з+ <i>exo</i> -20з) / 3з / 21, % ^a	<i>dr</i> ^a
1	AlCl ₃	толуол	0 / 0 / 0	-
2	AlCl ₃	вода	0 / 0 / 0	-
3	CF ₃ CO ₂ H	толуол	0 / 98 / 0	-
4	CF ₃ CO ₂ H	вода	0 / 0 / 0	-
5	CF ₃ SO ₃ H	толуол	27 / 0 / 0	> 95 : 5
6	CF₃SO₃H	о-ксилол	98 / 0 / 0	85 : 15
7	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	6 / 53 / 40	67 : 33
8	BF ₃ *Et ₂ O	толуол ^б	40 / 0 / 0	85 : 15
9	10-(+)-CSA	толуол	6 / 75 / 18	84 : 16
10	10-(+)-CSA	вода	0 / 93 / 6	-
11	10-(-)-CSA	толуол	6 / 75 / 18	85 : 15
12	10-(-)-CSA	вода	0 / 94 / 5	-
13	CH ₃ CO ₂ H	-	35 / 47 / 17	> 95 : 5
14	HCl _{конц}	-	5 / 81 / 13	1 : 1

^a согласно данным ¹H ЯМР спектроскопии; ^б реакция проводилась при комнатной температуре

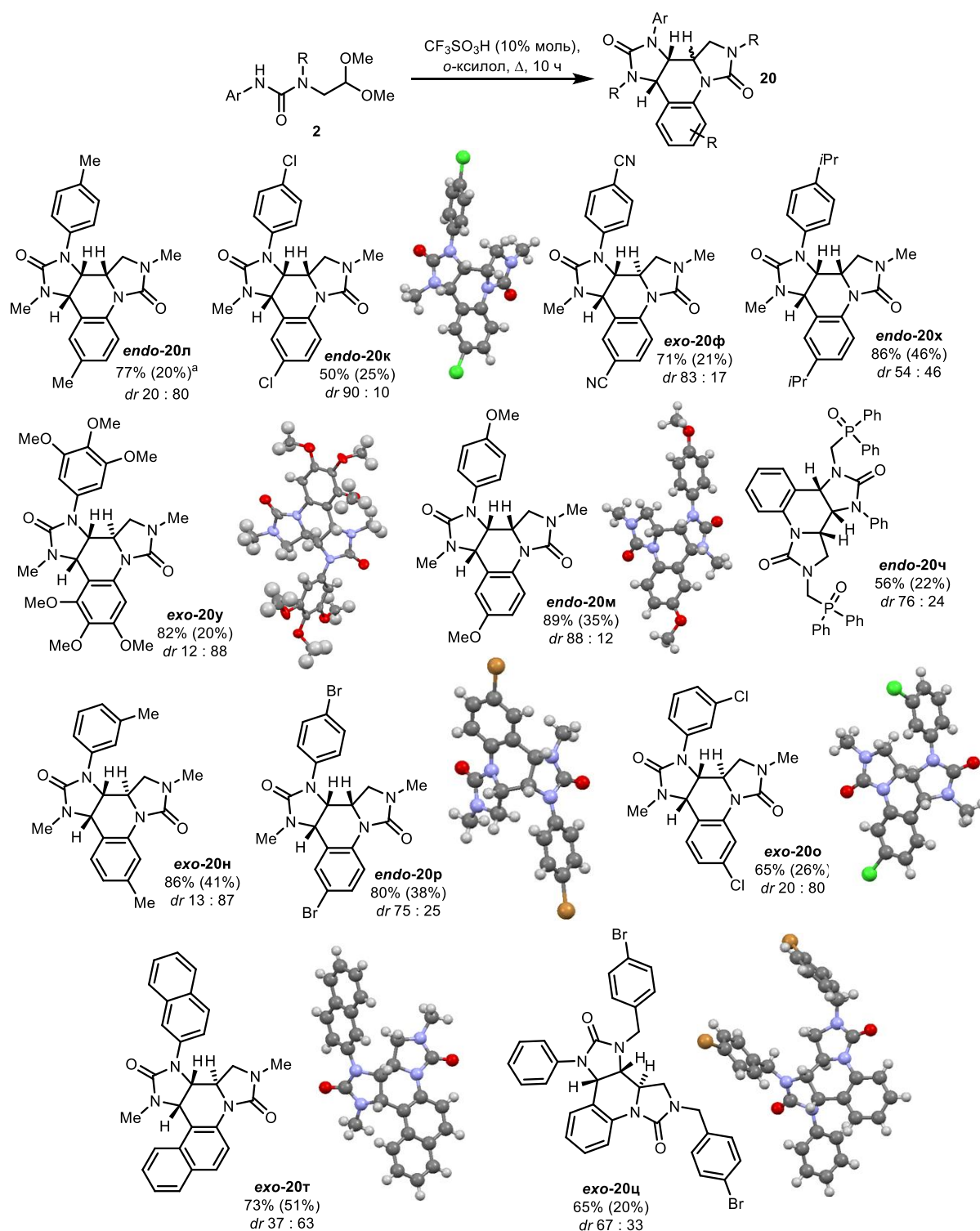
С учетом литературных данных, в качестве катализаторов были выбраны как наиболее распространенные кислоты Льюиса (AlCl₃, BF₃*Et₂O), так и кислоты Бренстеда, в том числе энантиомерно чистые – уксусная, соляная, трифторуксусная, трифторметансульфокислота, (1*S*)-(+)- и (1*R*)-(-)-камфора-10-сульфокислоты (10-(+)-CSA и 10-(-)-CSA, соответственно). Поскольку предварительные эксперименты продемонстрировали необходимость повышенной температуры, реакция проводилась в высококипящих растворителях – толуоле, *о*-ксилоле, а также воде. Реакции, описанные в таблице 1 проводились в аналогичных условиях: мочевины **2з** (2.1 ммоль, 0.5 г), катализатор (10% моль.), растворитель (10 мл), кипячение 10 ч.

Как видно из приведенных данных в таблице, кислоты Льюиса оказались малоэффективными, независимо от используемого растворителя и температуры реакции (таблица 1, № 1,2,7,8), – реакция либо не протекала, либо приводила к целевому соединению с низким выходом. Аналогичные результаты были получены и в случае трифторуксусной кислоты (таблица 1, № 3,4) – при использовании толуола в качестве растворителя основным продуктом являлся имидазолин-2-он **3з**, в воде же реакция не протекала вовсе. Использование камфора-10-сульфокислот также привело преимущественно к соединению **3з**

(таблица 1, № 9-12). Проведение реакции в уксусной или соляной кислоте привело к образованию целевого соединения **20з**, однако его выход оказался невелик (таблица 1, № 13,14). Отметим, однако, что практически во всех случаях (за исключением соляной кислоты) образование диимидазохинолиндиона **20з** происходило диастереоселективно, с преобладанием *эндо*-изомера. Наиболее оптимальным как с точки зрения выхода целевого соединения, так и с точки зрения диастереоселективности оказалось проведение реакции в кипящем *о*-ксилоле в присутствии трифторметансульфокислоты (таблица 1, № 6). Отдельным модельным экспериментом было показано, что к таким же результатам приводит использование в качестве исходного соединения не мочевины **2з**, а продукта её внутримолекулярной циклизации – имидазолин-2-она **3з**, что подтверждает его образование в ходе реакции в качестве интермедиата.

Выявив наиболее оптимальные условия реакции, мы приступили к расширению круга вовлекаемых в неё *N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевин (схема 2.25) [90]. Мочевины, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном фрагменте, вступали в реакцию с образованием целевых соединений **20** с выходами 50-89% (согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии). Примечательно, что как соединение **exo-20ф**, содержащее электроноакцепторную цианогруппу, так и соединение **exo-20у**, содержащее три электронодонорных метоксигруппы, были получены с близкими выходами (71-82%) и, в целом, природа заместителя довольно слабо влияла на протекание реакции. Наличие сравнительно объемного *изо*-пропильного заместителя в *пара*-положении фенильного фрагмента также не препятствовало образованию целевого соединения **endo-20х**, выход которого составил 86%. С несколько меньшим выходом (50-65%) были получены соединения **endo-20к** и **endo-20о**, имеющие в своем составе *п*- и *м*-хлорфенильный фрагмент, соответственно. Замена метильного заместителя атома азота на метилфосфорильный позволила получить фосфорсодержащий диимидазохинолиндион **endo-20ч** с выходом 56%.

Во всех случаях целевые соединения были получены в виде смеси *exo*- и *endo*-диастереомеров с преобладанием одного из них, диастереомерное соотношение при этом достигало 90 : 10. В большинстве случаев нам удалось выделить преобладающие диастереомеры путем дробной перекристаллизации с выходами 20-46%. Структура выделенных соединений и конфигурация стереоцентров были подтверждены данными двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, NOESY, см. приложение А) либо рентгеноструктурным анализом (соединения **endo-20к** CCDC 2161405, **exo-20у** CCDC 2161406, **endo-20м** CCDC 2161407, **exo-20о** CCDC 2164571, **exo-20г** CCDC 2164573, **exo-20ц** CCDC 2165308, **endo-20р** CCDC 2164572).



^a приведены структуры выделенных в индивидуальном виде диастереомеров, указан суммарный выход диастереомеров и диастереомерное соотношение (*endo* : *exo*) согласно данным ¹H ЯМР, выход индивидуального диастереомера приведен в скобках.

Интересно, что при наличии в исходном имидазолин-2-оне *пара*-замещённых арильных групп преобладающим является *эндо*-диастереомер, независимо от природы заместителя. В тоже время, наличие заместителя в *мета*-положении приводит к полному

обращению диастереоселективности. Она остаётся столь же высокой, но преобладающим в этом случае является уже *exo*-диастереомер. И так же, как и в случае *para*-замещённых соединений, природа заместителя не влияет на диастереоселективность – наличие как электронодонорной метоксильной группы, так и дезактивирующих ароматическое ядро галогенов приводит к одному и тому же стереохимическому результату. Исключением из этого ряда является соединение **endo-20л**, содержащее *n*-метилфенильный заместитель, в случае которого преобладающим являлся *exo*-диастереомер. Причины столь необычно высокой диастереоселективности реакции на настоящий момент не вполне ясны и являются предметом дальнейших исследований.

В качестве примера на рисунке 2.13 приведен спектр ЯМР ^1H соединения **exo-20з**. В спектре присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде двух синглетов (2.59 м.д., 2.78 м.д.), метиленовые магнитно-неэквивалентные протоны имидазолидинона наблюдаются в спектре в виде двух мультиплетов в области 2.84-2.88 м.д. и 2.96-3.00 м.д. В спектре присутствуют сигналы метиновых протонов 4,6,5 в виде мультиплета, дублета и дублетадублетов соответственно (3.95-4.02 м.д., 4.61 м.д. $J = 6.8$ Гц, 4.78 м.д. $J = 9.7$ Гц, $J = 6.9$ Гц). Сигналы протонов фениленового фрагмента наблюдаются в спектре в виде двух триплетов и двух дублетов (7.08 м.д., $J = 7.4$ Гц; 7.17 м.д., $J = 7.3$ Гц; 7.48 м.д., $J = 7.6$ Гц; д, 8.32 м.д., $J = 8.4$ Гц). Сигналы протонов фенильного фрагмента наблюдаются в спектре в виде дублета с химическим сдвигом 7.60 ($J = 7.9$ Гц) и мультиплета в области 7.34-7.41 м.д.

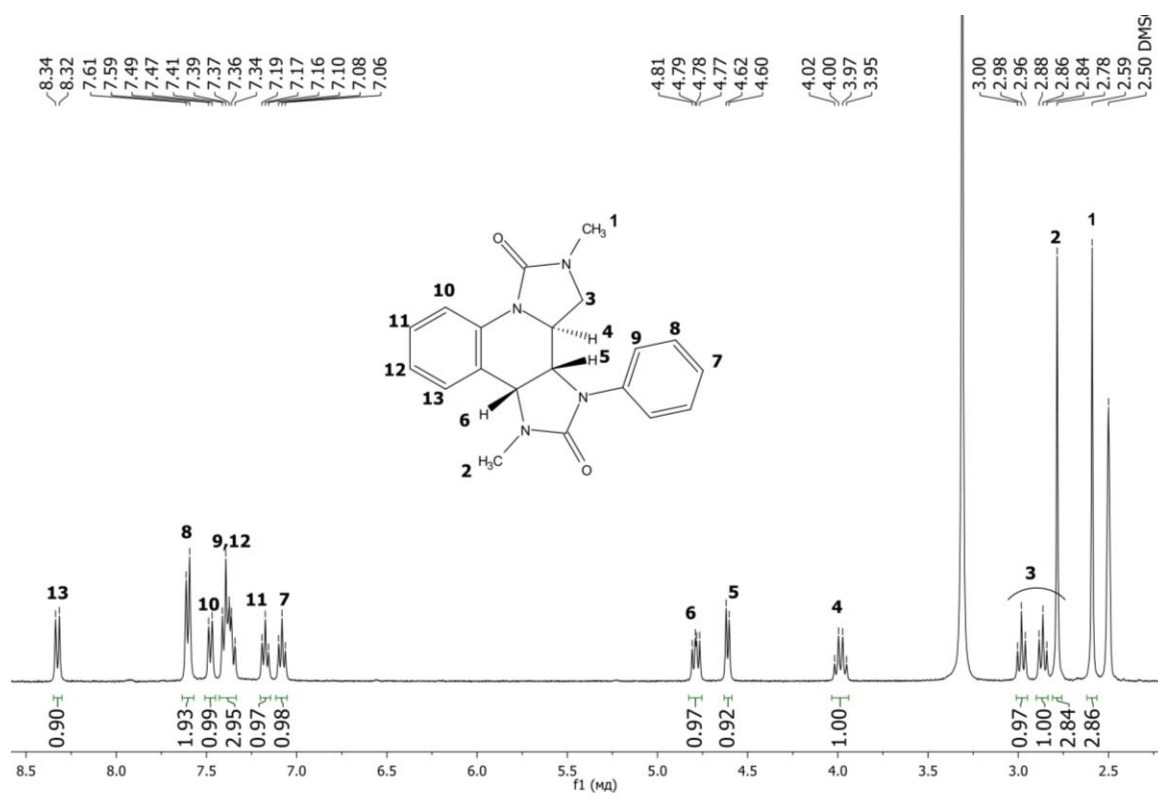


Рисунок 2.13 Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) соединения **exo-20з**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **exo-20з** (рисунок 2.14) наблюдаются сигналы атома углерода двух метильных группы (29.26 м.д., 30.39 м.д.), метиленового атомов углерода (48.09 м.д.) и углеродов трёх метиновых групп (51.05 м.д., 54.49 м.д., 55.06 м.д.), атомы углеродов фениленового и фенильного фрагментов (117.07 м.д., 119.05 м.д., 121.29 м.д., 122.73 м.д., 124.57 м.д., 128.87 м.д., 128.98 м.д., 131.49 м.д., 136.92 м.д., 138.50 м.д.). В спектре присутствуют сигналы двух атомов углерода карбонильных группы (156.12 м.д., 157.16 м.д.).

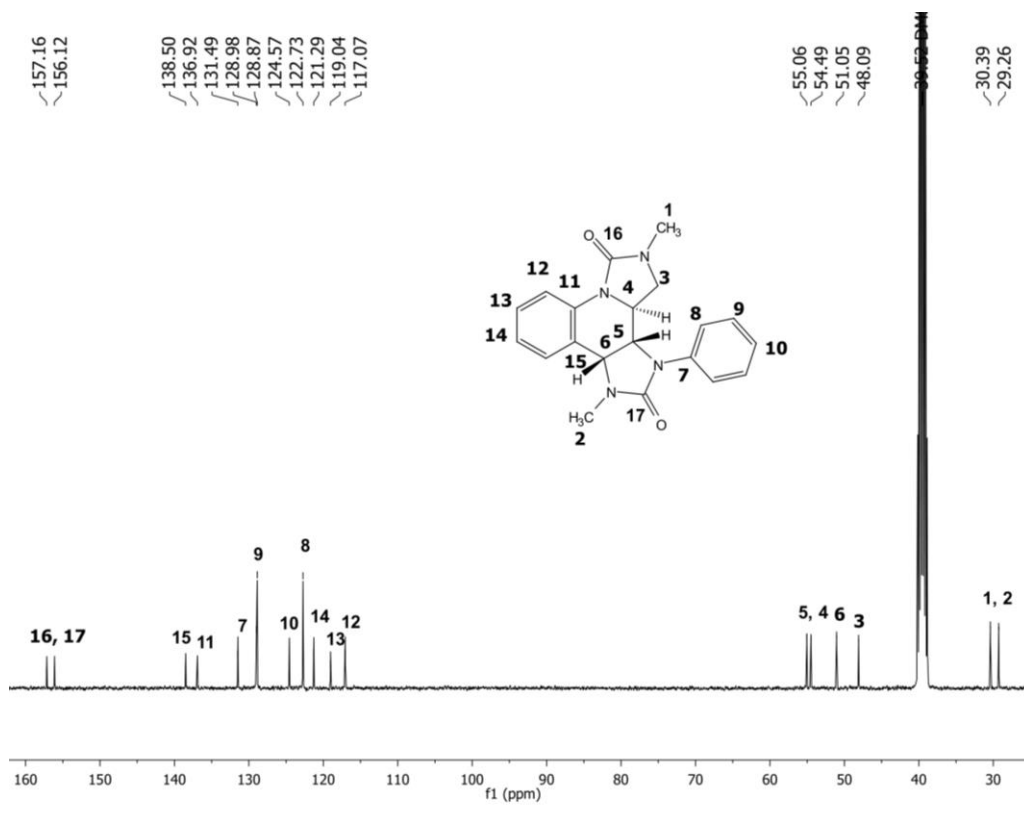


Рисунок 2.14 Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6) соединения **exo-20з**

Надо отметить, что обнаруженная нами реакция может приводить к двум региоизомерным диимидазохинолиндионам **20з** и **20з'**, каждый из которых может существовать в виде четырех диастереомеров (рисунок 2.15, А). Тем не менее, как уже говорилось, наблюдалось образование исключительно региоизомера **20з** в виде смеси *экзо*- и *эндо*-диастереомеров с преобладанием последнего. Структура обоих диастереомеров была подтверждена данными двумерной ЯМР-спектроскопии. Кроме того, структура соединения **exo-20з**, так же, как и структура имидазолин-2-она **3з** и побочного продукта **21**, была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 2.15, Б).

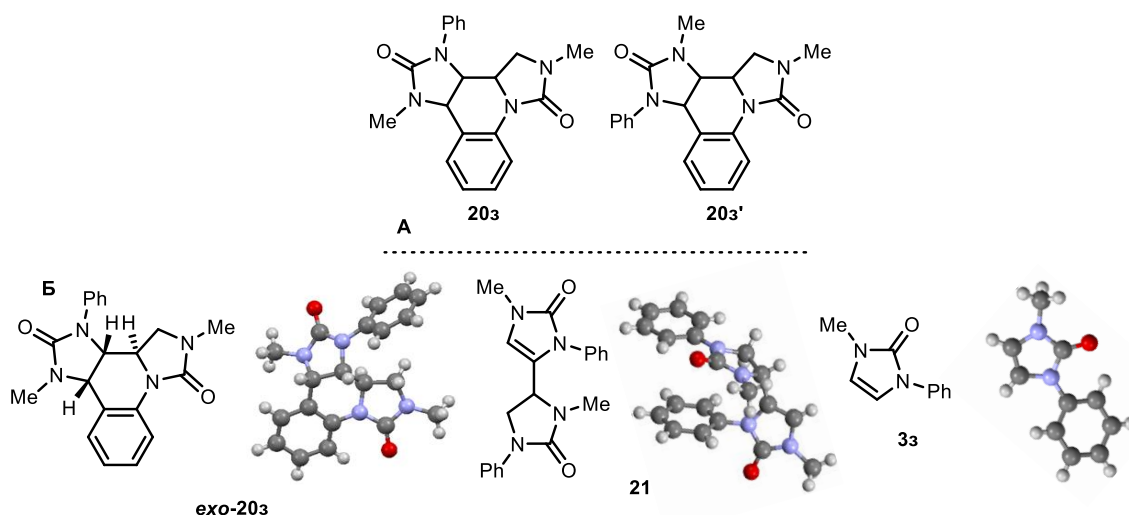
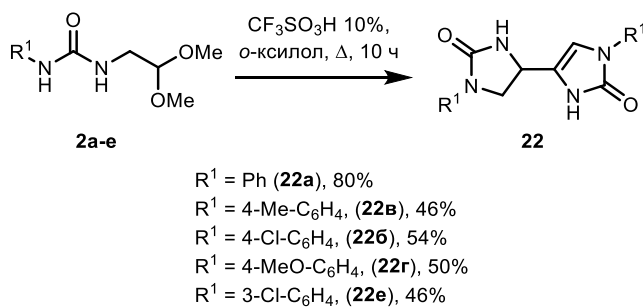


Рисунок 2.15 А) Возможные региоизомеры соединения **20z**; Б) Структура соединений **3z**, **exo-20z** и **21** согласно данным метода РСА

В ходе варьирования структуры исходных мочевин нами было установлено, что замена метильного заместителя на водород приводит к производным бис(имидазолин-2-она) **22** (схема 2.26). Наличие как электронодонорных заместителей, так и дезактивирующих ароматическое ядро галогенов практически не влияло на выход целевых соединений. Реакция протекала с весьма высокой степенью региоселективности, приводя к образованию единственного региоизомера.

Схема 2.26



Отметим, что до настоящего момента получение таких соединений было ограничено радикальной реакцией ксантогенатов на основе имидазолидин-2-она с Вос-защищенными имидазол-2-онами [91], восстановительным сочетанием производных гидантоина с диарилкетонами [92] и Pd-катализируемым диаминированием окта-1,7-диена ди-*трет*-бутилдиазиридином [93]. Таким образом, в результате реализации этого этапа исследований нами был разработан эффективный и региоселективный подход к синтезу малоизученного и труднодоступного класса бициклических мочевин.

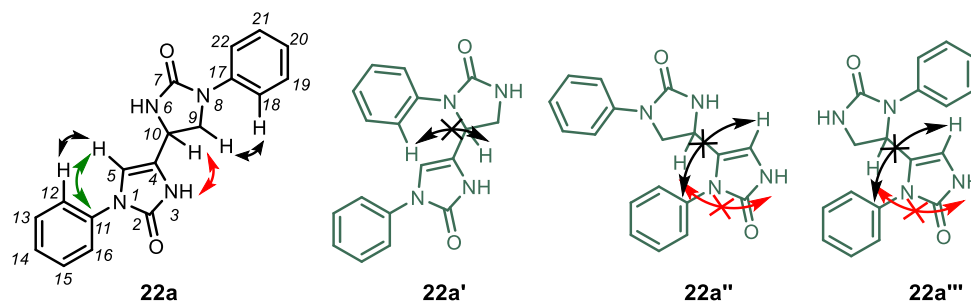


Рисунок 2.16 Возможные региоизомеры соединения **22a**

Обнаруженная нами реакция может приводить к четырём региоизомерным производным бис(имидазолин-2-она) (рисунок 2.16), поэтому ключевым моментом было определение правильного положения замещения для обоих имидазолиновых колец. С этой целью нами была зарегистрирована серия двумерных ЯМР-спектров. В спектре ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС (рисунки 2.17, 2.18) присутствует кросс-пик между протоном H^5 ненасыщенного имидазолинового кольца (7.036 м.д., м) и атомом углерода C^{11} фенильного кольца (137.2 м.д.). В спектре ^1H - ^{15}N НМВС наблюдается кросс-пик между протоном H^{10} метиновой группы (4.708 м.д., дд, $J = 7.8$ Гц, $J = 8.6$ Гц) и атомом азота N^3 (128.8 м.д.). Для региоизомеров **22a''** и **22a'''** такие взаимодействия невозможны, поэтому эти региоизомеры были исключены. Кроме того, спектр NOESY указывает на наличие ядерного эффекта Оверхаузера между протонами H^5 и $\text{H}^{12/16}$ ароматического кольца (7.690 м.д., д, $J = 7.7$ Гц), что также подтверждает образование изомера **22a** или **22a'**. Выбор между этими региоизомерами был сделан на основе данных NOESY (рисунок 2.18). Наличие ядерного эффекта Оверхаузера между протоном H^9 метиленовой группы (4.092 м.д., дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 9.4$ Гц, *транс* по отношению к H^{10}) и протонами $\text{H}^{18/22}$ фенильного фрагмента (7.577 м.д., д, $J = 7.3$ Гц) указывает на их непосредственную близость. В то же время, ядерного эффекта Оверхаузера между протонами H^{10} и протонами $\text{H}^{18/22}$ не наблюдалось. На основании этих данных, полученному соединению была приписана структура **22a**.

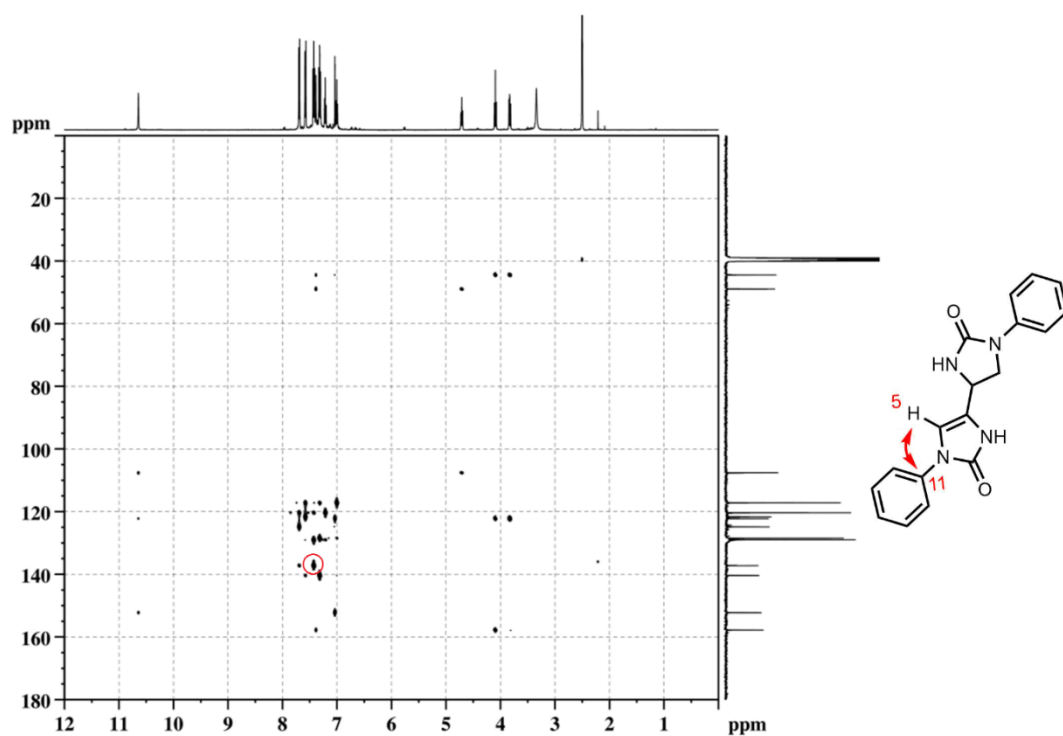


Рисунок 2.17 Спектр ^1H - ^{13}C HMBC (600 МГц, ДМСО- d_6) соединения 22а

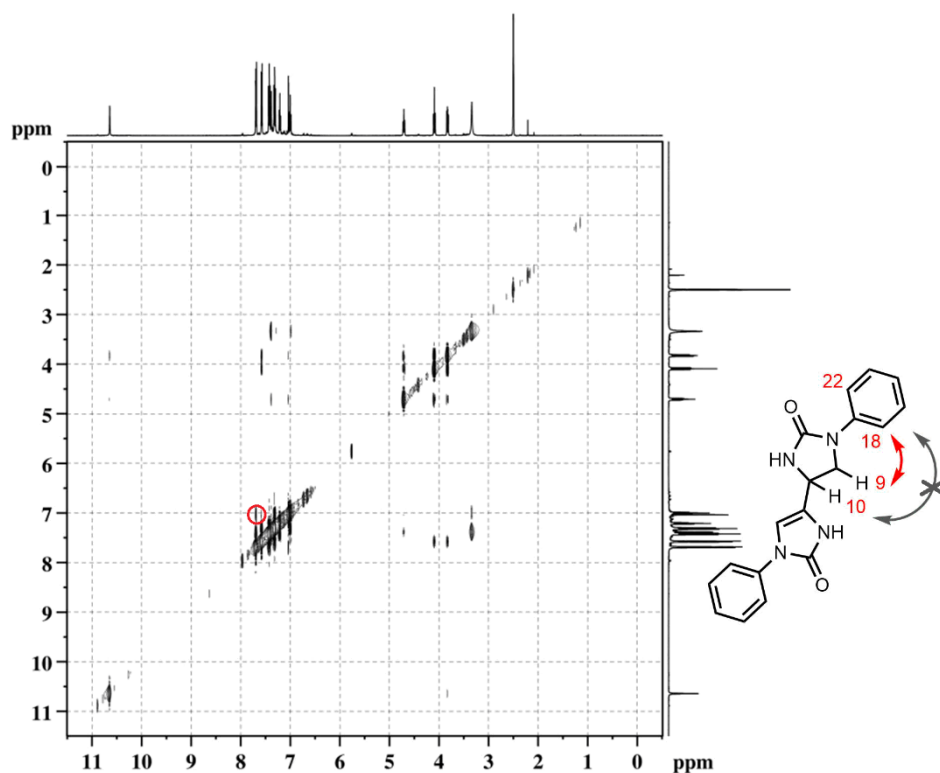
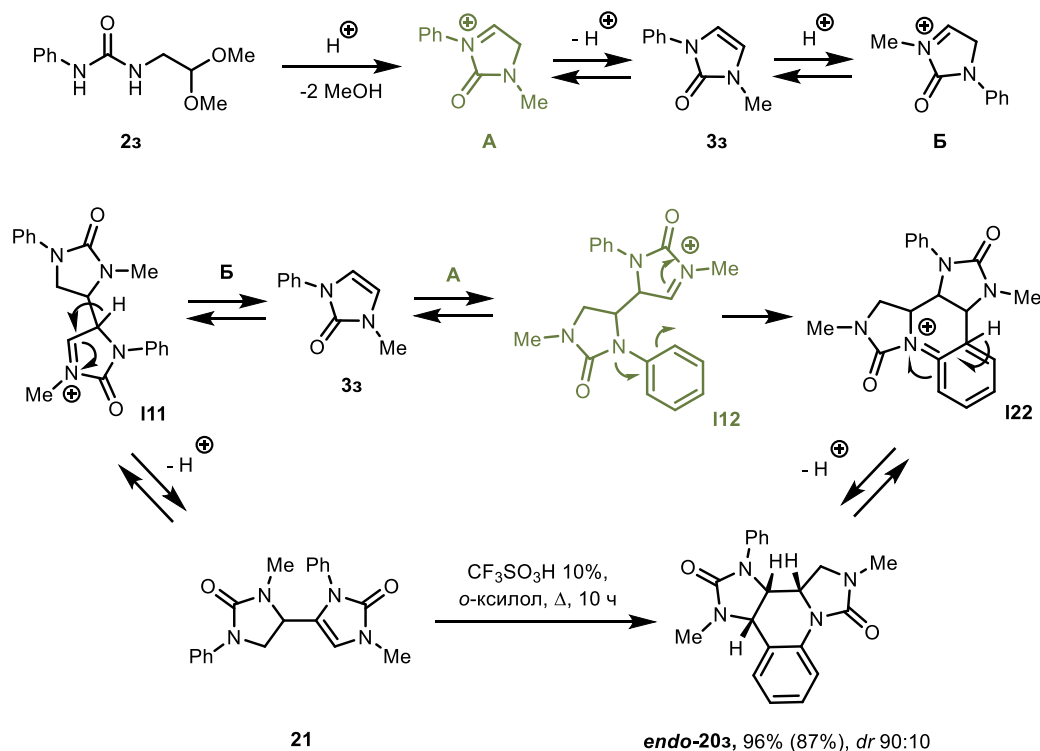


Рисунок 2.18 Спектр NOESY (600 МГц, ДМСО- d_6) соединения 22а

Предполагаемый механизм образования октагидродиимидазохинолинов **20** включает в себя первоначальную внутримолекулярную циклизацию исходной мочевины **3з**, которая подробно рассматривалась ранее (схема 2.6). Следующей стадией реакции является взаимодействие катионов иминия **А** и **Б** с имидазолин-2-оном **3з**, приводящее к

интермедиатам **I12** и **I11**, соответственно. Депротонирование интермедиата **I11** приводит к соединению **21**. Интермедиат **I12** может подвергаться внутримолекулярной реакции Фриделя–Крафтса, в результате которой через интермедиат **I22** образуется конечный продукт **endo-20з**. Первоначально предполагалось, что образование 4,4'-бис(имидазол-2-она) **21** является побочным направлением реакции. Для того, чтобы проверить это предположение, мы провели дополнительную реакцию 4,4'-бис(имидазол-2-она) **21** в тех же условиях, а именно кипячение в о-ксилоле в присутствии 10% $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ в качестве катализатора. К нашему большому удивлению, эта реакция также привела к образованию диимидазохинолина **20з** с отличным выходом и диастереомерным соотношением 90 : 10 (схема 2.27). Этот экспериментальный факт свидетельствует об обратимости образования интермедиатов **I11** и **I12**.

Схема 2.27



Ключевой стадией предполагаемого механизма реакции является взаимодействие циклического катиона иминия **A** с имидазолином **3з** (схема 2.24). Фактически, эта стадия представляет собой разновидность хорошо известной реакции Поварова [30] (взаимодействие *N*-арилиминов с электроноизбыточными алкенами в присутствии кислоты Льюиса или Бренстеда), при этом имидазолин-2-он выступает в роли алкена, а катион иминия **A** – в роли арилимина. Стоит отметить, что способность имидазолин-2-онов выступать в качестве алкенов в реакции Поварова была продемонстрирована ранее [33], что служит дополнительным подтверждением возможности протекания обсуждаемой реакции по приведенному механизму.

Примечательно, что использование циклических катионов иминия в реакции Поварова ограничено почти исключительно производными *N*-арилпирролина, получаемыми *in situ* из замещенных *N*-(бут-3-ин-1-ил)анилинов в присутствии солей серебра [30], трифлата меди (II) [27,31], или комплексов золота (I) [26,32]. Единственным примером использования других циклических катионов является уже упоминавшаяся димеризация *N*-арилзамещенных оксазол-2-онов под действием эфирата трехфтористого бора, описанная в 2016 г [25].

В современной литературе реакция Поварова часто классифицируется как разновидность реакции аза-Дильса-Альдера, при этом фрагмент иминиевой соли рассматривается как аза-диен, а алкен, соответственно, – как диенофил. Несмотря на то, что механизмы этих двух реакций существенно отличаются, такой подход широко используется для объяснения стереохимии реакции Поварова в рамках принятого для реакции Дильса-Альдера разделения на *exo*- и *endo*-присоединение. Заметим, что высокие значения диастереомерного соотношения для реакции Поварова являются весьма нехарактерными. В подавляющем большинстве случаев для достижения приемлемой стереоселективности требуется использование хиральных катализаторов, подчас весьма сложной структуры [33]. В тоже время, в нашем случае процесс отличался достаточно высокой диастереоселективностью и региоселективностью.

Для объяснения этой не вполне типичной для реакции Поварова селективности нами были проведены дополнительные квантово-химические расчеты (MPWB1K/6-31++G(d,p), Gaussian16). На рисунке 2.20 представлены полученные значения энергий и переходные состояния для некоторых возможных региоизомерных и диастереомерных интермедиатов. Согласно полученным данным, свободная энергия Гиббса катиона иминия **Б** на 0.55 ккал/моль ниже, чем энергия катиона иминия **А**. Кроме того, переходное состояние **RS-TS11**, ведущее к соединениям **21** через промежуточное соединение **RS-I11**, имеет наименьшую энергию Гиббса (рисунок 2.19). Отсюда можно сделать вывод, что 4,4'-би(имидазол-2-он) **21** является продуктом кинетического контроля реакции. Энергия переходных состояний **RS-TS12** и **SS-TS12** на 1 ккал/моль выше, чем энергия переходного состояния **RS-TS11**. Надо отметить, что разница между свободными энергиями переходных состояний **RS-TS12** и **SS-TS12** весьма мала (0.04 ккал/моль) и ею можно пренебречь. При этом интермедиат **RS-I12** наиболее стабилен (относительная энергия Гиббса 3.88 ккал/моль) и его образование термодинамически предпочтительно. Во всех случаях энергетический барьер внутримолекулярного замещения почти в два раза ниже, чем энергетический барьер образования интермедиатов **SS-TS12** и **RS-TS12** (10.29-11.93 ккал/моль по сравнению с

18.90-18.94 ккал/моль). Таким образом, согласно теоретическим данным, регио- и диастереомерный состав конечных продуктов определяется первой стадией реакции.

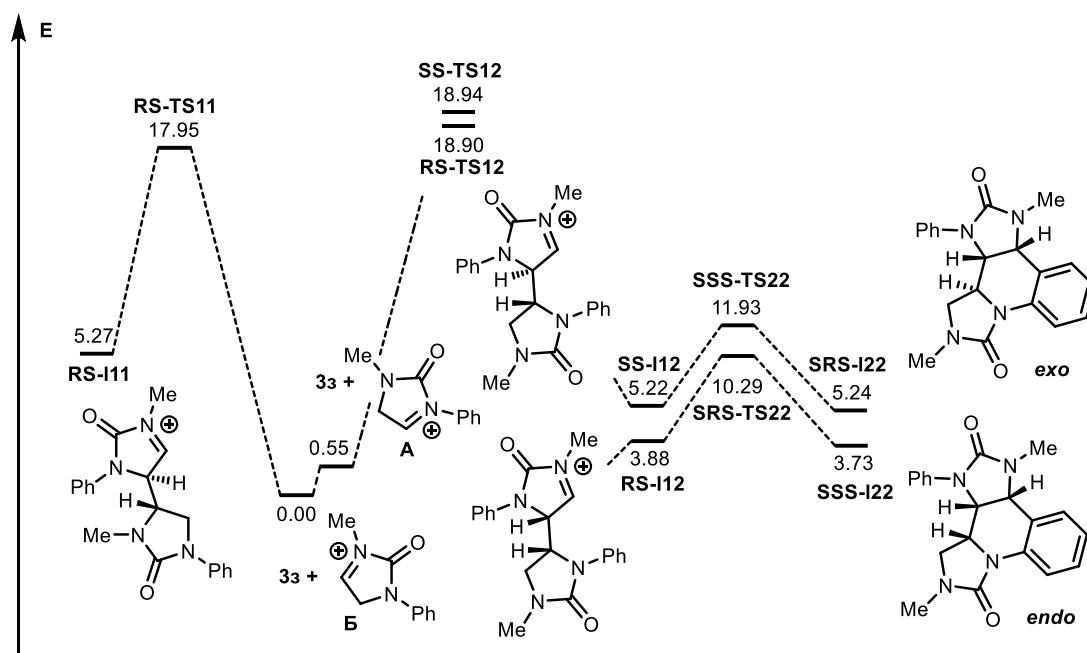


Рисунок 2.19 Энергетический профиль реакции (в ккал/моль) имидазолин-2-онов, согласно данным квантово-химических расчетов (MPWB1K/6-31G(d,p)).

В целом представленные данные позволяют предположить, что при термодинамическом контроле реакции наиболее предпочтительным продуктом является соединение *endo-20з*, менее предпочтительным –соединение *exo-20з*, соединение же **21** является продуктом кинетического контроля реакции. Полученные результаты расчётов хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Таким образом, в результате реализации этого этапа исследований нами был разработан диа- и региоселективный подход к синтезу ранее неизвестного класса тетрациклических производных мочевины – диимидазохинолиндионов, основанный на последовательной внутримолекулярной циклизации и последующей реакции Поварова *N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевин в присутствии трифторметансульфокислоты. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. Предлагаемый подход отличается доступностью исходных реагентов, не требует использования сложных хиральных катализаторов и позволяет получать целевые диимидазохинолиндионы и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-оны в одну стадию из ациклических предшественников.

2.4 Изучение цитотоксичности некоторых полученных соединений

Злокачественные новообразования занимают второе место среди причин смерти во всем мире, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Первым этапом оценки противоопухолевых свойств соединений является изучение их цитотоксичности. Получив большую библиотеку соединений, мы протестировали их цитотоксичность в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека в концентрациях 1–100 мкМ. Исследования цитотоксичности синтезированных соединений проведены сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Оценку цитотоксического действия проводили путём подсчёта жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы CytellCellImaging (GE HelthcareLifeScience, Швеция), используя приложение CellViabilityBioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции. Индекс селективности (SI) рассчитывали как соотношение значения IC_{50} для нормальных клеток и значения IC_{50} для раковых клеток.

Цитотоксичность некоторых 4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пирин-3-ил)-1-арил-имидазолидин-2-онов **6**, 1,5-диметил-4-(2-оксо-1-имидазолидин-4-ил)-2-арил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-онов **7** и фосфорилимидазолидин-2-онов **8-9** в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека представлена в таблице 3. Как видно из этих данных, большинство полученных соединений практически не проявляли цитотоксичности как в отношении нормальных, так и в отношении раковых клеток. 4-Фосфорилимидазолидин-2-оны (таблица 3, №10-13), оказались более активны, чем производные имидазолидин-2-она **4** и **6-7**, содержащие в своём составе гетероциклический фрагмент. Из моноциклических мочевинок цитотоксичностью, сравнимой с препаратом сравнения 5-фторурацилом, в отношении опухолевой клеточной линии M-Hela обладает соединение **86** (таблица 3, №12), содержащее дифенилфосфорильный заместитель.

Таблица 3. Цитотоксическое действие некоторых 4-замещённых имидазолидин-2-онов 6-9 к нормальным и опухолевым клеточным линиям человека.

№	Соединение	Клеточные линии				
		M-Hela		HuTu80		Chang liver
		IC_{50} (μM)	SI	IC_{50} (μM)	SI	
1	6б	>100	>1.0	>100	>1.0	>100
2	6в	>100	>1.0	>100	>1.0	>100
3	6г	>100	>1.0	>100	>1.0	>100
4	7в	>100	>1.0	>100	>1.0	>100
5	7г	>100	>1.0	>100	>1.0	>100

№	Соединение	Клеточные линии				
		M-HeLa		HuTu80		Chang liver
		IC ₅₀ (μM)	SI	IC ₅₀ (μM)	SI	
6	7и	98.7 ± 8.7	>1.0	>100	>1.0	>100
7	7к	90.7 ± 7.8	>1.1	>100	>1.0	>100
8	7л	94.7 ± 8.8	>1.0	>100	-	85.8 ± 6.9
9	7м	97.0 ± 8.6	>1.0	>100	>1.0	>100
10	8б	57.3±4.3	>1.7	91.7±7.2	>1.0	>100
11	8г	83.2±6.4	1.2	76.2±6.1	1.3	100±8.8
12	9а	58.3±4.5	1.7	68.3±5.3	1.4	98.0±7.7
13	9б	52.2±4.0	1.2	63.9±5.1	1.0	64.2±4.9
14	Тамоксифен	28.0±2.5	1.6	-		46.2±3.5
15	5-Фторурацил	75.6±6.1	0.8	65.2±5.5	0.9	62.0±4.8

Было проведено три независимых эксперимента; (-) - отсутствие селективности; M-HeLa - рак шейки матки человека; HuTu80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки; Chang Liver - клетки печени человека; WI38 – нормальные клетки лёгочной ткани.

Цитотоксичность 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-онов **13**, **15** и (имидазол-2-ил)гетероарилсульфидов **17** представлена в таблице 4. Как видно из этих данных, соединения **13**, **15** и **17** проявили цитотоксичность, от низкой до умеренной, в отношении клеточных линий M-HeLa и HuTu80 в изученном диапазоне концентраций. Обращает на себя внимание выраженное влияние арильного заместителя на цитотоксичность соединений **13**. Так, наибольшую цитотоксичность в отношении клеток линии M-HeLa проявило соединение **13с** (таблица 4, № 7), имеющее в *n*-положении фенильного цикла атом йода. Замена йода на хлор приводит к тому, что соединение **13к** становится неактивным по отношению к этой клеточной линии, сохраняя в тоже время цитотоксичность по отношению к линии HuTu80 на уровне соединения **13с**. Любопытно, что при этом также заметно снижается цитотоксичность в отношении нормальных клеток WI38. В несколько меньшей степени тот же эффект выражен при замене йода на фтор (соединение **13и**) и метоксильную группу (соединение **13м**). В тоже время, введение в ароматический цикл метильной группы существенно снижает цитотоксичность соединения **13л** в отношении обеих опухолевых клеточных линий, а замена арильного фрагмента на тиенильный (соединение **13п**) приводит к полному её отсутствию. Суммируя, можно признать соединения **13с** и **13н** наиболее перспективными. Цитотоксичность обоих соединений в отношении раковых линий M-HeLa и HuTu 80 превышает цитотоксичность препарата сравнения 5-фторурацила. В тоже время, цитотоксичность в отношении нормальных клеток WI38 у этих соединений заметно ниже. Среди бис(гетероарил)сульфидов **17** заметно выделяется соединение **17а** (таблица 4, №14), содержащее фрагмент 2-нафтола. Цитотоксичность соединения **17а** по отношению к линии

раковых клеток HuTu80 в десять раз превышала цитотоксичность в отношении нормальных клеток (SI= 10.3). Также, это соединение является лидером по отношению к линии раковых клеток M-Hela (SI = 2.8).

Таблица 4. Цитотоксическое действие некоторых полученных 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-онов и (имидазол-2-ил)гетероарилсульфидов 13,15 и 17 к нормальным и опухолевым клеточным линиям человека.

№	Соединение	Клеточные линии				
		M-Hela		HuTu80		WI38
		IC ₅₀ (μM)	SI	IC ₅₀ (μM)	SI	
1	13з	63.6±5.1	>1.6	56.6±4.4	>1.0	>100
2	13и	88.3±6.8	1.0	>100	-	84.9±6.7
3	13к	>100	-	54.4±4.3	>1.0	197±15.6
4	13л	93.0±7.3	0.9	>100	>1.0	84.9±6.7
5	13м	93.0±7.4	0.9	60.0±4.7	>1.0	90.7±7.1
6	13н	36.6±2.0	2.2	52.2±3.5	1.6	81.1±5.7
7	13с	40.0±3.2	1.8	55.0±4.3	>1.0	73.6±5.8
8	13п	>100	-	>100	-	>100
9	15и	74.1±5.3	1.5	79.7±5.6	1.4	107.9±9.5
10	15к	56.3±3.9	1.4	41.2±2.9	1.9	81.6±5.8
11	15н	57.9±4.2	1.7	73.3±5.2	1.3	98.4±6.7
12	15п	66.8±4.7	1.5	79.8±5.7	1.3	102.1±9
13	15р	48.7±3.4	1.9	37.5±2.6	2.4	90.3±6.3
14	17а	37.8±2.5	2.8	10.3±0.9	10.3	106.3±8.5
15	17б	65.0±4.4	1.6	68.4±4.6	1.5	105.8±9.4
16	17л	91.6±6.4	1.3	88.0±6.2	1.4	120.7±11
17	Тамоксифен	28.0±2.5	1.6	-		46.2±3.5
18	5-Фторурацил	75.6±6.1	0.8	65.2±5.5	0.9	62.0±4.8

Было проведено три независимых эксперимента; (-) - отсутствие селективности; M-HeLa - рак шейки матки человека; HuTu80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки; Chang Liver - клетки печени человека; WI38 – нормальные клетки лёгочной ткани.

Данные по цитотоксичности диимидазохинолиндионов **20** и 4,4'-бис(имидазол-2-она) **21** представлены в таблице 5. Как видно из представленных в таблице 5 данных, большинство полученных соединений не обладает цитотоксичностью в отношении линий раковых клеток M-Hela и HuTu80 в изученном диапазоне концентраций. Наибольшую цитотоксичность в отношении линии клеток HuTu80 проявило соединение **endo-20ч** (таблица 5, № 6). Весьма близкой является и активность диимидазохинолиндиона **endo-20м** (Таблица 5, № 3). Активность этих соединений близка к активности препарата сравнения 5-фторурацила. 4-(2-Оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-оны **21** оказались не

цитотоксичны, как в отношении раковых клеточных линий, так и в отношении нормальной клеточной линии Chang Liver.

Таблица 5. Цитотоксическое действие некоторых полученных диимидазохинолиндионов 20 и бис(имидазолин-2-онов) 22 к нормальным и опухолевым клеточным линиям человека.

№	Соединение	Клеточные линии				
		M-HeLa		HuTu80		Chang liver
		IC ₅₀ (μM)	SI	IC ₅₀ (μM)	SI	
1	<i>exo</i> -20з	70.6±6.2	>1.0	>100	>1.0	80.0±7.7
2	<i>endo</i> -20л	71.0±6.1	>1.1	70.0±6.6	>1.0	>100
3	<i>endo</i> -20м	70.3±5.9	>1.0	>100	-	72.0±6.3
4	<i>exo</i> -20н	>100	>1.0	59.3±4.9	>1.0	>100
5	<i>exo</i> -20ф	72.7±6.4	>1.0	>100	>1.0	>100
6	<i>endo</i> -20ч	66.2±5.3	>1.0	54.8±4.7	>1.0	>100
7	21а	>100	>1.0	70.0±6.8	>1.0	>100
8	21б	67.1±5.6	>1.0	>100	>1.0	>100
9	21в	72.1±6.2	>1.0	>100	>1.0	>100
10	21г	>100	>1.0	72.0±6.4	>1.0	>100
11	Тамоксифен	28.0±2.5	1.6	-	-	46.2±3.5
12	5-Фторурацил	75.6±6.1	0.8	65.2±5.5	0.9	62.0±4.8
13	Арглабин	41.6±3.2	0.6	22.7±1.8	1.1	26.3±2.1

Было проведено три независимых эксперимента; (-) - отсутствие селективности; M-HeLa - рак шейки матки человека; HuTu80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки; Chang Liver - клетки печени человека; WI38 – нормальные клетки лёгочной ткани.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что ранее неизвестные 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-оны **13** и **15**, (имидазол-2-ил)гетероарилсульфиды **17** (таблица 4) в целом оказались более активными по сравнению с производными имидазолидин-2-она, имеющими в своём составе гетероциклический (соединения **4**, **6-7**) или фосфорорганический (соединения **8-9**) заместитель, а также активнее чем диимидазохинолиндионы **20**, при этом являясь нетоксичными, либо малотоксичными, в отношении нормальной клеточной линии.

Наиболее перспективным с точки зрения дальнейшего изучения является хлорид 2-((2-гидроксинафтален-1-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия **17а**, цитотоксичность которого в отношении раковых линий M-HeLa и HuTu80 превышает цитотоксичность препарата сравнения 5-фторурацила, хотя и не достигает цитотоксичности Тамоксифена (SI = 10.3). В тоже время, цитотоксичность в отношении нормальных клеток WI38 у этого соединения

заметно ниже. Отметим, что ранее неизвестные полициклические мочевины – диимидазохинолиндионы **20** – в целом оказались более активными по сравнению с их моноциклическими аналогами **6** и **7** в отношении раковых клеточных линий, при этом являясь нетоксичными, либо малотоксичными, в отношении нормальной клеточной линии. Полученные данные свидетельствуют, что усложнение структуры циклических мочевины (введение в структуру дополнительных циклов и асимметрических центров) способствует увеличению их цитотоксичности в отношении опухолевых клеточных линий, а также повышает селективность их действия. Таким образом, полученные структуры представляют интерес с точки зрения создания противораковых препаратов, обладающих малыми побочными эффектами.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.

3.1. Физико-химические методы исследования

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-600, Bruker Avance-500 и Bruker Avance-400 с рабочими частотами 600 МГц, 500 МГц, и 400 МГц, соответственно, относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей или ядер углерода дейтерорастворителя (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMSO-}d_6$). Спектры ЯМР ^{31}P записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (161.9 МГц) с использованием 85% водного раствора H_3PO_4 в качестве внешнего стандарта. ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr. Масс-спектры ионизации электрораспылением образца (ESI) записаны на приборе AmzonX (Bruker Daltonik GmbH). Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе фирмы Carlo Erba марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера. Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **3з**, **7л**, **7м**, **9ж**, **10ж**, **12а**, **13з**, **19б**, **endo-20к**, **exo-20у**, **endo-20м**, **exo-20о**, **exo-20т**, **exo-20ц**, **endo-20р**, **21** выполнено на автоматическом трёхкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой I μ S DIAMOND ($\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$), ω/φ -сканирование с шагом 0.5° . Координаты атомов, геометрические параметры структур депонированы в Кембриджской кристаллоструктурной базе данных (регистрационные номера **3з** CCDC 2164569, **7л** CCDC 2068964, **7м** CCDC 2068965, **9ж** CCDC 2340006, **10ж** CCDC 2340007, **12а** CCDC 2304069, **13з** CCDC 2253118, **19б** CCDC 2304068, **endo-20к** CCDC 2161405, **exo-20у** CCDC 2161406, **endo-20м** CCDC 2161407, **exo-20о** CCDC 2164571, **exo-20т** CCDC 2164573, **exo-20ц** CCDC 2165308, **endo-20р** CCDC 2164572, **21** CCDC 2164570).

