

БИСДЕЗАЦЕТИЛИРОВАНИЕ ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА ПОД ДЕЙСТВИЕМ МОЧЕВИН**Н.Ф. Хоанг, А.А. Бакибаев, В.С. Мальков**

Нгок Фыок Хоанг*

Отделение химической инженерии, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр. Ленина, 43а, Томск, Российская Федерация, 634034

E-mail: hoangngocphuoc1311@gmail.com*

Абдигали Абдиманатович Бакибаев, Виктор Сергеевич Мальков

Лаборатория органического синтеза, Национальный исследовательский Томский государственный университет, ул. Аркадия Иванова, 49, Томск, Российская Федерация, 634028

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

Установлено, что тетраацетилгликолурил под действием мочевины, некоторых N-замещенных мочевины и бензилиденбисмочевины в кислотнo-катализируемых условиях подвергается только бисдезацетилюванию с образованием син- и анти-региоамещенных N,N-диацетилгликолурилов, а не N-ацетилюванию, как это ранее было показано в аналогичной реакции для ряда ароматических и гетероциклических аминов. В ходе проведенных отдельных экспериментов выявлено отсутствие самостоятельного влияния органических растворителей при кипячении в течение нескольких часов (спирты, диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид) на реакции деацетилювания тетраацетилгликолурила, так как в этих условиях исходный субстрат оставался неизменным. На основании данных ЯМР-спектроскопии, путем сопоставления интегральных интенсивностей метиновых и ацетильных протонов гликолурильных фрагментов, найдено, что бисдезацетилювание тетраацетилгликолурила в изученных условиях происходит региоселективно с подавляющим преобладанием анти-N,N-диацетилгликолурила (до 92-94%), за исключением бензилиденбисмочевины, когда содержание транс-изомера достигает 75%. Заметное увеличение цис-изомера (до 25%) N,N-диацетилгликолурила в случае использования бензилиденбисмочевины, по видимому, определяется специфическим влиянием на интермедиаты реакции фенилметилуреидного карбкатиона, образующегося за счет элиминирования молекулы мочевины в кислотнo-катализируемых условиях. Показано, что N,N-диацетилгликолурил в сходных условиях под действием мочевины и ее производных не подвергается дальнейшему деацетилюванию до родоначальника бициклических бисмочевины – гликолурила, что, прежде всего, связано с высокой гидролитической и стерической устойчивостью этих соединений. С учетом вышеприведенных результатов исследований предложены химизмы протекания реакции бисдезацетилювания в кислотнo-катализируемых условиях тетраацетилгликолурила под действием мочевины и ее N-метил (фенил) производных через промежуточный процесс нуклеофильного присоединения мочевины.

Ключевые слова: тетраацетилгликолурил, диацетилгликолурил, мочевины, бисдезацетилювание, N-ацетилювание

BIS-DEACETYLATION OF TETRAACETYLGLYCOLURYL UNDER ACTION OF UREAS

N.P. Hoang, A.A. Bakibaev, V.S. Malkov

Ngoc Phuoc Hoang *

Division for Chemical Engineering, National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin ave., 43a, 634034, Tomsk, Russia

E-mail: hoangngocphuoc1311@gmail.com*

Abdigali A. Bakibaev, Victor S. Malkov

Laboratory of Organic Synthesis, National Research Tomsk State University, Arkady Ivanova st., 49, 634026, Tomsk, Russia

