

**ХОАНГ НГОК ФЫОК**

**Разработка методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурила  
и их использование в реакциях N – и O – ацелирования некоторых  
первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных  
полициклических спиртов**

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химической науки

Томск – 2018

Работа выполнена в отделении химической инженерии инженерной школы природных ресурсов федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ).

Научный руководитель: **Абдигали Абдиманович Бакибаев**  
доктор химических наук, профессор.

Официальные оппоненты: **Кравченко Ангелина Николаевна**  
доктор химических наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,  
ведущий научный сотрудник.  
**Павловский Виктор Иванович**  
доктор химических наук,  
ООО «Инновационные Фармакологические  
Разработки» (ООО «Ифар»),  
ведущий научный сотрудник отдела  
фармацевтических разработок.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Алтайский государственный  
университет».

Защита диссертации состоится «17» декабря 2018 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-ой корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634034, г. Томск, ул. Белинского, 53а и на сайте: <http://portal.tpu.ru:7777/council/911/worklist>.

Автореферат разослан «.....» ..... 2018 г.

Исполняющий обязанности ученого секретаря  
диссертационного совета Д 212.269.04

Г.Б. Слепченко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Химия бициклических бисмочевин октанового ряда (ББМ, 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, лекарственных препаратов, стабилизаторов полимеров, самостоятельных взрывчатых веществ или их компонентов 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, но в меньшей степени изучены химические свойства синтезированных таким образом соединений. Среди последних особо необходимо отметить то обстоятельство, что в последние десятилетия одним из интенсивно развивающихся направлений в химии гликолурилов является синтез и изучение на их основе супрамолекулярных соединений. Так, гликолурилы выступают базовыми компонентами таких полициклических конденсированных систем как кукурбитурилы и бамбусурилы, обладающих рядом уникальных физико-химических свойств.

Анализ литературных сведений по химии гликолурилов показал, что одним из недостаточно уделенных вниманием исследователей аспектов является исследование химических свойств тетраацетилгликолурила (ТАГУ), который в настоящее время нашел широкое применение в промышленности в качестве эффективного активатора отбеливания в составе синтетических моющих средств. Последнее обстоятельство делает ТАГУ доступным и привлекательным для более полного раскрытия его потенциала как в органическом синтезе, так и с позиции востребованности его в сугубо практической плоскости. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные о химии ТАГУ ограничиваются преимущественно изучением его гидролитических превращений в присутствии оснований, отдельными реакциями N – ацетилирования первичных аминов, для которых приводятся примеры использования этого процесса в качестве защитной группы в ходе синтеза труднодоступных биологически активных аминов. Поскольку, на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют сведения, обобщающие методы синтеза и исследования химических свойств ТАГУ, в данной диссертационной работе проведена систематизация знаний в этой области, что послужило основанием для написания самостоятельной обзорной статьи по данной теме. Кроме того, до сих пор остается востребованным поиск новых мягких и селективных N – ацетилирующих реагентов, и особенно, O – ацетилирующих реагентов, позволяющих сохранить конфигурацию и оптическую ориентированность исходных биологически активных молекул.

**Цель работы** – разработка новых методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурила и их использование в реакциях N – и O – ацетилирования некоторых первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных

полициклических спиртов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать метод синтеза на основе доступных гликолурилов их N,N,N,N-тетраацетилпроизводного (ТАГУ) и N,N,N,N-тетраацетоксиметилпроизводного (ТАМГУ).

2. Изучить реакции аминов, содержащих циклический фрагмент с тетраацетилгликолурилом в условиях механохимической активации.

3. Исследовать реакции бетулина, аллобетулина и холестерина с тетраацетилгликолурилом.

4. Изучить взаимодействие тетраацетилгликолурила с мочевиной в условиях кислотного катализа.

5. Исследовать реакции тетраацетоксиметилгликолурила с рядом аминов, содержащих циклический фрагмент.

#### **Научная новизна:**

1. Разработан новый метод синтеза тетраацетилгликолурила реакцией гликолурила с уксусным ангидридом в присутствии фосфорных кислот и ранее неизвестного тетраацетоксиметилгликолурила взаимодействием тетраметилолгликолурила с уксусным ангидридом в присутствии пиридина.

2. Впервые показана возможность механохимического синтеза некоторых N – ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент реакцией тетраацетилгликолурила с соответствующими аминами.

3. Впервые изучена реакция тетраацетилгликолурила с липофильными полициклическими спиртами (бетулином, аллобетулином и холестерином), приводящее к образованию их O – ацетилпроизводных.

4. Установлено, что взаимодействие мочевины с тетраацетилгликолурилом завершается бисдеацетилированием последнего с преобладающим образованием транс – диацетилгликолурила.

5. Найдено, что тетраацетоксиметилгликолурил является новым мягким реагентом для N – ацетилирования аминов, содержащих циклический фрагмент.

#### **Практическая значимость:**

1. Разработан препаративный метод синтеза N – ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент с тетраацетилгликолурилом в условиях механохимической активации.

2. Предложен удобный способ получения на основе тетраацетилгликолурила O – ацетилпроизводных липофильных полициклических спиртов, (бетулина, аллобетулина и холестерина), открывающий путь к такой модификации биогенных спиртов.

3. Разработаны методы синтеза тетраацетилгликолурила и тетраацетоксиметилгликолурила и показана их применимость для N – ацетилирования первичных аминов. Предложенный метод получения тетраацетилгликолурила с использованием фосфорных кислот вполне конкурентоспособен способу его получения в промышленных условиях.

4. При изучении антиоксидантных свойств синтезированных производных бетулина, установлено, что диацетат бетулина проявляет наивысшую активность.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Методы получения тетраацетилгликолурила и тетраацетоксиметилгликолурила.
2. Метод механохимического синтеза N – ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент взаимодействием тетраацетилгликолурила с соответствующими аминами.
3. Методы O – ацетилирования липофильных полициклических спиртов (бетулина, аллобетулина и холестерина) с использованием тетраацетилгликолурила.
4. Результаты реакции бисдезацетилирования тетраацетилгликолурила под действием мочевины.

**Достоверность результатов** подтверждена с помощью физико-химических методов анализа: ЯМР-, ИК- спектроскопии, ВЭЖХ, а в отдельных случаях сравнением синтезированных веществ с аутентичными образцами.

**Личный вклад автора** заключался в планировании и проведении экспериментов, связанных с организацией, разработкой методик, проведением органического синтеза и обработкой полученных данных.

Все разделы диссертационной работы выполнены и проанализированы автором, равно как обработка результатов и оформление их в виде научных публикаций. Некоторые эксперименты в рамках диссертационной работы выполнены в соавторстве, соавторы не возражают против использования соискателем результатов совместных работ.

**Апробация работы.** По итогам выполненной работы были представлены доклады на Международной научно-практической конференции «Тенденции развития науки и образования в области естественнонаучных дисциплин» (Алматы, Казахстан, 2016), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликованы: 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи в иностранном периодическом журнале, 2 из опубликованных статей в журналах, входящих в базы цитирования Web of Science и Scopus, 2 статьи в сборниках трудов конференций различного уровня.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы по тематике исследования, главы обсуждения результатов, главы описания экспериментов, вывода и библиографического списка. Материалы диссертационной работы изложены на 100 страницах, в ней содержатся 47 схем, 18 рисунков, 3 таблицы. Список литературы включает в себя 123 наименований.