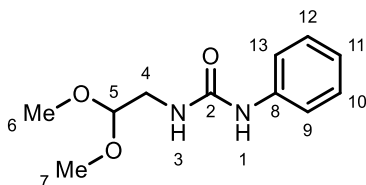
3.2. Используемые вещества и материалы

Растворители очищали и обезвоживали по известным методикам [94]. В работе использовались следующие реактивы промышленного производства: 2,2-диметоксиэтан-1-амин, 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амин, фенилизоцианат, фенилтиоцианат, 4-хлорфенилизоцианат, *n*-толилизотиоцианат, *n*-толилтиоцианат, 4-метоксифенилизоцианат, *m*-толилизотиоцианат, 3-хлорфенилизоцианат, 4-фторфенилизоцианат, 4-фторфенилтиоцианат, метил 3-изоцианатотиофен-2-карбоксилат, 4-броманилин, 4-йоданилин, 2-нафтиламин, 3,4,5-триметоксианилин, 4-цианоанилин, *N,N'*-карбонилдимидазол, 4-бромбензальдегид, 4-хлорбензальдегид, тиофен-2-карбальдегид, борогидрид натрия, параформ, трифторуксусная

кислота, соляная кислота, уксусная кислота, ди-*n*-толилфосфинистая кислота, дигексилфосфинистая кислота, дифенилхлорфосфин, тиомочевина, этил-3-оксобутаноат, сульфурилхлорид, 2,6-дитретбутил-4-метилфенол, 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, трифторметансульфоновая кислота, эфират трёхфтористого бора, (+)камфора-10-сульфо кислота, (-)камфора-10-сульфо кислота, хлорид алюминия.

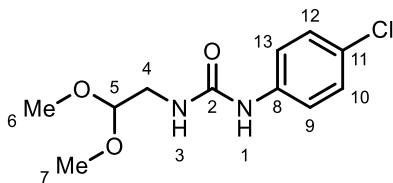
3.3. Экспериментальная часть к главе 2

Общая методика синтеза *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевин 2а-п. К раствору 2,2-диметоксиэтан-1-амин или 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин (11.0 ммоль) в бензоле (10 мл) при охлаждении по каплям добавляли арилизоцианат (11.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре, растворитель удаляли в вакууме (20 мм рт. ст.). Полученное легкоплавкое вещество сушили в вакууме (1 ч, 0.01 мм рт. ст.) до постоянной массы.



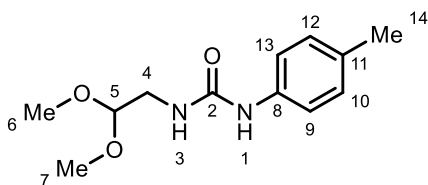
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-фенилмочевина (**2a**)

Выход 2020 мг (82%), белые кристаллы, т.пл. 89-91 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.41-3.45 (м, 2H, H^4), 3.43 (с, 6H, H^6 , H^7), 4.44 (т, 1H, $J = 5.1$ Гц, H^5), 5.79 (т, 1H, NH), 6.97-7.04 (м, 1H, H^{11}), 7.23-7.27 (м, 2H, H^{10} , H^{12}), 7.28-7.32 (м, 2H, H^9 , H^{13}), 7.57 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 41.86 (C^4), 54.54 (C^7 , C^8), 103.58 (C^5), 120.25 (C^9 , C^{13}), 123.19 (C^{11}), 129.04 (C^{10} , C^{12}), 138.92 (C^8), 156.45 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 247.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Данные ЯМР совпадают с литературными данными (лит. т. пл. 86-89 °С) [95].



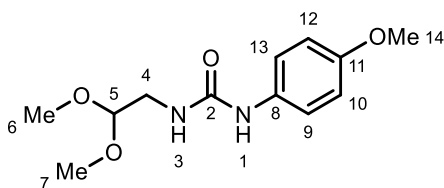
1-(4-Хлорфенил)-3-(2,2-диметоксиэтил)мочевина (**26**).

Выход 2703 мг (95%), белые кристаллы, т.пл. 73-77 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.41 (с, 6H, H^6 , H^7), 3.36-3.45 (м, 2H, H^4), 4.40 (т, 1H, $J = 4.7$ Гц, H^5), 5.68 (уш с, 1H, NH), 7.17-7.25 (м, 4H, ArH), 7.48 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 41.87 (C^4), 54.73 (C^6 , C^7), 103.69 (C^5), 121.24 (C^9 , C^{13}), 128.18 (C^{10} , C^{12}), 128.98 (C^{11}), 137.52 (C^8), 156.12 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 259.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



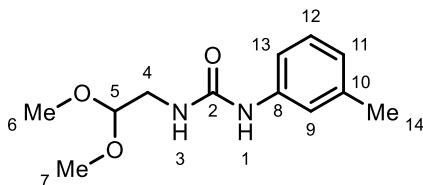
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(*p*-толил)мочевина (**2в**).

Выход 2359 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 69-73 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, H^{14}), 3.38 (с, 6H, H^6 , H^7), 3.34-3.40 (м, 2H, H^5), 4.39 (т, 1H, $J = 5.2$ Гц, H^4), 5.52 (уш с, 1H, NH), 7.06 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H^9 , H^{13}), 7.15 (уш с, 1H, NH), 7.16 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, H^{10} , H^{12}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.27 (C^{14}), 42.41 (C^4), 55.06 (C^6 , C^7), 104.10 (C^5), 121.59 (C^9 , C^{13}), 130.20 (C^{10} , C^{12}), 133.74 (C^{11}), 136.59 (C^8), 157.02 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 261.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Данные ЯМР совпадают с литературными данными [96].



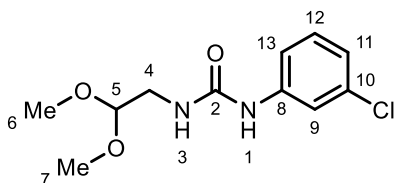
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-метоксифенил)мочевина (**2г**).

Выход 2713 мг (97%), белые кристаллы, т.пл. 68-72 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.39 (с, 6H, H^6 , H^7), 3.32–3.44 (м, 2H, H^4), 3.77 (с, 3H, H^{14}), 4.40 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^5), 5.44 (уш с, 1H, NH), 6.82 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H^9 , H^{13}), 7.08 (уш с, 1H, NH), 7.19 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц, H^{10} , H^{12}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 41.90 (C^4), 54.53 (C^6 , C^7), 55.51 (C^{14}), 103.56 (C^5), 114.45 (C^9 , C^{13}), 123.49 (C^{10} , C^{12}), 131.47 (C^{11}), 156.43 (C^8), 156.83 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 277.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



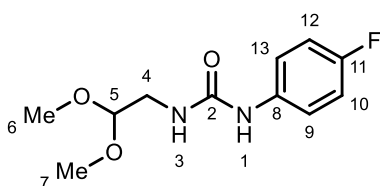
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(*m*-толил)мочевина (**2д**).

Выход 2254 мг (86%), белые кристаллы, т.пл. 72-76 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.27 (с, 3H, H^{14}), 3.40 (с, 6H, H^6 , H^7), 3.35-3.45 (м, 2H, H^4), 4.42 (т, 1H, $J = 5.2$ Гц, H^5), 5.82 (уш с, 1H, NH), 6.84 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц, H^{13}), 7.07–7.18 (м, 3H, H^9 , H^{11} , H^{12}), 7.51 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.39 (C^{14}), 41.84 (C^4), 54.48 (C^6 , C^7), 103.56 (C^5), 117.37 (C^{13}), 120.99 (C^9), 124.02 (C^{11}), 128.84 (C^{12}), 138.83 (C^8), 138.89 (C^{10}), 156.49 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 239.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



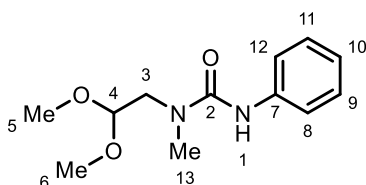
1-(3-Хлорфенил)-3-(2,2-диметоксиэтил)мочевина (**2е**).

Выход 2333 мг (82%), белые кристаллы, т.пл. 60-65 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3.42 (с, 6H, H^6 , H^7), 3.37-3.46 (м, 2H, H^4), 4.41 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, H^5), 5.77 (уш с, 1H, NH), 6.96 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, H^{13}), 7.10–7.19 (м, 2H, H^{10} , H^{12}), 7.39 (с, 1H, H^{11}), 7.65 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 41.86 (C^4), 54.69 (C^6 , C^7), 103.66 (C^5), 117.59 (C^{13}), 119.62 (C^9), 122.84 (C^{11}), 129.92 (C^{12}), 134.56 (C^8), 140.37 (C^{10}), 155.98 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 281.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



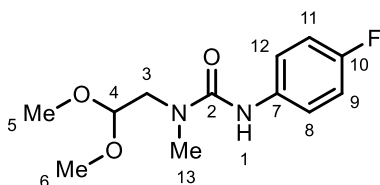
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-фторфенил)мочевина (**2ж**)

Выход 2398 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 71-74 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.40-3.43 (м, 8H, H^4 , H^6 , H^7), 4.41 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, H^5), 5.53 (уш с, 1H, NH), 6.93–6.98 (м, 2H, H^9 , H^{13}), 7.21–7.26 (м, 2H, H^{10} , H^{12}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 41.87 (C^4), 54.68 (C^6 , C^7), 103.65 (C^5), 115.65 (д, $J = 22.4$ Гц, C^{11}), 122.34 (д, $J = 7.9$ Гц, C^{10} , C^{12}), 134.70 (C^9 , C^{13}), 156.35 (C^{11}), 158.11 (C^8), 160.04 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 242.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



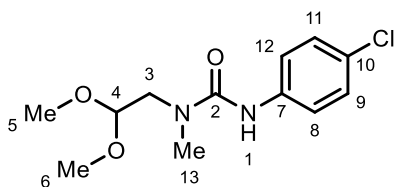
1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-фенилмочевина (**2з**).

Выход 1701 мг (93%), белые кристаллы, т.пл. 65-68 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.06 (с, 3H, H^{14}), 3.46 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.53 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.51 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^4), 6.99-7.04 (м, 1H, H^{10}), 7.26-7.32 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.32- 7.37 (м, 2H, H^9 , H^{11}), 7.61 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.56 (C^{13}), 53.25 (C^3), 55.98 (C^5 , C^6), 104.85 (C^4), 119.90 (C^8 , C^{12}), 122.95 (C^{10}), 129.29 (C^9 , C^{11}), 140.21 (C^7), 157.17 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 261.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Данные ЯМР совпадают с литературными данными (лит. т. пл. 66-68 °С) [7].



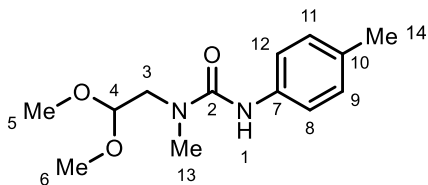
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина (**2и**)

Выход 1528 мг (67%), коричневые кристаллы, т.пл. 123-127 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.03 (с, 3H, H^{13}), 3.44 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.50 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.48 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^4), 6.92-6.97 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.23-7.27 (м, 2H, H^9 , H^{11}), 7.62 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.11 (C^{13}), 52.74 (C^3), 55.51 (C^5 , C^6), 104.34 (C^4), 115.36 (д, $J = 11.0$ Гц, C^9 , C^{11}), 120.79 (C^8), 121.39 (C^{12}), 135.58 (C^7), 156.98 (C^2), 158.60 (д, $J = 241.0$ Гц, C^{10}). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, %: C, 56.24; H, 6.69; N, 10.93. Найдено, %: C, 56.35; H, 6.54; N, 11.05. Масс-спектр ESI, m/z : 295.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



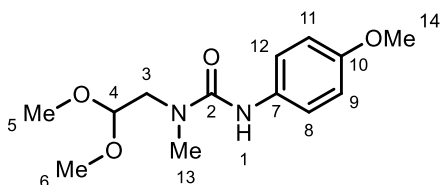
3-(4-Хлорфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метилмочевина (**2к**).

Выход 2730 мг (91%), белые кристаллы, т.пл. 68-72 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.03 (с, 3H, H^{13}), 3.43 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.51 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.48 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^4), 7.20-7.24 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.25-7.30 (м, 2H, H^9 , H^{11}), 7.69 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 35.55 (C^{13}), 52.29 (C^3), 55.04 (C^5 , C^6), 103.81 (C^4), 119.95 (C^8 , C^{12}), 126.72 (C^9 , C^{11}), 128.20 (C^{10}), 137.83 (C^7), 155.97 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 273.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



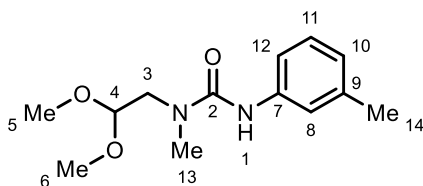
1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-(*n*-толил)мочевина (**2л**).

Выход 2498 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 65-69 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.29 (с, 3H, H^{14}), 3.03 (с, 3H, H^{13}), 3.43 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.50 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.48 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^4), 7.07 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.22 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H^9 , H^{11}), 7.47 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 20.72 (C^{14}), 36.06 (C^{13}), 52.75 (C^3), 55.45 (C^5 , C^6), 104.39 (C^4), 119.55 (C^8 , C^{12}), 129.30 (C^9 , C^{11}), 131.92 (C^{10}), 137.07 (C^7), 156.76 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 273.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



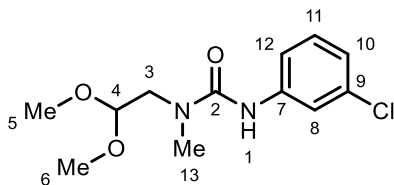
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-метоксифенил)-1-метилмочевина (**2м**).

Выход 2833 мг (96%), белые кристаллы, т.пл. 50-54 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.00 (с, 3H, H^{13}), 3.40 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.47 (с, 6H, H^5 , H^6), 3.75 (с, 3H, H^{14}), 4.46 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^4), 6.80 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.21 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H^9 , H^{11}), 7.36 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.05 (C^{13}), 52.61 (C^3), 55.38 (C^5 , C^6), 55.51 (C^{14}), 104.34 (C^4), 114.08 (C^9 , C^{11}), 121.53 (C^8 , C^{12}), 132.78 (C^7), 155.42 (C^{10}), 157.00 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 268.9 $[\text{M}]^+$, 306.9 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



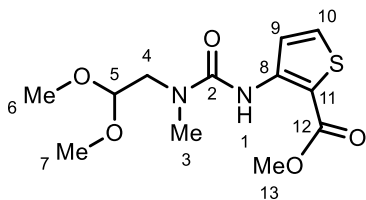
1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-(*m*-толил)мочевина (**2н**).

Выход 2198 мг (79%), белые кристаллы, т.пл. 71-75 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.32 (с, 3H, H^{14}), 3.03 (с, 3H, H^{13}), 3.43 (д, 2H, $J = 4.7$ Гц, H^3), 3.50 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.48 (т, 1H, $J = 4.7$ Гц, H^4), 6.81 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, H^{10}), 7.02–7.11 (м, 1H, H^{11}), 7.12–7.17 (м, 1H, H^8), 7.21 (с, 1H, H^{12}), 7.53 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.50 (C^{14}), 36.05 (C^{13}), 52.76 (C^3), 55.47 (C^5 , C^6), 104.37 (C^4), 116.46 (C^{12}), 120.10 (C^{10}), 123.30 (C^8), 128.60 (C^{11}), 138.60 (C^7), 139.58 (C^9), 156.67 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 253.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(3-Хлорфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метилмочевина (**2о**).

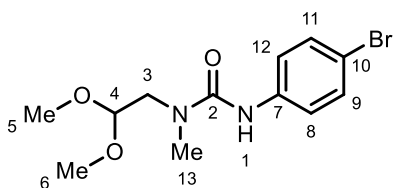
Выход 2393 мг (80%), белые кристаллы, т.пл. 85-89 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.03 (с, 3H, H^{13}), 3.42 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.31 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.48 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, H^4), 6.93–6.98 (м, 1H, H^{10}), 7.14–7.21 (м, 2H, H^{11} , H^{12}), 7.43 (с, 1H, H^8), 7.75 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.09 (C^{13}), 52.82 (C^3), 55.59 (C^5 , C^6), 104.31 (C^4), 117.24 (C^{12}), 119.28 (C^8), 122.36 (C^{10}), 129.73 (C^{11}), 134.42 (C^9), 140.99 (C^7), 156.37 (C^2). Масс-спектр ESI, m/z : 272.0 $[\text{M}]^+$, 295.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Метил 3-(3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)тиофен-2-карбоксилат (**2п**).

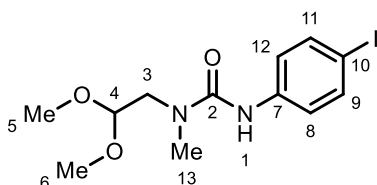
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.02 (с, 3H, H^3), 3.33 (с, 6H, H^6 , H^7), 3.40 (д, 2H, $J = 5.3$ Гц, H^4), 3.82 (с, 3H, H^{13}), 4.51 (т, 1H, $J = 5.3$ Гц, H^5), 7.80 (д, 2H, $J = 5.5$ Гц, H^9), 7.88 (д, 2H, $J = 5.4$ Гц, H^{10}), 9.70 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.37 (C^3), 51.30 (C^{13}), 52.92 (C^6 , C^7), 55.14 (C^4), 103.51 (C^5), 107.78 (C^{11}), 122.33 (C^9), 133.82 (C^{10}), 147.52 (C^8), 154.51 (C^2), 165.34 (C^{14}). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, %: C, 47.67; H, 6.00; N, 9.27; S, 10.60. Найдено, %: C, 47.70; H, 6.05; N, 9.30; S, 10.65. Масс-спектр ESI, m/z : 325.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общая методика синтеза *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевин **2п-с.** В колбу добавляли замещенный анилин (5.4 ммоль, 1.0 экв.), хлороформ (10 мл) и *N,N'*-карбонилдимидазол (6.5 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Затем добавляли 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин (0.94 г, 5.4 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дистиллированную воду (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью делительной воронки, органический слой отделяли. Водный слой промывали хлороформом (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, летучие вещества удалили в вакууме. Получившийся осадок сушили над MgSO_4 .



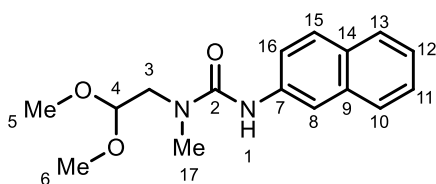
3-(4-Бромфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метилмочевина (**2р**).

Выход 2426 мг (45%), белые кристаллы, т.пл. 61-65 °C; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1591, 1644, 2836, 2919. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 2.99 (с, 3H, H^{13}), 3.31 (с, 6H, H^5 , H^6), 3.40 (д, 2H, $J = 5.3$ Гц, H^3), 4.50 (т, 1H, $J = 5.3$ Гц, H^4), 7.37-7.42 (м, 2H, H^8 , H^{12}), 7.44-7.47 (м, 2H, H^9 , H^{11}), 8.39 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 36.31 (C^{13}), 50.55 (C^3), 54.29 (C^5 , C^6), 103.15 (C^4), 113.65 (C^8 , C^{12}), 122.03 (C^{10}), 131.45 (C^9 , C^{11}), 140.46 (C^7), 155.75 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$, %: C, 45.44; H, 5.40; Br, 25.19; N, 8.83. Найдено, %: C, 45.54; H, 5.35; Br, 25.28; N, 8.76. Масс-спектр ESI, m/z : 317.1 $[\text{M}]^+$.



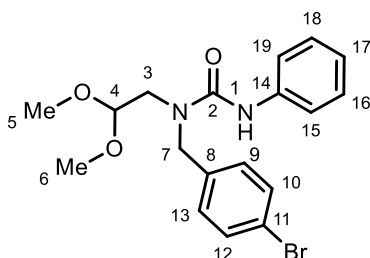
3-(4-Йодфенил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-1-метилмочевина (**2с**).

Выход 3773 мг (70%), белые кристаллы, т.пл. 100-105 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1570, 1682, 2900, 3020. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.98 (с, 3H, H^{13}), 3.31 (с, 6H, H^5 , H^6), 3.39 (д, 2H, $J = 5.3$ Гц, H^3), 4.49 (т, 1H, $J = 5.3$ Гц, H^4), 7.32 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, H^8 , H^{12}), 7.54 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H^9 , H^{11}), 8.36 (уш с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.30 (C^{13}), 50.57 (C^3), 54.32 (C^5 , C^6), 85.11 (C^{10}), 103.15 (C^4), 113.65 (C^8 , C^{12}), 122.44 (C^9 , C^{11}), 137.29 (C^7), 155.75 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$, %: C, 39.58; H, 4.71; I, 34.85; N, 7.69. Найдено, %: C, 39.62; H, 4.70; I, 34.90; N, 7.65. Масс-спектр ESI, m/z : 364.2 $[\text{M}]^+$.



1-(2,2-Диметоксиэтил)-1-метил-3-(нафталин-2-ил)мочевина (**2т**).

Выход 2462 мг (61%), белые кристаллы, т.пл. 61-65 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1544, 1642, 2831, 2940. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.07 (с, 3H, H^{17}), 3.49 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H^3), 3.53 (с, 6H, H^5 , H^6), 4.51 (т, 1H, $J = 5.0$ Гц, H^4), 7.31-7.43 (м, 3H, H^{11} , H^{12} , H^{15}), 7.71-7.76 (м, 3H, H^{10} , H^{13} , H^{17}), 7.84 (уш с, 1H, NH), 7.93 (с, 1H, H^8). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 36.64 (C^{17}), 53.32 (C^3), 56.06 (C^5 , C^6), 104.90 (C^4), 115.65 (C^8), 120.85 (C^{16}), 124.65 (C^{11}), 126.73 (C^{12}), 127.80 (C^{10}), 128.03 (C^{13}), 128.97 (C^{15}), 130.39 (C^{14}), 134.71 (C^9), 137.82 (C^7), 157.27 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72. Найдено, %: C, 66.46; H, 7.15; N, 9.95. Масс-спектр ESI, m/z : 311.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

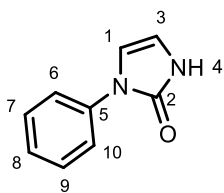


1-(4-Бромбензил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевина (**2х**). К раствору 4-бромбензальдегид (3.5 г, 19 ммоль, 1.0 экв) в ДХМ добавляли 2,2-диметоксиэтан-1-амин (2.0 г, 19 ммоль, 1.0 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, а затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли NaBH_4 (1.0 г, 28.5 ммоль, 1.5 экв). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в

течение 4 часов. Добавляли ледяную дистиллированную воду и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Желтоватый смолистый остаток растворяли в бензоле (10 мл) и медленно добавляли фенилизоцианат (2.30 г, 19 ммоль, 1.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь оставляли перемешиваться в течение 6 часов, летучие вещества удаляли в вакууме.

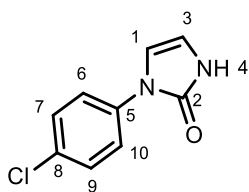
Выход 3964 мг (72%), белые кристаллы, т.пл. 108-112 °C; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1538, 1653, 2946, 3308. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.41 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, H³), 3.45 (с, 6H, H⁵, H⁶), 4.27 (т, 1H, $J = 4.9$ Гц, H⁴), 4.58 (с, 2H, H⁷), 7.03 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц, H¹⁷), 7.23 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, H⁹, H¹³), 7.27-7.32 (м, 2H, H¹⁶, H¹⁸), 7.36-7.39 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁹), 7.48 (д, 2H, $J = 8.4$ Hz, H¹⁰, H¹²), 8.07 (уш с, 1H, NH). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 50.77 (C³), 51.04 (C⁷), 55.56 (C⁵, C⁶), 104.64 (C⁴), 119.37 (C¹¹), 121.36 (C¹⁵, C¹⁹), 122.59 (C¹⁷), 128.82 (C¹⁶, C¹⁸), 129.74 (C¹⁰, C¹²), 131.73 (C⁹, C¹³), 137.23 (C⁸), 139.57 (C¹⁴), 156.80 (C²). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$, %: C, 45.44; H, 5.40; Br, 25.19; N, 8.83. Найдено, %: C, 45.55; H, 5.36; Br, 25.12; N, 9.14. Масс-спектр ESI, m/z : 417.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общая методика синтеза 1-арилимидазолин-2-онов 3а-с. В колбу добавляли соответствующую мочевины (0.50 г, 2.1 ммоль, 1.0 экв.), хлороформ (10 мл) и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.28 мл, 0.35 г, 3.1 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. К полученному жёлтому маслянистому веществу добавляли дистиллированную воду (15 мл) и Na_2CO_3 (0.45 г, 4.2 ммоль, 2 экв.). Осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая соединение 3а-с в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.



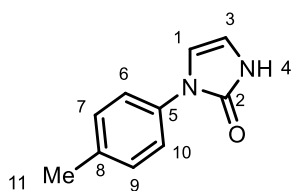
1-Фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (3а).

Выход 304 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 113-117 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 6.42 (д, 1H, $J = 2.6$ Гц, H¹), 6.54 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц, H³), 7.36-7.20 (м, 1H, H⁸), 7.50-7.41 (м, 2H, H⁶, H¹⁰), 7.66-7.55 (м, 2H, H⁷, H⁹), 11.10 (уш с, 1H, H⁴). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 110.29 (C¹), 111.58 (C³), 122.95 (C⁶, C¹⁰), 126.74 (C⁸), 129.81 (C⁷, C⁹), 137.52 (C⁵), 154.50 (C²). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Найдено, %: 67.53; H, 5.15; N, 17.31. Масс-спектр ESI, m/z : 160.7 $[\text{M}]^+$.



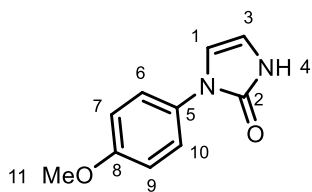
1-(4-Хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**36**).

Выход 369 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 110-113 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 6.43 (t, 1H, $J = 2.7$ Гц, H^3), 6.52 (д, 1H, $J = 2.6$ Гц, H^1), 7.41 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.55 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц, H^7 , H^9), 10.93 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 110.51 (C^3), 111.17 (C^1), 123.92 (C^6 , C^{10}), 129.89 (C^7 , C^9), 132.18 (C^8), 136.03 (C^5), 154.33 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, %: С, 55.54; Н, 3.63; Cl, 18.22; N, 14.39. Найдено, %: С, 55.60; Н, 3.67; Cl, 18.30; N, 14.42. Масс-спектр ESI, m/z : 194.8 $[\text{M}]^+$.



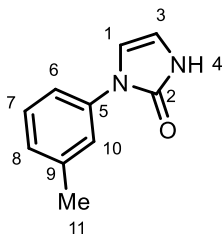
1-(4-Метоксифенил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3в**).

Выход 412 мг (94%), белые кристаллы, т.пл. 103-105 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 2.30 (с, 3H, H^{11}), 6.46 (д, $J = 3.1$ Hz, 1H, H^1), 6.89 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, H^3), 7.22 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H^6 , H^{10}), 7.58 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H^7 , H^9), 10.25 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 20.89 (C^{11}), 109.76 (C^3), 110.65 (C^1), 120.93 (C^6 , C^{10}), 129.78 (C^7 , C^9), 134.44 (C^5), 135.49 (C^8), 152.72 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, %: С, 63.15; Н, 5.30; N, 14.73. Найдено, %: С, 63.18; Н, 5.35; N, 14.75. Масс-спектр ESI, m/z : 231.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



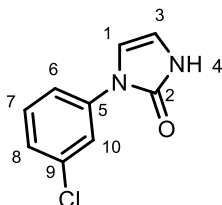
1-(4-Метоксифенил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3г**).

Выход 368 мг (92%), белые кристаллы, т.пл. 120-122 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.83 (с, 3H, H^{11}), 6.76 (t, 1H, $J = 2.5$ Гц, H^3), 6.46 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц, H^1), 6.97 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.46 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H^7 , H^9), 10.98 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 56.08 (C^{11}), 109.79 (C^3), 112.08 (C^1), 115.05 (C^6 , C^{10}), 124.84 (C^7 , C^9), 130.57 (C^8), 154.61 (C^5), 158.53 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, %: С, 63.15; Н, 5.30; N, 14.73. Найдено, %: С, 63.12; Н, 5.25; N, 14.76. Масс-спектр ESI, m/z : 213.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



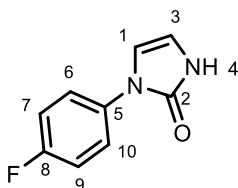
1-(*m*-Толил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3д**).

Выход 330 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 118-122 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.43 (с, 3H, H^{11}), 6.46 (д, $J = 44.9$ Hz, 2H, H^6 , H^{10}), 7.10 (с, 1H, H^3), 7.30-7.52 (м, 3H, H^1 , H^7 , H^8), 11.05 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.98 (C^{11}), 110.12 (C^3), 111.77 (C^1), 120.16 (C^{10}), 123.75 (C^6), 127.62 (C^7), 129.61 (C^8), 137.41 (C^9), 139.80 (C^5), 154.49 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, %: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: C, 69.00; H, 5.81; N, 16.05. Масс-спектр ESI, m/z : 174.7 $[\text{M}]^+$.



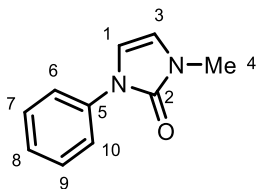
1-(3-Хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3е**).

Выход 366 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 113-116 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 6.62 (т, 1H, $J = 2.8$ Гц, H^3), 7.04 (т, 1H, $J = 2.7$ Гц, H^1), 7.21-7.28 (м, 1H, H^{10}), 7.43 (т, 1H, $J = 8.1$ Гц, H^8), 7.64-7.72 (м, 1H, H^7), 7.95 (т, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^6), 10.40 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 110.64 (C^3), 111.11 (C^1), 119.30 (C^6), 120.66 (C^{10}), 125.42 (C^7), 131.56 (C^9), 134.40 (C^8), 139.74 (C^5), 153.20 (C^2). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$, %: C, 55.54; H, 3.63; Cl, 18.22; N, 14.39. Найдено, %: C, 55.57; H, 3.60; Cl, 18.27; N, 14.32. Масс-спектр ESI, m/z : 194.0 $[\text{M}]^+$.



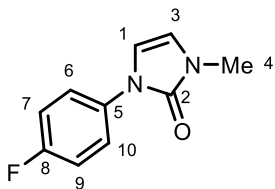
1-(4-Фторфенил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3ж**)

Выход 366 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 113-116 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 6.42 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H^3), 5.49 (д, 1H, $J = 2.9$ Гц, H^1), 7.08-7.19 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.44-7.64 (м, 2H, H^7 , H^9), 11.06 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 110.28 (C^3), 111.63 (C^1), 116.61 (д, $J = 22.8$ Гц, C^7 , C^9), 124.85 (д, $J = 8.3$ Гц, C^6 , C^{10}), 133.54 (C^5), 154.49 (C^2), 161.31 (д, $J = 246.1$ Гц, C^8). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$, %: C, 60.67; H, 3.96; N, 15.72. Найдено, %: C, 60.74; H, 3.92; N, 15.70. Масс-спектр ESI, m/z : 178.3 $[\text{M}]^+$.



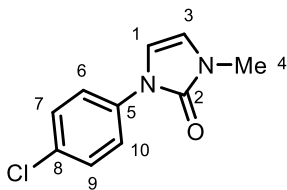
1-Метил-3-фенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3з**).

Выход 329 мг (90%), желтые кристаллы, т.пл. 103-107 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.20 (с, 3H, H^4), 6.69 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H^3), 6.97 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^1), 7.18-7.24 (м, 1H, H^8), 7.38-7.44 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.66-7.35 (м, 2H, H^6 , H^{10}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 30.34 (C^4), 109.14 (C^3), 113.99 (C^1), 114.06 (C^6), 116.93 (C^{10}), 120.99 (C^8), 125.49 (C^7), 129.40 (C^9), 137.93 (C^5), 151.86 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, %: С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: С, 68.80; Н, 5.63; N, 16.13. Масс-спектр ESI, m/z : 175.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 197.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



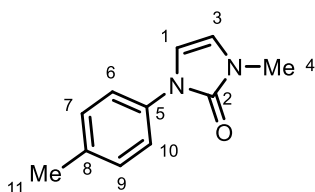
1-(4-Фторфенил)-3-метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3и**).

Выход 371 мг (92%), белые кристаллы, т.пл. 108-111 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.40 (с, 3H, H^4), 6.42 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H^3), 6.57 (д, 1H, $J = 2.9$ Гц, H^1), 7.06-7.22 (м, 1H, H^6 , H^{10}), 7.43-7.62 (м, 2H, H^7 , H^9). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 30.95 (C^4), 110.75 (C^3), 113.32 (C^1), 116.08 (C^6 , C^{10}), 116.30 (C^7 , C^9), 124.69 (C^5), 124.77 (C^8), 152.09 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$, %: С, 62.49; Н, 4.72; N, 14.58. Найдено, %: С, 62.52; Н, 4.80; N, 14.55. Масс-спектр ESI, m/z : 193.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



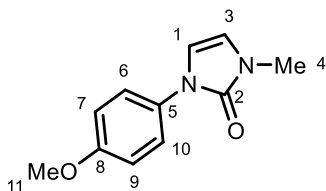
1-(4-Хлорфенил)-3-метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3к**).

Выход 384 мг (88%), белые кристаллы, т.пл. 70-74 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.30 (с, 3H, H^4), 6.32 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.53 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^1), 7.33-7.40 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.53-7.59 (м, 2H, H^6 , H^{10}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 31.02 (C^4), 109.29 (C^3), 113.61 (C^1), 123.08 (C^6 , C^{10}), 129.73 (C^7 , C^9), 131.55 (C^8), 136.52 (C^5), 152.47 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, %: С, 57.57; Н, 4.35; Cl, 16.99; N, 13.43. Найдено, %: С, 57.70; Н, 4.28; Cl, 17.05; N, 13.35. Масс-спектр ESI, m/z : 208.2 $[\text{M}]^+$.



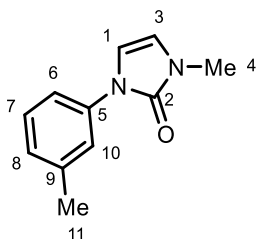
1-Метил-3-(*p*-толил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3л**).

Выход 356 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 90-94 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.35 (с, 3H, H^{11}), 3.30 (с, 3H, H^4), 6.29 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.52 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H^1), 7.13-7.23 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.40-7.50 (м, 2H, H^7 , H^9). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.44 (C^{11}), 30.97 (C^4), 109.94 (C^3), 112.98 (C^1), 122.12 (C^6 , C^{10}), 130.18 (C^7 , C^9), 135.51 (C^5), 135.98 (C^8), 152.66 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, %: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Найдено, %: С, 70.22; Н, 6.50; N, 14.82. Масс-спектр ESI, m/z : 188.7 $[\text{M}]^+$.



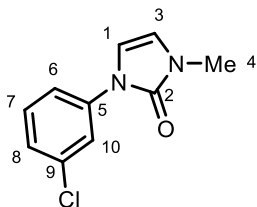
1-(4-Метоксифенил)-3-метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3м**).

Выход 385 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 84-88 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.32 (с, 3H, H^4), 3.83 (с, 3H, H^{11}), 6.30 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.50 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H^1), 6.98-6.89 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.54-7.41 (м, 2H, H^7 , H^9). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 24.85 (C^4), 49.88 (C^{11}), 104.11 (C^3), 106.64 (C^1), 108.72 (C^7 , C^9), 117.82 (C^6 , C^{10}), 125.02 (C^5), 146.60 (C^2), 151.98 (C^8). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, %: С, 64.69; Н, 5.92; N, 13.72. Найдено, %: С, 64.72; Н, 5.87; N, 13.65. Масс-спектр ESI, m/z : 227.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



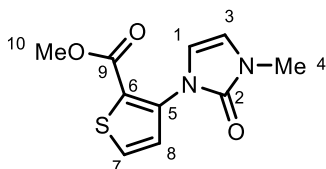
1-Метил-3-(*m*-толил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3н**).

Выход 336 мг (85%), белые кристаллы, т.пл. 56-60 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.39 (с, 3H, H^{11}), 3.31 (с, 3H, H^4), 6.31 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.55 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, H^1), 7.02-7.07 (м, 1H, H^8), 7.26-7.32 (м, 1H, H^{10}), 7.34-7.39 (м, 1H, H^6), 7.43-7.48 (м, 1H, H^7). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 15.79 (C^{11}), 24.77 (C^4), 103.75 (C^3), 107.02 (C^1), 113.02 (C^8), 116.69 (C^6), 120.90 (C^7), 123.27 (C^{10}), 131.70 (C^5), 133.39 (C^9), 146.43 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, %: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Найдено, %: С, 70.25; Н, 6.57; N, 14.72. Масс-спектр ESI, m/z : 188.5 $[\text{M}]^+$.



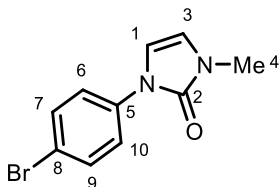
1-(3-Хлорфенил)-3-метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3o**).

Выход 371 мг (85%), белые кристаллы, т.пл. 65-69 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.29 (с, 3H, H^4), 6.32 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.54 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^1), 7.16-7.19 (м, 1H, H^8), 7.28-7.33 (м, 1H, H^7), 7.49-7.52 (м, 1H, H^6), 7.63-7.67 (м, 1H, H^{10}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 24.87 (C^4), 103.03 (C^3), 107.67 (C^1), 113.58 (C^6), 115.77 (C^8), 120.03 (C^7), 124.52 (C^5), 129.15 (C^9), 132.85 (C^8), 146.25 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, %: С, 57.57; Н, 4.35; Cl, 16.99; N, 13.43. Найдено, %: С, 57.63; Н, 4.27; Cl, 16.80; N, 13.51. Масс-спектр ESI, m/z : 208.1 $[\text{M}]^+$.



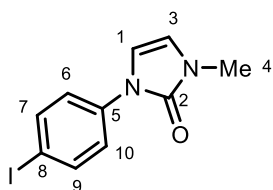
Метил-3-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)тиофен-2-карбоксилат (**3п**).

Выход 451 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 169-171 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 3.16 (с, 3H, H^4), 3.73 (с, 3H, H^{10}), 6.63 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.71 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H^1), 7.26 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц, H^7), 7.91 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц, H^8). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 30.63 (C^4), 52.58 (C^{10}), 112.08 (C^1), 113.37 (C^6), 122.64 (C^3), 127.54 (C^8), 131.74 (C^7), 139.25 (C^5), 151.88 (C^2), 161.19 (C^9). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{C}$, %: С, 50.41; Н, 4.23; N, 11.76; С, 13.46. Найдено, %: С, 50.36; Н, 4.35; N, 11.58; С, 13.54. Масс-спектр ESI, m/z : 238.7 $[\text{M}]^+$.



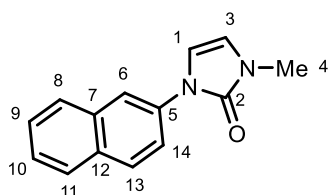
1-(4-Бромфенил)-3-метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3p**).

Выход 549 мг (87%) белые кристаллы, т.пл. 106-110 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.32 (с, 3H, H^4), 6.34 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 6.55 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^1), 7.48-7.56 (м, 4H, ArH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 24.89 (C^4), 103.04 (C^3), 107.52 (C^1), 113.15 (C^6 , C^{10}), 117.20 (C^7 , C^9), 126.56 (C^8), 130.89 (C^5), 146.28 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$, %: С, 40.02; Н, 3.02; Br, 42.29; N, 9.33. Найдено, %: С, 40.15; Н, 3.00; Br, 42.34; N, 9.27. Масс-спектр ESI, m/z : 323.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



1-(4-Йодфенил)-3-метил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3c**).

Выход 479 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 100-104 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.18 (с, 3H, H⁴), 6.74 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H³), 7.03 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H¹), 7.54-7.63 (м, 2H, H⁷, H⁹), 7.71-7.81 (м, 2H, H⁶, H¹⁰). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 24.86 (C⁴), 34.42 (C³), 84.16 (C¹), 103.02 (C⁶, C¹⁰), 117.12 (C⁷, C⁹), 132.08 (C⁸), 132.52 (C⁵), 146.04 (C²). Вычислено для C₁₀H₉BrN₂O, %: C, 47.46; H, 3.58; Br, 31.57; N, 11.07. Найдено, %: C, 47.52; H, 3.45; Br, 31.43; N, 11.14. Масс-спектр ESI, m/z : 253.4 [M]⁺.

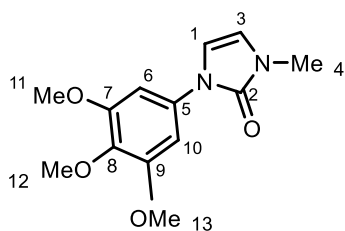


1-Метил-3-(нафталин-2-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-он (**3т**).

Выход 400 мг (85%), белые кристаллы, т.пл. 125-128 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.22 (с, 3H, H⁴), 6.76 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H³), 7.12 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H⁴), 7.43-7.54 (м, 2H, H⁶, H¹⁴), 7.87-7.93 (м, 3H, H⁹, H¹⁰, H¹³), 7.95-7.98 (м, 1H, H⁸), 8.18-8.20 (м, 1H, H¹¹). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 32.01 (C⁴), 110.88 (C¹), 115.82 (C⁶), 119.46 (C³), 122.06 (C¹⁴), 127.54 (C¹⁰), 128.67 (C⁸), 129.51 (C⁹), 129.54 (C¹¹), 130.73 (C¹³), 132.49 (C¹²), 135.08 (C⁷), 137.02 (C⁵), 153.53 (C²). Вычислено для C₁₀H₁₀N₂O₃C, %: C, 74.98; H, 5.39; N, 12.49. Найдено, %: C, 75.02; H, 5.41; N, 12.52. Масс-спектр ESI, m/z : 224.6 [M]⁺.

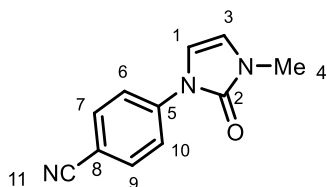
Общая методика синтеза 1-арилимидазолин-2-онов 3у-ф. В колбу добавляли замещенный анилин (5.4 ммоль, 1.0 экв.), хлороформ (10 мл) и CDI (6.5 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Затем добавляли 2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин (0.94 г, 5.4 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дистиллированную воду (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью делительной воронки, органический слой отделяли. Водный слой промывали хлороформом (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, растворитель отгоняли на ротаторном испарителе. Получившийся осадок сушили над MgSO₄. Осадок растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (39% масс, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем

летучие вещества удаляли в вакууме. Получением целевого соединения **3** использовали без дополнительной очистки.



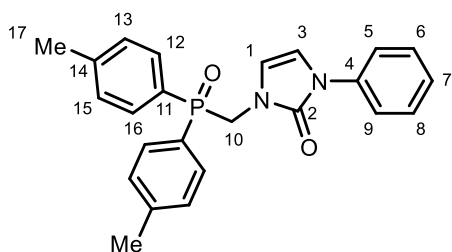
1-Метил-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (3y).

Выход 910 мг (63%), белые кристаллы, т.пл. 144-148 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1510, 1706, 2874, 2950. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 3.19 (с, 3H, CH_3), 3.66 (с, 3H, OCH_3), 3.79 (с, 6H, OCH_3), 6.71 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, CH), 7.02 (с, 2H, ArH), 7.04 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, CH). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 30.92, 57.00, 61.09, 99.68, 110.16, 114.20, 134.41, 135.94, 152.33, 153.97. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60. Найдено, %: C, 59.19; H, 6.18; N, 10.74. Масс-спектр ESI, m/z : 265.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



4-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (3ф).

Выход 468 мг (28%), белые кристаллы, т.пл. 168-172 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1620, 1692, 2891, 2978. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.32 (с, 3H, H^4), 6.40 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, H^1), 6.63 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, H^3), 7.68-7.71 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.81-7.84 (м, 2H, H^7 , H^9). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 30.38 (C^4), 107.53 (C^1), 108.35 (C^3), 114.06 (C^6 , C^{10}), 118.38 (C^8), 120.42 (C^7 , C^9), 133.13 (C^5), 140.95 (C^{11}), 151.64 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$, %: C, 66.32; H, 4.55; N, 21.09. Найдено, %: C, 66.25; H, 4.72; N, 21.15. Масс-спектр ESI, m/z : 238.5 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

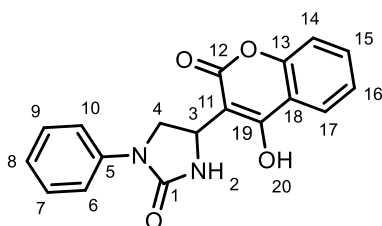


1-((Ди-*n*-толилфосфорил)метил)-3-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (3ц). В колбу поместили 2,2-диметоксиэтан-1-амин (1.0 г, 9.5 ммоль, 1.0 экв.), ди-*n*-толилфосфиноксид (1.0 г, 9.5 ммоль, 1.0 экв.), парафом (0.3 г, 9.5 ммоль, 1.0 экв.), *n*-толуолсульфоновую кислоту (0.08 г, 0.48 ммоль, 0.05 экв.) и бензол (30 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка в течение 14 ч, затем доводили до комнатной температуры и

промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , летучие компоненты отгоняли в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в бензоле (10 мл), добавляли фенилизоцианат (1.10 г, 9.5 ммоль, 1.0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Затем добавляли $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.09 мл, 1.62 г, 14.25 ммоль, 1.5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ещё 6 часов. Летучие вещества удаляли в вакууме, получая соединение 3ц в виде коричневого масла (2,49 г, выход 65%), которое использовали без дополнительной очистки.

Выход 2490 мг (65%), коричневое маслянистое вещество. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1120, 1554, 1673, 2958, 3023. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.42 (с, 6H, H^{17}), 4.73 (д, 2H, $J = 5.4$ Гц, H^{10}), 6.55 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, H^1), 6.89 (д, 1H, $J = 3.1$ Гц, H^3), 7.32–7.41 (м, 8H, H^{12} , H^{13} , H^{15} , H^{16}), 7.68–7.79 (м, 5H, H^5 , H^6 , H^7 , H^8 , H^9). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 35.04. ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.57 (C^{17}), 43.06 (д, $J = 76.2$ Гц, C^{10}), 111.28 (C^1), 112.63 (C^3), 122.46 (C^5 , C^6 , C^8 , C^9), 129.91 (д, $J = 12.8$ Гц, C^{11}), 131.25 (д, $J = 10.7$ Гц, C^{12} , C^{16}), 136.37 (C^{13} , C^{15}), 144.23 (C^4 , C^{14} , C^7), 151.43 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 71.63; Н, 5.76; N, 6.96; Р, 7.70. Найдено, %: С, 71.77; Н, 5.64; N, 7.03; Р, 7.71. Масс-спектр ESI, m/z : 403.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

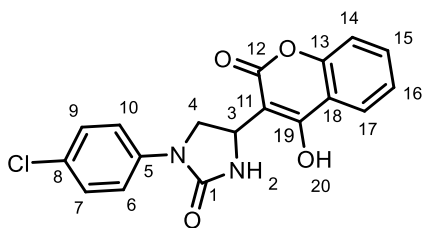
Общая методика синтеза 4-(гет)имидазолидин-2-онов 4-7. К раствору *N*-(2,2-диалкоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевины (0.40 г, 1.66 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли соответствующий гетероциклический нуклеофил (1.66 ммоль) и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.19 г, 1.66 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 64 часов. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток промывали ацетоном, затем перекристаллизовывали из абсолютного этанола и сушили в вакууме с получением имидазолидин-2-онов 4-7.



4-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1-фенилимидазолидин-2-он (4a).

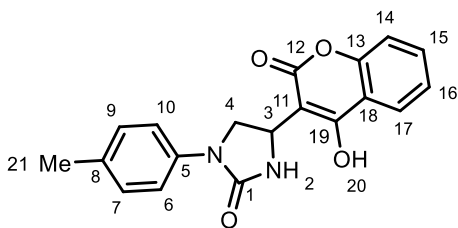
Выход (91%), бежевые кристаллы, т.пл. 193–194 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1596, 1614, 3131, 3203; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 3.87–3.95 (м, 1H, H^4), 4.08–4.17 (м, 1H, H^4), 5.21–5.29 (м, 1H, H^3), 6.96 (t, 1H, $J = 7.3$ Гц, H^8), 7.04 (уш с, 1H, H^2), 7.27–7.33 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.36–7.42 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.61 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц, H^{14} , H^{17}), 7.63–7.67 (м, 1H, H^{15}), 8.04 (дд, 1H, $J = 7.8$, $J = 1.6$, Гц, H^{16}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 42.77 (C^3), 48.47 (C^4), 104.51 (C^{11}), 116.10 (C^{18}), 116.29 (C^{14}), 116.53 (C^6 , C^{10}), 120.97 (C^{17}), 123.51 (C^{16}), 123.92 (C^8), 128.43 (C^7 , C^9), 132.51 (C^{15}), 140.80 (C^5), 152.32 (C^{13}), 158.34 (C^1), 161.03 (C^{19}), 162.09 (C^{12}).

Вычислено для $C_{18}H_{14}N_2O_4$, %: С, 67.08; Н, 4.38; N, 8.69. Найдено, %: С, 67.19; Н, 4.50; N, 8.75.



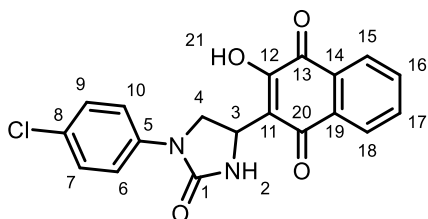
1-(4-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)имидазолидин-2-он (**46**).

Выход (58%), бежевые кристаллы, т.пл. 199–200 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1597, 1616, 3284; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.85–3.93 (м, 1H, H^4), 4.08–4.16 (м, 1H, H^4), 5.23–5.31 (м, 1H, H^3), 7.15 (уш с, 1H, H^2), 7.32–7.35 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.36–7.42 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.62–7.67 (м, 3H, H^{14} , H^{15} , H^{17}), 8.03 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 1.5$, Гц, H^{16}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 42.67 (C^3), 48.44 (C^4), 104.41 (C^{11}), 116.09 (C^{18}), 116.30 (C^{14}), 117.96 (C^7 , C^9), 123.53 (C^{17}), 123.93 (C^{16}), 124.66 (C^8), 128.24 (C^6 , C^{10}), 132.53 (C^{15}), 139.74 (C^5), 152.33 (C^{13}), 158.17 (C^1), 161.05 (C^{19}), 162.17 (C^{12}). Вычислено для $C_{18}H_{13}ClN_2O_4$, %: С, 60.60; Н, 3.67; Cl, 9.94; N, 7.85. Найдено, %: С, 60.65; Н, 3.64; Cl, 9.91; N, 7.94.



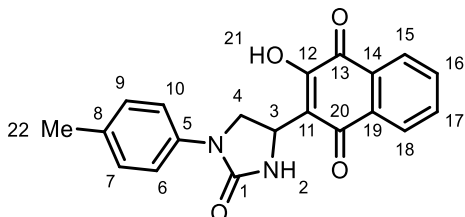
4-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1-(n-толил)имидазолидин-2-он (**4b**).

Выход (68%), бежевые кристаллы, т.пл. 194–196 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1598, 1612, 3124, 3244; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, H^{21}), 3.84–3.94 (м, 1H, H^4), 4.03–4.14 (м, 1H, H^4), 5.19–5.29 (м, 1H, H^3), 4, 6.96 (уш с, 1H, H^2), 7.10 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.33–7.42 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.49 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H^{14} , H^{17}), 7.65 (т, 1H, $J = 7.1$ Гц, H^{15}), 8.00–8.07 (м, 1H, H^{16}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 20.75 (C^{21}), 43.41 (C^3), 49.12 (C^4), 105.03 (C^{11}), 116.66 (C^{18}), 116.82 (C^{14}), 117.18 (C^7 , C^9), 124.04 (C^{17}), 124.45 (C^{16}), 129.38 (C^6 , C^{10}), 130.31 (C^8), 133.02 (C^{15}), 138.94 (C^5), 152.87 (C^{13}), 158.94 (C^1), 161.55 (C^{19}), 162.61 (C^{12}). Вычислено для $C_{19}H_{16}N_2O_4$, %: С, 67.85; Н, 4.80; N, 8.33. Найдено, %: С, 68.08; Н, 4.96; N, 8.45.