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

It is established that tetraacetylglycoluril under the action of urea, some N-substituted ureas and benzylidenebisurea in the acid-catalyzed conditions undergoes only bis-deacetylation with the formation of syn- and anti-regio-substituted N,N-diacetylglycolurils, rather than N-acetylation as it was previously shown in a similar reaction for a number of aromatic and heterocyclic amines. In the course of individual experiments, the absence of independent effect of organic solvents during boiling for several hours (alcohols, dioxane, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide) on the deacetylation of tetraacetylglycoluril was revealed, since in these conditions the original substrate remained unchanged. Based on the NMR spectroscopy data, by comparison the integrated intensities of methine and acetyl protons of glycoluril fragments, we found that the bis-deacetylation of tetraacetylglycoluril in the studied conditions occurs regioselectively with an overwhelming majority of anti-N,N-diacetylglycoluril (up to 92-94%) except for benzylidenebisurea, when the content of the trans-isomer reaches 75%. A marked increase in the cis-isomer (up to 25%) of N,N-diacetylglycoluril in the case of benzylidenebisurea seems to be dictated by the specific effect on the intermediates of reaction of phenylmethylureido carbocation from eliminating urea molecule in acid-catalyzed conditions. It is shown that N,N-diacetylglycoluril in similar conditions under the action of urea and its derivatives does not undergo further deacetylation to the progenitor of bicyclic bisureas – glycoluril, primarily related to the high hydrolytic and steric resistance of these compounds. On the basis of the above research results, the reaction mechanisms of bis-deacetylation of tetraacetylglycoluril in the acid-catalyzed conditions under the action of urea and its N-methyl (phenyl) derivatives through an intermediate process of nucleophilic addition of ureas is proposed.

Key words: tetraacetylglycoluril, diacetylglycoluril, urea, bis-deacetylation, N-acetylation

Для цитирования:

Хоанг Н.Ф., Бакибаев А.А., Мальков В.С. Бисдеацетилирование тетраацетилгликолурила под действием мочевины. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2018. Т. 61. Вып. 7. С. 50–54

For citation:

Hoang N.P., Bakibaev A.A., Malkov V.S. Bis-deacetylation of tetraacetylglycoluril under action of ureas. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2018. V. 61. N 7. P. 50–54

ВВЕДЕНИЕ

Производные бициклических бисмочевин, благодаря своей полифункциональности, нашли широкое применение в различных сферах человеческой деятельности (дезинфекторы [1, 2], лекарственные средства [3-6], компоненты взрывчатых веществ [7, 8] и др.), особенно можно выделить то,

что они являются удобными синтонами для получения супрамолекулярных соединений [9-13]. В ряду бициклических бисмочевин особое место занимают N-ацетилированные производные, среди которых найдены эффективные активаторы отбеливания в составе моющих средств. Основные методы получения N-производных бициклических бисмочевин приведены в обзорах [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеются ограниченные сведения об использовании родоначальника N-ацетилированных бициклических бисмочевин – тетраацетилгликолурила (ТАГУ, 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона) **1** в качестве ацетилирующего реагента в синтезе белков и ациламинов [16], однако эти данные носят отрывочный и несистемный характер.

До сих пор не было попыток осуществления N-ацетилирования слабоосновных амидов с использованием ТАГУ. С целью восполнения данного пробела мы изучили поведение ТАГУ по отношению к различным мочевинам, которые относятся к сравнительно слабоосновным бисамидам. Так, мы установили, что взаимодействие ТАГУ **1** с мочевиной **2** и его N-моно замещенными производными **3, 4** не завершается образованием ожидаемых соответствующих N-ацетилмочевин по аналогии с аминами [17]. Мы выяснили, что в изученных условиях проведения синтеза мочевины **2-4** остаются неизменными, тогда как ТАГУ **1** превращается в смесь региоизомеров диацетилгликолурила (ДАГУ, 2,6- и 2,8-диацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона) **5, 6** с подавляющим преобладанием анти - изомера **5** (92-94%) (по данным ЯМР ¹H) (схема 1):

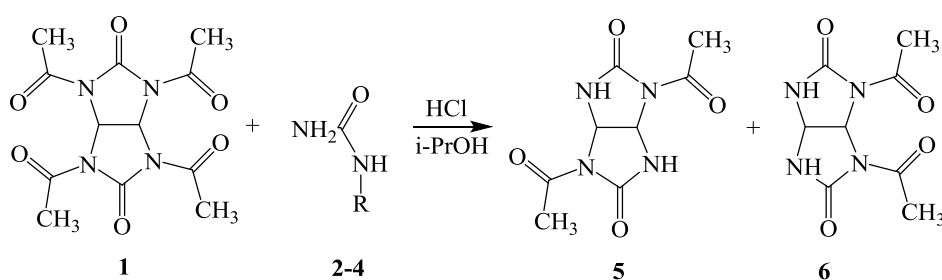


Схема 1
Scheme 1

Использование избытка мочевины **2-4** вплоть до пятикратного и проведение отдельной реакции ДАГУ **5, 6** с мочевиной **2** в сходных условиях не приводит к процессу дальнейшего дезацетилирования ДАГУ **5, 6** с образованием родоначальника бициклических бисмочевин – гликолурила (полностью дезацетилированного ТАГУ **1**).