## **КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** кратко сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

**В первой главе** рассмотрены литературные источники, содержащие описание методов синтеза бициклических бисмочевин октанового ряда (ББМ,

гликолурилов), обсуждены особенности строения и химических свойств известных ББМ и подробно рассмотрены методы получения N - ацетилгликолурилов.

**Во второй главе** приведены результаты разработки методов получения тетраацетилгликолурила и тетраацетоксиметилгликолурила, изучения реакций тетраацетилгликолурила (ТАГУ) и тетраацетоксиметилгликолурила (ТАМГУ) с аминами, реакции бисдеацетилирования тетраацетилгликолурила и O - ацетилирования липофильных полициклических спиртов, (бетулина, аллобетулина и холестерина). Приводятся данные по исследованию антиоксидантных свойств синтезированных производных бетулина и предлагается химизм проявления их активностей.

**В третьей главе** подробно описаны характеристики использованных веществ, методики синтеза полученных соединений и приводятся методы, использованные для идентификации этих соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Разработка метода синтеза тетраацетилгликолурила (ТАГУ)

В литературном обзоре настоящей работы мы показали, что тетраацетилгликолурил **2** может быть синтезирован из гликолурила **1** и уксусного ангидрида в присутствии таких минеральных кислот как хлорная (93%) и серная (82%) в течение 1,5-2 часов. Однако, использование производных фосфорных кислот в реакциях образования ТАГУ **2** в аналогичных условиях ранее не было известно.

Мы впервые установили, что кипячение гликолурила **1** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот достаточно быстро (20-30 мин.) завершается образованием ТАГУ **2** с высокими выходами (95-98%) (Схема 1), (Таблица 1). Ход протекания изученных реакций контролировали методом ВЭЖХ по исчезновению пика гликолурила **1** и количественным сопоставлением пробы из реакционной массы со стандартным образцом ТАГУ **2** фирмы Acros Organics.

Схема 1 – Синтез тетраацетилгликолурила **2**

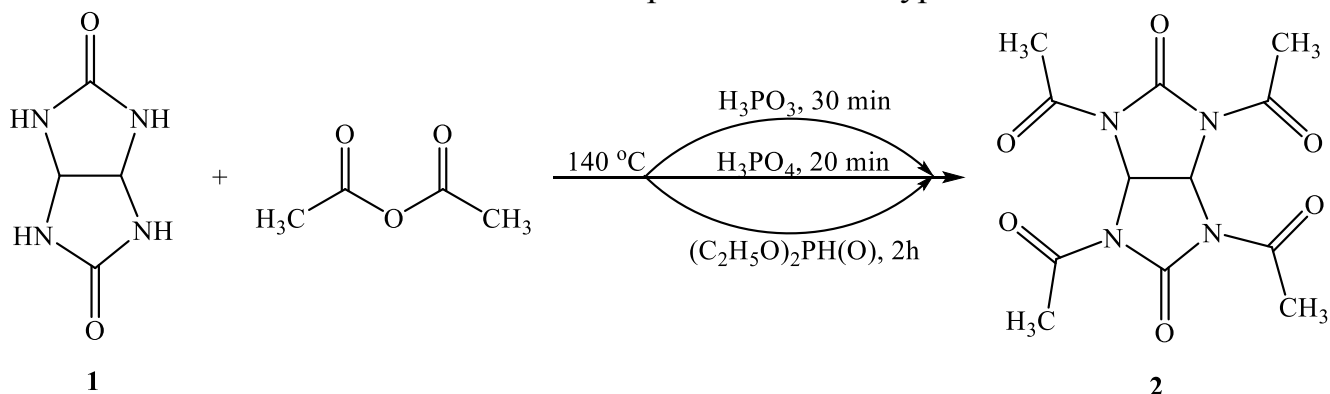


Таблица 1 – Условия синтеза тетраацетилгликолурила **2** в присутствии фосфористой и фосфорной кислот

Реагенты Параметры	Фосфористая кислота		Фосфорная кислота	Диэтилфосфит
	2 : 1	4 : 1	4 : 1	4 : 1
Время, мин.	30	30	20	120
Выход, %	63	95	98	следы

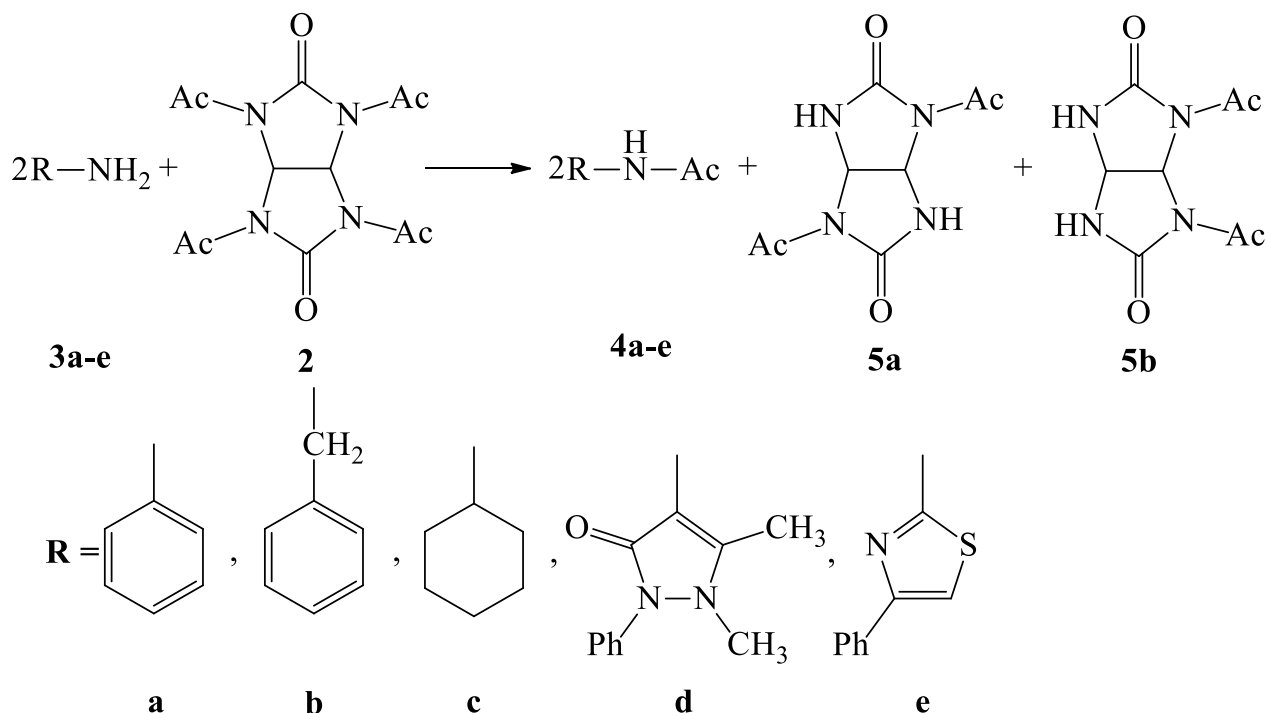
Как видно из данных Таблицы 1 наиболее подходящим для достижения максимальных выходов целевого ТАГУ **2** является использование фосфористой и фосфорной кислот в соотношениях 4:1 относительно гликолурила **1**.