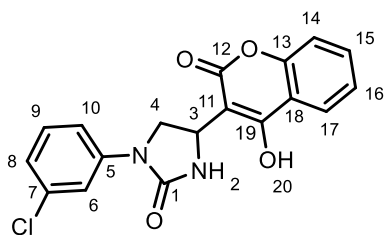
2-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-3-гидрокси-нафталин-1,4-дион (**56**).

Выход (86%), бежевые кристаллы, т.пл. 234–235 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1598, 1600, 1613, 3154, 3221; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.82–3.91 (м, 1H, H⁴), 4.12–4.21 (м, 1H, H⁴), 5.15–5.24 (м, 1H, H³), 7.13 (уш с, 1H, H²), 7.34 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H⁶, H¹⁰), 7.63 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H⁷, H⁹), 7.79–7.88 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁸), 7.98–8.02 (м, 2H, H¹⁶, H¹⁷). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 41.76 (C³), 48.58 (C⁴), 117.96 (C⁷, C⁹), 120.97 (C¹¹), 124.66 (C¹⁴), 125.72 (C¹⁸), 125.81 (C¹⁵), 128.26 (C⁶, C¹⁰), 129.77 (C¹⁹), 132.02 (C⁸), 133.24 (C¹⁷), 134.88 (C¹⁶), 139.74 (C⁵), 156.86 (C¹²), 158.12 (C¹), 181.19 (C²⁰), 183.39 (C¹³). Вычислено для C₁₉H₁₃ClN₂O₄, %: C, 61.88; H, 3.55; Cl, 9.61; N, 7.60. Найдено, %: C, 62.09; H, 3.77; Cl, 9.57; N, 7.47.



2-Гидрокси-3-(2-оксо-1-(*p*-толил)имидазолидин-4-ил)нафталин-1,4-дион (**5b**).

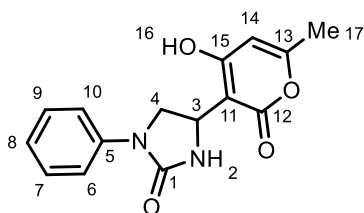
Выход (60%), бежевые кристаллы, т.пл. 223–224 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1597, 1600, 1622, 3133, 3287; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, H²²), 3.82–3.90 (м, 1H, H⁴), 4.08–4.19 (м, 1H, H⁴), 5.15–5.23 (м, 1H, H³), 6.94 (уш с, 1H, H²), 7.10 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H⁶, H¹⁰), 7.48 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, H⁷, H⁹), 7.79–7.83 (м, 1H, H¹⁵), 7.85–7.90 (м, 1H, H¹⁸), 7.97–8.04 (м, 2H, H¹⁶, H¹⁷). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 20.22 (C²²), 41.89 (C³), 48.71 (C⁴), 116.63 (C⁷, C⁹), 120.51 (C¹⁴), 121.18 (C¹¹), 125.70 (C¹⁸), 125.81 (C¹⁵), 128.85 (C⁶, C¹⁰), 129.78 (C¹⁹), 132.02 (C¹⁶), 133.23 (C¹⁷), 134.88 (C⁸), 138.39 (C⁵), 156.74 (C¹²), 158.37 (C¹), 181.21 (C¹³), 183.44 (C²⁰). Вычислено для C₂₀H₁₆N₂O₄, %: C, 68.96; H, 4.63; N, 8.04. Найдено, %: C, 69.15; H, 4.73; N, 8.13.



1-(3-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)имидазолидин-2-он (**5c**).

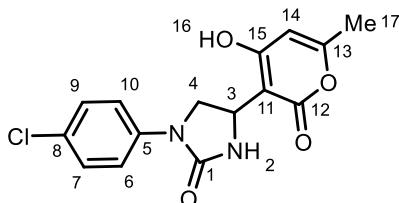
Выход (83%), бежевые кристаллы, т.пл. 199 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1594, 1618, 3176, 3293; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.85–3.95 (м, 1H, H⁴), 4.08–4.19 (м, 1H, H⁴), 5.22–5.30 (м, 1H, H³), 6.98–7.02 (м, 1H, H⁸), 7.22 (уш с, 1H, H²), 7.29–7.33 (м, 1H, H¹⁴), 7.36–7.42 (м, 3H, H⁶, H⁹, H¹⁰), 7.62–7.67 (м, 1H, H¹⁵), 7.89 (с, 1H, H¹⁷), 8.01–8.06 (м, 1H, H¹⁶). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 42.65 (C³), 48.42 (C⁴), 104.40 (C¹¹), 114.61 (C⁹), 116.05 (C¹⁸), 116.10 (C¹⁴), 116.31 (C⁸), 120.50 (C¹⁰), 123.54 (C¹⁷), 123.93 (C¹⁶), 130.09 (C⁷), 132.54 (C¹⁵), 133.10 (C⁶), 142.19 (C⁵), 152.33 (C¹³), 158.10 (C¹), 161.05 (C¹⁹), 162.19 (C¹²). Вычислено для

$C_{18}H_{13}ClN_2O_4$, %: C, 60.60; H, 3.67; Cl, 9.94; N, 7.85. Найдено, %: C, 60.78; H, 3.81; Cl, 10.09; N, 7.86.



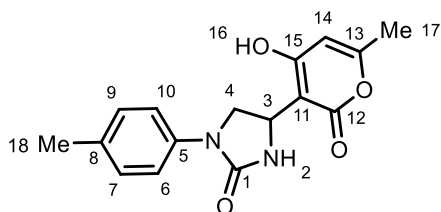
4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-фенилимидазолидин-2-он (**6a**).

Выход (41%), бежевые кристаллы, т.пл. 182–183 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1598, 1613, 3145, 3271; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.17 (с, 3H, H^{17}), 3.75–3.82 (м, 1H, H^4), 3.99–4.07 (м, 1H, H^4), 4.97–5.05 (м, 1H, H^3), 6.01 (с, 1H, H^{14}), 6.92 (уш с, 1H, H^2), 6.94 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц, H^8), 7.27 (т, 2H, $J = 7.7$ Гц, H^7 , H^9), 7.57 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, H^6 , H^{10}), 11.75 (с, 1H, H^{16}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 19.87 (C^{17}), 42.57 (C^3), 48.84 (C^4), 100.41 (C^{11}), 100.79 (C^{14}), 117.04 (C^7 , C^9), 121.38 (C^8), 128.92 (C^6 , C^{10}), 141.44 (C^5), 158.81 (C^1), 162.54 (C^{15}), 163.44 (C^3), 167.55 (C^{12}). Вычислено для $C_{15}H_{14}N_2O_4$, %: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79. Найдено, %: C, 63.12; H, 5.13; N, 9.91.



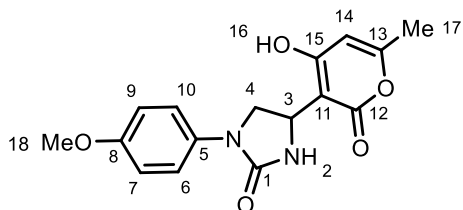
1-(4-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)имидазолидин-2-он (**6б**).

Выход (66%), бежевые кристаллы, т.пл. 190–191 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1592, 1613, 3102, 3228; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.18 (с, 3H, H^{17}), 3.77–3.80 (м, 1H, H^4), 4.00–4.10 (м, 1H, H^4), 4.96–5.05 (м, 1H, H^3), 6.02 (с, 1H, H^{14}), 7.05 (уш с, 1H, H^2), 7.32 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц, H^7 , H^9), 7.61 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H^6 , H^{10}), 11.80 (с, 1H, H^{16}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 19.84 (C^{17}), 42.46 (C^3), 48.80 (C^4), 100.38 (C^{11}), 100.69 (C^{14}), 118.45 (C^7 , C^9), 125.03 (C^8), 128.70 (C^6 , C^{10}), 140.36 (C^5), 158.59 (C^1), 162.57 (C^{13}), 163.39 (C^{15}), 167.55 (C^{12}). Вычислено для $C_{15}H_{13}ClN_2O_4$, %: C, 56.17; H, 4.09; Cl, 11.05; N, 8.73. Найдено, %: C, 55.98; H, 3.95; Cl, 10.87; N, 8.68.



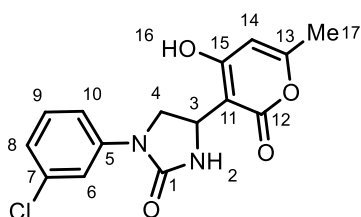
4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-(n-толил)имидазолидин-2-он (**6в**).

Выход (86%), бежевые кристаллы, т.пл. 184–185 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1593, 1620, 3132, 3288; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.17 (с, 3H, H¹⁷), 2.24 (с, 3H, H¹⁸), 3.74–3.82 (м, 1H, H⁴), 3.96–4.05 (м, 1H, H⁴), 4.95–5.02 (м, 1H, H³), 6.01 (с, 1H, H¹⁴), 6.84 (уш с, 1H, H²), 7.08 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, H⁷, H⁹), 7.45 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, H⁶, H¹⁰), 11.74 (с, 1H, H¹⁶). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 19.32 (C¹⁷), 20.19 (C¹⁸), 42.08 (C³), 48.36 (C⁴), 99.88 (C¹¹), 100.25 (C¹⁴), 116.57 (C⁷, C⁹), 128.79 (C⁶, C¹⁰), 129.59 (C⁸), 138.49 (C⁵), 158.34 (C¹), 161.96 (C¹³), 162.89 (C¹⁵), 167.00 (C¹²). Вычислено для C₁₆H₁₆N₂O₄, %: С, 63.99; Н, 5.37; N, 9.33. Найдено, %: С, 64.09; Н, 5.47; N, 9.49.



4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-(4-метоксифенил)имидазолидин-2-он (6r).

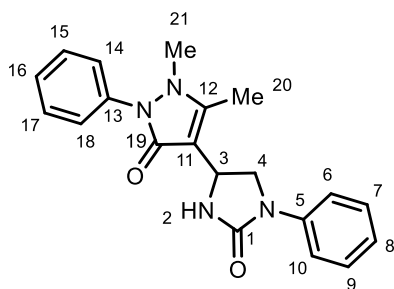
Выход (84%), бежевые кристаллы, т.пл. 184–185 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1593, 1614, 3218; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.17 (с, 3H, H¹⁷), 3.71 (с, 3H, H¹⁸), 3.76–3.78 (м, 1H, H⁴), 3.96–4.02 (м, 1H, H⁴), 4.94–5.00 (м, 1H, H³), 6.01 (с, 1H, H¹⁴), 6.78 (уш с, 1H, H²), 6.86 (д, 2H, $J = 9.2$ Гц, H⁷, H⁹), 7.47 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц, H⁶, H¹⁰), 11.74 (с, 1H, H¹⁶). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 19.32 (C¹⁷), 42.11 (C⁴), 48.62 (C³), 55.14 (C¹⁸), 99.90 (C¹¹), 100.26 (C¹⁴), 113.71 (C⁷, C⁹), 118.22 (C⁶, C¹⁰), 134.37 (C⁵), 153.84 (C⁸), 158.44 (C¹), 161.93 (C¹³), 162.90 (C¹⁵), 167.01 (C¹²). Вычислено для C₁₆H₁₆N₂O₅, %: С, 60.76; Н, 5.10; N, 8.86. Найдено, %: С, 60.87; Н, 5.26; N, 8.99.



1-(3-Хлорфенил)-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)имидазолидин-2-он (6e).

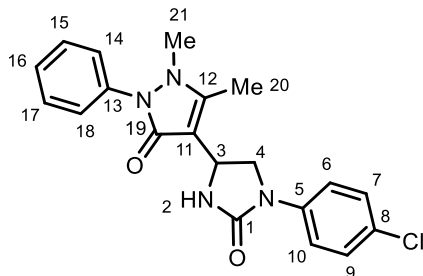
Выход (53%), бежевые кристаллы, т.пл. 194 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1598, 1613, 3125, 3221; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.17 (с, 3H, H¹⁷), 3.74–3.80 (м, 1H, H⁴), 4.02–4.10 (м, 1H, H⁴), 4.93–5.04 (м, 1H, H³), 6.01 (с, 1H, H¹⁴), 6.95–7.00 (м, 1H, H⁸), 7.12 (уш с, 1H, H²), 7.27–7.32 (м, 1H, H⁶), 7.33–7.37 (м, 1H, H⁹), 7.86 (с, 1H, H¹⁰), 11.79 (с, 1H, H¹⁶). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 19.34 (C¹⁷), 41.92 (C³), 48.27 (C⁴), 99.86 (C¹¹), 100.18 (C¹⁴), 114.55 (C¹⁰), 116.00 (C⁸), 120.37 (C⁹), 130.05 (C⁶), 133.06 (C⁷), 142.27 (C⁵), 158.00 (C¹), 162.08 (C¹⁵),

162.89 (C¹³), 167.05 (C¹²). Вычислено для C₁₅H₁₃ClN₂O₄: C, 56.17; H, 4.09; Cl, 11.05; N, 8.73. Найдено, %: C, 56.15; H, 4.14; Cl, 11.05; N, 8.81.



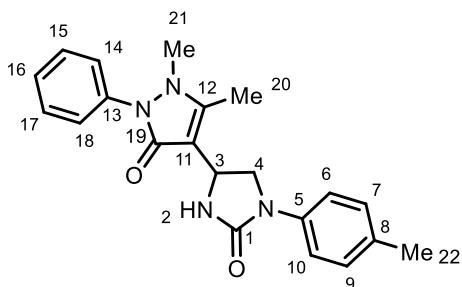
1,5-Диметил-4-(2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (**7a**).

Выход (44%), бежевые кристаллы, т.пл. 199–200 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1598, 1613, 2969, 3316, 3379; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.29 (с, 3H, H²⁰), 3.08 (с, 3H, H²¹), 3.95–4.10 (м, 2H, H⁴), 4.70–4.79 (м, 1H, H³), 6.97 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц, H¹⁶), 7.13 (уш с, 1H, H²), 7.27–7.35 (м, 5H, H⁶, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰), 7.48 (т, 2H, $J = 7.8$ Гц, H¹⁴, H¹⁸), 7.58 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, H¹⁵, H¹⁷). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.63 (C²⁰), 35.36 (C²¹), 42.61 (C³), 48.74 (C⁴), 106.39 (C¹¹), 116.85 (C⁶, C¹⁰), 121.29 (C¹⁶), 123.50 (C¹⁴, C¹⁸), 126.12 (C⁸), 128.45 (C¹⁵, C¹⁷), 128.94 (C⁷, C⁹), 134.99 (C¹³), 140.61 (C⁵), 154.84 (C¹²), 158.10 (C¹), 163.78 (C¹⁹). Вычислено для C₂₀H₂₀N₄O₂, %: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: C, 69.11; H, 5.96; N, 16.22.



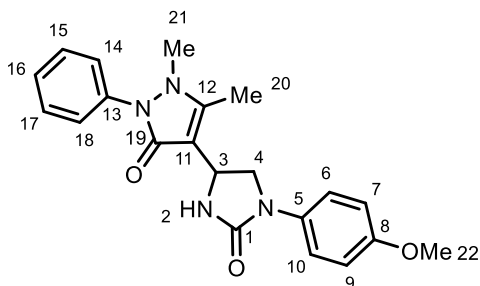
4-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (**7b**).

Выход (64%), бежевые кристаллы, т.пл. 203–204 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1597, 1612, 2954, 3101, 3322; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, H²⁰), 3.07 (с, 3H, H²¹), 3.92–4.00 (м, 1H, H⁴), 4.02–4.09 (м, 1H, H⁴), 4.72–4.79 (м, 1H, H³), 7.24 (уш с, 1H, H²), 7.27–7.38 (м, 5H, H¹⁴, H¹⁵, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁸), 7.46–7.51 (м, 2H, H⁷, H⁹), 7.61 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H⁶, H¹⁰). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.59 (C²⁰), 35.35 (C²¹), 42.51 (C³), 48.62 (C⁴), 106.22 (C¹¹), 118.26 (C⁶, C¹⁰), 123.51 (C¹⁴, C¹⁸), 124.96 (C⁸), 126.14 (C¹⁶), 128.25 (C¹⁵, C¹⁷), 128.94 (C⁷, C⁹), 134.95 (C¹³), 139.56 (C⁵), 154.80 (C¹²), 157.87 (C¹), 163.72 (C¹⁹). Вычислено для C₂₀H₁₉ClN₄O₂, %: C, 62.75; H, 5.00; Cl, 9.26; N, 14.63. Найдено, %: C, 62.98; H, 5.21; Cl, 9.29; N, 14.49.



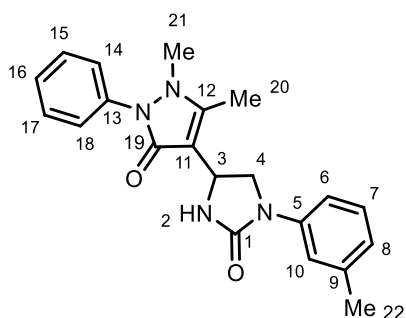
1,5-Диметил-4-(2-оксо-1-(*p*-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он (**7в**).

Выход (47%), бежевые кристаллы, т.пл. 213–214 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1595, 1615, 3310, 3328; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.24 (с, 3H, H²⁰), 2.28 (с, 3H, H²¹), 3.07 (с, 3H, H²²), 3.92–3.98 (м, 1H, H⁴), 3.99–4.05 (м, 1H, H⁴), 4.69–4.77 (м, 1H, H³), 7.05 (уш с, 1H, H²), 7.10 (д, 2H, *J* = 8.3 Гц, H⁷, H⁹), 7.28–7.34 (м, 3H, H⁶, H¹⁰, H¹⁶), 7.44–7.52 (м, 4H, H¹⁴, H¹⁵, H¹⁷, H¹⁸). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.64 (C²⁰), 20.21 (C²²), 35.37 (C²¹), 42.66 (C³), 48.85 (C⁴), 106.44 (C¹¹), 116.94 (C⁶, C¹⁰), 123.49 (C¹⁴, C¹⁸), 126.11 (C¹⁶), 128.86 (C¹⁵, C¹⁷), 128.94 (C⁷, C⁹), 130.11 (C⁸), 135.00 (C¹³), 138.18 (C⁵), 154.84 (C¹²), 158.18 (C¹), 163.79 (C¹⁹). Вычислено для C₂₁H₂₂N₄O₂, %: C, 69.59; H, 6.12; N, 15.46. Найдено, %: C, 69.77; H, 6.27; N, 15.55.



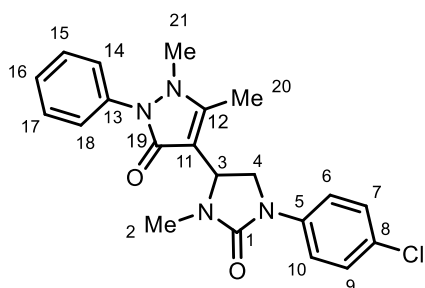
4-(1-(4-Метоксифенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он (**7г**).

Выход (50%), бежевые кристаллы, т.пл. 155 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1598, 1613, 2969, 3316, 3379; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.29 (с, 3H, H²⁰), 3.07 (с, 3H, H²¹), 3.72 (с, 3H, H²²), 3.92–4.07 (м, 2H, H⁴), 4.68–4.76 (м, 1H, H³), 6.88 (д, 2H, *J* = 9.0 Гц, H⁷, H⁹), 6.99 (уш с, 1H, H²), 7.29–7.35 (м, 3H, H⁶, H¹⁰, H¹⁶), 7.46–7.51 (м, 4H, H¹⁴, H¹⁵, H¹⁷, H¹⁸). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.65 (C²⁰), 35.37 (C²¹), 42.73 (C³), 49.18 (C⁴), 55.15 (C²²), 106.48 (C¹¹), 113.76 (C⁷, C⁹), 118.65 (C¹⁴, C¹⁸), 123.49 (C¹⁵, C¹⁷), 126.10 (C¹⁶), 128.94 (C⁷, C⁹), 134.00 (C¹³), 135.01 (C⁵), 154.17 (C⁸), 154.85 (C¹²), 158.32 (C¹), 163.81 (C¹⁹). Вычислено для C₂₁H₂₂N₄O₃, %: C, 66.65; H, 5.86; N, 14.81. Найдено, %: C, 66.41; H, 5.88; N, 14.87.



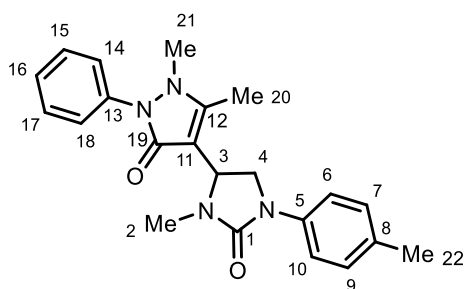
1,5-Диметил-4-(2-оксо-1-(*м*-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3*Н*-пиразол-3-он (**7д**).

Выход (57%), бежевые кристаллы, т.пл. 185–186 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1595, 1617, 2969, 3319; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, H²⁰), 2.29 (с, 3H, H²¹), 3.08 (с, 3H, H²²), 3.93–4.09 (м, 2H, H⁴), 4.69–4.77 (м, 1H, H³), 6.79 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, H¹⁰), 7.10 (уш с, 1H, H²), 7.17 (t, 1H, $J = 7.8$ Гц, H¹⁶), 7.29–7.34 (м, 3H, H⁶, H⁷, H⁸), 7.36–7.41 (м, 2H, H¹⁴, H¹⁸), 7.47–7.50 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁷). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.63 (C²⁰), 21.30 (C²²), 35.37 (C²¹), 42.60 (C³), 48.86 (C⁴), 106.46 (C¹¹), 114.11 (C⁶), 117.44 (C⁷), 122.05 (C⁸), 123.49 (C¹⁴, C¹⁸), 126.11 (C¹⁰), 128.28 (C¹⁶), 128.94 (C¹⁵, C¹⁷), 135.00 (C⁹), 137.57 (C¹³), 140.57 (C⁵), 154.84 (C¹²), 158.12 (C¹), 163.79 (C¹⁹). Вычислено для C₂₁H₂₂N₄O₂, %: С, 69.59; Н, 6.12; N, 15.46. Найдено, %: С, 69.72; Н, 6.26; N, 15.29.



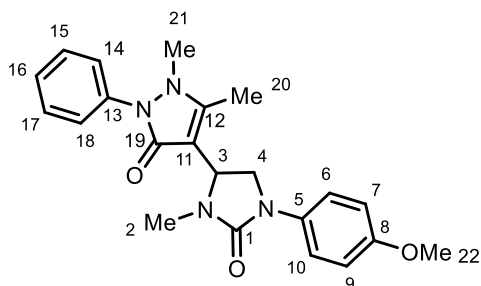
4-(1-(4-Хлорфенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*Н*-пиразол-3-он (**7к**).

Выход (43%), бежевые кристаллы, т.пл. 245–247 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1595, 1613; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.31 (с, 3H, H²⁰), 2.62 (с, 3H, H²¹), 3.13 (с, 3H, H²), 3.91–4.06 (м, 2H, H⁴), 4.62–4.70 (м, 1H, H³), 7.30–7.37 (м, 5H, H¹⁴, H¹⁵, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁸), 7.46–7.53 (м, 2H, H⁷, H⁹), 7.59–7.66 (м, 2H, H⁶, H¹⁰). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.87 (C²⁰), 28.73 (C²), 35.81 (C²¹), 46.63 (C⁴), 48.97 (C¹¹), 102.99 (C¹¹), 118.62 (C⁶, C¹⁰), 124.32 (C¹⁴, C¹⁸), 125.56 (C⁸), 126.86 (C¹⁶), 128.85 (C¹⁵, C¹⁷), 129.49 (C⁷, C⁹), 135.44 (C¹³), 140.13 (C⁵), 156.25 (C¹²), 157.10 (C¹), 164.26 (C¹⁹). Вычислено для C₂₁H₂₁ClN₄O₂, %: С, 63.55; Н, 5.33; Cl, 8.93; N, 14.12. Найдено, %: С, 63.69; Н, 5.20; Cl, 9.06; N, 14.12.



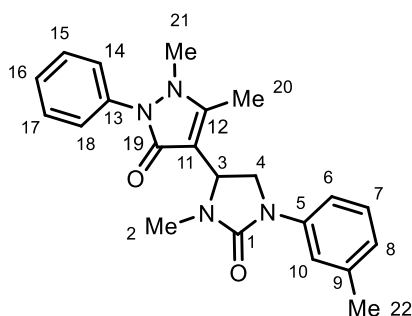
1,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-1-(*n*-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**7л**).

Выход (24%), бежевые кристаллы, т.пл. 248 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1592, 1614; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.24 (с, 3H, H^{20}), 2.30 (с, 3H, H^{22}), 2.60 (с, 3H, H^{21}), 3.12 (с, 3H, H^2), 3.90–3.98 (м, 2H, H^4), 4.59–4.65 (м, 1H, H^3), 7.10 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H^{14} , H^{18}), 7.29–7.35 (м, 3H, H^{15} , H^{16} , H^{17}), 7.44–7.51 (м, 4H, H^6 , H^7 , H^9 , H^{10}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 10.93 (C^{20}), 20.75 (C^{22}), 28.91 (C^2), 35.86 (C^{21}), 46.77 (C^4), 49.22 (C^3), 103.21 (C^{12}), 117.34 (C^{14} , C^{18}), 124.30 (C^6 , C^{10}), 126.84 (C^{16}), 129.48 (C^{15} , C^{17}), 129.51 (C^7 , C^9), 130.78 (C^8), 135.50 (C^{13}), 138.80 (C^5), 156.31 (C^{12}), 157.49 (C^1), 164.38 (C^{19}). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Найдено, %: С, 70.23; Н, 6.49; N, 14.88.



4-(1-(4-Метоксифенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**7м**).

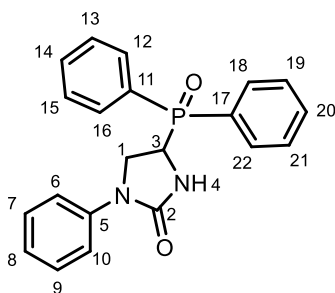
Выход (31%), бежевые кристаллы, т.пл. 209–210 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1595, 1613; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.31 (с, 3H, H^{20}), 2.61 (с, 3H, H^{21}), 3.12 (с, 3H, H^2), 3.72 (с, 3H, H^{22}), 3.90–3.99 (м, 2H, H^4), 4.56–4.65 (м, 1H, H^3), 6.90 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц, H^{14} , H^{18}), 7.32–7.36 (м, 3H, H^{15} , H^{16} , H^{17}), 7.42–7.52 (м, 4H, H^6 , H^7 , H^9 , H^{10}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 28.95 (C^{20}), 31.13 (C^2), 35.82 (C^{21}), 47.06 (C^4), 49.29 (C^3), 55.66 (C^{22}), 103.18 (C^{12}), 114.35 (C^{14} , C^{18}), 119.04 (C^6 , C^{10}), 124.29 (C^{15} , C^{17}), 126.82 (C^{16}), 129.49 (C^7 , C^9), 134.58 (C^{13}), 135.45 (C^5), 154.76 (C^{12}), 156.25 (C^8), 157.65 (C^1), 164.37 (C^{19}). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, %: С, 67.33; Н, 6.16. N, 14.28. Найдено, %: С, 67.51; Н, 6.29; N, 14.40.



1,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-1-(*m*-толил)имидазолидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**7н**).

Выход (26%), бежевые кристаллы, т.пл. 215–216 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1592, 1613; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, H²⁰), 2.30 (с, 3H, H²²), 2.61 (с, 3H, H²¹), 3.12 (с, 3H, H²), 3.91–4.01 (м, 2H, H⁴), 4.58–4.67 (м, 1H, H³), 6.80 (д, 1H, $J = 6.9$ Гц, H¹⁰), 7.17 (т, 1H, $J = 7.5$ Гц, H⁸), 7.30–7.36 (м, 3H, H⁶, H⁷, H¹⁶), 7.38–7.43 (м, 2H, H¹⁴, H¹⁸), 7.48 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц, H¹⁵, H¹⁷). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.92 (C²⁰), 21.83 (C²²), 28.87 (C²), 35.86 (C²¹), 46.78 (C⁴), 49.12 (C³), 103.23 (C¹²), 114.52 (C⁶), 117.82 (C¹⁰), 122.68 (C⁷), 124.30 (C¹⁴, C¹⁸), 126.84 (C⁸), 128.89 (C⁹), 129.51 (C¹⁵, C¹⁷), 135.50 (C¹¹), 138.19 (C¹³), 141.18 (C⁵), 156.31 (C¹⁶), 157.40 (C¹), 164.37 (C¹⁹). Вычислено для C₂₂H₂₄N₄O₂, %: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Найдено, %: С, 70.37; Н, 6.61; N, 14.71.

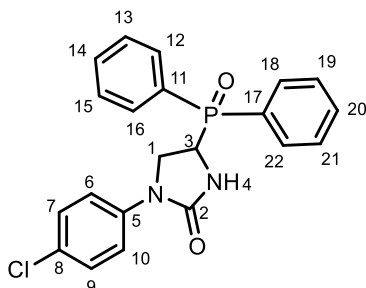
Общая методика синтеза 4-(дифенилфосфорил)-1-арилимидазолидин-2-онов 8. В колбу поместили 1-арилимидазолин-2-он (3.1 ммоль), дифенилхлорфосфин (3.1 ммоль, 0.69 г), уксусную кислоту (3.1 ммоль, 0.19 г) и хлороформ (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 8 ч, затем летучие компоненты отгоняли в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в диэтиловым эфиром (15 мл), выпавший белый осадок отфильтровывали. Получившийся осадок сушили над MgSO₄.



4-(Дифенилфосфорил)-1-фенилимидазолидин-2-он (**8a**).

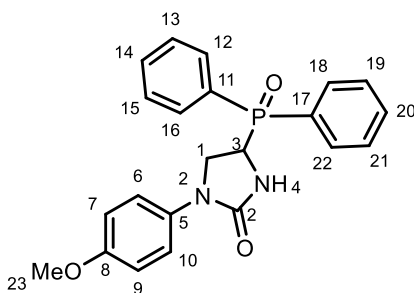
Выход 1011 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 180–182 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 3.80–3.90 (м, 1H, H¹), 4.09–4.22 (м, 1H, H¹), 4.94–5.05 (м, 1H, H⁴), 6.94–7.00 (м, 1H, H⁸), 7.22–7.27 (д, 2H, H⁷, H⁹), 7.38–7.45 (м, 2H, H⁶, H¹⁰), 7.51–7.58 (м, 4H, H¹⁸, H¹⁹, H²¹, H²²), 7.59–7.65 (м, 3H, H¹⁴, H²⁰, H³), 7.78–7.90 (м, 4H, H¹², H¹³, H¹⁵, H¹⁶). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-

δ_6) δ , м.д.: 44.92 (C^1), 46.85 (д, $J = 81.3$ Гц, C^4), 117.57 (C^7 , C^9), 122.34 (C^8), 128.96 (C^6 , C^{10}), 129.11 (д, $J = 11.4$ Гц, C^{17}), 129.36 (д, $J = 11.1$ Гц, C^{11}), 131.51 (C^{18} , C^{22}), 131.58 (C^{12} , C^{16}), 131.91 (C^{19} , C^{21}), 131.98 (C^{13} , C^{15}), 132.64 (C^{20}), 132.70 (C^{14}), 140.28 (C^5), 158.30 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- δ_6) δ , м.д.: 28.08. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 69.61; Н, 5.29; N, 7.73; Р, 8.55. Найдено, %: С, 69.64; Н, 5.31; N, 7.75; Р, 8.50. Масс-спектр ESI, m/z : 362.5 $[\text{M}]^+$.



1-(4-Хлорфенил)-4-(дифенилфосфорил)имидазолидин-2-он (**86**).

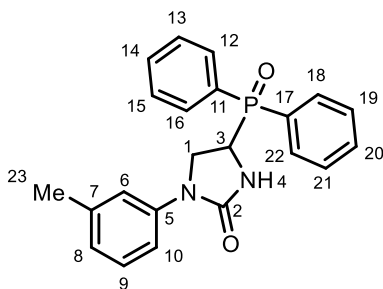
Выход 1105 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 190–192 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- δ_6) δ , м.д.: 3.82–3.90 (м, 1Н, H^1), 4.12–4.22 (м, 1Н, H^1), 4.94–5.00 (м, 1Н, H^3), 7.28 (д, 2Н, $J = 8.9$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.45 (д, 2Н, $J = 9.0$ Гц, H^7 , H^9), 7.50–7.58 (м, 4Н, H^{18} , H^{19} , H^{21} , H^{22}), 7.70–7.77 (м, 2Н, H^{14} , H^{20}), 7.81–7.87 (м, 4Н, H^{12} , H^{13} , H^{15} , H^{16}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- δ_6) δ , м.д.: 45.02 (C^1), 47.00 (д, $J = 80.2$ Гц, C^4), 128.77 (C^7 , C^9), 128.87 (C^6 , C^{10}), 129.09 (д, $J = 11.5$ Гц, C^{17}), 129.33 (д, $J = 11.1$ Гц, C^{11}), 131.31 (C^{18} , C^{22}), 131.39 (C^{12} , C^{16}), 131.54 (C^{19} , C^{21}), 131.61 (C^{13} , C^{15}), 131.91 (C^{20}), 131.98 (C^{14}), 132.65 (C^8), 132.70 (C^5), 158.11 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- δ_6) δ , м.д.: 28.29. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 63.56; Н, 4.57; Cl, 8.93; N, 7.06; Р, 7.81. Найдено, %: С, 63.64; Н, 4.52; Cl, 8.90; N, 7.10; Р, 7.85. Масс-спектр ESI, m/z : 396.3 $[\text{M}]^+$.



4-(Дифенилфосфорил)-1-(4-метоксифенил)имидазолидин-2-он (**87**).

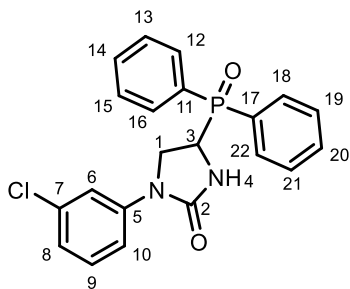
Выход 1214 мг (88%), белые кристаллы, т.пл. 200–205 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- δ_6) δ , м.д.: 3.70 (с, 3Н, H^{23}), 3.78–3.87 (м, 1Н, H^1), 4.07–4.18 (м, 1Н, H^1), 4.93–5.01 (м, 1Н, H^4), 6.83 (д, 2Н, $J = 9.1$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.29 (д, 2Н, $J = 9.1$ Гц, H^7 , H^9), 7.52–7.58 (м, 4Н, H^{18} , H^{19} , H^{21} , H^{22}), 7.59–7.65 (м, 2Н, H^{14} , H^{20}), 7.80–7.88 (м, 4Н, H^{12} , H^{13} , H^{15} , H^{16}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- δ_6) δ , м.д.: 45.31 (C^{23}), 46.93 (д, $J = 81.4$ Гц, C^4), 55.64 (C^1), 114.24 (C^7 , C^9), 119.50 (C^6 , C^{10}), 129.10 (д, $J = 11.4$ Гц, C^{17}), 129.34 (д, $J = 11.4$ Гц, C^{11}), 131.52 (C^{18} , C^{22}), 131.59 (C^{12} , C^{16}), 131.93 (C^{19} , C^{21}), 132.00 (C^{13} , C^{15}), 132.61 (C^{20}), 132.69 (C^{14}), 133.55 (C^5 , C^8), 155.03 (C^2).

^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 28.22. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$, %: С, 67.34; Н, 5.39; N, 7.14; P, 7.89. Найдено, %: С, 67.37; Н, 5.42; N, 7.10; P, 7.92. Масс-спектр ESI, m/z : 415.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-(Дифенилфосфорил)-1-(м-толил)имидазолидин-2-он (**8д**).

Выход 1015 мг (87%), белые кристаллы, т.пл. 179–181 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.26 (с, 3H, H^{23}), 3.77-3.95 (м, 1H, H^1), 4.06-4.21 (м, 1H, H^1), 4.88-5.00 (м, 1H, H^3), 6.80 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, H^6), 7.09-7.14 (м, 1H, H^8), 7.20-7.24 (м, 2H, H^9 , H^{10}), 7.52-7.58 (м, 4H, H^{12} , H^{13} , H^{15} , H^{16}), 7.58-7.65 (м, 2H, H^{14} , H^{20}), 7.80-7.87 (м, 4H, H^{18} , H^{19} , H^{21} , H^{22}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 21.66 (C^{23}), 45.13 (C^1), 47.07 (д, $J = 81.3$ Гц, C^4), 115.03 (C^6), 118.30 (C^9), 123.18 (C^{10}), 128.75 (C^7), 129.08 (д, $J = 11.2$ Гц, C^{17}), 129.32 (д, $J = 11.1$ Гц, C^{11}), 131.52 (C^{18} , C^{22}), 131.59 (C^{12} , C^{16}), 131.92 (C^{19} , C^{21}), 131.99 (C^{13} , C^{15}), 132.57 (C^{20}), 132.66 (C^{14}), 138.17 (C^8), 140.30 (C^5), 158.29 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 28.22. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 70.20; Н, 5.62; N, 7.44; P, 8.23. Найдено, %: С, 70.25; Н, 5.70; N, 7.43; P, 8.25. Масс-спектр ESI, m/z : 376.5 $[\text{M}]^+$.

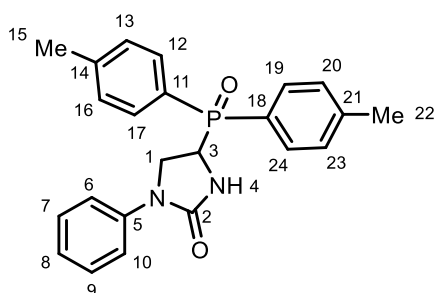


1-(3-Хлорфенил)-4-(дифенилфосфорил)имидазолидин-2-он (**8е**).

Выход 1094 мг (89%), белые кристаллы, т.пл. 220–225 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.81-3.92 (м, 1H, H^1), 4.11-4.26 (м, 1H, H^1), 4.94-5.10 (м, 1H, H^3), 6.96-7.02 (м, 1H, H^6), 7.23-7.32 (м, 2H, H^8 , H^{10}), 7.51-7.59 (м, 4H, H^{12} , H^{13} , H^{15} , H^{16}), 7.58-7.64 (м, 2H, H^9 , H^{14}), 7.65 (уш с, 1H, H^4), 7.78-7.91 (м, 5H, H^{18} , H^{19} , H^{20} , H^{21} , H^{22}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 44.89 (C^1), 46.81 (д, $J = 80.5$ Гц, C^4), 115.67 (C^6), 117.05 (C^9), 121.91 (C^{10}), 129.13 (д, $J = 11.0$ Гц, C^{17}), 129.36 (д, $J = 11.1$ Гц, C^{11}), 129.86 (C^{20}), 130.61 (C^6 , C^{10}), 130.94 (C^{14}), 131.58 (д, $J = 9.1$ Гц, C^{18} , C^{22}), 131.94 (д, $J = 8.6$ Гц, C^{12} , C^{16}), 132.67 (C^{19} , C^{21}), 132.73 (C^{13} , C^{15}), 133.55 (C^7 , C^8 , C^9), 158.02 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 27.70. Вычислено для

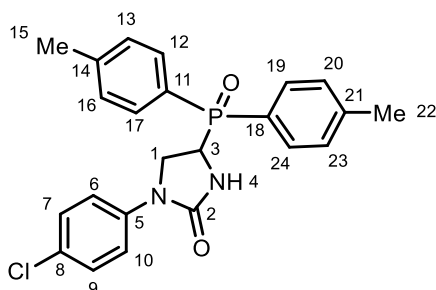
$C_{21}H_{18}ClN_2O_2P$, %: C, 63.56; H, 4.57; Cl, 8.93; N, 7.06; P, 7.81. Найдено, %: C, 63.52; H, 4.60; Cl, 8.95; N, 7.08; P, 7.85. Масс-спектр ESI, m/z : 396.8 $[M]^+$.

Общая методика синтеза 4-(фосфорил)-1-арилимидазолидин-2-онов 9-10. В колбу поместили 1-арилимидазолин-2-он (3.1 ммоль), фосфинистую кислоту (3.1 ммоль), ацетилхлорид (3.1 ммоль) и толуол (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 8 ч, затем летучие компоненты отгоняли в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в диэтиловым эфиром (15 мл), выпавший белый осадок отфильтровывали. Получившийся осадок сушили над $MgSO_4$.



4-(Ди-*n*-толилфосфорил)-1-фенилимидазолидин-2-он (9a).

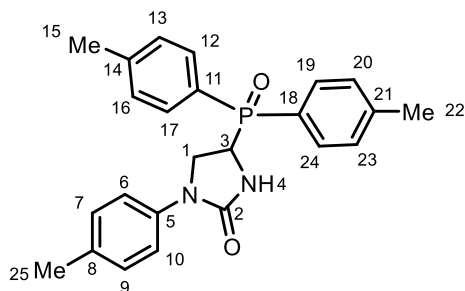
Выход 1109 мг (91%), белые кристаллы, т.пл. 190–192 °С; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д.: 2.33 (с, 3H, H^{22}), 2.34 (с, 3H, H^{15}), 3.76–3.85 (м, 1H, H^1), 4.06–4.19 (м, 1H, H^1), 4.85–4.93 (м, 1H, H^3), 6.94 (т, 1H, $J = 7.4$ Гц, H^8), 7.23 (т, 2H, $J = 7.8$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.28–7.36 (м, 4H, H^{19} , H^{20} , H^{23} , H^{24}), 7.38 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H^7 , H^9), 7.64–7.74 (м, 4H, H^{12} , H^{13} , H^{16} , H^{17}), 10.66 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д.: 23.06 (C^{22} , C^{15}), 46.50 (C^1), 48.47 (д, $J = 81.6$ Гц, C^3), 119.04 (C^6 , C^{10}), 123.81 (C^8), 130.46 (C^7 , C^9), 131.21 (д, $J = 11.6$ Гц, C^{18}), 131.43 (д, $J = 11.5$ Гц, C^{11}), 133.08 (д, $J = 11.5$ Гц, C^{19} , C^{20} , C^{23} , C^{24}), 133.48 (д, $J = 11.5$ Гц, C^{12} , C^{13} , C^{16} , C^{17}), 141.82 (C^5), 144.16 (C^{14}), 144.26 (C^{21}), 159.81 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д.: 27.76. Вычислено для $C_{23}H_{23}N_2O_2P$, %: C, 70.76; H, 5.94; N, 7.18; P, 7.93. Найдено, %: C, 70.80; H, 5.90; N, 7.23; P, 7.97. Масс-спектр ESI, m/z : 390.5 $[M]^+$.



1-(4-Хлорфенил)-4-(ди-*n*-толилфосфорил)имидазолидин-2-он (9b).

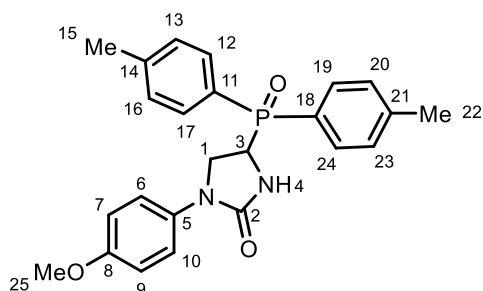
Выход 1179 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 200–202 °С; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д.: 2.35 (с, 3H, H^{15}), 2.36 (с, 3H, H^{22}), 3.74–3.84 (м, 1H, H^1), 4.07–4.18 (м, 1H, H^1), 4.87–4.96 (м, 1H, H^3), 7.29 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, H^7 , H^9), 7.32–7.37 (м, 4H, H^{12} , H^{13} , H^{16} , H^{17}), 7.44 (д,

2H, $J = 9.0$ Гц, H⁶, H¹⁰), 7.65-7.71 (м, 4H, H¹⁹, H²⁰, H²³, H²⁴). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 21.55 (C²², C¹⁵), 44.96 (C¹), 46.87 (д, $J = 81.2$ Гц, C³), 118.96 (C⁶, C¹⁰), 125.97 (C⁵, C⁸), 128.75 (C⁷, C⁹), 129.70 (д, $J = 11.4$ Гц, C¹⁸), 129.92 (д, $J = 11.4$ Гц, C¹¹), 131.57 (д, $J = 9.2$ Гц, C¹⁹, C²⁰, C²³, C²⁴), 131.94 (д, $J = 9.1$ Гц, C¹², C¹³, C¹⁶, C¹⁷), 139.25 (C¹⁴, C²¹), 142.64 (C¹⁴), 142.76 (C²¹), 158.10 (C²). ³¹P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 27.44. Вычислено для C₂₃H₂₂ClN₂O₂P, %: C, 65.02; H, 5.22; Cl, 8.34; N, 6.59; P, 7.29. Найдено, %: C, 65.08; H, 5.18; Cl, 8.36; N, 6.61; P, 7.25. Масс-спектр ESI, m/z : 424.9 [M]⁺.



4-(Ди-*n*-толилфосфорил)-1-(*n*-толил)имидазолидин-2-он (**9в**).

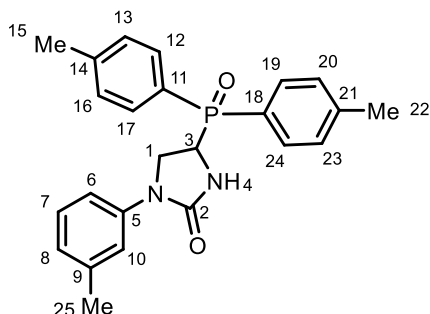
Выход 1036 мг (85%), белые кристаллы, т.пл. 192–194 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.22 (с, 3H, H²⁵), 2.35 (с, 3H, H²²), 2.36 (с, 3H, H¹⁵), 3.69-3.85 (м, 1H, H¹), 4.03-4.15 (м, 1H, H¹), 4.82-4.92 (м, 1H, H³), 6.94 (т, 1H, $J = 7.4$ Гц, H⁸), 7.23 (т, 2H, $J = 7.8$ Гц, H⁶, H¹⁰), 7.28-7.36 (м, 4H, H¹⁹, H²⁰, H²³, H²⁴), 7.38 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H⁷, H⁹), 7.64-7.74 (м, 4H, H¹², H¹³, H¹⁶, H¹⁷), 10.66 (уш с, 1H, H⁴). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 23.06 (C²², C¹⁵), 46.50 (C¹), 48.47 (д, $J = 81.6$ Гц, C³), 119.04 (C⁶, C¹⁰), 123.81 (C⁸), 130.46 (C⁷, C⁹), 131.21 (д, $J = 11.6$ Гц, C¹⁸), 131.43 (д, $J = 11.5$ Гц, C¹¹), 133.08 (д, $J = 11.5$ Гц, C¹⁹, C²⁰, C²³, C²⁴), 133.48 (д, $J = 11.5$ Гц, C¹², C¹³, C¹⁶, C¹⁷), 141.82 (C⁵), 144.16 (C¹⁴), 144.26 (C²¹), 159.81 (C²). ³¹P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 27.46. Вычислено для C₂₃H₂₃N₂O₂P, %: C, 70.76; H, 5.94; N, 7.18; P, 7.93. Найдено, %: C, 70.80; H, 5.90; N, 7.23; P, 7.97. Масс-спектр ESI, m/z : 390.5 [M]⁺.



4-(Ди-*n*-толилфосфорил)-1-(4-метоксифенил)имидазолидин-2-он (**9г**).

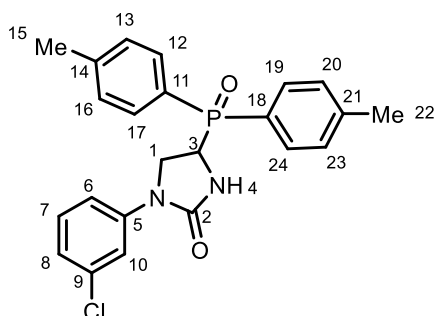
Выход 1234 мг (94%), белые кристаллы, т.пл. 192–194 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.33 (с, 3H, H²²), 2.34 (с, 3H, H¹⁵), 3.68 (с, 3H, H²⁵), 3.75-3.81 (м, 1H, H¹), 4.02-4.13 (м, 1H, H¹), 4.81-4.90 (м, 1H, H³), 6.81 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц, H⁶, H¹⁰), 7.27 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц, H⁷, H⁹), 7.35-7.31 (м, 4H, H¹⁹, H²⁰, H²³, H²⁴), 7.63-7.72 (м, 4H, H¹², H¹³, H¹⁶, H¹⁷), 10.57 (с, 1H, H⁴). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 23.06 (C¹⁵, C²²), 46.88 (C¹), 48.56 (д, $J = 81.4$ Гц, C⁴),

57.14 (C²⁵), 115.74 (C⁶, C¹⁰), 120.94 (C⁷, C⁹), 131.19 (д, $J = 11.4$ Гц, C¹¹), 131.40 (д, $J = 11.4$ Гц, C¹⁸), 133.09 (д, $J = 8.9$ Гц, C¹⁹, C²⁰, C²³, C²⁴), 133.50 (д, $J = 8.9$ Гц, C¹², C¹³, C¹⁶, C¹⁷), 135.13 (C⁵), 144.12 (C²¹), 144.21 (C¹⁴), 156.50 (C⁸), 160.00 (C²). ³¹P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 27.76. Вычислено для C₂₄H₂₅N₂O₃P, %: С, 68.56; Н, 5.99; N, 6.66; Р, 7.37. Найдено, %: С, 68.65; Н, 6.05; N, 6.78; Р, 7.35. Масс-спектр ESI, m/z : 420.7 [M]⁺.



4-(Ди-*n*-толилфосфорил)-1-(*m*-толил)имидазолидин-2-он (9д).

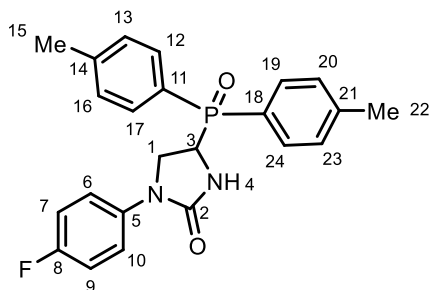
Выход 1123 мг (89%), белые кристаллы, т.пл. 212–215 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, H²⁵), 2.35 (с, 3H, H²²), 2.37 (с, 3H, H¹⁵), 3.75–3.86 (м, 1H, H¹), 4.08–4.17 (м, 1H, H¹), 4.86–4.95 (м, 1H, H³), 6.79 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, H⁸), 7.12 (т, 1H, $J = 7.8$ Гц, H⁷), 7.18–7.26 (м, 2H, шH⁶, H¹⁰), 7.32–7.38 (м, 4H, H¹², H¹³, H¹⁶, H¹⁷), 7.51 (уш с, 1H, H⁴), 7.65–7.74 (м, 4H, H¹⁹, H²⁰, H²³, H²⁴). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 21.56 (C¹⁵, C²²), 21.70 (C²⁵), 45.06 (C¹), 46.94 (д, $J = 81.7$ Гц, C⁴), 114.85 (C⁶, C¹⁰), 118.12 (C⁷), 123.07 (C⁸), 128.76 (C⁹), 129.69 (д, $J = 11.6$ Гц, C¹⁸), 129.91 (д, $J = 11.6$ Гц, C¹¹), 131.56 (д, $J = 9.3$ Гц, C¹², C¹⁷), 131.97 (д, $J = 9.1$ Гц, C¹⁹, C²⁴), 138.15 (C⁵), 140.30 (C²⁰, C²³), 142.69 (C¹³, C¹⁶), 142.71 (C¹⁴), 144.21 (C²¹), 158.32 (C⁸). ³¹P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 27.76. Вычислено для C₂₄H₂₅N₂O₂P, %: С, 71.27; Н, 6.23; N, 6.93; Р, 7.66. Найдено, %: С, 71.30; Н, 6.25; N, 6.97; Р, 7.62. Масс-спектр ESI, m/z : 427.5 [M+Na]⁺.



1-(3-Хлорфенил)-4-(ди-*n*-толилфосфорил)имидазолидин-2-он (9е).

