

Одностадийный синтез 3-гидрокси- и 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов взаимодействием арилглиоксальгидратов с *N*-гидрокси- и *N*-алкоксимочевинами

Василий Г. Штамбург^{1*}, Виктор В. Штамбург¹, Андрей А. Анищенко², Роман И. Зубатюк³, Александр В. Мазепа⁴, Евгений А. Клоц⁵, Светлана В. Кравченко⁶, Ремир Г. Костяновский⁷

¹ Украинский государственный химико-технологический университет, пр. Гагарина, 8, Днепропетровск 49005, Украина; e-mail: stamburg@gmail.com

² Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара, ул. Научная, 25, Днепропетровск 49050, Украина; e-mail: koloxai@gmail.com

³ НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины, пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина; e-mail: zubatyuk@gmail.com

⁴ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, ул. Лютдорфская дорога, 86, г. Одесса 65060, Украина; e-mail: almazepa@rambler.ru

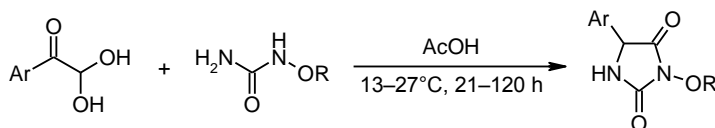
⁵ Кировоградский государственный педагогический университет им. В. Винниченко, ул. Шевченко, 1, Кировоград 25006, Украина; e-mail: klotspgf@rambler.ru

⁶ Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет, ул. Ворошилова, 25, Днепропетровск 49600, Украина; e-mail: svtaylor@ukr.net

⁷ Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, ул. Косыгина, 4, Москва 119991, Россия; e-mail: kost@chph.ras.ru

Поступило 6.04.2015

Принято 4.06.2015



Ar = Ph, 4-XC₆H₄ (X = Cl, Br, F, Me, OMe), 2-thienyl; R = H, Me, Et, Bu

Арилглиоксальгидраты взаимодействуют с *N*-алкоксимочевинами и *N*-гидроксимочевинной в уксусной кислоте с селективным образованием 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов и 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионов соответственно. Строение 3-метокси-5-фенилимидазолидин-2,4-диона, 5-фенил-3-этоксиимидазолидин-2,4-диона и 3-бутоксии-5-(4-хлорфенил)-имидазолидин-2,4-диона исследовано методом РСА.

Ключевые слова: 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионы, *N*-алкоксимочевины, 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионы, арилглиоксали, *N*-гидроксимочевина, РСА, циклизация.

Взаимодействие арилглиоксали с бинуклеофилами является широко известным путем получения азотсодержащих гетероциклов. Конденсация глиоксали с мочевины может, в зависимости от условий, приводить как к замещенным гидантоинам,^{1,2} так и к 2,4,6,8-тетразабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионам,³ с тиомочевинами образуются 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионы.⁴

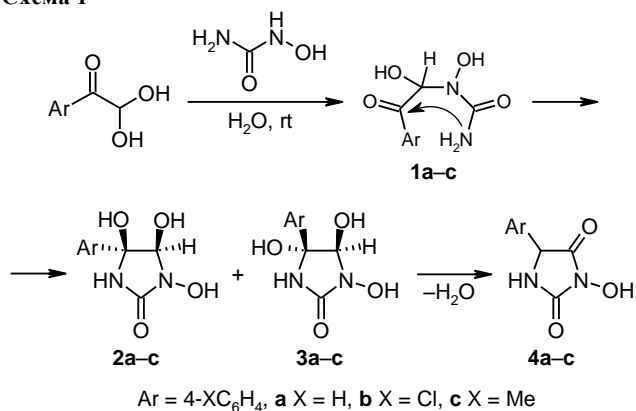
Цель данной работы – изучение возможности одностадийного селективного синтеза из арилглиоксали 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионов и 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов, а также исследование строения 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов.

Ранее нами было показано, что взаимодействие арилглиоксальгидратов с *N*-гидроксимочевинной в вод-

ной среде при комнатной температуре протекает через последовательное образование замещенных *N*-гидроксимочевин **1a–c**, циклизующихся в 5-арил-3,4,5-тригидроксиимидазолидин-2-оны **2, 3 a–c**, у которых отщепляется молекула воды с образованием 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионов (5-арил-3-гидрокси-гидантоинов) **4a–c** (схема 1).⁵

Однако при проведении реакции при 20–23 °С, в зависимости от природы арилглиоксали, в различных случаях может образовываться как смесь замещенных *N*-гидроксимочевин **1** и 5-арил-3-гидрокси-гидантоинов **4** (X = Me,⁵ OMe), т. е. продуктов первой и третьей стадий, либо смесь диастереомеров 5-арил-3,4,5-тригидроксиимидазолидин-2-онов, например соединений

Схема 1



2, **3** (X = Cl),⁵ либо их смесь с продуктами третьей стадии, 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионом **4** (X = H).

В последнем случае проведение реакции при слабом нагревании либо удаление воды из реакционной смеси отгонкой в вакууме при нагревании способствует полной конверсии диастереомеров 3,4,5-тригидрокси-5-фенилимидазолидин-2-она **2a** и **3a** в 3-гидрокси-5-фенилимидазолидин-2,4-дион **4a**.⁵

Доминирующим продуктом реакции (4-хлорфенил)глиоксальгидрата с *N*-гидроксимочевинной в водном растворе при 15–23 °C является диастереомер 3,4,5-тригидрокси-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2-она с *цис*-ориентацией гидроксигрупп при атомах углерода C-4,5 – соединение **2b**, строение которого установлено методом РСА.⁵ Соотношение диастереомеров **2b** и **3b**, определенное по соотношению интенсивностей дублетов протонов группы СНОН в спектре ЯМР ¹H, составляет 97:3. Количественная конверсия соединений **2b**, **3b** в 3-гидрокси-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дион (**4b**) происходит при кипячении их раствора в MeCN.