В то же время, следует отметить, что попытка использования диэтилфосфита в реакции гликолурила с уксусным ангидридом не увенчалась успехом, т. к. в этом случае ТАГУ **2** за 2 часа образуется лишь в следовых количествах (по данным ВЭЖХ), что скорее всего связано с наличием в диэтилфосфите незначительных количеств фосфористой кислоты или ее образованием путем частичного гидролиза диэтилфосфита. Необходимо отметить то обстоятельство, что выделение ТАГУ **2** в этих реакциях не вызывает затруднений, поскольку после регенерирования остаточного уксусного ангидрида путем отгонки последнего твердый осадок промывают водой и ацетонитрилом и получают целевой продукт. Таким образом, нами разработан достаточно простой и технологичный способ получения ТАГУ **2** с высокими выходами, основанный на взаимодействии гликолурила **1** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот.

## 2. Реакции N – ацелирования аминов, содержащих циклический фрагмент тетраацетилгликолурилом

В данной работе мы впервые изучили реакции некоторых первичных аминов **3a-e** с тетраацетилгликолурилом **2** в условиях механохимического синтеза (Схема 2):

## Схема 2



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

Нами установлено, что простое перетирание в течение 5 минут в фарфоровой ступке при комнатной температуре вышеприведенных аминов **3a-e** с тетраацетилгликолурилом **2** приводит к образованию с хорошими выходами (74-90%) соответствующих N-ацетиламидов **4a**, **4b**, **4c**, **4e**, за исключением образования соединения **4d** из 4-аминоантипирина **3d** (33%), когда пришлось даже нагревать реакционную смесь до 110 °С в течение 1 часа. Ранее Kuhling D. показал, что взаимодействие тетраацетилгликолурила **2** с анилином **3a** в среде хлороформа при комнатной температуре за 90 часов дает N-ацетиланилид **4a** с выходом 73%, что заметно проигрывает по времени протекания реакции разработанному нами механохимическому синтезу соединения **4a**. Необходимо отметить, что N-ацетиламиды **4a-e** получены нами встречным синтезом из соответствующих аминов и уксусного ангидрида, а характеристики полученных амидов полностью совпали и не противоречат литературным данным.

Попытка проведения механохимических реакций тетраацетилгликолурила **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. Мы установили, что в этих условиях тетраацетилгликолурил **2** под действием вышеперечисленных бифункциональных соединений превращается в смесь региоизомеров диацетилгликолурила (2,6- и 2,8-диацетил-1,5-ди(R)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион, ДАГУ) **5a**, **5b**, как это ранее было установлено для реакции тетраацетилгликолурила **2** с диаминами.



Попытка осуществления отдельной реакции диацетилгликолурила с анилином **3a** в условиях механохимического синтеза не привела к желаемому результату, т. к. в этом случае N-ацетанилид **4a** образовывался в следовых количествах.

Отличительным признаком среди проведенной серии экспериментов (Таблица 2) является то, что проведение реакции с бензиламином **3b** требует охлаждения реакционной массы до 5 °С, т. к. эта реакция проходит бурно, что очевидно связано с повышенной его основностью по сравнению с другими аминами. Кроме того, дополнительным преимуществом реакции тетраацетилгликолурила **2** с аминами **3a-e** в исследованных условиях является плохая растворимость образующихся диацетилгликолурилов **5a, 5b** благодаря чему соответствующие N-ацетиламиды **4a-e** легко извлекаются из реакционной массы подходящим растворителем. Выделенные в этих реакциях диацетилгликолурилы **5a, 5b** легко регенерирует тетраацетилгликолурил **2** в типичных условиях, что позволяет цикличное использование последнего.

Таблица 2 - Условия синтеза и характеристики соединения **4a-e**

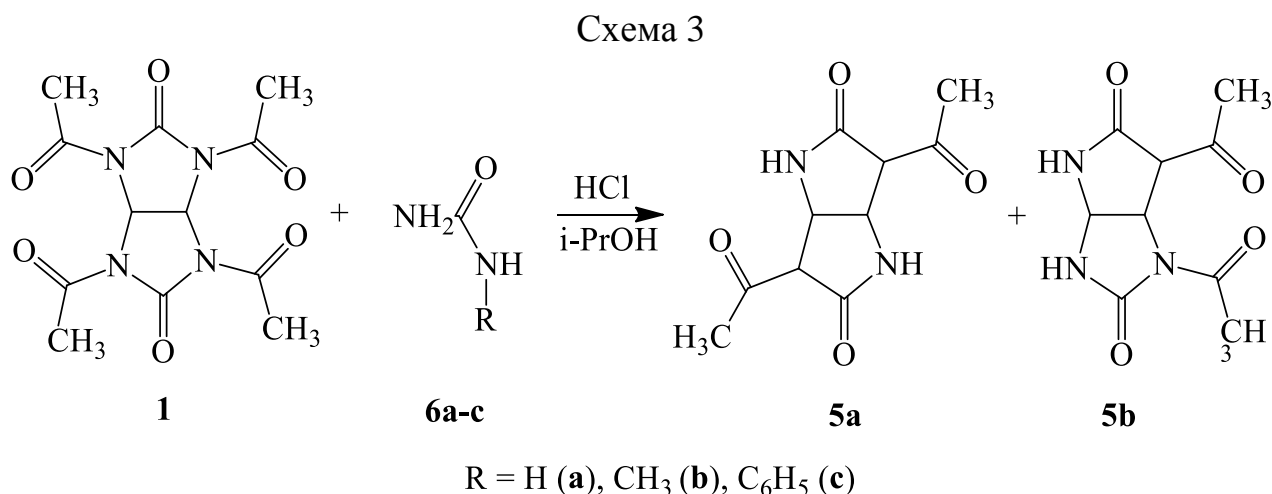
П/п	Соединение	Время, мин.	Температура, °С	Выход, %	Температура плавления, °С	ЯМР <sup>1</sup> H, ppm -NH-
1	N-Ацетиланилин	5	25	74	116-117	7.94
2	N-Ацетилбензиламин	5	5	81	60-62	7.78
3	N-Ацетил-циклогексиламин	5	25	79	103-105	5.98
4	N-Ацетил-4-аминоантипирин	60	110	33	197-201	9.09
5	N-Ацетил-2-амино-4-фенилтиазол	20	150	90	206-208	9.00

Таким образом, мы установили, что механохимическая реакция тетраацетилгликолурил **2** с некоторыми аминами является удобным методом получения соответствующих N-ацетиламидов **4a-e**.