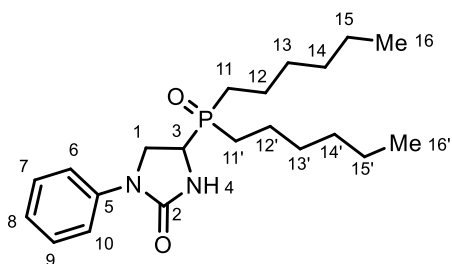
Выход 1217 мг (92%), белые кристаллы, т.пл. 214–216 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.36 (с, 3H, H¹⁵), 2.37 (с, 3H, H²²), 3.77–3.90 (м, 1H, H¹), 4.09–4.22 (м, 1H, H¹), 4.84–4.95 (м, 1H, H³), 6.98–7.01 (м, 1H, H⁸), 7.22–7.29 (м, 3H, H⁶, H⁷, H¹⁰), 7.32–7.38 (м, 4H, H¹⁹, H²⁰, H²³, H²⁴), 7.66–7.72 (м, 4H, H¹², H¹³, H¹⁶, H¹⁷). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 21.52 (C¹⁵, C²²), 45.09 (C¹), 47.12 (д, $J = 81.0$ Гц, C⁴), 115.74 (C⁷), 117.21 (C⁶), 121.90 (C¹⁰), 129.67 (д, $J =$

11.7 Гц, C¹¹), 129.88 (д, 11.7 Гц, C¹⁸), 130.53 (C⁹), 131.58 (C¹⁹, C²⁴), 131.65 (C²⁰, C²³), 131.93 (C¹², C¹⁷), 132.00 (C¹³, C¹⁶), 133.54 (C⁵), 142.66 (C²¹), 142.76 (C¹⁴), 157.98 (C²). ³¹Р ЯМР (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 27.76. Вычислено для C₂₃H₂₂ClN₂O₂P, %: С, 65.02; Н, 5.22; Cl, 8.34; N, 6.59; Р, 7.29. Найдено, %: С, 65.13; Н, 5.25; Cl, 8.37; N, 6.62; Р, 7.31. Масс-спектр ESI, *m/z*: 424.9 [M]⁺.



4-(Ди-*n*-толилфосфорил)-1-(4-фторфенил)имидазолидин-2-он (**9ж**).

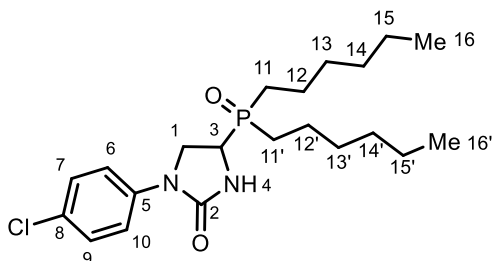
Выход 1138 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 220–222 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.35 (с, 3Н, H¹⁵), 2.36 (с, 3Н, H²²), 3.73–3.85 (м, 1Н, H¹), 4.06–4.19 (м, 1Н, H¹), 4.84–4.94 (м, 1Н, H³), 7.03–7.11 (м, 2Н, H⁶, H¹⁰), 7.30–7.37 (м, 4Н, H¹², H¹³, H¹⁶, H¹⁷), 7.37–7.43 (м, 2Н, H⁷, H⁹), 7.55 (уш с, 1Н, H⁴), 7.65–7.73 (м, 4Н, H¹⁹, H²⁰, H²³, H²⁴). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 22.08 (C¹⁵, C²²), 45.76 (C¹), 47.44 (д, *J* = 81.2 Гц, C³), 115.99 (д, *J* = 22.1 Гц, C⁷, C⁹), 119.80 (д, *J* = 7.6 Гц, C⁶, C¹⁰), 127.70 (д, *J* = 98.4 Гц, C¹¹), 128.85 (д, *J* = 96.7 Гц, C¹⁸), 130.21 (д, *J* = 11.6 Гц, C¹², C¹⁷), 130.43 (д, *J* = 11.5 Гц, C¹⁹, C²⁴), 132.10 (д, *J* = 9.2 Гц, C¹³, C¹⁶), 132.48 (д, *J* = 9.2 Гц, C²⁰, C²³), 137.26 (C⁵), 143.14 (C¹⁴), 143.26 (C²¹), 158.47 (д, *J* = 238.7 Гц, C⁸), 158.81 (C²). ³¹Р ЯМР (161.9 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 47.59. Вычислено для C₂₃H₂₂FN₂O₂P, %: С, 67.64; Н, 5.43; N, 6.86; Р, 7.58. Найдено, %: С, 67.67; Н, 5.39; N, 6.70; Р, 7.52. Масс-спектр ESI, *m/z*: 408.5 [M]⁺.



4-(Дигексилфосфорил)-1-фенилимидазолидин-2-он (**10а**).

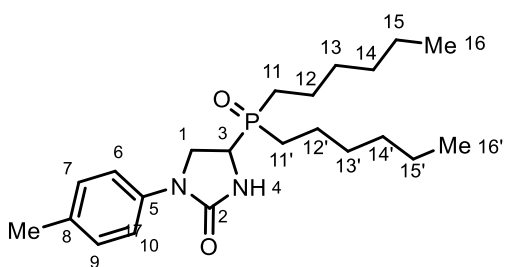
Выход 1055 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 152–154 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 0.79–0.83 (м, 3Н, H¹⁶), 0.84–0.88 (м, 3Н, H^{16'}), 1.16–1.23 (м, 4Н, H¹⁵, H^{15'}), 1.24–1.32 (м, 6Н, H¹⁴, H^{14'}, H¹³), 1.33–1.37 (м, 2Н, H^{13'}), 1.39–1.53 (м, 4Н, H¹², H^{12'}), 1.63–1.79 (м, 4Н, H¹¹, H^{11'}), 3.91–3.98 (м, 1Н, H³), 3.98–4.04 (м, 1Н, H¹), 4.06–4.15 (м, 1Н, H¹), 6.99 (т, 1Н, *J* = 7.3 Гц, H⁸), 7.30 (т, 2Н, *J* = 7.8 Гц, H⁶, H¹⁰), 7.55–7.60 (м, 2Н, H⁷, H⁹). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 15.84 (C¹⁶), 15.88 (C^{16'}), 22.76 (д, *J* = 4.0 Гц, C¹⁵), 22.97 (д, *J* = 3.5 Гц, C^{15'}), 23.85 (д, *J* =

11.3 Гц, C^{12}), 26.12 (д, $J = 63.2$ Гц, C^{11}), 27.05 (д, $J = 62.9$ Гц, $C^{11'}$), 32.15 (д, $J = 12.9$ Гц, $C^{12'}$), 32.71 (д, $J = 7.6$ Гц, C^{14} , $C^{14'}$), 46.18 (C^1), 47.81 (д, $J = 73.3$ Гц, C^3), 119.05 (C^6 , C^{10}), 123.83 (C^8), 130.54 (C^7 , C^9), 142.05 (C^5), 159.97 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 46.37. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 66.64; Н, 9.32; N, 7.40; Р, 8.18. Найдено, %: С, 66.60; Н, 9.35; N, 7.42; Р, 8.22. Масс-спектр ESI, m/z : 378.2 $[\text{M}]^+$.



1-(4-Хлорфенил)-4-(дигексилфосфорил)имидазолидин-2-он (**106**).

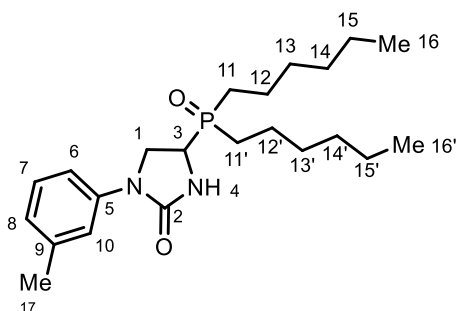
Выход 1185 мг (92%), белые кристаллы, т.пл. 148–150 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 0.81-0.87 (м, 3Н, H^{16}), 0.85-0.89 (м, 3Н, $\text{H}^{16'}$), 1.18-1.25 (м, 4Н, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 1.25-1.30 (м, 4Н, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 1.30-1.34 (м, 2Н, $\text{H}^{13'}$), 1.34-1.39 (м, 2Н, H^{13}), 1.40-1.54 (м, 4Н, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 1.64-1.79 (м, 4Н, H^{11} , $\text{H}^{11'}$), 3.92-4.01 (м, 1Н, H^3), 4.01-4.07 (м, 1Н, H^1), 4.07-4.15 (м, 1Н, H^1), 7.36 (д, 2Н, $J = 9.0$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.62 (д, 2Н, $J = 9.0$ Гц, H^7 , H^9), 7.71 (уш с, 1Н, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 14.33 (C^{16}), 14.37 ($C^{16'}$), 21.24 (д, $J = 4.0$ Гц, C^{12}), 21.46 (д, $J = 4.0$ Гц, $C^{12'}$), 22.29 (C^{15}), 22.38 ($C^{15'}$), 24.62 (д, $J = 63.4$ Гц, C^{11}), 25.51 (д, $J = 62.5$ Гц, $C^{11'}$), 30.63 (д, $J = 12.8$ Гц, C^{13}), 31.20 (д, $J = 5.6$ Гц, $C^{13'}$), 44.64 (C^1), 46.23 (д, $J = 72.9$ Гц, C^3), 118.97 (C^6 , C^{10}), 126.05 (C^5), 128.85 (C^7 , C^9), 139.50 (C^8), 158.29 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 46.51. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 61.08; Н, 8.30; Cl, 8.58; N, 6.78; Р, 7.50. Найдено, %: С, 61.10; Н, 8.32; Cl, 8.57; N, 6.75; Р, 7.48. Масс-спектр ESI, m/z : 435.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-(Дигексилфосфорил)-1-(*p*-толил)имидазолидин-2-он (**10b**).

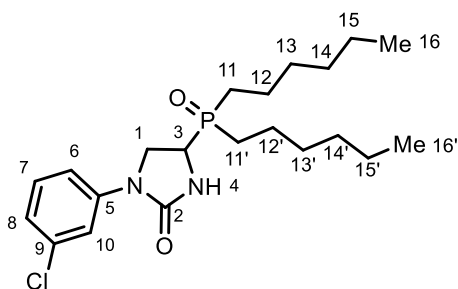
Выход 1078 (88%), белые кристаллы, т.пл. 158–161 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 0.80-0.85 (м, 3Н, H^{16}), 0.85-0.89 (м, 3Н, $\text{H}^{16'}$), 1.17-1.24 (м, 4Н, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 1.24-1.31 (м, 6Н, H^{14} , $\text{H}^{14'}$, H^{13}), 1.32-1.40 (м, 2Н, $\text{H}^{13'}$), 1.41-1.55 (м, 4Н, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 1.64-1.78 (м, 4Н, H^{11} , $\text{H}^{11'}$), 2.25 (с, 3Н, H^{17}), 3.89-3.97 (м, 1Н, H^3), 3.97-4.05 (м, 1Н, H^1), 4.06-4.14 (м, 1Н, H^1), 7.11 (д, 2Н, $J = 8.3$ Гц, H^6 , H^{10}), 7.45 (д, 2Н, $J = 8.5$ Гц, H^7 , H^9), 7.51 (уш с, 1Н, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 14.85 (C^{16}), 14.89 ($C^{16'}$), 21.25 (C^{17}), 21.77 (д, $J = 4.0$ Гц, C^{15}), 21.98 (д, $J = 3.5$ Гц, $C^{15'}$), 22.87 (д, $J = 8.4$ Гц, C^{12}), 25.13 (д, $J = 63.2$ Гц, C^{11}), 26.06 (д, $J = 62.8$ Гц,

$C^{11'}$), 31.17 (д, $J = 13.0$ Гц, $C^{12'}$), 31.73 (д, $J = 5.7$ Гц, C^{14} , $C^{14'}$), 45.26 (C^1), 46.85 (д, $J = 73.4$ Гц, C^3), 118.14 (C^6 , C^{10}), 129.97 (C^7 , C^9), 131.74 (C^8), 138.63 (C^5), 159.01 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 47.02. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 67.32; Н, 9.50; N, 7.14; Р, 7.89. Найдено, %: С, 67.35; Н, 9.48; N, 7.16; Р, 7.92. Масс-спектр ESI, m/z : 392.6 $[\text{M}]^+$.



4-(Дигексилфосфорил)-1-(*m*-толил)имидазолидин-2-он (**10д**).

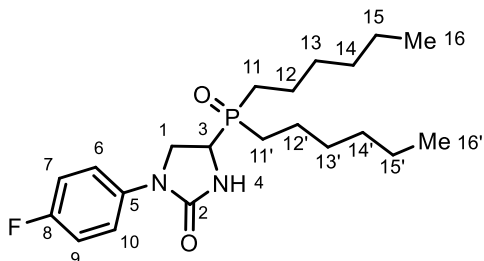
Выход 1090 мг (89%), белые кристаллы, т.пл. 157–160 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 0.78-0.82 (м, 3Н, H^{16}), 0.83-0.86 (м, 3Н, $\text{H}^{16'}$), 1.14-1.22 (м, 4Н, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 1.22-1.31 (м, 6Н, H^{14} , $\text{H}^{14'}$, H^{13}), 1.31-1.36 (м, 2Н, $\text{H}^{13'}$), 1.36-1.51 (м, 4Н, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 1.60-1.75 (м, 4Н, H^{11} , $\text{H}^{11'}$), 2.26 (с, 3Н, H^{17}), 3.90-3.97 (м, 1Н, H^3), 3.97-4.03 (м, 1Н, H^1), 4.04-4.11 (м, 1Н, H^1), 6.80 (д, 1Н, $J = 7.5$ Гц, H^{10}), 7.14-7.18 (м, 1Н, H^8), 7.34-7.38 (м, 2Н, H^6 , H^7), 7.58 (уш с, 1Н, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 14.34 (C^{16}), 14.38 ($C^{16'}$), 21.25 (д, $J = 4.0$ Гц, C^{12}), 21.46 (д, $J = 3.9$ Гц, $C^{12'}$), 21.76 (C^{17}), 22.30 (C^{15}), 22.38 ($C^{15'}$), 24.59 (д, $J = 63.3$ Гц, C^{11}), 25.54 (д, $J = 62.9$ Гц, $C^{11'}$), 30.59 (д, $J = 13.0$ Гц, $C^{13'}$), 30.69 (д, $J = 5.7$ Гц, C^{13}), 31.18 (C^{14}), 31.23 ($C^{14'}$) 44.74 (C^1), 46.28 (д, $J = 72.8$ Гц, C^3), 114.80 (C^6), 118.11 (C^{10}), 123.06 (C^7), 128.85 (C^9), 138.21 (C^8), 140.51 (C^{10}), 158.43 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 46.67. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 67.32; Н, 9.50; N, 7.14; Р, 7.89. Найдено, %: С, 67.35; Н, 9.52; N, 7.10; Р, 7.87. Масс-спектр ESI, m/z : 392.7 $[\text{M}]^+$.



1-(3-Хлорфенил)-4-(дигексилфосфорил)имидазолидин-2-он (**10е**).

Выход 1198 мг (93%), белые кристаллы, т.пл. 173–175 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 0.79-0.92 (м, 6Н, H^{16} , $\text{H}^{16'}$), 1.17-1.25 (м, 4Н, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 1.25-1.40 (м, 6Н, H^{14} , $\text{H}^{14'}$, H^{13}), 1.40-1.45 (м, 2Н, $\text{H}^{13'}$), 1.45-1.58 (м, 4Н, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 1.62-1.82 (м, 4Н, H^{11} , $\text{H}^{11'}$), 3.93-3.99 (м, 1Н, H^3), 3.99-4.08 (м, 1Н, H^1), 4.08-4.18 (м, 1Н, H^1), 7.00-7.08 (т, 1Н, $J = 7.5$ Гц, H^{10}), 7.29-7.38 (м, 1Н, H^8), 7.42-7.49 (м, 1Н, H^6), 7.56-7.82 (м, 2Н, H^7 , H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6)

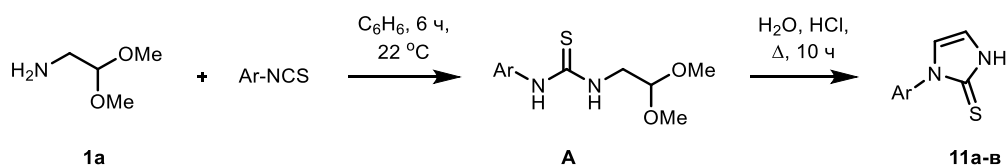
δ , м.д.: 14.90 (C^{16} , $C^{16'}$), 21.77 (д, $J = 3.9$ Гц, C^{15}), 21.99 (д, $J = 3.6$ Гц, $C^{15'}$), 22.86 (д, $J = 8.5$ Гц, C^{12}), 25.13 (д, $J = 63.2$ Гц, C^{11}), 25.97 (д, $J = 62.8$ Гц, $C^{11'}$), 31.15 (д, $J = 12.8$ Гц, $C^{12'}$), 31.72 (д, $J = 4.5$ Гц, C^{14} , $C^{14'}$), 45.14 (C^1), 46.78 (д, $J = 72.7$ Гц, C^3), 116.18 (C^6), 117.54 (C^{10}), 122.40 (C^7), 131.21 (C^9), 134.20 (C^8), 142.49 (C^5), 158.75 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 46.67. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 61.08; Н, 8.30; Cl, 8.58; N, 6.78; P, 7.50. Найдено, %: С, 61.10; Н, 8.32; Cl, 8.56; N, 6.82; P, 7.53. Масс-спектр ESI, m/z : 413.0 $[\text{M}]^+$.



4-(Дигексилфосфорил)-1-(4-фторфенил)имидазолидин-2-он (**10ж**).

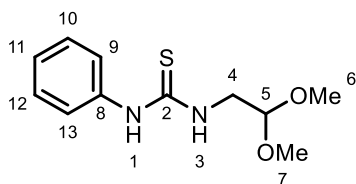
Выход 1068 мг (87%), белые кристаллы, т.пл. 173–175 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 0.82-0.86 (м, 6Н, H^{16}), 0.86-0.91 (м, 6Н, $\text{H}^{16'}$), 1.18-1.25 (м, 4Н, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 1.26-1.30 (м, 4Н, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 1.31-1.40 (м, 2Н, H^{13} , $\text{H}^{13'}$), 1.41-1.55 (м, 4Н, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 1.63-1.80 (м, 4Н, H^{11} , $\text{H}^{11'}$), 3.93-3.99 (м, 1Н, H^3), 3.99-4.06 (м, 1Н, H^1), 4.07-4.15 (м, 1Н, H^1), 7.08-7.23 (м, 2Н, H^6 , H^{10}), 7.53-7.66 (м, 3Н, H^7 , H^9 , H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 14.33 (C^{16}), 14.38 ($C^{16'}$), 21.24 (д, $J = 4.2$ Гц, C^{15}), 21.46 (д, $J = 3.7$ Гц, $C^{15'}$), 22.33 (д, $J = 11.3$ Гц, C^{12} , $C^{12'}$), 24.62 (д, $J = 63.6$ Гц, C^{11}), 25.53 (д, $J = 63.0$ Гц, $C^{11'}$), 30.63 (д, $J = 12.9$ Гц, C^{12} , $C^{12'}$), 31.20 (д, $J = 6.2$ Гц, C^{14} , $C^{14'}$), 44.90 (C^1), 46.27 (д, $J = 73.3$ Гц, C^3), 115.48 (C^6), 115.65 (C^{10}), 119.21 (C^7), 119.27 (C^9), 136.99 (C^5), 158.43 (C^2), 157.85 (д, $J = 238.9$ Гц, C^8). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 47.59. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_2\text{P}$, %: С, 63.62; Н, 8.64; N, 7.07; P, 7.81. Найдено, %: С, 63.65; Н, 8.60; N, 7.10; P, 7.85. Масс-спектр ESI, m/z : 396.3 $[\text{M}]^+$.

Общая методика синтеза 1-арилимидазолин-2-тионов **11а-в**.



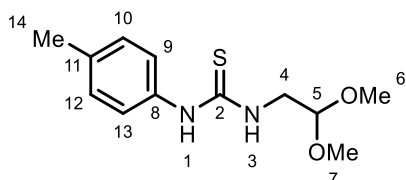
К раствору соответствующего арилизоотиоцианата (3.7 ммоль, 1 экв.) в сухом бензоле (10 мл) добавляли 2,2-диметоксиэтан-1-амин (3.7 ммоль, 388 мг, 0.40 мл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и летучие вещества удаляли в вакууме. Затем, к раствору соответствующей тиомочевинны А (2.0 ммоль, 1 экв.) в воде (10 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (37%, 0.29 мл, 3.6 ммоль, 1.8 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10

часов. Осадок отфильтровывали, промывали избытком воды и сушили в вакууме до постоянной массы с получением целевого соединения 11.



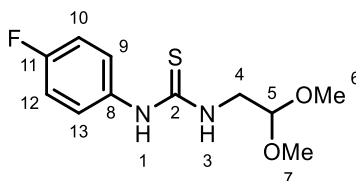
1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-фенилтиомочевина

Выход 800 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 120–121 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.35 (с, 6H, H^6, H^7), 3.71–3.80 (м, 2H, H^4), 4.50 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H, H^5), 6.44 (уш с, 1H, H^3), 7.19–7.25 (м, 3H, $\text{H}^{10}, \text{H}^{11}, \text{H}^{12}$), 7.34–7.40 (м, 2H, $\text{H}^9, \text{H}^{13}$), 8.68 (уш с, 1H, H^1). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 41.04 (C^4), 49.05 (C^6, C^7), 96.76 (C^5), 119.10 (C^9), 120.05 (C^{13}), 121.22 (C^{11}), 123.92 (C^{10}), 124.30 (C^{12}), 175.05 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: C, 54.98; H, 6.71; N, 11.66; S, 13.34. Найдено, %: C, 54.72; H, 6.83; N, 11.54; S, 13.28. Масс-спектр ESI, m/z : 240.5 $[\text{M}]^+$.



1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(*p*-толил)тиомочевина

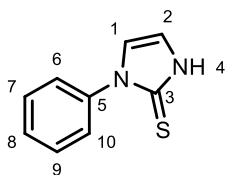
Выход 866 мг (92%), светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 160–161 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.36 (с, 3H, H^{14}), 3.38 (с, 6H, H^6, H^7), 3.71–3.81 (м, 2H, H^4), 4.50 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H, H^5), 6.30 (уш с, 1H, H^3), 7.06–7.13 (м, 2H, $\text{H}^9, \text{H}^{13}$), 7.18–7.24 (м, 2H, $\text{H}^{10}, \text{H}^{12}$), 8.18 (уш с, 1H, H^1). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 21.12 (C^{14}), 46.88 (C^4), 54.80 (C^6, C^7), 102.54 (C^5), 125.16 ($\text{C}^9, \text{C}^{13}$), 130.71 ($\text{C}^{10}, \text{C}^{12}$), 133.63 (C^8), 137.34 (C^{11}), 181.05 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: C, 56.67; H, 7.13; N, 11.01; S, 12.60. Найдено, %: C, 56.48; H, 7.25; N, 11.15; S, 12.65. Масс-спектр ESI, m/z : 254.7 $[\text{M}]^+$.



1-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(4-фторфенил)тиомочевина

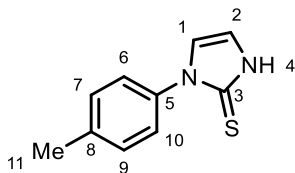
Выход 841 мг (88%), светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 174–176 °С; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.38 (с, 6H, H^6, H^7), 3.70–3.82 (м, 2H, H^4), 4.50 (т, $J = 5.2$, 1H, H^5), 6.28 (уш с, 1H, H^3), 7.05–7.13 (м, 2H, $\text{H}^9, \text{H}^{13}$), 7.19–7.27 (м, 2H, $\text{H}^{10}, \text{H}^{12}$), 8.46 (уш с, 1H, H^1). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 46.71 (C^4), 54.74 (C^6, C^7), 102.38 (C^5), 116.82 (C^{11}) (д, $J = 23.0$ Гц), 127.24 (д, $J = 8.4$ Гц, $\text{C}^9, \text{C}^{13}$), 160.23 ($\text{C}^{10}, \text{C}^{12}$), 162.20 (C^8), 181.31 (C^2). Вычислено для

$C_{11}H_{15}FN_2O_2S$, %: C, 51.15; H, 5.85; N, 10.85; S, 12.41. Найдено, %: C, 51.23; H, 5.93; N, 10.76; S, 12.42. Масс-спектр ESI, m/z : 258.0 $[M]^+$.



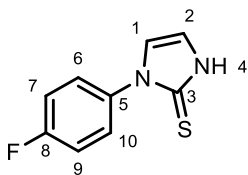
1-Фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион (11a)

Выход 335 мг (95%), светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 85–89 °С; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 6.83 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц, H^1), 6.87 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц, H^2), 7.40-7.45 (м, 1H, H^8), 7.48-7.54 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.57-7.63 (м, 2H, H^7 , H^9), 12.34 (уш с, 1H, H^4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 115.58 (C^1), 119.94 (C^2), 126.51 (C^6 , C^{10}), 129.03 (C^8), 129.68 (C^7 , C^9), 138.08 (C^5), 161.67 (C^2). Вычислено для $C_9H_8N_2S$, %: C, 61.34; H, 4.58; N, 15.90; S, 18.19. Найдено, %: C, 61.52; H, 4.35; N, 15.93; S, 18.26. Масс-спектр ESI, m/z : 176.5 $[M]^+$.



1-(*p*-Толлил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион (11b)

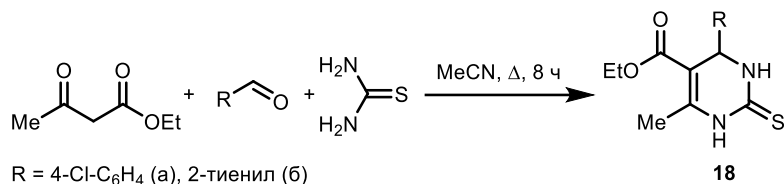
Выход 342 мг (90%), светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 128–130 °С; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, H^{11}), 6.83 (д, 1H, $J = 2.4$ Hz, H^1), 6.85 (д, 1H, $J = 2.4$ Hz, H^2), 7.32-7.26 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.42-7.49 (м, 2H, H^7 , H^9). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 21.30 (C^{11}), 115.13 (C^1), 119.67 (C^2), 125.90 (C^6 , C^{10}), 129.86 (C^8), 135.10 (C^7 , C^9), 138.69 (C^5), 160.92 (C^2). Вычислено для $C_{10}H_{10}N_2S$, %: C, 63.13; H, 5.30; N, 14.72; S, 16.85. Найдено, %: C, 63.27; H, 5.18; N, 14.82; S, 16.67. Масс-спектр ESI, m/z : 213.5 $[M+Na]^+$.



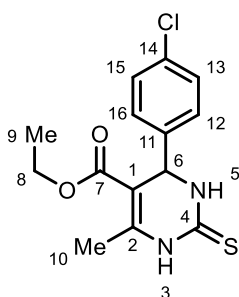
1-(4-Фторфенил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (11в)

Выход 311 мг (80%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 135–138 °С; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 6.87-6.91 (м, 2H, H^1 , H^2), 7.17-7.23 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.55-7.62 (м, 2H, H^7 , H^9). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 115.45 (C^1), 116.19 (д, $J = 23.0$, C^8), 119.78 (C^2), 127.98 (C^6), 128.05 (C^{10}), 133.34 (C^5), 163.26 (C^2). Вычислено для $C_{10}H_9FN_2S$, %: C, 57.67; H, 4.36; N, 13.45; S, 15.39. Найдено, %: C, 57.72; H, 4.22; N, 13.58; S, 15.47. Масс-спектр ESI, m/z : 194.7 $[M]^+$.

Методика синтеза пиримидин-2-тионов 18.

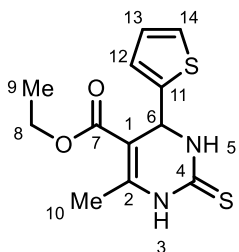


К раствору *n*-хлорбензальдегида или тиофен-2-карбальдегида (8.7 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли тиомочевину (988 мг, 8.7 ммоль, 1 экв.) и этилацетоацетат (1.13 г, 1.11 мл, 8.7 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов на масляной бане. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток перекристаллизовывали из большого количества этанола (50 мл) с получением целевых соединений 18 в виде твердого вещества желтого цвета.



Этил 4-(4-хлорфенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**18a**).

Выход 1930 мг (96%), жёлтые кристаллы, т.пл., 195-198 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.10 (т, 3H, H⁹), 2.30 (с, 3H, H¹⁰), 3.88-4.07 (м, 2H, H⁸), 5.19 (д, 1H, *J* = 3.7 Гц, H⁶), 7.22-7.26 (м, 2H, H¹³, H¹⁵), 7.39-7.44 (м, 2H, H¹², H¹³), 9.65 (уш с, 1H, H³), 10.36 (уш с, 1H, H⁵). ¹³C NMR (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 8.8 (C⁹), 12.0 (C¹⁰), 48.3 (C⁶), 54.5 (C⁸), 95.2 (C¹), 123.2 (C¹², C¹⁶), 123.4 (C¹³, C¹⁵), 127.1 (C¹⁴), 137.2 (C¹¹), 140.2 (C²), 159.8 (C⁷), 169.1 (C⁴). Вычислено для C₁₄H₁₅ClN₂O₂S, %: C, 54.10; H, 4.86; Cl, 11.41; N, 9.01; S, 10.32. Найдено, %: C, 54.18; H, 4.72; Cl, 11.57; N, 9.20; S, 10.48. Масс-спектр ESI, *m/z*: 310.5 [M]⁺. Данные ЯМР совпадают с литературными данными (лит. т. пл. 190-191°C) [97].

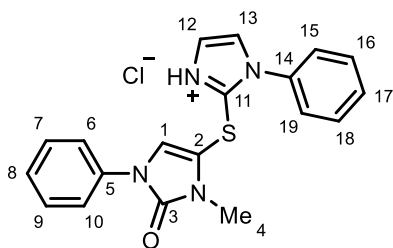


Этил-6-метил-4-(тиофен-2-ил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**76**).

Выход 1652 мг (90%), жёлтые кристаллы, т.пл. 212-215 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.17 (т, 3H, H⁹), 2.28 (с, 3H, H¹⁰), 4.14-3.99 (м, 2H, H⁸), 5.44 (д, 1H, *J* = 3.8

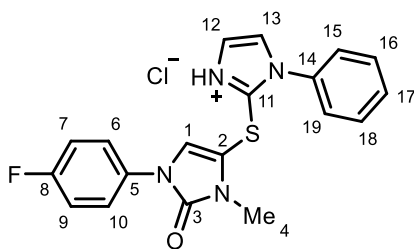
Гц, H⁶), 6.92-6.89 (м, 1H, H¹⁴), 6.98-6.94 (м, 1H, H¹³), 7.41-7.38 (м, 1H, H¹²), 9.75 (уш с, 1H, H⁵), 10.45 (уш с, 1H, H³). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 8.9 (C⁹), 11.9 (C¹⁰), 44.2 (C⁶), 54.6 (C⁸), 96.1 (C¹), 119.0 (C¹⁴), 120.2 (C¹²), 121.6 (C¹³), 140.2 (C¹¹), 141.9 (C²), 159.6 (C⁷). 169.6 (C⁴). Вычислено для C₁₂H₁₄N₂O₂S₂, %: C, 51.04; H, 5.00; N, 9.92; S, 22.71. Найдено, %: C, 51.15; H, 5.21; N, 9.78; S, 22.80. Масс-спектр ESI, *m/z*: 305.5 [M+Na]⁺. Данные ЯМР совпадают с литературными данными (лит. т. пл. 215-217 °C) [98].

Общая методика синтеза хлоридов 2-((3-метил-2-оксо-1-арил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия 13, 15-17. К раствору 1-арилимидазолин-2-онов 11 (2.8 ммоль, 1 экв) в хлористом метиле добавляли раствор SO₂Cl₂ (0.378 г, 0.23 мл, 2.8 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до образования желтого осадка дихлорсульфурана 12 (около 20 мин). Затем добавляли еновое соединение (2.8 ммоль, 1 экв.) и реакционной смеси давали перемешиваться в течение дополнительных 12 часов при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из ацетона или ацетонитрила с получением целевых соединений 13, 15–17. Соединения 19 были получены по той же методике с использованием пиримидин-2-тионов 18 вместо имидазолидин-2-тионов 11.



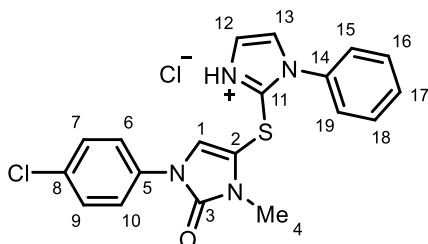
Хлорид 2-((3-Метил-2-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13з**).

Выход 916 мг (85%), белые кристаллы, т.пл. 170-174 °C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 753, 1498, 1696, 3093; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ, м.д.: 3.16 (с, 3H, H¹⁴), 7.28 (с, 1H, H¹), 7.39-7.32 (м, 1H, H⁸), 7.51-7.46 (м, 2H, H⁶, H¹⁰), 7.58-7.52 (м, 2H, H⁷, H⁹), 7.72-7.67 (м, 5H, H¹⁵, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁸, H¹⁹), 7.81 (д, 1H, *J* = 2.1 Гц, H¹²), 7.92 (д, 1H, *J* = 2.1 Гц, H¹³). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ, м.д.: 28.40 (C⁴), 49.99 (C¹), 105.58 (C¹³), 122.98 (C²), 123.79 (C¹²), 123.92 (C⁶, C¹⁰), 127.42 (C⁸), 128.51 (C⁷, C⁹), 130.56 (C¹¹), 131.59 (C⁵), 132.57 (C¹⁵, C¹⁹), 135.82 (C¹⁷), 137.41 (C¹⁶, C¹⁸), 141.68 (C¹⁴), 153.64 (C³). Вычислено для C₁₉H₁₇ClN₄OS, %: C, 59.29; H, 4.45; Cl, 9.21; N, 14.56; S, 8.33. Найдено, %: C, 59.31; H, 4.47; Cl, 9.25; N, 14.55; S, 8.34. Масс-спектр ESI, *m/z*: 349.5 [M-Cl]⁺.



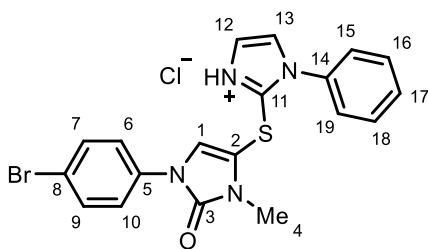
Хлорид 2-((1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13н**).

Выход 564 мг (50%), белые кристаллы, т.пл. 187-189 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 768, 1228, 1514, 1703; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.37 (с, 3H, H^4), 7.26-7.20 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.27 (с, 1H, H^1), 7.60-7.54 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.70-7.64 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.82 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.91 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 48.48 (C^4), 100.52 (C^1), 115.67 (д, $J = 23.3$ Гц, C^8), 121.23 (C^{12}), 123.26 (C^2), 124.67 (д, $J = 8.7$ Гц, C^7 , C^9), 125.61 (C^{13}), 125.66 (C^6 , C^{10}), 130.97 (C^{11}), 132.03 (C^{15} , C^{19}), 134.19 (C^5), 140.84 (C^{16} , C^{18}), 153.12 (C^{17}), 160.33 (C^{14}), 162.29 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FClN}_4\text{OS}$: C, 56.65; H, 4.00; Cl, 8.80; N, 13.91; S, 7.96. Найдено, %: C, 56.67; H, 4.12; Cl, 8.82; N, 13.95; S, 7.92. Масс-спектр ESI, m/z : 367.5 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



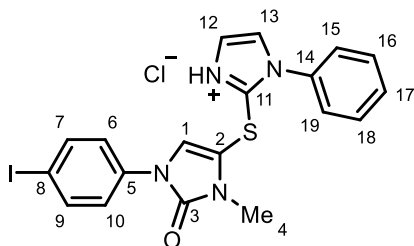
Хлорид 2-((1-(4-Хлорфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13к**).

Выход 822 мг (70%), белые кристаллы, т.пл. 116-118 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 676, 1677, 2942, 3136; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.32 (с, 3H, H^4), 7.15-7.09 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.19 (с, 1H, H^1), 7.30-7.24 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.43-7.36 (м, 2H, H^{15} , H^{19}), 7.67-7.55 (м, 4H, H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{12}), 7.70 (д, 1H, $J = 1.9$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 30.41 (C^4), 103.48 (C^1), 122.87 (C^{13}), 125.57 (C^2), 125.79 (C^{12}), 126.35 (C^6 , C^{10}), 129.76 (C^8), 129.80 (C^7 , C^9), 130.30 (C^{11}), 131.05 (C^5), 132.51 (C^{15} , C^{19}), 134.68 (C^{17}), 134.95 (C^{16} , C^{18}), 140.14 (C^{17}), 153.52 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$, %: C, 54.42; H, 3.85; Cl, 16.91; N, 13.36; S, 7.65. Найдено, %: C, 54.43; H, 3.88; Cl, 16.92; N, 13.40; S, 7.61. Масс-спектр ESI, m/z : 384.8 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



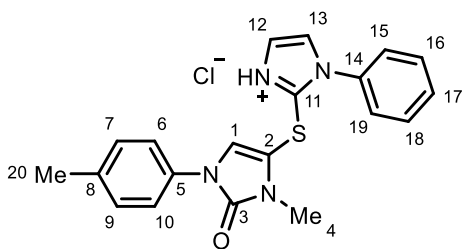
Хлорид 2-((3-(4-Бромфенил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13p**).

Выход 921 мг (71%), белые кристаллы, т.пл. 128-130 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 680, 1592, 2370, 3240; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.15 (с, 3H, H^4), 7.29 (с, 1H, H^1), 7.53-7.47 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.65-7.60 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.72-7.67 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.92 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 27.41 (C^4), 105.11 (C^1), 120.53 (C^{13}), 122.04 (C^2), 122.34 (C^{12}), 124.27 (C^6 , C^{10}), 126.36 (C^8), 126.45 (C^7 , C^9), 130.61 (C^{11}), 131.60 (C^5), 132.63 (C^{15} , C^{19}), 134.83 (C^{14}), 135.62 (C^{16} , C^{18}), 140.58 (C^{17}), 152.43 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{OS}$, %: C, 49.21; H, 3.48; Br, 17.23; Cl, 7.64; N, 12.08; S, 6.91. Найдено, %: C, 49.25; H, 3.52; Br, 17.28; Cl, 7.60; N, 12.12; S, 6.92. Масс-спектр ESI, m/z : 428.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



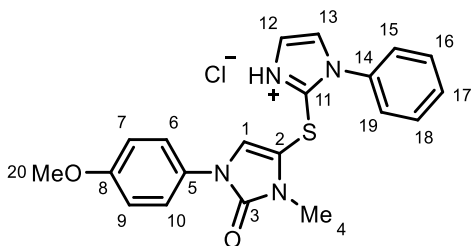
Хлорид 2-((1-(4-Иодфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13c**).

Выход 1073 мг (75%), белые кристаллы, т.пл. 191-193 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 582, 1490, 2828, 3174; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.15 (с, 3H, H^4), 7.22 (с, 1H, H^1), 7.37-7.33 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.71-7.64 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.75 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.86-7.81 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.87 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 27.39 (C^4), 91.40 (C^1), 105.59 (C^{13}), 121.90 (C^2), 122.62 (C^{12}), 124.30 (C^6 , C^{10}), 126.33 (C^8), 130.56 (C^7 , C^9), 131.46 (C^{11}), 135.00 (C^5), 136.23 (C^{15} , C^{19}), 138.22 (C^{14}), 138.75 (C^{16} , C^{18}), 140.40 (C^{17}), 152.41 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClIN}_4\text{OS}$, %: C, 44.68; H, 3.16; Cl, 6.94; I, 24.85; N, 10.97; S, 6.28. Найдено, %: C, 44.70; H, 3.17; Cl, 6.90; I, 24.87; N, 10.93; S, 6.30. Масс-спектр ESI, m/z : 475.0 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



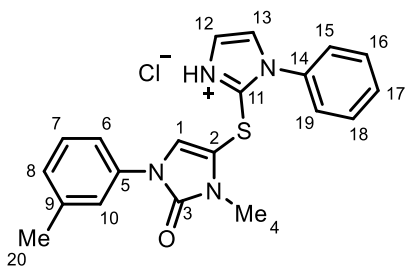
Хлорид 2-((3-Метил-2-оксо-1-(*n*-толил)-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13л**).

Выход 804 мг (72%), белые кристаллы, т.пл. 143-144 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 757, 1693, 2606, 3112; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, H^{20}), 3.14 (с, 3H, H^4), 7.22 (с, 1H, H^1), 7.32-7.26 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.45-7.36 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.73-7.67 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.92 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 20.19 (C^{20}), 27.42 (C^4), 121.98 (C^{13}), 122.80 (C^2), 123.15 (C^{12}), 126.38 (C^6 , C^{10}), 130.03 (C^8), 130.60 (C^7 , C^9), 131.58 (C^{11}), 133.91 (C^5 , C^{14}), 134.84 (C^{15} , C^{19}), 137.74 (C^{17}), 140.71 (C^{16} , C^{18}), 152.70 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}$, %: C, 60.22; H, 4.80; Cl, 8.89; N, 14.05; S, 8.04. Найдено, %: C, 60.35; H, 4.78; Cl, 8.86; N, 14.17; S, 8.12. Масс-спектр ESI, m/z : 363.7 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



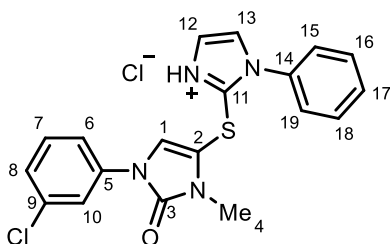
Хлорид 2-((1-(4-Метоксифенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13м**).

Выход 732 мг (63%), белые кристаллы, т.пл. 130-132 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 570, 1730, 2910, 3250; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.12 (с, 3H, H^{20}), 3.81 (с, 3H, H^4), 6.95-7.02 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.20 (с, 1H, H^1), 7.40-7.44 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.66-7.74 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.91 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 28.53 (C^4), 56.35 (C^{20}), 104.85 (C^1), 115.70 (C^{13}), 122.95 (C^2), 124.64 (C^{12}), 124.66 (C^6 , C^{10}), 125.76 (C^8), 127.41 (C^7 , C^9), 130.31 (C^{11}), 131.63 (C^5), 132.59 (C^{15} , C^{19}), 135.80 (C^{17}), 141.69 (C^{16} , C^{18}), 153.82 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, %: C, 57.90; H, 4.62; Cl, 8.54; N, 13.50; S, 7.73. Найдено, %: C, 57.87; H, 4.65; Cl, 8.48; N, 13.55; S, 7.68. Масс-спектр ESI, m/z : 379.7 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



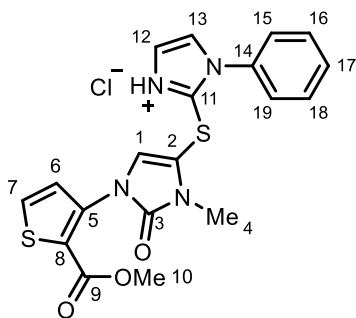
Хлорид 2-((3-Метил-2-оксо-1-(*m*-толил)-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**14n**).

Выход 469 мг (42%), белые кристаллы, т.пл. 169-171 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 700, 1790, 2874, 3151; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.40 (с, 3H, H^4), 3.15 (с, 3H, H^{20}), 7.20-7.17 (м, 1H, H^8), 7.24 (с, 1H, H^1), 7.39-7.30 (м, 3H, H^7 , H^6 , H^{10}), 7.71-7.69 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.92 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 20.54 (C^{20}), 27.39 (C^4), 104.41 (C^1), 119.87 (C^{13}), 121.97 (C^2), 123.04 (C^{12}), 123.33 (C^6), 126.38 (C^8), 128.22 (C^{10}), 129.39 (C^9), 130.61 (C^5), 131.58 (C^{15} , C^{19}), 134.85 (C^{11}), 136.33 (C^{16}), 139.89 (C^{18}), 140.71 (C^{17}), 152.66 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}$, %: C, 66.09; H, 5.27; N, 15.42; S, 8.82. Найдено, %: C, 65.88; H, 5.01; N, 15.58; S, 8.69. Масс-спектр ESI, m/z : 363.4 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



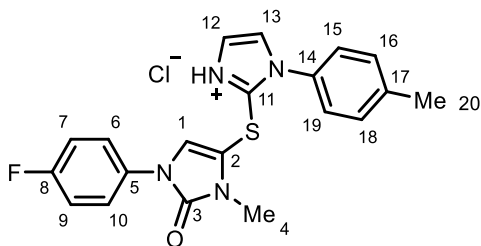
Хлорид 2-((1-(3-Хлорфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**13o**).

Выход 587 мг (50%), белые кристаллы, т.пл. 125-127 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 710, 1685, 2780, 3150; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.16 (с, 3H, H^4), 7.31 (с, 1H, H^1), 7.39-7.34 (м, 1H, H^8), 7.53-7.44 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.70-7.68 (м, 5H, H^{15} , H^{16} , H^{17} , H^{18} , H^{19}), 7.73-7.71 (м, 1H, H^7), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.93 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 26.91 (C^4), 104.92 (C^1), 120.02 (C^{13}), 121.65 (C^2), 121.92 (C^{12}), 125.86 (C^6), 125.91 (C^7), 126.71 (C^8), 130.09 (C^{10}), 130.39 (C^9), 131.03 (C^5), 134.36 (C^{15} , C^{19}), 134.49 (C^{11}), 137.10 (C^{16} , C^{18}), 139.93 (C^{17}), 151.86 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$, %: C, 54.42; H, 3.85; Cl, 16.91; N, 13.36; S, 7.65. Найдено, %: C, 54.60; H, 3.57; Cl, 16.82; N, 13.51; S, 7.78. Масс-спектр ESI, m/z : 384.5 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



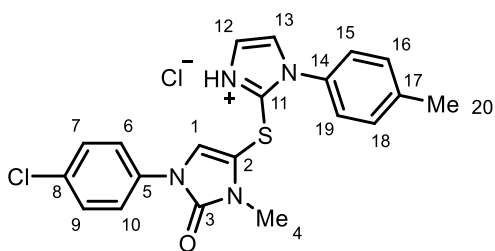
Хлорид 2-((1-(2-(Метоксикарбонил)тиофен-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ий (**13п**).

Выход 880 мг (70%), белые кристаллы, т.пл. 128-132 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 710, 1810, 2973, 3050; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 3.27 (с, 3H, H⁴), 3.74 (с, 3H, H¹⁰), 6.97 (с, 1H, H¹), 6.97 (д, 1H, *J* = 5.2 Гц, H⁶), 7.42-7.38 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁹), 7.65-7.60 (м, 2H, H¹⁶, H¹⁸), 7.68-7.65 (м, 1H, H¹⁷), 7.81 (д, 1H, *J* = 2.0 Гц, H⁷), 7.81 (д, 1H, *J* = 2.0 Гц, H¹²), 7.83 (д, 1H, *J* = 5.2 Гц, H¹³). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 31.41 (C⁴), 53.07 (C¹⁰), 104.21 (C¹), 122.75 (C⁸), 127.08 (C¹³), 127.14 (C¹²), 127.48 (C⁶), 129.34 (C²), 129.99 (C¹⁵, C¹⁹), 131.32 (C¹⁷), 132.39 (C¹⁶, C¹⁸), 133.18 (C¹⁴), 135.56 (C⁷), 136.69 (C¹¹), 140.34 (C⁵), 154.16 (C³), 161.77 (C⁹). Вычислено для C₁₉H₁₇ClN₄O₃S₂, %: C, 50.83; H, 3.82; Cl, 7.90; N, 12.48; S, 14.28. Найдено, %: C, 50.80; H, 3.78; Cl, 7.95; N, 12.51; S, 14.30. Масс-спектр ESI, *m/z*: 413.5 [M-Cl]⁺.



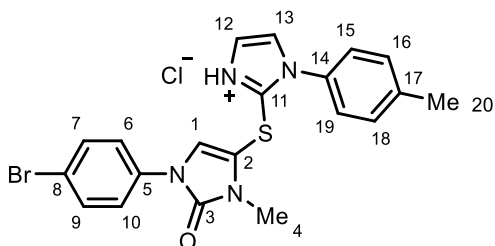
Хлорид 2-((1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-(*n*-толил)-1*H*-имидазол-3-ия (**15и**).

Выход 350 мг (30%), белые кристаллы, т.пл. 154-156 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 830, 1707, 2336, 3057. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.16 (с, 3H, CH₃), 7.22 (с, 1H, CH), 7.27-7.23 (м, 2H, ArH), 7.51-7.48 (м, 2H, ArH), 7.59-7.53 (м, 4H, ArH), 7.81 (д, 1H, *J* = 2.1 Гц, CH), 7.89 (д, 1H, *J* = 2.1 Гц, CH). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 19.83 (C²⁰), 26.86 (C⁴), 104.02 (C¹), 115.63 (C¹²), 115.81 (C²), 121.31 (C¹³), 122.43 (C⁶, C¹⁰), 124.43 (C⁵), 124.46 (д, *J* = 8.6 Гц, C⁸), 125.55 (C⁷, C⁹), 125.99 (C¹¹), 130.49 (C¹⁵), 131.75 (C¹⁶), 132.09 (C¹⁸), 132.11 (C¹⁹), 140.00 (C¹⁷), 141.93 (C¹⁴), 160.38 (C³). Вычислено для C₂₀H₁₈ClFN₄OS, %: C, 57.62; H, 4.35; Cl, 8.50; N, 13.44; S, 7.69. Найдено, %: C, 57.67; H, 4.28; Cl, 8.58; N, 13.32; S, 7.71. Масс-спектр ESI, *m/z*: 381.2 [M-Cl]⁺.



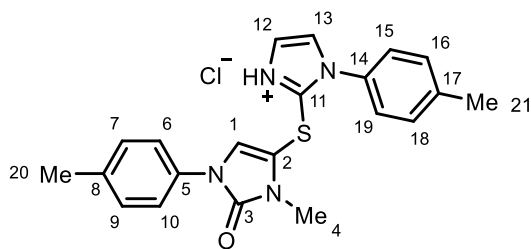
Хлорид 2-((1-(4-хлорфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-(*p*-толил)-1*H*-имидазол-3-ия (**15к**).

Выход 971 мг (80%), белые кристаллы, т.пл. 149-151 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 776, 1693, 2289, 3098. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.45 (с, 3H, H^{20}), 3.15 (с, 3H, H^4), 7.27 (с, 1H, H^1), 7.51-7.48 (м, 4H, H^6 , H^7 , H^9 , H^{10}), 7.60-7.53 (м, 4H, H^{15} , H^{16} , H^{18} , H^{19}), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.89 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 19.86 (C^{20}), 26.88 (C^4), 104.44 (C^1), 121.36 (C^{12}), 121.93 (C^2), 123.44 (C^{13}), 125.56 (C^{11}), 125.99 (C^6 , C^{10}), 129.06 (C^7 , C^9), 130.50 (C^8), 131.75 (C^{16} , C^{17}), 132.26 (C^{17}), 134.65 (C^{16} , C^{18}), 139.88 (C^5), 141.92 (C^{14}), 151.90 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$, %: C, 60.37; H, 4.56; Cl, 8.91; N, 14.08; O, 4.02; S, 8.06. Найдено, %: C, 60.21; H, 4.73; Cl, 9.05; N, 13.86; O, 4.17; S, 7.94. Масс-спектр ESI, m/z : 397.6 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



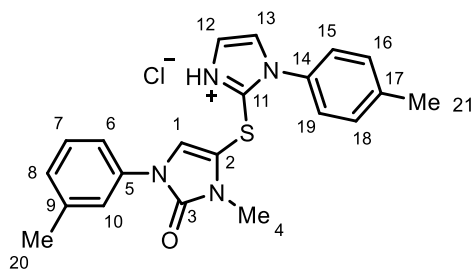
Хлорид 2-((3-(4-бромфенил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-(*p*-толил)-1*H*-имидазол-3-ия (**15п**).

Выход 816 мг (61%), белые кристаллы, т.пл. 138-139 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 782, 1348, 1850, 3116. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.45 (с, 3H, H^{20}), 3.15 (с, 3H, H^4), 7.26 (с, 1H, H^1), 7.55-7.47 (м, 6H, H^6 , H^7 , H^9 , H^{10} , H^{16} , H^{18}), 7.66-7.63 (м, 2H, H^{15} , H^{19}), 7.80 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.88 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 19.94 (C^{20}), 26.96 (C^4), 104.64 (C^1), 120.07 (C^{12}), 121.51 (C^2), 121.86 (C^{13}), 123.74 (C^{11}), 125.65 (C^6 , C^{10}), 126.11 (C^8), 130.60 (C^7 , C^9), 131.87 (C^{16} , C^{18}), 132.21 (C^{17}), 135.22 (C^5), 139.98 (C^{15} , C^{19}), 142.03 (C^{14}), 151.97 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{OS}$, %: C, 50.28; H, 3.80; Br, 16.72; Cl, 7.42; N, 11.73; S, 6.71. Найдено, %: C, 50.35; H, 3.73; Br, 16.85; Cl, 7.56; N, 11.80; S, 6.58. Масс-спектр ESI, m/z : 442.3 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



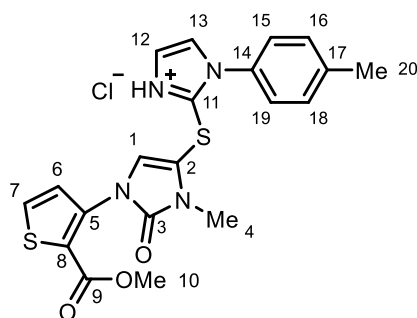
Хлорид 2-((3-метил-2-оксо-1-(*n*-толил)-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-(*n*-толил)-1*H*-имидазол-3-ия (**15л**).

