

УДК 542.91:547.495.2

¹Л.К. Салькеева, ¹А.К. Шибаяева*, ²А.А. Бакибаев, ¹Е.К. Тайшибекова,
¹Е.В. Минаева, ¹Л.А. Смакова, ¹Г.Т. Хасенова

¹Карагандинский государственный университет имени академика Е.А. Букетова, Казахстан, г. Караганда

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, г. Томск

*E-mail: ai_gerim86@mail.ru

Синтез некоторых полифункциональных производных гликолурила – удобных синтонов для препаративного получения новых азогетероциклов

В данной работе с целью получения новых азогетероциклов нами изучены реакции некоторых синтезированных производных гликолурила как представителя полифункционального органического соединения, приводящие к новым азотсодержащим гетероциклам, которые привлекательны, с одной стороны, в качестве удобных синтонов для дальнейшего препаративного превращения, а с другой сторон, являются потенциальными носителями практически ценных свойств.

Ключевые слова: гликолурил, гетероциклы, азогетероциклы, бициклические бисмочевины.

L.K. Salkeyeva, A.K. Shibayeva, A.A. Bakibaev, Y.K. Taishibekova, Y.V. Minaeva, L.A. Smakova, G.T. Hasenova

Synthesis of some multifunctional derivatives glycoluril which are convenient synthons for the preparative production of new azoheterocycles

The new azoheterocycles the reactions of some synthetic derivatives of glycoluril as a representative of a polyfunctional organic compound was studied. They are new nitrogen-containing heterocycles which are attractive as convenient synthons for further preparative conversion and on the other hand are potent carriers of practically valuable properties.

Keywords: glycoluril, heterocycles, azoheterocycles, bicyclic bis urea.

Л.К. Салькеева, А.К. Шибаяева, А.А. Бакибаев, Е.К. Тайшибекова, Е.В. Минаева, Л.А. Смакова, Г.Т. Хасенова

Жаңа азогетероциклдерді препаративті алу үшін ыңғайлы синтондардың – гликолурилдың кейбір полифункционалды туындыларының синтезі

Осы жұмыста жаңа азогетероциклдер алу мақсатымен жаңа азотқұрамды гетероциклдарға әкелетін, полифункционалды органикалық қосылыстың өкілі болатын, бір жағынан, одан әрі препаративті айналулар үшін ыңғайлы синтондар ретінде, ал басқа жағынан құнды қасиеттері потенциалды тасығыш болып табылатын гликолурилдың кейбір синтезделген туындыларының реакциялары зерттелді.

Түйін сөздер: гликолурил, гетероциклдер, азогетероциклдер, бициклді бисмочевиналар.

Введение

В настоящее время химия бициклических бисмочевин является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей современной химии гетероциклических соединений и охватывает множество направлений, основные аспекты которых отражены в ряде обзоров и многочисленных периодических публикациях отечественных и зарубежных специалистов [1-2].

Гликолурил (2,4,6,8–тетраазабицикло[3.3.0.]октан–3,7–дион) является чрезвычайно привлекательным бициклическим соединением для разнообразных реакций его функционализации с целью синтеза и исследования новых азогетероциклов. Химия гликолурилов находится лишь на старте своего развития и имеет множество перспектив [3].

Несмотря на столь высокую практическую значимость, проблема селективного синтеза би-

циклических бисмочевин и, в частности, гликолурилов недостаточно разработана. Существует большое количество методов, но ни один из них не позволяет получить продукты с достаточными выходами и без существенных временных затрат. Разработка методов селективного получения гликолурилов является, несомненно, актуальной задачей в данное время, что определяется нарастанием интереса к данной группе соединений исходя из широкого спектра их активности как в области фармакологии, так и в других областях [4–5].

Гликолурил и его производные находят применение в различных отраслях промышленности: их используют при очистке воды, как ингибитор горения, при изготовлении бумаги, в качестве промежуточного продукта для синтеза дезинфицирующих, отбеливающих, моющих средств, активаторов отбеливающих средств, взрывчатых веществ, антиоксидантов.

Важным является применение гликолурила в качестве удобрения (по своему действию гликолурил является более эффективным аналогом мочевины), медленно высвобождающего азот: азот в них находится в малорастворимой форме, поэтому этот вид удобрения характеризуется медленной отдачей азота растениям в течение длительного времени.

Большинство производных гликолурила проявляют биологическую активность, используются в качестве медикаментов. Это свойство является основополагающим фактором, вызывающим огромный интерес к исследованиям и к синтезу данной группы соединений.