При взаимодействии арилглиокселей с *N*-алкоксимочевинами следует ожидать образования соответствующих 3-алкоксигидантоинов. И действительно, в реакции с *N*-фенил-*N'*-этоксимочевинной в CH₂Cl₂ при 20 °C безводный фенилглиоксаль образует 1,5-бис(фенил)-3-этоксимидазолидин-2,4-дион с умеренным выходом (46%).⁶ Таким образом, реакция арилглиокселей с *N*-гидрокси- и *N*-алкоксимочевинами могла бы стать общим способом получения 3-гидрокси- и 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов, который мог бы конкурировать с немногочисленными уже известными методами получения 3-гидрокси- и 3-алкоксигидантоинов и их производных.^{7–13} Проблема заключалась в устранении трудноотделимых продуктов первой и второй стадий.

Схема 3

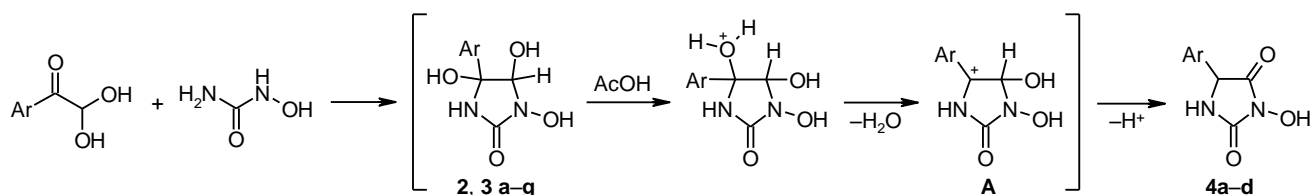
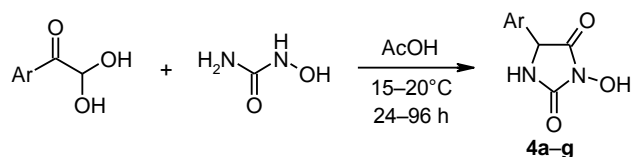


Схема 2

Таблица 1. Выходы моногидратов 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионов **4a–g**

Соединение	Ar	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
4a	Ph	18–19	24	76
4b	4-ClC ₆ H ₄	18–19	24	69
4c	4-MeC ₆ H ₄	19–20	24	63
4d	4-MeOC ₆ H ₄	19–20	96	95
4e	4-BrC ₆ H ₄	17–18	26	77
4f	4-FC ₆ H ₄	16–17	24	63
4g	2-Тиенил	15–16	24	40

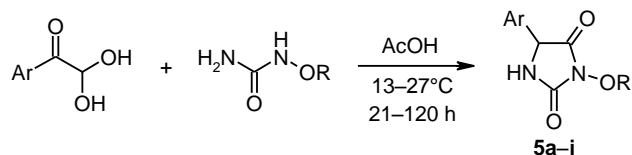
Найдено, что при проведении реакции *N*-гидроксимочевинной с арилглиоксальгидратами в уксусной кислоте при 15–20 °C единственными продуктами являются 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионы **4a–g**, продукты третьей стадии схемы 1 (схема 2, табл. 1). Продукты первой и второй стадий в реакционной смеси отсутствуют.

Обычно полная конверсия арилглиоксальгидрата наблюдается после суточного выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре. В случае (4-метоксифенил)глиоксальгидрата для этого требуется большее время (табл. 1), что, вероятно, обусловлено пассивацией β-карбонильной группы глиокселя *para*-метоксифенильным заместителем, затрудняющей протекание циклизации на второй стадии реакции (схема 1).

Вероятно, превращение промежуточно образующихся соединений **2**, **3 a–g** в 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионы **4a–g**, т. е. третья стадия (схема 1), облегчается кислотным катализом (AcOH) и, возможно, в кислой среде протекает через образование промежуточного "бензильного" катиона **A** с последующим 1,2-сдвигом атома водорода (схема 3).

При взаимодействии арилглиоксальгидратов с *N*-алкоксимочевинами в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение нескольких суток селективно образуются 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионы **5a–j** (схема 4, табл. 2), что, вероятно, происходит по механизму, приведенному на схемах 1 и 3.

Схема 4

Таблица 2. Выходы 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов **5a–j**

Соединение	Ar	R	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
5a	Ph	Me	14–15	74	69
5b	Ph	Et	17–18	118	99
5c	Ph	<i>n</i> -Bu	13–14	45	63
5d	4-ClC ₆ H ₄	Me	26–27	92	78
5e	4-ClC ₆ H ₄	Et	26–27	98	78
5f	4-ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	25–26	95	88
5g	4-FC ₆ H ₄	Me	26–27	21	78
5h	4-FC ₆ H ₄	Et	26–27	91	99
5i	4-BrC ₆ H ₄	Et	15–16	68	85
5j	2-Тиенил	Et	20–21	120	64

Строение 3-гидрокси- и 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов подтверждается данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии, а соединений **5a,b,f** – также рентгеноструктурным анализом (рис. 1, 3, табл. 3).

