

Посвящается Юрию Николаевичу Бубнову в связи с его юбилеем

А. Н. Кравченко^{1*}, И. Е. Чикунов¹,
К. А. Лысенко², В. В. Баранов¹

ГЛИКОЛЬУРИЛЫ В РЕАКЦИЯХ α -УРЕИДО- И α -АМИНОАЛКИЛИРОВАНИЯ

3*. *N*-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ГЛИКОЛЬУРИЛЫ В РЕАКЦИЯХ С АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ И АМИНОКИСЛОТАМИ

Изучена конденсация алифатических алкиламинов и ахиральных аминокислот с 1,5-бутано-2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)- и 2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурилами, получены и охарактеризованы полициклические конденсированные соединения (в том числе не описанные ранее), содержащие в молекуле фрагменты гликольурила и алкиламинов, этаноламина и аминокислот. При изучении строения полученных соединений методом РСА выявлено аномерное взаимодействие $n(N) \rightarrow \sigma(C-H)$.

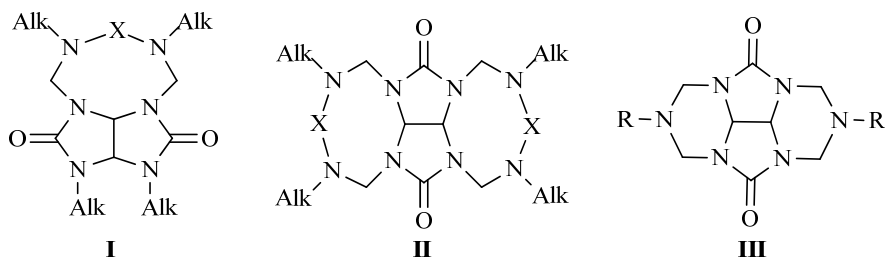
Ключевые слова: алкиламины, аминокислоты, гидроксиметилзамещённые гликольурилы, конденсированные три-, тетра- и пентациклы, этаноламин, конденсация, РСА.

В предыдущих сообщениях нами исследовано α -уреидоалкилирование сульфамидов и мочевины различными *N*-(гидроксиметил)гликольурилами в условиях кислотного катализа и получены конденсированные полициклы **I** и **II**, содержащие гликольурильные фрагменты и фрагменты мочевины и сульфамидов в различном сочетании [1–4]. Примеры производных другого типа полициклических систем **III** приведены главным образом в патентной литературе в виде структур Маркуша**. В основе описанных полициклов лежит конденсация 2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурилов **1a** с гетероциклическими аминами [5]. На единичных примерах изучены аналогичные взаимодействия с алифатическими аминами, аминспиртами, ахиральными аминокислотами. Только отдельные представители структур **III** синтезированы и охарактеризованы температурами плавления и элементным анализом [5–7].

Недавно нами осуществлён синтез оптически чистых полициклов типа **III** взаимодействием (*S*)- α -аминокислот с *N*-гидроксиметилированным гликольурилом **1a** и 1,5-бутано-2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурилом (**1b**) [8]. В связи с тем, что области применения полигетероциклических соединений **III**, содержащих фрагмент гликольурила, постоянно расширяются [7, 9–13], целью настоящих исследований является разработка методов синтеза новых потенциально биологически активных гетероциклических соединений, содержащих в молекуле аминные, аминспиртовые, аминокислотные и гликольурильные фрагменты, и изучение их строения.

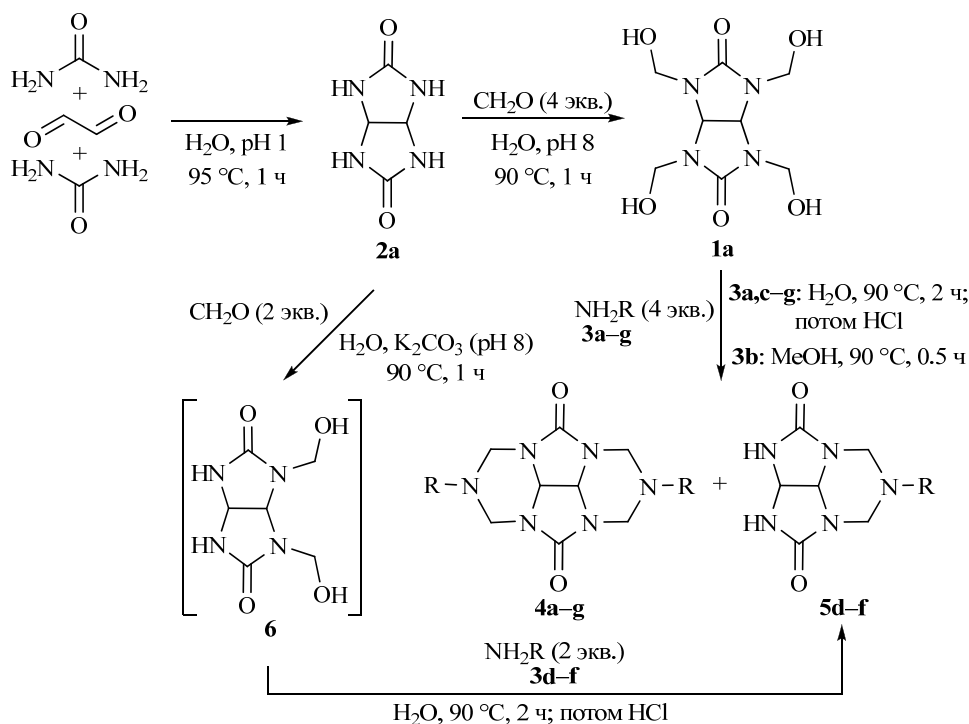
* Сообщение 2 см. [1].