Выход 581 мг (55%), белые кристаллы, т.пл. 138-139 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 732, 1735, 2356, 3187. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, H^{21}), 2.39 (с, 3H, H^4), 3.12 (с, 3H, H^{20}), 6.67 (с, 1H, H^1), 7.18 (д, 1H, $J = 1.4$ Гц, H^{12}), 7.28-7.25 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.34-7.31 (м, 4H, H^{15} , H^{16} , H^{18} , H^{19}), 7.38-7.34 (м, 2H, H^7 , H^9), 7.40 (д, 1H, $J = 1.5$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 19.68 (C^{21}), 19.81 (C^4), 26.85 (C^{20}), 109.53 (C^1), 118.83 (C^{12}), 122.23 (C^2), 124.51 (C^{13}), 125.73 (C^6 , C^{10}), 128.85 (C^8), 129.47 (C^7 , C^9), 129.93 (C^{11}), 133.81 (C^5), 134.40 (C^{15} , C^{19}), 136.81 (C^{17}), 138.04 (C^{16} , C^{18}), 139.64 (C^{14}), 152.20 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OCS}$, %: C, 61.08; H, 5.13; Cl, 8.58; N, 13.57; S, 7.76. Найдено, %: C, 61.10; H, 5.15; Cl, 8.55; N, 13.52; S, 7.80. Масс-спектр ESI, m/z : 342.7 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



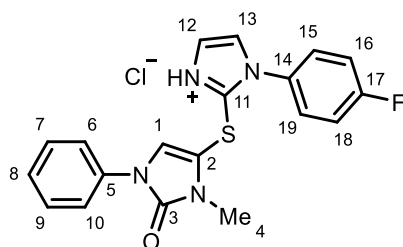
Хлорид 2-((3-метил-2-оксо-1-(*m*-толил)-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1-(*m*-толил)-1*H*-имидазол-3-ия (**15н**).

Выход 782 мг (74%), белые кристаллы, т.пл. 131-133 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 670, 1682, 2460, 3200. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, H^{21}), 2.44 (с, 3H, H^4), 3.17 (с, 3H, H^{20}), 7.15 (с, 1H, H^1), 7.22-7.19 (м, 1H, H^{10}), 7.34-7.29 (м, 1H, H^8), 7.40-7.35 (м, 2H, H^6 , H^7), 7.51-7.47 (м, 2H, H^{15} , H^{19}), 7.58-7.52 (м, 2H, H^{16} , H^{18}), 7.79 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.88 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 19.94 (C^{21}), 20.12 (C^4), 26.92 (C^{20}), 104.00 (C^1), 119.35 (C^{12}), 121.53 (C^2), 122.47 (C^{13}), 122.78 (C^8), 125.65 (C^{10}), 126.09 (C^7), 127.78 (C^6), 128.98 (C^{11}), 130.58 (C^5), 131.92 (C^9), 135.91 (C^{15} , C^{19}), 139.48 (C^{17}), 140.01 (C^{16} , C^{18}), 141.99 (C^{14}), 152.20 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OCS}$, %: C, 61.08; H, 5.13; Cl, 8.58; N, 13.57; S, 7.76. Найдено, %: C, 61.05; H, 5.15; Cl, 8.60; N, 13.54; S, 7.78. Масс-спектр ESI, m/z : 341.9 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



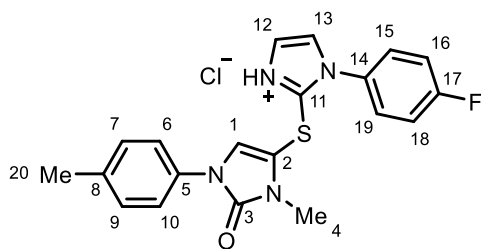
Хлорид 2-((1-(2-(Метоксикарбонил)тиофен-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)тио)-1-(*n*-толил)-1H-имидазол-3-ия (**15п**).

Выход 674 мг (52%), белые кристаллы, т.пл. 180-181 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 771, 1470, 2350, 3128. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 2.50 (с, 3H, H²⁰), 3.28 (с, 3H, H⁴), 3.75 (с, 3H, H¹⁰), 6.89 (с, 1H, H¹), 6.97 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц, H⁶), 7.29-7.624 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁹), 7.45-7.40 (м, 2H, H¹⁶, H¹⁸), 7.68 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H⁷), 7.78 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H¹²), 7.83 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц, H¹³). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 18.89 (C²⁰), 28.83 (C⁴), 50.47 (C¹⁰), 101.76 (C¹), 120.13 (C⁸), 124.38 (C¹²), 124.65 (C¹³), 124.86 (C²), 126.88 (C¹⁴), 127.46 (C¹⁵, C¹⁹), 129.22 (C¹⁶, C¹⁸), 130.52 (C⁷), 130.60 (C¹¹), 134.23 (C¹⁷), 137.83 (C⁶), 140.75 (C⁵), 151.67 (C³), 159.24 (C⁹). Вычислено для C₂₀H₁₉ClN₄O₃S₂, %: C, 51.89; H, 4.14; Cl, 7.66; N, 12.10; S, 13.85. Найдено, %: C, 51.91; H, 4.15; Cl, 7.62; N, 12.15; S, 13.88. Масс-спектр ESI, m/z : 427.3 [M-Cl]⁺.



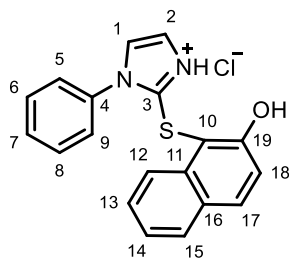
Хлорид 1-(4-фторфенил)-2-((3-метил-2-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)тио)-1H-имидазол-3-ия (**16з**).

Выход 338 мг (36%), белые кристаллы, т.пл. 152-153 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 730, 1730, 2961, 3240. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 3.19 (с, 3H, H⁴), 7.37 (с, 1H, H¹), 7.40-7.36 (м, 1H, H⁸), 7.52-7.43 (м, 4H, H⁶, H⁷, H⁹, H¹⁰), 7.59-7.56 (м, 2H, H¹⁶, H¹⁸), 7.79-7.76 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁹), 7.81 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H¹²), 7.92 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H¹³). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 26.92 (C⁴), 104.00 (C¹), 116.97 (д, $J = 23.8$ Гц, C¹⁷), 121.55 (C¹²), 122.27 (C²), 122.46 (C¹³), 126.04 (C⁶, C¹⁰), 127.01 (C⁷, C⁹), 128.45 (д, $J = 9.4$ Гц, C¹⁶, C¹⁸), 130.42 (C¹¹), 135.91 (C⁸), 140.53 (C⁵), 152.16 (C¹⁵, C¹⁹), 162.88 (C¹⁴), 164.88 (C³). Вычислено для C₁₉H₁₆ClFN₄OS, %: C, 56.65; H, 4.00; Cl, 8.80; N, 13.91; S, 7.96. Найдено, %: C, 56.67; H, 4.05; Cl, 8.82; N, 13.87; S, 7.92. Масс-спектр ESI, m/z : 367.8 [M-Cl]⁺.



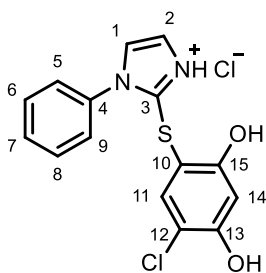
Хлорид 1-(4-Фторфенил)-2-((3-метил-2-оксо-1-(*p*-толил)-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)-1*H*-имидазол-3-ия (**16л**).

Выход 175 мг (15%), белые кристаллы, т.пл. 157-159 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 830, 1707, 2336, 3140. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 2.39 (с, 3H, H^{20}), 3.18 (с, 3H, H^4), 7.29 (с, 1H, H^1), 7.33-7.29 (м, 2H, H^6 , H^{10}), 7.48-7.40 (м, 4H, H^7 , H^9 , H^{16} , H^{18}), 7.77-7.73 (м, 2H, H^{15} , H^{19}), 7.79 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.90 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^{13}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 19.71 (C^4), 26.98 (C^{20}), 103.76 (C^1), 117.07 (д, $J = 23.9$ Гц, C^{17}), 121.71 (C^{12}), 122.38 (C^2), 122.73 (C^{13}), 126.12 (C^6 , C^{10}), 128.52 (д, $J = 9.5$ Гц, C^{16} , C^{18}), 129.62 (C^{11}), 130.53 (C^7 , C^9), 133.47 (C^{15} , C^{19}), 137.40 (C^5), 140.71 (C^8), 152.35 (C^{14}), 162.99 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{OS}$, %: C, 57.62; H, 4.35; Cl, 8.50; N, 13.44; S, 7.69. Найдено, %: C, 57.65; H, 4.37; Cl, 8.52; N, 13.40; S, 7.72. Масс-спектр ESI, m/z : 381.3 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



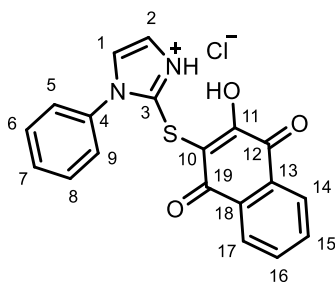
Хлорид 2-((2-гидрокси-1-нафтил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17а**).

Выход 596 мг (60%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 120-122 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 752, 1500, 2526, 3050. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 7.21 (д, 1H, $J = 8.9$ Гц, H^{13}), 7.34-7.40 (м, 1H, H^{14}), 7.44-7.47 (м, 3H, H^6 , H^7 , H^8), 7.48-7.52 (м, 3H, H^5 , H^9 , H^{15}), 7.59 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^1), 7.74 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^2), 7.78-7.83 (м, 1H, H^{17}), 7.87-7.93 (м, 1H, H^{18}), 8.01-8.06 (м, 1H, H^{12}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 102.24 (C^{10}), 117.42 (C^1), 120.38 (C^2), 122.65 (C^{14}), 123.59 (C^{13}), 124.63 (C^{12}), 125.43 (C^{11}), 125.81 (C^{15}), 127.89 (C^{16}), 128.35 (C^{17}), 129.58 (C^{18}), 130.25 (C^5 , C^9), 133.42 (C^7), 134.62 (C^6 , C^8), 134.83 (C^3), 143.59 (C^4), 157.79 (C^{19}). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$, %: C, 64.31; H, 4.26; Cl, 9.99; N, 7.89; S, 9.03. Найдено, %: C, 64.40; H, 4.28; Cl, 9.90; N, 7.92; S, 9.07. Масс-спектр ESI, m/z : 319.5 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



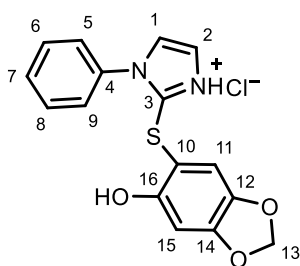
Хлорид 2-((5-хлор-2,4-дигидроксифенил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**176**).

Выход 726 мг (73%), белые кристаллы, т.пл. 131-133 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 737, 1480, 2546, 3110. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 6.56 (с, 1H, H^{11}), 7.14 (с, 1H, H^{14}), 7.55-7.51 (м, 2H, H^5 , H^9), 7.65-7.59 (м, 3H, H^6 , H^7 , H^8), 7.66 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^1), 7.78 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 101.11 (C^{14}), 103.70 (C^{10}), 112.01 (C^1), 120.49 (C^{12}), 124.73 (C^2), 125.69 (C^{11}), 129.63 (C^6 , C^8), 130.52 (C^7), 134.70 (C^5 , C^9), 135.68 (C^4), 143.27 (C^3), 157.15 (C^{13}), 157.94 (C^{15}). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С, 50.72; Н, 3.41; Cl, 19.96; N, 7.89; O, 9.03. Найдено, %: С, 50.68; Н, 3.53; Cl, 20.05; N, 7.73; O, 9.15. Масс-спектр ESI, m/z : 319.7 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



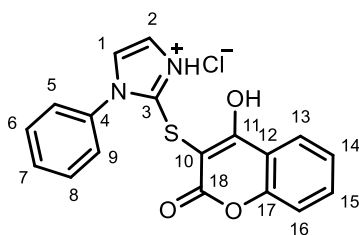
Хлорид 2-((3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17в**).

Выход 905 мг (84%), жёлтые кристаллы, т.пл. 189-191 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 744, 1264, 2515, 3152. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 7.54-7.48 (м, 3H, H^6 , H^7 , H^8), 7.62-7.56 (м, 2H, H^5 , H^9), 7.85-7.76 (м, 2H, H^{14} , H^{17}), 7.80 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^1), 7.88 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, H^2), 8.02-7.98 (м, 1H, H^{16}), 8.07-8.03 (м, 1H, H^{15}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 111.41 (C^1), 121.44 (C^2), 125.58 (C^{10}), 126.08 (C^5 , C^9), 126.83 (C^4), 126.86 (C^6 , C^8), 130.23 (C^{14}), 130.47 (C^{18}), 131.02 (C^7), 132.59 (C^{18}), 134.12 (C^{13}), 135.22 (C^{16}), 135.36 (C^{15}), 140.80 (C^3), 160.47 (C^{19}), 178.79 (C^{11}), 180.90 (C^{12}). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, %: С, 59.30; Н, 3.41; Cl, 9.21; N, 7.28; S, 8.33. Найдено, %: С, 59.27; Н, 3.46; Cl, 9.15; N, 7.35; S, 8.40. Масс-спектр ESI, m/z : 349.5 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



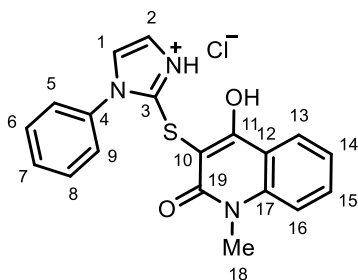
Хлорид 2-((6-гидроксибензо[д][1,3]диоксол-5-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (17г).

Выход 410 мг (42%), белые кристаллы, т.пл. 224-226 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 766, 1482, 2528, 3082. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 5.95 (с, 2H, H^{13}), 6.52 (с, 1H, H^{11}), 6.71 (с, 1H, H^{15}), 7.58-7.53 (м, 2H, H^5 , H^9), 7.64-7.60 (м, 3H, H^6 , H^7 , H^8), 7.67 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^1), 7.78 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 99.44 (C^{13}), 101.22 (C^{15}), 103.61 (C^{10}), 114.60 (C^1), 121.89 (C^{11}), 126.21 (C^2), 131.25 (C^5 , C^9), 132.09 (C^6 , C^7 , C^8), 136.28 (C^4), 142.96 (C^3), 145.50 (C^{12}), 153.45 (C^{14}), 155.94 (C^{16}). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, %: С, 55.10; Н, 3.76; Cl, 10.16; N, 8.03; S, 9.19. Найдено, %: С, 55.18; Н, 3.64; Cl, 10.20; N, 7.97; S, 9.22. Масс-спектр ESI, m/z : 313.5 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



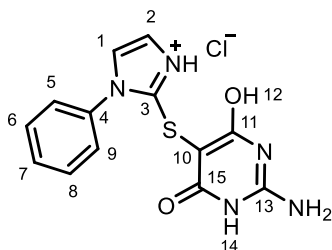
Хлорид 2-((4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (17д).

Выход 939 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 189-191 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 735, 1380, 2720, 3062. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 7.40-7.37 (м, 1H, H^{13}), 7.45-7.40 (м, 1H, H^{16}), 7.63-7.57 (м, 3H, H^6 , H^7 , H^8), 7.67-7.65 (м, 2H, H^5 , H^9), 7.71 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^1), 7.77-7.72 (м, 1H, H^{14}), 7.83 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^2), 7.99-7.96 (м, H, H^{15}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 88.26 (C^{10}), 116.01 (C^1), 116.51 (C^2), 120.58 (C^6 , C^7 , C^8), 124.42 (C^{13}), 125.00 (C^{16}), 125.49 (C^4), 129.89 (C^{12}), 130.70 (C^{14} , C^{15}), 134.31 (C^5 , C^9), 134.47 (C^7), 142.51 (C^3), 153.52 (C^{17}), 161.56 (C^{18}), 170.44 (C^{11}). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, %: С, 57.99; Н, 3.51; Cl, 9.51; N, 7.51; S, 8.60. Найдено, %: С, 57.90; Н, 3.55; Cl, 9.47; N, 7.48; S, 8.65. Масс-спектр ESI, m/z : 337.8 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



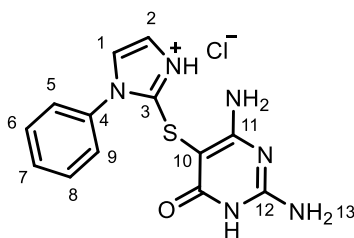
Хлорид 2-((4-Гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17e**).

Выход 983 мг (91%), белые кристаллы, т.пл. 192-193 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 754, 1614, 2933, 3115. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 3.65 (с, 3H, H^{18}), 7.35-7.29 (м, 1H, H^8), 7.60-7.51 (м, 4H, H^5 , H^6 , H^7 , H^9), 7.65 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H^1), 7.68-7.64 (м, 2H, H^{14} , H^{15}), 7.77-7.71 (м, 1H, H^{13}), 7.78 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, H^2), 8.05-8.01 (м, 1H, H^{16}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ , м.д.: 30.07 (C^{18}), 94.76 (C^{10}), 115.28 (C^{12}), 116.15 (C^{16}), 120.89 (C^5 , C^9), 122.94 (C^1), 125.25 (C^2), 125.97 (C^{13}), 130.29 (C^7), 131.07 (C^6 , C^8), 133.96 (C^3), 135.06 (C^{14} , C^{15}), 140.76 (C^{17}), 143.56 (C^4), 161.80 (C^{19}), 166.51 (C^{11}). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, %: С, 59.14; Н, 4.18; Cl, 9.19; N, 10.89; S, 8.31. Найдено, %: С, 59.18; Н, 4.22; Cl, 9.15; N, 10.95; S, 8.40. Масс-спектр ESI, m/z : 350.4 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



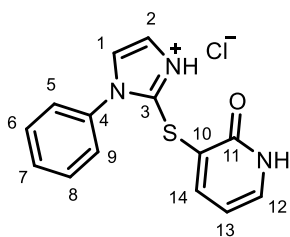
Хлорид 2-((2-Амино-4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17ж**).

Выход 785 мг (83%), белые кристаллы, т.пл. 199-201 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 764, 1682, 2849, 3150. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 4.49 (уш с, 1H, NH), 6.65 (уш с, 2H, NH_2), 7.69-7.64 (м, 5H, H^5 , H^6 , H^7 , H^8 , H^9), 7.75-7.71 (м, 3H, H^2 , H^{12} , H^{14}), 7.92 (д, 1H, $J = 2.1$ Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 68.81 (C^{10}), 120.58 (C^1), 124.69 (C^2), 125.79 (C^5 , C^9), 129.20 (C^7), 130.57 (C^6 , C^8), 130.82 (C^4), 134.84 (C^3), 148.05 (C^{13}), 152.75 (C^{15}), 161.80 (C^{11}). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, %: С, 46.23; Н, 3.58; Cl, 10.49; N, 20.73; S, 9.49. Найдено, %: С, 46.27; Н, 3.62; Cl, 10.51; N, 20.77; S, 9.55. Масс-спектр ESI, m/z : 302.3 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.



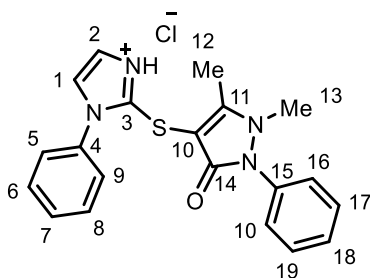
Хлорид 2-((2,4-диамино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17з**).

Выход 603 мг (64%), белые кристаллы, т.пл. 194-196 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 774, 1643, 2745, 3141. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 7.69-7.61 (м, 3H, H⁶, H⁷, H⁸), 7.72 (д, 1H, *J* = 2.1 Гц, H¹), 7.79-7.63 (м, 2H, H⁵, H⁹), 7.93 (д, 1H, *J* = 2.1 Гц, H²). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 66.38 (C¹⁰), 76.42 (C¹), 121.15 (C²), 124.84 (C⁵), 125.89 (C⁹), 130.43 (C⁶), 130.67 (C⁸), 135.04 (C⁷), 146.70 (C⁴), 154.36 (C³), 156.53 (C¹¹), 162.23 (C¹²), 167.55 (C¹³). Вычислено для C₁₃H₁₃ClN₆OS, %: C, 46.36; H, 3.89; Cl, 10.53; N, 24.95; S, 9.52. Найдено, %: C, 46.41; H, 3.90; Cl, 10.47; N, 24.00; S, 9.55. Масс-спектр ESI, *m/z*: 301.5 [M-Cl]⁺.



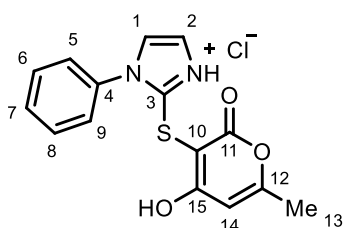
Хлорид 2-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17и**).

Выход 128 мг (15%), жёлтое смолистое вещество. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 760, 1395, 2843, 3178. ¹H ЯМР (400 МГц, СД₃ОД-*d*₄) δ , м.д.: 7.03 (д, 1H, *J* = 2.4 Гц, H¹), 7.16 (д, 1H, *J* = 2.4 Гц, H²), 7.48-7.41 (м, 1H, H¹²), 7.54-7.48 (м, 2H, H¹³, H¹⁴), 7.62-7.57 (м, 2H, H⁵, H⁹), 7.70-7.63 (м, 3H, H⁶, H⁷, H⁸). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 115.33 (C¹), 117.85 (C²), 119.98 (C¹³), 122.54 (C⁵, C⁹), 125.83 (C⁷), 126.76 (C⁶, C⁸), 128.11 (C⁴), 128.75 (C¹⁴), 130.26 (C¹²), 130.36 (C³), 137.90 (C¹⁰), 160.52 (C¹¹). Вычислено для C₁₄H₁₂ClN₃OS, %: C, 54.99; H, 3.96; Cl, 11.59; N, 13.74; S, 10.48. Найдено, %: C, 55.00; H, 3.94; Cl, 11.62; N, 13.77; S, 10.52. Масс-спектр ESI, *m/z*: 301.5 [M-Cl]⁺.



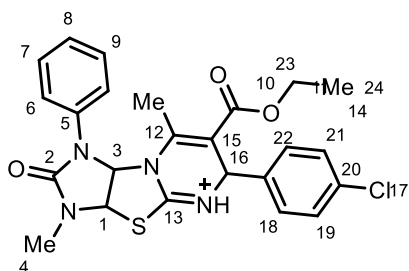
Хлорид 2-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)тио)-1-фенил-1*H*-имидазол-3-ия (**17к**).

Выход 413 мг (37%), белые кристаллы, т.пл. 164-166 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 769, 1665, 2456, 3181. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.37 (с, 3H, H¹²), 3.40 (с, 3H, H¹³), 7.47-7.43 (м, 2H, H¹⁰, H¹⁶), 7.57-7.53 (м, 1H, H¹⁸), 7.61-7.57 (м, 2H, H¹⁷, H¹⁹), 7.68 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H¹), 7.71-7.68 (м, 5H, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸, H⁹), 7.79 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H²). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 10.83 (C¹²), 34.21 (C¹³), 84.66 (C¹⁰), 120.93 (C¹), 125.48 (C²), 126.17 (C¹⁸), 127.99 (C¹⁰, C¹⁶), 129.92 (C⁵, C⁹), 130.00 (C⁷), 130.56 (C⁶, C⁸), 131.32 (C¹⁷, C¹⁹), 133.43 (C⁴), 135.02 (C¹⁵), 144.34 (C³), 156.28 (C¹¹), 163.88 (C¹⁴). Вычислено для C₂₀H₁₉ClN₄OS, %: C, 60.22; H, 4.80; Cl, 8.89; N, 14.05; S, 8.04. Найдено, %: C, 60.25; H, 4.83; Cl, 8.91; N, 14.08; S, 8.10. Масс-спектр ESI, m/z : 363.8 [M-Cl]⁺.



Хлорид 2-((4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)тио)-1-фенил-1H-имидазол-3-ия (17л).

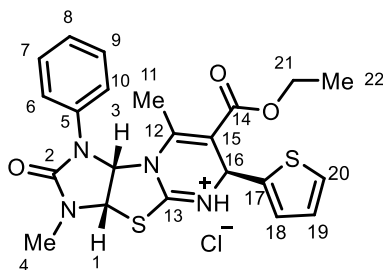
Выход 613 мг (65%), белые кристаллы, т.пл. 180-182 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 752, 1700, 2572, 3124. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, H¹³), 6.14 (с, 1H, H¹⁴), 7.66-7.61 (м, 5H, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸, H⁹), 7.71 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H¹), 7.80 (д, 1H, $J = 2.1$ Гц, H²). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 18.64 (C¹³), 85.72 (C¹⁴), 100.01 (C¹⁰), 120.44 (C¹), 124.80 (C²), 125.50 (C⁵, C⁹), 129.84 (C⁷), 130.65 (C⁶, C⁸), 134.55 (C⁴), 142.61 (C³), 163.04 (C¹¹), 166.19 (C¹²), 173.47 (C¹⁵). Вычислено для C₁₅H₁₃ClN₂O₃S, %: C, 53.49; H, 3.89; Cl, 10.53; N, 8.32; S, 9.52. Найдено, %: C, 53.51; H, 3.85; Cl, 10.55; N, 8.28; S, 9.50. Масс-спектр ESI, m/z : 301.3 [M-Cl]⁺.



Хлорид 6-(4-хлорфенил)-7-(этоксикарбонил)-3,8-диметил-2-оксо-1-фенил-2,3,3а,9а-тетрагидро-1H,6H-имидазо[4',5': 4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-ия (19а). Соединения 19а и 19б были синтезированы по общей методике (стр. 118). Индивидуальные диастереомеры выделяли путём дробной перекристаллизации из ацетона.

Выход 349 мг (24%), белые кристаллы, т.пл. 187-189 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 546, 1572, 2500, 3120. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 1.22 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц H²⁴), 2.47 (с,

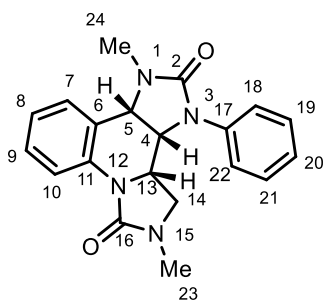
3H, H¹¹), 3.30 (с, 3H, H²⁴), 4.13-4.24 (м, 2H, H²³), 5.89 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, H¹), 6.01 (с, 1H, H¹⁶), 6.88 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, H³), 7.22-7.27 (м, 1H, H⁸), 7.41-7.46 (м, 2H, H⁶, H¹⁰), 7.47-7.51 (м, 2H, H⁷, H⁹), 7.59-7.53 (м, 4H, H¹⁸, H¹⁹, H²¹, H²²). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 13.43 (C²⁴), 16.70 (C¹¹), 31.37 (C⁴), 59.82 (C¹⁶), 67.71 (C²³), 61.76 (C¹), 78.66 (C³), 107.46 (C¹⁵), 120.60 (C⁶, C⁷, C⁹, C¹⁰), 125.95 (C¹⁸, C¹⁹, C²¹, C²²), 129.77 (C⁸, C²⁰), 130.04 (C⁵, C¹⁷), 130.21 (C²), 136.45 (C¹⁴), 136.58 (C¹³). Вычислено для C₂₄H₂₄Cl₂N₄O₃S, %: C, 55.50; H, 4.66; Cl, 13.65; N, 10.79; S, 6.17. Найдено, %: C, 55.57; H, 4.70; Cl, 13.67; N, 10.81; S, 6.20. Масс-спектр ESI, m/z : 483.5 [M-Cl]⁺.



Хлорид (3a*S*,6*S*,9a*R*/3a*R*,6*R*,9a*S*)-7-(Этоксикарбонил)-3,8-диметил-2-оксо-1-фенил-6-(тиофен-2-ил)-2,3,3a, 9a-тетрагидро-1*H*,6*H*-имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-ия (**196**). Соединения **19a** и **196** были синтезированы по общей методике (стр. 118). Индивидуальные диастереомеры выделяли путём дробной перекристаллизации из ацетона.

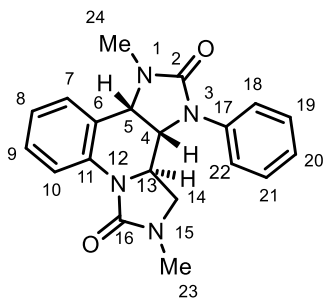
Выход 206 мг (15%), белые кристаллы, т.пл. 190-192 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 580, 1615, 2547, 3152. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 1.26 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, H²²), 2.48 (с, 3H, H¹¹), 3.30 (с, 3H, H⁴), 4.18-4.29 (м, 2H, H²¹), 6.17 (д, 1H, $J = 7.1$ Гц, H¹), 6.34 (с, 1H, H¹⁶), 6.98 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц, H³), 7.15-7.17 (м, 1H, H¹⁸), 7.24-7.27 (м, 1H, H¹⁹), 7.39-7.40 (м, 1H, H²⁰), 7.42-7.46 (м, 2H, H⁸, NH), 7.49-7.52 (м, 2H, H⁶, H¹⁰), 7.61-7.63 (м, 2H, H⁷, H⁹). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ , м.д.: 12.96 (C²²), 16.09 (C¹¹), 30.32 (C⁴), 54.56 (C²¹), 61.36 (C¹), 67.74 (C³), 77.94 (C¹⁵), 120.14 (C¹⁷), 125.43 (C¹⁸), 127.66 (C¹⁹), 128.19 (C²⁰), 128.63 (C⁶, C¹⁰), 128.77 (C⁸), 129.25 (C⁷, C⁹), 136.77 (C⁵), 139.62 (C¹⁶), 141.51 (C¹²), 154.46 (C²), 163.30 (C¹⁴), 165.60 (C¹³). Вычислено для C₂₂H₂₃ClN₄O₃S₂, %: C, 53.81; H, 4.72; Cl, 7.22; N, 11.41; S, 13.06. Найдено, %: C, 53.85; H, 4.75; Cl, 7.25; N, 11.38; S, 13.00. Масс-спектр ESI, m/z : 455.3 [M-Cl]⁺.

Общая методика синтеза октагидродиимидазохинолинов 20. К раствору 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины 2з, 2к-о, 2р, 2т (2.1 ммоль, 1.0 экв.) или имидазолин-2-она 3у-ф, 3ц (2.1 ммоль, 1.0 экв.) в *o*-ксилоле. (5 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (31.53 мг, 0.21 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч и охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный темный остаток промывали диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и многократно перекристаллизовывали из сухого ацетона, получая соединения 20 в виде экзо- или эндодиастереомера.



(3aR,3bR,11bR)-1,5-Диметил-3-фенил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3H)-дион (**endo-203**).

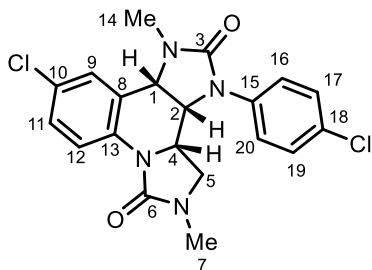
Выход 259 мг (74%), белые кристаллы, т.пл. 124-128 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1492, 1701, 2889, 2929. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 2.459 (с, 3H, H^{24}), 2.509 (с, 3H, H^{23}), 2.758 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 9.1$ Гц, 1H, H^{14} (транс к H^{13})), 3.278 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1H, H^{14} (цис к H^{13})), 3.985 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 9.1$ Гц, 1H, H^{13}), 4.890 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H^5), 5.277 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 9.5$ Гц, 1H, H^4), 7.106 (т, $J = 7.6$ Гц 1H, H^8), 7.136 (м, 1H, H^{20}), 7.362 (т, $J = 7.6$ Гц 1H, H^9), 7.434 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H^{19} , H^{21}), 7.440 (тд, $J = 1.4$ Гц, $J = 7.6$ Гц, 1H, H^7), 7.554 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H^{18} , H^{22}), 7.982 (дд, $J = 1.4$ Гц, $J = 7.6$ Гц, 1H, H^{10}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 28.3 (C^{23}), 30.1 (C^{24}), 45.6 (C^{14}), 54.8 (C^{13}), 55.5 (C^5), 56.2 (C^4), 117.8 (C^{10}), 120.4 (C^{18} , C^{22}), 122.2 (C^8), 123.5 (C^{20}), 123.6 (C^6), 128.7 (C^{19} , C^{21}), 128.8 (C^9), 130.5 (C^7), 139.3 (C^{11}), 140.6 (C^{17}), 156.2 (C^{16}), 157.6 (C^2). ^{15}N ЯМР (51 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 102.6 (N^{12}), 102.0 (N^3), 87.1 (N^1), 77.5 (N^{15}). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: С, 68.86; Н, 5.90; N, 15.86. Масс-спектр ESI, m/z : 349.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(3aS,3bR,11bS)-1,5-Диметил-3-фенил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3H)-дион (**exo-203**).

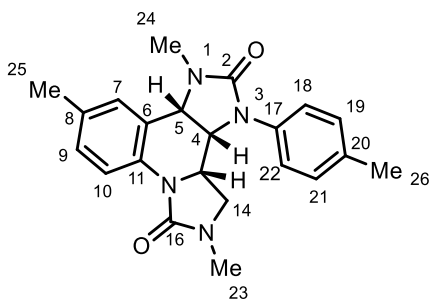
Выход 54 мг (15%), белые кристаллы, т.пл. 158-162 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1492, 1702, 2876, 2913. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 2.590 (с, 3H, H^{23}), 2.785 (с, 3H, H^{24}), 2.863 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 8.8$ Гц, 1H, H^{14} (транс к H^{13})), 2.892 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1H, H^{14} (цис к H^{13})), 3.993 (м, $J = 9.9$ Гц, $J = 8.9$ Гц, 1H, H^{13}), 4.610 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, H^5), 4.782 (дд, $J = 6.8$ Гц, $J = 9.9$ Гц, 1H, H^4), 7.081 (тд, $J = 7.7$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H^8), 7.184 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^{20}), 7.372 (м, 1H, H^9), 7.389 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, H^{19} , H^{21}), 7.477 (тд, $J = 7.7$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H^7), 7.604 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H^{18} , H^{22}), 8.328 (дд, $J = 7.7$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H^{10}). ^{13}C ЯМР (126

МГц, ДМСО- d_6) δ 29.3 (C^{23}), 30.4 (C^{24}), 48.1 (C^{14}), 51.0 (C^{13}), 54.5 (C^4), 55.5 (C^5), 117.1 (C^{10}), 119.0 (C^6), 121.3 (C^8), 122.7 (C^{18} , C^{22}), 124.6 (C^{20}), 128.8 (C^{19} , C^{21}), 129.0 (C^9), 131.5 (C^7), 136.9 (C^{11}), 138.5 (C^{17}), 156.1 (C^{16}), 157.2 (C^2). ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6) δ 106.6 (N^3), 101.6 (N^{12}), 91.9 (N^1), 76.6 (N^{15}). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: С, 68.87; Н, 5.88; N, 15.86. Масс-спектр ESI, m/z : 387.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



(3a*S*,3b*S*,11b*S*)-10-Хлор-3-(4-хлорфенил)-1,5-диметил-3,3а,4,5-тетрагидро-1*H*-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3b*H*,11b*H*)-дион (**endo-20к**).

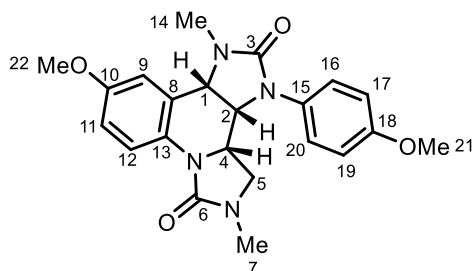
Выход 109 мг (25%), белые кристаллы, т.пл. 174-178 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1595, 1713, 2880, 2958. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.49 (с, 3H, H^7), 2.55 (с, 3H, H^{14}), 2.71-2.79 (м, 1H, H^5), 3.26-3.31 (м, 1H, H^5), 3.95-4.03 (м, 1H, H^4), 4.91 (д, 1H, $J = 9.5$ Гц, H^1), 5.28 (дд, 1H, $J = 9.5$ Гц, $J = 4.3$ Гц, H^2), 7.41-7.45 (м, 3H, H^9 , H^{11} , H^{12}), 7.58-7.62 (м, 3H, H^{17} , H^{19} , H^{20}), 8.02 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H^{16}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 28.81 (C^7), 30.68 (C^{14}), 46.10 (C^5), 55.33 (C^4), 55.54 (C^1), 56.53 (C^2), 119.88 (C^{12}), 122.27 (C^{17} , C^{19}), 126.05 (C^{10}), 126.49 (C^{11}), 127.83 (C^9), 129.11 (C^{16} , C^{20}), 129.29 (C^8), 130.52 (C^{13}), 138.81 (C^{15}), 139.91 (C^{18}), 156.58 (C^6), 157.79 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 57.57; Н, 4.35; Cl, 16.99; N, 13.43. Найдено, %: С, 57.75; Н, 4.64; Cl, 17.09; N, 13.26. Масс-спектр ESI, m/z : 439.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(3a*S*,3b*S*,11b*S*)-1,5,10-Триметил-3-(*n*-толил)-3,3а,4,5-тетрагидро-1*H*-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3b*H*,11b*H*)-дион (**endo-20л**).

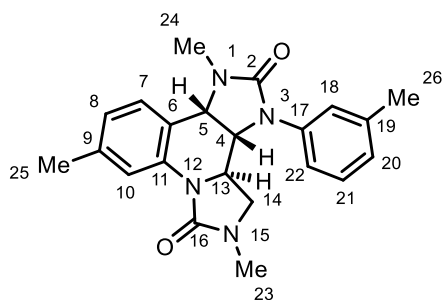
Выход 79 мг (20%), белые кристаллы, т.пл. 176-180 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1511, 1694, 2866, 2920. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.29 (с, 3H, H^{25}), 2.31 (с, 3H, H^{26}), 2.47 (с, 3H, H^{24}), 2.51 (с, 3H, H^{26}), 2.71-2.77 (м, 1H, H^{14}), 3.20-3.26 (м, 1H, H^{14}), 3.90-3.96 (м, 1H, H^{13}), 4.82 (д, 1H, $J = 9.5$ Гц, H^4), 4.78 (дд, 1H, $J = 9.5$ Гц, $J = 4.2$ Гц, H^5), 7.13-7.19 (м, 3H, H^7 , H^9 , H^{10}), 7.24 (с, 1H, H^{18}), 7.41 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H^{19} , H^{21}), 7.84 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H^{22}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 20.86 (C^{25}), 20.92 (C^{26}), 28.87 (C^{23}), 30.72 (C^{24}), 46.10 (C^{14}),

55.41 (C⁵), 56.11 (C¹³), 56.78 (C⁴), 118.24 (C¹⁰), 121.15 (C¹⁸, C²²), 123.99 (C⁸), 129.71 (C²⁰), 129.79 (C⁶), 131.26 (C¹⁹, C²¹), 131.72 (C⁹), 133.11 (C⁷), 137.26 (C¹¹), 138.66 (C¹⁷), 156.86 (C¹⁶), 158.31 (C²). Вычислено для C₂₂H₂₄N₄O₂, %: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Найдено, %: С, 70.30; Н, 6.58; N, 14.88. Масс-спектр ESI, m/z: 399.5 [M+Na]⁺.



(3aR,3bR,11bR)-10-Метокси-3-(4-метоксифенил)-1,5-диметил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3H)-дион (**endo-20m**).

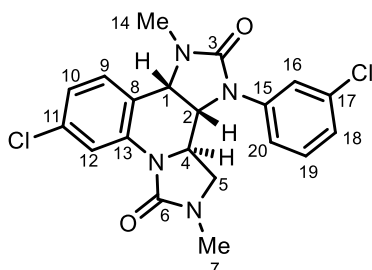
Выход 150 мг (35%), белые кристаллы, т.пл. 204-208 °С; ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1508, 1692, 2838, 2934. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.47 (с, 3H, H⁷), 2.56 (с, 3H, H¹⁴), 2.69-2.74 (м, 1H, H⁵), 3.19-3.24 (м, 1H, H⁵), 3.78 (уш с, 6H, H²¹, H²²), 4.53-4.59 (м, 1H, H⁴), 4.86 (д, 1H, *J* = 9.4 Гц, H²), 5.11 (дд, 1H, *J* = 9.7 Гц, *J* = 3.4 Гц, H¹), 6.98-6.91 (м, 4H, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁹, H²⁰), 7.36 (д, 2H, *J* = 8.7 Гц, H⁹, H¹¹), 7.82 (д, 1H, *J* = 8.9 Гц, H¹²). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 29.06 (C⁷), 30.63 (C¹⁴), 45.73 (C⁵), 54.90 (C⁴), 55.75 (C²²), 55.79 (C²¹), 55.93 (C¹), 57.41 (C²), 114.44 (C¹⁶), 114.66 (C²⁰), 115.90 (C¹⁰), 119.94 (C¹⁸), 124.34 (C⁸), 125.40 (C¹⁷, C¹⁹), 125.92 (C¹¹), 132.55 (C⁹), 134.13 (C¹³), 154.86 (C¹⁵), 156.85 (C³), 158.73 (C⁶). Вычислено для C₂₂H₂₄N₄O₄, %: С, 64.69; Н, 5.92; N, 13.72; O, 15.67. Найдено, %: С, 64.75; Н, 6.08; N, 13.85; O, 15.32. Масс-спектр ESI, m/z: 408.2 [M]⁺.



(3aR,3bS,11bR)-1,5,9-Триметил-3-(*м*-толил)-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3H)-дион (**exo-20n**).

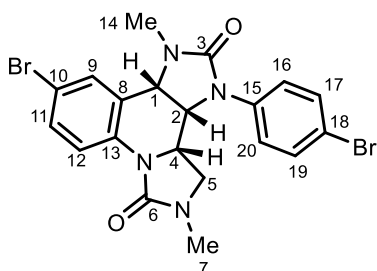
Выход 162 мг (41%), белые кристаллы, т.пл. 134-138 °С; ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1494, 1671, 2923, 3033. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.304 (с, 3H, H²⁵), 2.315 (с, 3H, H²⁶), 2.592 (с, 3H, H²³), 2.758 (с, 3H, H²⁴), 2.87 (дд, *J* = 8.9 Гц, *J* = 9.0 Гц, 1H, H¹⁴ (транс к H¹³)), 3.984 (дд, *J* = 8.5 Гц, *J* = 9.0 Гц, 1H, H¹⁴ (цис к H¹³)), 3.932 (дд, *J* = 9.0 Гц, *J* = 9.9 Гц, 1H, H¹³), 4.545 (д, *J* = 6.8 Гц, 1H, H⁵), 4.720 (дд, *J* = 6.8 Гц, *J* = 9.9 Гц, 1H, H⁴), 6.901 (дд, *J* = 7.8 Гц, *J* = 1.5 Гц, 1H, H⁸), 6.983 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, H²⁰), 7.258 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H²¹), 7.346 (д, *J* = 7.8 Гц,

^1H , H^7), 7.361 (д, $J = 7.5$ Гц, ^1H , H^{22}), 7.454 (м, ^1H , H^{18}), 8.158 (д, $J = 1.4$ Гц, ^1H , H^{10}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 21.1 (C^{26}), 21.2 (C^{25}), 29.2 (C^{24}), 30.4 (C^{23}), 48.0 (C^{14}), 51.1 (C^{13}), 54.6 (C^4), 54.9 (C^5), 116.3 (C^6), 117.4 (C^{10}), 119.8 (C^{22}), 122.2 (C^8), 123.3 (C^{18}), 125.2 (C^{20}), 128.6 (C^{21}), 131.3 (C^7), 136.8 (C^{11}), 138.1 (C^{19}), 138.4 (C^9), 138.4 (C^{17}), 156.1 (C^{16}), 157.1 (C^2). ^{15}N ЯМР (51 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 101.8 (N^{12}), 101.0 (N^3), 92.1 (N^1), 76.3 (N^{15}). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Найдено, %: С, 70.30; Н, 6.58; N, 14.88. Масс-спектр ESI, m/z : 377.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(3a*S*,3b*S*,11b*R*)-9-Хлор-3-(3-хлорфенил)-1,5-диметил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2*H*-имидазо[4,5-*c*]пирроло[1,2-*a*]хинолин-2,6(3*H*)-дион (**exo-20o**).

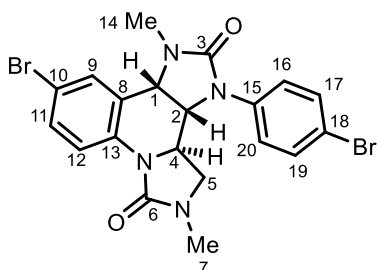
Выход 114 мг (26%), белые кристаллы, т.пл. 144-148 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1595, 1713, 2878, 2915. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 2.44 (с, 3H, H^{14}), 2.58 (с, 3H, H^7), 2.75-2.80 (м, ^1H , H^5), 3.31-3.32 (м, ^1H , H^5), 4.00-4.03 (м, ^1H , H^4), 4.92 (д, ^1H , $J = 9.4$ Гц, H^2), 5.30 (дд, $J = 9.5$ Гц, $J = 4.5$ Гц, H^1), 7.14-7.18 (м, 2H, H^{16} , H^{20}), 7.36-7.40 (м, ^1H , H^{18}), 7.43- 7.46 (м, ^1H , H^{19}), 8.06 (д, ^1H , $J = 2.1$ Гц, H^{12}), 7.82 (с, ^1H , H^9), 8.07 (с, ^1H , H^{10}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 28.73 (C^7), 30.68 (C^{14}), 31.16 (C^5), 46.19 (C^4), 55.51 (C^1), 56.37 (C^2), 117.79 (C^{12}), 118.54 (C^{16}), 119.93 (C^{20}), 122.58 (C^{10}), 122.78 (C^{18}), 123.54 (C^8), 130.84 (C^{17}), 132.73 (C^{19}), 133.84 (C^{11}), 134.10 (C^9), 141.20 (C^{13}), 142.49 (C^{15}), 156.55 (C^6), 157.71 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 57.57; Н, 4.35; Cl, 16.99; N, 13.43. Найдено, %: С, 57.62; Н, 4.15; Cl, 17.15; N, 13.26. Масс-спектр ESI, m/z : 440.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(3a*R*,3b*R*,11b*R*)-9-Бром-3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2*H*-диимидазо[1,5-*a*:4',5'-*c*]хинолин-2,6(3*H*)-дион (**endo-20p**).

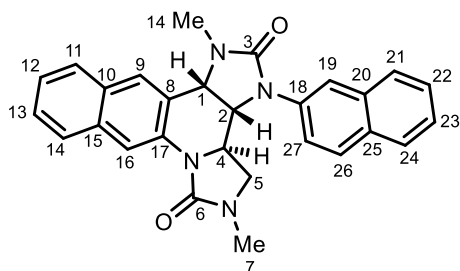
Выход 202 мг (38%), белые кристаллы, т.пл. 127-131 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1493, 1703, 2952, 3067. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 2.46 (с, 3H, H^7), 2.55 (с, 3H, H^{14}), 2.72-2.77 (м, ^1H , H^5), 3.30-3.33 (м, ^1H , H^5), 3.94-4.00 (м, ^1H , H^4), 4.90 (д, ^1H , $J = 9.4$ Гц, H^2),

5.27 (дд, 1H, $J = 9.5$ Гц, $J = 4.4$ Гц, H^1), 7.53-7.55 (м, 4H, H^{16} , H^{17} , H^{19} , H^{20}), 7.55-7.57 (м, 1H, H^9), 7.70 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц, H^{11}), 7.96 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H^{12}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 28.25 (C^7), 30.16 (C^{14}), 45.61 (C^5), 54.81 (C^4), 54.93 (C^1), 55.93 (C^2), 113.84 (C^{12}), 115.26 (C^{16} , C^{20}), 119.66 (C^{10}), 121.88 (C^{18}), 125.90 (C^8), 131.48 (C^{17} , C^{19}), 131.58 (C^{11}), 131.67 (C^9), 132.83 (C^{13}), 138.77 (C^{15}), 156.03 (C^6), 157.18 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 47.46; Н, 3.58; Br, 31.57; N, 11.07. Найдено, %: С, 47.55; Н, 3.70; Br, 31.35; N, 11.05. Масс-спектр ESI, m/z : 529.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(3aR,3bS,11bR)-9-Бром-3-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-диимидазо[1,5-a:4',5'-c]хинолин-2,6(3H)-дион (**exo-20p**).

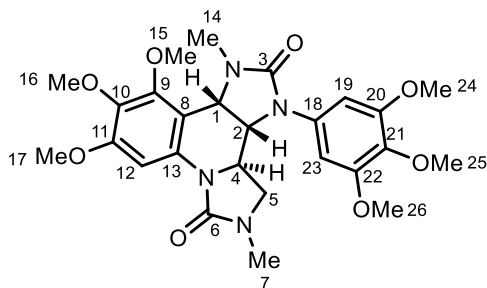
Выход 111 мг (21%), белые кристаллы, т.пл. 126-129 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1514, 1715, 2961, 3052. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.81 (с, 3H, H^7), 2.86 (с, 3H, H^{14}), 3.61-3.67 (м, 2H, H^5), 4.09-4.14 (м, 1H, H^4), 4.26 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H^2), 5.73 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H^1), 6.89 (д, 1H, $J = 2.3$ Гц, H^{12}), 7.29-7.34 (м, 2H, H^9 , H^{11}), 7.52-7.59 (м, 3H, H^{16} , H^{17} , H^{19}), 7.76-7.80 (м, 1H, H^{20}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 31.37 (C^7), 33.06 (C^{14}), 46.39 (C^5), 53.04 (C^4), 54.69 (C^2), 59.43 (C^1), 114.31 (C^{12}), 117.83 (C^8), 121.54 (C^{10}), 127.14 (C^{16} , C^{20}), 127.46 (C^{18}), 131.81 (C^8), 132.26 (C^{17} , C^{19}), 132.65 (C^9 , C^{11}), 137.80 (C^{13}), 138.58 (C^{15}), 157.06 (C^6), 159.44 (C^3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 47.46; Н, 3.58; Br, 31.57; N, 11.07. Найдено, %: С, 47.38; Н, 3.72; Br, 31.22; N, 11.15. Масс-спектр ESI, m/z : 529.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(3aR,3bS,13bR)-1,5-Диметил-3-(нафталин-2-ил)-1,3a,3b,4,5,13b-гексагидро-2H-бензо[g]диимидазо[1,5-a:4',5'-c]хинолин-2,6(3H)-дион (**exo-20t**).

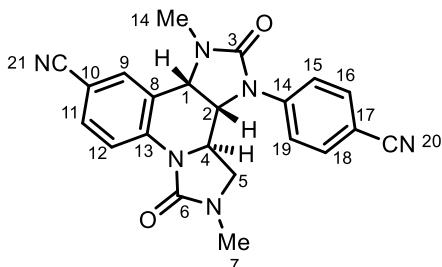
Выход 113 мг (51%), белые кристаллы, т.пл. <250 °С; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1474, 1691, 2874, 2992. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.61 (с, 3H, H^7), 2.66 (с, 3H, H^{14}), 2.98-3.04 (м, 1H, H^5), 3.08-3.13 (м, 1H, H^5), 4.23-4.31 (м, 1H, H^4), 5.00 (дд, 1H, $J = 9.9$ Гц, $J = 5.9$ Гц, H^2), 5.65 (д, 1H, $J = 6.0$ Гц, H^1), 7.43-7.62 (м, 4H, H^{19} , H^{21} , H^{24} , H^{26}), 7.86 (д, 1H, $J = 8.6$ Гц,

H²²), 7.90-7.99 (м, 5H, H⁹, H¹¹, H¹², H¹⁴, H¹⁶), 8.24 (д, 1H, $J = 1.9$ Гц, H¹³), 8.32 (д, 1H, $J = 8.6$ Гц, H²³), 8.71 (д, 1H, $J = 9.1$ Гц, H²⁷). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 30.30 (C⁷), 30.97 (C¹⁴), 48.23 (C⁵), 50.93 (C²), 51.33 (C⁴), 54.77 (C¹), 111.32 (C¹⁶), 117.96 (C¹⁹), 119.02 (C¹⁶), 121.98 (C²⁷), 123.93 (C⁸), 124.50 (C¹⁴), 125.59 (C²¹), 127.02 (C¹³), 127.34 (C²³), 127.84 (C¹²), 128.02 (C²¹), 129.02 (C²⁵), 129.08 (C¹¹), 129.45 (C⁹), 130.24 (C²⁴), 130.49 (C²⁶), 133.62 (C¹⁰), 133.83 (C¹⁷), 136.68 (C¹⁵), 137.08 (C¹⁸), 15.72 (C⁶), 157.50 (C³). Вычислено для C₂₈H₂₄N₄O₂, %: С, 74.98; Н, 5.39; N, 12.49. Найдено, %: С, 75.08; Н, 5.45; N, 12.38. Масс-спектр ESI, m/z : 471.5 [M+H]⁺.



