

Список литературы

1. Hongya L., Xiaoli Z., Tiantian Z. // *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 2012. – № 107. – P. 345–354.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ БЕНЗИЛА С МОЧЕВИНАМИ В СИНТЕЗАХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Е. В. Ховренко, В. В. Штрыкова

Научный руководитель – д.х.н, профессор В. Д. Филимонов

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, evh13@tpu.ru

Реакция бензилов с мочевиными в щелочной среде приводит к образованию производных гдантоина – фенитоинов (**3**) и гликолурилов (**4**). Не так давно найдено, что в этих условиях может образовываться также и бензгидрилфенилмочевина (**5**) [1] (схема 1).

Механизм образования фенитоинов и гликолурилов исследован в ряде работ [2, 3], однако ни один из предложенных механизмов исчерпывающе не объясняет влияния основания и растворителя, а также строения мочевины.

Исследование механизмов реакций бензилов с мочевиными достаточно актуально, поскольку каждый из образующихся продуктов является ценным биологически активным соединением [4, 5]. Понимание механизма данных превращений позволит селективно направлять реакцию по одному из указанных маршрутов в зависимости от условий процессов и строения мочевины.

Нами препаративно и хроматографически (ТСХ, ВЭЖХ) исследована реакция бензила с фенилмочевинной в растворе этанола и КОН при комнатной температуре. В течение 1 ч получено 3 продукта, которые разделяли флеш-хроматографией и идентифицировали методами ЯМР. Этими продуктами оказались N-фенилфенитоин, 1-бензгидрил-3-фенилмочевина и уреидокислота Ph₂CHNHCON(Ph)COOH.

Кроме того, мы впервые показали, что фенилфенитоин подвергается омылению до уреидокислоты в КОН/EtOH и КОН/ДМСО, которая, в свою очередь, может декарбоксилироваться до бензгидрилмочевины. При этом установлено, что скорость омыления в системе КОН/ДМСО

существенно выше, чем в КОН/EtOH, что связано с суперосновными свойствами КОН в ДМСО.

Проведено квантово-химическое моделирование предложенных маршрутов методом DFT-b3lyp-6-31+g(d,p) в неполярной среде и в высокополярном водном растворе (метод СРСМ), найдены соответствующие переходные состояния и построен профиль поверхности изменения потенциальной энергии (ППЭ). В качестве субстратов исследовали бензил, мочевины, метилмочевину, фенилмочевину, бензилмочевину. Важно отметить, что корректные вычисления термодинамики стадий реакции с участием воды и гидроксил-аниона получаются только при использовании в качестве реагентов водных кластеров [(H₂O)₈, (H₂O)₉, (H₂O)₉-анион].

Лимитирующей стадией во всех случаях является внутримолекулярная анионная миграция фенильного ядра. Данная миграция качественно сходна с известной «бензиловой перегруппировкой», механизм которой квантово-химически исследован в работе [6]. Отметим, что ранее механизм анионной миграции фенильного кольца

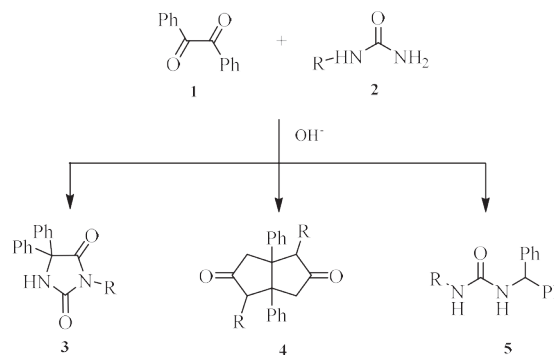


Схема 1. Известные направления реакции бензила с мочевиными

в фрагменте PhC(=NX)–C(Ph)=O не был исследован.

Таким образом, мы впервые на количественном уровне исследовали механизм образования

бензгидрилмочевин в реакции бензила с мочевины и определили условия селективного образования возможных продуктов.

Список литературы

1. Muccioli G. G., Wouters. *Versatile Access to Benzhydryl-Phenylureas through an Unexpected Rearrangement during Microwave-Enhanced Synthesis of Hydantoins* // *Org. Lett.*, 2003. – № 5 (20). – P. 3599–3602.
2. Butler A. R., Leitch E. *Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 2. Reaction with benzil, 4,4'-dimethylbenzil, and 4,4'-dimethoxybenzil* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1977. – № 2 (14). – P. 1972–1976.
3. Schwenker G., Guo H., Bernhart S. *Studien zum Reaktionsmechanismus der Hydantoin-Synthese nach Biltz, 1. Mitt.: Nachweis der Zwischenstufen der Hydantoin-Synthese nach Biltz* // *Arch. Pharm.*, 1992. – № 325 (12). – P. 779–783.
4. Cho S., Kim S. *Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry* // *Eur. J. Med. Chem.*, 2018. – № 164. – P. 517–545.
5. A. A. Bakibaev, V. D. Filiminiv, L. G. Tignibidina, V. K. Gorshkova, A. S. Saratikov, N. B. Oleinik, et al. *Synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and liver monooxygenase system inducers based on amides and urea. Antihypoxic activity of benzhydrylurea and its haloid derivatives* // *Pharm. Chem., J.* – № 27 (4). – 1993. P. 254–256.
6. Yamabe, Shinichi; Tsuchida, Noriko; Yamazaki, Shoko. *A FMO-Controlled Reaction Path in the Benzil–Benzilic Acid Rearrangement* // *J. Org. Chem.* – № 71 (5). – 2006. – P. 1777–178.

ДИВЕРГЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Е. Е. Храмова

Научный руководитель – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии ПГНИУ А. Н. Масливец

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15, caterina.stepanova@yandex.ru

Ацилпировиноградные кислоты **1**, их эфиры **2** и циклические ангидриды (лактоны/фурандионы Андрейчикова) **3** являются привилегированными структурами в медицинской химии и фармакологии [1–3]. На основе реакций соединений **1–3** с анилинами **4**, содержащими дополнительную нуклеофильную группу в *орто*-положении, могут быть получены бензо[*b*]азины, которые активно изучаются на наличие биологической активности (антиоксидантной, противогрибковой, противомикробной, туберкулостатической, анальгетической, способности ингибировать JNK3 киназу (может использоваться для лечения болезни Альцгеймера), способности ингибировать агрегацию тромбоцитов) и другие виды практической значимости (хемосенсоры на Cu²⁺, флуоресценция с агрегационно-индуцированной эмиссией (AIE)) [4, 5].

Нами разработаны дивергентные методы синтеза региоизомерных бензо[*b*]азинов **5–7** (Схемы 1–3) [4, 5].

Бензо[*b*]азины **5**, содержащие первичный енаминовый фрагмент, могут быть синтезированы взаимодействием ацилпировиноградных кислот **1** или их эфиров **2** с анилинами **4** (Схема 1), а их региоизомеры **6** и **7**, не содержащие первичный енаминовый фрагмент, могут быть синтезированы взаимодействием фурандионов **3** с анилинами **4** (Схемы 2, 3).

В рамках программы CO-ADD (Брисбен, Австралия) [6] продукты **5–7** были исследованы на наличие противомикробной активности по отношению к патогенам группы ESKAPE (*Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*). В результате этого исследования было установлено, что