** Подробнее о патентной формуле Маркуша и о структурах Маркуша изложено в работе Е. А. Устинова, О. В. Чельшева "О широких (родовых) формулах на химические соединения в зарубежной и отечественной практике" (*Пат. инф.*, вып. 3, 45 (1995)). Формула Маркуша сама по себе не соответствует никакому конкретному соединению, она просто является удобным способом обозначения химических структур в обобщённом виде.



R = Het, (S)-CH(COOH)Alk; X = CO, SO₂

Было изучено взаимодействие 2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурилы (**1a**), полученного конденсацией гликольурилы **2a** с формальдегидом по разработанной нами ранее методике [14], с аминами **3a–c**, калиевыми солями нехиральных аминокислот (Gly, β -Ala, γ -аминомасляной кислоты (GABA)) **3d–f** и дипептида (Gly-Gly) **3g**. Варьировалась продолжительность реакции от 1 до 2.5 ч. В качестве растворителей использовали воду или метанол. Тетрациклы **4a,c–g** были получены с выходами 65–90% при температуре 90 °C и продолжительности реакций 2 ч в воде. Более длительное нагревание приводит к снижению выхода (табл. 1). Применение метанола в аналогичных опытах не привело к увеличению выходов. В связи с тем, что циклогексиламин **3b** растворяется в метаноле (но не растворяется в воде), тетрацикл **4b** с выходом 90% был синтезирован в этом растворителе. Поскольку соединение **4b** начинает выпадать из реакционной смеси уже в первые минуты нагревания, то оказалось достаточным проводить реакцию в течение 0.5 ч. Выделение тетрациклов **4d–g** с карбоксильной группой проводилось после нейтрализации реакционной смеси.



3–5 a R = Et, **b** R = C₆H₁₁, **c** R = (CH₂)₂OH;

3 d R = CH₂CO₂K, **e** R = (CH₂)₂CO₂K, **f** R = (CH₂)₃CO₂K, **g** R = CH₂CONHCH₂CO₂K;

4, 5 d R = CH₂CO₂H, **e** R = (CH₂)₂CO₂H, **f** R = (CH₂)₃CO₂H; **4g** R = CH₂CONHCH₂CO₂H

Зависимость выходов тетрациклов **4a,c–g** от продолжительности реакции в воде

Тетрацикл	Выход, %			
	1 ч	1.5 ч	2 ч	2.5 ч
4a	63	77	85	80
4c	54	60	75	68
4d	75	81	90	85
4e	61	68	74	70
4f	55	60	65	63
4g	60	65	72	70

На основании данных спектров ЯМР ^1H обнаружено, что в выделенных технических продуктах **4d–f** содержались примеси соответствующих трициклических соединений **5d–f**. Поэтому для их синтеза была проведена одноректорная конденсация аминокислот (Gly, β -Ala, GABA) **3d–f** и 2,8-ди(гидроксиметил)гликольурилы (**6**), полученного реакцией гликольурилы **2a** с 2 экв. формальдегида аналогично методике, приведённой в [14], без выделения гликольурилы **6**. Выходы трициклов **5d–f** составляют 48–50%. Такие недостаточно высокие выходы объясняются протеканием побочных процессов при *N*-гидроксиметилировании гликольурилы **2a** и образованием в дальнейшем продуктов олигомеризации различных *N*-(гидроксиметил)-гликольурилов как между собой, так и с аминокислотами.

Известно, что аннелирование циклогексанового фрагмента к молекуле нейротропного вещества расширяет спектр его биологического действия. Например, аналог GABA – габапентин, является эффективным противоэпилептическим препаратом и обладает анальгетическим эффектом [15, 16]. Кроме того, циклогексановый фрагмент должен повышать липофильность соединения, что, в свою очередь, может привести к более быстрому прохождению соединений через различные физиологические барьеры (например гематоэнцефалический).

Поэтому с использованием методики, разработанной для соединений **4a,c–f**, были синтезированы пентациклы **7a,c–f** с препаративными выходами 43–87%. Исходный гликольурил **1b** синтезировали аналогично гликольурилу **1a** *N*-гидроксиметилированием 1,5-бутаногликольурилы **2b**, полученного по известной методике взаимодействием мочевины и циклогексан-1,2-диона [17]. В конденсацию с гликольурилом **1b** вводились этиламин (**3a**), 2-гидроксиэтиламин (**3c**) и аминокислоты (Gly, β -Ala и GABA) в виде водных растворов заранее приготовленных калиевых солей **3d–f**. Гексиламин **3b** в реакциях с гликольурилом **1b** не использовался. После нейтрализации пентациклы **7a,c–f** выпадали из реакционных смесей в виде осадков и содержали примеси тетрациклов **8a,c–f**, что хорошо видно по данным спектров ЯМР ^1H технических продуктов. Индивидуальные пентациклы **7a,c–f** получены при кристаллизации из H_2O . Тетрациклы **8c,d** выделены путём дробной кристаллизации, соединения **8a,e,f** не удалось выделить в индивидуальном состоянии и поэтому они охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H , а соединение **8a** – также спектром ЯМР ^{13}C .

