

DOI: 10.6060/ivkkt.20196209.5924

УДК: 547.783, 547.312

ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛ И НЕКОТОРЫЕ ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ

А.А. Бакибаев, Н.Ф. Хоанг, В.С. Мальков, С.И. Горбин, С.Ю. Паньшина

Абдигали Абдиманопович Бакибаев, Виктор Сергеевич Мальков*, Сергей Игоревич Горбин
Лаборатория органического синтеза, Научное управление, Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск, Российская Федерация, 634050
E-mail: bakibaev@mail.ru, malkov.vics@gmail.com *, sergey_gorbin@mail.ru

Нгок Фьок Хоанг, Светлана Юрьевна Паньшина

Отделение химической инженерии, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр. Ленина, 30, Томск, Российская Федерация, 634050
E-mail: hoangngocphuoc1311@gmail.com, janim_svetatusik@mail.ru

Бициклические бисмочевины октанового ряда (известные также, как гликолурилы), благодаря своей полифункциональности, нашли применение во многих отраслях промышленности, а именно в качестве азотсодержащих удобрений пролонгированного действия, добавок к лакам и краскам, стабилизаторов полимеров, психотропных средств, промежуточных продуктов для синтеза таких супрамолекулярных соединений, как кукурбитурилы и бамбусурилы, и других практически ценных веществ. Среди производных гликолурила особое место занимает его N,N,N,N – тетраацетилпроизводное – тетраацетилгликолурил, которое выпускается в виде малотоннажной продукции и используется в качестве активатора перекисных соединений (например, перборатов) в составе синтетических моющих средств. Тетраацетилгликолурил, являясь родоначальником в ряду ацилпроизводных гликолурила, сегодня успешно конкурирует на соответствующем рынке с тетраацетилэтилендиамином. Имеющиеся литературные сведения по химии тетраацетилгликолурила носят отрывочный, несистемный характер и не позволяют получить полноценное представление о химических свойствах и областях применения такого доступного соединения. Поскольку, на наш взгляд, доступность и полифункциональность тетраацетилгликолурила делает его крайне привлекательным для реализации его синтетического потенциала, в данной работе представлены основные методы получения тетраацетилгликолурила, рассмотрены его специфические химические свойства и показаны области различного практического применения. Химические свойства тетраацетилгликолурила рассмотрены в реакциях гидролиза, взаимодействия с различными нуклеофильными реагентами, в процессах N- и O-ацилирования аминов и спиртов, и на основании этих данных отмечено, что тетраацетилгликолурил может быть успешно использован в качестве мягкого ацилирующего реагента для биогенных органических субстратов и выступать «строительным» блоком для создания новых супрамолекул.

Ключевые слова: гликолурил, тетраацетилгликолурил, ацилирование, гидролиз, нитрование, бисдезацетилирование

TETRAACETYLGLYCOLURIL AND ITS DERIVATIVES: SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATION

A.A. Bakibaev, N.P. Hoang, V.S. Malkov, S.I. Gorbin, S.Yu. Panshina

Abdigali A. Bakibaev, Victor S. Malkov *, Sergey I. Gorbin

Laboratory of Organic Synthesis of Scientific Management, National Research Tomsk State University, Lenin ave., 36, Tomsk, 634050, Russia

E-mail: bakibaev@mail.ru, malkov.vics@gmail.com *, sergey_gorbin@mail.ru

Ngoc Phuoc Hoang, Svetlana Yu. Panshina

Division for Chemical Engineering, National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin ave., 36, Tomsk, 634050, Russia

E-mail: hoangngocphuoc1311@gmail.com, janim_svetatusik@mail.ru

Due to high multi-functionality, bicyclic ureas of octoic type (also known as glycolurils) are used in many applications, including the manufacturing of slow-release nitrogen fertilizers, additives for paints and coatings, polymer stabilizers, psychoactive drugs, intermediates for synthesize supramolecular compounds such as cucurbiturils and bambusurils and other practically important products. Among the glycoluril derivatives, N,N,N,N-tetraacetic derivative named as tetraacetyl glycoluril occupies a special place and is produced as a fine chemical and used as a bleaching activator (as an example for perborates) in detergents. Tetraacetyl glycoluril as a parent compound of acylated glycolurils finds its application as a bleaching activator in detergents and successfully competes with its counterpart tetraacetylenediamine. The chemistry of tetraacetyl glycoluril presented in the literature is fragmentary and unsystematized, and does not allow receiving a deep understanding on the chemical properties and fields of application of this available compound. We suppose that the availability and multi-functionality of the tetraacetyl glycoluril makes it possible to realize its synthetic potential. In the present article the main processes to produce tetraacetyl glycoluril, its chemical properties and application fields are discussed in details. Chemical properties of tetraacetyl glycoluril are described in details for reactions of hydrolysis, nucleophilic substitution, N- and O-acylation of amines and alcohols. It is noteworthy that tetraacetyl glycoluril can be successfully used as a soft acylating agent for biogenic organic substrates and as a building block to synthesize new supramolecular compounds.

Key words: glycoluril, tetraacetyl glycoluril, acylation, hydrolysis, nitration, bisdeacetylation

Для цитирования:

Бакибаев А.А., Хоанг Н.Ф., Мальков В.С., Горбин С.И., Паньшина С.Ю. Тетраацетилгликолурил и некоторые его производные: синтез, свойства и применение. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 9. С. 4–19

For citation:

Bakibaev A.A., Hoang N.P., Malkov V.S., Gorbin S.I., Panshina S.Yu. Tetraacetyl glycoluril and its derivatives: synthesis, properties and application. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 9. P. 4–19

ВВЕДЕНИЕ

История химии гликолурилов своими корнями уходит во вторую половину XIX века, когда ряду исследователей удалось синтезировать родоначальник этого класса соединений – 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликолурил) **1** и ему тогда же было приписано бициклическое строение [1]. С тех пор химия гликолурилов, прежде всего, благодаря полифункциональности их структуры, претерпела бурное развитие, что нашло отражение в создании на их основе ценных веществ в различных сферах человеческой деятельности: дезинфекторов [2, 3], лекарственных препаратов [4, 5],

стабилизаторов полимеров [6], самостоятельных взрывчатых веществ или их компонентов [7-9] и других важных веществ и материалов. К настоящему времени для практической реализации этих разработок до промышленных процессов в химии гликолурилов наиболее изучены следующие реакции по атомам азота: ацилирование, алкилирование, галогенирование, нитрование и гидроксиметилирование. Особо необходимо отметить то обстоятельство, что, основываясь на проведенных ранее исследованиях в этой сфере, в последние десятилетия одним из интенсивно развивающихся направлений в химии гликолурилов является синтез и изу-

чение на их основе супрамолекулярных соединений. Так, гликолурилы выступают базовыми компонентами таких полициклических конденсированных систем как кукурбитурилы [10-12] и бамбусурилы [13, 14], обладающих рядом уникальных физико-химических свойств.

Общие методы получения циклических и бициклических бисмочевин отражены в обзоре [6]. Анализ литературных сведений по химии гликолурилов показал, что среди производных гликолурила свойства 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона **2** (тетраацетилгликолурила), который в наше время нашел широкое применение в промышленности в качестве эффективного активатора отбеливания в составе синтетических моющих средств [15], являются недостаточно изученными. Последнее обстоятельство делает тетраацетилгликолурил **2** доступным и привлекательным для более полного раскрытия его потенциала как в органическом синтезе, так и с позиции востребованности его в сугубо практической плоскости. Поскольку на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют сведения, обобщающие методы синтеза и исследования химических свойств тетраацетилгликолурила **2**, в данной

работе нами предпринята попытка восполнения данного пробела знаний путем составления обзорной информации, в том числе используя собственные результаты исследований.

СТРОЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЛИКОЛУРИЛА И ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА

Перед началом изложения химических свойств тетраацетилгликолурила **2** мы сочли необходимым привести его сравнительные характеристики (табл. 1) с гликолурилом **1** – как родоначальника бициклических бисмочевин (рис. 1).

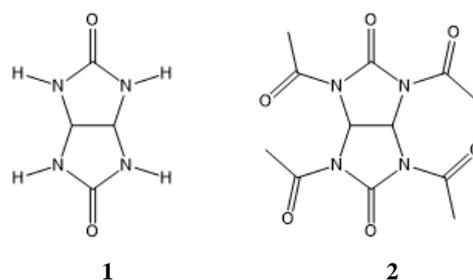


Рис. 1. Структурные формулы гликолурила **1** и тетраацетилгликолурила **2**
Fig. 1. Structural formula of glycoluril **1** and tetraacetylglycoluril **2**

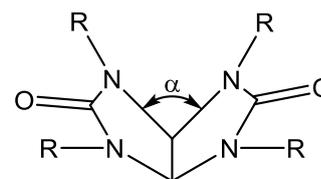
Таблица 1

Физико-химические характеристики гликолурила **1** и тетраацетилгликолурила **2**
Table 1. Physical-chemical properties of glycoluril and tetraacetylglycoluril **2**

| Вещество | Гликолурил | Тетраацетилгликолурил |
|--|--|---|
| Температура плавления, °С | 360 (с разл.) | 236-238 |
| Растворимость | не растворим в галогенуглеводородах, спиртах, кетонах, эфирах, при нагревании растворим в ДМСО, ДМФА, НСООН, АсОН, Ас ₂ О, Н ₂ О | не растворим в Н ₂ О, спиртах, растворим в СН ₂ Сl ₂ , СНСl ₃ , НСООН, АсОН, Ас ₂ О, АсСN. |
| ИК спектр, ν, см ⁻¹ | (KBr): 3209 (NH), 1675 (C=O). | (Nujol): 1753, 1733 (C=O), 1695 (C=O) |
| ¹ H ЯМР (400 МГц, δ, ДМСО-d ₆ , м.д.) | 5.24 (с, 2H, CH), 7.16 (с, 4H, NH). | 6.38 (с, 2H, CH), 2.38 (с, 12H, CH ₃). |
| ¹³ C ЯМР (100 МГц, δ, ДМСО-d ₆ , м.д.) | 160.30 (C=O), 64.60 (CH). | 169.42 (C=O acetyl), 151.48 (C=O), 62.61 (CH), 25.11 (CH ₃). |

Исследование методом РСА структурных особенностей строения **1** и **2** показало [16], что атомы водорода при метиновом углероде имеют цис-ориентацию, а имидазолиновые циклы характеризуются почти плоским строением с небольшим отклонением С=О-групп от средней плоскости. Твердо установлено, что конформация бициклического каркаса молекул **1**, **2** обладает складчатой структурой в виде полуоткрытой книги (рис. 2). В ходе изучения структуры кристаллов **1** установлено, что молекула гликолурила – родоначальника бициклических бисмочевин октанового ряда –

имеет симметрию C_{2v}. Судя по этим данным, диэдральный угол (α) в молекуле **1** между имидазолиновыми кольцами составляет 124,1°, и атомы азота выглядят равноудаленными друг от друга.



