

# ГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ БИС(ТРИФТОРМЕТИЛ)ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ, 2-АМИНОЭТАНОЛА И 2-АМИНОФЕНОЛА

© 2023 г. Л. В. Салоутина<sup>а,\*</sup>, М. И. Кодесс<sup>а,б</sup>, И. Н. Ганебных<sup>а</sup>, П. А. Слепухин<sup>а,б</sup>,  
В. И. Салоутин<sup>а,б</sup>, О. Н. Чупахин<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,  
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20

<sup>б</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

\*e-mail: saloutinalv@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.

После доработки 16.02.2023 г.

Принята к публикации 18.02.2023 г.

Осуществлен синтез новых трифторметил-содержащих имидазо-1,4-оксазинов реакцией конденсации 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она с 2-аминоэтанолом (2-АЭ) и 2-аминофенолом (2-АФ). Обнаружен необычный маршрут реакции 1-метил(фенил)-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)-имидазолидин-2-онов с 2-АЭ, приводящий к гидроксизетиламино-замещенным *N*-метил(фенил)гидантоинам. Реакция указанных *N*-замещенных имидазолидинов с 2-АФ в аналогичных условиях привела к образованию продуктов перегруппировки, 5,5-бис(трифторметил)гидантоинов. Молекулярная структура 5-[(2-гидроксиэтил)амино]-3-метил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-диона изучена методом РСА.

**Ключевые слова:** перфторбиацетил, имидазолидины, аминоспирты, имидазо-1,4-оксазины, гидантоины, РСА

**DOI:** 10.31857/S0514749223040092, **EDN:** ASLNQI

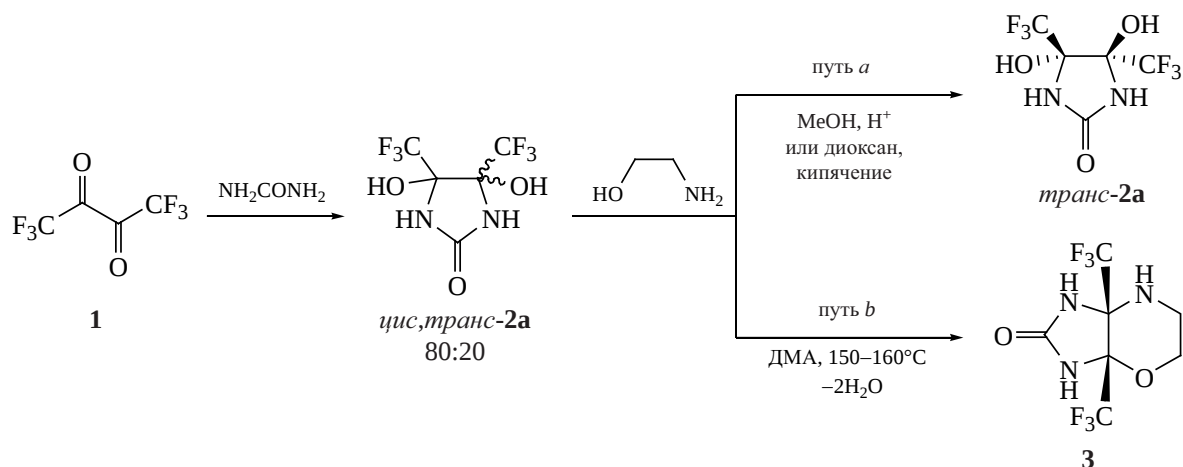
## ВВЕДЕНИЕ

4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны являются удобными синтонами для получения аннелированных гетероциклических соединений путем реакции конденсации с мочевины и их аналогами [тиомочевинной, сульфамидами, гуанидинами, (тио)семикарбазидами, KSCN] [1]. *N*-Гетероциклы на основе имидазолидин-2-онов, такие как гликольурилы, тиогликольурилы и имидазотриазины, представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1, 2–4], кроме того, они могут быть использованы в качестве молекулярных капсул [5], стабилизаторов полимеров [6, 7], жидких кристаллов [8] и флуоресцентных веществ [9].

Фторсодержащие имидазолидин-2-оны являются менее изученными соединениями, и данные об их синтезе и свойствах ограничены.

Ранее нами был разработан способ получения 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она **2a** и его *N*-замещенных аналогов на основе перфторбиацетила (ПФБА) **1**, мочевины, *N,N'*-диалкилмочевин [10] и *N*-алкил(арил)мочевин [11, 12]. Реакцией ПФБА с тиомочевинной (ТМ) был синтезирован тио-аналог соединения **2a**, 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-тион [13]. Показано, что реакция имидазолидин-2-она **2a** с мочевиной в диметилацетамиде (ДМА) приводит к бициклическому продукту конденсации, бис(трифторметил)гликольурилу [10]. *N*-Алкил(арил)-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-оны при взаимодействии с мочевиной в аналогичных условиях дают продукты конденсации другого типа, 1-алкил(арил)-бис(трифторметил)имидазооксазолы, при этом реакция сопровождается образова-

Схема 1



нием *N*-алкил(арил)-5,5-бис(трифторметил)гидантоинов [11]. Аналогичная реакция симметричных *N,N'*-диалкилимидазолидин-2-онов с мочевиной приводит к образованию 5-гидрокси-5-трифторметилгидантоинов [10]. Взаимодействие 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-тиона с мочевиной в ДМА при повышенной температуре дает, в основном, тиогликольурил, а его реакция с ТМ или  $\text{NH}_4\text{SCN}$  приводит к тиоксоимидазотиазолону [13]. Наряду с перечисленными реакциями, 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-тион участвует и во взаимодействиях другого типа. Так, в работе [14] показано, что при действии бикарбоната амингуанидина на данный имидазолидин-2-тион в среде ДМА образуется 5,6-бис(трифторметил)-1,2,4-триазино-3-амин с выходом 47%, вероятно, как результат нуклеофильного замещения тиоуреидного фрагмента исходного тиоимидазолидина на фрагмент динуклеофила.