(3a*S*,3b*S*,11b*R*)-9,10,11-Триметокси-1,5-диметил-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2*H*-имидазо[4,5-*c*]пирроло[1,2-*a*]хинолин-2,6(3*H*)-дион (**exo-20y**).

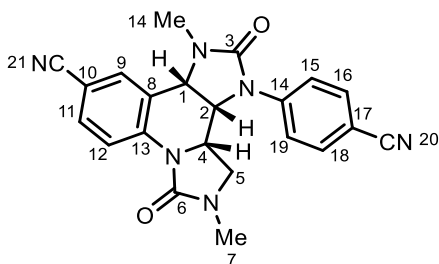
Соединение *exo*-20y было получено из имидазолина 3y. Выход 110 мг (20%), белые кристаллы, т.пл. <250 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1521, 1688, 2841, 2954. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.63 (с, 3H, H⁷), 2.68 (с, 3H, H¹⁴), 2.92-2.98 (м, 1H, H⁵), 3.08-3.15 (м, 1H, H⁵), 3.66 (с, 3H, H¹⁵), 3.74 (с, 3H, H¹⁷), 3.77 (с, 6H, H¹⁶, H²⁵), 3.78 (с, 3H, H²⁴), 3.89 (с, 3H, H²⁶), 3.93-4.01 (м, 1H, H⁴), 4.60-4.67 (м, 1H, H²), 4.75 (д, 1H, $J = 6.1$ Гц, H¹), 6.95 (с, 2H, H¹⁹, H²³), 7.94 (с, 1H, H¹²). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 29.82 (C⁷), 30.96 (C¹⁴), 48.36 (C⁵), 51.04 (C¹), 51.29 (C²), 55.08 (C¹⁵), 56.13 (C¹⁷), 56.48 (C¹⁶, C²⁵), 60.66 (C²⁴), 61.04 (C²⁶), 61.32 (C⁴), 97.00 (C¹²), 100.98 (C¹⁹, C²³), 104.96 (C⁸), 134.07 (C¹³), 134.81 (C¹⁸), 135.17 (C²¹), 136.25 (C¹⁰), 153.29 (C⁹), 154.27 (C¹¹), 156.85 (C²⁰, C²²), 157.56 (C³, C⁶). Вычислено для C₂₆H₃₂N₄O₈, %: С, 59.08; Н, 6.10; N, 10.60. Найдено, %: С, 59.20; Н, 6.16; N, 10.75. Масс-спектр ESI, m/z : 527.4 [M]⁺.



(3a*S*,3b*S*,11b*R*)-10-Циано-3-(4-цианофенил)-1,5-диметил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2*H*-имидазо[4,5-*c*]пирроло[1,2-*a*]хинолин-2,6(3*H*)-дион (**exo-20f**).

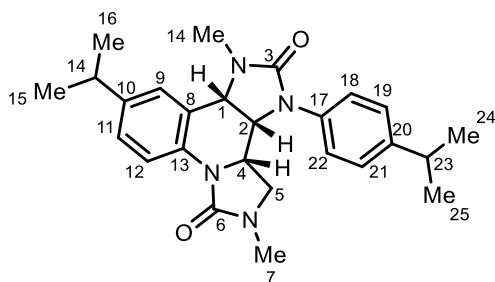
Выход 87 мг, (21%), белые кристаллы, т.пл. <250 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1507, 1711, 2224, 2917. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.68 (с, 3H, H⁷), 2.81 (с, 3H, H¹⁴), 3.12-

3.22 (м, 2H, H⁵), 4.05-4.11 (м, 1H, H⁴), 4.73 (д, 1H, $J = 6.5$ Гц, H²), 5.09 (дд, $J = 9.9$ Гц, $J = 6.6$ Гц, 1H, H¹), 7.82-7.86 (м, 3H, H⁹, H¹¹, H¹²), 7.90-7.93 (м, 2H, H¹⁵, H¹⁹), 8.01 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H¹⁶), 8.58 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H¹⁸). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 28.78 (C⁷), 30.36 (C¹⁴), 47.73 (C⁵), 52.48 (C⁴), 50.97 (C²), 54.17 (C¹), 102.92 (C¹⁰), 105.35 (C¹⁷), 116.91 (C⁹), 118.87 (C²¹), 119.02 (C²⁰), 120.53 (C¹²), 133.21 (C¹⁵, C¹⁹), 136.01 (C⁸), 141.19 (C¹¹), 142.84 (C¹⁶, C¹⁸), 155.53 (C¹³, C¹⁴), 156.09 (C³, C⁶). Вычислено для C₂₂H₁₈N₆O₂, %: С, 66.32; Н, 4.55; N, 21.09. Найдено, %: С, 66.43; Н, 4.58; N, 21.15. Масс-спектр ESI, m/z : 421.4 [M+Na]⁺.



(3aS,3bS,11bS)-10-Изоциано-3-(4-изоцианофенил)-1,5-диметил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-имидазо[4,5-с]пирроло[1,2-а]хинолин-2,6(3H)-дион (**endo-20f**).

Соединение endo-2м было получено из имидазолина 3м. Выход 65 мг (15%), белые кристаллы, т.пл. <250 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1510 1722, 2251, 2964. ¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.28 (с, 3H, H⁷), 2.30 (с, 3H, H¹⁴), 2.69-2.74 (м, 1H, H⁵), 3.21-3.25 (м, 1H, H⁵), 3.87-3.94 (м, 1H, H⁴), 4.82 (д, 1H, $J = 9.5$ Гц, H²), 5.19 (дд, 1H, $J = 9.5$ Гц, $J = 4.3$ Гц, H¹), 7.13-7.18 (м, 4H, H¹⁵, H¹⁶, H¹⁸, H¹⁹), 7.40 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H⁹, H¹¹), 7.82 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H¹²). ¹³С ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 20.33 (C⁷), 20.39 (C¹⁴), 28.34 (C⁵), 30.17 (C⁴), 45.55 (C¹), 54.86 (C²), 55.57 (C¹⁰), 56.26 (C¹⁷), 117.73 (C²¹), 120.67 (C²⁰), 123.46 (C⁹), 129.19 (C¹²), 129.27 (C¹⁵, C¹⁹), 130.73 (C⁸), 131.21 (C¹¹), 132.63 (C¹⁶, C¹⁸), 136.71 (C¹³), 138.11 (C²⁰), 156.35 (C⁶), 157.81 (C³). Вычислено для C₂₂H₁₈N₆O₂, %: С, 66.32; Н, 4.55; N, 21.09. Найдено, %: С, 66.20; Н, 4.35; N, 21.09. Масс-спектр ESI, m/z : 400.1 [M+H]⁺.

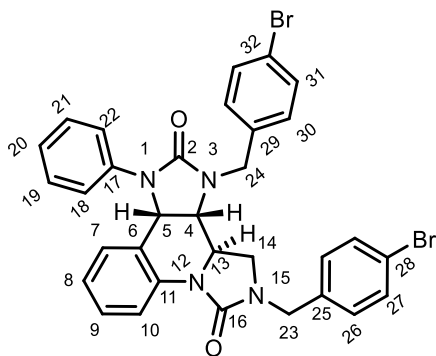


(3aS,3bS,11bS)-10-Изопропил-3-(4-изопропилфенил)-1,5-диметил-3,3a,4,5-тетрагидро-1H-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3bH,11bH)-дион (**endo-20x**).

К раствору п-изопропиланилина (0.32 г, 2.4 ммоль, 1 экв.) в хлористом метиле (10 мл) медленно добавляли *N,N'*-карбонилдиимидазол (0.42 г, 2.6 ммоль, 1,08 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Затем по каплям добавляли

2,2-диметокси-*N*-метилэтан-1-амин (0.29 г, 2.4 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 14 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса. Полученные белые кристаллы растворяли в этаноле (15 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (39% масс., 15 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 72 часов. Темно-коричневый осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой (3 x 15 мл) и многократно перекристаллизовывали из безводного хлористого метилена, получая соединение *endo*-20х.

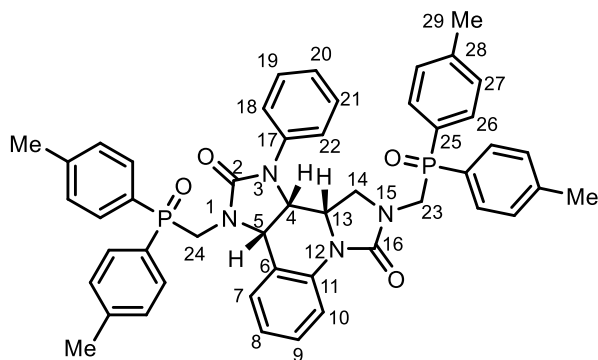
Выход 240 мг (46%), белые кристаллы, т.пл. 180-184 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1513, 1702, 2959, 3312. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 1.20-1.24 (м, 12H, H¹⁵, H¹⁶, H²⁴, H²⁵), 2.46 (с, 3H, H⁷), 2.49 (с, 3H, H¹⁴), 2.71-2.76 (м, 1H, H⁵), 2.86-2.93 (м, 2H, H¹⁴, H²³), 3.23-3.29 (м, 1H, H⁵), 3.95-4.02 (м, 1H, H⁴), 4.87 (д, 1H, *J* = 9.4 Гц, H²), 5.16 (дд, 1H, *J* = 9.6 Гц, *J* = 3.8 Гц, H¹), 7.20-7.27 (м, 3H, H⁹, H¹¹, H¹²), 7.29 (с, 1H, H¹⁸), 7.40 (д, 2H, *J* = 8.5 Гц, H¹⁹, H²¹), 7.83 (д, 1H, *J* = 8.3 Гц, H²²). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 24.33 (C¹⁵, C¹⁶), 24.36 (C²⁴, C²⁵), 24.47 (C¹⁴), 24.54 (C²⁹), 28.86 (C⁷), 30.54 (C¹⁴), 45.94 (C⁵), 54.90 (C⁴), 56.18 (C²), 57.14 (C¹), 118.54 (C¹²), 121.83 (C¹⁸, C²²), 123.97 (C¹⁰), 126.94 (C²⁰), 127.10 (C⁸), 128.55 (C¹⁹, C²¹), 137.18 (C¹¹), 138.86 (C⁹), 142.80 (C¹¹), 144.50 (C¹⁷), 156.71 (C⁶), 158.46 (C³). Вычислено для C₂₆H₃₂N₄O₂, %: C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95. Найдено, %: C, 80.19; H, 7.68; N, 12.75. Масс-спектр ESI, *m/z*: 433.2 [M+H]⁺.



(3a*S*,3b*R*,11b*S*)-3,5-бис(4-бромбензил)-1-фенил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2*H*-диимидазо[1,5-*a*:4',5'-*c*]хинолин-2,6(3*H*)-дион (***exo*-20u**).

Выход 138 мг (20%), белые кристаллы, т.пл. <250 °С; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1498, 1696, 2875, 2924. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.84 (дд, *J* = 7.9 Гц, *J* = 7.8 Гц, 1H, H¹⁴ (транс к H¹³), 3.03 (дд, *J* = 8.6 Гц, *J* = 8.7 Гц, 1H, H¹⁴ (цис к H¹³), 4.20 (м, *J* = 9.8 Гц, *J* = 8.7 Гц, 1H, H¹³), 4.19 (д, *J* = 16.9 Гц, 1H, H²³), 4.28 (д, *J* = 16.9 Гц, 1H, H²³), 4.39 (д, *J* = 16.8 Гц, 1H, H²⁴), 4.68 (д, *J* = 16.8 Гц, 1H, H²⁴), 4.82 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, H⁵), 4.88 (дд, *J* = 6.7 Гц, *J* = 9.8 Гц, 1H, H⁴), 6.97 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, H⁸), 7.10-7.18 (м, 1H, H²⁰), 7.10-7.18 (м, 4H, H²⁶, H³⁰), 7.21 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H⁷), 7.31 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, H¹⁹, H²¹), 7.26-7.38 (м, 1H, H⁹), 7.49 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, H²⁷), 7.52 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H³¹), 7.59 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H¹⁸, H²²), 8.19 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, H¹⁰).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 44.7 (C^{24}), 45.5 (C^{14}), 46.4 (C^{23}), 51.6 (C^{13}), 53.6 (C^5), 54.5 (C^4), 118.5 (C^{10}), 119.6 (C^6), 120.3 (C^{32}), 120.8 (C^{28}), 122.3 (C^8), 122.8 (C^{18} , C^{22}), 124.9 (C^{20}), 129.3 (C^{19} , C^{21}), 129.5 (C^9), 129.7 (C^{26}), 130.2 (C^{30}), 131.7 (C^7), 131.8 (C^{31}), 131.9 (C^{27}), 136.7 (C^{11}), 137.1 (C^{29}), 138.9 (C^{25}), 138.9 (C^{17}), 156.3 (C^{16}), 157.6 (C^2). Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$, %: C, 58.38; H, 3.98; Br, 24.27; N, 8.51. Найдено, %: C, 58.44; H, 4.06; Br, 24.21; N, 8.56. Масс-спектр ESI, m/z : 681.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

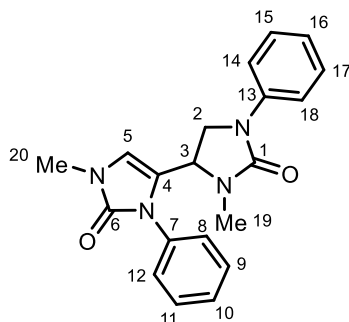


(3aR,3bR,11bR)-1,5-Бис((ди-*n*-толилфосфорил)метил)-3-фенил-1,3a,3b,4,5,11b-гексагидро-2H-диимидазо[1,5-а:4',5'-с]хинолин-2,6(3H)-дион (**endo-20c**).

Соединение **endo-20** было получено из соединения **30**. Выход 186 мг (22%), белые кристаллы, т.пл. 173-177 °C; ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1443, 1697, 2870, 2919. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 2.287, 2.315, 2.338 и 2.368 (с, 12H, CH^{29}), 2.799 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1H, H^{14} (транс к H^{13}), 3.394 (дд, $J = 8.9$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1H, H^{14} (цис к H^{13})), 3.068, 4.433 (м, 2H, H^{24}), 3.396, 4.361 (м, 2H, H^{23}), 3.868 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 3.8$ Гц, 1H, H^{13}), 5.065 (дд, $J = 9.4$ Гц, $J = 3.8$ Гц, 1H, H^4), 5.441 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H^5), 7.008 (тд, $J = 7.5$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H^8), 7.153 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^{20}), 7.260 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{H}^{19/21}$), 7.287-7.374 (м, 8H, H^{27}), 7.325 (м, 1H, H^9), 7.470 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^7), 7.507-7.570 (м, 8H, H^{26}), 7.574 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{H}^{18/22}$), 7.835 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^{10}). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 21.0 (C^{29}), 40.6 (д, $J(\text{CP}) = 80.3$ Гц, C^{24}), 43.3 (д, $J(\text{CP}) = 81.5$ Гц, C^{23}), 44.7 (C^{14}), 53.7 (C^{13}), 53.6 (C^5), 55.0 (C^4), 117.8 (C^{10}), 120.9 ($\text{C}^{18/22}$), 122.4 (C^8), 122.6 (C^6), 124.1 ($\text{C}^4\text{-Ar}$), 128.4 (д, $J(\text{CP}) = 98.4$ Гц, C^{25}), 129.0 ($\text{C}^{19/21}$), 129.1 (C^9), 130.9, 130.4 (д, $J(\text{CP}) = 4.4$ Гц, C^{26}), 130.9, 130.4 (д, $J(\text{CP}) = 9.8$ Гц, C^{26}), 131.0 (C^7), 138.8 (C^{11}), 140.1 (C^{17}), 142.2, 142.0 (C^{28}), 155.6 (C^{16}), 156.6 (C^2). ^{31}P ЯМР (161.9 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 25.83, 28.05. Вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_2$, %: C, 71.63; H, 5.76; N, 6.96; P, 7.70. Найдено, %: C, 71.72; H, 5.82; N, 6.76; P, 7.78. Масс-спектр ESI, m/z : 827.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

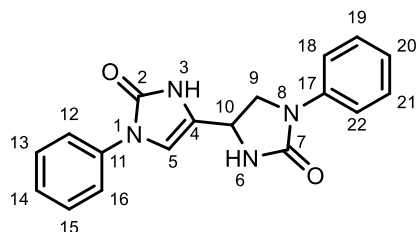
Методика синтеза 1-метил-4-(3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-3-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-она 21. К раствору 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины **1a** (3.99 г, 16.8 ммоль, 1 экв.) в сухом хлороформе (10 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (6.42 мл, 83.9 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 10 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали дистиллированной водой (3 x 10 мл). Осадок отфильтровывали и промывали последовательно дистиллированной водой (1 x 10 мл) и диэтиловым эфиром (1 x 10 мл), получая соединение 25 в виде белого твердого вещества.



Выход 1250 мг (75%), белые кристаллы, т.пл. 158-162 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 762, 1598, 1690, 2900. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.84 (с, 3H, H^{19}), 3.34 (с, 3H, H^{20}), 3.57-3.61 (м, 1H, H^2), 3.81-3.88 (м, 1H, H^2), 4.35-4.43 (м, 1H, H^3), 6.35 (с, 1H, H^5), 7.02 (т, 1H, $J = 7.3$, H^{10}), 7.25-7.31 (м, 4H, H^8 , H^9 , H^{11} , H^{12}), 7.33-7.39 (м, 4H, H^{14} , H^{15} , H^{17} , H^{18}), 7.44 (т, 1H, $J = 7.8$ Hz, H^{16}). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3OD) δ , м.д.: 27.91 (C^{19}), 29.40 (C^{20}), 47.93 (C^2), 50.76 (C^3), 113.03 (C^5), 117.72 (C^4), 120.66 (C^{14} , C^{18}), 122.42 (C^8 , C^{12}), 128.09 (C^{16}), 128.17 (C^{10}), 128.75 (C^{15} , C^{17}), 129.25 (C^9 , C^{11}), 134.47 (C^7), 139.54 (C^{13}), 153.89 (C^1), 157.21 (C^6). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, %: С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: С, 68.83; Н, 5.69; N, 16.17. Масс-спектр ESI, m/z : 349.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 371.06 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

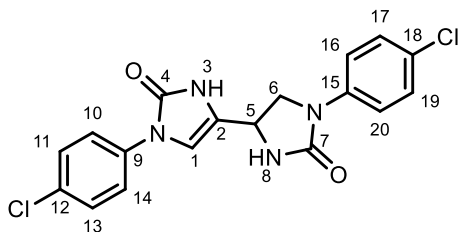
Общая методика синтеза производных 4,4'-би(имидазол-2-она) 22. К раствору 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины 2а-е (2.2 ммоль, 1.0 экв.) в *о*-ксилол (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (32.99 мг, 0.22 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч и охлаждали до комнатная температура. Растворитель удаляли в вакууме. Полученный темный остаток промывали диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и перекристаллизовывали из сухого ацетона с получением соединения 22.



4-(2-Оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-1-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (22а).

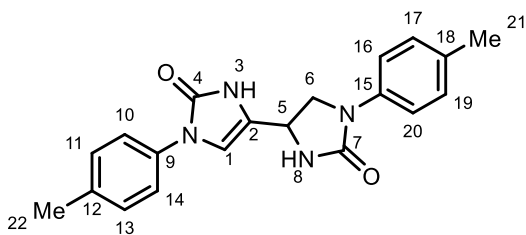
Выход 256 мг (80%), белые кристаллы, т.пл. <250 °С; ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1578, 1680, 2891, 2994. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 3.83 (дд, $J = 7.8$ Гц, $J = 9.4$ Гц, 1H, H^9 (цис к H^{10})), 4.10 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 9.4$ Гц, 1H, H^9 (транс к H^{10})), 4.71 (дд, $J = 7.8$ Гц, $J = 8.6$

Гц, 1H, H¹⁰), 7.00 (тр, $J = 7.3$ Гц 1H, H²⁰), 6.97-7.02 (м, 1H, H⁵), 7.21 (тр, $J = 7.7$ Гц, 1H, H¹⁴), 7.32 (тр, $J = 7.3$ Гц 2H, H¹⁹, H²¹), 7.38 (с, 1H, H⁶), 7.21 (тр, $J = 7.7$ Гц, 2H, H¹³, H¹⁵), 7.58 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, H¹⁸, H²²), 7.69 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H¹², H¹⁶), 10.64 (с, 1H, H³). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 44.5 (C¹⁰), 49.0 (C⁹), 107.6 (C⁵), 117.2 (C¹⁸, C²²), 120.3 (C¹², C¹⁶), 121.7 (C²⁰), 122.2 (C⁴), 124.9 (C¹⁴), 128.5 (C¹⁹, C²¹), 129.0 (C¹³, C¹⁵), 137.2 (C¹¹), 140.4 (C¹⁷), 152.2 (C²), 157.8 (C⁷). ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 143.5 (N¹), 128.8 (N³), 101.0 (N⁸), 92.0 (N⁶). Вычислено для C₁₈H₁₆N₄O₂, %: C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Найдено, %: C, 67.65; H, 5.14; N, 17.67. Масс-спектр ESI, m/z : 342.8 [M+Na]⁺.



1-(4-Хлорфенил)-4-(1-(4-хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1H-имидазол-2(3H)-он (**226**).

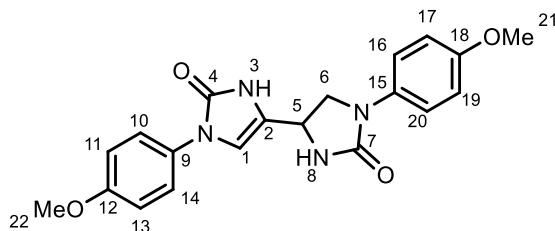
Выход 231 мг (54%), белые кристаллы, т.пл. 92-96 °C; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1683, 1698, 2851, 2943. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 3.76-3.82 (м, 1H, H⁶), 4.07-4.11 (м, 1H, H⁶), 4.67-4.42 (м, 1H, H⁵), 7.07-7.09 (м, 1H, H¹), 7.34-7.37 (м, 2H, H¹⁶, H²⁰), 7.45-7.49 (м, 2H, H¹⁰, H¹⁴), 7.58-7.61 (м, 2H, H¹⁷, H¹⁹), 7.74-7.77 (м, 2H, H¹¹, H¹³), 10.72 (с, 1H, H³). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 44.79 (C⁶), 49.39 (C⁵), 107.89 (C¹), 119.13 (C²), 122.19 (C¹⁶, C²⁰), 122.99 (C¹⁷, C¹⁹), 125.89 (C¹⁰, C¹⁴), 128.82 (C¹¹, C¹³), 129.28 (C¹²), 129.42 (C¹⁸), 136.61 (C⁹), 139.82 (C¹⁵), 152.65 (C⁴), 158.06 (C⁷). Вычислено для C₁₈H₁₄Cl₂N₄O₂, %: C, 55.54; H, 3.63; Cl, 18.22; N, 14.39; O, 8.22. Найдено, %: C, 55.65; H, 3.52; Cl, 18.36; N, 14.55; O, 7.92. Масс-спектр ESI, m/z : 389.0 [M]⁺.



4-(2-Оксо-1-(*n*-толил)имидазолидин-4-ил)-1-(*n*-толил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (**22в**).

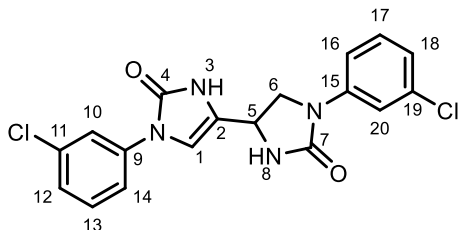
Выход 178 мг (46%), белые кристаллы, т.пл. 90-94 °C; ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1643, 1699, 2873, 2968. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.25 (с, 3H, H²¹), 2.30 (с, 3H, H²²), 3.74-3.83 (м, 1H, H⁶), 3.99-4.09 (м, 1H, H⁶), 4.64-4.72 (м, 1H, H⁵), 7.12 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H¹⁶, H²⁰), 7.22 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H¹⁷, H¹⁹), 7.28 (с, 1H, H¹), 7.50 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H¹⁰, H¹⁴), 7.56 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H¹¹, H¹³), 10.58 (с, 1H, H³), 10.81 (с, 1H, H⁸). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.:

20.74 (C²¹), 20.89 (C²²), 45.04 (C⁶), 49.59 (C⁵), 108.16 (C¹), 106.17 (C²), 117.78 (C¹⁰, C¹⁴), 120.81 (C¹⁶, C²⁰), 121.02 (C¹¹, C¹³), 129.39 (C¹⁷, C¹⁹), 129.87 (C¹²), 135.29 (C¹⁸), 135.96 (C⁹), 138.42 (C¹⁵), 152.69 (C⁴), 158.37 (C⁷). Вычислено для C₂₀H₂₀N₄O₂, %: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Найдено, %: C, 69.15; H, 5.98; N, 15.85. Масс-спектр ESI, m/z: 387.5 [M+K]⁺.



1-(4-Метоксифенил)-4-(1-(4-метоксифенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1H-имидазол-2(3H)-он (**22г**).

Выход 209 мг (50%), белые кристаллы, т.пл. 92-96 °С; ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1670, 1692, 2757, 2920. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.32 (с, 3H, H²¹), 3.45-3.50 (м, 1H, H⁶), 3.74 (с, 3H, H²²), 3.99-4.03 (м, 1H, H⁶), 4.35-4.40 (м, 1H, H⁵), 5.49-5.53 (м, 1H, H¹), 6.12 (д, 1H, *J* = 2.9 Гц, H¹⁶, H²⁰), 6.72-6.76 (м, 1H, H¹⁷), 6.92 (д, 2H, *J* = 8.9 Гц, H¹⁰, H¹⁴), 7.10-7.17 (м, 3H, H¹¹, H¹³, H¹⁹), 7.82 (с, 1H, H³). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 39.09 (C⁶), 53.13 (C²¹), 54.70 (C²²), 55.17 (C⁵), 113.83 (C²), 114.47 (C¹), 114.73 (C¹⁶, C²⁰), 120.08 (C¹⁰, C¹⁴), 125.66 (C⁹), 127.55 (C¹¹, C¹³), 130.94 (C¹⁵), 131.49 (C¹⁷, C¹⁹), 153.83 (C¹²), 157.07 (C¹⁸), 158.61 (C⁴), 159.48 (C⁷). Вычислено для C₂₀H₂₀N₄O₄, %: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Найдено, %: C, 63.22; H, 5.27; N, 14.88. Масс-спектр ESI, m/z: 381.4 [M+H]⁺.



1-(3-Хлорфенил)-4-(1-(3-хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-1H-имидазол-2(3H)-он (**22е**).

Выход 196 мг (46%), белые кристаллы, т.пл. 83-87 °С; ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1664, 1688, 2872, 2998. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.76-3.86 (м, 1H, H⁶), 4.07-4.15 (м, 1H, H⁶), 4.64-4.76 (м, 1H, H⁵), 7.05 (д, 1H, *J* = 7.8 Гц, H¹²), 7.17 (с, 1H, H¹), 7.26 (д, 1H, *J* = 7.7 Гц, H¹⁸), 7.34 (т, 1H, *J* = 8.1 Гц, H¹³), 7.41 (д, 1H, *J* = 8.0 Гц, H¹⁷), 7.45 (т, 1H, *J* = 8.0 Гц, H¹⁴), 7.56 (с, 1H, H¹⁰), 7.68 (д, 1H, *J* = 8.3 Гц, H¹⁶), 7.81 (с, 1H, H²⁰), 7.93 (с, 1H, H³), 10.75 (с, 1H, H⁸). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 44.75, 49.30, 107.76, 115.79, 117.28, 118.68, 120.04, 121.76, 123.22, 125.01, 130.65, 131.21, 133.60, 133.95, 139.03, 142.30, 152.67, 157.95. Вычислено для C₁₈H₁₄Cl₂N₄O₂, %: C, 55.54; H, 3.63; Cl, 18.22; N, 14.39. Найдено, %: C, 55.71; H, 3.72; Cl, 18.13; N, 14.25. Масс-спектр ESI, m/z: 390.9 [M+H]⁺.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с широким кругом нуклеофильных (фенолы, производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, соединения Р(III)) и электрофильных (производные дихлорсульфуранилиденимидазола, дихлорсульфуранилидентетрагидропиримидина, имидазолин-2-оны) реагентов и разработаны подходы к синтезу новых циклических и полициклических мочевины, в том числе ранее неизвестных типов.

2. Впервые показано, что взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с гетероциклическими (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксинафтохинона) и ароматическими (производные 2-гидроксинафтохинона) соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию новых циклических мочевины – производных имидазолидин-2-она. На основе обнаруженного превращения разработан новый метод синтеза ранее не описанных имидазолидин-2-онов, имеющих гетероциклический или ароматический заместитель в 4 положении имидазольного цикла. Установлено, что на региоселективность реакции существенное влияние оказывает наличие либо отсутствие заместителей у атомов азота в имидазолин-2-онах и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевине. При наличии в имидазолин-2-оне незамещённого атома азота продуктами реакции являются исключительно 4-замещённые имидазолидин-2-оны, в то время как при наличии заместителей у обоих атомов азота реакция приводит к образованию смеси региоизомерных 5- и 4-замещённых имидазолидин-2-онов с преобладанием последних.

3. Впервые изучена трёхкомпонентная реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с дифенилхлорфосфином и уксусной кислотой и установлено, что её продуктами являются ранее неизвестные производные имидазолидин-2-она, имеющие фосфорильный заместитель в 4 положении гетероциклического кольца. Установлено, что реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с дигексил- и ди-*n*-толилфосфинистыми кислотами и ацетилхлоридом протекает аналогичным образом, с образованием 4-фосфорилимидазолидин-2-онов. На основе полученных данных разработан новый региоселективный метод синтеза фосфиноксидов, содержащих фрагмент циклической мочевины – имидазолидин-2-она – в качестве заместителя у атома фосфора.

4. Впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами, генерируемыми *in situ* путём взаимодействия имидазолин-2-тионов с сульфурилхлоридом. Показано, что продуктами этой реакции являются ранее неизвестные сульфиды, содержащие два имидазольных фрагмента – 4-

((имидазил-2-ил)тио)-имидазолин-2-оны, и разработан региоселективный метод синтеза этих соединений. Установлено, что реакция носит свободнорадикальный характер и протекает при облучении видимым светом. Впервые показано, что использование в этой реакции 3,4-дигидропиримидин-2-тионов вместо имидазолин-2-тионов региоселективно приводит к образованию ранее не описанного класса полициклических мочевины – производных имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она.

5. Впервые изучено взаимодействие 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолов с ароматическими (фенолы), гетероароматическими (производные пиразол-5-она, пиридин-2-она, пиримидин-2-она, 4-гидроксипиран-2-она) соединениями, а также 1,3-дикарбонильными соединениями. Установлено, что продуктами этих реакций являются ранее не описанные имидазол-2-илсульфиды, и получен широкий круг этих соединений.

6. Впервые изучена циклизация *N*-(2,2-диэтоксикал)-*N*-метил-*N'*-арилмочевин и *N,N'*-дизамещённых имидазолин-2-онов в присутствии трифторметансульфокислоты в качестве катализатора и установлено, что продуктами этой реакции является ранее неизвестный класс полициклических мочевины – производных гексагидродиимидазохиолин-2,6-диона. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. На основе обнаруженных реакций разработан новый регио- и диастереоселективный метод синтеза гексагидродиимидазохиолин-2,6-дионов и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов.

7. Впервые изучена цитотоксичность некоторых полученных соединений в отношении опухолевых (М-HeLa, HuTu 80) и нормальных (Chang liver) клеточных линий. Показано, что цитотоксичность соединения-лидера – хлорида 2-((2-гидроксиафтаден-1-ил)тио)-1-фенилимидазолия – в отношении опухолевой клеточной линии HuTu 80 в два раза превышает цитотоксичность препарата сравнения арглабина (концентрация полумаксимального ингибирования, $IC_{50} = 10.9 \pm 0.9$ мкМ), при этом его цитотоксичность в отношении нормальной клеточной линии на порядок ниже (концентрация полумаксимального ингибирования, $IC_{50} = 106.3 \pm 8.5$ мкМ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМСО	Диметилсульфоксид
КДИ	1,1'-карбонилдиимидазол
ТГФ	Тетрагидрофуран
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
АИБН	Азобисизобутиронитрил
AcOH	Уксусная кислота
AcCl	Ацетилхлорид
Cbz	Бензилоксикарбонил
Boc	<i>Трет</i> -бутоксикарбонил
DCB	Дихлорбензол
Bz	Хинуклидил-3-бензилат
Bn	Бензил
TIPS	Триизопропилсилил
TBS	<i>Трет</i> -бутилдиметилсилил
TsOH	<i>n</i> -Толуолсульфоновая кислота
TFA	Трифторуксусная кислота
PMF	<i>n</i> -Метоксифенил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Eliopoulos, G.M. Azlocillin, Mezlocillin, and Piperacillin: New Broad-Spectrum Penicillins / G.M. Eliopoulos //n.d. - P.14–15.
- [2] Авдони́на Н.А., Браунагель А.Л., Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Зимаков Ю.А., Чудновский В.С., К.А.М. Показания к применению транквилизатора мебикар / К.А.М. Авдони́на Н.А., Браунагель А.Л., Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Зимаков Ю.А., Чудновский В.С. // Казанский медицинский журнал. - 1974. - Т.55, № 5. - С.65–66.
- [3] Vandenburg, M. Dose Finding Studies with Imidapril—a New ACE Inhibitor. / M. Vandenburg, E. Mackay, I. Dews, T. Pullan, S. Brugier // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1994. - V.37, № 3. - P.265–272.
- [4] Zorrilla, E.P. Behavioral, Biological, and Chemical Perspectives on Targeting CRF1 Receptor Antagonists to Treat Alcoholism / E.P. Zorrilla, M. Heilig, H. de Wit, Y. Shaham // Drug Alcohol Depend. - 2013. - V.128, № 3. - P.175–186.
- [5] Khakimov, M.S. Reaction of Resorcinol and Its Derivatives with Urea Acetals / M.S. Khakimov, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.I. Konovalov // Russ. J. Gen. Chem. - 2009. - V.79, № 6. - P.1163–1166.
- [6] Burilov, A.R. Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-1-Methyl-3-Phenylurea with Pyrogallol / A.R. Burilov, A.S. Gazizov, M.S. Khakimov, N.I. Kharitonova, M.A. Pudovik, A.I. Konovalov // Russ. J. Gen. Chem. - 2008. - V.78, № 12. - P.2411–2412.
- [7] Burilov, A.R. Reactions of Resorcinol Derivatives with 1-Methyl-3-Phenylimidazol-2-One as a New Method for the Synthesis of 5-Arylimidazolidin-2-Ones / A.R. Burilov, M.S. Khakimov, A.S. Gazizov, M.A. Pudovik, V. V Syakaev, D.B. Krivolapov, A.I. Konovalov // Mendeleev Commun. - 2008. - V.18. - P.54–55.
- [8] Barrios Sosa, A.C. Synthesis of Axinohydantoins / A.C. Barrios Sosa, K. Yakushijin, D.A. Horne // J. Org. Chem. - 2002. - V.67, № 13. - P.4498–4500.
- [9] Vicente-García, E. Unsaturated Lactams: New Inputs for Povarov-Type Multicomponent Reactions / E. Vicente-García, F. Catti, R. Ramón, R. Lavilla // Org. Lett. - 2010. - V.12, № 4. - P.860–863.
- [10] Espinoza-Hicks, C. Synthesis of Exo-Imidazolidin-2-One Dienes, Their Isomerization, and Selectivity in Diels-Alder Cycloadditions / C. Espinoza-Hicks, P. Montoya, R. Bautista, H.A. Jiménez-Vázquez, L.M. Rodríguez-Valdez, A.A. Camacho-Dávila, F.P. Cossío, F. Delgado, J. Tamariz // J. Org. Chem. - 2018. - V.83, № 10. - P.5347–5364.
- [11] Kravchenko, A.N. Transformations of S-Substituted 5,7-Dimethyl-4a,5a-Diphenyl-3-Thioxoperhydroimidazo[4,5-e]-1,2,4-Triazin-2-Ones under Treatment of 1,2-Benzoquinones

- and Photochemical Properties of Reaction Products / A.N. Kravchenko, S. V. Vasilevskii, G.A. Gazieva, V. V. Baranov, V.A. Barachevsky, O.I. Kobeleva, O. V. Venidiktova, V.A. Karnoukhova // *Tetrahedron*. - 2018. - V.74, № 19. - P.2359–2368.
- [12] Richard A. Schnettler, Richard C. Dage, and J.M.G. 4-Aroyl-1,3-Dihydro-2H-Imidazol-2-Ones, a New Class of Cardiotonic Agents / and J.M.G. Richard A. Schnettler, Richard C. Dage // *J. Med. Chem.* - 1982. - V.25, № 12. - P.1477–1481.
- [13] Sheppeck, J.E. Hydantoins, Triazolones, and Imidazolones as Selective Non-Hydroxamate Inhibitors of Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme (TACE) / J.E. Sheppeck, J.L. Gilmore, A. Tebben, C.B. Xue, R.Q. Liu, C.P. Decicco, J.J.W. Duan // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* - 2007. - V.17, № 10. - P.2769–2774.
- [14] Смолобочкин, А.В. Успехи в синтезе гетероциклов, содержащих эндоциклический мочевиный фрагмент / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // *Усп.хим.* - 2021. - Т.90, № 3. - С.395–417.
- [15] Liu, W. Functionalization of Piperidine Derivatives for the Site-Selective and Stereoselective Synthesis of Positional Analogues of Methylphenidate / W. Liu, T. Babl, A. Röther, O. Reiser, H.M.L. Davies // *Chem. – A Eur. J.* - 2020. - V.26, № 19. - P.4236–4241.
- [16] Tereshchenko, O.D. Electrochemical Scaled-up Synthesis of Cyclic Enecarbamates as Starting Materials for Medicinal Chemistry Relevant Building Blocks / O.D. Tereshchenko, M.Y. Perebiynis, I. V. Knysh, O. V. Vasylets, A.A. Sorochenko, E.Y. Slobodyanyuk, E.B. Rusanov, O. V. Borysov, S. V. Kolotilov, S. V. Ryabukhin, D.M. Volochnyuk // *Adv. Synth. Catal.* - 2020. - V.362, № 15. - P.3229–3242.
- [17] Maiden, T.M.M. A Convergent Strategy towards Febrifugine and Related Compounds / T.M.M. Maiden, N. Mbelesi, P.A. Procopiou, S. Swanson, J.P.A. Harrity // *Org. Biomol. Chem.* - 2018. - V.16, № 22. - P.4159–4169.
- [18] Zhou, L. A Versatile Enantioselective Catalytic Cyclopropanation-Rearrangement Approach to the Divergent Construction of Chiral Spiroaminals and Fused Bicyclic Acetals / L. Zhou, W. Yan, X. Sun, L. Wang, Y. Tang // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 2020. - V.59, № 43. - P.18964–18969.
- [19] Fearnley, S.P. Intramolecular Diels-Alder Reactions of N-Substituted Oxazolones / S.P. Fearnley, E. Market // *Chem. Commun.* - 2002. - V.2, № 5. - P.438–439.
- [20] Wang, N. Asymmetric Total Syntheses of (-)-Jerantinines A, C, and E, (-)-16-Methoxytabersonine, (-)-Vindoline, and (+)-Vinblastine / N. Wang, J. Liu, C. Wang, L. Bai, X. Jiang // *Org. Lett.* - 2018. - V.20, № 1. - P.292–295.
- [21] Engelsma, S.B. Reaction Rates of Various N-Acylenamines in the Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction / S.B. Engelsma, T.C. van den Ende, H.S. Overkleeft, G.A. van der

- Marel, D. V. Filippov // *European J. Org. Chem.* - 2018. - V.2018, № 20. - P.2587–2591.
- [22] Wang, Z. Cyclic Enecarbamates as Precursors of α,β -Unsaturated Iminium Ions: Reactivity and Synthesis of 6,6-Spirocyclic Ring Systems / Z. Wang, N. Krogsgaard-Larsen, B. Daniels, D.P. Furkert, M.A. Brimble // *J. Org. Chem.* - 2016. - V.81, № 21. - P.10366–10375.
- [23] Beng, T.K. Iridium-Catalyzed α -Alkynylation of Cyclic Nonaromatic Eneformamides: Application to the Synthesis of Azapolycyclic Architectures / T.K. Beng, F. Wanjiku // *New J. Chem.* - 2019. - V.43, № 12. - P.4664–4668.
- [24] Bassler, D.P. Expedient Access to α,β -Difunctionalized Azepenes Using α -Halo Eneformamides: Application to the One-Pot Synthesis of 2-Benzazepanes / D.P. Bassler, L. Spence, A. Alwali, O. Beale, T.K. Beng // *Org. Biomol. Chem.* - 2015. - V.13, № 8. - P.2285–2292.
- [25] Kemp, G.C. Synthesis and in Vitro Evaluation of SG3227, a Pyrrolobenzodiazepine Dimer Antibody-Drug Conjugate Payload Based on Sibiromycin / G.C. Kemp, A.C. Tiberghien, N. V. Patel, F. D'Hooge, S.M. Nilapwar, L.R. Adams, S. Corbett, D.G. Williams, J.A. Hartley, P.W. Howard // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2017. - V.27, № 5. - P.1154–1158.
- [26] Santoyo, B.M. Enantiopure 4-Oxazolin-2-Ones and 4-Methylene-2-Oxazolidinones as Chiral Building Blocks in a Divergent Asymmetric Synthesis of Heterocycles / B.M. Santoyo, C. González-Romero, D. Zárate-Zárate, R.I. Hernández-Benitez, V. Pelayo, E. Barrera, C.H. Escalante, A. Fuentes-Benites, G. Martínez-Morales, J. López, M.A. Vázquez, F. Delgado, H.A. Jiménez-Vázquez, J. Tamariz // *Chirality.* - 2019. - V.31, № 9. - P.719–749.
- [27] He, L. Highly Enantioselective Aza-Diels-Alder Reaction of 1-Azadienes with Enecarbamates Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids / L. He, G. Laurent, P. Retailleau, B. Folléas, J.-L. Brayer, G. Masson // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 2013. - V.52, № 42. - P.11088–11091.
- [28] Maskrey, T.S. A Five-Component Biginelli-Diels-Alder Cascade Reaction / T.S. Maskrey, M.C. Frischling, M.L. Rice, P. Wipf // *Front. Chem.* - 2018. - V.6, № AUG. - P.376.
- [29] Setterholm, N.A. Stereoselective Synthesis of Pyrans from Epoxyalkenes: Dual Catalysis with Palladium and Brønsted Acid / N.A. Setterholm, F.E. McDonald // *J. Org. Chem.* - 2018. - V.83, № 12. - P.6259–6274.
- [30] Glushkov, V.A. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinones by the Povarov Reaction. New Potentials of the Classical Reaction / V.A. Glushkov, A.G. Tolstikov // *Russ. Chem. Rev.* - 2008. - V.77, № 2. - P.137–159.
- [31] Reyes-Gutiérrez, P.E. Helquats as Promoters of the Povarov Reaction: Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Scaffolds Catalyzed by Helicene-Viologen Hybrids / P.E. Reyes-Gutiérrez, T.T. Amatov, P. Švec, I. Císařová, D. Šaman, R. Pohl, F. Teplý, L. Pospíšil //

- Chempluschem. - 2020. - V.85, № 10. - P.2212–2218.
- [32] Liu, X. Halogen Bond-Catalyzed Povarov Reactions / X. Liu, P.H. Toy // *Adv. Synth. Catal.* - 2020. - V.362, № 16. - P.3437–3441.
- [33] Yu, J. Sodium Salts of Anionic Chiral Cobalt(III) Complexes as Catalysts of the Enantioselective Povarov Reaction / J. Yu, H.-J. Jiang, Y. Zhou, S.-W. Luo, L.-Z. Gong // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 2015. - V.54, № 38. - P.11209–11213.
- [34] Cerra, B. Exploiting Chemical Toolboxes for the Expedited Generation of Tetracyclic Quinolines as a Novel Class of PXR Agonists / B. Cerra, A. Carotti, D. Passeri, R. Sardella, G. Moroni, A. Di Michele, A. Macchiarulo, R. Pellicciari, A. Gioiello // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2019. - V.10, № 4. - P.677–681.
- [35] Min, C. Dual C-H Functionalization of N-Aryl Amines: Synthesis of Polycyclic Amines via an Oxidative Povarov Approach / C. Min, A. Sanchawala, D. Seidel // *Org. Lett.* - 2014. - V.16, № 10. - P.2756–2759.
- [36] Baumann, A.N. Chemodivergent and Stereoselective Access to Fused Isoxazoline Azetidines and Thietanes through [3 + 2]-Cycloadditions / A.N. Baumann, F. Reiners, T. Juli, D. Didier // *Org. Lett.* - 2018. - V.20, № 21. - P.6736–6740.
- [37] Yan, H. Silver-Catalyzed Cyclization of Nitrones with 2-Azetine: A Radical Approach to 2,3-Disubstituted Quinolines / H. Yan, X. Li, C. Wang, B. Wan // *Org. Chem. Front.* - 2017. - V.4, № 9. - P.1833–1838.
- [38] Cecioni, S. Novel Routes to Either Racemic or Enantiopure α -Amino-(4-Hydroxy-Pyrrolidin-3-yl)Acetic Acid Derivatives and Biological Evaluation of a New Promising Pharmacological Scaffold / S. Cecioni, K. Aouadi, J. Guiard, S. Parrot, N. Strazielle, S. Blondel, J.-F. Ghersi-Egea, C. Chapelle, L. Denoroy, J.-P. Praly // *Eur. J. Med. Chem.* - 2015. - V.98. - P.237–249.
- [39] Galván, A. Stereoselective [3+2] Carbocyclization of Indole-Derived Imines and Electron-Rich Alkenes: A Divergent Synthesis of Cyclopenta[b]Indole or Tetrahydroquinoline Derivatives / A. Galván, J. Calleja, A.B. González-Pérez, R. Álvarez, A.R. de Lera, F.J. Fañanás, F. Rodríguez // *Chem. - A Eur. J.* - 2015. - V.21, № 47. - P.16769–16774.
- [40] Maturi, M.M. Enantioselective Catalysis of the Intermolecular [2+2] Photocycloaddition between 2-Pyridones and Acetylenedicarboxylates / M.M. Maturi, T. Bach // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 2014. - V.53, № 29. - P.7661–7664.
- [41] Jiao, Z. Asymmetric Intermolecular Heck Reaction of Propargylic Acetates and Cycloalkenes to Access Fused Cyclobutenes / Z. Jiao, Q. Shi, J.S. Zhou // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 2017. - V.56, № 46. - P.14567–14571.
- [42] Li, W. Asymmetric Total Syntheses of the Akuammiline Alkaloids (–)-Strictamine and (–)-

- Rhazinoline / W. Li, Z. Chen, D. Yu, X. Peng, G. Wen, S. Wang, F. Xue, X.Y. Liu, Y. Qin // *Angew. Chemie - Int. Ed.* - 2019.
- [43] Wang, X. A Radical Cascade Enabling Collective Syntheses of Natural Products / X. Wang, D. Xia, W. Qin, R. Zhou, X. Zhou, Q. Zhou, W. Liu, X. Dai, H. Wang, S. Wang, L. Tan, D. Zhang, H. Song, X.Y. Liu, Y. Qin // *Chem.* - 2017.
- [44] He, L. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Strychnine / L. He, X. Wang, X. Wu, Z. Meng, X. Peng, X.-Y. Liu, Y. Qin // *Org. Lett.* - 2019. - V.21, № 1. - P.252–255.
- [45] Zhou, Q. Concise Syntheses of Eburnane Indole Alkaloids / Q. Zhou, X. Dai, H. Song, H. He, X. Wang, X.Y. Liu, Y. Qin // *Chem. Commun.* - 2018.
- [46] Reginato, G. Stereoselective Synthesis of 3-Substituted Tetrahydropyrazinoisoquinolines via Intramolecular Cyclization of Enantiomerically Enriched Dihydro-2 H -Pyrazines / G. Reginato, M.P. Catalani, B. Pezzati, R. Di Fabio, A. Bernardelli, O. Curcuruto, E. Moro, A. Pozzan, A. Mordini // *Org. Lett.* - 2015. - V.17, № 3. - P.398–401.
- [47] Ioannou, G.I. One-Pot Synthesis of Diverse γ -Lactam Scaffolds Facilitated by a Nebulizer-Based Continuous Flow Photoreactor / G.I. Ioannou, T. Montagnon, D. Kalaitzakis, S.A. Pergantis, G. Vassilikogiannakis // *ChemPhotoChem.* - 2018. - V.2, № 10. - P.860–864.
- [48] Ieawsuwan, W. An Efficient Silver Tetrafluoroborate-Catalyzed Cycloisomerization of Ynamides / W. Ieawsuwan, S. Ruchirawat // *Heterocycles.* - 2019. - V.99, № 1. - P.100.
- [49] Zhao, X. Pyridone Photoelectrocyclizations to Pyridophenanthrenes / X. Zhao, J.D. Rainier // *Tetrahedron.* - 2017. - V.73, № 32. - P.4786–4789.
- [50] Australian Government Australian Public Assessment Report for Baricitinib / Australian Government. - 2019.
- [51] Ceftazidime and Avibactam / *Drugs Lact. Database.* - 2006. - P.1–20.
- [52] А.С. Газизов, А. В Смолобочкин, А.Р. Бурилов, М.А.П. Взаимодействие 2-нафтола с γ -уреидоацетальми. Новый Метод Синтеза 2-арилпирролидинов / М.А.П. А.С. Газизов, А. В Смолобочкин, А.Р. Бурилов // *Химия Гетероциклических Соединений.* - 2014. - Т.5. - С.769–776.
- [53] Champion, M.C. Domperidone / M.C. Champion // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* - 1988. - V.19, № 4. - P.499–505.
- [54] Smolobochkin, A. V. Nucleophilic Cyclization/Electrophilic Substitution of (2,2-Dialkoxyethyl)Ureas: Highly Regioselective Access to Novel 4-(Het)Arylimidazolidinones and Benzo[d][1,3]Diazepinones / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, N.K. Otegen, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, A.I. Samigullina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synthesis (Stuttg).* - 2020. - V.52, № 21. - P.3263–3271.
- [55] Gazizov, A.S. The Highly Regioselective Synthesis of Novel Imidazolidin-2-Ones via the

- Intramolecular Cyclization/Electrophilic Substitution of Urea Derivatives and the Evaluation of Their Anticancer Activity / A.S. Gazizov, A. V Smolobochkin, E.A. Kuznetsova, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.D. Voloshina, V. V Syakaev, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina // *Molecules*. - 2021. - V.26, № 15. - P.4432.
- [56] Falagas, M.E. Matthew E. Falagas, / M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou, G. Samonis, K.Z. Vardakas // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2016. - V.29, № 2. - P.321–347.
- [57] Reid, I.R. Zoledronate / I.R. Reid, J.R. Green, K.W. Lyles, D.M. Reid, U. Trechsel, D.J. Hosking, D.M. Black, S.R. Cummings, R.G.G. Russell, E.F. Eriksen // *Bone*. - 2020. - V.137.
- [58] Nicholson, A. Activity of Fosazepam, a Soluble Analogue of Diazepam. / A. Nicholson, C. Wright // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1977. - V.4, № 4. - P.494–496.
- [59] Mikroyannidis, J.A. Synthesis of Esters of 4-hydroxy-5-phosphinyl-2-imidazolidinone / J.A. Mikroyannidis, A.K. Tsolis // *J. Heterocycl. Chem.* - 1982. - V.19, № 5. - P.1179–1183.
- [60] Cativiela, C. The Use of Lewis Acids in the Synthesis of 5-Arylhdyantoin. / C. Cativiela, J.M. Fraile, J.I. Garcia, G. Lafuente, J.A. Mayoral, R. Tahir, A. Pallares // *J. Catal.* - 2004. - V.226, № 1. - P.192–196.
- [61] Vanderhoydonck, B. Ring Transformations of Aziridiny 2-Phosphonates: Synthesis of 5-Phosphono-2-Oxazolidinones and 5-Phosphono-2-Imidazolidinones / B. Vanderhoydonck, C. V. Stevens // *Tetrahedron*. - 2007. - V.63, № 32. - P.7679–7689.
- [62] Wang, M.X. Exploring Tertiary Enamides as Versatile Synthons in Organic Synthesis / M.X. Wang // *Chem. Commun.* - 2015. - V.51, № 28. - P.6039–6049.
- [63] Matsubara, R. Enamides and Enecarbamates as Nucleophiles in Stereoselective C-C and C-N Bond-Forming Reactions / R. Matsubara, S. Kobayashi // *Acc. Chem. Res.* - 2008. - V.41, № 2. - P.292–301.
- [64] Potapov, V.A. Efficient Regioselective Synthesis of Novel Condensed Sulfur–Nitrogen Heterocyclic Compounds Based on Annulation Reactions of 2-Quinolinesulfonyl Halides with Alkenes and Cycloalkenes / V.A. Potapov, R.S. Ishigeev, S. V. Amosova // *Molecules*. - 2021. - V.26, № 16. - P.4844.
- [65] Kuznetsova, E.A. Hypervalent Sulfur Derivatives as Sulfonylating Reagents: Visible-Light-Mediated Direct Thiolation of Activated C(Sp²)–H Bonds with Dihalosulfuranes / E.A. Kuznetsova, R.R. Rysaeva, A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, T.P. Gerasimova, D.P. Gerasimova, O.A. Lodochnikova, V.I. Morozov, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Org. Lett.* - 2024. - V.26, № 20. - P.4323–4328.
- [66] Martin, J. C.; Arhart, R.J. Isolation and Characterization of a Crystalline Dialkoxydiarylsulfurane / R.J. Martin, J. C.; Arhart // *J. Am. Chem. Soc.* - 1971. - V.93. -

- P.2341–2342.
- [67] Yokokawa, F.; Shioiri, T. Novel Stereospecific Dehydration of β -Hydroxy- α -Amino Acids Using Martin's Sulfurane / T. Yokokawa, F.; Shioiri // *Tetrahedron Lett.* - 2002. - V.43, № 1. - P.8682.
- [68] Moslin, R.M. Highly Convergent Total Synthesis of (+)-Acutiphycin / R.M. Moslin, T.F. Jamison // *J. Am. Chem. Soc.* - 2006. - V.128, № 47. - P.15106–15107.
- [69] Sabbatani, J. Gold-Catalyzed Intermolecular Synthesis of Alkylidenecyclopropanes through Catalytic Allene Activation / J. Sabbatani, X. Huang, L.F. Veiros, N. Maulide // *Chem. - A Eur. J.* - 2014. - V.20, № 34. - P.10636–10639.
- [70] Huang, X. Sulfur(IV)-Mediated Transformations: From Ylide Transfer to Metal-Free Arylation of Carbonyl Compounds / X. Huang, M. Patil, C. Farès, W. Thiel, N. Maulide // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. - V.135, № 19. - P.7312–7323.
- [71] Roesky, H.W. Synthesis and Chemical Properties of Tetraalkyl-Substituted Thiourea Adducts with Chlorine / H.W. Roesky, U.N. Nehete, S. Singh, H.-G. Schmidt, Y.G. Shermolovich // *Main Gr. Chem.* - 2005. - V.4, № 1. - P.11–21.
- [72] Kuhn, N. Derivate Des Imidazols, XIX. Koordination Oder Reduktion? Zur Reaktion von 1,3-Diisopropyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden Mit Schwefelhalogeniden Und Schwefeloxidhalogeniden / N. Kuhn, H. Bohnen, J. Fahl, D. Bläser, R. Boese // *Chem. Ber.* - 1996. - V.129, № 12. - P.1579–1586.
- [73] Peña, J. Alkynylthioimidazolium Salts: Efficient Reagents for the Synthesis of Alkynyl Sulfides by Electrophilic Thioalkynylation / J. Peña, G. Talavera, B. Waldecker, M. Alcarazo // *Chem. - A Eur. J.* - 2017. - V.23, № 1. - P.75–78.
- [74] Talavera, G. Dihalo(Imidazolium)Sulfuranes: A Versatile Platform for the Synthesis of New Electrophilic Group-Transfer Reagents / G. Talavera, J. Peña, M. Alcarazo // *J. Am. Chem. Soc.* - 2015. - V.137, № 27. - P.8704–8707.
- [75] Hu, S. Dual Binding to Orthosteric and Allosteric Sites Enhances the Anticancer Activity of a TRAP1-Targeting Drug / S. Hu, M. Ferraro, A.P. Thomas, J.M. Chung, N.G. Yoon, J.-H. Seol, S. Kim, H. Kim, M.Y. An, H. Ok, H.S. Jung, J.-H. Ryu, G. Colombo, B.H. Kang // *J. Med. Chem.* - 2020. - V.63, № 6. - P.2930–2940.
- [76] Guo, T.; Bi, L.; Hu, P.; Ma, W.; Liu, L.; Guo, H.; Lv, J.; Zhu, C. Green Preparation of 4-Imidazopyridylthioisoquinoline Heterocyclic Compounds and Its Application in Preparation of Antitumor Drugs 2022. / C. Guo, T.; Bi, L.; Hu, P.; Ma, W.; Liu, L.; Guo, H.; Lv, J.; Zhu //n.d.
- [77] Li, J.J. In Name Reactions. Biginelli Reaction / J.J. Li // *Springer Int. Publ. Cham.* - 2021. - P.38–40.