Эксперимент

Состав и структура полученных азагетероциклов доказаны с привлечением данных элементного анализа, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР записывали на спектрометре «Bruker DRX-300» с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. в растворах DMSO-d₆ относительно внутреннего стандарта (ГМДС), (погрешность ± 0,1-0,2 м.д.).

ИК спектры синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре «ФСМ-1201» от 450 см⁻¹ до 4000 см⁻¹ при разрешении 2 см⁻¹ и 1 сканирование в таблетках KBr (погрешность измерений 0,2 см⁻¹).

Температура плавления определена на приборе «Voetius» (погрешность измерений ± 0,1°C).

Ход всех реакций и индивидуальность соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol UV-254» в системе бензол:этиловый спирт = 6:1. Пластинки детектировали парами йода и УФ лампой.

2,4,6,8–тетраазабицикло[3.3.0.]октан–3,7–дион (гликолурил) (I). В трехгорлую колбу вместимостью 1000 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником загружают 300 г (5 моль) мочевины, 300 г воды, перемешивают до растворения. При перемешивании добавляют 27 мл (0,5 моль) концентрированной серной кислоты (d=1,84) 290 г 40%-го водного раствора глиоксала (2 моль). Нагревают до кипения и кипятят 20 мин. Реакционную массу охлаждают до температуры, осадок отфильтровывают, промывают 300 мл воды, сушат. Получают 242 г белого кристаллического порошка, что составляет 85% гликолурила от теоретического по глиоксалу. Выход 48,4 (85%), T_{пл} 360°C, ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3330 (NH), 1690 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 5.45 (CH).

2, 4, 6, 8 – тетра метилол – 2, 4, 6, 8 – тетраазабицикло [3.3.0.]октан–3,7–дион (тетра–N–метилолгликолурил) (II). К суспензии 28,4 г (0,2 моль) гликолурила и 80 г 40 %-ного раствора формальдегида добавляют 20-%-ный раствор гидроксида натрия до установления показателя pH 9-10, затем реакционную смесь выдерживают при температуре 50°C и перемешивании в течение 2 ч. Из раствора выделяют тетра-N-гидроксиметилгликолурил. Выход 26,2 г (50%), T_{пл} 136,5°C, ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1718,31 (C=O), 3337.39 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 5.68 (N-CH), 4.8 (N-CH₂) 4.93 (HO-CH₂).

Тетра–N–алкилпроизводные гликолурила (III) и (IV). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружали 21,32 г (0,15 моль) гликолурила в 240,24 мл 13% NaOH добавляли по каплям 24,02 мл (0,3 моль) метил-сульфата при температуре 90-95°C. Реакционную смесь после стояния при 90-95°C в течение 15 мин подщелачивают 24,02 г NaOH затем по каплям добавляют 30,03 мл метил-сульфата при 90-95°C. Такое добавление NaOH и метил-сульфата повторяют

еще раз. Растворитель удаляют и остаток экстрагируют бензолом. Бензол выпаривали и твердый остаток кристаллизуется дважды из диоксана. Выход 6 г (20%), $t_{пл}$ 225-227°C, Спектры: 1H – ЯМР (δ , м.д. $CDCl_3$) 2.92 м.д.(s, 12H, – CH_3); 4.89 м.д. (s, 2H, – CH).

Тетра-N-фторметилгликолурил (V). В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружали 0,3 г (0,001 М) тетра-N-метилолгликолурила и метанола, интенсивно перемешивали до растворения. Затем медленно прикапывали 0,33 г (0,0015 М) $Et_3N \cdot 3HF$ и перемешивали под аргоном при температуре 50-60°C 4 – 6 ч. с выходом 58 %. ^{19}F – ЯМР (δ , м.д. $CDCl_3$) -169.16 (F- CH_2).

Тетра-N-метилнатрий гликолурил (VI). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружали 0,5 г (0,002 М) тетра-N-метилолгликолурила растворяли в метаноле и добавляли 0,3 г (0,008 М) NaOH растворенного тоже в метаноле и перемешивали при температуре 50-60°C 5-6 ч. Отгоняли растворитель, затем сушили под вакуумом. Выход 0,7 г (95%), $t_{пл} \geq 300^\circ C$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1717 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 3.333; 3.354 д.д. (-N- CH_2 -).

Тетра-N-метил-бис-имидазолий тетрагидролорид гликолурила (VII). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружали 1 г (0,005 М) тетраметилгликолурила растворяем в CH_2Cl_2 и прикапывали 2,5 г $SOCl_2$ при перемешивании выделяется CO_2 . Затем при температуре 50-60°C перемешивали 2 ч. Выход 0,8 г (67%), $T. пл.$ 235-237°C. 1H – ЯМР (δ , м.д. $CDCl_3$) 2.95 м.д.(s, 12H, – CH_3); 4.91 м.д. (s, 2H, – CH).