Синтезированные полициклические структуры **1b**, **4a–g**, **5d–f**, **7a,c–f** и **8c,d** охарактеризованы температурами плавления, элементным анализом (табл. 2), спектрами ЯМР ^1H (табл. 3), некоторые из них – и спектрами ЯМР ^{13}C (табл. 4).

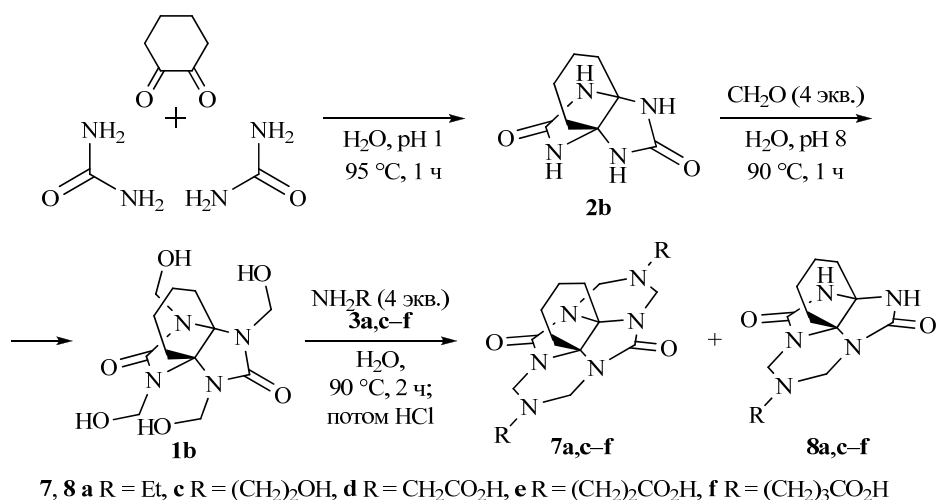


Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений 1b, 4a-g, 5d-f, 7a,c-f, 8c,d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		Вычислено, %				
		C	H	N		
1b	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₆	<u>45.50</u>	<u>6.33</u>	<u>17.70</u>	>220 (с разл.)	98
		45.57	6.37	17.71		
4a	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₂	<u>51.44</u>	<u>7.21</u>	<u>29.95</u>	210–212 (210–212 [5])	85
		51.42	7.19	29.98		
4b	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₂	<u>61.86</u>	<u>8.31</u>	<u>21.60</u>	212–213 (228 [5])	90
		61.83	8.30	21.63		
4c	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₄	<u>46.13</u>	<u>6.51</u>	<u>26.90</u>	224–225 (242 [5])	75
		46.15	6.45	26.91		
4d	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₆	<u>42.33</u>	<u>4.78</u>	<u>24.66</u>	215–216 (с разл.)	90
		42.36	4.74	24.70		
4e	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₆	<u>45.61</u>	<u>5.50</u>	<u>22.78</u>	218–219 (с разл.)	74
		45.65	5.47	22.82		
4f	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₆	<u>48.52</u>	<u>6.07</u>	<u>21.17</u>	216–217 (с разл.)	65
		48.48	6.10	21.20		
4g	C ₁₆ H ₂₂ N ₈ O ₈	<u>42.33</u>	<u>4.85</u>	<u>24.70</u>	219–220 (с разл.)	72
		42.29	4.88	24.66		
5d	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₄	<u>39.88</u>	<u>4.58</u>	<u>29.01</u>	212–213 (с разл.)	48
		39.84	4.60	29.03		
5e	C ₉ H ₁₃ N ₅ O ₄	<u>42.39</u>	<u>5.10</u>	<u>27.47</u>	220–221 (с разл.)	50
		42.35	5.13	27.44		
5f	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₄	<u>44.58</u>	<u>5.65</u>	<u>25.88</u>	217–218 (с разл.)	35
		44.61	5.62	26.01		
7a	C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₂	<u>57.40</u>	<u>7.87</u>	<u>25.01</u>	205–206 (с разл.)	55
		57.47	7.84	25.13		
7c	C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₄	<u>52.28</u>	<u>7.22</u>	<u>23.05</u>	197–198 (с разл.)	43
		52.45	7.15	22.94		
7d	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₆	<u>48.66</u>	<u>5.66</u>	<u>21.38</u>	215–216 (с разл.)	55
		48.73	5.62	21.31		
7e	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ O ₆	<u>51.09</u>	<u>6.21</u>	<u>19.92</u>	147–149 (с разл.)	87
		51.18	6.20	19.89		
7f	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ O ₆	<u>53.33</u>	<u>6.74</u>	<u>18.62</u>	232–233/ (с разл.)	85
		53.32	6.71	18.65		
8c	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>51.16</u>	<u>6.84</u>	<u>24.96</u>	175–177	33
		51.24	6.81	24.89		
8d	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₄	<u>48.76</u>	<u>5.82</u>	<u>23.70</u>	276–277	12
		48.81	5.80	23.72		