- [78] Khasimbi, S. Dihydropyrimidinones Scaffold as a Promising Nucleus for Synthetic Profile and Various Therapeutic Targets: A Review / S. Khasimbi, F. Ali, K. Manda, A. Sharma, G. Chauhan, S. Wakode // *Curr. Org. Synth.* - 2021. - V.18, № 3. - P.270–293.
- [79] Kaur, R. Recent Synthetic and Medicinal Perspectives of Dihydropyrimidinones: A Review / R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M.K. Gupta, R.K. Rawal // *Eur. J. Med. Chem.* - 2017. - V.132. - P.108–134.
- [80] Ionita, P. The Chemistry of Dpph· Free Radical and Congeners / P. Ionita // *Int. J. Mol. Sci.* - 2021. - V.22, № 4. - P.1–15.
- [81] Voronkov, M.G. Thermal Reactions of Thiyl Radicals / M.G. Voronkov, E.N. Deryagina // *Russ. Chem. Rev.* - 1990. - V.59, № 8. - P.778–791.
- [82] Pichowicz, M. Thiyl Radicals in Organic Synthesis Fabrice De n' e S / M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud // 2014.
- [83] Becconsall, J.K. Electron Magnetic Resonance of Phenox Radicals / J.K. Becconsall, S. Clough, G. Scott // *Trans. Faraday Soc.* - 1960. - V.56. - P.459–472.
- [84] Sadykov, R.A. ESR Spectra of Phenoxyl Radicals Derived from 2,6-Diisobornyl-4-Methylphenol / R.A. Sadykov, G.D. Safina, I.Y. Chukicheva, R.R. Kinzyabulatov, A. V. Kuchin // *Russ. Chem. Bull.* - 2012. - V.61, № 8. - P.1667–1668.
- [85] Asoh, T. Gold-Catalyzed Intermolecular Alkyne Insertion into the N-S Bond in Sulfenamides. / T. Asoh, H. Tashiro, M. Terada, I. Nakamura // *Org. Lett.* - 2022. - V.24, № 50. - P.9264–9268.
- [86] O'Reilly, R.J. Homolytic S Cl Bond Dissociation Enthalpies of Sulfenyl Chlorides – a High-Level G4 Thermochemical Study / R.J. O'Reilly, M. Balanay // *Chem. Data Collect.* - 2019. - V.19. - P.100180.
- [87] He, Y. Efficient Synthesis of Dimeric Oxazoles, Piperidines and Tetrahydroisoquinolines from N-Substituted 2-Oxazolones / Y. He, P.K. Agarwal, I.N.C. Kiran, R. Yu, B. Cao, C. Zou, X. Zhou, H. Xu, B. Xu, L. Zhu, Y. Lan, K.C. Nicolaou // *Chem. - A Eur. J.* - 2016. - V.22, № 23. - P.7696–7701.
- [88] Fustero, S. Gold Catalyzed Stereoselective Tandem Hydroamination-Formal Aza-Diels-Alder Reaction of Propargylic Amino Esters / S. Fustero, P. Bello, J. Miró, M. Sánchez-Roselló, M.A. Maestro, J. Gonzálezd, C. Del Pozo // *Chem. Commun.* - 2013. - V.49, № 13. - P.1336–1338.
- [89] Liu, L. Copper(II) Trifluoromethanesulfonate Catalyzed Hydroamination Cyclization-Dimerization Cascade Reaction of Homopropargylic Amines for the Construction of Complex Fused Nitrogen-Containing Tetracycles / L. Liu, C. Wang, Q. Liu, Y. Kong, W. Chang, J. Li // *European J. Org. Chem.* - 2016. - V.2016, № 22. - P.3684–3690.

- [90] Kuznetsova, E.A. Diastereoselective Intramolecular Cyclization/Povarov Reaction Cascade for the One-Pot Synthesis of Polycyclic Quinolines / E.A. Kuznetsova, A. V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, O.A. Lodochnikova, D.P. Gerasimova, A.B. Dobrynin, V. V. Syakaev, D.N. Shurpik, I.I. Stoikov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Org. Biomol. Chem.* - 2022. - V.20, № 28. - P.5515–5519.
- [91] Han, S. A Convergent Route to Structures with Multiple Contiguous Carbon–Nitrogen Bonds. The Divergent Role of N-Acyl Groups / S. Han, S.Z. Zard // *Tetrahedron.* - 2016. - V.72, № 48. - P.7859–7865.
- [92] Kise, N. Reductive Coupling of Hydantoins with Benzophenones by Low-Valent Titanium: Synthesis of 4-Substituted 1H-Imidazol-2(3H)-Ones and Unusual Two-to-Two Coupled Products / N. Kise, S. Goi, T. Sakurai // *Tetrahedron.* - 2018. - V.74, № 9. - P.992–1001.
- [93] Du, H. A Pd(0)-Catalyzed Diamination of Terminal Olefins at Allylic and Homoallylic Carbons via Formal C–H Activation under Solvent-Free Conditions / H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi // *J. Am. Chem. Soc.* - 2007. - V.129, № 24. - P.7496–7497.
- [94] Арнольд Гордон; Ричард Форд СПУТНИК ХИМИКА. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, МЕТОДИКИ, БИБЛИОГРАФИЯ (СПРАВОЧНИК). / Арнольд Гордон; Ричард Форд. - Москва: Издательство “Мир,” 1976.
- [95] Llopart, C.C. Lithiation of 1-Arylimidazol-2(1H)-Ones and 1-Aryl-4,5-Dihydroimidazol-2(1H)-Ones / C.C. Llopart, C. Ferrer, J.A. Joule // *Can. J. Chem.* - 2004. - V.82, № 11. - P.1649–1661.
- [96] Hu, Y.-C. Zirconium Complexes Supported by Imidazolones: Synthesis, Characterization, and Application of Precatalysts for the Hydroamination of Aminoalkenes / Y.-C. Hu, C.-F. Liang, J.-H. Tsai, G.P.A. Yap, Y.-T. Chang, T.-G. Ong // *Organometallics.* - 2010. - V.29, № 15. - P.3357–3361.
- [97] Zare Fekri, Leila; Movaghari, M. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octanium Diacetate: As a New, Effective and Reusable Catalyst for the Synthesis of 3,4- Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones and –Thiones / M. Zare Fekri, Leila; Movaghari // *Lett. Org. Chem.* - 2016. - V.13, № 6. - P.406–413.
- [98] Zarnegar, Z. Magnetic Nanoparticles Supported Imidazolium-Based Ionic Liquids as Nanocatalyst in Microwave-Mediated Solvent-Free Biginelli Reaction / Z. Zarnegar, J. Safari // *J. Nanoparticle Res.* - 2014. - V.16, № 8.

Приложение А

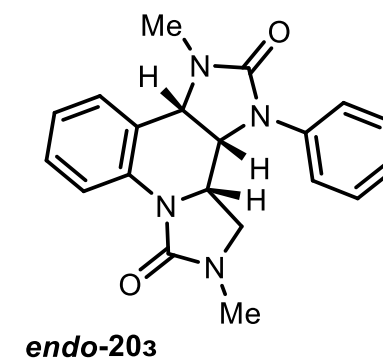
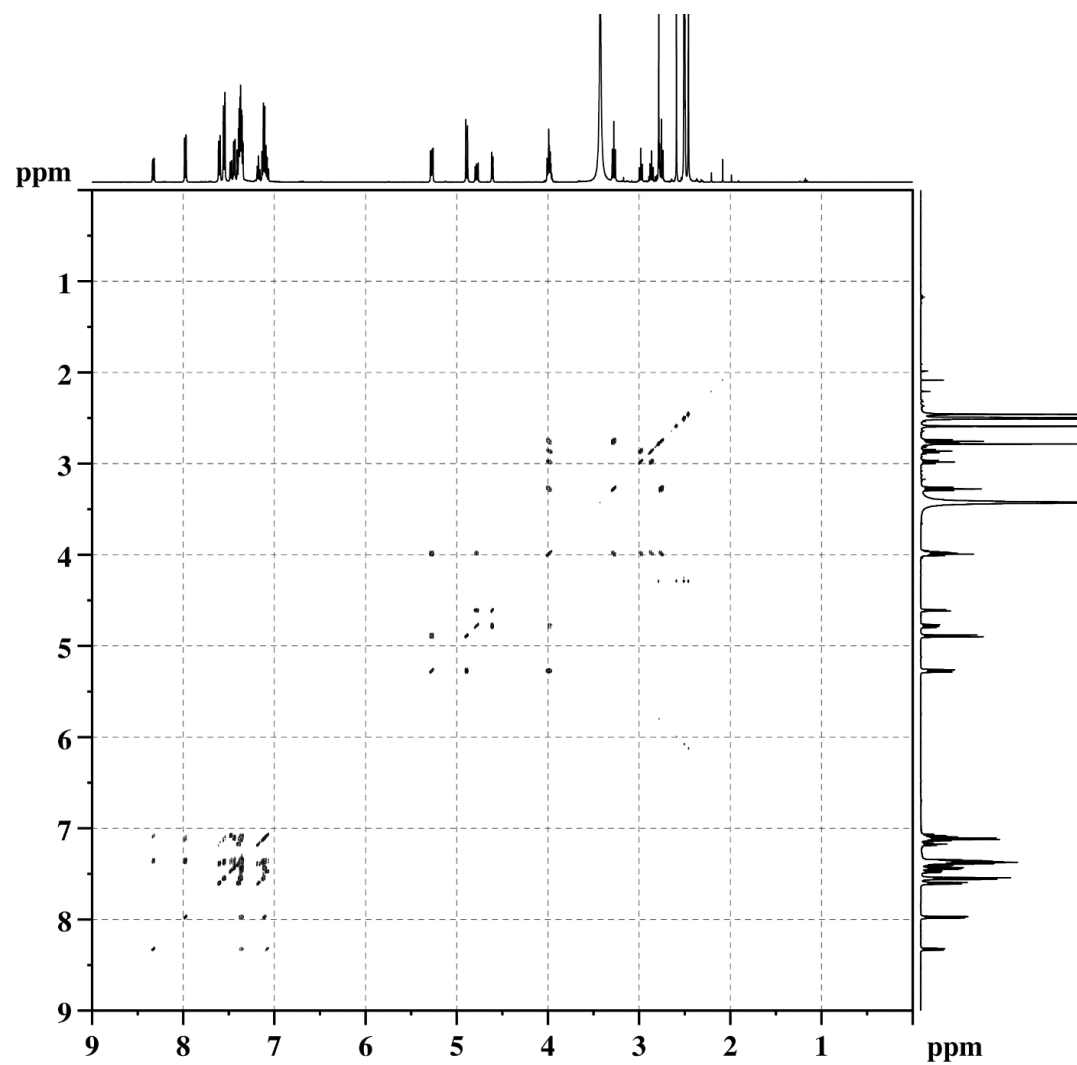


Рисунок 1А. Спектр COSY (600 МГц, ДМСО-*d*₆)
соединения *endo-203*

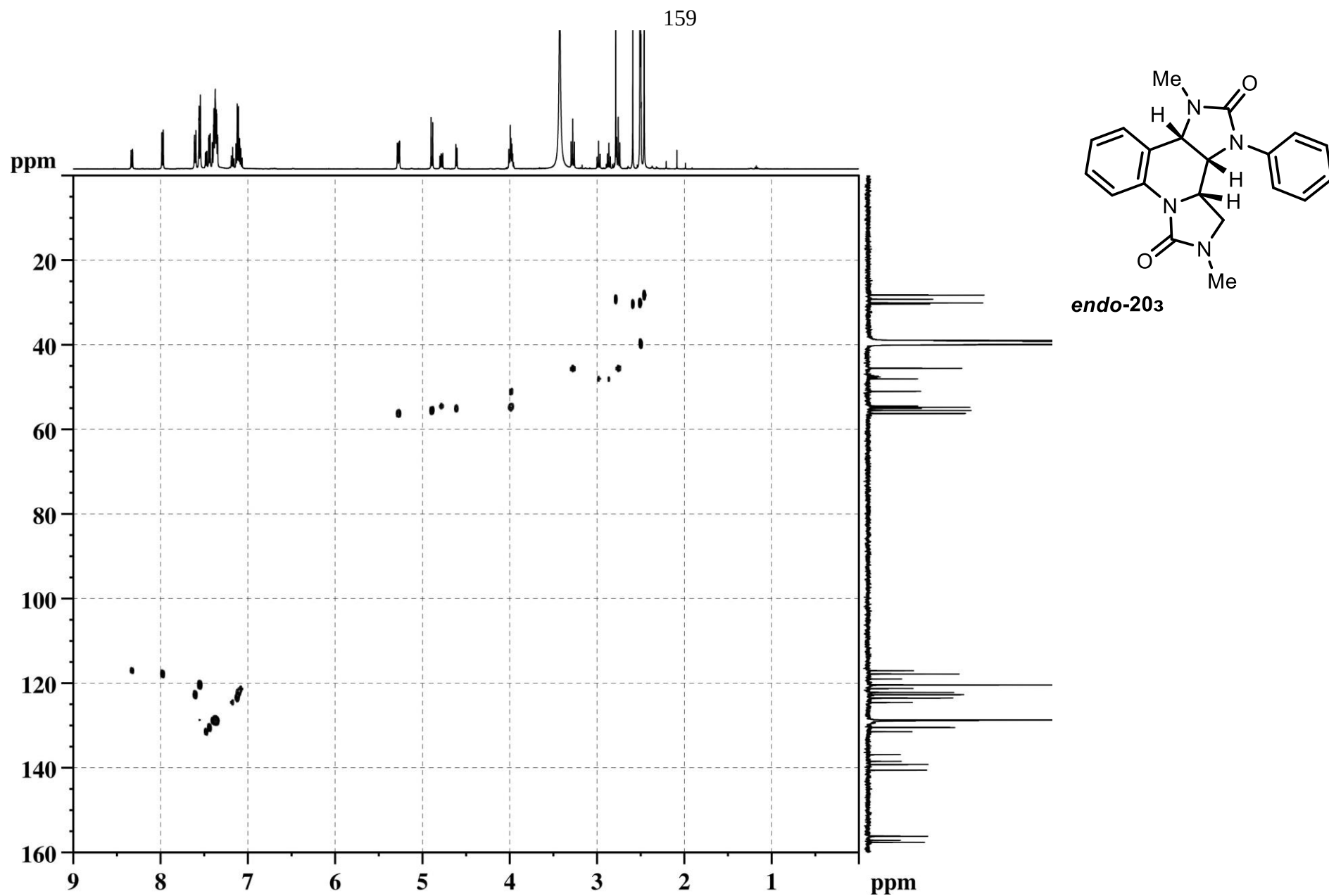


Рисунок 2А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)
соединения *endo-203*

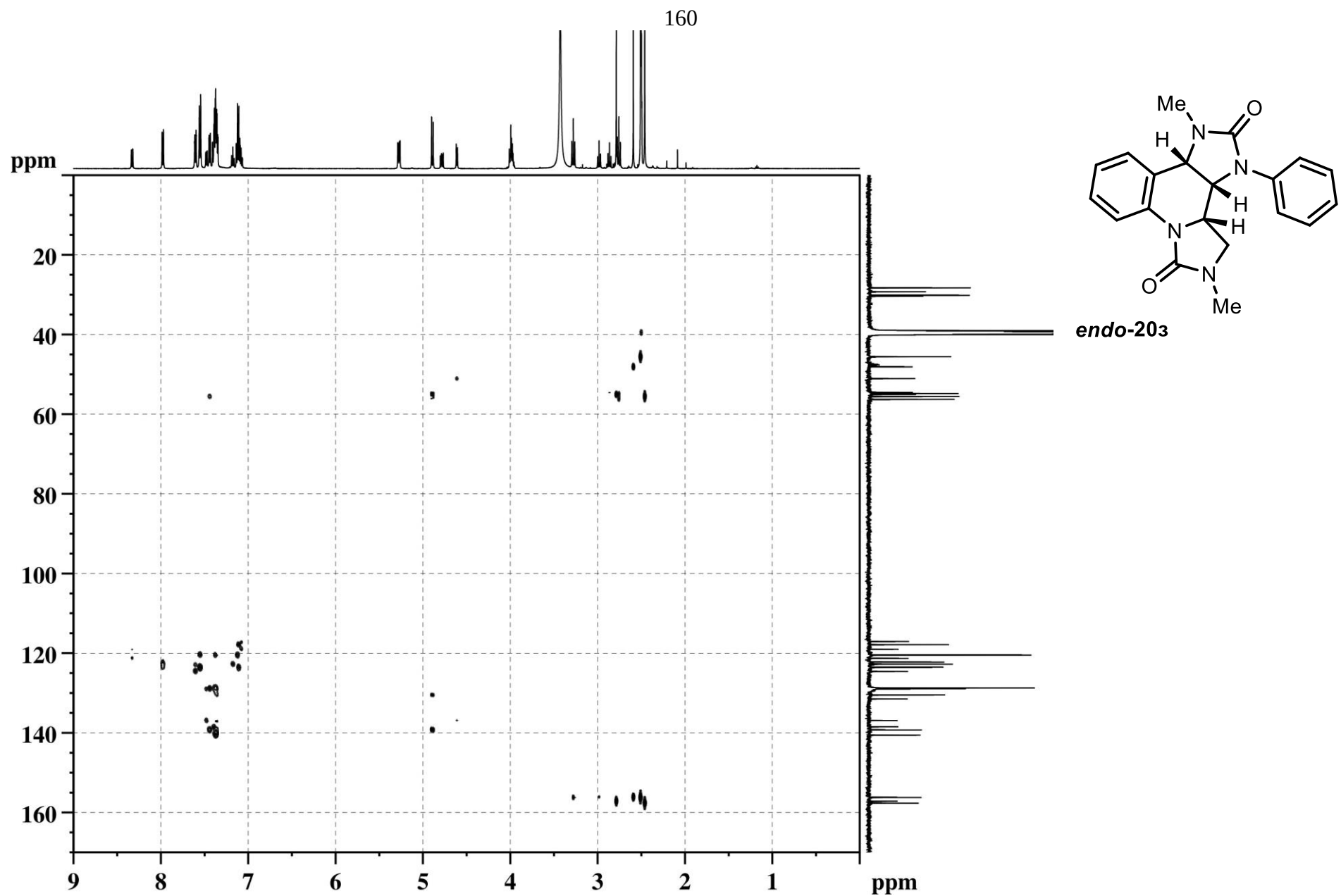


Рисунок 3А. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$)
соединения *endo*-203

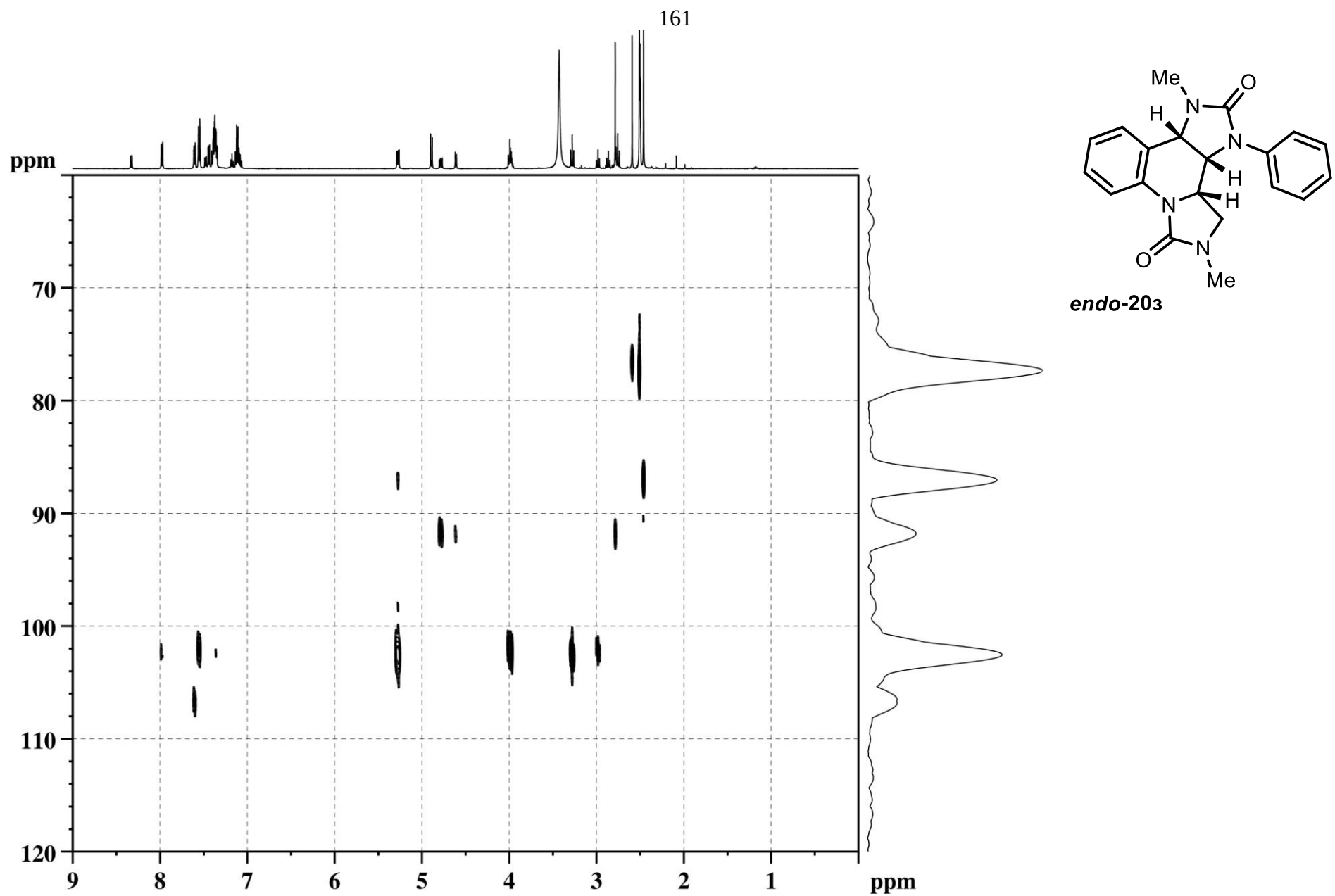


Рисунок 4А. Спектр ^1H - ^{15}N НМВС (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения **endo-203**

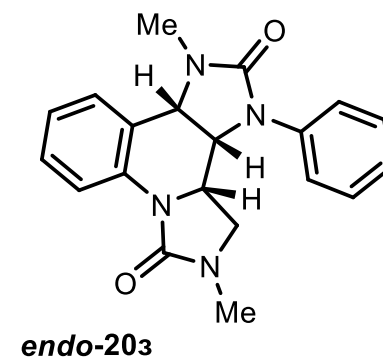
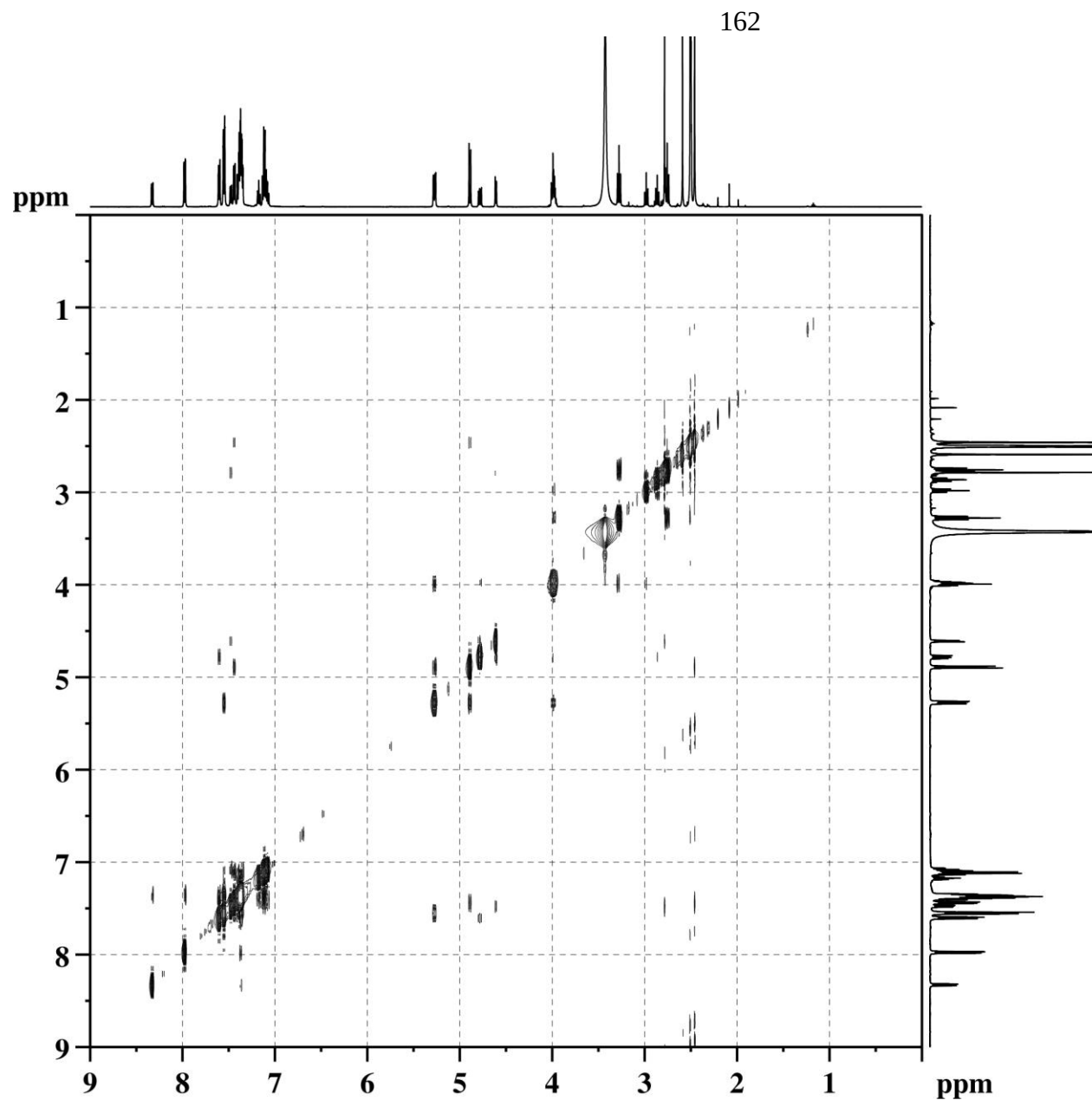


Рисунок 5А. Спектр NOESY (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения *endo-203*

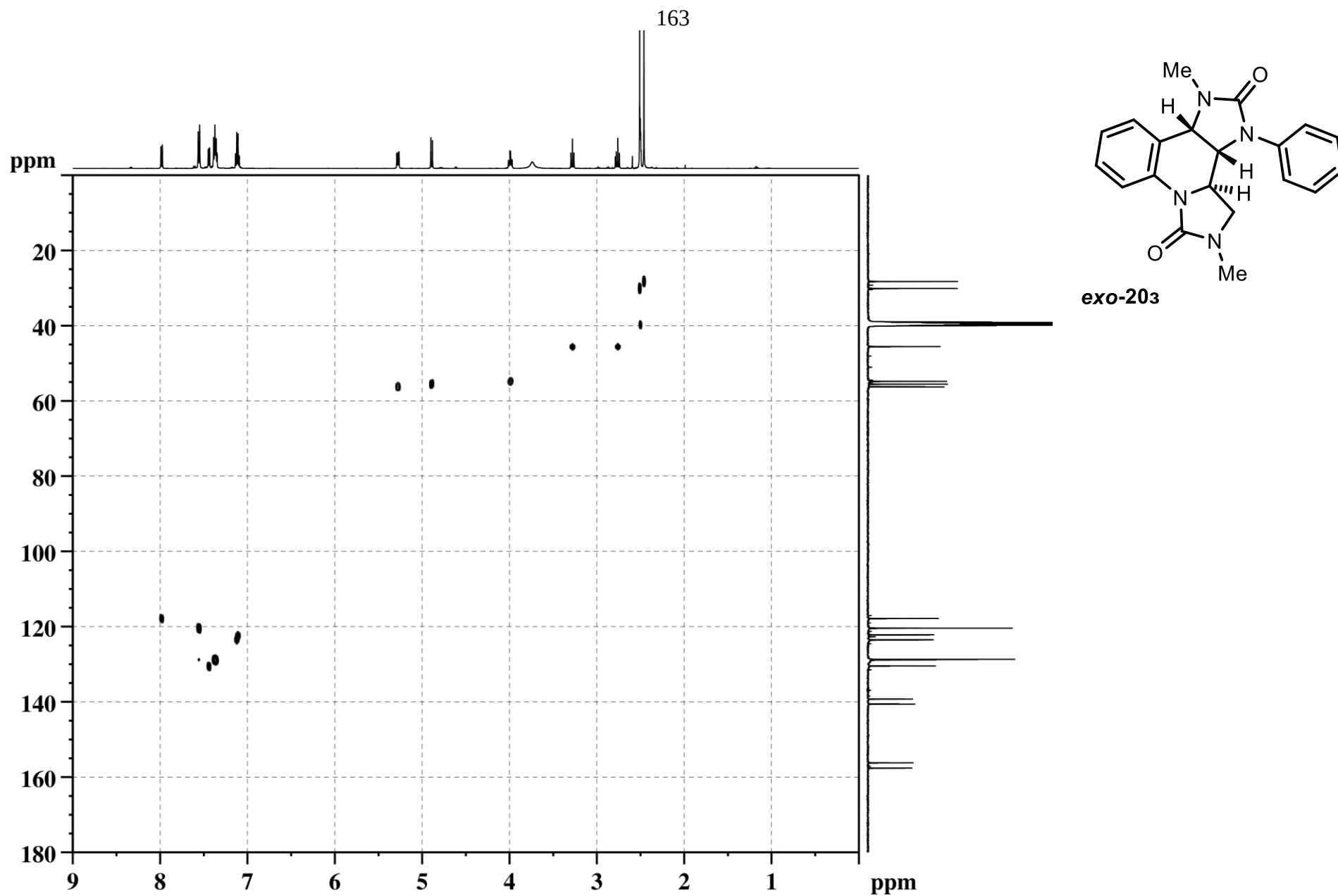


Рисунок 6А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)
соединения **exo-203**

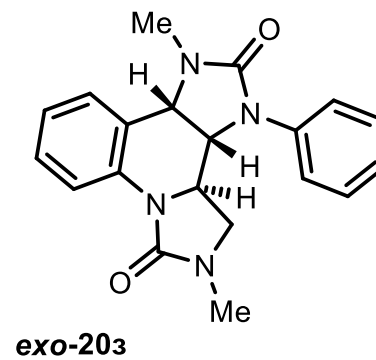
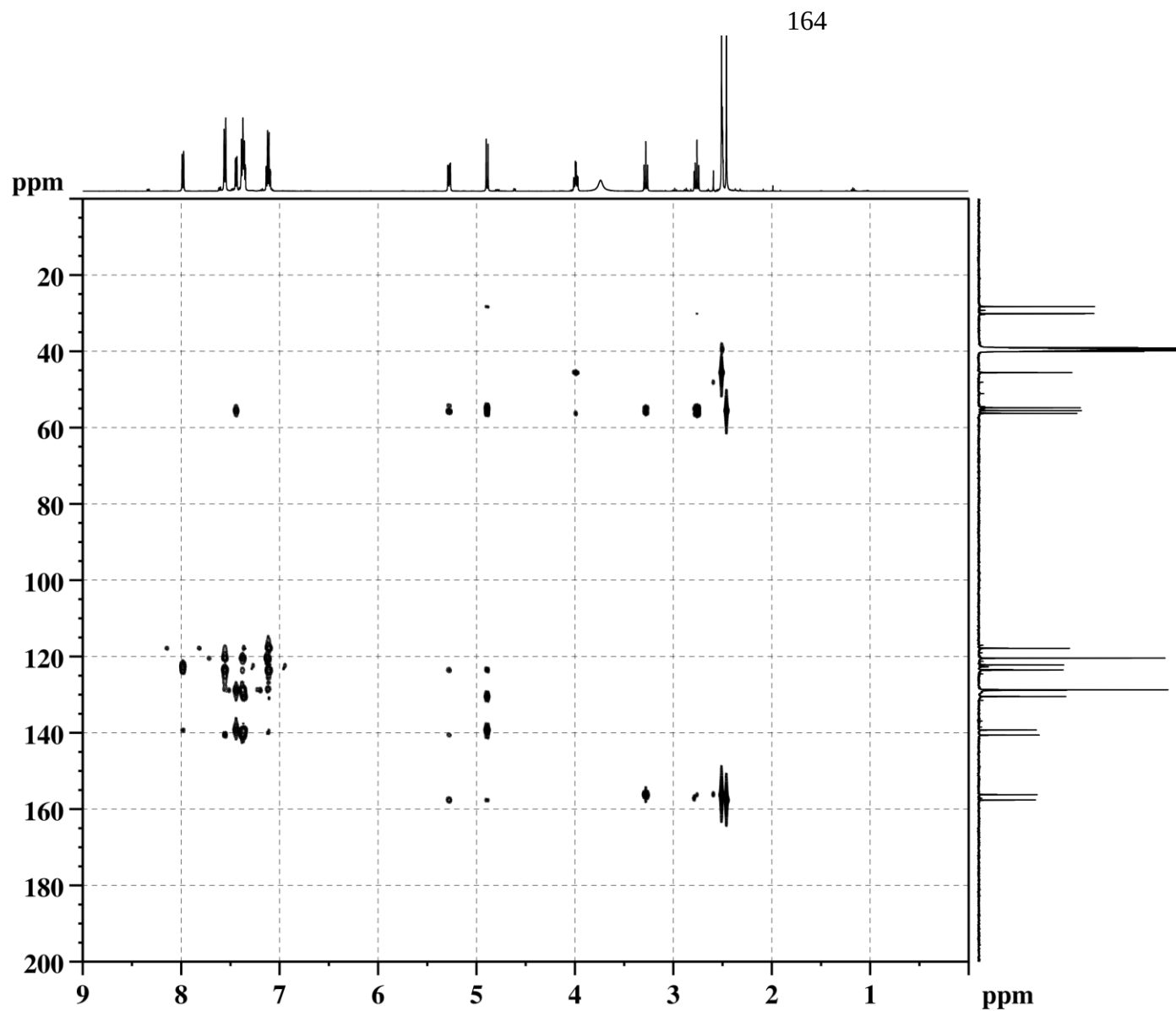


Рисунок 7А. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)
соединения **exo-203**

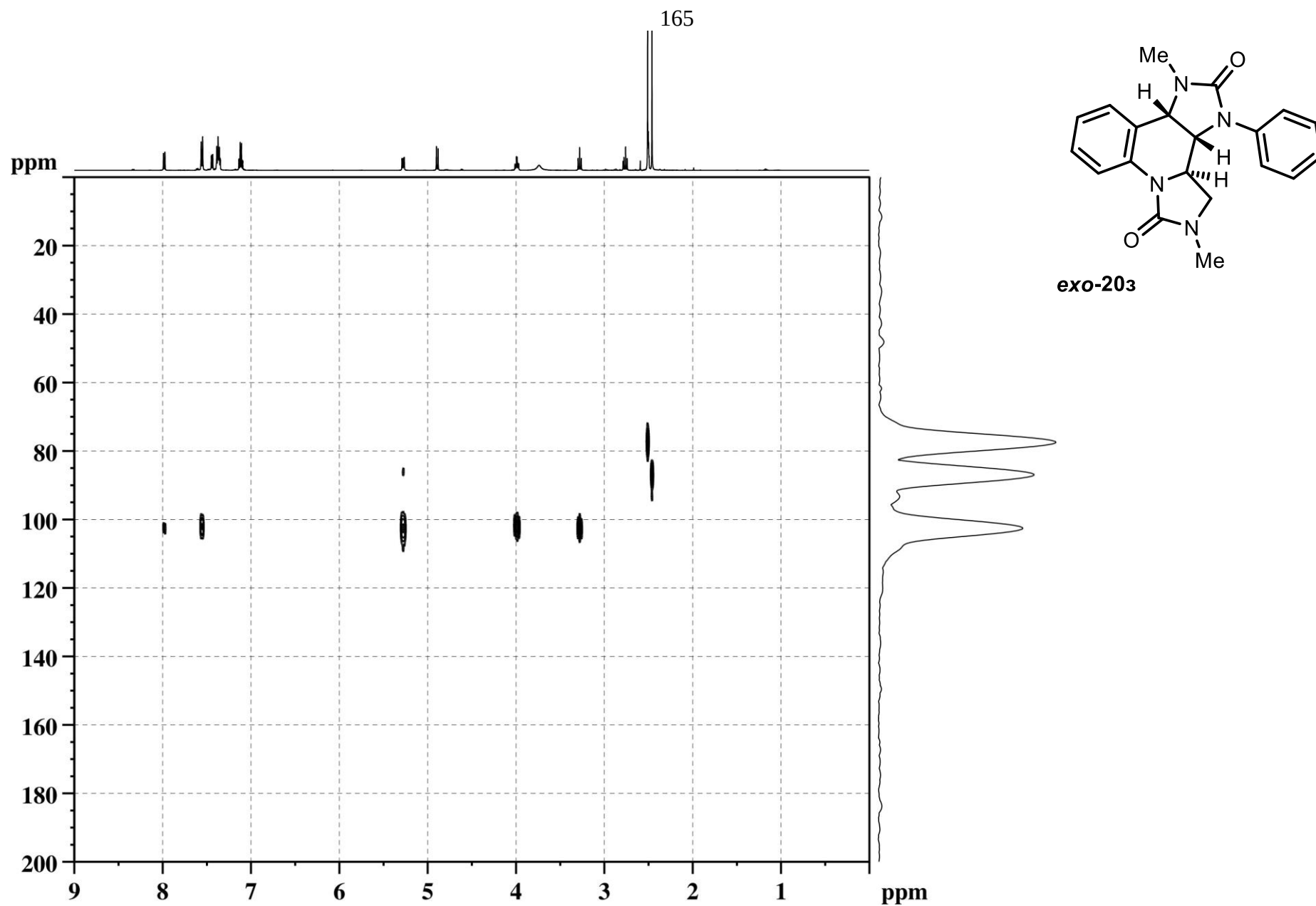


Рисунок 8А. Спектр ^1H - ^{15}N НМВС (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения *exo*-203

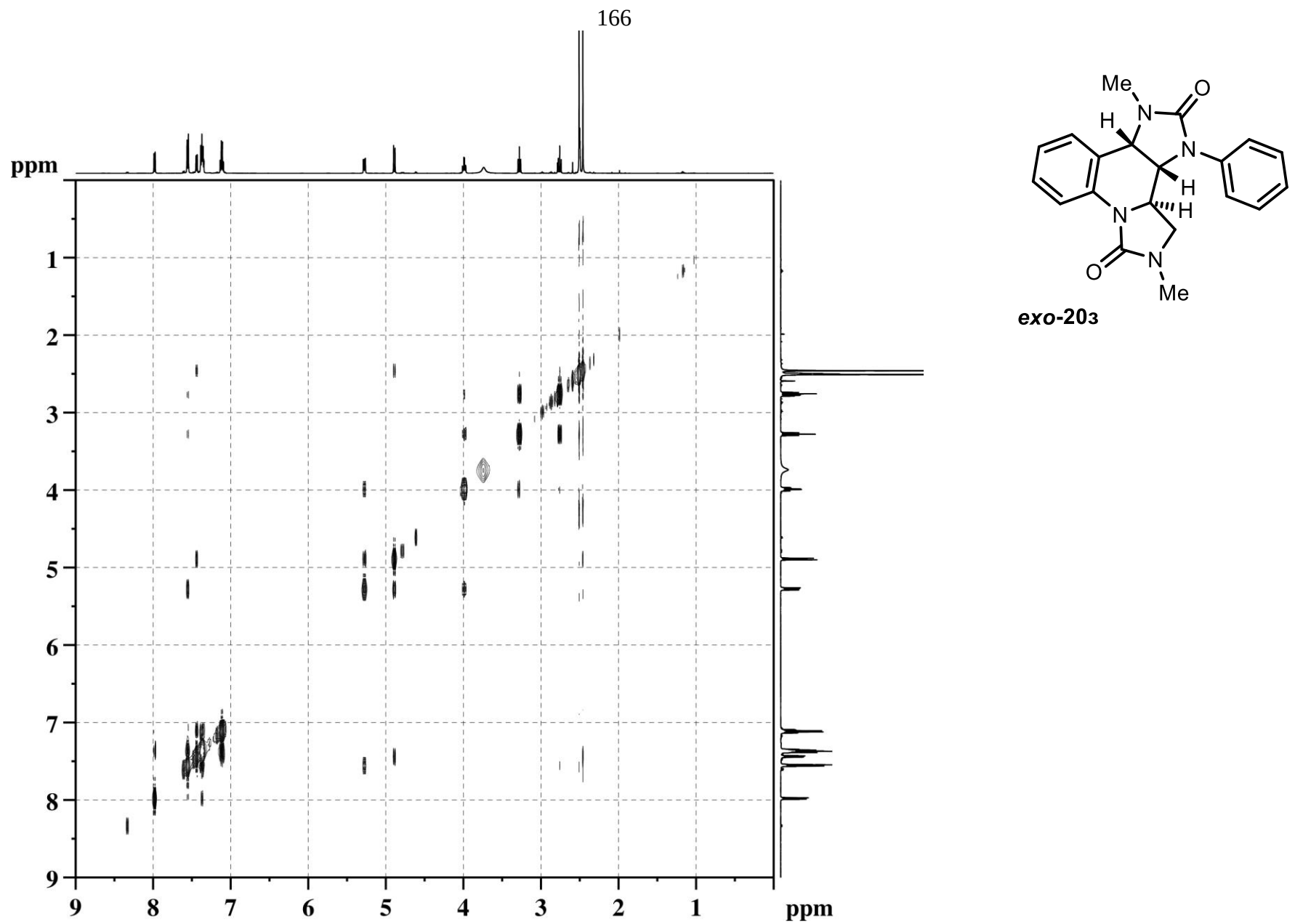


Рисунок 9А. Спектр NOESY (600 МГц, ДМСО-*d*₆)
соединения **exo-203**

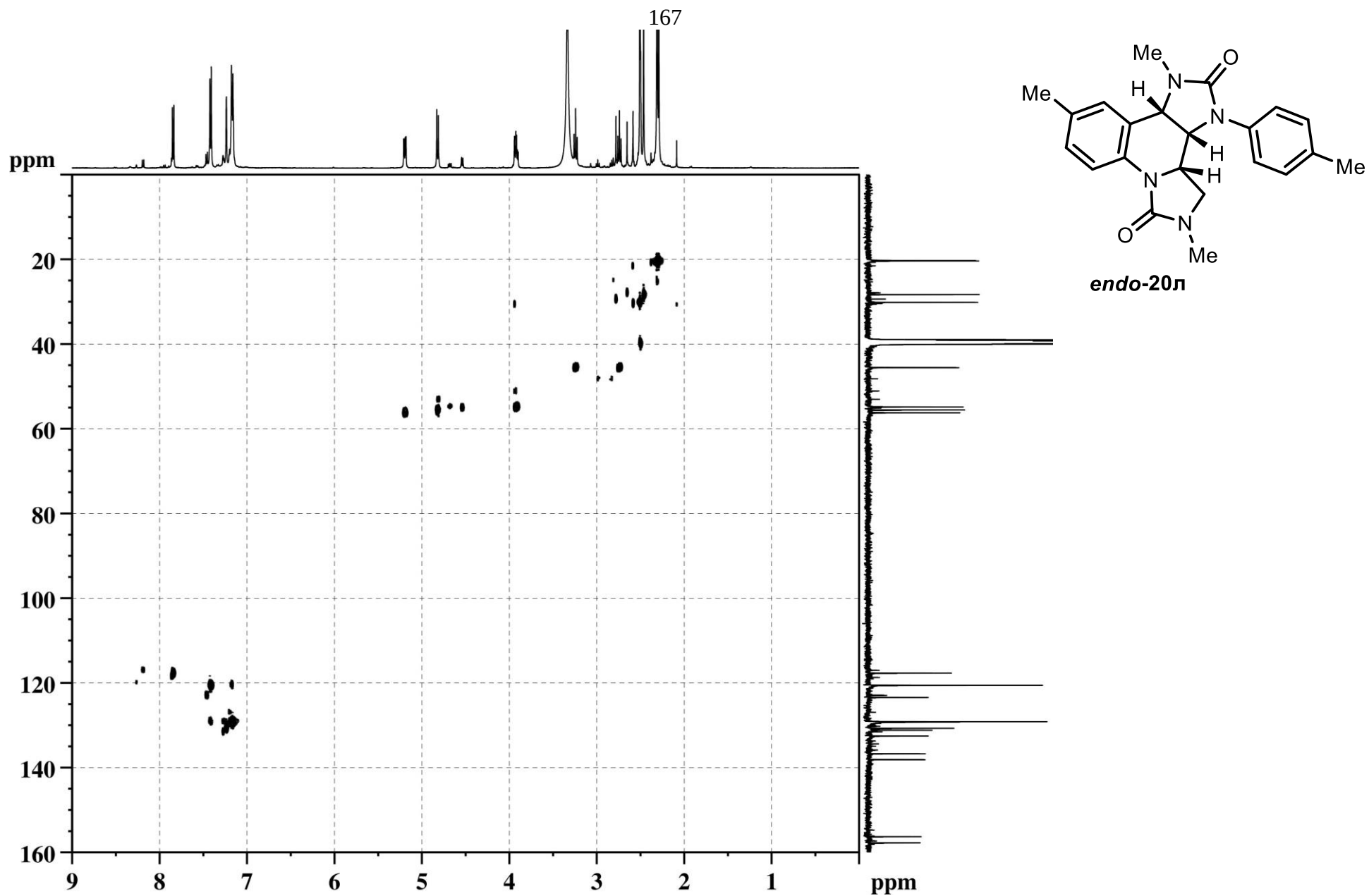


Рисунок 10А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения *endo-20л*

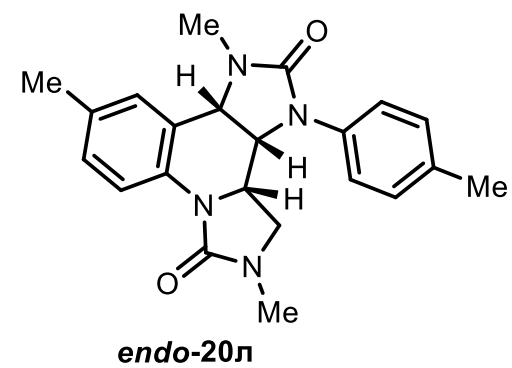
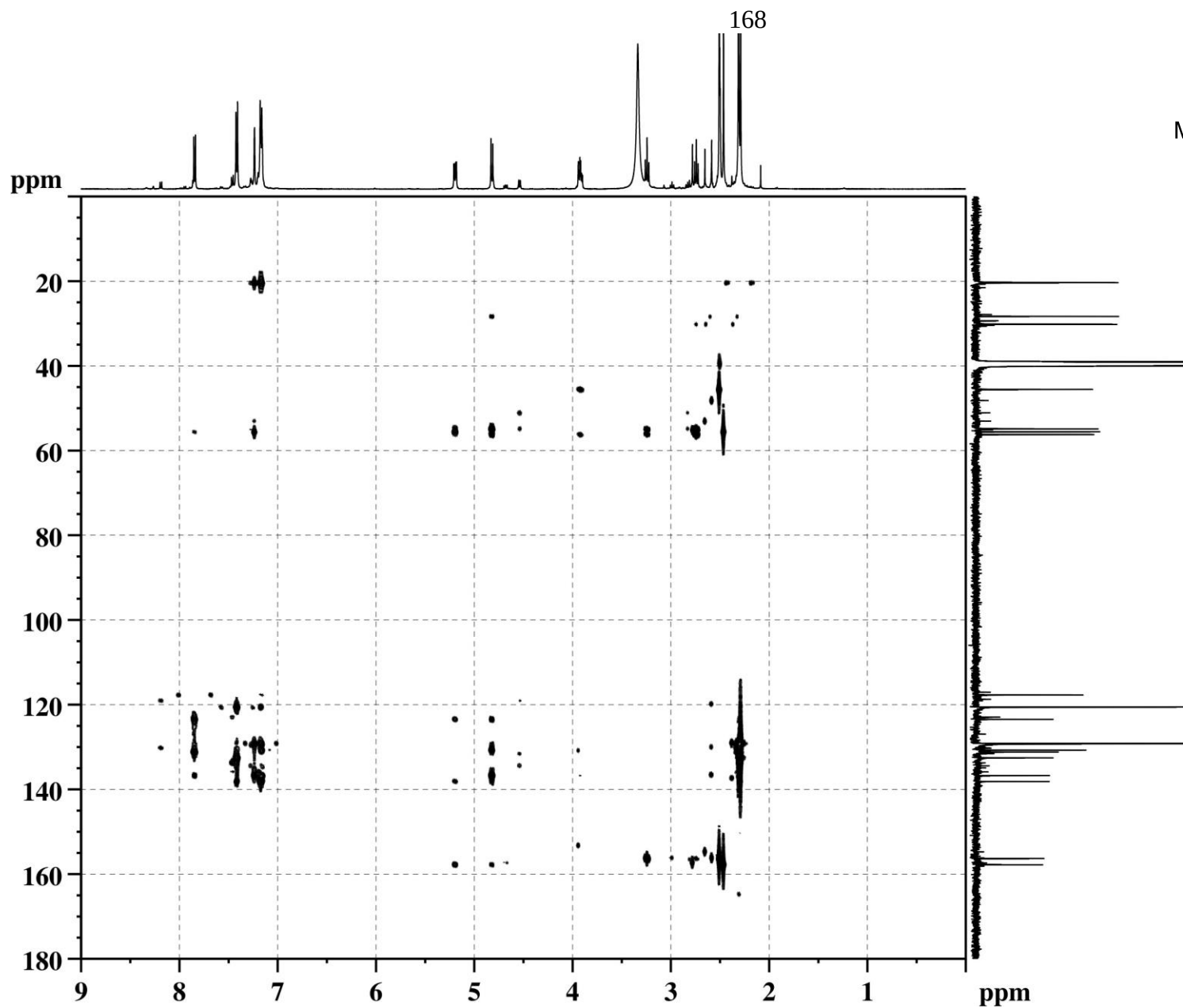
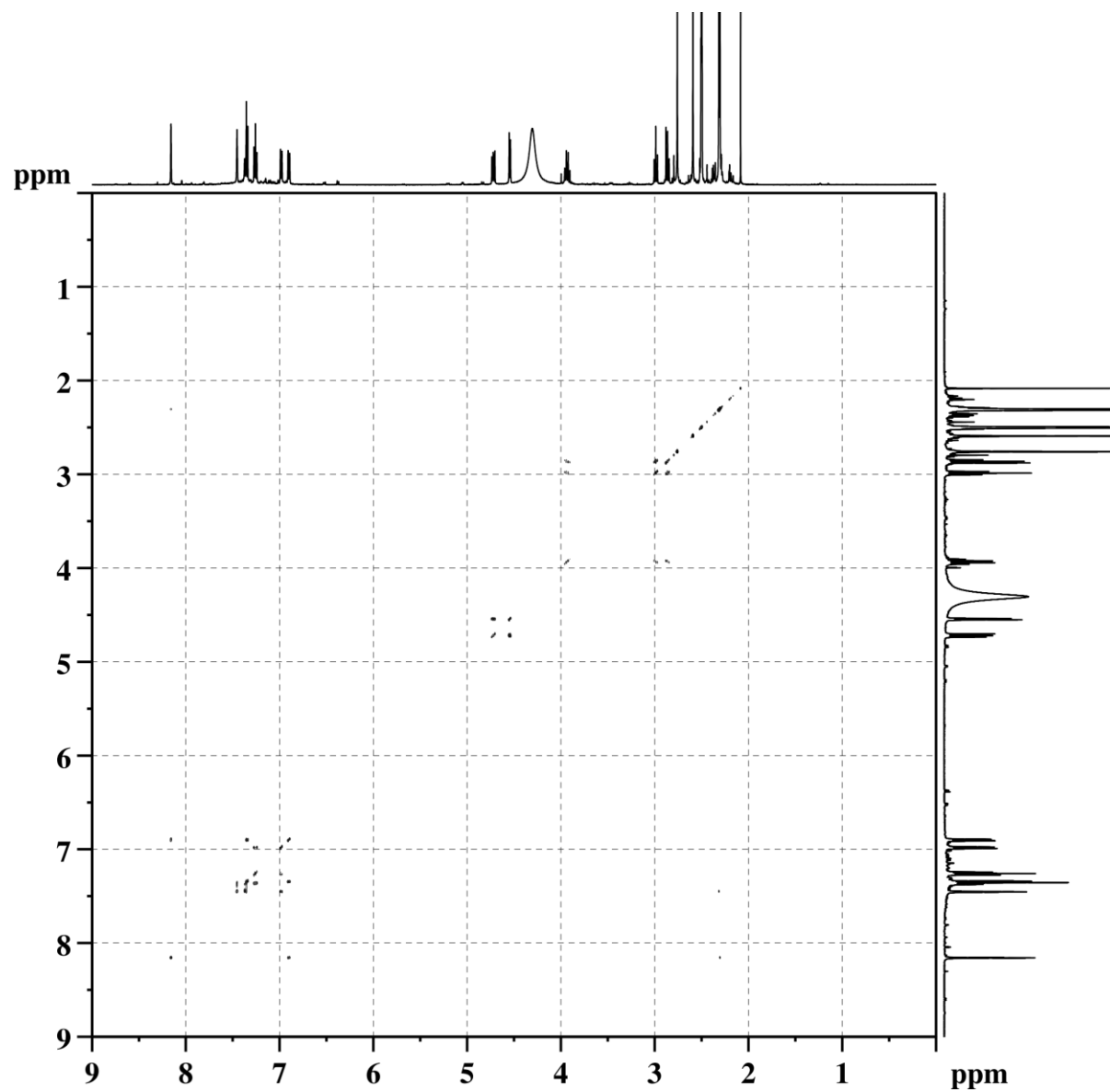