Очевидно, отсутствие в этих реакциях продуктов N-ацетилирования мочевины, прежде всего, обусловлено пониженной основностью мочевины **2-4**, что в конечном итоге делает их слабыми нуклеофильными реагентами по отношению к ТАГУ **1**, тем более к ДАГУ **5, 6**. Особое место в этих процессах занимает преимущественное образование анти - изомера **5**. Нами показано, что нагревание в течение 2 ч ТАГУ **1** в таких органических растворителях как спирты, диоксан, ДМСО, ТГФ не дает ДАГУ **5, 6** в сколь - нибудь заметных количествах. Эти эксперименты свидетельствуют о том, что реакция дезацетилирования ТАГУ **1** до ДАГУ **5, 6** активируется (возможно катализируется) именно мочевиными **2-4** (схема 2).

Как видно из схемы 2 после стадии протонирования ТАГУ **1** интермедиат **A** подвергается нуклеофильной атаке мочевиными **2-4** с образованием промежуточных продуктов типа **B**, которые в свою очередь через стадию отщепления ДАГУ **5, 6**

в конечном итоге после процесса гидролиза приводят к уксусной кислоте и регенерируют исходные мочевины **2-4**. Представляемый механизм образования ДАГУ **5, 6** (схема 2) из ТАГУ **1** дает представление о преимущественном образовании анти - изомера **5** за счет наличия явных стерических препятствий протеканию процесса дезацетилирования в син-состоянии молекулы **1**. Детальное выявление роли мочевины **2-4** в реакциях дезацетилирования ТАГУ **1** является предметом самостоятельных наших дальнейших исследований.

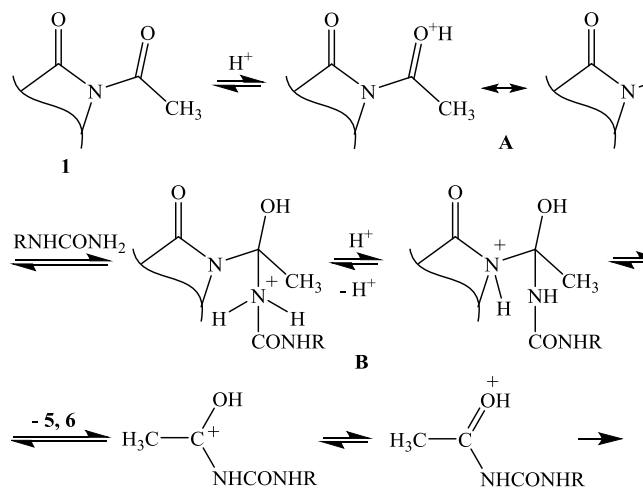
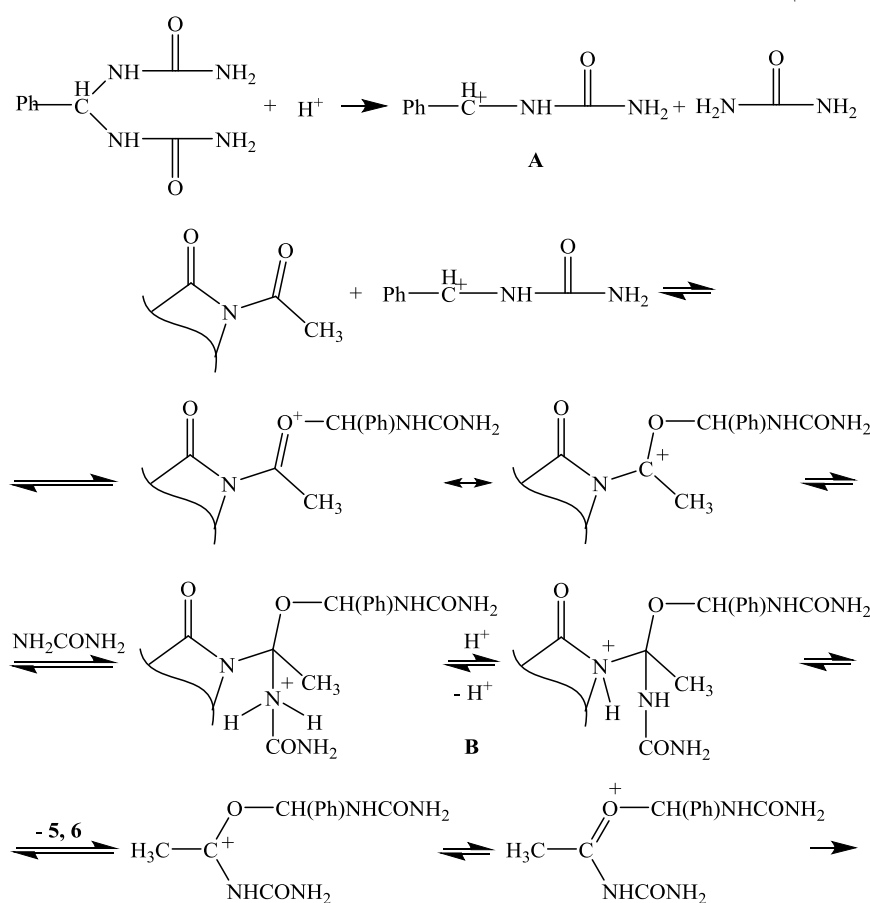
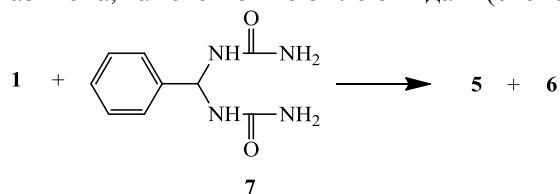