R = H (**1**), Ac (**2**)

Рис. 2. Складчатая структура **1** и **2**
Fig. 2. Folded structure of **1** and **2**

В работе [17] изучалась структура тетра-N-метилгликолурила, где показано, что наличие объемных заместителей (N-метильных групп) влияет на исчезновение симметрии, которая присутствует в молекуле **1**: атомы N2 и N6 находятся ближе к соседнему кольцу и их несколько большая пирамидальность, по-видимому, связана с наличием стерических напряжений в молекуле. Утверждается, что при этом связи атомов N2 и N6 инвертированы в направлениях с максимальным взаимным удалением метильных групп. Таким образом, наличие заместителей у атомов азота влияет на степень скручивания диэдрального угла между аннелированными имидазолидиновыми кольцами. Найдено, что отклонение суммы валентных углов $\angle CNC$ от 360° составляет $5,9^\circ$ (атомы N2, N6) и $0,2^\circ$ (атомы N4, N8).

Изучение кристаллической структуры **2** (рис. 3) показало, что ацетильные группы в данном соединении находятся в состоянии различной степени «скручивания» относительно гликолурильного каркаса молекулы, о чем свидетельствуют найденные величины двугранных углов: $141,35^\circ$ (O13-C12-N5-C4), $-167,86^\circ$ (O17-C13-N3-C4), $-172,33^\circ$ (O15-C11-N6-C7) и $157,39^\circ$ (O16-C14-N8-C7). Установленные значения диэдральных углов для молекулы **2** свидетельствуют о том, что связи ацетильных групп в положениях N5 и N8 носят более «витой» характер по сравнению с N3 и N6 положениями. Интересно отметить, что даже сравнительно небольшое отклонение в компланарности гликолурилов кажется достаточным, чтобы вызвать значительную потерю взаимодействия между амидным азотом и карбонильными группами.

В работе [18] при изучении ацетилпроизводных метилгликолурилов **3a**, **3b** (рис. 4) обнаружено, что при внесении одной ацетильной группы в молекулу **3** гликолурильный каркас становится скрученным. Ацетильная группа в кристаллической структуре ориентирована кислородом к центру молекулы. Угол между плоскостью кольца и ацетильной группой составляет $8,7^\circ$, что указывает на существенное сопряжение электронов атома N1 с карбонильной группой ацетильного блока.

Интересно отметить, что добавление второго ацетильного заместителя увеличивает асимметрию молекулы N,N-диметилгликолурила **3** (рис. 4), где по рентгеноструктурным анализам было определено, что обе ацетильные группы ориентированы атомами кислорода к центру молекулы; одна из ацетильных групп компланарна соседнему кольцу гликолурила, а другая выходит из плоскости на 21° . Авторы отмечают тот факт, что

добавление ацильной группы вносит изменение в структуру и, тем самым, снижает порядок связей C-N амидного фрагмента кольца.

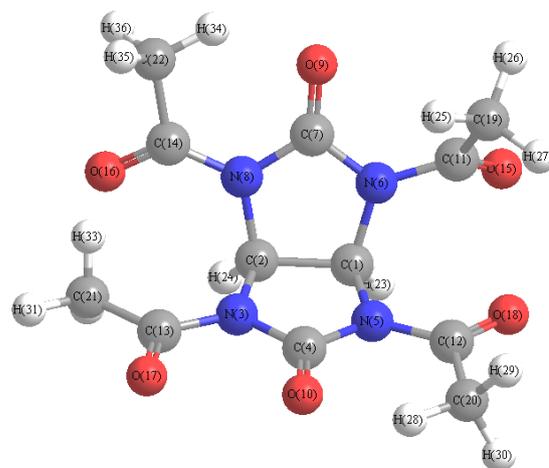


Рис. 3. Кристаллическая структура тетраацетилгликолурила **2**
Fig. 3. Crystal structure of tetraacetylglycoluril **2**

В молекуле **2**, по-видимому, «скрученность» молекулы носит определяющий характер в ее реакционной способности. Так, например, квантово-химическими расчетами показано [19], что такая специфическая скрученная конфигурация ацетильных групп индуцирует повышение электронной плотности на атомах N5 и N8, что, очевидно, определяет повышенную реакционную способность ацетильных групп в положениях N5 и N8 в **2** по отношению к нуклеофильным реагентам, примеры которых мы рассмотрим ниже.

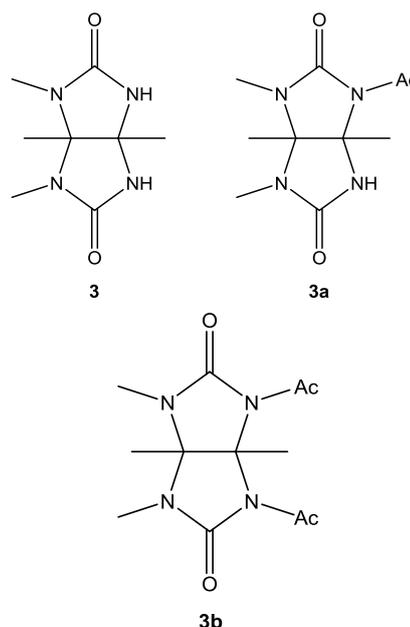


Рис. 4. Структура N,N-диметилгликолурила и его производных
Fig. 4. Structure of N,N-dimethylglycoluril and its derivatives

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА И НЕКОТОРЫХ РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для эффективного синтеза N-ацилпроизводных гликолурила преимущественно используется два синтетических приема: через предварительное генерирование *in situ* соответствующих N-анионов и с применением традиционных ацилирующих реагентов в присутствии основных или кислотных катализаторов.

Первые сообщения [1] о синтезе соединения **2** взаимодействием **1** с уксусным ангидридом относятся концу XIX века. Значительно позже было установлено, что наилучшие выходы соединения **2** достигаются при использовании в качестве катализаторов этих процессов ацетата натрия, хлорной и серной кислот [20] (рис. 5). В ходе этих

исследований найдено, что при недостатке ацилирующего реагента образуется исключительно 2,6-диацетилпроизводное гликолурила. Как оказалось, применение кислот Льюиса в качестве катализатора реакции ацетилирования **1** вызывает резкое падение выхода целевого продукта реакции **2** до 10%.

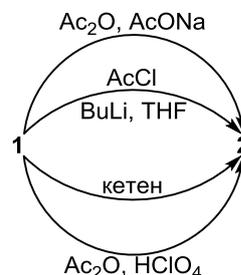


Рис. 5. Способы синтеза соединения **2**
Fig. 5. Methods of molecule **2** synthesis

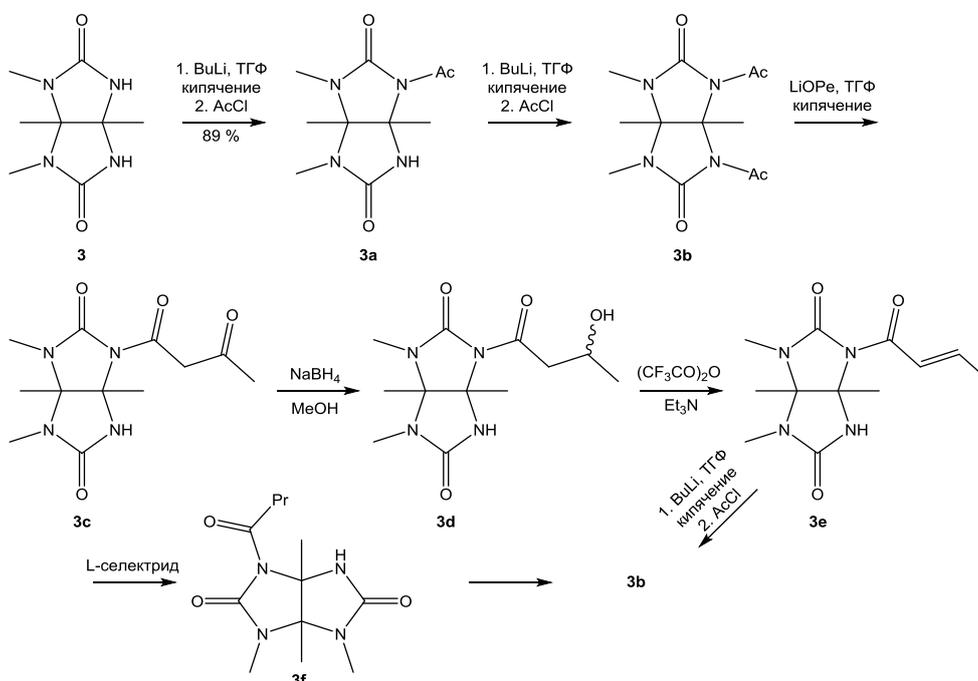


Рис. 6. Реакции N-ацилирования тетраметилгликолурила **3** и некоторые превращения ацилгликолурилов
Fig. 6. Reactions of tetramethylglycoluril **3** acylation and some acetylglucoluril transformations

Вместе с тем, в ряде случаев предложены редко используемые, но вполне эффективные методы N-ацилирования **1** с использованием хлористого ацетила или кетена [21].

Разработан одnoreакторный ступенчатый синтез соединения **2**, когда на первой стадии использован катализ хлорной кислотой и затем без выделения реакционной массы – катализ ацетатом натрия [21].

Строго говоря, методы получения других N-ацетильных производных гликолурила мало чем отличаются от способов, приведенных на рис. 5, но на отдельных примерах наблюдаются несущественные отличительные признаки проведения

этих реакций. Так, например, Cow C.N. с сотрудниками в серии работ [18, 22] изучил реакции N-ацилирования и дальнейшего превращения тетраметилпроизводного гликолурила **3** (рис. 6), а также тионовых производных, и определил методом РСА структурные особенности синтезированных соединений.

В приведенной схеме (рис. 6) особый интерес представляет необычная внутримолекулярная реакция N-C-переацетилирования син-диацетилгликолурила **3b** под действием амилата лития. Этот синтетический приём позволил авторам наряду с N-ацетилгликолурилами **3a** и **3b** селективно получить труднодоступные ацилгликолурилы **3c-f**.

Поскольку ацилзамещенные гликолурилы чувствительны к нуклеофильным реагентам и их дальнейшая модификация затруднена, существуют косвенные методы для получения N-ацилзамещенных на основе гликолурила.

Рассматривается получение енолятов по реакции Реформатского [23] на основе ацилгликолурила **3a** (рис. 7) через промежуточное ацилгалогенирование исходной молекулы галогенацилгалогенидами **4** с последующим дегалогенированием α-галоацилгликолурилов под действием металлов. Реакция на матрице гликолурила включает образование енолята путем опосредованного удаления галогена с помощью металла из боковой цепи галоацетила в одной активной ацильной группе гликолурила, а полученный енолят претерпевает быструю конденсацию с другой ацетильной группой.