Соединения **5a,b,f** в целом имеют сходную структуру (рис. 1). Во всех трех структурах пятичленный цикл плоский, эндоциклические торсионные углы не превышают 4°. Алкильный заместитель при атоме O(2) ориентирован ортогонально плоскости пятичленного цикла (торсионный угол C(10)–O(2)–N(1)–C(2) –87.6(4)°, –83.2(2)° и –87.3(2)° для соединений **5a,b,f** соответственно). При этом бутильный заместитель в молекуле соединения **5f** разупорядочен по двум положениям А и В с относительной заселенностью 0.59(1):0.41(1) вследствие вращения вокруг связи O(2)–C(10), а его конформация для положений А и В несколько отличается. Соответствующие торсионные углы N(1)–O(2)–C(10)–C(11) (158.6(4)° и –166.1(5)° в положениях А и В) и C(10)–C(11)–C(12)–C(13) (–91.3(9)° и 85.3(17)°) отличаются знаками, при этом значения торсионного угла O(2)–C(10)–C(11)–C(12) практически одинаковы (–175.7(5)° и 178.7(7)°).

Интересно отметить, что конфигурация атома азота N(1) в 3-метокси-5-фенилимидазолидин-2,4-дионе (**5a**) плоская, а в соединениях **5b,f** – немного пирамидальная. Параметры пирамидальности Винклера–Дуница χ ,¹⁴ которые представляют собой углы между плоскостями, проведенными через атом азота и два связанных с ним атома, для соединений **5a,b,f** составляют 0.3(7)°, 17.7(3)° и 9.2(4)° соответственно. Таким образом, пирамидальность атома N(1) увеличивается в ряду заместителей Me→Bu→Et. Более высокую пирамидальность в случае этильного заместителя, по сравнению с бутильным, по

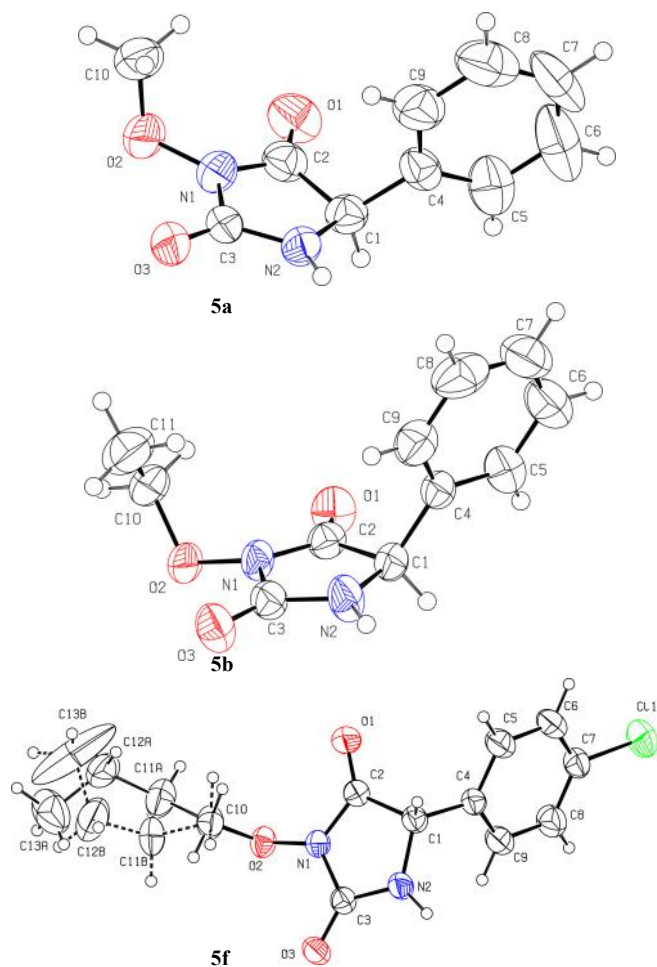


Рисунок 1. Молекулярное строение соединений **5a,b,f** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% (соединения **5a,b**) и 30% (соединение **5f**) вероятностью.

всей видимости, можно объяснить различиями в ориентации связи C(10)–C(11) относительно связи N(1)–O(2): *син*-клиная – в *N*-этоксигидантоине **5b** и *анти*-перипланарная – в *N*-бутоксигидантоине **5f** (значения соответствующих торсионных углов 65.1(3)° для соединения **5b** и 158.6(4)° и –166.1(5)° для двух разупорядоченных положений соединения **5f**). Связь между углом поворота вдоль связи O(2)–C(10) и степенью пирамидальности атома азота подтверждается квантово-химическими расчетами методом функционала плотности B97-D3/def2-SVP. Сканирование релаксированной поверхности потенциальной энергии при изменении торсионного угла N–O–C–C в молекуле 5-фенил-3-этоксимидазолидин-2,4-диона **5b** (рис. 2) показало, что максимальная степень пирамидальности атома азота соответствует *син*-клиной ориентации связи C–C относительно связи C–O, а минимальная – *син*- и *анти*-перипланарной. Вероятно, эту зависимость можно объяснить взаимодействием между неподеленной парой электронов атома азота и атомом водорода метильной группы, которое является аттрактивным именно при *син*-клиной ориентации. По рентгеноструктурным данным расстояние N···H в

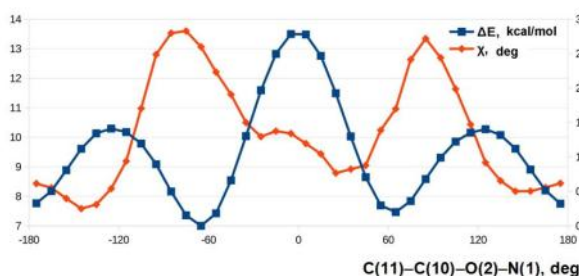


Рисунок 2. Зависимость степени пирамидальности атома N(1) (χ) и энергии (ΔE) молекулы 5-фенил-3-этоксимидазолидин-2,4-диона (**5b**) от значения торсионного угла C(11)–C(10)–O(2)–N(1), по данным метода B97-D3/def2-SVP.