Спектры ЯМР ^1H соединений **1b**, **4a–g**, **5d–f**, **7a,c–f**, **8c,d**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1b	1.37 (4H, уш. с) и 2.01 (4H, уш. с, 4CH ₂); 4.66 (4H, д, $J = 11.6$) и 4.83 (4H, д, $J = 11.6$, 4CH ₂); 5.41 (4H, уш. с, 4OH)
4a	1.00 (6H, т, $J = 9.0$, 2CH ₃); 2.48–2.64 (4H, м, 2CH ₂); 4.17 (4H, д, $J = 18.0$) и 4.56 (4H, д, $J = 18.0$, 4CH ₂); 5.55 (2H, с, 2CH)
4b	1.00–1.16 (12H, м, 6CH ₂); 1.38–1.46 (2H, м, CH ₂); 1.52–1.70 (4H, м, 2CH ₂); 1.92–2.09 (2H, м, CH ₂); 3.35–3.46 (2H, м, 2CH); 4.11 (4H, д, $J = 12.4$) и 4.75 (4H, д, $J = 12.4$, CH ₂); 5.50 (2H, с, 2CH)
4c	2.53–2.69 (4H, м) и 3.32–3.52 (4H, м, 4CH ₂); 4.22 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.65 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 4.55 (2H, с, 2CH); 5.55 (2H, уш. с, 2OH)
4d	3.36 (4H, с, 2CH ₂); 4.36 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.64 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 5.59 (2H, с, 2CH); 12.13 (2H, уш. с, 2CO ₂ H)
4e	2.28–2.38 (4H, м) и 2.76–2.85 (4H, м, 4CH ₂); 4.27 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.55 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 5.56 (2H, с, 2CH); 12.09 (2H, уш. с, 2CO ₂ H)
4f	1.60–1.68 (4H, м) и 2.12–2.23 (4H, м, 4CH ₂); 2.51 (4H, м, 2CH ₂); 4.21 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.52 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 5.56 (2H, с, 2CH); 12.05 (2H, уш. с, 2CO ₂ H)
4g	3.22 (4H, с, 2CH ₂); 3.76 (4H, д, $J = 5.5$, 2CH ₂); 4.34 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.59 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 5.61 (2H, с, 2CH); 7.96 (2H, т, $J = 6.1$, 2NH); 12.07 (2H, уш. с, 2CO ₂ H)
5d	3.33 (2H, уш. с, CH ₂); 4.22 (2H, д, $J = 13.4$) и 4.52 (2H, д, $J = 13.4$, 2CH ₂); 5.28 (1H, д, $J = 7.3$, CH); 5.38 (1H, д, $J = 7.3$, CH); 7.82 (2H, с, 2NH); 12.13 (1H, уш. с, CO ₂ H)
5e	2.26–2.35 (2H, м) и 2.47–2.59 (2H, м, 2CH ₂); 4.15 (2H, д, $J = 13.4$) и 4.31 (2H, д, $J = 13.4$, 2CH ₂); 5.24 (1H, д, $J = 7.32$, CH); 5.36 (1H, д, $J = 7.32$, CH); 7.78 (2H, с, 2NH); 12.01 (1H, уш. с, CO ₂ H)
5f	1.81–1.87 (2H, м), 2.27–2.36 (2H, м) и 2.52–2.61 (2H, м, 3CH ₂); 4.13 (2H, д, $J = 14.7$) и 4.45 (2H, д, $J = 14.7$, 2CH ₂); 5.23 (1H, д, $J = 7.9$, CH); 5.35 (1H, д, $J = 7.9$, CH); 7.78 (2H, с, 2NH); 12.05 (1H, уш. с, CO ₂ H)
7a	1.06 (6H, т, $J = 7.4$, 2CH ₃); 1.50 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.08 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.49–2.62 (4H, м, 2CH ₂ CH ₃); 4.11 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.55 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂)
7c	1.41 (4H, уш. с, 2CH ₂); 1.73–1.82 (4H, м) и 1.85–1.96 (4H, м, 4CH ₂); 2.41 (2H, т, $J = 6.5$, CH ₂); 3.28–3.46 (4H, м, 2CH ₂); 4.15 (4H, д, $J = 14.0$) и 4.45 (4H, д, $J = 14.0$, 4CH ₂); 6.04 (2H, с, 2OH)
7d	1.46 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.08 (4H, уш. с, 2CH ₂); 3.34 (4H, с, 2CH ₂); 4.31 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.58 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 12.19 (2H, уш. с, CO ₂ H)
7e	1.48 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.09 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.32–2.39 (4H, м) и 2.80–2.87 (4H, м, 4CH ₂); 4.26 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.36 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 12.14 (2H, уш. с, CO ₂ H)
7f	1.47 (4H, уш. с, 2CH ₂); 1.58–1.65 (4H, м, 2CH ₂); 2.08–2.20 (8H, м, 4CH ₂); 2.49–2.54 (4H, м, 2CH ₂); 4.16 (4H, д, $J = 13.4$) и 4.48 (4H, д, $J = 13.4$, 4CH ₂); 12.03 (2H, уш. с, 2CO ₂ H)
8c	1.42 (4H, уш. с, 2CH ₂); 1.57–1.78 (2H, м) и 1.80–2.04 (2H, м, 2CH ₂); 2.42 (2H, т, $J = 7.5$, CH ₂); 3.38 (2H, м, CH ₂); 4.09 (2H, д, $J = 15.0$) и 4.40 (2H, д, $J = 15.0$, CH ₂); 6.05 (1H, уш. с, OH); 7.76 (2H, с, 2NH)
8d	1.46 (4H, уш. с, 2CH ₂); 2.08 (4H, уш. с, 2CH ₂); 3.34 (2H, с, CH ₂); 4.31 (2H, д, $J = 13.4$) и 4.58 (2H, д, $J = 13.4$, 2CH ₂); 6.11 (2H, с, 2NH); 12.09 (1H, уш. с, CO ₂ H)