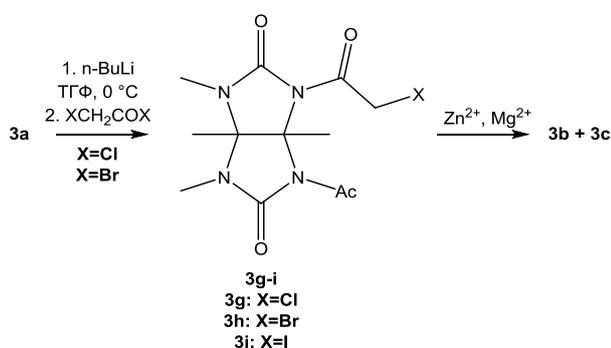


Рис. 7. Реакции Реформатского через промежуточное ацилгалогенирование **3a**

Fig. 7. Reformatsky's reactions via acylhalogenation of **3a** intermediate

При получении хлорацетилпроизводного **3g** (выход 42%) никаких побочных реакций, таких как S_N2-замещение, не наблюдалось. Вещество **3h** – бромацетилпроизводное гликолурила **3a** получали аналогичным образом с использованием бромацетилбромида в качестве реагента с выходом 44%. Йодацетилпроизводное **3i** было получено непосредственно из **3f** реакцией с NaI в ацетоне по общему методу йодацетилирования [24]. Эта равновесная реакция идет в прямом направлении (конверсия составляет 95%), образовавшаяся соль NaCl выпадает в осадок в процессе реакции.

При рассмотрении продуктов реакции большая часть представляла собой диацетилгликолурил **3b**, полученный опосредованной потерей галогенида с помощью металла без дальнейшей реакции. Этот результат указывает на то, что енолят либо не образуется, либо гасится очень быстро (быстрее, чем реакция внутримолекулярной конденсации), или удерживается в конформации, которая не может подвергаться реакции конденсации.

Наибольшие выходы желаемого ацетоацетатного аддукта **3c** наблюдались при комбинации

неактивированного порошка Mg или Zn с хлорацетильным **3g**, либо с бромацетильным аддуктом **3h**. Многие из йодацетильных соединений оказались очень нестабильными, и выходы продуктов были довольно неудовлетворительными (максимум 33%). Поскольку реакция зависит от координации металла с карбонильными группами реагента, представляется вероятным, что неэффективность реакции связана, по меньшей мере, частично с плохой селективностью металла по отношению к карбонильным группам реагента, а не с карбонильными группами самого гликолурила **3a**.

С целью расширения препаративных возможностей реакций N-ацилирования **1**, авторы [25] исследовали его взаимодействие с галогенангидридами галогенпроизводных карбоновых кислот **4a-b**. В качестве реагентов для изучения были выбраны хлорацетилхлорид **4a**, 1-бромацетилбромид **4b** и хлорангидрид 3-хлорпропановой кислоты **4c** (рис. 8).

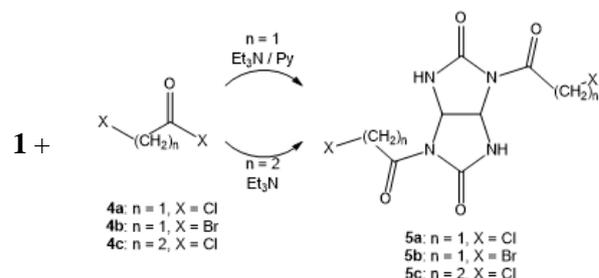


Рис. 8. Реакции N-ацилирования **1**

Fig. 8. Reactions of **1** acylation

Показано, что в ходе реакции **1** с 1-бромацетилбромидом **4b** в среде ацетонитрила в присутствии органических оснований в инертной атмосфере образуется бис-ацетилбромпроизводное гликолурила **5b** с удовлетворительным выходом – 78%. При использовании 1-хлорацетилхлорида **4a** в качестве реагента соответственно образуется бис-ацетилхлорпроизводное **5a** с выходом 68%. При использовании хлорангидрида 3-хлорпропановой кислоты **4c** синтезирован дизамещенный продукт – бис-хлорпропионилпроизводное **5c** с выходом 50%.

Необходимо отметить то обстоятельство, что, несмотря на восьмикратный избыток реагентов, авторам [25] не удалось получить сколько-нибудь заметное количество соответствующих N,N,N,N-тетрацилгалогенидов гликолурила в изученных условиях данной реакции.

Синтезированные N-бис-ацетилгалогениды гликолурила обладают реакционноспособным электрофильным центром для возможных реакций нуклеофильного замещения с различными реагентами. В соответствии с данной возможностью, авторы [26] произвели реакцию с использованием полных эфиров фосфористой кислоты (рис. 9).

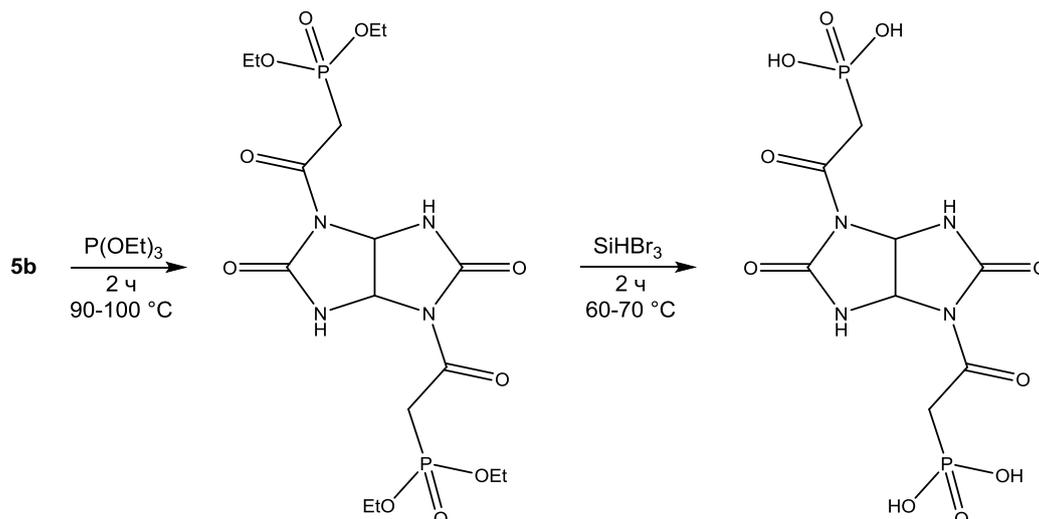


Рис. 9. Синтез 2,6-диацетилгликолурилдифосфоновой кислоты 7
Fig. 9. Synthesis of 2,6-diacetylglycolurildiphosphonic acid 7

Соединение 7 нашло применение в качестве модификатора электрода для количественного определения холестерина методом вольтамперометрии [27].

НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА

Гидролиз N,N,N,N-тетраацетилгликолурила

В работе [28] достаточно детально изучен гидролиз 2 под действием различных нуклеофильных реагентов при комнатной температуре и pH = 10 в водно-спиртовой среде (рис. 10).

Авторы установили, что процесс гидролиза соединения 2 происходит ступенчато через образование ряда N-ацетилгликолурилов: триацетилпроизводного 10; изомерных диацетилгликолурилов 8, 9 и 11; моноацетильного производного 12 и, в конечном итоге – исходного 1. Тонкослойная хроматография гидролизата тетраацетилгликолурила 1 на кизельгуровых пластинах (элюент – хлороформ/метанол/этилацетат = 70:20:20) и последующее проявление гидроксиламином и хлорным железом позволила разделить и установить значения R_f для соединений 1, 2, 8-12 (табл. 2).

Таблица 2

Значения R_f для продуктов гидролиза 2

Table 2. R_f values for products of 2 hydrolysis

| Соединение | 1 | 2 | 8 | 9 | 10 | 11 | 13 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| R _f | 0,04 | 0,84 | 0,68 | 0,35 | 0,76 | 0,61 | 0,21 |

Отдельные ацетилгликолурилы 9, 10, 12 охарактеризованы с привлечением данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

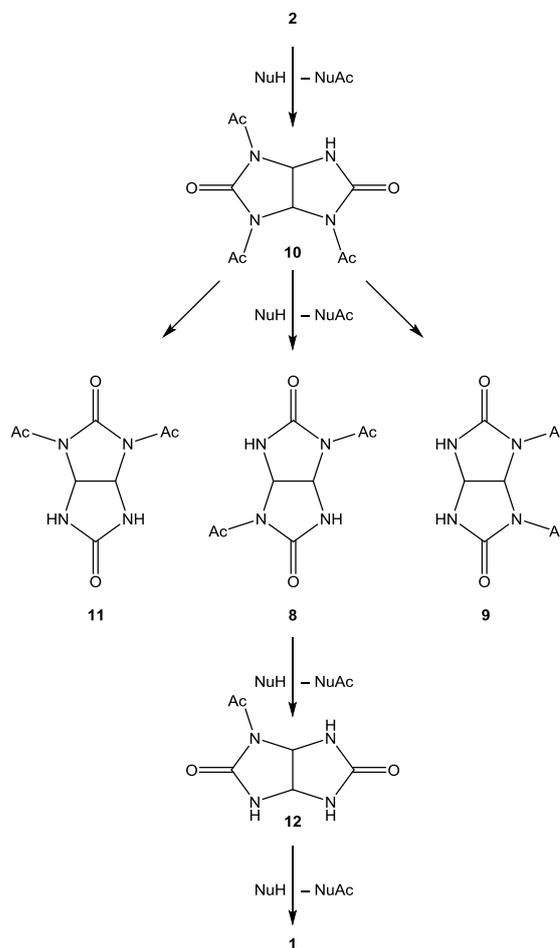


Рис. 10. Гидролиз тетраацетилгликолурила 2
Fig. 10. Hydrolysis of tetraacetylglycoluril 2

Склонность легкого гидролиза соединения 2 с успехом использовано авторами сообщения [16] для промежуточного получения син-диацетилгликолурила 13, в котором ацетильные группы выступают в качестве эффективных защитных групп для

последующего синтеза труднодоступных N-бензильных мономеров **14** и димеров гликолурила **15** (рис. 11).

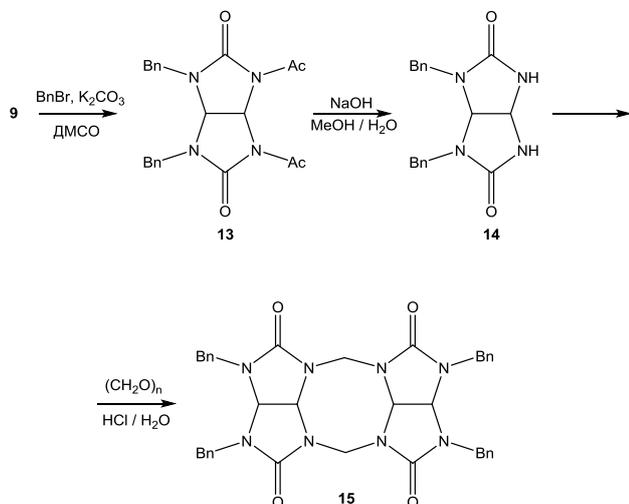


Рис. 11. Синтез 1,6-дибензилгликолурила **14** и его димеризация
Fig. 11. Synthesis of 1,6-dibenzylglycoluril **14** and its dimerization

При этом установлено, что использование в качестве бифункциональных нуклеофилов некоторых диаминов с более гибким строением и высокой нуклеофильностью (табл. 3) позволяет получать региоизомеры диацетилгликолурила **8, 9** (рис. 12) почти в эквимольных соотношениях, которые разделены дробной кристаллизацией из уксусной кислоты.