Схема 2
Scheme 2

Учитывая то обстоятельство, что бензилиденбисмочевина **7** [18], благодаря простоте его синтеза и выделения, широко используется для получения самых разнообразных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений [19], мы осуществили попытку его N-ацетилирования ТАГУ **1** или азациклизации до пергидротриазинона, как это можно было ожидать (схема 3):



Однако, нами установлено, что взаимодействие бензилиденбисмочевины **7** и ТАГУ **1** не приводит к гетероциклизации последнего, а сопровождается процессом бисдеацетилирования последнего до смеси региоизомеров **5,6**, хотя и с преобладанием анти-изомера **5**, но заметно повышенным образованием цис-изомера **6** (25%) по сравнению со

сходной реакцией с мочевиной **2-4**. Специфическое воздействие бензилиденбисмочевины **7** на ТАГУ **1** видимо обусловлено каталитическим влиянием фенилуридометинового катиона **A**, образующегося за счет протонирования и последующего элиминирования молекулы мочевины (схема 4). Согласно проведенной схеме 4, интермедиат **B** способствует в большей степени вовлечению в процесс деацетилирования второй N-ацетильной группы в циклоположении, в отличие от интермедиат **B** в схеме 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЯМР спектры ^1H и ^{13}C синтезированных веществ **5-6** регистрировали на спектрометре «Bruker AVANCE III HD» с рабочей частотой 400 МГц и 100 МГц соответственно в растворах DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции легко контролировали методом тонкослойной хроматографии по исчезновению пятна ТАГУ после обработки пластины раствором фосфорномолибденовой кислоты на пластинах Silufol UV-254 в системе бензол-хлористый метил-метанол, 5:5:1.

Смесь ТАГУ **1** (0,31 г, 0,001 моль), мочевины **2** (0,3 г, 0,005 моль), 15 мл ИПС и 3 мл HCl помещали в одностороннюю колбу с холодильником и перемешивали при кипячении в течение 2 ч. Затем реакционную массу отфильтровывали, получили 0,65 г (72%) белого осадка **5** (^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8,56 (s, 2H, NH), 5,68 (s, 2H, CH), 2,43 (s, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , δ): 170,7 (C=O ацетил), 151,0 (C=O гликолурил), 63,3 (CH), 24,5 (CH_3)) и **6** (^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ): 8,92 (s, 2H, NH), 5,24 (s, 2H, CH), 2,34 (s, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , δ): 170,2 (C=O ацетил), 154,7 (C=O гликолурил), 65,0 (CH), 23,7 (CH_3)).