Настоящая работа посвящена изучению взаимодействия имидазолидин-2-она **2a** [10] (схемы 1, 2), 1-метил-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она **2b** [11] (схемы 3, 4) и 1-фенил-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она **2c** [12] (схемы 3, 4) с 2-АЭ и 2-АФ с целью получения фторсодержащих *N,O*-гетероциклических соединений, перспективных для поиска биологически активных веществ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от углеводородных 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов, которые образуют продукты

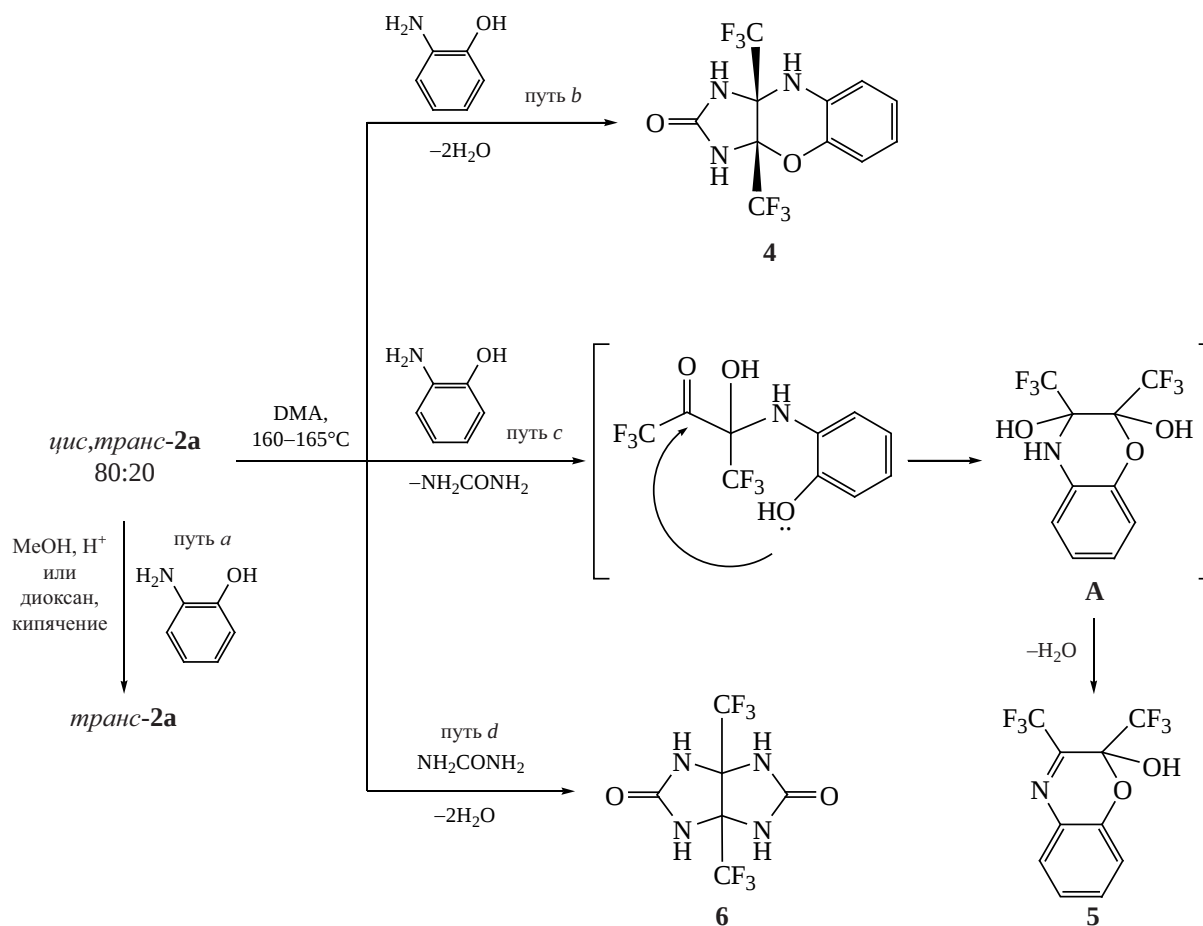
конденсации при действии динуклеофилов в кислой спиртовой среде [1], фторсодержащие имидазолидины **2a–c** (в виде *цис*-, *транс*-изомеров) не дают продуктов конденсации с 2-АЭ и 2-АФ в аналогичных условиях: *транс*-изомеры **2a–c** остаются неизменными, а *цис*-изомеры **2a–c** изомеризуются в соответствующие *транс*-изомеры. Кипячение смесей *цис*-, *транс*-изомеров имидазолидинов **2a–c** с 2-АЭ и 2-АФ в диоксане также приводит к изомеризации *цис*-изомеров в *транс*-изомеры указанных соединений (схемы 1–4, путь а).