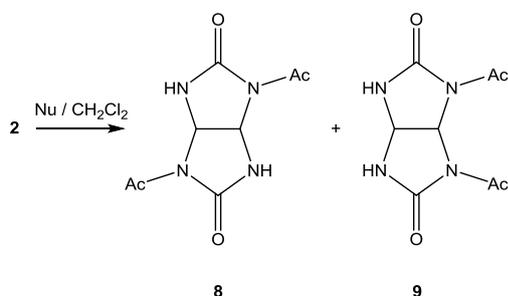


Рис. 12. Реакция **2** с нуклеофильными реагентами
Fig. 12. Reaction of **2** with nucleophilic reagents

Таблица 3

Влияние бифункциональных нуклеофилов на соотношение региоизомеров диацетилгликолурилов **8, 9**
Table 3. Effect of bifunctional nucleophilic reagents on the ratio of regioisomeric diacetylglycolurils

| Нуклеофил | Соотношение изомеров 8:9 | Растворитель |
|---|---------------------------------|--------------|
| Пирокатехин, K ₂ CO ₃ | 100:0 | Ацетонитрил |
| о-Фенилендиамин | 100:0 | Дихлорметан |
| м-Ксилилендиамин | 55:45 | |
| Этилендиамин | 59:41 | |

Таким образом, в работе [16] син-расположенные ацетильные группы в соединении **9** были эффективно применены в качестве защитных групп для димеризации син-дибензилгликолурила **14**.

Реакции N-нитрования тетраацетилгликолурила

С целью изыскания эффективных взрывчатых веществ и компонентов к ним, изучены реакции соединения **2** с различными нитрующими реагентами [29] (рис. 13).

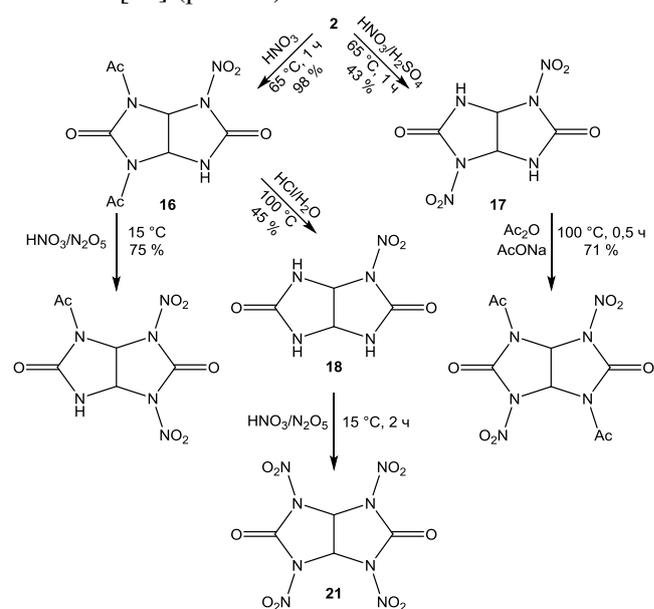


Рис. 13. Реакции **2** с нитрующими реагентами
Fig. 13. Reaction of **2** with nitrating reagents

Реакции, приведенные на рис. 13, иллюстрируют возможности получения на базе соединения **2** как смешанных N-ацетилпроизводных **16, 19, 20**, так и только N-нитрогликолурилов **17, 18, 21**, причем в большинстве случаев с приемлемыми выходами, а для N-бисацетилгликолурила **16** достигающими 98%. Представленные среди синтезированных соединений вещества **17, 21** обладают скоростью детонации 7090±200 м/сек при плотности заряда 1,48 г/см³.

Реакции N-ацилирования аминов

Ацетилирующие свойства соединения **2** по отношению к первичным алифатическим и ароматическим аминам впервые системно изучил Kühling D. с сотр. [29] (схема 10). Установлено, что реакции изученных аминов **22** в галогенуглеводородах с **2** протекают гладко, давая умеренные и высокие выходы амидов **23a-g**.

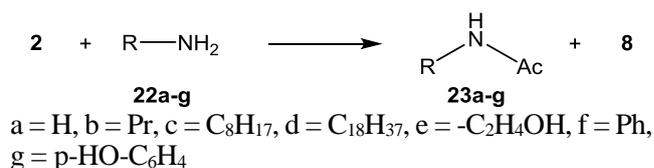


Рис. 14. Ацилирование первичных аминов соединением **2**
Fig. 14. Acylation of primary amines with **2**

Кроме того, эти же авторы на отдельных примерах продемонстрировали синтетические возможности **2** в качестве реагента O-ацилирования (бензиловый спирт, нафтол) и S-ацилирования (тиофенол, н-декантиол) некоторых органических субстратов.

В работе [30] изучались свойства коммерческих активаторов отбеливания из ряда N-ацетиламидов, в том числе и соединения **2**, основываясь на том факте, что N-ацетиламиды взаимодействуют с пероксидом водорода в промывочных растворах, образуя пероксиуксусную кислоту, которая обладает гораздо более высокой эффективностью отбеливания, чем свободная перекись водорода. Так, в результате проведенных исследований они показали, что реакция пиперидина **24** с

тетраацетилгликолурилом **2** завершается образованием N-ацетилпиперидина **25** (рис. 15).

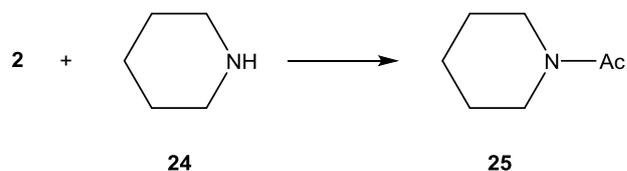


Рис. 15. Реакция получения N-ацетилпиперидина
Fig. 15. Reaction of N-acetylpyperidine synthesis

В работе [31] для получения полиаминов, обладающих противоопухолевым действием [32] и антималярийным эффектом [33], применен процесс ацилирования с участием соединения **2** производных спермидина **26** (рис. 16).

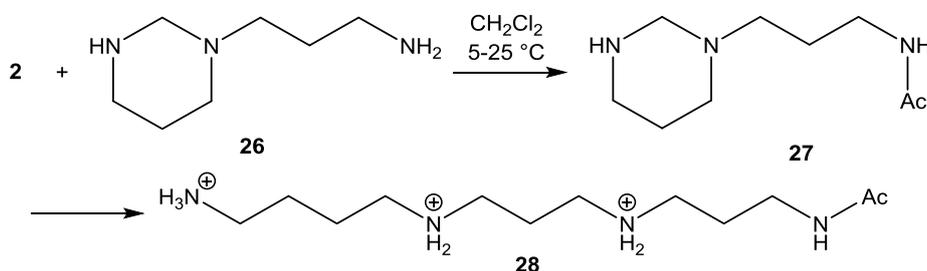


Рис. 16. Использование **2** как защитной группы в синтезе тригидрохлорида тетрамина **28**
Fig. 16. Using of **2** as protecting group in trihydrochloride tetramine **28** synthesis

Любопытно, что N-ацетилированные полиамины **27** обнаруживаются во многих тканях организма и в моче и имеют особое значение в качестве маркеров для диагностики ряда заболеваний.

На рис. 16 представлен процесс, где на первоначальном этапе при помощи соединения **2** осуществлена селективная защита первичной аминогруппы у тетрагидропиримидинпропанамина **26** путем введения ацетильного фрагмента с образованием соединения **27**, которое через ряд последовательных реакций, в конечном итоге, превращается в целевой продукт **28**. Соединение **2** в данном случае использовалось как избирательный ацилирующий агент, тогда как применение общих комбинаций уксусного ангидрида-пиперидина и ацетилхлорида-триэтиламина оказалось неприемлемым, так как реакция в этих случаях не контролируется, и практически всегда ацилирование протекает неселективно и, более того, проходит до конца.

Получение ацилированных продуктов в реакциях с веществом **2** доказывает химические свойства последнего. Однако данные реакции проводились в среде растворов.

В развитие ранее проведенных исследований [29] предложен новый механохимический метод синтеза некоторых N-ацетиламидов **30a-e** [34],

содержащих циклический фрагмент, путем взаимодействия соответствующих первичных аминов **29a-e** с соединением **2** (рис. 17).

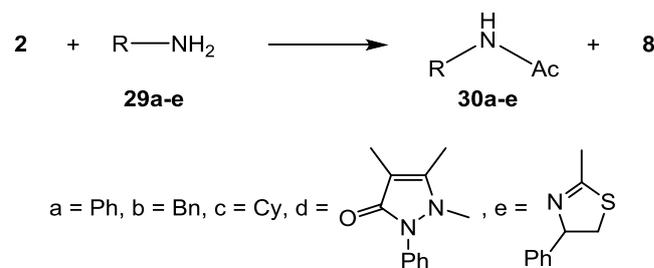


Рис. 17. Механохимическая реакция **2** с первичными аминами **29a-e**
Fig. 17. Mechanochemical reaction of **2** with primary amines **29a-e**

При этом, принято во внимание то, что механохимический синтез, благодаря простоте выполнения, является одним из удобных методов получения органических соединений [35, 36].

Установлено, что простое перетирание в течение 5 мин в фарфоровой ступке при комнатной температуре вышеприведенных аминов **29a-e** с соединением **2** приводит к образованию соответствующих N-ацетиламидов **30a-c**, **30e** с хорошими выходами (74-90%), за исключением образования соединения **30d** из 4-аминоантипирина **29d** (33%),

где в данном случае даже стало необходимым нагревать реакционную смесь до 110 °С в течение 1 ч. Ранее автор [29] показал, что взаимодействие **2** с анилином **29a** в среде хлороформа при комнатной температуре в традиционных условиях синтеза за 90 ч дает N-ацетиланилид **30a** с выходом 73%, что заметно проигрывает по времени протекания реакции разработанному механохимическому синтезу соединения **30a**.

Попытка проведения механохимических реакций **2** с 2-амино-5-хлорбензгидролом, 2-метиламино-5-хлорбензгидролом, 5-аминоглициловой кислотой, антралиновой кислотой, 5-аминохинолином не увенчалась успехом, т. к. в этих условиях исходные амины были выделены в неизменном виде. В этих условиях **2** под действием вышеперечисленных бифункциональных соединений превращается в смесь диацетилгликолурилов **8, 9**, как это ранее было установлено для реакции **2** с диаминами [16]. Попытка осуществления отдельной реакции диацетилгликолурила **8** с анилином **29a** в условиях механохимического синтеза не привела к желаемому результату, т. к. в этом случае N-ацетанилид **30a** образовывался лишь в следовых количествах, что свидетельствует о повышенной устойчивости диацетилгликолурилов по отношению к нуклеофильным реагентам.