Результаты и обсуждение

Предметом данных исследований являются соединения ряда гликолурила, которые, как известно, имеют огромное значение для фармацевтического производства, биохимии, техники, сельского хозяйства, клинической и экспериментальной медицины. Некоторые производные гликолурила заняли важное место в качестве промежуточных продуктов для синтеза мощных средств, поверхностно-активных веществ. Также следует отметить фармакологическую значи-

мость соединений ряда гликолурила, которые, широко применяется в медицине в качестве психотропных, ноотропных веществ и транквилизаторов нового поколения.

Принимая во внимание многогранные полезные свойства бициклических мочевинов, были синтезированы некоторые соединения этого класса для исследования химических и других полезных свойств. Главным требованием для успешного синтеза бициклических бисмочевин является создание таких условий, при которых не происходил бы распад мочевины.

Реакцией глиоксаля с мочевиной в присутствии серной кислоты в качестве катализатора в водной среде получают простейший представитель класса бициклических бисмочевин октанового ряда – гликолурил (I) [6], который слабо растворим в воде, растворим в растворе аммиака, ДМСО, в растворе соляной кислоты, не растворим в спирте и в растворе уксусной кислоты.

Гликолурил, являясь по своей природе бициклической бисмочевинной, может вступать по аналогии с мочевиной в сходный процесс поликонденсации с формальдегидом, давая в последующем полимерные продукты. Но в отличие от мочевины – гликолурил полифункционален и представляет собой каркасное соединение, следовательно он будет давать полимеры с принципиально новыми свойствами, изучение которых может привести к созданию нового поколения полимеров.

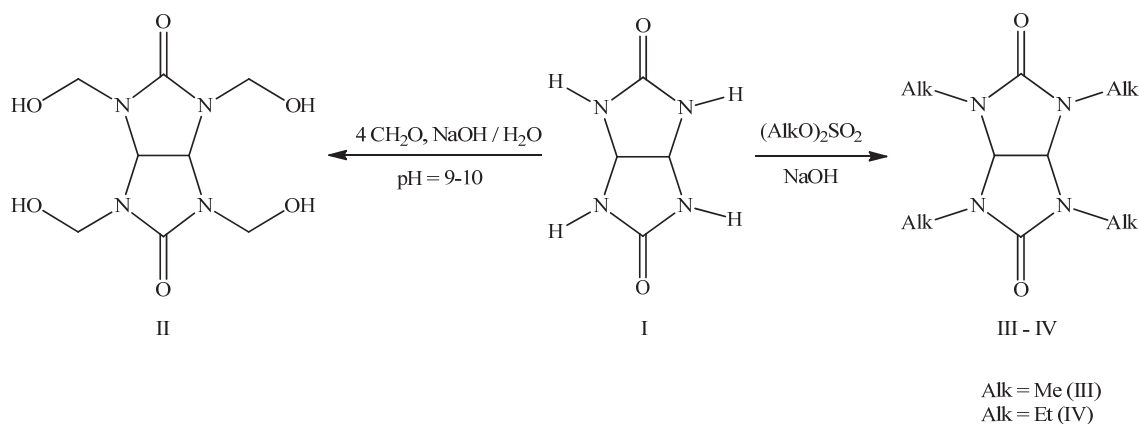
В настоящее время наименее изучены бициклические бисмочевины, которые в своей структуре содержат N-метилольные группы. N-метилолпроизводные бициклических бисмочевин, прежде всего привлекательны тем, что благодаря высокой их реакционной способности, они могут выступать с одной стороны синтонами для новых гетероциклических систем, а с другой стороны – превосходными мономерами для новых полимеров.

С целью расширения препаративных возможностей функционализации гликолурила (I), мы синтезировали ряд его тетра-N-производных (II–IV).