### 3. Бисдезацетилирование тетраацетилгликолурила

До сих пор не было попыток осуществления N-ацетилирования слабоосновных амидов с использованием ТАГУ **2**. С целью восполнения данного пробела мы изучили поведение ТАГУ **2** по отношению к различным мочевинам, которые относятся к сравнительно слабоосновным бисамидам. Так, мы установили, что взаимодействие ТАГУ **2** с мочевиной **6a** и его N-монозамещенными производными **6b, 6c** не завершается образованием ожидаемых соответствующих N-ацетилмочевин по аналогии с аминами. Мы выяснили, что в изученных условиях проведения синтеза, мочевины **6a-c** остаются неизменными, тогда как ТАГУ **2** превращается в смесь региоизомеров

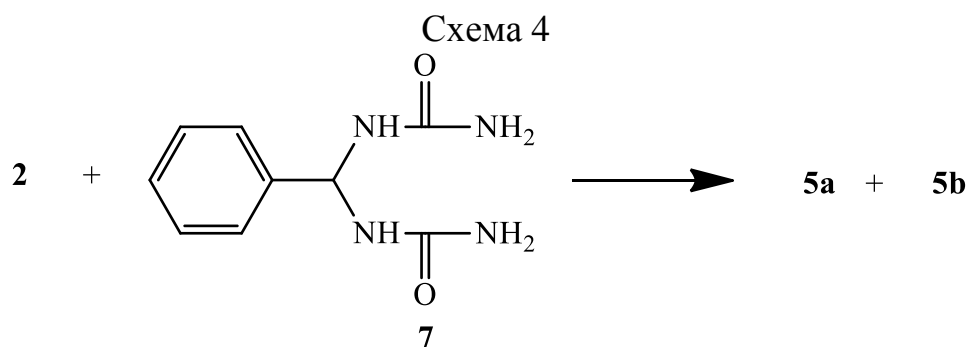
диацетилгликолурила (2,6- и 2,8-диацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7- диона, ДАГУ) **5a**, **5b** с подавляющим преобладанием анти - изомера **5a** (92-94%) (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ) (Схема 3):



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

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

Учитывая то обстоятельство, что бензилиденбисмочевина **7** благодаря простоте его синтеза и выделения, широко используется для получения самых разнообразных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений мы осуществили попытку его N-ацетилирования ТАГУ **2** или азабициклизации до пергидротриазина как это можно было ожидать (Схема 4):



Однако, нами установлено, что взаимодействие бензилиденбисмочевины **7** и ТАГУ **2** не приводит к гетероциклизации последнего, а сопровождается процессом бисдезацетилирования последнего до смеси региоизомеров **5a**, **5b**, хотя и преобладанием анти - изомера **5a**, но заметно повышенным образованием цис - изомера **5b** (25%) по сравнению со сходной реакцией с мочевиной **6a-c**.

Заметное увеличение выхода цис-изомера (до 25%) N,N-диацетилгликолурила **5a** в случае использования бензилиденбисмочевины **7**, по видимому, определяется специфическим влиянием на интермедиаты реакции фенилметилуреидного карбокатиона, образующегося за счет элиминирования молекулы мочевины в кислотнo-катализируемых условиях.

С учетом вышеприведенных результатов исследований предложен химизм протекания реакции бисдезацетилирования в кислотнo-катализируемых условиях тетраацетилгликолурила **2** под действием мочевины **6a**, ее N-метил (фенил) производных **6b**, **6c** и бензилиденбисмочевины **7** через промежуточный процесс нуклеофильного присоединения мочевины.

Таким образом, показано, что тетраацетилгликолурил **2** под действием мочевины **6a-c**, **7** бисдезацетилируется до диацетилгликолурилов **5a**, **5b** с преимущественным образованием анти-изомера **5a**.

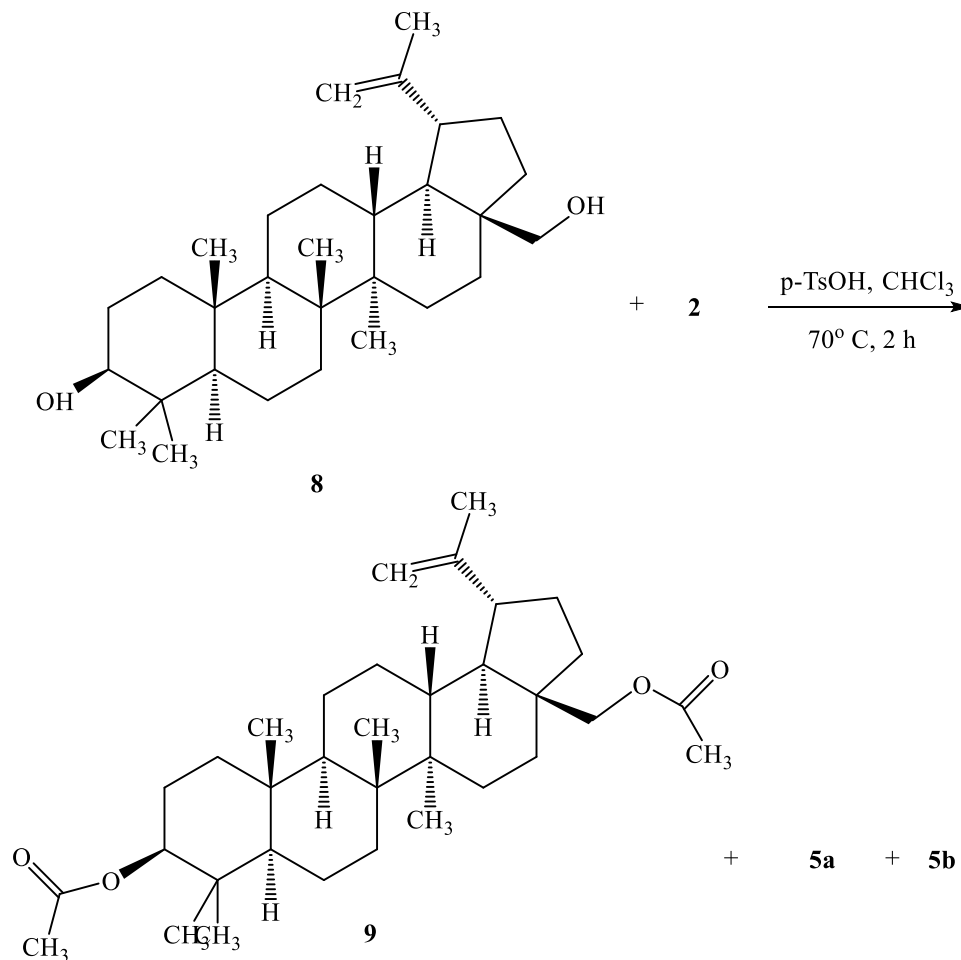
#### 4. Реакции O – ацетилирования тритерпеновых спиртов

##### 4.1. Реакции O – ацетилирования бетулина и аллобетулина

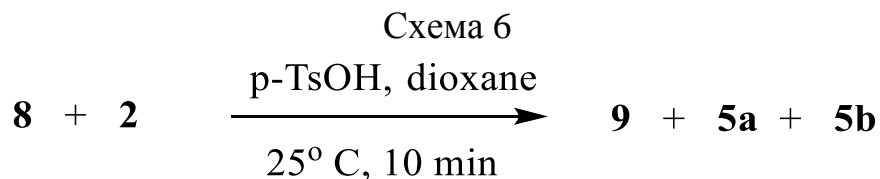
В отличие от реакций N–ацетилирования, процессы O–ацетилирования тетраацетилгликолурилом **2** органических субстратов представлены лишь единичными примерами. Так, авторы продемонстрировали возможности O–ацетилирования гидроксильной группы на примерах бензилового спирта и нафтола с использованием тетраацетилгликолурила **2**.