Взаимодействие имидазолидина **2a** с 2-АЭ удалось осуществить лишь в среде биполярного апротонного растворителя, диметилацетамида (ДМА) при 150–160°C, при этом был получен 3а,7а-бис(трифторметил)гексагидроимидазо[4,5-*b*][1,4]оксазин-2(1H)-он **3** (схема 1, путь b).

Взаимодействие имидазолидина **2a** с 2-АФ дает более низкий выход продукта конденсации, фенилимидазооксазина **4** (схема 2, путь b), из-за протекания побочных процессов. При исследовании полученного сырья методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектроскопии наряду с имидазооксазином **4** были обнаружены бензоксазин **5** [15] и гликольурил **6** [10] в соотношении **4**:**5**:**6** ~ 46:14:10, а также неидентифицированные продукты (~ 30%). Предполагаемый механизм образования соединений **4–6** представлен на схеме 2.

Образование соединения **5** в реакции может быть объяснено нуклеофильным  $\text{S}_{\text{N}}2$  замещением уреидного фрагмента в соединении **2a** на фрагмент 2-АФ, что приводит к образованию интер-

Схема 2



медиата **A**; последний в результате дегидратации дает бензоксазин **5** [15] (схема 2, путь с).

Присутствие мочевины в реакционной смеси наряду с 2-АФ, которая также вступает в реакцию с исходным имидазолидином **2a**, приводит к образованию гликольбурила **6** [10] (схема 2, путь d).

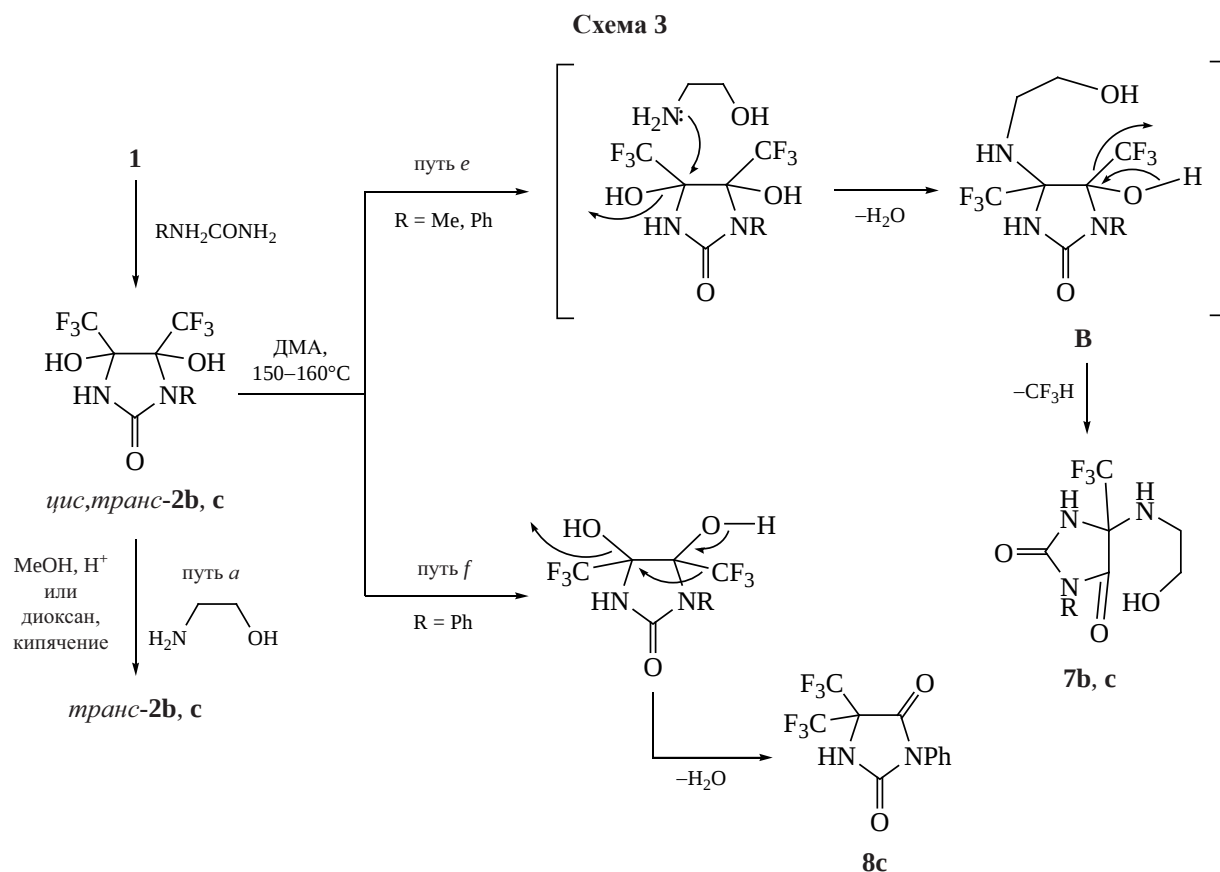
Состав и структура соединений **3**, **4**, выделенных в чистом виде с помощью колоночной хроматографии, были подтверждены ИК-спектроскопией, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F спектроскопией и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Сигналы CF<sub>3</sub>-групп в спектре ЯМР <sup>19</sup>F соединения **3** проявляются при δ<sub>F</sub> –77.02 и –75.53 м.д. в виде квартетов с константой спин-спинового взаимодействия <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> 12.9 Гц. Относительно большая величина константы дальнего спин-спинового взаимодействия атомов фтора <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> в значительной степени обусловлено вкладом взаимодействия через пространство и свидетельствует о

*цис*-расположении групп CF<sub>3</sub> [11]. Наличие аналогичных сигналов в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F фенилимидазооксазина **4** [δ<sub>F</sub> –76.81 м.д. (к, <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> 12.6 Гц), –76.28 м.д. (к, <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> 12.6 Гц)] позволяют предположить, что группы CF<sub>3</sub> в этом соединении также имеют *цис*-расположение.