Тетра-N-метилолгликолурил (II) в щелочной среде достаточно легко с удовлетворительным выходом (~ 50%) получается из гликолурила (I) и формальдегида. Взаимодействие гликолурила (I) с диалкилсульфатами в щелочной среде приводит к образованию соот-

ветствующих тетра-N-алкилпроизводных III и IV с выходами 20%. Необходимо отметить, что оптимизация выше приведенных реакций с позиции выхода продуктов (II-IV) не являлось

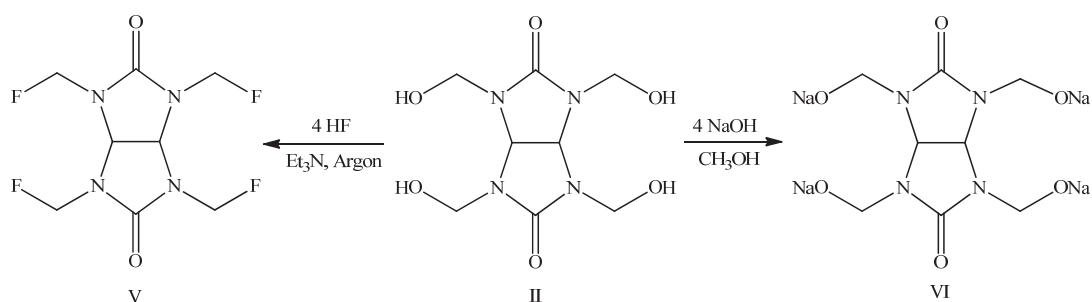
задачей данной работы. Физико-химические характеристики синтезированных соединений (II-IV) идентичны литературным значениям [7].



Тетраметилгликолурил находит применение как сшивающий агент при получении гликолурил-формальдегидных смол, а также в качестве бактерицидного средства.

Необходимо заметить, что тетраметилгликолурила является водорастворимым, но плохо растворим в большинстве органических растворителях.

В ходе дальнейших исследований, мы впервые установили, что взаимодействие тетра-N-метилгликолурила (II) с фтористым водородом в присутствии триэтиламина в инертной атмосфере приводит к образованию тетра-N-форметильного производного (V) с выходом 58 %.



Наличие атомов фтора в соединениях (V) убедительно доказывается данными ЯМР¹⁹F – спектров (131.32 м.д.). Примеры фторсодержащих гликолурилов в литературе не встречаются.

Кроме того, нами показано, что тетра-N-метилгликолурил (II) под действием NaOH в метаноле легко и количественным выходом превращается в соответствующий тетра-N-метилат натрия (VI).

В последние годы наблюдается устойчивая

тенденция увеличения исследований, отражающих синтез и изучение свойств гетероциклов с использованием в качестве синтона такого доступного соединения, как тетра-N-метилгликолурила (II).

На примере тетра-N-метилгликолурил (III) мы нашли, что реакция последнего с фосгеном в хлористом метиле дает ранее неизвестный тетра-N-метил-бис-имидазолий тетрагидрохлорид (VII).

Заключение

Таким образом, в данной работе, мы показали, что тетра-N-метилолгликолурил (II) и тетра-N-метилгликолурил (III) под действием

простых реагентов (NaOH, HF, COCl₂) приводят к образованию ранее неизвестных тетра-N-производных V–VII, которые в свою очередь таят в себе превосходный потенциал для дальнейших разнообразных функционализаций.

Литература

- 1 She N-F., Meng X-G., Gao M., Wu A-X., Isaacs L. Tetrameric molecular bowl assembled from glycoluril building blocks // *Chem. Commun.* – 2008. – № 27. – P. 3133–3135.
- 2 Isaacs L. Cucurbit[n]urils: from mechanism to structure and function // *Chem. Commun.* – 2009. – № 6. – P. 619–629.
- 3 Lucas D., Minami T., Iannuzzi G., Cao L., Wittenberg J. B., Anzenbacher P., Isaacs L. Templated Synthesis of Glycoluril Hexamer and Monofunctionalized Cucurbit[6]uril Derivatives // *Journal of the American Chemical Society.* – 2011. – Vol. 133, № 44. – P. 17966–17976.
- 4 Lagona J., Wagner B.D., Isaacs L. Molecular-Recognition Properties of a Water-Soluble Cucurbit[6]uril Analogue // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 3. – P. 1181–1190.
- 5 Lin J., Zhang Y., Zhang J., Xue S., Zhu Q., Tao Z. Synthesis of partially methyl substituted cucurbit[n]urils with 3a-methylglycoluril // *Journal of Molecular Structure.* – 2008. – Vol. 875. – P. 442–446.
- 6 Petersen H. Syntheses of Cyclic Ureas by α -Ureidoalkylation // *Synthesis.* – 1973. – Vol. 5. – P. 243–292.
- 7 Gonzalez-Diaz H., Cruz-Monteagudo M., D. Vina., Santana L., Uriarte E., E. De Clercq. QSAR for anti-RNA-virus activity, synthesis, and assay of anti-RSV carbonucleosides given a unified representation of spectral moments, quadratic, and topologic indices // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1651–1657.