Нами установлено, что природный тритерпеновый спирт - бетулин **8** реагирует с тетраацетилгликолурилом **2** при комнатной температуре в присутствии пара-толуолсульфокислоты (p-TsOH) с получением соответствующего диацетата бетулина **9** с хорошим выходом (89 %) (Схема 5):

Схема 5



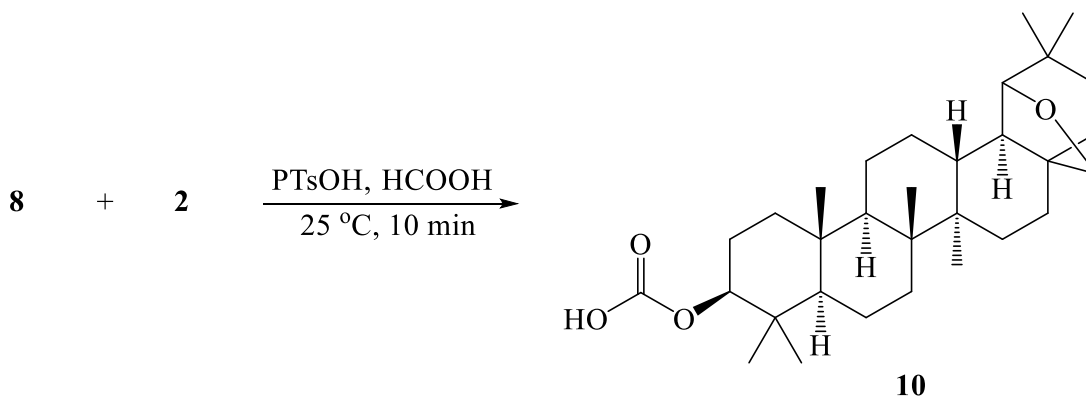
Мы показали, что альтернативный путь к диацетилбетулину **9** лежит через механохимический синтез путем взаимодействия соединения **8** с тетраацетилгликолурилом **2** в соотношении 1:2 соответственно в присутствии 2 эквивалентов *p*-TsOH в диоксане в качестве суспензионной среды при комнатной температуре в течение 10 минут (Схема 6):



На заключительной стадии выделения диацетат бетулина **9** легко отделяется от труднорастворимых диацетилгликолурилов **5a**, **5b** благодаря его хорошей растворимости в галогенуглеводородах.

Нами установлено, что использование муравьиной кислоты приводит к образованию формиата аллобетулина **10**, а не диацетата бетулина **9** (Схема 7), через промежуточную стадию изомеризации бетулина **8** в аллобетулин, что можно объяснить повышенной кислотностью муравьиной кислоты.

## Схема 7



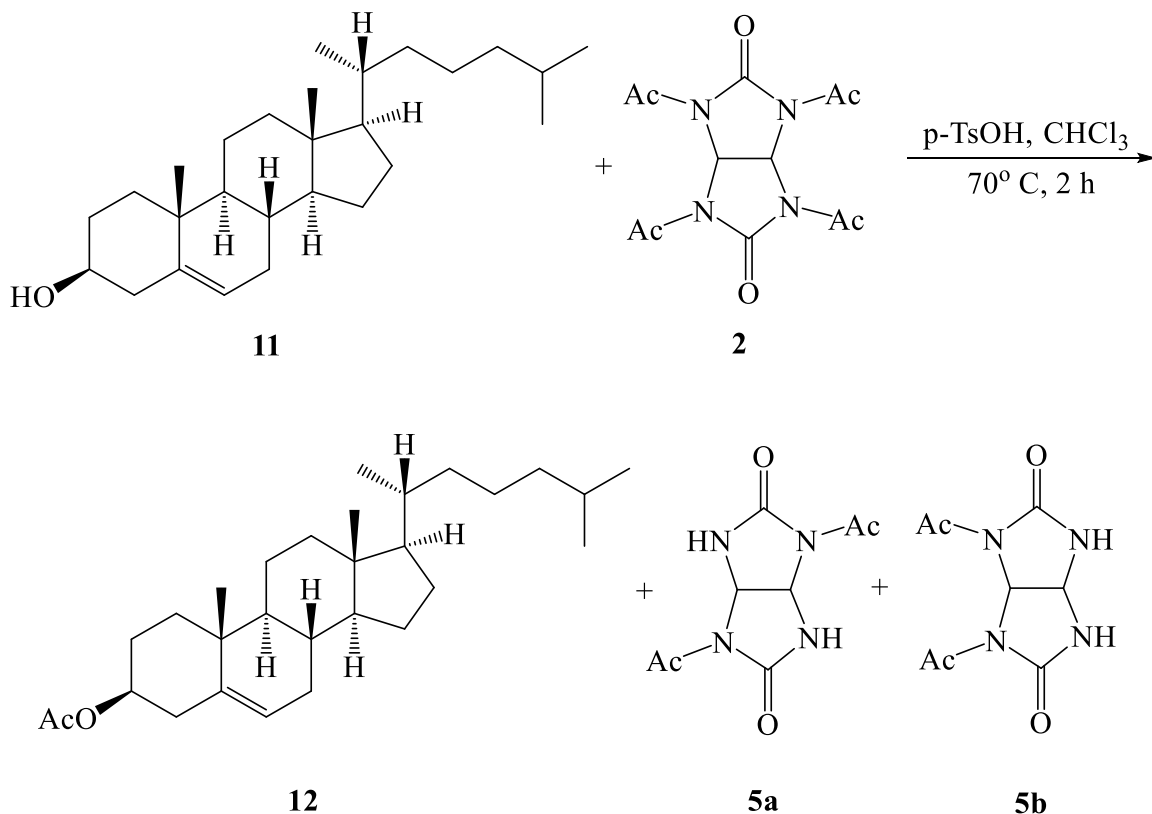
Мы попробовали провести отдельную реакцию диацетата бетулина **9** с бетулином **8** в хлороформе при кипячении, чтобы выяснить, может ли диацетат бетулина **9** также играть роль ацетилирующего агента (реакцию контролировали с помощью ТСХ). Как мы показали, что диацетат бетулина **9** в изученных условиях не выступает в качестве ацетилирующего реагента для бетулина **8**.

Этот новый подход к O-ацетилрованию 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 методам. Полученные результаты говорят о том, что тетраацетилгликолурил **2** можно рассматривать как экологически чистую и действующую альтернативу ангидриду уксусной кислоты или ацетилхлориду в качестве ацетилирующего реагента. Таким образом, использование тетраацетилгликолурила **2** значительно увеличивает диапазон ацетилирующих субстратов, делая его высокоэффективным и в условиях мягкой реакции.