Мы обнаружили, что взаимодействие *N*-метил(фенил)имидазолидинов **2b**, **c** с 2-АЭ в аналогичных условиях приводит к неожиданным продуктам — гидроксиэтиламинозамещенным гидантоинам **7b**, **c**. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 3.

Как видно из схемы 3 (путь e), первичная атака свободной электронной пары атома азота группы NH<sub>2</sub> 2-АЭ направлена на атом углерода C<sup>4</sup> соединений **2b**, **c**, в результате которой происходит конденсация с отщеплением молекулы H<sub>2</sub>O и образованием интермедиата **B**. Последующее элиминирование CF<sub>3</sub>H приводит к соединениям **7b**, **c**.

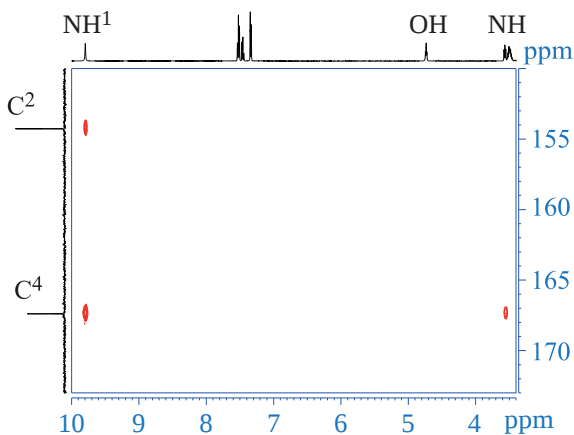


В отличие от имидазолидина **2b** (R = Me), который селективно образует соединение **7b**, имидазолидин **2c** (R = Ph) при нагревании с 2-АЭ дает гидантоин **8с** наряду с гидроксиэтиламиногидантоином **7с** (**7с:8с** ~ 45:55). Очевидно, образование гидантоина **8с** происходит в результате внутримолекулярной перегруппировки имидазолиди-

на **2с**, сопровождающейся миграцией группы  $\text{CF}_3$  от атома  $\text{C}^5$  к атому  $\text{C}^4$  исходного гетероцикла и элиминированием молекулы  $\text{H}_2\text{O}$  (схема 3, путь f). Отметим, что аналогичная перегруппировка *N*-замещенного имидазолидина **2b** в гидантоин **8b** при кипячении в ДМА, а также при кипячении в ДМА в присутствии мочевины была описана нами ранее [11].

Состав и структура соединений **7b, c**, выделенных в чистом виде с помощью колоночной хроматографии, были подтверждены методами ИК-спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **7с** было легко достигнуто с помощью 2D экспериментов  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBSC. Например, триплет ОН при 4.73 м.д. ( $J$  5.4 Гц) и дублет дублетов NH при 3.56 м.д. ( $J$  7.4 и 6.0 Гц) можно различить по их кросс-пикам в спектре HMBSC (рис. 1).

Кроме того, структура гидантоина **7b** была изучена с помощью рентгеноструктурного анализа



**Рис. 1.** Фрагмент 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBSC спектра (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) соединения **7с**

(рис. 2). Согласно данным РСА, соединение **7b** кристаллизовалось в centrosymmetric пространственной группе в виде рацемической смеси. Общая геометрия молекулы (расстояния и углы связи) близка к ожидаемой. Расстояния между связями C–N<sup>1</sup> сильно асимметричны [N<sup>1</sup>–C<sup>5</sup> 1.358 Å и N<sup>1</sup>–C<sup>2</sup> 1.489(3) Å], что указывает на слабое сопряжение между O<sup>2</sup>C<sup>5</sup>N<sup>1</sup> и O<sup>1</sup>C<sup>2</sup>N<sup>2</sup> амидными фрагментами. Гетероциклическая часть является плоской, атомы фтора группы CF<sub>3</sub> хорошо локализованы. N<sup>3</sup>-атом имеет треугольно-пирамидальную конфигурацию и расположен в гош-конформации по отношению к O<sup>3</sup>-атому аминоктанольной части. В кристаллах молекулы образуют систему межмолекулярных водородных связей (см. таблицу), которая предотвращает разупорядочение аминоктанольной группы.