Для метилмочевины **3** (0,37 г, 0,005 моль), фенилмочевины **4** (0,68 г, 0,005 моль) и бензилиденбисмочевины **7** (0,52 г, 0,002 моль) проводили реакции и выделяли при таких же температурах и времени течения реакции аналогично мочевины **2**.

Таким образом, мы показали, что ТАГУ **1** под действием мочевины бисдеацетилируется до ТАГУ **5, 6** с преимущественным образованием анти-изомера ТАГУ **5**.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Beilfuss W., Gradtke R., Krull I., Steinhauer K.** Patent DE 102004059041. 2006.
2. **Denk A., Emter A., Moddick C.** Patent GB 2354771. 2001.
3. **Kamburg R.** Patent US 227838. 2008.
4. **Ryzhkina I.S., Kiseleva Yu.V., Mishina O.A., Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., Kravchenko A.N., Konovalov A.I.** Correlations between the self-organization, physicochemical properties and biological activity of Mebicar in dilute aqueous solutions. *Mendeleev Commun.* 2013. V. 23. P. 262–264. DOI: 10.1016/j.mencom.2013.09.008.
5. **Berlyand A.S., Lebedev O.V., Prokopov A.A.** Chemico-pharmaceutical analysis of the biologically active substances Albicar. *Pharm. Chem. J.* 2013. V. 47. P. 176–178. DOI: 10.1007/s11094-013-0920-7.
6. **Kravchenko A.N., Baranov V.V., Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Bushmarinov I.S., Nelyubina Yu.V.** Neuroprotective activity of (+)-(S)-2-[(1S,5R)-(3,7-dioxo-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)]-4-methylthiobutanoic acid. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2012. V. 38. P. 550–557. DOI: 10.1134/S106816201205007X.
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 N-nitrourea. *Propellants Explos. Pyrotech.* 2014. V. 39. P. 662. DOI: 10.1002/prop.201300100.
8. **Zharkov M.N., Kuchurov I.V., Fomenkov I.V., Zlotin S.G., Tartakovsky 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. **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.
10. **Barrow S.J., Kaser S., Rowland M.J., Barrio J., Scherman O.A.** Cucurbituril-based molecular recognition. *Chem. Rev.* 2015. V. 115. P. 12320–12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341.
11. **Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.** The cucurbit[n]uril family. *Angew. Chem. Internat. Edit.* 2005. V. 44. P. 4844–4870. DOI: 10.1002/anie.200460675.
12. **Lee J.W., Samal S., Selvapalam N., Kim H.J., Kim K.** Cucurbituril homologues and derivatives: New opportunities in supramolecular chemistry. *Chem. Res.* 2003. V. 36. P. 621–630. DOI: 10.1021/ar020254k.
13. **Cheng X.J., Liang L.L., Chen K., Ji N.N., Xiao X., Zhang J.X., Zhang Y.Q., Xue S.F., Zhu Q.J., Ni X.L., Tao Z.** Twisted cucurbit[14]uril. *Angew. Chem. Internat. Edit.* 2013. V. 125. P. 7393–7396. DOI: 10.1002/ange.201210267.
14. **Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А.** Синтез гликольурилов и их аналогов. *Усп. химии.* 2018. Т. 87. С. 89–108. DOI: 10.1070/RCR4763.
15. **Кравченко А.Н., Чикунов И.Е.** Химия уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот. *Усп. химии.* 2006. Т. 75. С. 217–233. DOI: 10.1070/RC2006v075n03ABEH003589.
16. **Kuhling D.** Über die Acylierung von Glikolurilen. *Liebigs Ann. Chem.* 1973. P. 263–277. DOI: 10.1002/jlac.197319730215.
17. **Бакибаев А.А., Хоанг Н.Ф., Мамонтов В.В.** Механохимическая активация реакций тетраацетилгликолурила с некоторыми первичными аминами, содержащими циклический фрагмент – Путь к соответствующим ацетиламидам. *Журн. орг. химии.* 2018. Т. 4. С. 663.
18. **Azizi N., Alipour M.** Eco-efficiency 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.
19. **Kappe C.O.** 100 Years of the biginelli dihydropyrimidines synthesis. *Tetrahedron.* 1993. V. 49. N 32. P. 6937–6963. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)87971-0.