5-фенил-3-этоксимидазолидин-2,4-дионе (**5b**) составляет 2.65 Å, что соответствует сумме ван-дер-ваальсовых радиусов атомов.¹⁵ Также на кривой зависимости энергии от значения торсионного угла наблюдаются два минимума в *син*-клинальной и *анти*-перипланарной областях, которые соответствуют наблюдаемым в кристалле конформациям молекул **5b,f**.

В кристалле молекулы 3-алкокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионов связаны между собой межмолекулярными водородными связями N(2)–H···O(3). При этом в 3-алкокси-5-фенилмидазолидин-2,4-дионах **5a,b** за счет водородных связей образованы цепочки вдоль винтовой оси 2_1 , а в 3-бутокси-5-(4-хлорфенил)мидазолидин-2,4-дионе (**5f**) молекулы связаны в centrosymmetric димеры (рис. 3).

У всех трех соединений амидная связь N(1)–C(2) намного короче связи N(1)–C(3). Это, вероятно, обусловлено большим сопряжением НЭП атома N(1) с

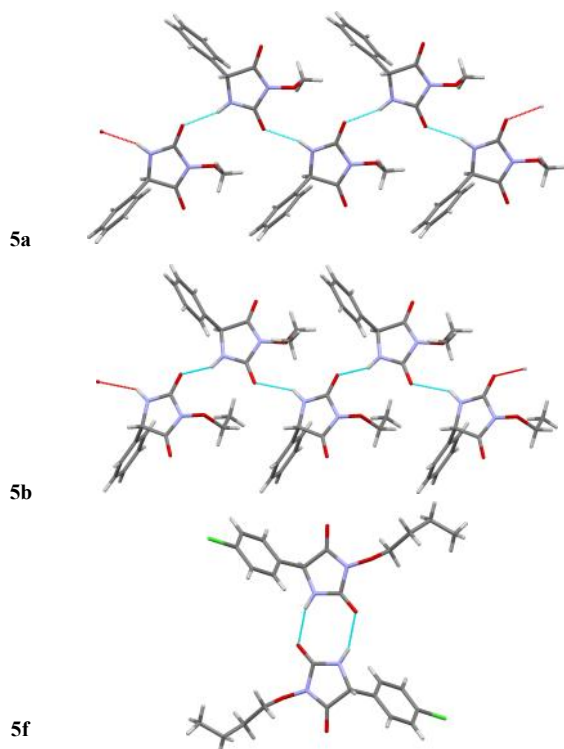


Рисунок 3. Водородные связи в кристаллической упаковке 3-алкокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионов **5a,b,f**.

Таблица 3. Характеристичные длины связей в 3-алкокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионах **5a,b,f**

Соединение	Длины связей, Å			
	N(1)–O(2)	N(2)–C(3)	N(1)–C(3)	N(1)–C(2)
5a	1.386(4)	1.330(4)	1.403(4)	1.354(5)
5b	1.379(2)	1.323(3)	1.412(2)	1.368(3)
5f	1.374(2)	1.341(2)	1.400(3)	1.362(3)

карбонильной связью C(2)=O(1), чем с карбонильной связью C(3)=O(3) (табл. 3). В спектрах ЯМР ^1H 3-алкокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионов **5a,b,f** сигналы протонов N(1)–H и C(1)–H являются синглетами, как и в случае других 3-алкоксигидантоинов и 3-гидрокси-гидантоинов. Это согласуется с наблюдаемой в кристалле планарной конфигурацией атома азота N(1).

Предлагаемый одностадийный способ получения 3-гидрокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионов и 3-алкокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионов взаимодействием арилглиокселей с *N*-гидроксимочевинной и *N*-алкоксимочевинами в уксусной кислоте при комнатной температуре представляется перспективным. Исследованы особенности строения 3-алкокси-5-арилмидазолидин-2,4-дионов, в частности установлены планарность пятичленного цикла и неравноценность амидных связей N–C в цикле.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXP-300 (300 и 75 МГц соответственно). Растворители: ДМСО- d_6 (соединения **1d**, **2b**, **3b**, **4a–g**, **5a,g**; спектры ЯМР ^1H соединений **5h–j**) и CDCl_3 (соединения **5b–e**; спектры ЯМР ^{13}C соединений **5h–j**), внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **2b**, **4e,g**, **5b,c** зарегистрированы в режиме АРТ. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре VG 70-70EQ в режиме бомбардировки ускоренными атомами (FAB). Элементный анализ на C, H, N проведен на анализаторе Carlo Erba. Температуры плавления определены в капилляре на сернокислотном приборе ПТОП.

N-Гидроксимочевина¹⁶ (хранение при -26°C), *N*-метоксимочевина,¹⁷ *N*-этоксимочевина¹⁸ и *N*-*n*-бутилоксимочевина¹⁸ получены по литературным методикам. 2-Тиенилглиоксальгидрат получен по литературной методике¹⁹ с последующей очисткой перегонкой в вакууме, превращением в гидрат и перекристаллизацией из PhH. Фенилглиоксальгидрат получен по литературной методике²⁰ с последующей очисткой перегонкой в вакууме и превращением в гидрат. Аналогично получены остальные арилглиоксальгидраты. Растворители очищены согласно стандартным методикам.

Получение *цис*- и *транс*-3,4,5-тригидрокси-5-(4-хлорфенил)мидазолидин-2-онов **2b, **3b**.** Раствор 90 мг (1.180 ммоль) *N*-гидроксимочевины в 20 мл H_2O перемешивают с 220 мг (1.180 ммоль) (4-хлорфенил)глиоксальгидрата при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 27 ч (наблюдается почти полное растворение осадка глиоксаль-

гидрата). Затем добавляют еще 80 мг (1.052 ммоль) *N*-гидроксимочевин и перемешивают 0.5 ч до выпадения осадка. Выпавший белый осадок выдерживают в течение 24 ч при 20 °С, затем отфильтровывают и сушат в вакууме (3 мм рт. ст.), таким образом получают 218 мг (66%) смеси диастереомеров **2b** и **3b** в соотношении 97:3 (по данным спектра ЯМР ¹H).