Обработка имидазолидинов **2b**, с 2-АФ (ДМА, 150–160°C) привела к продуктам перегруппировки, гидантоинам **8b** [11] и **8c** [12, 16] (схема 4, путь f).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Точки плавления измерены в открытых капиллярах на приборе Stuart SMP30. ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum Two в диапазоне 400–4000 см<sup>–1</sup> с помощью приставки диффузного отражения (DRA). Значения  $\nu_{\max}$  указаны в см<sup>–1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500, 126 и 470 МГц соответственно) в Me<sub>2</sub>SO-*d*<sub>6</sub> относительно внутренних стандартов TMS (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) и C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (<sup>19</sup>F). Химические сдвиги <sup>19</sup>F приведены в шкале  $\delta$  относительно внешнего CCl<sub>3</sub>F. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы с помощью квадрупольно-время-пролетного масс-спектрометра сверхвысокого разрешения «Bruker maXis impact» с ионизационным зондом электрораспыления, установленным в со-

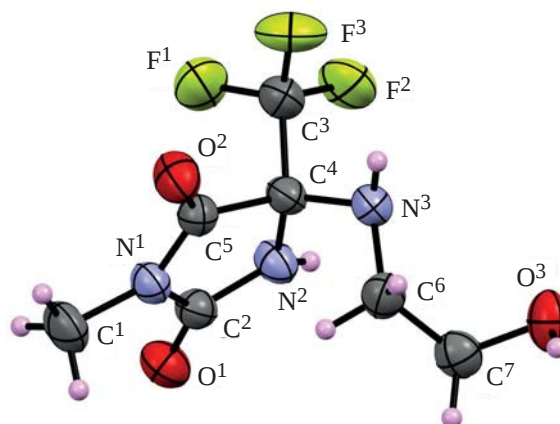


Рис. 2. Молекулярная структура гидантоина **7b** в тепловых эллипсоидах уровня вероятности 50%.

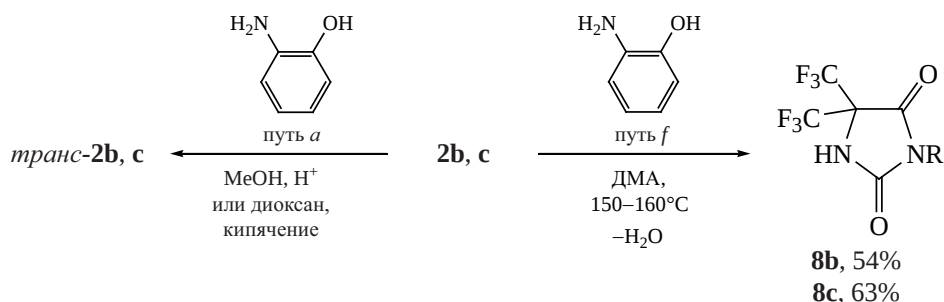
четании с системой ВЭЖХ Agilent 1260. Растворы образцов в смеси метанол–вода (9:1) вводили либо непосредственно в масс-спектрометр с помощью шприцевого насоса (расход 180 мкл/час), либо после хроматографического разделения (колонок Agilent RRHD SB-88; 1.8 мкм, 2.1×50 мм, 95% метанола или 95% ацетонитрила при расходе 0.3 мЛ/мин; 40°C). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (0.063–0.02 мм) (Merck).

РСА эксперименты проводились на дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной методике [MoK<sub>α</sub>-излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование с шагом 1° при T 295(2) K]. Была применена эмпирическая коррекция поглощения. Используя Olex2 [20], структура была решена с помощью пакета программ ShelXS прямым методом и уточнена с помощью пакета уточнения ShelXL [21] с использованием полноматричного метода наименьших квадратов. Все неводородные атомы были уточнены в анизотропном приближении, H-атомы связей C–H уточнены в модели «наездника», H-атомы OH- и NH-групп были уточнены независимо в изотропном приближении. Результаты РСА в виде cif-файла были зарегистрированы в

Водородные связи с H⋯A < r(A) + 2.000 Å и <DHA> 110°

| D–H                             | d(D–H)  | d(H⋯A)  | Угол DHA | d(D⋯A)   | A                                 |
|---------------------------------|---------|---------|----------|----------|-----------------------------------|
| N <sup>2</sup> –H <sup>2</sup>  | 0.77(4) | 2.02(4) | 172(3)   | 2.780(3) | O <sup>3</sup> [–x+1, –y+1, –z]   |
| O <sup>3</sup> –H <sup>3</sup>  | 0.83(3) | 2.04(3) | 168(3)   | 2.863(3) | O <sup>1</sup> [x, y+1, z]        |
| N <sup>3</sup> –H <sup>3A</sup> | 0.83(4) | 2.34(4) | 168(3)   | 3.160(3) | O <sup>2</sup> [–x+1, –y+1, –z+1] |

Схема 4



R = Me [**2b** (*цис:транс* = 56:44), **8b**]; Ph [**2c** (*цис:транс* = 6:94), **8c**].

Кембриджской структурной базе данных под номером CCDC 2159184 (**7b**). Эти данные находятся в свободном доступе и могут быть получены по адресу [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk). ПФБА **1** и имидазолидин-2-оны **2a–c** синтезированы с использованием известных методик [22, 10, 11, 13], соответственно, другие реагенты коммерчески доступны. Растворители, использованные в работе, очищены и осушены с использованием стандартных процедур. Соотношения продуктов реакции определяли путем сравнения интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ .

**3a,7a-Бис(трифторметил)гексагидроимидазо[4,5-*b*][1,4]оксазин-2(1*H*)-он (3).** Смесь 0.2 г (0.79 ммоль) имидазолидина **2a** (*цис:транс* ~ 80:20) и 0.06 г (0.98 ммоль) 2-АЭ в 2.5 мл ДМА перемешивали в течение 15 мин при 150–160°C, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (70 мл). Полученный раствор обрабатывали  $\text{Et}_2\text{O}$ , экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$ , затем эфир удаляли испарением. Полученное бесцветное масло выдерживали в течение нескольких дней до затвердевания, твердый продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3$ –ацетон, 10:1). Выход 0.075 г (34%), белый порошок: т.пл. 211–212°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3197 ш, 3107 ш (NH), 1731 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.81–2.94 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.61 т (1H,  $\text{NH}^7$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.2 Гц), 3.78 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц), 8.15 с (1H, NH), 8.35 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 36.3 ( $\text{C}^6$ ), 60.1 ( $\text{C}^5$ ), 73.9 к ( $\text{C}^{7a}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  31.0 Гц), 84.6 к ( $\text{C}^{3a}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  32.5 Гц), 122.1 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  286.6 Гц), 123.2 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  286.0 Гц), 158.5 ( $\text{C}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц),  $\delta$ , м.д.: –77.02 к (3F,

$\text{CF}_3$ ,  $^5J_{\text{FF}}$  12.9 Гц), –75.53 к (3F,  $\text{CF}_3$ ,  $^5J_{\text{FF}}$  12.9 Гц). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI),  $m/z$ : 278.0371.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ .  $[\text{M} - \text{H}]^-$  278.0370.

**3a,9a-Бис(трифторметил)-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*b*][1,4]бензоксазин-2(1*H*)-он (4).** Реакцию 0.2 г (0.79 ммоль) соединения **2a** (*цис:транс* ~ 80:20) и 0.086 г (0.79 ммоль) 2-АФ в 2.5 мл ДМА проводили аналогично предыдущему эксперименту в течение 30 мин при 160–165°C. После обработки реакционной массы получили маслянистый осадок, который подвергли разделению и очистке с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3$ –ацетон, 10:1). Выход 0.056 г (22%), желтый порошок: т.пл. 192–193°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3211 ш, 3092 ш (NH), 1734 (C=O), 1505, 1421 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.78 д.д.д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  7.9, 7.6, 1.4 Гц), 6.90 д.д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  7.9, 1.2 Гц), 6.93 д.д.д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  7.8, 7.6, 1.2 Гц), 7.02 д.д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J$  7.8, 1.4 Гц), 7.35 с (1H, NH), 8.69 с (1H, NH), 9.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 74.4 к ( $\text{C}^{9a}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  32.3 Гц), 88.9 к ( $\text{C}^{3a}$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  34.5 Гц), 116.1 и 116.3 ( $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^5$ ), 120.1 ( $\text{C}^6$ ), 121.2 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  281.1 Гц), 123.5 ( $\text{C}^7$ ), 122.7 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  285.9 Гц), 129.7 ( $\text{C}^{8a}$ ), 139.6 ( $\text{C}^{4a}$ ), 154.1 ( $\text{C}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц),  $\delta$ , м.д.: –76.81 к (3F,  $\text{CF}_3$ ,  $^5J_{\text{FF}}$  12.6 Гц), –76.28 к (3F,  $\text{CF}_3$ ,  $^5J_{\text{FF}}$  12.6 Гц). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI),  $m/z$ : 326.0370.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ .  $[\text{M} - \text{H}]^-$  326.0370.

**Взаимодействие имидазолидинов 2b, c с 2-АЭ.** Аналогично предыдущему опыту 0.7 ммоль имидазолидинов **2b** (*цис:транс* ~ 56:44) и **2c** (*цис:транс* ~ 6:94) обрабатывали 0.05 г (0.82 ммоль) 2-АЭ в 2 мл ДМА в течение 30 мин при 150–160°C. После очистки полученных твердых веществ методом колоночной хроматографии

(силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3$ –ацетон, 10:1) получено 0.074 г гидантоина **7b** (выход 42%) в случае имидазолидина **2b**, а также 0.044 г гидантоина **7c** (выход 21%), и 0.053 г гидантоина **8c** (выход 24.4%) – в случае имидазолидина **2c** (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3$ –ацетон, 1:1).

**5-[(2-Гидроксиэтил)амино]-3-метил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (7b)**, белые кристаллы: т.пл. 78–79°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3421 ш, 3339, 3067 ш (NH, OH), 1704 уш ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.40–2.47 м (1H,  $\text{NCH}^{\text{B}}$ ), 2.51–2.57 м (1H,  $\text{NCH}^{\text{A}}$ ), 2.91 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.33 т (1H, NH перекрывается  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $J \approx 6.0$  Гц), 3.39–3.48 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.68 т (1H, OH,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц), 9.42 с (1H,  $\text{NH}^1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 24.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 43.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 76.1 к ( $\text{C}^5$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  30.2 Гц), 122.3 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  285.3 Гц), 155.5 ( $\text{C}^2$ ), 168.1 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц),  $\delta$ , м.д.: –78.20 с ( $\text{CF}_3$ ). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI),  $m/z$ : 240.0599.  $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ .  $[\text{M} - \text{H}]^-$  240.0601.