REFERENCES

1. **Beilfuss W., Gradtke R., Krull I., Steinhauer K.** Patent DE 102004059041. 2006.
2. **Denk A., Emter A., Moddick C.** Patent GB 2354771. 2001.
3. **Kamburg R.** Patent US 227838. 2008.
4. **Ryzhkina I.S., Kiseleva Yu.V., Mishina O.A., Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., Kravchenko A.N., Konovalov A.I.** Correlations between the self-organization, physicochemical properties and biological activity of Mebicar in dilute aqueous solutions. *Mendeleev Commun.* 2013. V. 23. P. 262–264. DOI: 10.1016/j.mencom.2013.09.008.
5. **Berlyand A.S., Lebedev O.V., Prokopov A.A.** Chemico-pharmaceutical analysis of the biologically active substances Albicar. *Pharm. Chem. J.* 2013. V. 47. P. 176–178. DOI: 10.1007/s11094-013-0920-7.
6. **Kravchenko A.N., Baranov V.V., Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Bushmarinov I.S., Nelyubina Yu.V.** Neuroprotective activity of (+)-(S)-2-[(1S,5R)-(3,7-dioxo-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]oct-2-yl)]-4-methylthiobutanoic acid. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2012. V. 38. P. 550–557. DOI: 10.1134/S106816201205007X.
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 N-nitrourea. *Propellants Explos. Pyrotech.* 2014. V. 39. P. 662. DOI: 10.1002/prop.201300100.
8. **Zharkov M.N., Kuchurov I.V., Fomenkov I.V., Zlotin S.G., Tartakovsky 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. **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.
10. **Barrow S.J., Kaser S., Rowland M.J., Barrio J., Scherman O.A.** Cucurbituril-based molecular recognition. *Chem. Rev.* 2015. V. 115. P. 12320–12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341.
11. **Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.** The cucurbit[n]uril family. *Angew. Chem. Internat. Edit.* 2005. V. 44. P. 4844–4870. DOI: 10.1002/anie.200460675.
12. **Lee J.W., Samal S., Selvapalam N., Kim H.J., Kim K.** Cucurbituril homologues and derivatives: New opportunities in supramolecular chemistry. *Chem. Res.* 2003. V. 36. P. 621–630. DOI: 10.1021/ar020254k.
13. **Cheng X.J., Liang L.L., Chen K., Ji N.N., Xiao X., Zhang J.X., Zhang Y.Q., Xue S.F., Zhu Q.J., Ni X.L., Tao Z.** Twisted cucurbit[14]uril. *Angew. Chem. Internat. Edit.* 2013. V. 125. P. 7393–7396. DOI: 10.1002/ange.201210267.
14. **Kravchenko A.N., Baranov V.V., Gazieva G.A.** Synthesis of glycolurils and their analogues. *Usp. Khimii.* 2018. V. 87. P. 89–108. DOI: 10.1070/RCR4763 (in Russian).
15. **Kravchenko A.N., Chikunov I.E.** Chemistry of ureido carboxylic and ureylene dicarboxylic acids. *Usp. Khimii.* 2006. V. 75. P. 217–233. DOI: 10.1070/RC2006v075n03ABEH003589.
16. **Kuhling D.** Über die Acylierung von Glikolurilen. *Liebigs Ann. Chem.* 1973. P. 263–277. DOI: 10.1002/jlac.197319730215.
17. **Bakibaev A.A., Hoang N.P., Mamontov V.V.** Mechanochemical activation of reactions of tetraacetylglucoluril with some primary amines containing a cyclic fragment – The way to the corresponding acetylammides. *Zhurn. Org. Khim.* 2018. V. 4. P. 663 (in Russian).
18. **Azizi N., Alipour M.** Eco-efficiency 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.
19. **Kappe C.O.** 100 Years of the biginelli dihydropyrimidines synthesis. *Tetrahedron.* 1993. V. 49. N 32. P. 6937–6963. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)87971-0.

Поступила в редакцию (Received) 02.04.2018

Принята к опубликованию (Accepted) 11.06.2018