Водный фильтрат упаривают в вакууме (3 мм рт. ст.) при 20 °С до половины объема, выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакууме (3 мм рт. ст.), получают еще 38 мг (11%) смеси диастереомеров **2b**, **3b** в соотношении 97:3. Полученные диастереомеры **2b**, **3b** объединяют и перекристаллизовывают из смеси ТГФ–гексан, 1:1. Получают *цис*-диастереомер **2b**, идентифицированный по данным спектра ЯМР ¹H и масс-спектра.⁵

цис-Диастереомер 2b. Выход 167 мг (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. 104–106 °С (с разл.) (т. пл. 103–106 °С (ТГФ–гексан)).⁵ Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 82.1 (C(OH)Ar); 89.7 (C(OH)); 128.0, 128.1 (CH Ar); 132.8, 141.7 (C Ar); 159.6 (C=O).

транс-Диастереомер 3b. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.84 (1H, д, C(OH), *J* = 5.7); 6.41 (1H, д, *J* = 5.7, C(OH)); 6.60 (1H, с, 5-OH); 7.34–7.51 (4H, м, H Ar); 8.01 (1H, с, NH); 9.07 (1H, с, NOH).

При взаимодействии фенилглиоксальгидрата с *N*-гидроксимочевин в воде при 20 °С образуется трудноразделимая смесь диастереомеров **2a** и **3a** (4:1–9:1) и гидантоина **4a**, схожих по растворимости в воде. Соединения **2a** и **3a** легко селективно превращаются в гидантоин **4a** при незначительном нагревании.

Получение 5-арил-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дионов 4a–g (общая методика). Смесь 118 мг (1.546-ммоль) *N*-гидроксимочевин и 1.546 ммоль арилглиоксальгидрата с 10 мл AcOH перемешивают до полного растворения, полученный раствор выдерживают при 15–20 °С в течение 24–96 ч (табл. 1), растворитель упаривают в вакууме (3 мм рт. ст.) при 20 °С, остаток промывают 5 мл холодной воды (5 °С), сушат в вакууме (3 мм рт. ст.). Для дополнительной очистки соединения **4a–g** перекристаллизовывают из смеси ТГФ–гексан, 1:2.

3-Гидрокси-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (4a). Бесцветные кристаллы, т. пл. 170–172 °С (с разл.) после повторной перекристаллизации 175–176 °С (с разл.) (т. пл. 175–176 °С (с разл., ТГФ–гексан)).⁵ Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 57.7 (C-5); 126.9, 128.6, 128.8, 135.5 (C Ph); 154.4 (C=O); 167.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 193 [M+H]⁺ (100), 175 [M+H–H₂O]⁺ (10).

3-Гидрокси-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дион (4b). Бесцветные кристаллы, т. пл. 167–169 °С (с разл.) (т. пл. 132–134 °С (с разл.)).⁵ Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 57.0 (C-5); 128.7, 128.8, 133.2, 134.3 (C Ar); 154.4 (C=O); 167.5 (C=O).

Также гидрат 3-гидрокси-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-диона **4b** образуется со 100% выходом при двухчасовом кипячении раствора 3,4,5-тригидрокси-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2-она (**2b**) в MeCN с последующим удалением растворителя в вакууме (10 мм рт. ст.).

3-Гидрокси-5-(4-метилфенил)имидазолидин-2,4-дион (4c). Бесцветные кристаллы, т. пл. 141–143 °С (с разл.) (т. пл. 136–139 °С (с разл.)).⁵ Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.6 (CH₃); 57.4 (C-5); 126.8, 129.4, 132.4, 137.9 (C Ar); 154.5 (C=O); 167.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 207 [M+H]⁺ (49), 119 (100), 91 (36).

3-Гидрокси-5-(4-метоксифенил)имидазолидин-2,4-дион (4d). Розовато-белые кристаллы, т. пл. 158–159 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1715 (C=O), 1770 (C=O), 3260 (N–H), 3580 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.77 (3H, с, OCH₃); 5.17 (1H, с, 5-CH); 6.99 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.25 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.69 (1H, с, NH); 10.59 (1H, с, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 55.2 (OCH₃); 57.2 (C-5); 114.2, 127.3, 128.1 (C Ar); 154.4 (C=O); 159.4 (C-4 Ar); 168.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 223 [M+H]⁺ (100), 205 [M+H–H₂O]⁺ (34). Найдено, %: C 49.74; H 5.28; N 11.57. C₁₀H₁₀N₂O₄·H₂O. Вычислено, %: C 50.00; H 5.04; N 11.66.

Синтез соединения 4d в нейтральной водной среде. К теплому (45 °С) раствору 911 мг (5.00 ммоль) (4-метоксифенил)глиоксальгидрата в 50 мл H₂O добавляют раствор 380 мг (5.00 ммоль) *N*-гидроксимочевин в 7 мл H₂O, реакцию смесь перемешивают при 27–30 °С в течение 2 ч, затем выдерживают без перемешивания в течение 40 ч при 27–30 °С, отфильтровывают выпавший осадок *N*-гидрокси-*N*-[гидрокси(4-метоксибензоил)]метилмочевин (**1d**). Оставшийся водный фильтрат выдерживают еще в течение 24 ч при 27–30 °С, затем охлаждают до 0 °С и выдерживают в течение 5 сут. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат в вакууме. Получают 211 мг (18%) гидрата 3-гидрокси-5-(4-метоксифенил)имидазолидин-2,4-диона (**4d**), идентифицированного по спектру ЯМР ¹H и масс-спектру.