Дополнительным преимуществом реакции **2** с аминами **29a-d** в исследованных условиях является плохая растворимость образующегося диацетилгликолурила **8**, благодаря чему соответствующие N-ацетиламиды **30a-d** легко извлекаются из реакционной массы подходящим растворителем. Выделенный в этих реакциях диацетилгликолурил **8** может быть использован для повторной регенерации **2** в типичных условиях [21], что позволяет циклическое использование последнего.

Таким образом, установлено, что механохимическая реакция **2** с некоторыми аминами является удобным методом получения соответствующих N-ацетиламидов.

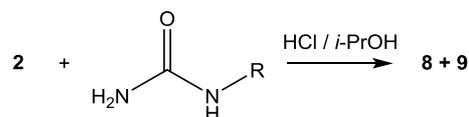
Бисдеацетилирование N,N,N,N-тетраацетилгликолурила

Ранее авторами [28] показано, что при взаимодействии с нуклеофильными реагентами **2** подвергается гидролизу и бисдеацетилированию, было предпринято определить самостоятельное влияние органических растворителей на поведение субстрата **2**.

В ходе проведенных отдельных экспериментов выявлено отсутствие самостоятельного влияния ряда растворителей, используемых в реакциях (спирты, диоксан, ТГФ, ДМСО), при кипячении в

течение нескольких часов на реакции деацетилирования **2**, так как в этих условиях, по данным ЯМР анализа, исходный субстрат оставался неизменным.

В дальнейшем процессе изучения свойств **2** выявлено [Хоанг], что последний под действием мочевины **31**, некоторых N-замещенных мочевины **32, 33** и бензилиденбисмочевины **34** в кислотнокатализируемых условиях подвергается только бисдеацетилированию с образованием син- и антирегиозамещенных N,N-диацетилгликолурилов **8, 9**, а не N-ацетилированию как это ранее было показано выше в аналогичной реакции для ряда ароматических и гетероциклических аминов (рис. 18).



R = H (**31**), Me (**32**), Ph (**33**)

Рис. 18. Бисдеацетилирование **2**

Fig. 18. Bisdeacylation of **2**

На основании данных ЯМР-спектроскопии найдено, что бисдеацетилирование **2** в изученных условиях происходит региоселективно с подавляющим преобладанием анти-изомера N,N-диацетилгликолурила **8** (до 92-94%), за исключением бензилиденбисмочевины **34**, когда содержание анти-изомера **8** достигает 75%. Для изученных процессов авторами приводится химизм образования диацетилгликолурилов (рис. 19).

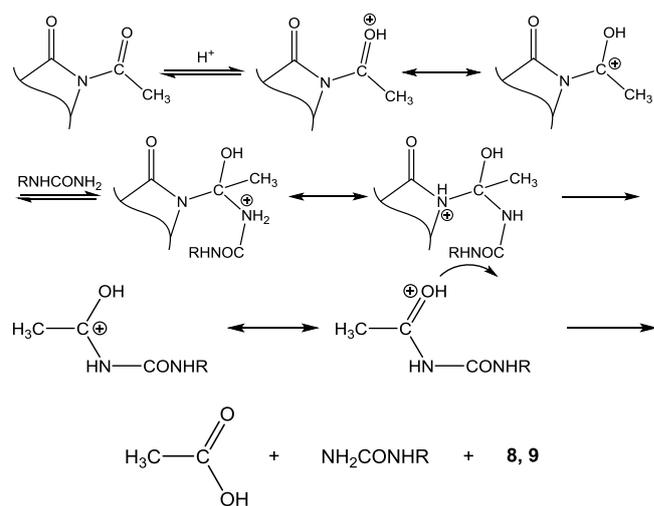


Рис. 19. Механизм образования диацетилгликолурилов **8, 9**

Fig. 19. Mechanism of diacetylglycolurils **8, 9** formation

Как видно из рис. 19, после стадии протонирования **2** интермедиат подвергается нуклеофильной атаке мочевины **31-33** с образованием

промежуточных продуктов, которые, в свою очередь, через стадию элиминирования диацетилгликолурилов **8, 9** в конечном итоге, после процесса гидролиза, приводят к уксусной кислоте и регенерируют исходные мочевины **31-33**. Представляемый механизм образования диацетилгликолурилов **8, 9** из **2** дает представление о преимущественном образовании анти-изомера **8** за счет наличия явных стерических препятствий протеканию процесса дезацетилирования в син-состоянии ацетильных групп в молекуле **2**.

Учитывая то обстоятельство, что бензилиденбисмочевина **34**, благодаря простоте её синтеза и выделения, широко используется для получения самых разнообразных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений [38], была осуществлена реакция **34** с **2** (рис. 20) для попытки возможного N-ацетилирования или азациклизации до пергидротриазинона.

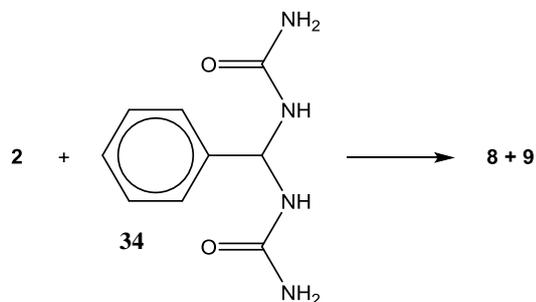


Рис. 20. Реакция бензилиденбисмочевины **34** с тетраацетилгликолурилом **2**

Fig. 20. Reaction of benzylidenebiscarbamide **34** with tetraacetylglucuril **2**

Установлено, что взаимодействие бензилиденбисмочевины **34** и соединения **2** не приводит к гетероциклизации последнего, а сопровождается процессом бисдезацетилирования до смеси регио-изомеров **8, 9**, хотя и преобладанием анти-изомера **8**, но заметно повышенным образованием цис-изомера **9** (25%) по сравнению со сходной реакцией с мочевины **31-33** (рис. 18). Специфическое воздействие бензилиденбисмочевины **34** на тетраацетилгликолурил **2**, по-видимому, обусловлено каталитическим влиянием фенилуреидометинового катиона, образующегося за счет протонирования и последующего элиминирования молекулы мочевины **31** (рис. 21). Согласно проведенной схеме, интермедиат способствует в большей степени вовлечению в процесс дезацетилирования второй N-ацетильной группы в цис-положении, в отличие от аналогичного интермедиата в схеме на рис. 19.

Заметное увеличение выхода син-изомера (до 25%) N,N-диацетилгликолурила **9** в случае использования бензилиденбисмочевины **34**, по-видимому, определяется специфическим влиянием на интермедиаты реакции фенилметилуреидного карбокатиона, образующегося за счет элиминирования молекулы мочевины в кислотно-катализируемых условиях.

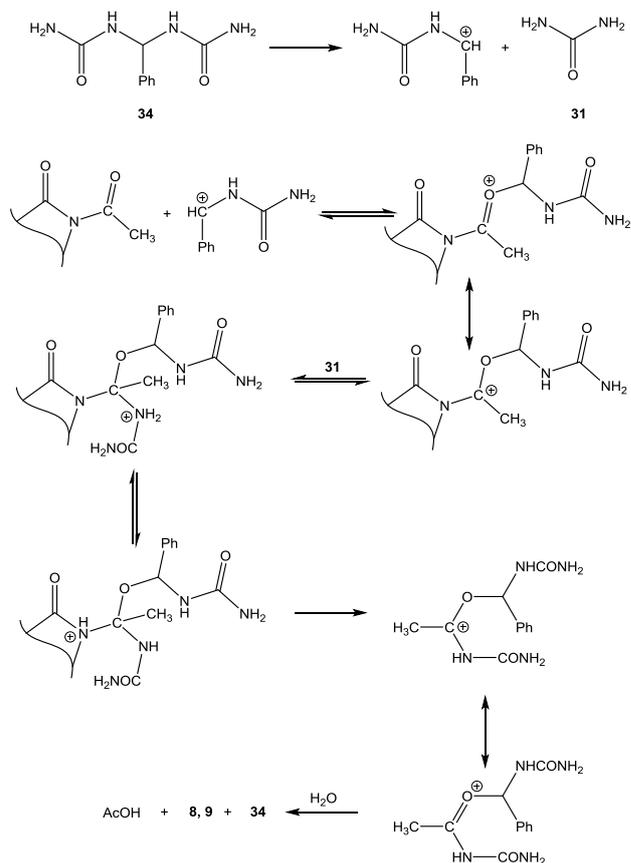


Рис. 21. Механизм воздействия бензилиденбисмочевины **34** с тетраацетилгликолурилом **2**

Fig. 21. Mechanism of reaction between benzylidenebiscarbamide **34** and tetraacetylglucuril **2**

С учетом вышеприведенных результатов исследований предложен химизм протекания реакции бисдезацетилирования в кислотно-катализируемых условиях тетраацетилгликолурила **2** под действием мочевины **31**, ее N-метил- и N-фенилпроизводных **32, 33** и бензилиденбисмочевины **34** через промежуточный процесс нуклеофильного присоединения мочевины.

Таким образом, показано, что тетраацетилгликолурил **2** под действием мочевины **31-34** бисдезацетилируется до диацетилгликолурилов **8, 9** с преимущественным образованием анти-изомера **8**.

Реакции O-ацетилирования спиртов

В отличие от реакций N-ацилирования, процессы O-ацилирования тетраацетилгликолурилом **2** органических субстратов представлены

лишь единичными примерами. Так, авторы [28] продемонстрировали возможности О-ацилирования гидроксильной группы на примерах бензилового спирта и нафтола и их производных с использованием **2**.

В одной из новых работ [39] найдено, что природный тритерпеновый спирт бетулин **35** реагирует с **2** при комнатной температуре в присутствии пара-толуолсульфокислоты с получением

соответствующего диацетата **36** с хорошим выходом (рис. 22).

Альтернативный путь к получению диацетилбетулина **36** лежит через механохимический синтез путем взаимодействия соединения **35** с тетраацетилгликолурилом **2** в соотношении 1:2, соответственно, в присутствии двух эквивалентов р-TsOH в диоксане в качестве суспензионной среды при комнатной температуре в течение 10 мин (рис. 23).

