

Л.К. Салькеева, Е.К. Тайшибекова, Е.В. Минаева, Л.М. Сугралина,
Б.К. Макин, Т.С. Абайдильдин, А.В. Омашева, Ф.Е. Кумаков

Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова
(E-mail: lsalkeeva@mail.ru)

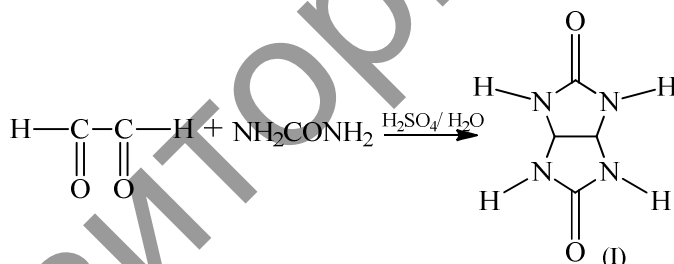
Синтез и исследование полифункциональных производных гликолурила

В статье изучена функционализация бициклической бисмочевины — гликолурила и его метилольных производных с целью синтеза новых азаетероциклов. Впервые осуществлено переамидирование тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфита гликолурилом с образованием гликолурилзамещенного диэтилдиамидо-трет-бутилфосфита; подобраны оптимальные условия реакции. Также впервые проведено фосфорилирование тетра-N-метилолгликолурила различными реагентами. Структура всех новых синтезированных производных гликолурила установлена и подтверждена данными ЯМР ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P -спектров, ИК-спектров, физико-химическими константами.

Ключевые слова: бициклические бисмочевины, гликолурил, тетра-N-метилолгликолурил, тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфит, переамидирование, фосфорилирование.

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.

Гликолурил (2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) (I) является чрезвычайно привлекательным бициклическим соединением для разнообразных реакций его функционализации с целью синтеза и исследования новых азаетероциклов. Химия гликолурилов находится лишь на старте своего развития и имеет множество перспектив [1].



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 моющих средств, поверхностно-активных веществ. Также следует отметить фармакологическую значимость соединений ряда гликолурила, которые широко применяются в медицине в качестве психотропных, ноотропных веществ и транквилизаторов нового поколения.