Соединение 1d. Выход 489 мг (41%), белые кристаллы, т. пл. 145–147 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=O), 1680 (C=O), 3295 (NH₂), 3346 (OH), 3450 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.85 (3H, с, OCH₃); 5.88 (1H, д, *J* = 8.4, C(OH)); 6.53 (1H, д, *J* = 8.4, C(OH)); 6.54 (2H, уш. с, NH₂); 7.06 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.99 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 9.24 (1H, с, NOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 241 [M+H]⁺ (50), 223 (18), 180 (76), 176 (46), 165 (57), 120 (48), 107 (31), 105 (44), 89 (86), 77 (100). Найдено, %: C 49.85; H 5.16; N 11.49. C₁₀H₁₂N₂O₅. Вычислено, %: C 50.00; H 5.04; N 11.66.

5-(4-Бромфенил)-3-гидроксиимидазолидин-2,4-дион (4e). Бесцветные кристаллы, т. пл. 175–177 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.28 (1H, с, 5-CH); 7.32 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.64 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.78 (1H, с, NH); 10.70 (1H, уш. с, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 56.9 (C-5); 121.6 (C Ar); 128.8 (CH Ar); 131.5 (CH Ar); 134.7 (C Ar); 154.1 (C=O); 167.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 273 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (100), 271 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (92). Найдено, %: C 37.14; H 3.45; N 9.55. C₉H₇BrN₂O₃·H₂O. Вычислено, %: C 37.39; H 3.14; N 9.69.

3-Гидрокси-5-(4-фторфенил)имидазолидин-2,4-дион (4f). Бесцветные кристаллы, т. пл. 198–199 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.27 (1H, с, 5-CH); 7.26 (2H, д, *J* = 8.4, *J* = 10.3, H Ar); 7.34 (2H, д, *J* = 8.4, *J* = 5.8, H Ar); 8.74 (1H, с, NH); 10.60 (1H, уш. с, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 56.9 (C-5); 115.6 (д,

$J_{CF} = 21.8$, C-3,5 Ar); 128.9 (д, $J_{CF} = 9.0$, C-2,6 Ar); 131.6 (C-1 Ar); 154.3 (C=O); 162.2 (д, $J_{CF} = 250.5$, C-4 Ar); 167.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 211 $[M+H]^+$ (100), 193 $[M+H-H_2O]^+$ (11). Найдено, %: C 47.41; H 4.07; N 12.13. $C_9H_7FN_2O_3 \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 47.37; H 3.98; N 12.28.

3-Гидрокси-5-(2-тиенил)имидазолидин-2,4-дион (4g). Желтоватые кристаллы, нестабильные при комнатной температуре, т. пл. 98–103 °С (при 176–178 °С разлагается с отщеплением воды) (т. пл. 107–108 °С (с разл.)).⁵ Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54.1 (C-5); 126.5, 126.6, 127.3 (C-3,4,5 тиофен); 138.0 (C-2 тиофен); 154.1 (C=O); 167.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 199 $[M+H]^+$ (100), 181 $[M+H-H_2O]^+$ (9). Найдено, %: C 38.70; H 3.95; N 12.73. $C_7H_6N_2O_3S \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 38.89; H 3.73; N 12.96.

Получение 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионов 5a–j (общая методика). Смесь 0.965 ммоль *N*-алкоксимочевина, 0.965 ммоль арилглиоксаль-гидрата и 10 мл AcOH перемешивают до полного растворения, полученный раствор выдерживают при 13–27 °С в течение 21–120 ч (табл. 2), затем в вакууме (3 мм рт. ст.) при 20 °С упаривают AcOH, остаток промывают 10 мл холодной воды (5 °С), сушат в вакууме (3 мм рт. ст.). Для дополнительной очистки полученные соединения перекристаллизовывают из CH_2Cl_2 (соединение **5g**), CCl_4 (соединения **5e, j**) или смеси CH_2Cl_2 –гексан, 1:2 (остальные соединения).

3-Метокси-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (5a). Бесцветные кристаллы, т. пл. 161–162 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.85 (3H, с, OCH₃); 5.25 (1H, с, 5-CH); 7.35–7.45 (5H, м, H Ph); 8.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 57.8 (C-5); 64.7 (OCH₃); 126.9, 128.6, 128.8, 134.8 (C Ph); 152.6 (C=O); 166.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 207 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 58.02; H 4.98; N 13.37. $C_{10}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: C 58.25; H 4.89; N 13.59.

5-Фенил-3-этоксимидазолидин-2,4-дион (5b). Бесцветные кристаллы, т. пл. 130–131 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (C=O), 1770 (C=O), 3320 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 4.19 (2H, д, $J = 1.8$, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 5.03 (1H, с, 5-CH); 6.54 (1H, уш. с, NH); 7.34–7.48 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3 (OCH₂CH₃); 58.7 (C-5); 73.7 (OCH₂CH₃); 126.4, 129.0, 129.1 (CH Ph); 133.3 (C-1 Ph); 154.2 (C=O); 166.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 221 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 60.14; H 5.02; N 12.43. $C_{11}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: C 59.99; H 5.49; N 12.72.