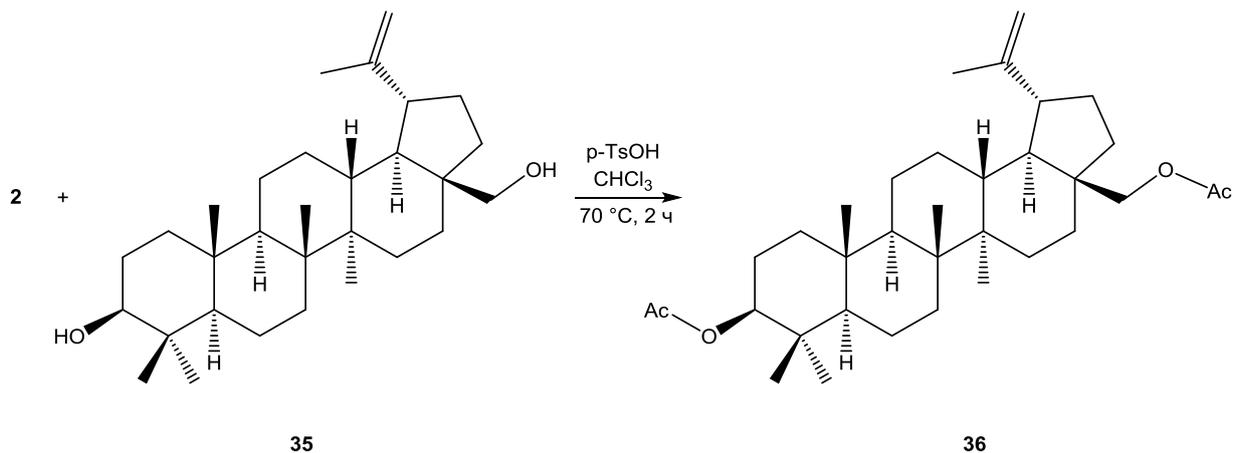


Рис. 22 О-ацилирование бетулина
Fig. 22 O-acylation of botulin

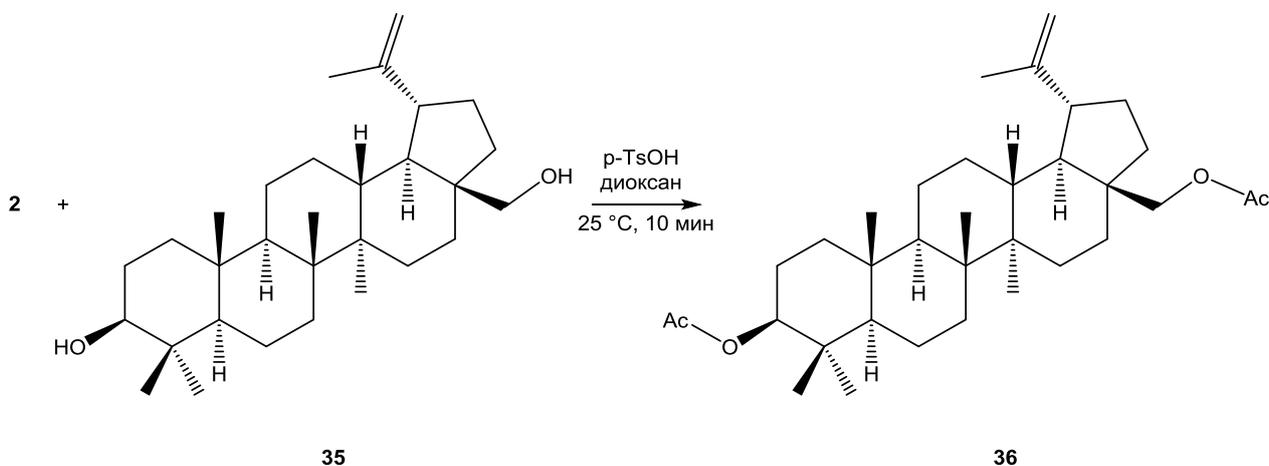


Рис. 23. О-ацилирование бетулина в диоксане
Fig. 23. O-acylation of betulin in dioxane

На заключительной стадии выделения диацетат бетулина **36** легко отделяется от труднорастворимых диацетилгликолурилов **8, 9**, благодаря его хорошей растворимости в галогенуглеводородах.

Этот новый подход к О-ацилированию не требует каких-либо дорогостоящих катализаторов или реагентов, а также простота разделения продукта, высокая селективность и сравнительная низкая стоимость реагента способствует этому методу в качестве многообещающей альтернативы другим

существующим способам ацилирования. Полученные результаты говорят о том, что соединение **2** можно рассматривать как экологически чистую и действующую альтернативу ангидриду уксусной кислоты или ацетилхлориду в качестве ацилирующего реагента. Однако использование **2** значительно увеличивает диапазон ацилируемых субстратов, делая его высокоэффективным и в условиях мягкой реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключительной части данной работы нам хотелось бы обратить внимание на то обстоятельство, что методы N- (O-, S-) ацилирования органических субстратов постоянно совершенствуются и развиваются. Учитывая широкое распространение в органическом синтезе, сравнительно недавно был проведен критический анализ реакций ацилирования с позиции их достоинств и недостатков [40]. В ряде работ [41-43] представлены некоторые альтернативные методы для N-ацилирования первичных и вторичных аминов, в которых использовались различные ацилирующие агенты, отличающиеся от традиционных уксусного ангидрида или ацетилхлорида, в том числе с использованием методов, основанных на применении новых

физических принципов проведения реакций, например, микроволнового облучения [44, 45].

В подтверждении вышесказанному, в 2018 году опубликована работа [46], в которой предлагается тетра-N-ацетоксиметилгликолурил **38**, производный тетра-N-метилолгликолурила **37**, в качестве нового реагента для мягкого и экологически чистого N-ацилирования аминов в условиях традиционного (Метод А) и механохимического (Метод В) проведения реакций (рис. 24).

Механохимический синтез соединений **40a-e** в этой статье был изучен путем взаимодействия 1 эквивалента соединения **39a-e** с 2 эквивалентами **38** в дихлорметане в качестве растворителя при комнатной температуре в течение 10 мин.

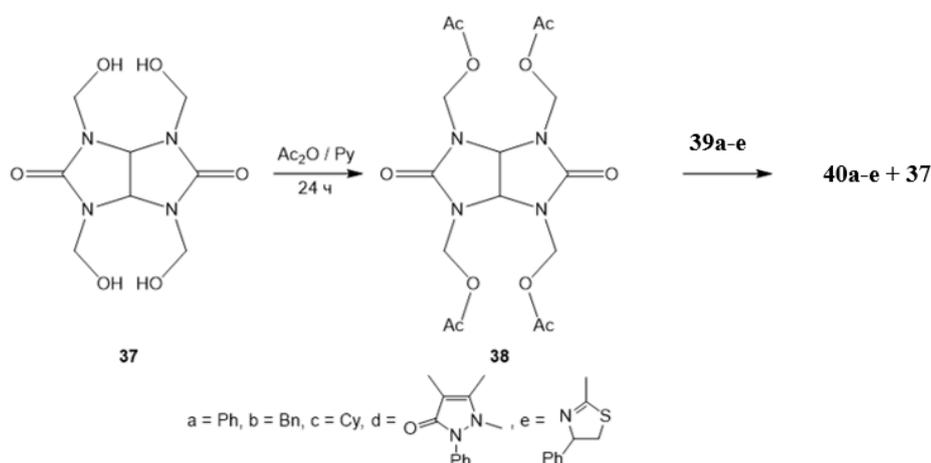


Рис. 24. Синтез тетра-N-ацетоксизтилгликолурила **38** и N-ацетилирования им аминов **39**
 Fig. 24. Synthesis of tetra-N-acetoxyethylglycoluril **38** and acylation of amines **39** with **38**

Значимыми преимуществами предлагаемых методов являются: операционная простота, умеренные и высокие выходы, общая применимость. Считается, что этот метод станет лучшей и более практичной альтернативой существующим методикам селективного ацилирования первичных аминов и, таким образом, найдет полезное применение в синтезе сложных природных продуктов, где требуется селективная защита гидроксид-, тио- и аминогрупп.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА

Первые публикации по активаторам отбеливания относятся к 80-м годам XX столетия, результаты которых приведены в работе [15]. Установлено, что среди широкого ряда изученных соединений одним из эффективных и рекомендованных

к тому времени активаторов отбеливания признан тетраацетилгликолурил **2**. Многочисленные патентные разработки фирмы «Henkel», приведенные в обзорной информации [15], были направлены на создание стабильных отбеливающих составов с гранулированным или капсулированным тетраацетилгликолурилом **2**, а также применением специальных приемов введения отбеливающей композиции в синтетическое моющее средство.

В работе [29] показано, что **2** является удобным синтоном для получения на его основе взрывчатых веществ или компонентов к ним. Также известно, что N-ацильные производные гликолурила являются важными интермедиатами в синтезе лекарств, фармацевтической продукции, полимерных материалов, а также хиральных вспомогательных синтонов для асимметрического синтеза [25].

Одним из несомненных достоинств тетраацетилгликолурила **2** является его мягкое O- и N-

ацилирующее действие на соответствующие нуклеофильные субстраты, что успешно использовано в химических и биохимических целях [28], а недавно это показано и на природных тритерпеновых спиртах [38].

Циклические амиды, имеющие витую структуру (в число которых входит и тетраацетилгликолурил **2**), обратили на себя особый интерес, поскольку они проявляют необычную реакционную способность к нуклеофильным реагентам и были описаны как модели для активирования пептидных связей в биомолекулах.

В одной из работ [16] продемонстрировано, что ацетильные группы могут выступать в качестве защитных группировок для получения труднодоступных N-бензильных мономеров и димеров гликолурила.

Авторами [18] предложен нетривиальный метод внутримолекулярного S-ацилирования одной из N-ацетильных групп син-изомера диацетилгликолурила, что позволило выйти к ранее малодоступным новым N-ацилпроизводным гликолурила.

Приведенные примеры использования тетраацетилгликолурила **2** говорят в пользу того, что у него имеется явный потенциал для применения в качестве мягкого и селективного S-ацилирующего, а для субстратов с повышенной СН-кислотностью – и С-ацетилирующего реагента. Мягкое действие тетраацетилгликолурила **2** может быть использовано для промежуточной защиты ацетильной группой биогенных веществ (спиртов, сульфидов, аминов, ферментов) с целью сохранения конфигурации и оптической ориентированности исходных молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schiff H. Ueber Acetylenharnstoff. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* banner. 1877. P. 157 – 161. DOI: 10.1002/jlac.18771890110.
2. De Groot A.C., Flyvholm M.-A., Lensen G., Menne T., Coenraads P.-J. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis*. 2009. V. 61. P. 63 – 85. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2009.01582.x.
3. Slezak F.B., Bluestone H., Magee T.A., Wotiz J.H. Preparation of substituted glycolurils and their N-chlorinated derivatives. *J. Org. Chem.* 1962. V. 27. P. 2181 – 2183. DOI: 10.1021/jo01053a069.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2005. 1216 с.
5. Прокопов А.А., Костебелов Н.В., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика альбикара. Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36. № 3. С. 13 – 16. DOI: 10.30906/0023-1134-2002-36-3-13-16.
6. Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А. Синтез гликольурилов и их аналогов. *Усп. химии*. 2018. Т. 87. № 1. С. 89 – 108.
7. Cui K., Xu G., Xu Z., Wang P., Xue M., Meng Z., Li J., Wang B., Ge Z., Qin G. Synthesis and characterization of a thermally and hydrolytically stable energetic material based on nitrourea. *Propel., Explos., Pyrotech.* 2014. V. 39. P. 662 – 669. DOI: 10.1002/prop.201300100.
8. Zharkov M.N., Kuchurov I.V., Fomenkov I.V., Zlotin S.G., Tartakovskiy V.A. Nitration of glycoluril derivatives in liquid carbon dioxide. *Mendeleev Commun.* 2015. V. 25. P. 15 – 16. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.01.004.
9. Zhang J., Xiao C., Zhai L., Wang X., Bi F., Wang B. Synthesis and properties of the fused aza-polynitrocyclic compounds. *Chin. J. Org. Chem.* 2016. V. 36. P. 1197 – 1207. DOI: 10.6023/cjoc201512024.
10. Assaf K.I., Nau W.M. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. P. 394 – 418. DOI: 10.1039/c4cs00273c.
11. Barrow S.J., Kasera S., Rowland M.J., Barrio J.D., Scherman O.A. Cucurbituril-based molecular recognition. *Chem. Rev.* 2015. V. 115. P. 12320 – 12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341.
12. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L. The cucurbit[n]uril family. *Angew Chem. Int. Ed.* 2005. V. 44. P. 4844 – 4870. DOI: 10.1002/anie.200460675.