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **4a,c,e,f**, **7a,d–f** и **8a**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.
4a	12.7 (CH ₃); 44.3 (CH ₂); 59.0 (2CH ₂); 64.3 (CH ₂); 159.2 (CO ₂ H)
4c	52.8 и 59.0 (CH ₂); 59.9 (CH); 64.3 (CH ₂); 159.3 (CO)
4e	32.9 и 46.2 (CH ₂); 59.4 (CH); 64.4 (CH ₂); 159.4 (CO); 173.1 (2CO ₂ H).
4f	22.3, 31.1 и 49.1 (CH ₂); 59.3 (CH); 64.3 (CH ₂); 159.3 (CO); 173.3 (CO ₂ H)
7a	12.6 (CH ₃); 14.6; 23.6; 44.4 и 57.1 (C); 72.9 (CH ₂); 159.2 (CO)
7d	14.6, 23.5 и 51.9 (CH ₂); 57.5 (C); 72.7 (CH ₂); 159.2 (CO); 171.0 (CO ₂ H)
7e	14.6, 23.5, 32.8 и 46.3 (CH ₂); 57.4 (C); 73.0 (CH ₂); 159.3 (CO); 173.1 (CO ₂ H)
7f	14.6, 22.3, 23.7, 31.1 и 49.3 (CH ₂); 57.5 (C); 73.0 (CH ₂); 159.4 (CO); 174.4 (CO ₂ H)
8a	14.6, 23.5 и 51.9 (CH ₂); 57.5 (C); 72.7 (CH ₂); 159.2 (CO); 171.0 (CO ₂ H)

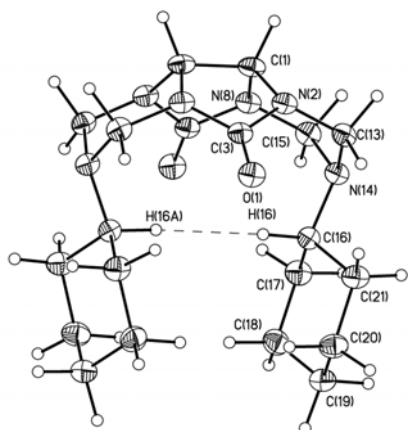
Структурные исследования полученных продуктов **4b,c**, **7a,e** и **8c,d** показали, что геометрические параметры гетероциклов в кристаллах попадают в диапазон значений, характерных для данных классов соединений (табл. 5). В исследованных соединениях 5-членные имидазолидиновые циклы характеризуются конформацией "конверт" с выходом атома углерода карбонильной группы на ~ 0.2 Å, а насыщенные 6-членные гетероциклы – конформацией "кресло" (рисунок). Анализ супрамолекулярной организации показал, что в трёх соединениях, в которых присутствуют атомы водорода при гетероатомах, а именно в соединениях **4c** и **8c,d**, молекулы объединяются водородными связями средней прочности в гофрированные слои, и только в случае моногидрата **7e** наблюдаются цепи, которые связываются сольватной молекулой воды в двоянные слои.

Интересной и во многом неожиданной особенностью изученных структур является наличие в кристаллах соединений **4b,c**, и **7a,e** укороченного внутримолекулярного контакта $H \cdots H$ между атомами водорода метиленовых групп, связанных с атомами азота 6-членного цикла. Данный контакт $H \cdots H$ с учётом нормализации длин связей C–H на идеальные нейтронографические расстояния варьируется от 1.98 до 2.20 Å, т. е. в среднем оказывается существенно короче суммы вандерваальсовых радиусов для атомов водорода.

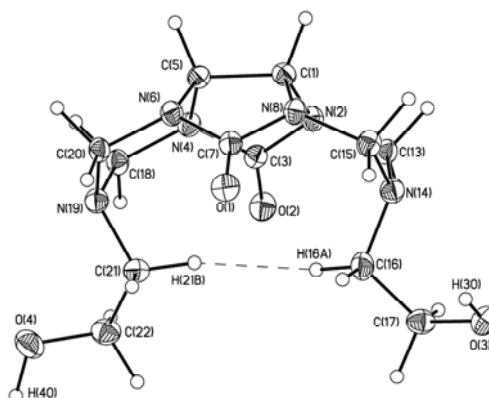
Необходимо отметить, что в случае соединения **7a**, в кристалле которого присутствуют четыре кристаллографически независимые молекулы, преимущественно различающиеся конформацией групп N–Et, указанные взаимодействия $H \cdots H$ (1.95–2.08 Å) сохраняются во всех молекулах. При этом данный контакт всегда наблюдается для атомов водорода, расположенных антиперипланарно по отношению к неподелённой электронной паре (n) атомов азота триазинового цикла (например N(14) и N(19) в молекуле **7a**). Подобное расположение атома водорода может указывать и, по-видимому, указывает на наличие аномерного взаимодействия $n(N) \rightarrow \sigma(C-H)$. Действительно, как можно видеть по представленному общему виду молекул **8c,d**, антиперипланарное расположение атома водорода соответствующей метиленовой группы сохраняется и в менее стерически перегруженных структурах, в которых значение соответствующих псевдоторсионных углов $n-N-C-H$ составляет 160–167°. Таким образом, наличие указанного контакта $H \cdots H$, обусловленного аномерным эффектом, однозначно указывает на существенную значимость последнего в стабилизации конформации заместителя при атоме азота триазинового гетероцикла.