3-*n*-Бутоксид-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (5c). Бесцветные кристаллы, т. пл. 78–80 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 1775 (C=O), 3240 (N–H). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.2$, O(CH₂)₃Me); 1.44 (2H, секстет, $J = 7.2$, O(CH₂)₂CH₂Me); 1.68 (2H, кв, $J = 7.2$, OCH₂CH₂Et); 4.04–4.15 (2H, м, NOCH₂); 5.02 (1H, с, 5-CH); 7.03 (1H, с, NH); 7.34–7.44 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (O(CH₂)₃CH₃); 18.5 (O(CH₂)₂CH₂Me); 29.7 (OCH₂CH₂Et); 58.6 (C-5); 77.4 (OCH₂); 126.4, 129.1, 129.2 (CH Ph); 133.4 (C-1 Ph); 154.1 (C=O); 166.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 249 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 63.12; H 6.67; N 11.14. $C_{13}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C 62.89; H 6.50; N 11.28.

3-Метокси-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дион (5d). Бесцветные кристаллы, т. пл. 142–145 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.00 (3H, с, OCH₃); 5.06 (1H, с, 5-CH); 6.28 (1H, с, NH); 7.35 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.43 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 58.2 (C-5); 65.3 (OCH₃); 127.8, 129.4, 131.6, 135.6 (C Ar); 153.1 (C=O); 165.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 243 $[M(^{37}Cl)+H]^+$ (35), 241 $[M(^{35}Cl)+H]^+$ (100). Найдено, %: C 49.84; H 3.95; N 11.55. $C_{10}H_9ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 49.91; H 3.77; N 11.64.

5-(4-Хлорфенил)-3-этоксимидазолидин-2,4-дион (5e). Бесцветные кристаллы, т. пл. 115–118 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.5$, OCH₂CH₃); 4.19 (2H, д, $J = 1.2$, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 5.04 (1H, с, 5-CH); 6.66 (1H, с, NH); 7.32 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.40 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3 (OCH₂CH₃); 58.1 (C-5); 73.9 (OCH₂CH₃); 127.8, 129.4, 131.8, 135.8 (C Ar); 154.2 (C=O); 166.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 257 $[M(^{37}Cl)+H]^+$ (32), 255 $[M(^{35}Cl)+H]^+$ (100). Найдено, %: C 51.75; H 4.58; N 10.85. $C_{11}H_{11}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 51.88; H 4.35; N 11.00.

3-*n*-Бутоксид-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дион (5f). Бесцветные кристаллы, т. пл. 151–152 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, т, $J = 7.4$, O(CH₂)₃CH₃); 1.45 (2H, секстет, $J = 7.4$, O(CH₂)₂CH₂Me); 1.69 (2H, кв, $J = 7.4$, OCH₂CH₂Et); 4.12 (2H, т, д, $J = 7.4$, $J = 2.4$, NOCH₂); 5.03 (1H, с, 5-CH); 6.61 (1H, уш. с, NH); 7.32 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.40 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР 1H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, т, $J = 7.4$, O(CH₂)₃CH₃); 1.40 (2H, секстет, $J = 7.4$, O(CH₂)₂CH₂Me); 1.59 (2H, кв, $J = 7.2$, OCH₂CH₂Et); 4.03 (2H, т, д, $J = 7.4$, $J = 2.1$, NOCH₂); 5.29 (1H, с, 5-CH); 7.39 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.50 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.89 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (O(CH₂)₃CH₃); 18.7 (O(CH₂)₂CH₂Me); 29.8 (OCH₂CH₂Et); 58.1 (C-5); 78.0 (NOCH₂); 127.8, 129.4, 131.8, 135.4 (C Ar); 154.0 (C=O); 166.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 283 $[M(^{35}Cl)+H]^+$ (100). Масс-спектр (FAB, KI), m/z ($I_{отн.}$, %): 321 $[M(^{35}Cl)+K]^+$ (33), 283 $[M(^{35}Cl)+H]^+$ (41), 134 (100). Найдено, %: C 55.01; H 5.36; N 9.85. $C_{13}H_{15}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 55.23; H 5.35; N 9.91.

3-Метокси-5-(4-фторфенил)имидазолидин-2,4-дион (5g). Бесцветные кристаллы, т. пл. 163–164 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.88 (3H, с, OCH₃); 5.29 (1H, с, 5-CH); 7.28 (2H, т, $J = 8.7$, H Ar); 7.43 (2H, д, $J = 8.7$, $J = 5.7$, H Ar); 8.94 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 57.2 (C-5); 64.9 (OCH₃); 115.8 (д, $J_{CF} = 21.8$, C-3,5 Ar); 129.2 (д, $J_{CF} = 8.8$, C-2,6 Ar); 131.1 (C-1 Ar); 152.7 (C=O); 162.3 (д, $J_{CF} = 243.4$, C-4 Ar); 166.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 225 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 53.39; H 4.22; N 12.32. $C_{10}H_9FN_2O_3$. Вычислено, %: C 53.57; H 4.05; N 12.50.

5-(4-Фторфенил)-3-этоксимидазолидин-2,4-дион (5h). Бесцветные кристаллы, т. пл. 126–129 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 4.09 (2H, к, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 5.29 (1H, с, 5-CH); 7.26 (2H, т, $J = 8.7$, H Ar); 7.43 (2H, д, $J = 8.1$, $J = 5.7$, H Ar); 8.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (OCH₂CH₃); 58.1 (C-5); 73.8 (OCH₂CH₃); 116.2 (д, $J_{CF} = 21.8$, C-3,5 Ar); 128.3 (д, $J_{CF} = 8.5$, C-2,6 Ar); 129.0

(C-1 Ar); 153.8 (C=O); 163.1 (д, $J_{CF} = 247.1$, C-4 Ar); 166.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 239 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 55.25; H 4.82; N 11.63. $C_{11}H_{11}FN_2O_3$. Вычислено %: C 55.46; H 4.65; N 11.76.