REFERENCES

1. Schiff H. Ueber Acetylenharnstoff. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* banner. 1877. P. 157 – 161. DOI: 10.1002/jlac.18771890110.
2. De Groot A.C., Flyvholm M.-A., Lensen G., Menne T., Coenraads P.-J. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis*. 2009. V. 61. P. 63 – 85. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2009.01582.x.
3. Slezak F.B., Bluestone H., Magee T.A., Wotiz J.H. Preparation of substituted glycolurils and their N-chlorinated derivatives. *J. Org. Chem.* 1962. V. 27. P. 2181 – 2183. DOI: 10.1021/jo01053a069.
4. Mashkovskiy M.D. Medicine remedies. M.: Novaya volna. 2005. 1216 p. (in Russian).
5. Prokopov A.A., Kostebelov N.V., Berlyand A.S. Experimental pharmacokinetics of Albikar. *Khim.-Farm. Zum.* 2002. V. 36. N 3. P. 13 – 16 (in Russian). DOI: 10.30906/0023-1134-2002-36-3-13-16.
6. Kravchenko A.N., Baranov V.V., Gazieva G.A. Synthesis of glycolurils and their analogues. *Usp. Khim.* 2018. V. 87. N 1. P. 89 – 108. DOI: 10.1070/RCR4763.
7. Cui K., Xu G., Xu Z., Wang P., Xue M., Meng Z., Li J., Wang B., Ge Z., Qin G. Synthesis and characterization of a thermally and hydrolytically stable energetic material based on nitrourea. *Propel., Explos., Pyrotech.* 2014. V. 39. P. 662 – 669. DOI: 10.1002/prop.201300100.
8. Zharkov M.N., Kuchurov I.V., Fomenkov I.V., Zlotin S.G., Tartakovskiy V.A. Nitration of glycoluril derivatives in liquid carbon dioxide. *Mendeleev Commun.* 2015. V. 25. P. 15 – 16. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.01.004.
9. Zhang J., Xiao C., Zhai L., Wang X., Bi F., Wang B. Synthesis and properties of the fused aza-polynitrocyclic compounds. *Chin. J. Org. Chem.* 2016. V. 36. P. 1197 – 1207. DOI: 10.6023/cjoc201512024.
10. Assaf K.I., Nau W.M. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. P. 394 – 418. DOI: 10.1039/c4cs00273c.
11. Barrow S.J., Kasera S., Rowland M.J., Barrio J.D., Scherman O.A. Cucurbituril-based molecular recognition. *Chem. Rev.* 2015. V. 115. P. 12320 – 12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341.
12. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L. The cucurbit[n]uril family. *Angew Chem. Int. Ed.* 2005. V. 44. P. 4844 – 4870. DOI: 10.1002/anie.200460675.

13. **Havel V., Babiak M., Sindelar V.** Modulation of bambusuril anion affinity in water. *Chem. Eur. J.* 2017. V. 23. P. 8963 – 8968. DOI: 10.1002/chem.201701316.
14. **Svec J., Necas M., Sindelar V.** Bambus[6]uril. *Angew. Chemistry*. 2010. V. 122. P. 2428 – 2431. DOI: 10.1002/ange.201000420.
15. **Завельская В.Д., Замчук З.С.** Основные достижения в области синтеза перспективных отбеливателей. М.: НИИТЭхим. 1988. 42 с.
16. **Stancil M., Khan M.S.A., Sindelar V.** 1, 6-dibenzylglycoluril for synthesis of deprotected glycoluril dimer. *Tetrahedron*. 2011. V. 67. P. 8937 – 8941. DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.097.
17. **Атавин Е.Г., Голубинский А.В., Кравченко А.Н., Лебедев О.В., Вилков Л.В.** Электронографическое исследование молекулы мекбикара. *Журн. структ. химии*. 2005. Т. 46. № 3. С. 430 – 434.
18. **Matta C.F., Cow C.N., Sun S., Britten J.F., Harrison P.H.M.** Twisted amides: crystal and optimized structures, and molecular geometry analysis of 1-acetyl-3,4,7,8-tetramethylglycoluril and 1,6-diacetyl-3,4,7,8-tetramethylglycoluril. *J. Molec. Struct.* 2000. V. 523. P. 241 – 255. DOI: 10.1016/S0022-2860(99)00397-X.
19. **Matta C.F., Cow C.N., Harrison P.H.M.** Twisted amides: X-ray crystallographic and theoretical study of two acylated glycolurils with aromatic substituents. *J. Molec. Struct.* 2003. V. 660. P. 81 – 97. DOI: 10.1016/j.molstruc.2003.08.005.
20. **Kühling D.** Über die Acylierung von Glikolurilen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie banner*. 1973. P. 263 – 277. DOI: 10.1002/jlac.197319730215.
21. **Бакибаев А.А., Мамаева Е.А., Яновский В.А., Быстрицкий Е.Л., Яговкин А.Ю.** Препаративные методы синтеза азотсодержащих соединений на основе мочевины. Томск: Аграф-Пресс. 2007. 164 с.
22. **Cow C.N., Harrison P.H.M.** A facile preparation of thioglycolurils from glycolurils, and regioselectivity in thioglycoluril template-directed crossed-Claisen condensations. *J. Org. Chem.* 1997. V. 62. P. 8834 – 8840. DOI: 10.1021/jo9713823.
23. **Fürstner A.** Recent advancements in the Reformatsky reaction. *Synthesis*. 1989. V. 8. P. 571 – 590. DOI: 10.1055/s-1989-27326.
24. **Smith M.B., March J.** Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure. New Jersey: John Wiley and sons Inc. 2007. 2357 p.
25. **Паньшина С.Ю., Тайшибекова Е.К., Салькеева Л.К., Бакибаев А.А., Мамаева Е.А.** Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурида. Матер. научн. конф. «Современные проблемы органической химии». Новосибирск: Из-во НИОХ СО РАН. 2017. С. 106.
26. **Салькеева Л.К., Тайшибекова Е.К., Бакибаев А.А., Минаева Е.В., Макин Б.К., Сугралина Л.М., Салькеева А.К.** Новые фосфорилированные производные гликолурида. *Журн. общей химии*. 2017. Т. 87. № 3. С. 435 – 440. DOI: 10.1134/S1070363217030124.
27. **Чулкова И.В., Дерина К.В., Тайшибекова Е.К., Дорожко Е.В., Короткова Е.И.** Определение общего холестерина при помощи модифицированного электрода. *Международ. Студ. Науч. вестн.* 2015. № 3-4. С. 570 – 571.
28. **Hase C., Kühling D.** Umsetzung von Tetraacetylglykoluril mit Nucleophilen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie banner*. 1975. P. 95 – 102. DOI: 10.1002/jlac.197519750111.
29. **Boileau J., Wimmer E., Carail M., Gallo R.** Methodes de preparation de derives nitres et nitroacetyles du glycoluril. *Bull. Soc. Chim. France*. 1986. V. 3. P. 465 – 469.
30. **Hofmann J., Just G., Moya D., Ostermann S., Pritzkow W., Visothea M.** Bleaching activators as acylating agents. Kinetics of the acetylation of piperidine by some bleaching activators. *J. Prakt. Chem.* 1990. V. 332. P. 176 – 180.
31. **Kalisiak J., Trauger S.A., Kalisiak E., Morita H., Fokin V.V., Adams M.W.W., Sharpless K.B., Siuzdak G.** Identification of a new endogenous metabolite and the characterization of its protein interactions through an immobilization approach. *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. P. 378 – 386. DOI: 10.1021/ja808172n.
13. **Havel V., Babiak M., Sindelar V.** Modulation of bambusuril anion affinity in water. *Chem. Eur. J.* 2017. V. 23. P. 8963 – 8968. DOI: 10.1002/chem.201701316.
14. **Svec J., Necas M., Sindelar V.** Bambus[6]uril. *Angew. Chemistry*. 2010. V. 122. P. 2428 – 2431. DOI: 10.1002/ange.201000420.
15. **Zavelskaya V.D., Zamchuk Z.S.** Key accomplishments in synthesis of prospect bleachers. M.: NIITEKhim. 1988. 42 p. (in Russian).
16. **Stancil M., Khan M.S.A., Sindelar V.** 1, 6-dibenzylglycoluril for synthesis of deprotected glycoluril dimer. *Tetrahedron*. 2011. V. 67. P. 8937 – 8941. DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.097.
17. **Atavin E.G., Golubinskiy A.V., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Vilkov L.V.** Electron diffraction investigation of Mebikar molecule. *Zurn. Strukt. Khim.* 2005. V. 46. N 3. P. 430 – 434 (in Russian).
18. **Matta C.F., Cow C.N., Sun S., Britten J.F., Harrison P.H.M.** Twisted amides: crystal and optimized structures, and molecular geometry analysis of 1-acetyl-3,4,7,8-tetramethylglycoluril and 1,6-diacetyl-3,4,7,8-tetramethylglycoluril. *J. Molec. Struct.* 2000. V. 523. P. 241 – 255. DOI: 10.1016/S0022-2860(99)00397-X.
19. **Matta C.F., Cow C.N., Harrison P.H.M.** Twisted amides: X-ray crystallographic and theoretical study of two acylated glycolurils with aromatic substituents. *J. Molec. Struct.* 2003. V. 660. P. 81 – 97. DOI: 10.1016/j.molstruc.2003.08.005.
20. **Kühling D.** Über die Acylierung von Glikolurilen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie banner*. 1973. P. 263 – 277. DOI: 10.1002/jlac.197319730215.
21. **Bakibaev A.A., Mamaeva E.A., Yanovskiy V.A., Bystritskiy E.L., Yagovkin A.Yu.** Preparative methods of synthesis of nitrogen-containing compounds based on urea. Tomsk: Agraph-Press. 2007. 164 p. (in Russian).
22. **Cow C.N., Harrison P.H.M.** A facile preparation of thioglycolurils from glycolurils, and regioselectivity in thioglycoluril template-directed crossed-Claisen condensations. *J. Org. Chem.* 1997. V. 62. P. 8834 – 8840. DOI: 10.1021/jo9713823.
23. **Fürstner A.** Recent advancements in the Reformatsky reaction. *Synthesis*. 1989. V. 8. P. 571 – 590. DOI: 10.1055/s-1989-27326.
24. **Smith M.B., March J.** Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure. New Jersey: John Wiley and sons Inc. 2007. 2357 p.
25. **Panshina S.Yu., Taiyshibekova E.K., Salkeeva L.K., Bakibaev A.A., Mamaeva E.A.** Synthesis and investigation of selected bis-halogenacylated glycoluril derivatives. Proceedings of scientific conference «Actual problems of organic chemistry». Novosibirsk: NIOC SB RAS. 2017. P.106 (in Russian).
26. **Salkeeva L.K., Taiyshibekova E.K., Bakibaev A.A., Minaeva E.V., Makin B.K., Sugralina L.M., Salkeeva A.K.** New phosphorylated glycoluril derivatives. *Zhurn. Obsch. Khim.* 2017. V. 87. N 3. P. 435 – 440 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070363217030124.
27. **Chulkova I.V., Derina K.V., Tayshibekova V.K., Dorozhko E.V., Korotkova V.I.** Total cholesterol test using modified electrode. *Mezhdunar. Stud. Nauch. Vestn.* 2015. N 3-4. P. 570 – 571 (in Russian).
28. **Hase C., Kühling D.** Umsetzung von Tetraacetylglykoluril mit Nucleophilen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie banner*. 1975. P. 95 – 102. DOI: 10.1002/jlac.197519750111.
29. **Boileau J., Wimmer E., Carail M., Gallo R.** Methodes de preparation de derives nitres et nitroacetyles du glycoluril. *Bull. Soc. Chim. France*. 1986. V. 3. P. 465 – 469.
30. **Hofmann J., Just G., Moya D., Ostermann S., Pritzkow W., Visothea M.** Bleaching activators as acylating agents. Kinetics of the acetylation of piperidine by some bleaching activators. *J. Prakt. Chem.* 1990. V. 332. P. 176 – 180.
31. **Kalisiak J., Trauger S.A., Kalisiak E., Morita H., Fokin V.V., Adams M.W.W., Sharpless K.B., Siuzdak G.** Identification of a new endogenous metabolite and the characterization of its protein interactions through an immobilization approach. *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. P. 378 – 386. DOI: 10.1021/ja808172n.