К настоящему моменту для соединения **7f** получены результаты фармакологических испытаний, проведённых в Институте технической химии УрО РАН (Пермь). Выявлено дозозависимое действие пентацикла **7f** на центральную нервную систему мышей. В дозе 100 мг/кг он оказывает нормализующее действие на поведенческие характеристики животных, перенёсших острую гипоксию, и не влияет на поведение интактных животных. Влияние на интактных животных проявляется в более высоких дозах (250, 500 мг/кг) и заключается в седативном и анксиолитическом действии, сочетающемся с ноотропным [18].

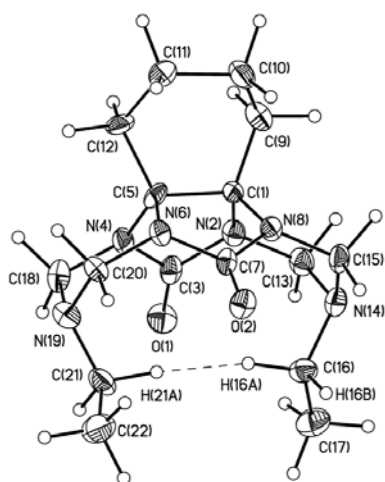
Таким образом, в результате исследования взаимодействия гидроксиметильных производных гликольурилов с алкиламинами, этаноламином и ахиральными аминокислотами разработан метод получения тетрациклов – новых производных гексагидро-1*H*,5*H*-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гексаазазациклопента-[*def*]флюорен-4,8-диона, 4,8-диоксотетрагидро-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гексаазазацикло-



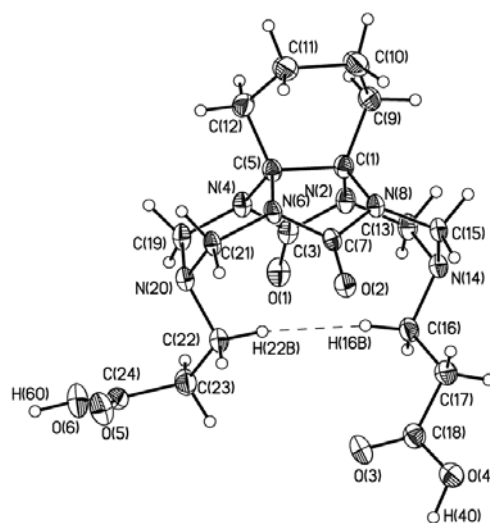
4b



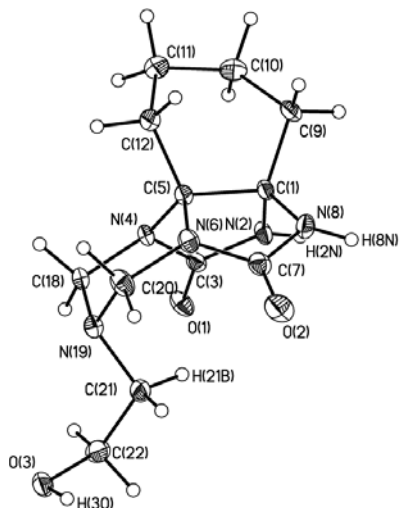
4c



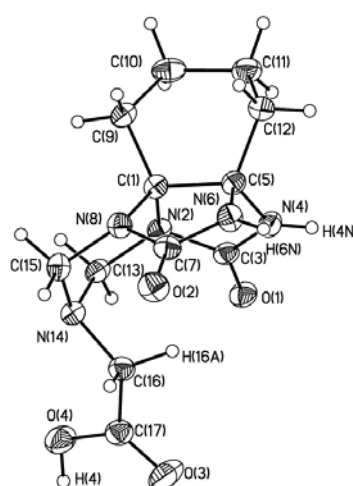
7a



7e



8c



8d

Молекулярная структура соединений **4b,c**, **7a,e** и **8c,d** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Сольватная молекула воды в кристалле соединения **7e** не показана, а для соединения **7a** приведена только одна из четырёх независимых молекул

пента[*def*]флуорен-2,6-диил)диэтановой (дипропановой, дибутановой) кислот, пентациклических конденсированных систем – производных 1*H*,5*H*-8*b*,8*c*-бутано-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гесаазациклопента[*def*]флюорен-4,8-диона, (8*b*,8*c*-бутано-6-карбоксиметил-4,8-диоксотетрагидро-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гексаазациклопента[*def*]флюорен-2,6-диил)диэтановой (дипропановой, дибутановой) кислот, а также получены ахиральные трициклические производные – (1,4-диоксогексагидро-5*H*-2,3,4*a*,6,7*a*-пентаазациклопента[*cd*]инден-6(7*H*)-ил)этановой (пропановой, бутановой) кислот, что позволило расширить границы применения реакции конденсации *N*-(гидроксиметил)производных гликольурилов с использованием новых реагентов. Методом РСА показано, что наличие внутримолекулярного контакта Н··Н для атомов водорода, расположенных антиперипланарно по отношению к неподелённой электронной паре атомов азота триазинового цикла, обусловлено аномерным эффектом с участием этой электронной пары и σ -связи С–Н, однозначно указывающим на существенную значимость внутримолекулярного контакта в стабилизации конформации заместителя при атоме азота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений **1b**, **4a–g**, **7a,c–d** зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-250 (250 МГц) в ДМСО- d_6 . Спектры ЯМР ^1H соединений **5d–f**, **8a,c–f** и спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта ТМС. Элементный анализ проведён на CHN-анализаторе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Gallenkamp фирмы Sanyo.