#### 4.2. Реакция O – ацетилирования холестерина

В ходе дальнейших исследований мы установили, что взаимодействие холестерина **11** с ТАГУ **2** в присутствии пара-толуолсульфокислоты в среде хлороформа за 2 часа завершается образованием O-ацетилхолестерина **12** с выходом 87%. (Схема 8). В условиях механохимической активации нам не удалось осуществить реакцию холестерина с ТАГУ **2** и причины данного эффекта на сегодняшний день нам не ясны.

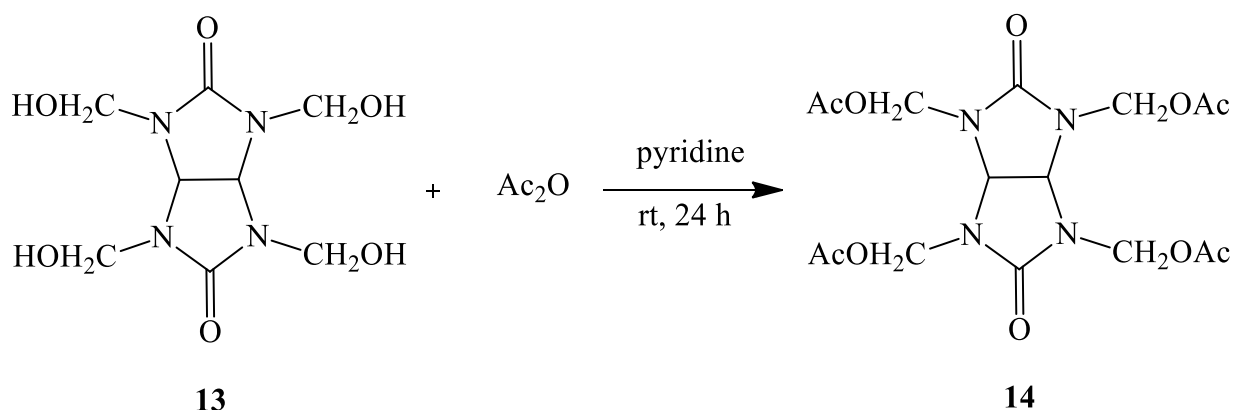
Схема 8



## 5. Реакции N – ацетилирования аминов с использованием тетраацетоксиметилгликолурила (ТАМГУ)

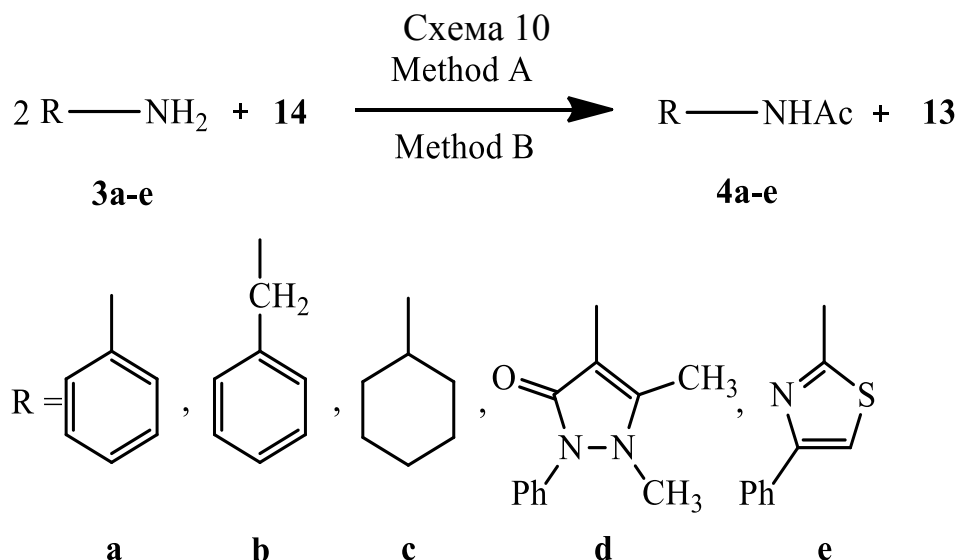
Для осуществления синтеза O-ацетоксиметилпроизводного гликолурила мы выбрали наиболее доступный N-гидроксиметилгликолурил **13**. O-Ацетилирование соединения **13** проводили с использованием уксусного ангидрида в пиридине при комнатной температуре в течение 24 часов с получением целевого тетра-N-ацетоксиметилгликолурила (ТАМГУ) **14** с превосходным выходом 95%, который нами синтезирован впервые.

Схема 9



Структура синтезированного ТАМГУ надежно доказана с привлечением данных ИК-спектров, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

В ходе проведенных исследований нами было отмечено, что 1 экв. амина и 2 экв. ТАМГУ **14** достаточно для полной конверсии исходного амина **3a-e**. Ряд первичных аминов **3a-e** легко подвергается N-ацелированию под действием ТАМГУ **14** в дихлорметане при кипячении с обратным холодильником с хорошими выходами (до 90 %) (Метод А). Реакции N-ацелирования соединений **3a-e** контролировали каждые 15 мин. с использованием ТСХ на пластинах Silufol в системе C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-EtOH (8:2). Мы установили, что через 1ч реакционная смесь практически не содержала исходного ТАМГУ **14**.



Механохимический синтез соединений **4a-e** (Метод В) в нашей работе также был изучен путем взаимодействия 1 экв. соединения **3a-e** с 2 экв. ТАМГУ **14** в дихлорметане в качестве растворителя при комнатной температуре в течение 10 мин (Схема 10). Завершение реакции проверяли с использованием ТСХ, который показал полное превращение аминов **3a-e** в амиды **4a-e**.

Все N-ацелированные продукты **4a-e** получали с хорошими выходами и охарактеризованы сравнением их ТСХ, ИК-спектров, ЯМР-спектров <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и точек плавления с аутентичными образцами, полученными с помощью традиционных процессов.

Таким образом, мы разработали метод синтеза нового экологически благоприятного и мягкого ацелирующего реагента ТАМГУ **14** и использовали его в очень простом, высокопроизводительном и экологически безопасном методе N - ацелирования аминов **3a-e**.

## 6. Изучение антиоксидантной активности синтезированных пентациклических тритерпеноидов вольтамперометрическим методом

В связи с пристальным вниманием исследователей к изучению биологической активности природных соединений и их синтетических производных, разработка простых и экспрессных методов для решения этих задач

становится особо актуальной. Вследствие значительной стоимости и трудоемкости проведения экспериментов *in vivo*, в последнее время все более широкое применение находят физико-химические методы анализа, адаптированные под измерение определенного вида биологической активности. К подобным методам относятся электрохимические методы, область применения которых распространяется на электрохимические процессы, протекающие с участием электроактивных частиц. Несмотря на многообразие известных методов, литературные сведения о способах и результатах измерения антиоксидантной активности пентациклических тритерпеноидов ограничены несколькими сообщениями. С целью расширения возможностей применения электрохимических методов для исследования биологической активности указанного ряда соединений, нами было проведено определение их антиоксидантной активности вольтамперометрическим методом.

Антиоксидантная активность бетулина **8**, диацетата бетулина **9** и аллобетулина **15** определялась методом катодной вольтамперометрии. Основой метода является процесс электровосстановления кислорода, протекающий на электроде по механизму, аналогичному восстановлению кислорода в тканях и клетках организма.