Кристаллы соединения **7b** получены медленной кристаллизацией из смеси:  $\text{H}_2\text{O}$ –ДМА (1:1) при 20°C. Кристаллографические данные для соединения **7b**:  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  ( $M$  241.18 г/моль): триклинный, пространственная группа P-1,  $a$  7.6098(11) Å,  $b$  7.9642(13) Å,  $c$  9.9342(12) Å,  $\alpha$  85,964(12)°,  $\beta$  69,429(12)°,  $\gamma$  65,132(15)°,  $V$  509.29(14) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2,  $\mu(\text{MoK}_\alpha)$  0.156  $\text{mm}^{-1}$ ,  $d_{\text{calc}}$  1.573 г/см<sup>3</sup>, измерено 4659 отражений ( $7.482^\circ \leq 2\theta \leq 61.388^\circ$ ), 2740 независимых отражений ( $R_{\text{int}}$  0.0473), которые использовались во всех расчетах. Итоговый  $R_1$  0.1036,  $wR_2$  0.1986 (по всем отражениям),  $R_1$  0.0614,  $wR_2$  0.1505 [ $I \geq 2\sigma(I)$ ],  $\text{GooF}$  1.023,  $\Delta\rho_{\text{e}}$  0.36/–0.28  $\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

**5-[(2-Гидроксиэтил)амино]-3-фенил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (7c)**, белый порошок, т.пл. 114–115°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3419 ш, 3126 ш (NH, OH), 1720 уш ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1597, 1504, 1468 ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.58–2.64 м (1H,  $\text{NCH}^{\text{B}}$ ), 2.67–2.73 м (1H,  $\text{NCH}^{\text{A}}$ ), 3.44–3.54 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.56 д.д (1H, NH,  $J$  7.4, 6.0 Гц), 4.73 т (1H, OH,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц), 7.34 д.д (2H,  $\text{H}^{\text{o}}$ ,  $J$  8.4, 1.3 Гц), 7.46 т.т (1H,  $\text{H}^{\text{n}}$ ,  $J$  7.3, 1.3 Гц), 7.52 д.д (2H,  $\text{H}^{\text{u}}$ ,  $J$  8.4, 7.3 Гц), 9.79 с (1H,  $\text{NH}^1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 44.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 76.1 к ( $\text{C}^5$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  30.3 Гц), 122.4 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  286.2 Гц), 126.7 ( $2\text{C}^{\text{o}}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{\text{n}}$ ), 129.2 ( $2\text{C}^{\text{u}}$ ), 130.9 ( $\text{C}^{\text{u}}$ ), 154.3 ( $\text{C}^2$ ), 167.4 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$

(470 МГц),  $\delta$ , м.д.: –78.12 с ( $\text{CF}_3$ ). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI),  $m/z$ : 302.0756.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ .  $[\text{M} - \text{H}]^-$  302.0758.

### Взаимодействие имидазолидинов **2b**, с 2-АФ.

Аналогично предыдущему опыту, 0.79 ммоль имидазолидинов **2b** (*цис:транс* ~ 56:44), **2c** (*цис:транс* ~ 6:94) обрабатывали 0.086 г (0.79 ммоль) 2-АФ в 2 мл ДМА. После очистки полученных твердых веществ методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент  $\text{CHCl}_3$ –ацетон, 10:1) получено 0.105 г гидантоина **8b** (выход 53%) в случае имидазолидина **2b** и 0.15 г гидантоина **8c** (выход 61%) – в случае имидазолидина **2c**.

**3-Метил-5,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (8b)**, светло-желтый порошок, т.пл. 160–162°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3343 ш, 3214, 3168 ш (NH), 1771, 1725 ш, 1655 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1566 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.99 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 10.81 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 25.58 ( $\text{CH}_3$ ), 65.94 септет ( $\text{C}^5$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  31.0 Гц), 120.18 к ( $2\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  286.8 Гц), 155.38 ( $\text{C}^2$ ), 160.72 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470.5 МГц),  $\delta$ , м.д.: –72.60 с ( $\text{CF}_3$ ). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI),  $m/z$ : 249.0105.  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ .  $[\text{M} - \text{H}]^-$  249.0104.

**3-Фенил-5,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (8c)**, белые кристаллы, т.пл. 110–112°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3211 ш, 3146 ш (NH), 1745, 1676 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1596, 1501 ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 7.38–7.42 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.50–7.59 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 11.26 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц),  $\delta$ , м.д.: 65.94 септет ( $\text{C}^5$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  31.1 Гц), 120.18 к ( $2\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  286.5 Гц), 126.67 ( $\text{C}^{\text{o}}$ ), 129.51 ( $\text{C}^{\text{u}}$ ), 129.54 ( $\text{C}^{\text{n}}$ ), 129.86 ( $\text{C}^{\text{u}}$ ), 154.04 ( $\text{C}^2$ ), 159.89 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376.5 МГц),  $\delta$ , м.д.: –72.47 с ( $2\text{CF}_3$ ). Масс-спектры (ВЭЖХ-МС, ESI),  $m/z$ : 311.0261.  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ .  $[\text{M} - \text{H}]^-$  311.0261.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез новых фторсодержащих бис(трифторметил)имидазо-1,4-оксазинов реакцией конденсации 4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-она с 2-АЭ и 2-АФ. При взаимодействии монозамещенных 1-метил(фенил)-4,5-дигидрокси-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов с 2-АЭ в ДМА получены неожиданные продукты, гидроксиэтиламино-замещенные гидантоины. Реакция 1-метил(фенил)-4,5-ди-

гидроксид-4,5-бис(трифторметил)имидазолидин-2-онов с 2-АФ привела к образованию продуктов перегруппировки, 5,5-бис(трифторметил)гидантоинов. Синтезированные гетероциклические соединения представляют интерес для поиска новых биологически активных веществ [17–19].