2,4,6,8-Тetra(гидроксиметил)гликольурил (**1a**) получен по методике [14]. Гликольурил **2a** синтезирован конденсацией мочевины с глиоксалем по методике [19]. Синтез 1,5-бутаногликольурила (**2b**) осуществлён из мочевины и циклогексан-1,2-диона по методике [17].

7,9,10,12-Тетракис(гидроксиметил)-7,9,10,12-тетраазатрицикло[4.3.3.0^{1,6}]октан-8,11-дион (1b). К суспензии 9.80 г (0.05 моль) 1,5-бутаногликольурила (**2b**) в 30% формалине (0.2 моль формальдегида) добавляют K_2CO_3 до pH 8 и выдерживают при 90 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривают на роторном испарителе до маслянистого остатка, который затирают смесью метанол–ацетон–эфир, 3:3:2, охлаждают при температуре 18 °С в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном.

Синтез тетра- и пентациклических производных гликольурилов 4a,c–g, 7a,c–f и 8a,c–f (общая методика). Раствор 0.05 моль гидроксиметильных производных гликольурила **1a** или **1b** и 0.1 моль этиламина **3a**, этаноламина **3c** или заранее приготовленной калиевой соли соответствующей аминокислоты* **3d–f** или дипептида* **3g** в 6 мл воды выдерживают в течение 2 ч при 90 °С, охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0.1 моль конц. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из H_2O . При взаимодействии гликольурила **1b** с аминокислотой **3f** после выделения первого осадка соединения **7f** из фильтрата после выдерживания его в течение 1 недели при комнатной температуре выпадает тетрацикл **8f**, который отфильтровывают и кристаллизуют из H_2O .

Соединение 8a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.04 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.47 (4H, уш. с, 2CH₂) и 2.03 (4H, уш. с, 2CH₂); 2.48–2.58 (2H, м, CH₂); 4.10 (2H, д, *J* = 13.4) и 4.55 (2H, д, *J* = 13.4, 2CH₂); 7.76 (2H, с, 2NH).

Соединение 8e. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (4H, уш. с, 2CH₂); 1.85 (4H, уш. с, 2CH₂); 2.26–2.39 (2H, м) и 2.75–2.88 (2H, м, 2CH₂); 4.23 (2H, д, *J* = 13.0) и 4.31 (2H, д, *J* = 13.0, 2CH₂); 7.77 (2H, с, 2NH); 12.00 (1H, уш. с, CO₂H).

* Калиевые соли готовятся добавлением 0.1 моль КОН к раствору соответствующей кислоты или дипептида в 6 мл воды.

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения для соединений 4b,с, 7a,е и 8c,d

Параметр	4b	4c	7a	7e	8c	8d
Брутто-формула	C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₂	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₄	C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₂	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ O ₇	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₃	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₄
Молекулярная масса	388.52	312.34	334.43	440.46	281.32	295.31
<i>T</i> , К	110	100	100	173	100	110
Кристаллическая система	Моноклинная	Ромбическая	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C2/c</i>	<i>P2₁2₁2</i>	<i>Pn</i>	<i>P1</i>	<i>P2₁</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>Z</i>	4	4	8	2	2	4
<i>a</i> , Å	15.3009(19)	12.4211(15)	7.6593(9)	10.461(2)	7.141(1)	7.337(1)
<i>b</i> , Å	16.271(2)	16.830(2)	41.065(5)	10.591(2)	8.207(2)	10.519(2)
<i>c</i> , Å	7.7642(10)	6.3761(9)	10.6565(12)	11.368(2)	11.278(2)	16.165(3)
α , град.	90.00	90.00	90.00	78.28(3)	90.00	90.00
β , град.	96.399(3)	90.00	96.313(2)	65.78(3)	105.55(3)	93.051(5)
γ , град.	90.00	90.00	90.00	60.40(3)	90.00	90.00
<i>V</i> , Å ³	1920.9(4)	1332.9(3)	3331.5(7)	998.8(3)	636.8(2)	1245.8(4)
<i>d</i> _{выч.} , г·см ⁻³	1.343	1.557	1.334	1.465	1.467	1.575
μ , см ⁻¹	0.9	1.19	0.92	1.14	1.08	1.21
<i>F</i> (000)	840	664	1440	468	300	624
$2\theta_{\max}$, °	58	60	54	52	58	56
Число измеренных отражений	5591	13319	32188	3874	6870	7988
Число независимых отражений	2515	3813	7274	3648	1805	2971
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	1929	3258	5822	3345	1577	1885
Количество уточняемых параметров	191	208	873	392	193	258
<i>R</i> ₁	0.0491	0.0492	0.0807	0.0360	0.0354	0.0492
<i>wR</i> ₂	0.1229	0.1139	0.2194	0.1023	0.0882	0.1158
GOF	1.088	1.024	1.081	0.986	1.050	0.973
Остаточная электронная плотность, е·Å ⁻³ (<i>d</i> _{min} / <i>d</i> _{max})	0.340/−0.237	0.355/−0.250	0.483/−0.311	0.337/−0.213	0.260/−0.219	0.311/−0.240

Соединение 8f. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (4H, уш. с, 2CH_2); 1.63–1.82 (2H, м, CH_2); 2.08–2.22 (6H, м, 3CH_2); 2.47–2.60 (2H, м, CH_2); 4.13 (2H, д, $J = 13.4$) и 4.50 (2H, д, $J = 13.4$, 2CH_2); 7.71 (2H, с, 2NH); 12.03 (1H, уш. с, CO_2H).