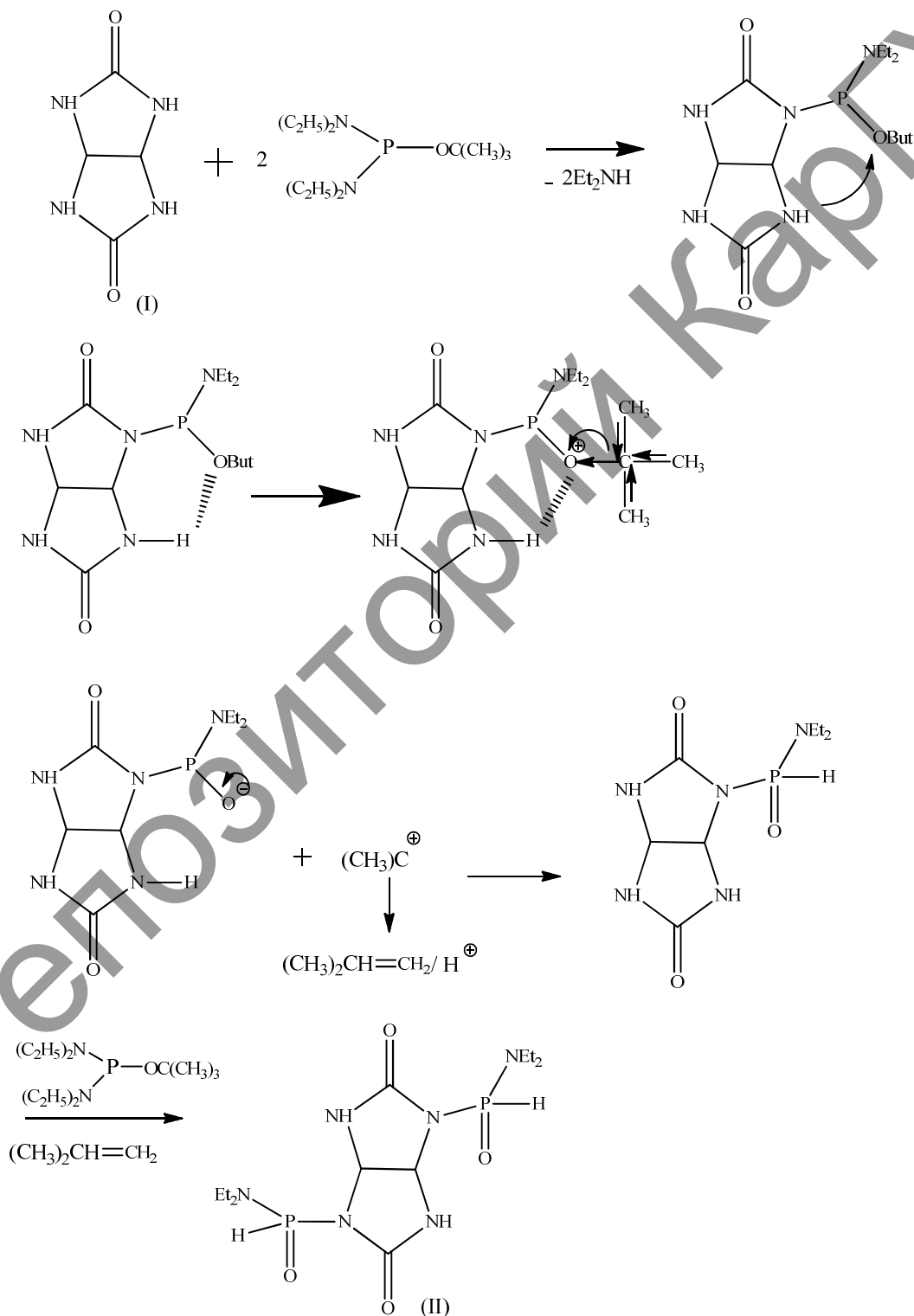
Принимая во внимание многогранные полезные свойства бициклических мочевин, нами были синтезированы некоторые соединения этого класса для исследования химических свойств и прогноза биологической активности [2].

Как показывает анализ литературных данных, сведения о взаимодействии соединений трехвалентного фосфора с гликолурилом или его производными практически отсутствуют. Несомненно, принципиальное отличие в реакционной способности соединений трехвалентного фосфора делает результат взаимодействия не очевидным. Однако производные гликолурила, содержащие атом трехвалентного фосфора, могут быть окислены до производных пятивалентного фосфора, что делает их уникальными синтонами для дальнейших химических превращений.

Известно, что в ряду соединений трехвалентного фосфора эфирами фосфористых кислот представляют особый интерес. Они достаточно легко обменивают амидогруппу под действием спир-

тов, аминов и фенолов. Подобный способ очень удобен для получения труднодоступных в прямом синтезе амидофосфитов [3]. С этой целью нами была исследована реакция переамидирования тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфита гликолурилом, приводящая к образованию гликолурилзамещенного диэтиламино-трет-бутилфосфита.

Реакцию проводили нагреванием в соотношении 1:2 массы гликолурила и тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфита в среде этилацетата с одновременной отгонкой выделяющегося диэтиламина, идентифицированного в виде гидрохлорида. Количество выделившегося диэтиламина свидетельствует о полноте протекания реакции.



Образовавшийся эфиромид фосфористой кислоты, очищенный перекристаллизацией из этилацетата, представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в полярных и неполярных органических растворителях и в воде.

Структура полученного соединения ди-2,6-N-диэтиламино-2,4,6,8-тетра-азобикало[3.3.0.]октан-3,7-дионфосфооксида (II) достоверно доказывается данными ЯМР ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P -спектров. Синтезированное соединение необычной структуры представляет собой маслоподобное соединение, которое кристаллизуется при длительном стоянии. Структура соединения также подтверждается комплексом физико-химических констант.