5-(4-Бромфенил)-3-этоксимидазолидин-2,4-дион (5i). Бесцветные кристаллы, т. пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 4.08 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 5.29 (1H, с, 5-CH); 7.33 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 8.92 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (OCH_2CH_3); 58.2 (C-5); 73.9 (OCH_2CH_3); 123.5, 128.1, 132.2, 132.4 (C Ar); 154.1 (C=O); 166.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 301 $[M(^{81}Br)+H]^+$ (100), 299 $[M(^{79}Br)+H]^+$ (99), 255 $[M(^{81}Br)+H-EtOH]^+$ (14), 253 $[M(^{79}Br)+H-EtOH]^+$ (15). Найдено, %: C 44.02; H 3.98; N 9.16. $C_{11}H_{11}BrN_2O_3$. Вычислено %: C 44.17; H 3.71; N 9.37.

5-(2-Тиенил)-3-этоксимидазолидин-2,4-дион (5j). Желтоватые кристаллы, т. пл. 100–102 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.09 (3H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.58 (1H, с, 5-CH); 7.07 (1H, т, $J = 4.2$, H тиофен); 7.14 (1H, д, $J = 3.3$, H тиофен); 7.58 (1H, д, $J = 4.2$, H тиофен); 9.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2 (OCH_2CH_3); 55.0 (C-5); 73.7 (OCH_2CH_3); 126.5, 126.6, 127.4, 135.9 (C тиофен); 153.5 (C=O); 165.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 227 $[M+H]^+$ (100), 225 $[M-H]^+$ (68). Найдено, %: C 47.52; H 4.31; N 12.53. $C_9H_{10}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 47.78; H 4.46; N 12.38.

Рентгеноструктурное исследование соединений 5a,b,f. Кристаллы, пригодные для РСА, выращены из раствора в смеси CH_2Cl_2 –гексан. Исследованный кристалл соединения **5a** представляет собой немероздрический двойник, компоненты которого повернуты на 180° вдоль оси c^* , относительные вклады компонентов 0.6826(14):0.3174(14). Рентгеноструктурное исследование соединений **5a,b,f** проведено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Xcalibur 3 (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD детектор Sapphire-3, ω -сканирование). Структура расшифрована методом сопряженного пространства программой SHELXD²¹ (для соединения **5a** – по неперекрывающимся отражениям) и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов программой SHELXL²¹ (для соединения **5a** – по отражениям от двух компонентов двойника). Координаты атомов, геометрические параметры молекул и кристаллографические данные соединений **5a,b,f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1051542, CCDC 617197, CCDC 1051543 соответственно).

Квантово-химические расчеты молекулы соединения 5b выполнены методом B97-D3/def2-SVP.^{22–26} Сканирование поверхности потенциальной энергии проведено с помощью серии последовательных оптимизаций геометрических параметров при фиксированном значении торсионного угла N–O–C–C в диапазоне 0–360° с шагом 10°. Расчеты проведены с помощью программы ORCA 3.0.3.²⁷

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Украины (грант 0115U003159), Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (грант Ф-53.3/001) и РФФИ (грант 13-03-90460).

Список литературы

1. Aspelund, H. *Acta Acad. Abou., Ser. B.* **1962**, 23, 22.
2. Aspelund, H.; Waselius P. *Acta Acad. Abou., Ser. B.* **1967**, 27, 18.
3. Petersen, H. *Synthesis* **1973**, 243.
4. Nelyubina, Yu. V.; Gazieva, G. A.; Baranov, V. V.; Belyakov, P. A.; Chizhov, A. O.; Lyssenko, K. A.; Kravchenko, A. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, 58, 1353. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 1315.]
5. Shtamburg, V. G.; Anishchenko, A. A.; Shtamburg, V. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Mazepa, A. V.; Rakipov, I. M.; Kostyanovsky, R. G. *Mendeleev Commun.* **2008**, 18, 102.
6. Kostyanovsky, R. G.; Shtamburg, V. G.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Shtamburg, V. V.; Anishchenko, A. A.; Mazepa, A. V. *Mendeleev Commun.* **2010**, 20, 167.
7. Simet, L.; Reinsner, D. B.; Ludwig, B. J.; Duersch, F.; Berger, F. M. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 1067.
8. Hurd, C. D.; Prapas, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6053.
9. Call, L. *Monatsh. Chem.*, **1970**, 101, 228.
10. Teramoto, T.; Kurosaki, T.; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1523.
11. Jones, J. H.; Witty, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 858.
12. Tanaka, K.; Matsuo, K.; Nakanishi, A.; Kataoka, Y.; Takase, K.; Otsuki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2323.
13. Vystorop, I. V.; Lyssenko, K. A.; Kostyanovsky, R. G. *Mendeleev Commun.* **2003**, 13, 116.
14. Winkler, F. K.; Dunitz, J. D. *J. Mol. Biol.* **1971**, 59, 169.
15. Зефилов, Ю. В.; Зоркий, П. М. *Успехи химии* **1989**, 58, 713.
16. *Синтезы органических препаратов*, Казанский, Б. А., Ред.; Мир: Москва, 1964, сб. 12, с. 121.
17. Штамбург, В. Г.; Костяновский, Р. Г.; Цыганков, А. В.; Штамбург, В. В.; Шишкин, О. В.; Зубатюк, Р. И.; Мазепа, А. В.; Кравченко, С. В. *Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 62.
18. Shtamburg, V. G.; Klots, E. A.; Pleshkova, A. P.; Avramenko, V. I.; Ivonin, S. P.; Tsygankov, A. V.; Kostyanovsky, R. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 2251. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 2132.]
19. Kipnis, F.; Ormfelt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2734.
20. Riley, H. L.; Morley, J. F.; Friend, N. A. C. *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1875.
21. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
22. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787.
23. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 154104.
24. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 1456.
25. Schaufel, A.; Horn, H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571.
26. Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297.
27. Neese, F. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 73.