2,6-Ди(циклогексил)гексагидро-1H,5H-2,3a,4a,6,7a,8a-гексаазациклопента[def]-флюорен-4,8-дион (4b). Раствор 0.05 моль гликольурилы **1a** и 0.1 моль гексиламина **3b** в 6 мл метанола выдерживают в течение 0.5 ч при 90 °С, охлаждают до комнатной температуры и выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из метанола.

Синтез трициклических гликольурилов 5d–f (общая методика). К суспензии 0.01 моль гликольурилы **2a** в 30% формалине (0.02 моль формальдегида) добавляют K_2CO_3 до pH 8 и выдерживают при 90 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривают на роторном испарителе до 1/2 объема и к образовавшемуся дигидроксиметилгликольурилу **6a** (без выделения) добавляют 0.01 моль заранее приготовленной калиевой соли соответствующей аминокислоты в 7 мл воды. Выдерживают в течение 2 ч при 90 °С, охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0.01 моль конц. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из воды.

Рентгенодифракционные исследования соединений 4b, c, 7a, 8c, d проведены на дифрактометре APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование), а соединения **7e** на дифрактометре Syntex P2 $_1$ /Pc (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Атом водорода групп NH, OH, COOH локализован из разностных фурье-синтезов электронной плотности. Положения атомов водорода метильных и метиленовых групп рассчитаны геометрически. Все атомы водорода уточнены в изотопном приближении по модели "наездник". Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [20]. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения для соединений **4b, c, 7a, e** и **8c, d** приведены в табл. 5. Координаты атомов и полные структурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1023650–1023655 соответственно).

Работа выполнена при поддержке Программы ОХНМ РАН (ОХ-9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. N. Kravchenko, G. A. Gazieva, N. G. Kolotyorkina, N. N. Makhova, *Russ. Chem. Bull.*, **57**, 1760 (2008). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 1726 (2008).]
2. G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko, N. S. Trunova, N. N. Makhova, *Russ. Chem. Bull.*, **56**, 2272 (2007). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 2195 (2007).]
3. G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko, K. Yu. Chegaev, Yu. A. Strelenko, O. V. Lebedev, *Mendeleev Commun.*, **10**, 28 (2000).
4. G. A. Gazieva, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, *Russ. Chem. Rev.*, **69**, 221 (2000). [*Успехи химии*, **69**, 239 (2000).]
5. A. Aumueller, P. Neumann, H. Trauth, DE Pat. Appl. 3643889; *Chem. Abstr.*, **110**, 96537 (1989).
6. A. Aumueller, P. Neumann, H. Trauth, DE Pat. Appl. 3643892; *Chem. Abstr.*, **109**, 232138 (1988).
7. D. Savostianoff, FR Pat. Appl. 2291203; *Chem. Abstr.*, **86**, 121377 (1977).
8. I. E. Chikunov, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **17**, 321 (2007).
9. C. A. Burnett, J. Lagona, A. Wu, J. A. Shaw, D. Coady, J. C. Fettinger, A. I. Day, L. Isaacs, *Tetrahedron*, **59**, 1961 (2003).
10. W. Śliwa, G. Matusiak, J. Peszke, *Heterocycles*, **63**, 419 (2004).
11. S. Karcher, A. Kornmuller, M. Jekel, *Water Sci. Technol.*, **40**, 425 (1999).
12. F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1488 (2002).

13. O. A. Geras'ko, D. G. Samsonenko, V. P. Fedin, *Russ. Chem. Rev.*, **71**, 741 (2002). [*Успехи химии*, **71**, 840 (2002).]
14. A. N. Kravchenko, A. S. Sigachev, G. A. Gazieva, E. Yu. Maksareva, N. S. Trunova, K. A. Chegaev, K. A. Lyssenko, D. V. Lyubetsky, M. I. Struchkova, M. M. Il'in, V. A. Davankov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova, V. A. Tartakovsky, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 365 (2006). [*Химия гетероцикл. соединений*, 411 (2006).]
15. O. Sevcik, J. Mastik, *10th World Congress on Pain*, International Association for the Study of Pain, San Diego, California, USA, 2002. <http://www.painstudy.ru/10wcp/anticonvulsants.htm>
16. D. Hartmann, M. Baird, A. Souter, *10th World Congress on Pain*, International Association for the Study of Pain, San Diego, California, USA, 2002. <http://www.painstudy.ru/10wcp/anticonvulsants.htm>
17. Д. Ф. Кутепов, А. А. Поташник, Д. Н. Хохлов, В. А. Тужилкина, *Журн. общ. химии*, **29**, 855 (1959).
18. Ю. Б. Вихарев, Л. В. Аникина, И. Е. Чикунов, А. С. Сигачев, А. Н. Кравченко, Ю. В. Шкляев, Н. Н. Махова, *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*, 12 (2006).
19. H. Petersen, *Synehesis*, 243 (1973).
20. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

Поступило 18.07.2014

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