Таким образом, в результате реакции переамидирования тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфитом гликолурила получены результаты, которые показывают зависимость направления протекания реакции от условий проведения и соотношения реагентов. Так, проведение реакции при соотношении реагентов 1:1 приводит к переамидированию по одной вторичной аминогруппе (положение 2).

При соотношении реагентов 2:1, т.е. два эквивалента трет-бутилфосфита на один эквивалент гликолурила, достигается желаемый результат. Такое соотношение позволяет скоординироваться двум молекулам трет-бутилфосфита к двум аминогруппам (положения 2, 6). При этом сохраняется валентность атома фосфора, что вызывает значительный интерес к данному продукту для дальнейших исследований.

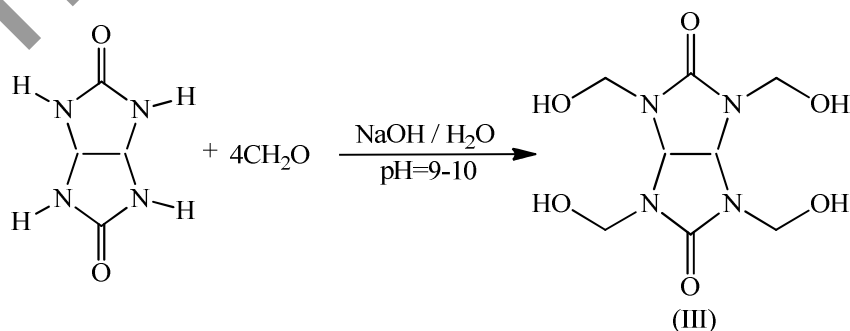
Известно, что реакции N-гидроксиалкилирования являются удобным приемом для функционализации первичных и вторичных азотистых оснований благодаря высокой реакционной способности целевых или промежуточных N-гидроксиалкилпроизводных. Одностадийный вариант выполнения такого типа превращений известен как реакция Манниха.

Гликолурил, являясь по своей природе бициклической бисмочевинной, может вступать по аналогии с мочевиной в сходный процесс поликонденсации с формальдегидом, давая в последующем высокомолекулярные 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 макромолекулярных соединений.

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 реакционной способности они могут выступать, с одной стороны, синтонами для новых гетероциклических систем, а с другой — превосходными мономерами для новых полимеров.

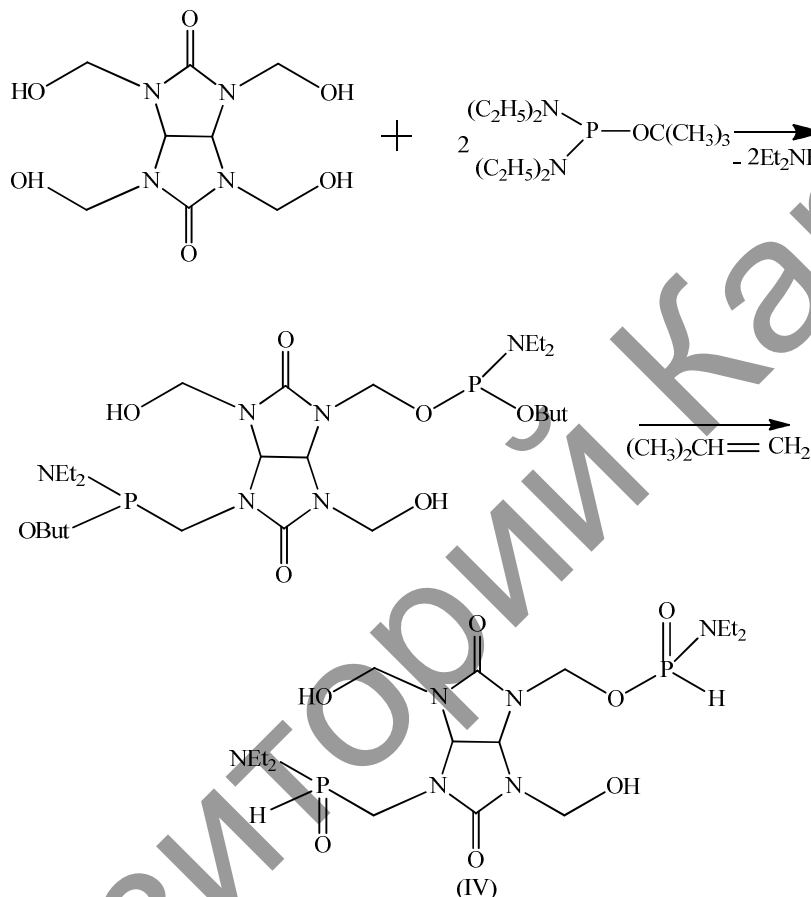
На сегодняшний день, несмотря на относительную доступность, сравнительно мало изученными являются метилольные производные гликолурила, которые могут представлять самостоятельный интерес для практического применения.