На рисунке 1 представлены результаты измерения антиоксидантной активности бетулина **8**, диацетата бетулина **9** и аллобетулина **15**.

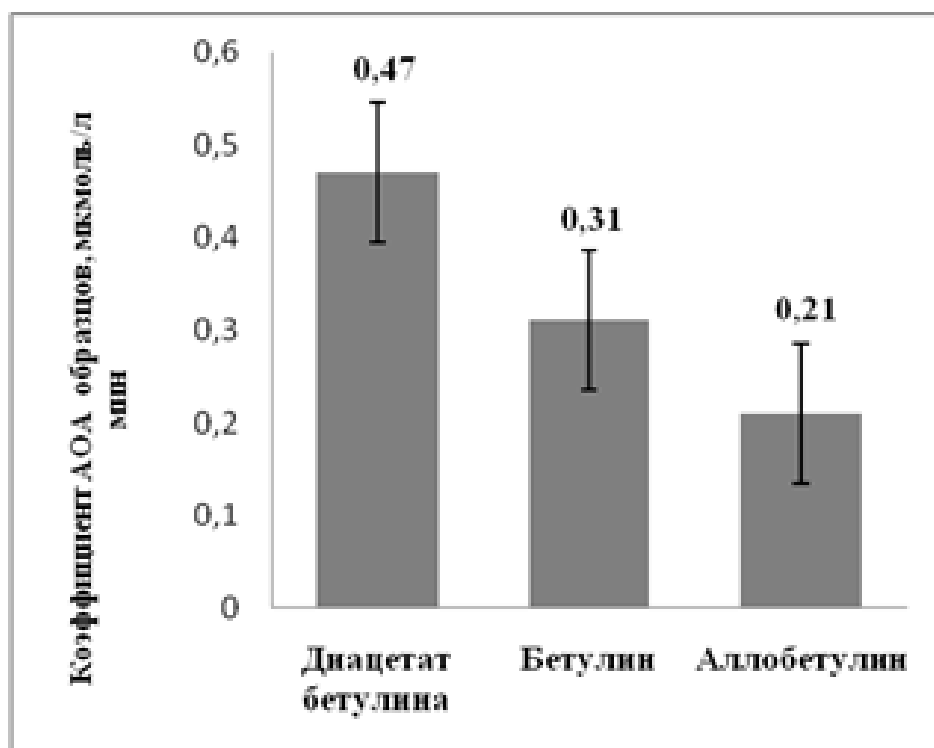


Рисунок 1 – Коэффициенты антиоксидантной активности ряда пентациклических тритерпеноидов **8**, **9**, **15** по отношению электровосстановления кислорода

Предложены вероятные механизмы окисления диацетата бетулина **9** (Схема 11) и аллобетулина **15** (Схема 12) на поверхности индикаторного электрода при определении антиоксидантной активности методом вольтамперометрии.



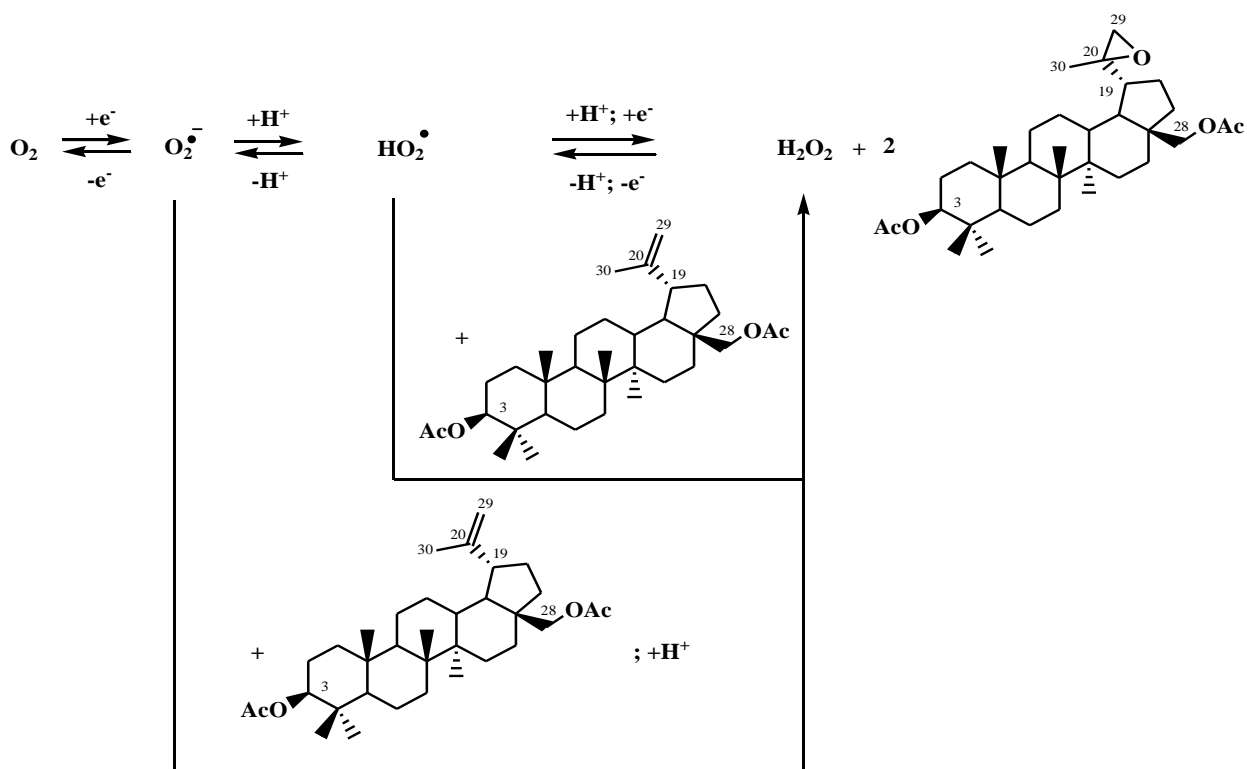


Схема 11 – Предполагаемая схема взаимодействия активных форм кислорода и диацетата бетулина **9** на поверхности индикаторного электрода