32. **Saab N.H., West E.E., Biezck N.C., Preuss C.V., Mank A.R., Casero R.A., Woster P.M.** Synthesis and evaluation of unsymmetrically substituted polyamine analogs as modulators of human spermidine/spermine-N1-acetyltransferase (SSAT) and as potential antitumor agents. *J. Med. Chem.* 1993. V. 36. P. 2998 – 3004. DOI: 10.1021/jm00072a020.
33. **Geall L.J., Baugh J.A., Loyevsky M., Gordeuk V.R., Al-Abed Y., Bucala R.** Targeting malaria with polyamines. *Bioconjug. Chem.* 2004. V. 15. P. 1161 – 1165. DOI: 10.1021/bc0499578.
34. **Бакибаев А.А., Хоанг Н.Ф., Мамонтов Г.В.** Механохимическая активация реакций тетраацетилгликольурила с некоторыми первичными аминами, содержащими циклический фрагмент, – путь к соответствующим апетиламидам. *Журн. Орг. Химии.* 2018. Т. 54. № 4. С. 663 – 664. DOI: 10.1134/S1070428018040292.
35. **Wang G.-W.** Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. P. 7668 – 7700. DOI: 10.1039/C3CS35526H.
36. **James S.L., Friscic T.** Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. P. 7494 – 7496. DOI: 10.1039/C3CS90058D.
37. **Хоанг Н.Ф., Бакибаев А.А., Мальков В.С.** Бисдеацетилирование тетраацетилгликольурила под действием мочевины. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2018. Т. 61. Вып. 7. С. 50 – 54. DOI: 10.6060/ivkkt.20186107.5800.
38. **Azizi N., Alipour M.** Eco-efficiency and scalable synthesis of bisamides in deep eutectic solvent. *J. Molec. Liq.* 2015. V. 206. P. 268 – 271. DOI: 10.1016/j.molliq.2015.02.033.
39. **Arrous S., Bakibaev A., Hoang Ph., Boudebouz I., Malkov V.** Convenient and mild method for acylation of betulin using tetraacetylglucuril. *Internat. J. Chem. Tech. Res.* 2018. V. 11. P. 285 – 294. DOI: 10.20902/IJCTR.2018.110531.
40. **Katritzky A.R., He H.-Y., Suzuki K.** N-acylbenzotriazoles: neutral acylating reagents for the preparation of primary, secondary, and tertiary amides. *J. Org. Chem.* 2000. V. 65. P. 8210 – 8213. DOI: 10.1021/jo000792f.
41. **Katritzky A.R., Cai C., Singh S.K.** Efficient microwave access to polysubstituted amidines from imidoylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.* 2006. V. 71. P. 3375 – 3380. DOI: 10.1021/jo052443x.
42. **Dineen T.A., Zajac M.A., Myers A.G.** Efficient transamidation of primary carboxamides by in situ activation with N,N-dialkylformamide dimethyl acetals. *J. Am. Chem. Soc.* 2006. V. 128. P. 16406 – 16409. DOI: 10.1021/ja066728i.
43. **Kim M.-J., Kim W.-H., Han K., Choi Y.K., Park J.** Dynamic kinetic resolution of primary amines with a recyclable Pd nanocatalyst for racemization. *Org. Lett.* 2007. V. 9. P. 1157 – 1159. DOI: 10.1021/ol070130d.
44. **Krishna Mohan K.V., Narender N., Kulkarni S.J.** Zeolite catalyzed acylation of alcohols and amines with acetic acid under microwave irradiation. *Green Chem.* 2006. V. 8. P. 368 – 372. DOI: 10.1039/B600031B.
45. **Umrigar V., Chakraborty M., Parikh P.A.** Microwave irradiated acetylation of p-anisidine: a step towards green chemistry. *Internat. J. Chem. Reactor Eng.* 2008. V. 6. P. 1 – 12. DOI: 10.2202/1542-6580.1770.
46. **Boudebouz I., Arrous S., Bakibaev A., Hoang Ph., Malkov V.** Tetra acetoxyethyl glycoluril as an efficient and novel reagent for acylation of amines. *Internat. J. Chem. Tech. Res.* 2018. V. 11. P. 301 – 315. DOI: 10.20902/IJCTR.2018.110533.
32. **Saab N.H., West E.E., Biezck N.C., Preuss C.V., Mank A.R., Casero R.A., Woster P.M.** Synthesis and evaluation of unsymmetrically substituted polyamine analogs as modulators of human spermidine/spermine-N1-acetyltransferase (SSAT) and as potential antitumor agents. *J. Med. Chem.* 1993. V. 36. P. 2998 – 3004. DOI: 10.1021/jm00072a020.
33. **Geall L.J., Baugh J.A., Loyevsky M., Gordeuk V.R., Al-Abed Y., Bucala R.** Targeting malaria with polyamines. *Bioconjug. Chem.* 2004. V. 15. P. 1161 – 1165. DOI: 10.1021/bc0499578.
34. **Bakibaev A.A., Hoang N.F., Mamontov G.V.** Mechanochemical activation of reaction between tetraacetylglucuril and selected primary amines with cyclic fragment – the way to respective amides. *Zhurn. Organ. Khim.* 2018. V. 54. N 4. P. 663 – 664 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070428018040292.
35. **Wang G.-W.** Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. P. 7668 – 7700. DOI: 10.1039/C3CS35526H.
36. **James S.L., Friscic T.** Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. P. 7494 – 7496. DOI: 10.1039/C3CS90058D.
37. **Hoang N.F., Bakibaev A.A., Malkov V.S.** Bis-deacetylation of tetraacetylglucuril under action of ureas. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2018. V. 61. N 7. P. 50 – 54 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20186107.5800.
38. **Azizi N., Alipour M.** Eco-efficiency and scalable synthesis of bisamides in deep eutectic solvent. *J. Molec. Liq.* 2015. V. 206. P. 268 – 271. DOI: 10.1016/j.molliq.2015.02.033.
39. **Arrous S., Bakibaev A., Hoang Ph., Boudebouz I., Malkov V.** Convenient and mild method for acylation of betulin using tetraacetylglucuril. *Internat. J. Chem. Tech. Res.* 2018. V. 11. P. 285 – 294. DOI: 10.20902/IJCTR.2018.110531.
40. **Katritzky A.R., He H.-Y., Suzuki K.** N-acylbenzotriazoles: neutral acylating reagents for the preparation of primary, secondary, and tertiary amides. *J. Org. Chem.* 2000. V. 65. P. 8210 – 8213. DOI: 10.1021/jo000792f.
41. **Katritzky A.R., Cai C., Singh S.K.** Efficient microwave access to polysubstituted amidines from imidoylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.* 2006. V. 71. P. 3375 – 3380. DOI: 10.1021/jo052443x.
42. **Dineen T.A., Zajac M.A., Myers A.G.** Efficient transamidation of primary carboxamides by in situ activation with N,N-dialkylformamide dimethyl acetals. *J. Am. Chem. Soc.* 2006. V. 128. P. 16406 – 16409. DOI: 10.1021/ja066728i.
43. **Kim M.-J., Kim W.-H., Han K., Choi Y.K., Park J.** Dynamic kinetic resolution of primary amines with a recyclable Pd nanocatalyst for racemization. *Org. Lett.* 2007. V. 9. P. 1157 – 1159. DOI: 10.1021/ol070130d.
44. **Krishna Mohan K.V., Narender N., Kulkarni S.J.** Zeolite catalyzed acylation of alcohols and amines with acetic acid under microwave irradiation. *Green Chem.* 2006. V. 8. P. 368 – 372. DOI: 10.1039/B600031B.
45. **Umrigar V., Chakraborty M., Parikh P.A.** Microwave irradiated acetylation of p-anisidine: a step towards green chemistry. *Internat. J. Chem. Reactor Eng.* 2008. V. 6. P. 1 – 12. DOI: 10.2202/1542-6580.1770.
46. **Boudebouz I., Arrous S., Bakibaev A., Hoang Ph., Malkov V.** Tetra acetoxyethyl glycoluril as an efficient and novel reagent for acylation of amines. *Internat. J. Chem. Tech. Res.* 2018. V. 11. P. 301 – 315. DOI: 10.20902/IJCTR.2018.110533.

Поступила в редакцию (Received) 29.04.2019

Принята к опубликованию (Accepted) 15.07.2019