N-гидроксиметилгликолурил легко образуется взаимодействием гликолурила и формальдегида в щелочной среде. Исследователи показали, что гликолурил при взаимодействии с 40-процентным водным раствором формалина при температуре $50\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии NaOH до установления показателя pH 9–10 и перемешивании в течение 2 ч с достаточно высоким выходом (70 %) образует тетраметилолгликолурил (III).



Необходимо отметить, что тетра-N-метилолгликолурил является водорастворимым, что отличает его от большинства производных 2,4,6,8-тетраазабикало[3.3.0.]октан-3,7-диона, но плохо растворим в большинстве органических растворителей.

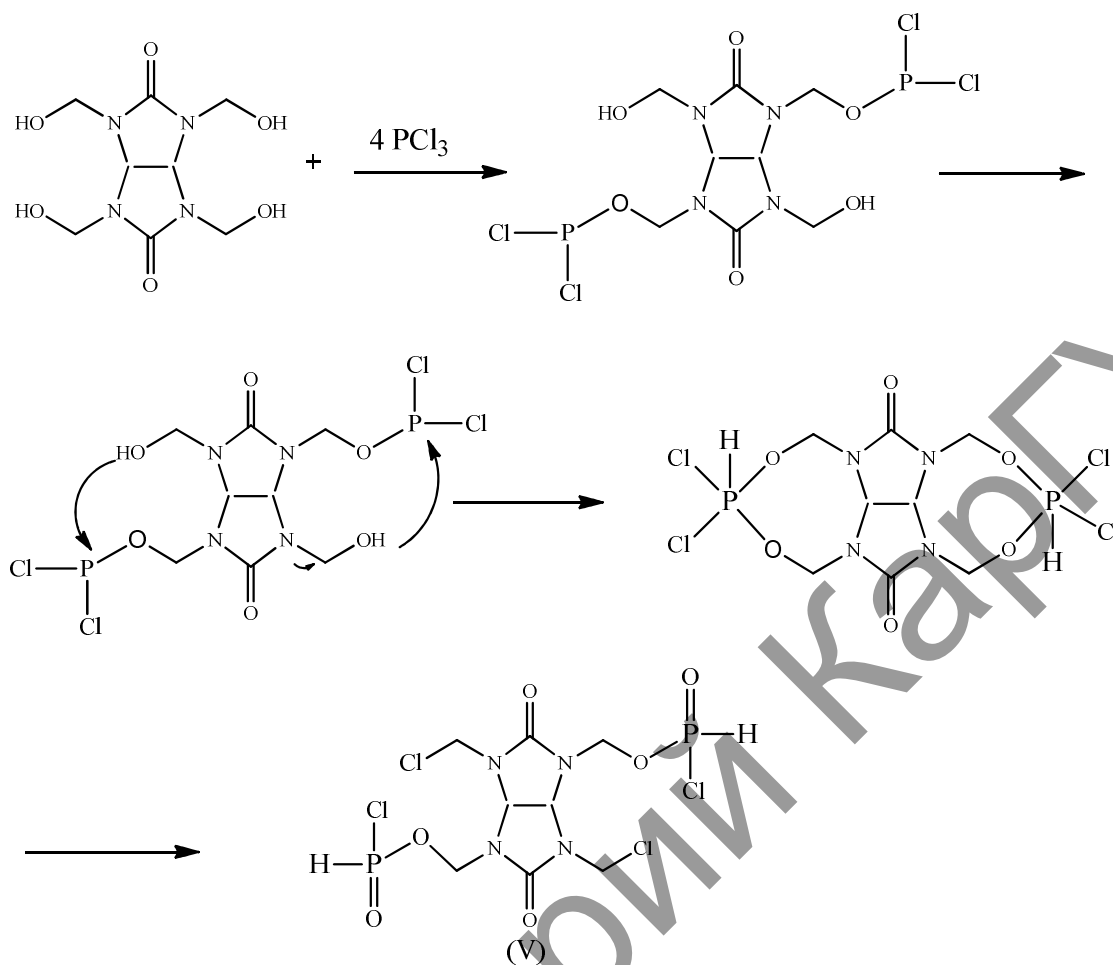
Ранее [4] нами была показана возможность фосфорилирования 2-амино-4-фенилтиазола реакцией переамидирования тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфитом. Проведение аналогичной реакции переамидирования с тетра-N-метилолгликолурилом представляло значительный интерес. Реакцию фосфорилирования тетра-N-метилолгликолурила тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфитом проводили в среде этилацетата с одновременной отгонкой диэтиламина. В ходе реакции нами были установлены условия фосфорилирования. Выделенный в процессе получения диэтиламин был идентифицирован с помощью пропускания сухого HCl. Полученный гидрохлорид диэтиламина соответствует стехиометрии реакции. Это значит, что реакция фосфорилирования протекает с участием двух атомов водорода.