Рисунок 11А. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения *endo-20l*



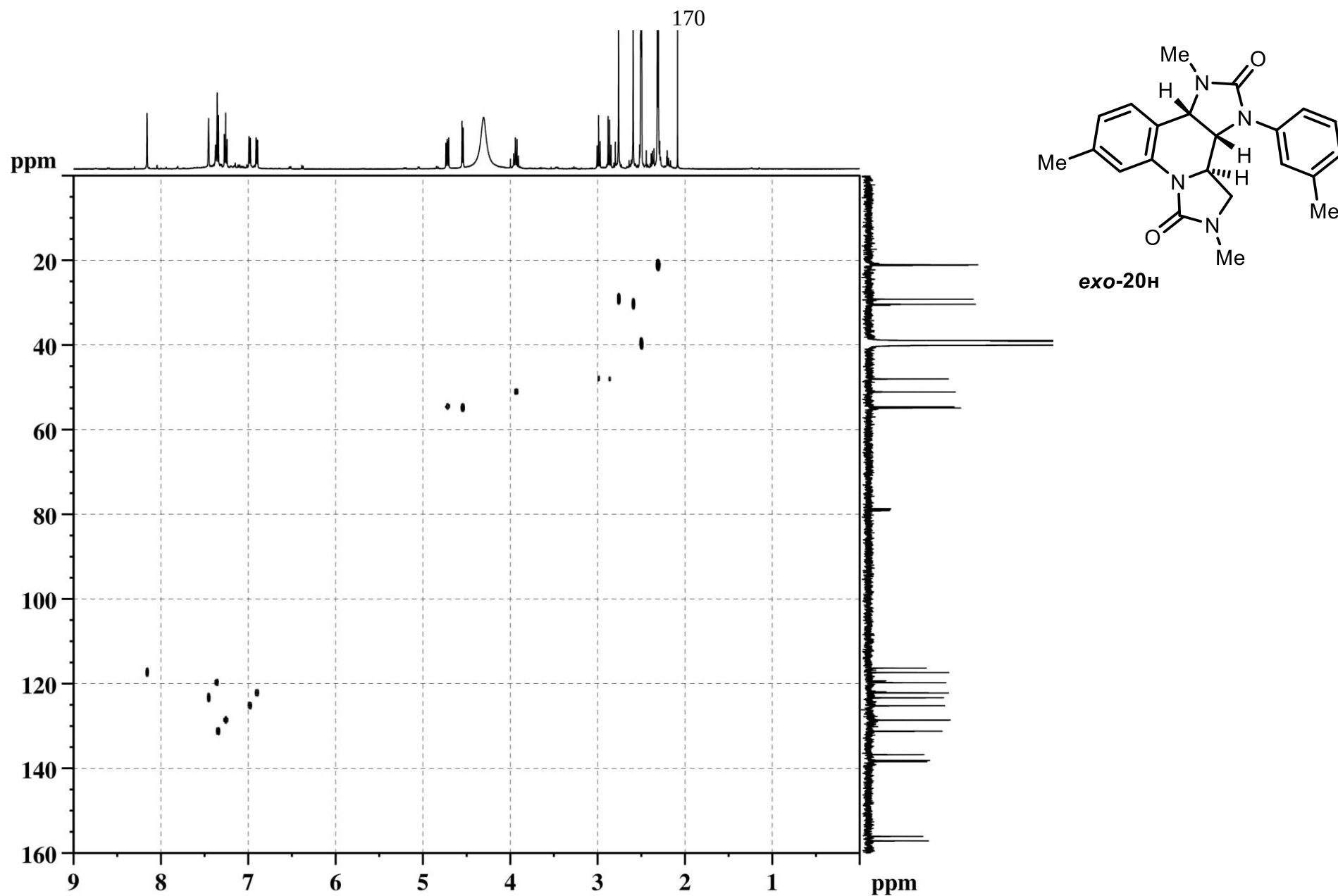


Рисунок 19А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$)
соединения **exo-20n**

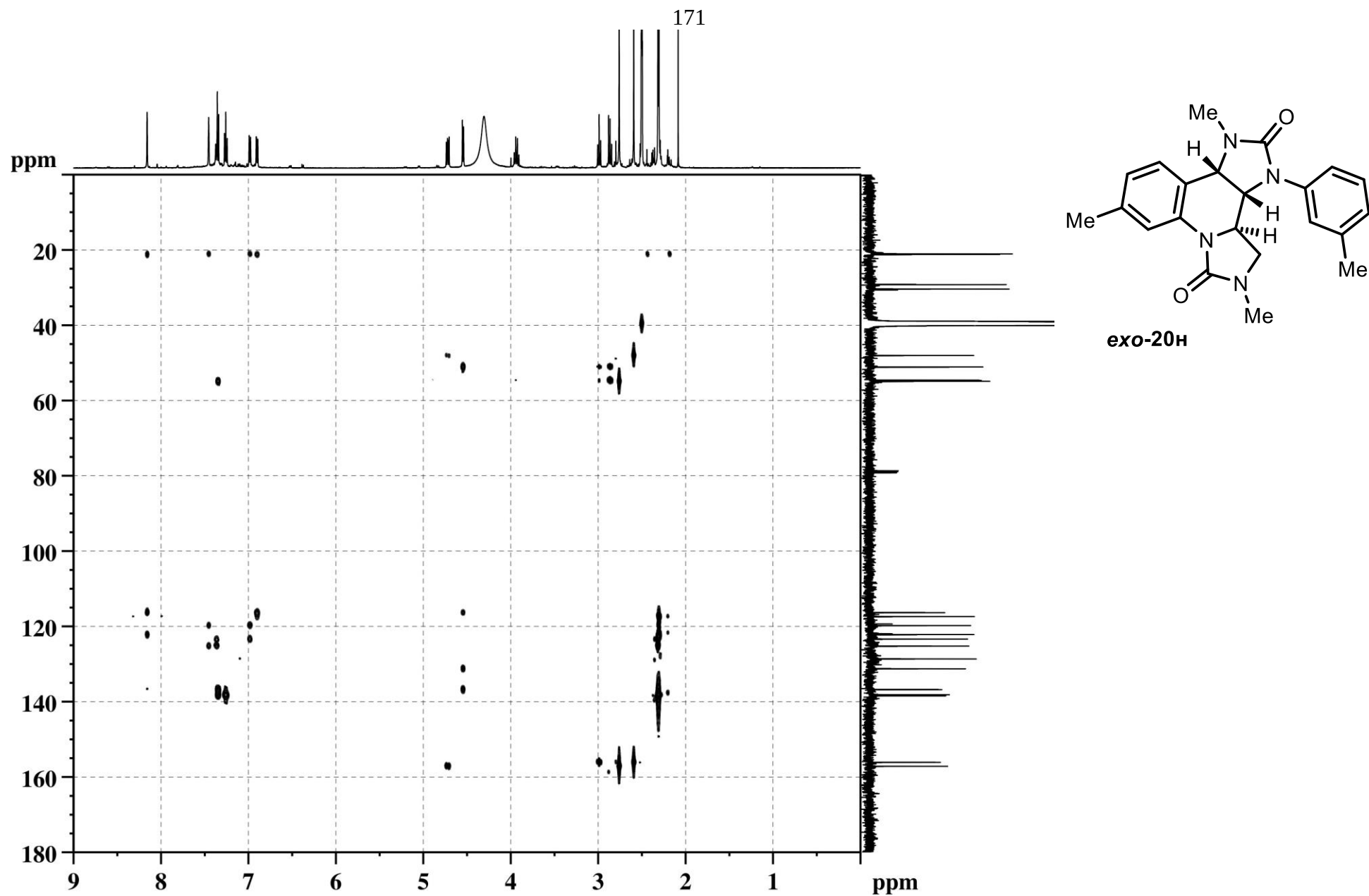


Рисунок 20А. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения **exo-20h**

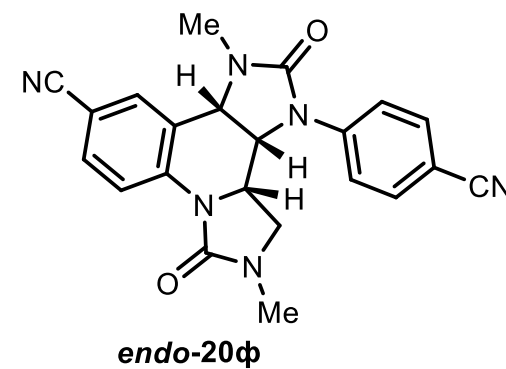
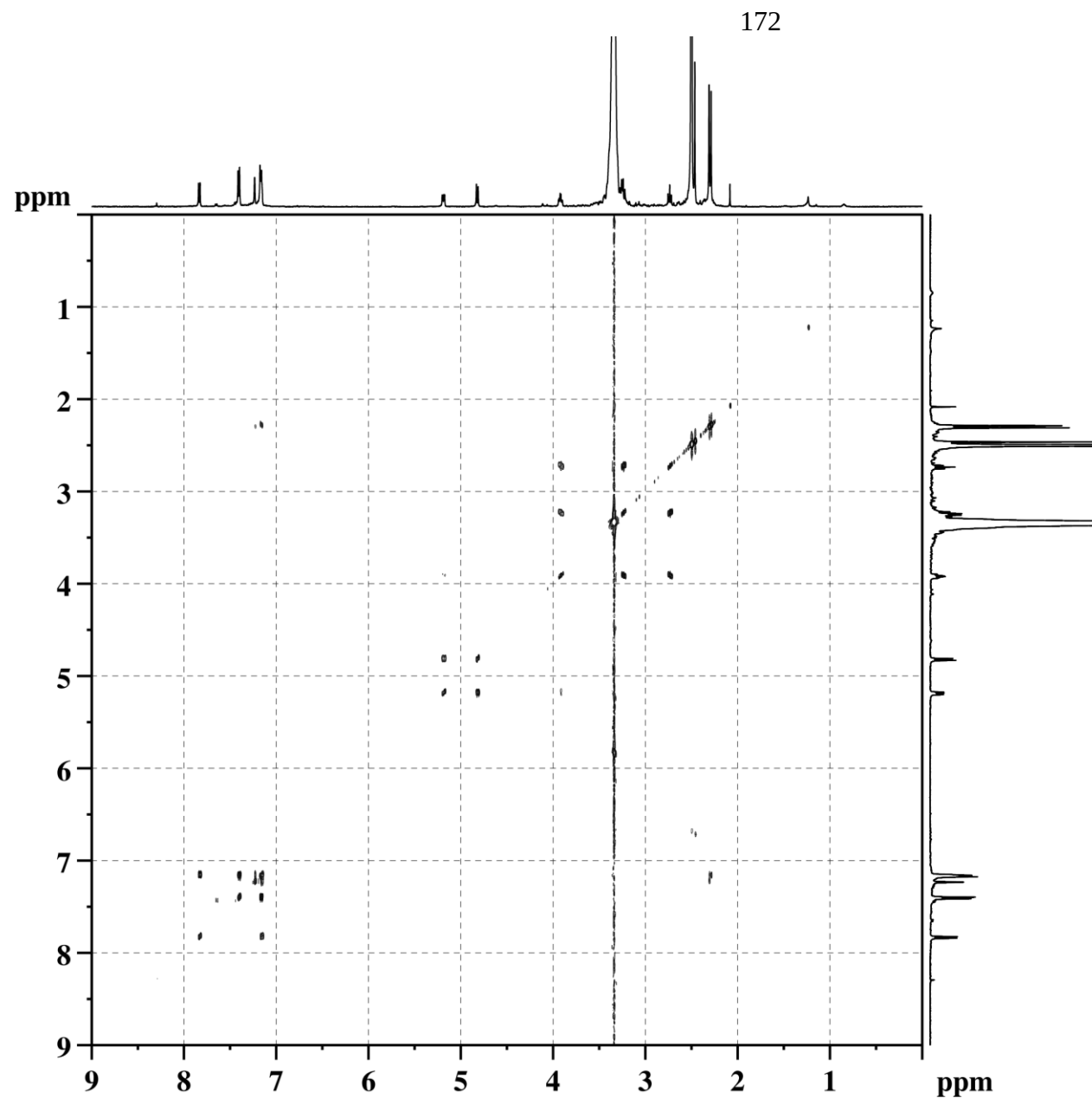


Рисунок 12А. Спектр COSY (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения **endo-20f**

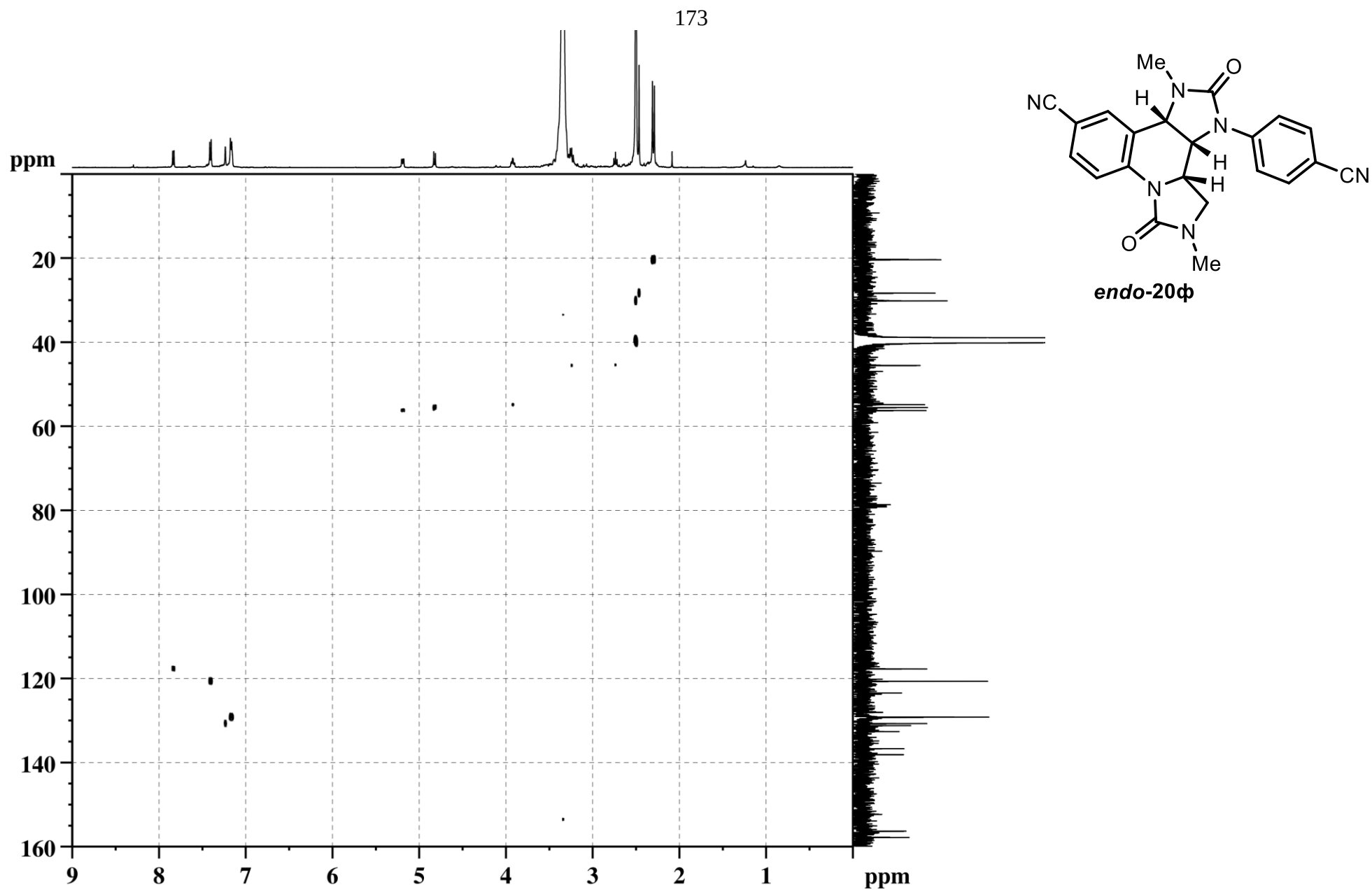


Рисунок 13А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$)
соединения **endo-20φ**

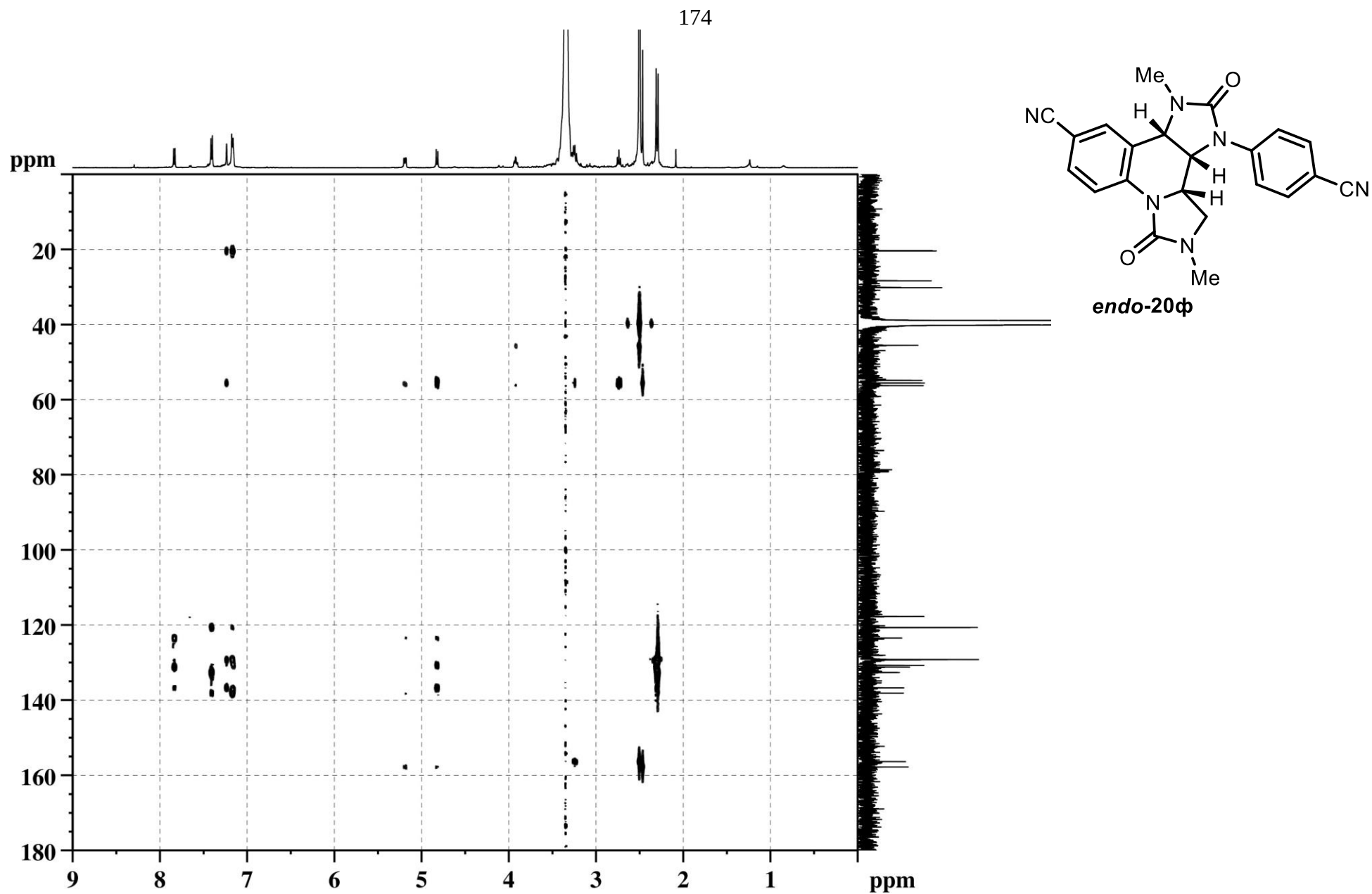


Рисунок 14А. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)
соединения *endo*-20φ

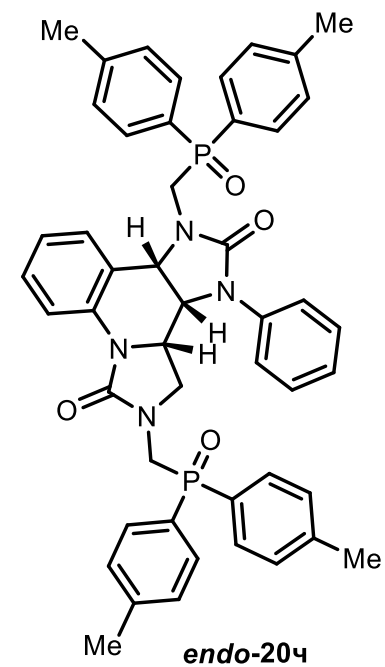
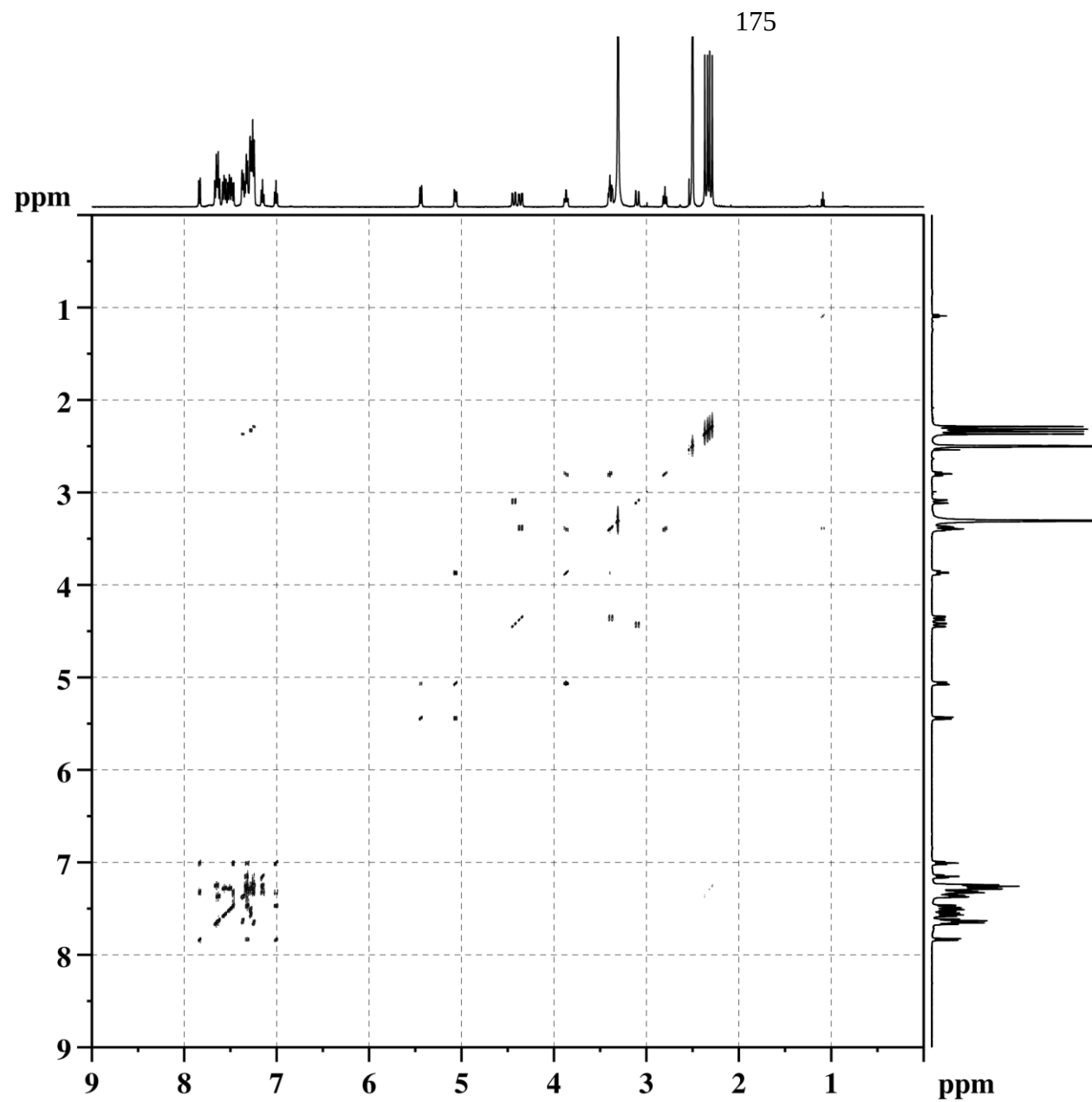


Рисунок 15А. Спектр COSY (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения **endo-20c**

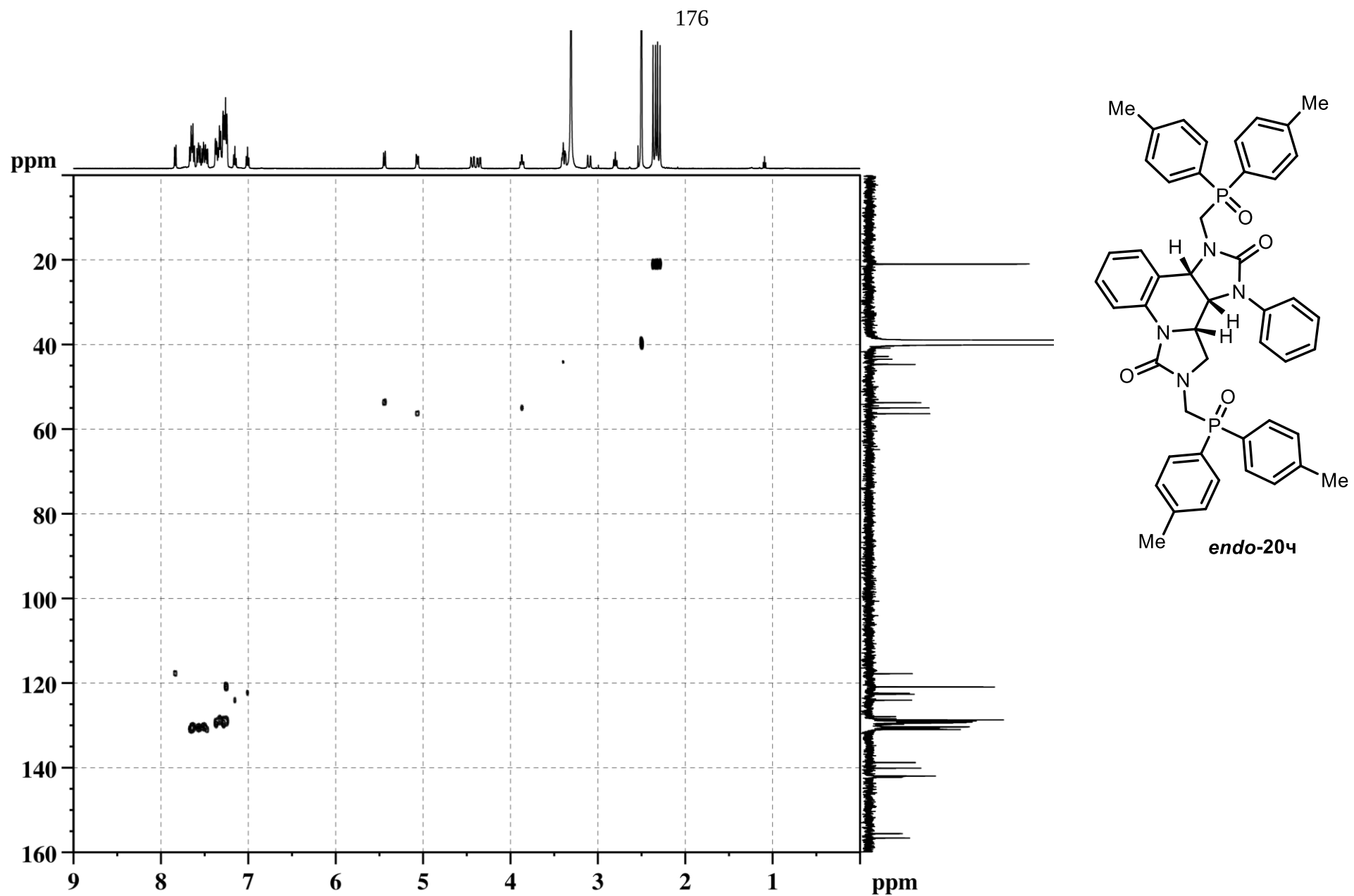


Рисунок 16А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$)
соединения *endo-20c*

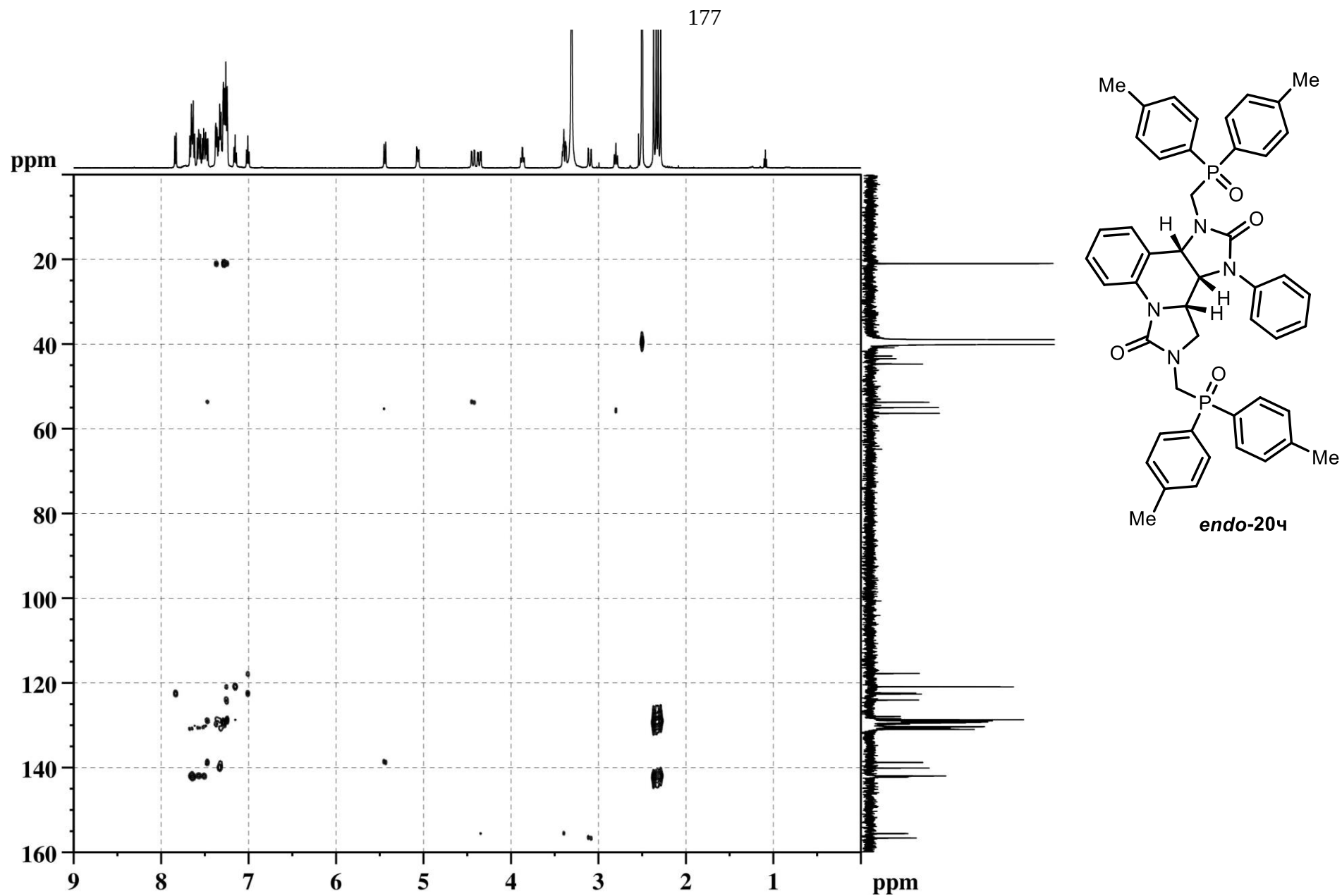


Рисунок 17А. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (600 МГц, ДМСО- d_6)
соединения **endo-20c**

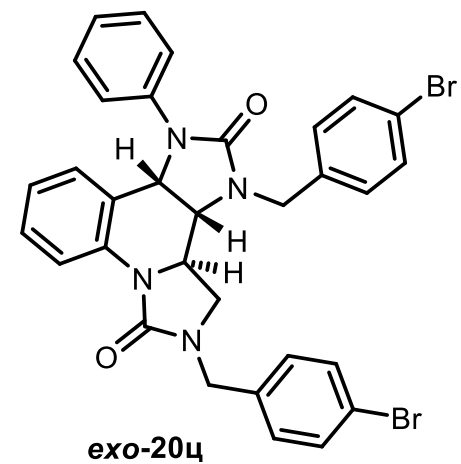
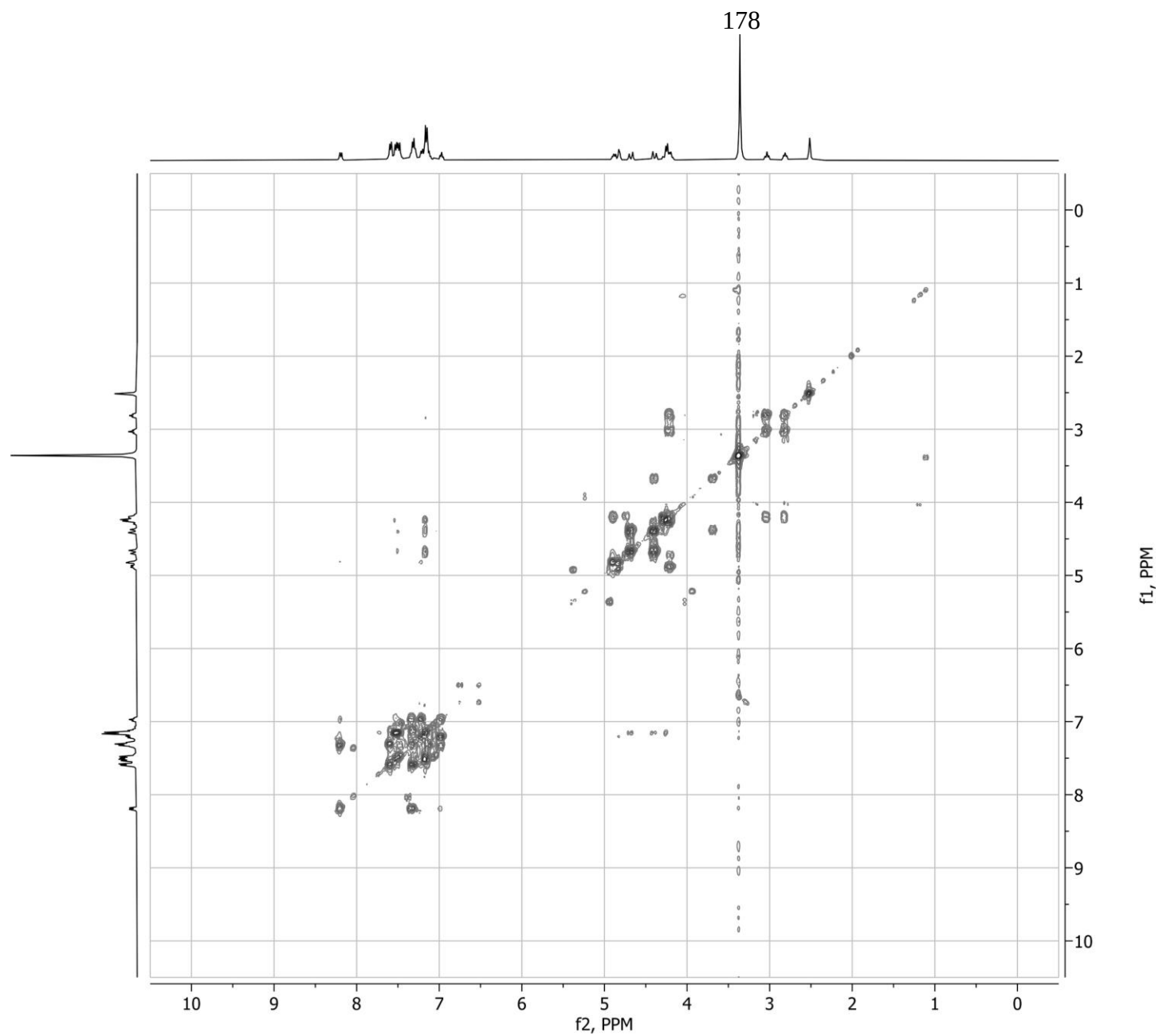


Рисунок 21А. Спектр COSY (600 МГц, DMSO-d₆)
соединения **exo-20c**

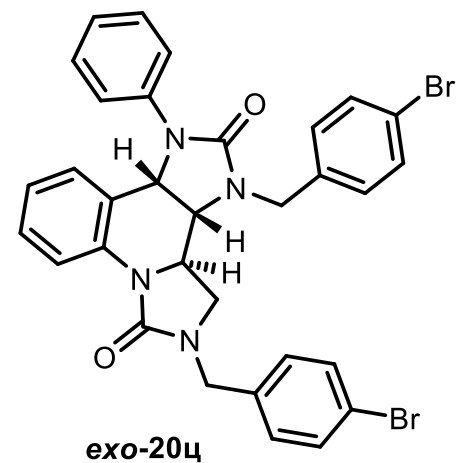
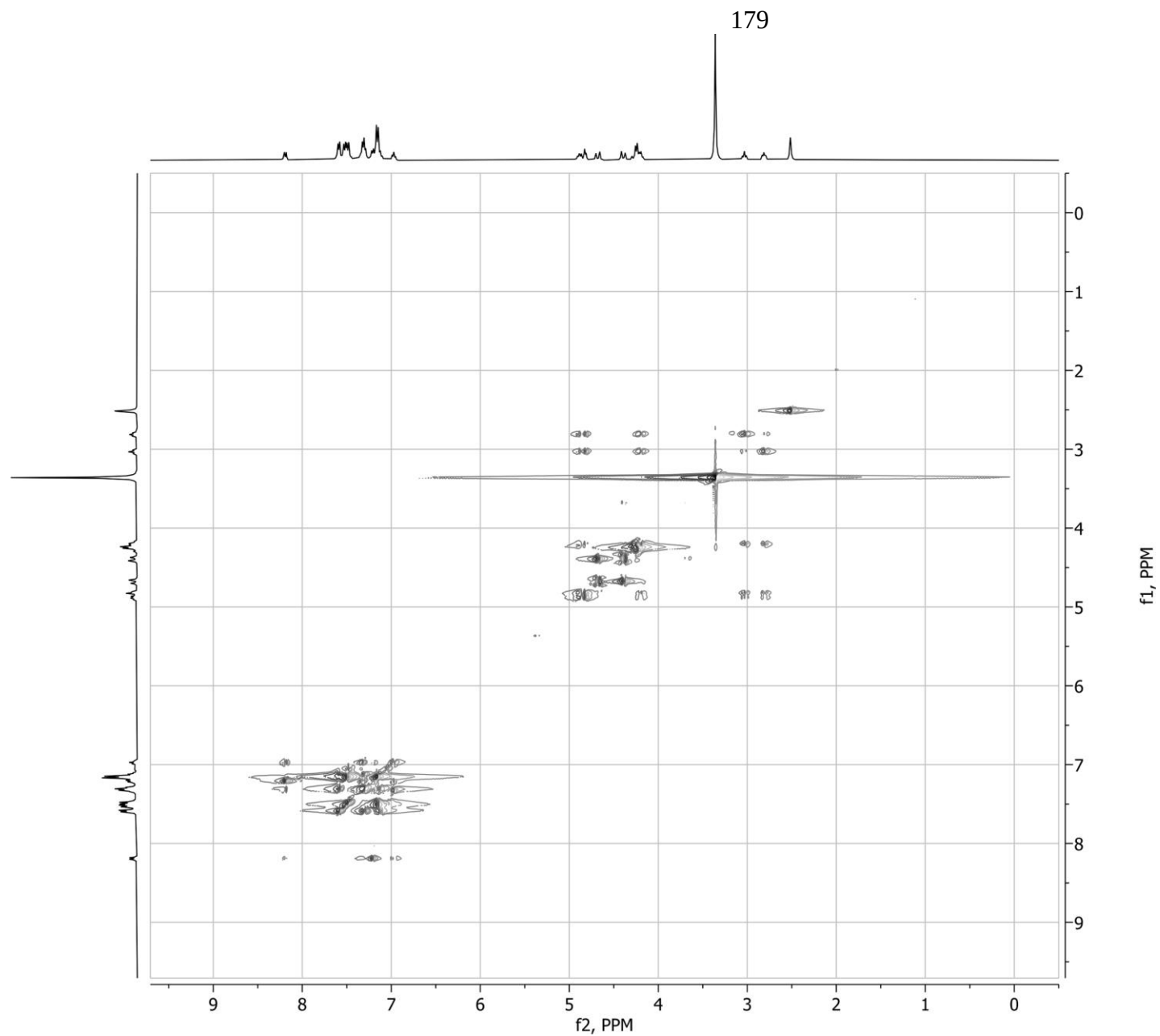


Рисунок 22А. Спектр TOCSY (600 МГц, ДМСО-d6)
соединения **exo-20c**

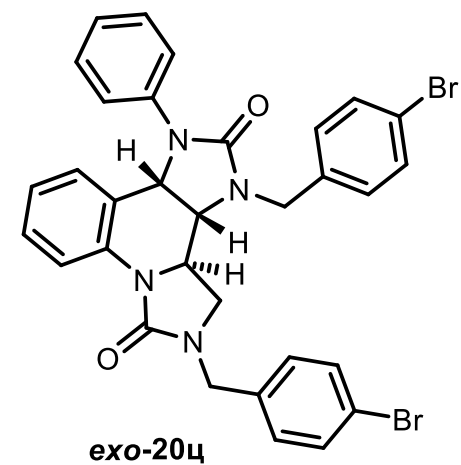
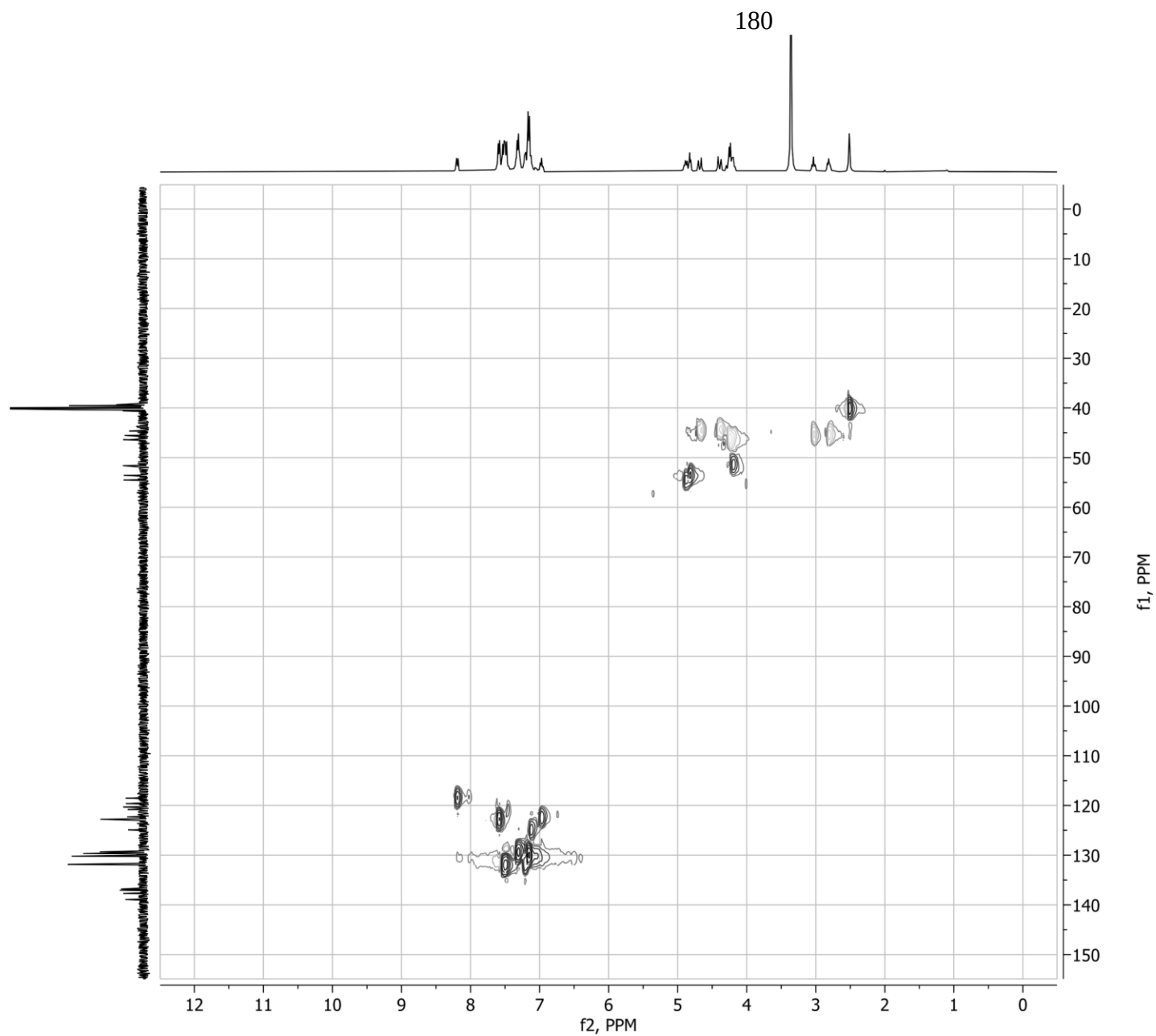


Рисунок 23А. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC (600 МГц, DMCO-d_6)
соединения **exo-20c**