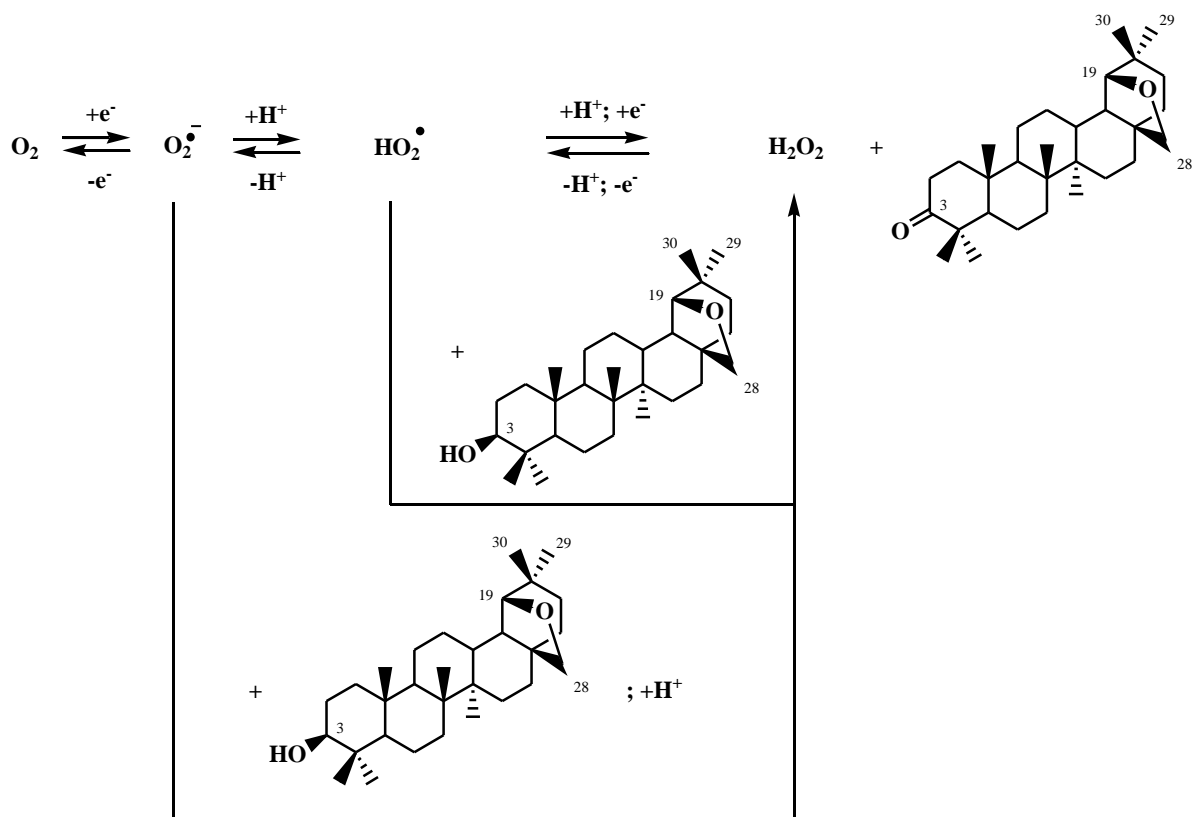


Схема 12 – Предполагаемая схема взаимодействия активных форм кислорода и аллобетулина **15** на поверхности индикаторного электрода

Результаты экспериментов показали (Рис. 1), что диацетат бетулина **9** имеет

наибольшую антиоксидантную активность по сравнению с другими исследуемыми веществами (бетулином **8** и аллобетулином **15**). Полагаем, что такой ярко выраженный эффект ингибирования окисления связан с наличием в структуре диацетата бетулина **9** активной двойной связи, которая подвергается более легкому окислению, чем в самом бетулине **8**. Аргументом в пользу нашего предположения является то, что в 3-ем и 28-ом положении у диацетата бетулина **9** гидроксильные группы защищены ацетильными заместителями, что делает существенно затруднительным окисление по данным позициям. Бетулин **8** показывает среднюю антиоксидантную активность. В его структуре присутствует три реакционных центра: кратная связь и гидроксильные группы в 3-ем и 28-ом положениях, которые конкурируя взаимно снижают активность.

У аллобетулина **15** наблюдается наименьшая антиоксидантная активность, предположительно за счет наличия в структуре слабо активного центра взаимодействия с радикалами кислорода, а именно – ОН-группы в 3-ем положении.

Таким образом, методом катодной вольтамперометрии проведено сравнение антиоксидантной активности бетулина **8**, диацетата бетулина **9** и аллобетулина **15**. Все исследуемые вещества **8**, **9**, **15** снижали ток электровосстановления кислорода, при этом, потенциал сдвигался в положительную область, выявляя механизм ЭХ (электрохимические-химические) с дальнейшими химическими реакциями антиоксидантов с активными кислородными радикалами.

Показано, что в ряду исследуемых соединений **8**, **9**, **15** наибольшую активность в отношении ингибирования процессов окисления проявляет диацетат бетулина **9**, а наименьшую – аллобетулин **15**. Несмотря на наличие в структуре трех центров окисления, степень уменьшения тока электровосстановления кислорода, как показателя антиоксидантной активности бетулина **8** была средней.

К преимуществам данного метода можно отнести использование образцов в небольших количествах, экспрессность метода, простоту и дешевизну оборудования, отсутствие необходимости в дорогостоящих реактивах для анализа.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод синтеза тетраацетилгликолурила на основе реакции гликолурила и уксусного ангидрида с использованием фосфорных кислот.
2. Установлено, что амины, содержащие циклический фрагмент при взаимодействии с тетраацетилгликолурилом в условиях механохимической активации гладко образуют соответствующие N –ацетиламиды.
3. Показано, что реакции некоторых липофильных полициклических спиртов с тетраацетилгликолурилом в традиционных условиях и условиях механохимической активации, приводят к образованию их O-ацетилпроизводных.
4. В ходе изучения взаимодействия тетраацетилгликолурила с мочевиной

показано протекание процесса бисдезацетилирования с преимущественным образованием транс-диацетилгликолурила.

5. Разработан метод синтеза тетраацетоксиметилгликолурила и обнаружено, что он является удобным реагентом для синтеза N-ацетиламидов из соответствующих аминов в традиционных условиях и при механохимической активации.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Хоанг, Н.Ф. Механохимическая активация реакций тетраацетилгликолурила с некоторыми первичными аминами, содержащими циклический фрагмент – Путь к соответствующим ацетиламидам / А.А. Бакибаев, Н.Ф. Хоанг, В.В. Мамонтов // Журн. орган. химии, 2018. - Т. 4. - С. 663-665.

2. Хоанг, Н.Ф. Бисдезацетилирование тетраацетилгликолурила под действием мочевины / Н.Ф. Хоанг, А.А. Бакибаев, В.С. Мальков // Известия ВУЗОВ, 2018. – Т. 61. – С. 50-54.

3. Hoang, Phuoc. Convenient and Mild Method for Acylation of Betulin using Tetraacetyl Glycoluril / Salah Arrous, Abdigali Bakibaev, Phuoc Hoang, Imene Boudebouz, Viktor Malkov // International Journal of Chem. Tech. Research, 2018. - V. 11. – P. 285-294.

4. Hoang, Phuoc. Tetra acetoxymethyl glycoluril as an efficient and novel reagent for acylation of amines / Imene Boudebouz, Salah Arrous, Abdigali Bakibaev, Phuoc Hoang, Viktor Malkov // International Journal of Chem. Tech. Research, 2018. - V. 11. – P. 301-315.

5. Хоанг, Н.Ф. Реакции N-ацетилирования некоторых первичных аминов с использованием тетраацетилгликолурила в условиях механохимической активации / Н.Ф. Хоанг, А.А. Бакибаев // Международная научно-практическая конференция «Тенденции развития науки и образования в области естественнонаучных дисциплин». Алматы. – 2016. – Т. 1. – С. 36-37.

6. Хоанг, Н.Ф. Взаимодействие тетраацетилгликолурила с некоторыми первичными аминами в условиях механохимической активации – Удобный путь к N-ацетиламидам / Н.Ф. Хоанг, А.А. Бакибаев // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии». Новосибирск. – 2017. – Т. 1. – С. 55.