В результате был выделен маслянистый продукт 2,6-ди-(N-диэтилаидометиллолфосфато)-2,4,6,8-тетраазобикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (IV). В ходе подборки растворителя для кристаллизации была использована смесь этилацетата и этилового спирта в соотношении 1:1. В ИК-спектре соединения полученного вещества присутствуют полосы поглощения в области 1100 см^{-1} и 1274 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям C–O–C и P=O связей соответственно. Полоса поглощения C=O проявляется в области 1700 см^{-1} , полоса поглощения P–H связи — в области 2573 см^{-1} . Колебаниям N–H связи соответствует полоса поглощения в области 3109 см^{-1} . Температура плавления полученного соединения составляет $168\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Реакции замещения наиболее характерны для хлорангидридов кислот трехвалентного фосфора. Эти реакции чрезвычайно легко протекают с большинством обычных нуклеофильных реагентов: спиртов, меркаптанов, фенолов и аминов. Необходимо отметить, что взаимодействие хлорангидридов кислот трехвалентного фосфора и соединений типа P–Э (где Э = N, O, S) имеет противоположные зависимости легкости протекания от нуклеофильности реагента.

С целью дальнейшего изучения реакционной способности тетра-N-метилолгликолурила в реакциях фосфорилирования проведено взаимодействие исходного вещества с треххлористым фосфором. Фосфорилирование проводилось в достаточно мягких условиях в среде гексана при нагревании. В ходе реакции был замечен незначительный экзо-эффект. Реакцию проводили до полного растворения полученного вещества в гексане.



Контроль реакции вели методом ТСХ. В ИК-спектре полученного вещества (V) присутствует полоса поглощения в области 1242 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям $\text{P}=\text{O}$. Полоса поглощения в области 1700 см^{-1} свидетельствует о присутствии $\text{C}=\text{O}$ связи. В области 2250 см^{-1} обнаруживается полоса поглощения, отнесенная к колебаниям $\text{P}-\text{H}$.

Более детальный подход к подборке условий реакции позволил нам провести реакцию в течение двух недель. Было выделено кристаллическое вещество желтого цвета 2,6-ди-(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8-тетраазобикакло[3.3.0.]октан-7-дион (V), температура плавления которого $240 \text{ }^\circ\text{C}$.

Таким образом, проведенные исследования привели к синтезу новых полифункциональных производных гликолурила, подобраны оптимальные условия реакций переамидирования и фосфорилирования, полученные соединения охарактеризованы с привлечением современных физико-химических методов исследования.