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические исследования проводились с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза Уральского отделения РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках проекта АААА-А19-119011790132-7.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салоутина Людмила Высильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0468-1037>

Кодесс Михаил Исаакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4649-3659>

Ганебных Илья Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8487-8448>

Слепухин Павел Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9905>

Салоутин Виктор Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1976-7861>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А. *Усп. хим.* **2018**, 87, 89–108. [Kravchenko A.N., Baranov V.V., Gazieva G.A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 89–108.] doi 10.1070/RCR4763
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М: Новая волна. **2010**, 44, 89, 447.
3. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Бушмаринов И.С., Нелюбина Ю.В. *Биоорг. хим.* **2012**, 38, 621–628. [Kravchenko A.N., Baranov V.V., Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Bushmari-  
nov I.S., Nelyubina Yu.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, 38, 550–557.] doi 10.1134/S106816201205007X
4. Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Baranov V.V., Malyshchev O.R., Kravchenko A.N. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 317–319. doi 10.1016/j.mencom.2018.05.030
5. Ajami D., Rebek J.Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5314–5315. doi 10.1021/ja060095q
6. Helwig R., Aumüller A., Neumann P., Trauth H. Пат. 3530666 (**1987**). ФРГ. С.А. **1987**, 107, 41059x.
7. Krause A., Aumüller A., Korola E., Trauth H. Пат. 4303522 (**1994**). ФРГ. С.А. **1994**, 121, 205400n.
8. Kölbel M., Menger F.M. *Adv. Mater.* **2001**, 13, 1115–1119. doi 10.1002/1521-4095(200107)13:14<1115:AID-ADMA1115>3.0.CO;2-Y
9. She N., Gao M., Cao L., Yin G., Wu A. *Synlett.* **2007**, 18, 2533–2536. doi 10.1055/s-2007-986671
10. Салоутина Л.В., Запечалов А.Я., Слепухин П.А., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *ХГС*. **2014**, 50, 1040–1049 [Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 958–966.] doi 10.1007/s10593-014-1550-z
11. Салоутина Л.В., Запечалов А.Я., Слепухин П.А., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 65, 473–478. [Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 473–478.] doi 10.1007/s11172-016-1324-0
12. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2022**, 2390, 020070. doi 10.1063/5.0069427
13. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2018**, 212, 144–152. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.05.015
14. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *J. Fluor. Chem.* **2019**, 227, 109362. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109362
15. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Saloutin V.I., Kodess M.I., Kirichenko V.E., Pervova M.G., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 976–983. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.05.001
16. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I.N., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2022**, 2390, 020069. doi 10.1063/5.0069424
17. Thompson A.M., Bonnet M., Lee H.H., Franzblau S.G., Wan B., Wong G.S., Cooper C.B., Denny W.A. *ACS*

- Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1275–1280. doi 10.1021/acsmedchemlett.7b00356
18. Sindhu T.J., Arikatt Sonia D., Vincent G., Chandran M., Bhat A.R., Krishnakumar K. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 134–143.
19. Wehner V., Stils H.-U., Osipov V.N., Golubev A.S., Sieler J., Burger K. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 4295–4302. doi 10.1016.tet.2004.03.025
20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.*, **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
21. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
22. Krespan C.G., Smart B.E., Howard E.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1214–1217. doi 10.1021/ja00446a037

## Heterocycles on the Base of Bis(Trifluoromethyl)imidazolidin-2-ones, 2-Aminoethanol and 2-aminophenol

L. V. Saloutina<sup>a,\*</sup>, M. I. Kodess<sup>a,b</sup>, I. N. Ganebnykh<sup>a</sup>, P. A. Slepukhin<sup>a,b</sup>,  
V. I. Saloutin<sup>a,b</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of Russian Academy of Sciences,  
ul. S. Kovalevskoi, 22/20, Ekaterinburg, 620108 Russia

<sup>b</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,  
ul. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002 Russia

\*e-mail: saloutinalv@yandex.ru

Received June 2, 2022; revised February 16, 2023; accepted February 18, 2023

Novel trifluoromethyl-containing imidazo-1,4-oxazines have been synthesized through the condensation reaction of 4,5-dihydroxy-4,5-bis(trifluoromethyl)imidazolidin-2-one with 2-aminoethanol (2-AE) and 2-aminophenol (2-APh). Unusual route of the reaction of 1-methyl(phenyl)- 4,5-dihydroxy-4,5-bis(trifluoromethyl)imidazolidin-2-ones with 2-AE has been found, leading to hydroxyethylamino-substituted hydantoins. The interaction of the N-substituted imidazolidines with 2-APh under similar conditions led to formation of rearrangement products, 5,5-bis(trifluoromethyl)hydantoins. The molecular structure of 5-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-methyl-5-(trifluoromethyl)imidazolidin-2,4-dione has been studied by X-ray diffraction experiment.

**Keywords:** perfluorobiacetyl, imidazolidines, aminoalcohols, imidazo-1,4-oxazines, hydantoins, X-ray diffraction