Экспериментальная часть

Синтез 2,4,6,8-тетраазобикакло[3.3.0.]октан-3,7-диона (гликолурил) (I). В трехгорлую колбу вместимостью 500 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загрузили 60 г (1 моль) мочевины, 60 г воды, перемешивали до растворения. При перемешивании добавили 5,4 мл (0,1 моль) концентрированной серной кислоты ($d=1,840$) и 58 г 40 %-ного водного раствора глиоксаля (0,4 моль). Нагрели до кипения и кипятили 20 мин. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали, промыли 60 мл воды, высушили. Получили 48,4 г белого кристаллического порошка, что составляет 85 % гликолурила от теоретического по глиоксалю. Т. пл. $360 \text{ }^\circ\text{C}$, ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3330 (NH), 1690 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 5,45 (CH).

Синтез ди-2,6-N-диэтиламино-2,4,6,8-тетраазобикакло[3.3.0.]октан-3,7-дионфосфооксида (II). К 7,78 г (0,028 моль) тетраэтилдиамино-трет-бутилфосфита добавили 2,0 г (0,015 моль) гликолурила

в 500 мл этилацетата. Реакционную смесь нагревали до полной отгонки выделяющегося диэтиламина, количество которого соответствует стехиометрии реакции 3,08 г (93 %). Выделяющийся диэтиламин был идентифицирован в виде гидрохлорида диэтиламина с т. пл. 222 °С (справ. данные: т. пл. 221 °С). Свободный диэтиламин с т. кип. 54–55 °С, $n_d^{20}=1,3894$ получили нейтрализацией щелочью (справ. данные: т. кип. 55,5 °С, $n_d^{20}=1,3873$). Полученное вещество очищали перекристаллизацией из бензола. Выход продукта составил 1,6 г (80 %), т. пл. 193 °С.

Синтез 2,4,6,8-тетраметилол-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона(тетра-N-метилолгликолурил) (III). А) Тетра-N-метилолгликолурил получали при взаимодействии гликолурила с 40 %-ным водным раствором формалина при температуре 50 °С в присутствии NaOH до установления показателя pH 9–10 и перемешивании в течение 2 ч. При этом с достаточно высоким выходом (70 %) образуется 2,4,6,8-тетраметилол-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (тетраметилолгликолурил), который выделяется из реакционной среды отгонкой воды.

Б) К суспензии 28,4 г (0,2 моль) гликолурила и 80 г 40 %-ного раствора формальдегида добавляли 20 %-ный раствор гидроксида натрия до установления показателя pH 9–10, затем реакционную смесь выдерживали при температуре 50 °С и перемешивали в течение 2 ч. Из раствора выделили тетра-N-гидроксиметилгликолурил. Выход 26,2 г (50 %), т. пл. 136,5 °С, ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1718,31 (C=O), 3337,39 (OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 5,68 (N–CH), 4,8 (N–CH $_2$), 4,93 (HO–CH $_2$).

Синтез 2,6-ди(N-диэтиламидометилолфосфато)-2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (IV). К 3,77 г (0,0152 моль) тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфита добавляли 6,0 г (0,0076 моль) тетра-N-метилолгликолурила в 500 мл этилацетата. Реакционную смесь нагревали до полной отгонки выделяющегося диэтиламина, количество которого соответствует стехиометрии реакции 1 г (93 %). Выделяющийся диэтиламин был идентифицирован в виде гидрохлорида диэтиламина с т. пл. 222 °С (справ. данные 221 °С). Свободный диэтиламин получили нейтрализацией щелочью, т. кип. 54–55 °С, $n_d^{20}=1,3894$ (справ. данные: т. кип. 55,5 °С, $n_d^{20}=1,3873$). Полученное вещество очищали перекристаллизацией из бензола. Выход продукта составил 2,6 г (80 %), т. пл. 168 °С.

Синтез 2,6-ди(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8-тетраазобицикло [3.3.0]октан-3,7-диона (V). В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и капельной воронкой, поместили 8 г тетра-N-метилолгликолурила (0,007 моль) и налили сухой гексан. Охладили данную суспензию от 0 до 10 °С и постепенно приливали 8,296 г треххлористого фосфора (0,061 моль). Реакционную смесь нагревали в течение часа при перемешивании. Через час, после того как температура реакционной смеси стала соответствовать комнатной температуре, начали нагревание при перемешивании. Реакцию проводили 70 ч до полного растворения полученного продукта в гексане. Было выделено кристаллическое вещество желтого цвета, т. пл. которого составила 240 °С.

Список литературы

- 1 Зимакова И.Е., Гумеров Р.Х., Карпов А.М., Зимаков А.Ю., Галиуллина Т.Н. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора мебикара // *Tetra medica nova*. — 2000. — № 4. — С. 30–31.
- 2 Кравченко А.Н., Сизачев А.С., Максарева Е.Ю. и др. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетраалкилгликолурилов // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2005. — № 3. — С. 680–692.
- 3 Газизов Т.Х., Салькеева Л.К. О реакциях эфиромидов кислот Р(III) с галогенангидридами карбоновых кислот // *Журн. общ. химии*. — 1990. — Т. 60, № 9. — С. 2173, 2174.
- 4 Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т. Новые эфиромиды кислот Р(III) на основе 2-амино-4-фенилтиазола // *Журн. общ. химии*. — 2005. — Т. 75, № 12. — С. 2065, 2066.

Л.К. Салькеева, Е.К. Тайшибекова, Е.В. Минаева, Л.М. Сугралина,
Б.К. Макин, Т.С. Абайдильдин, А.В. Омашева, Ф.Е. Кумаков

Полифункционалды гликолурил туындылары синтезі және зерттеуі

Мақалада жаңа азагетероциклдерді синтездеу мақсатымен — гликолурил және оның метилолды туындыларының бициклді бисмочевинаның қызметі зерттелді. Алғаш рет тетраэтилдиамид-трет-бутилфосфиттің гликолурилмен қайта амидтеу реакциясы өтіп, гликолурил орынбасылған диэтил-амид-трет-бутилфосфитті алу және реакцияның оңтайлы жағдайлары таңдалды. Алғаш рет тетра-N-

метилолгликолурилдің әр түрлі реагенттермен фосфориллеуі жүргізілді. Барлық жаңа синтезделген гликолурил туындыларының құрылысы ЯМР ^1H -, ^{13}C - және ^{31}P -спектрлермен, УҚ-спектрімен және физика-химиялық тұрақтылығымен анықталды және дәлелденді.

L.K. Salkeeva, Ye.K. Taishibekova, Ye.V. Minaeva, L.M. Sugralina,
B.K. Makin, T.S. Abaidil'din, A.V. Omasheva, F.E. Kumakov

Synthesis and research of polyfunctional derivatives of glycoluril

Article deals with functionalization of bicyclic bisurea, i.e glycoluril and its methylol derivatives for the purpose of synthesis of novel azaheterocycles. For the first time transamidation of tetraethyldiamino-tert. -butylphosphite by glycoluril with the formation of glucoluril substituted diethylamido-tert. -butylphosphite was carried out; optimal conditions for reaction were chosen. Firstly phosphorylation of tetra-N-methylolglycoluril by various reagents was carried on. The structure of all novel synthesized derivatives of glycoluril was established and confirmed by NMR ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P spectra data and physical and chemical constants.

References

- 1 Zimakova I.E., Gumerov R.Kh., Karpov A.M., Zimakov A.Yu., Galiullina T.N. *Terra medica nova*, 2000, 4, p. 30–31.
- 2 Kravchenko A.N., Sigachev A.S., Maksareva E.Yu. et al. *Russian Chemical Bull.*, 2005, 3, p. 680–692.
- 3 Gazizov T.Kh., Salkeeva L.K. *Journal of General Chemistry*, 1990, 60(9), p. 2173–2174.
- 4 Salkeeva L.K., Nurmaganbetova M.T. *Journal of General Chemistry*, 2005, 75(12), p. 2065–2066.