

Федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи



ПАНЬШИНА СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

**НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И МОДИФИКАЦИИ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ
В УСЛОВИЯХ «ЗЕЛЕННОЙ ХИМИИ» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
1-ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

2.00.03 – Органическая химия

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Бакибаев Абдигали Абдиманатович

Томск – 2021

Оглавление

Введение	3
1 Гликоль урил и его свойства (литературный обзор)	7
1.1 Гликоль урил как родоначальник бициклических мочеви н	7
1.2 Химические свойства гликоль урилов	11
1.2.1 Галогенопроизводные гликоль урилы	11
1.2.2 Ацилпроизводные гликоль урилы	14
1.2.3 Фосфорпроизводные гликоль урилы	18
1.2.4 Нитро- и нитрозопроизводные гликоль урилы.....	20
1.2.5 Алкилирование гликоль урилов и реакция Манниха	24
1.2.6 Тионизация гликоль урилов.	31
1.2.7 Гидролиз гликоль урилов	33
1.2.8 Реакции по карбонильной группе гликоль урилов.	34
1.3 Заключение	37
2 Синтез и исследование свойств гликоль урилов в присутствии 1-оксиэтилидендифос фоновой кислоты (ОЭДФ).....	38
2.1 Синтез гликоль урила с использованием 1-оксиэтилидендифос фоновой кислоты в условиях «зеленой химии».	39
2.2 Синтез и исследование солей мочевины с 1-оксиэтилидендифос фоновой кислотой	47
2.3 Применение катализатора 1-оксиэтилендифос фоновая кислота в синтезе ряда производных гликоль урилов и гидантоинов.	50
2.4 Новый метод получения тетраметилгликоль урила с использованием 1-оксиэтилидендифос фоновой кислоты в качестве катализатора «зеленой химии»	53
2.5 Синтез тетраацетилгликоль урила в присутствии фосфорсодержащих катализаторов	59
2.6 Нитрозирование гликоль урилов с использованием 1-оксиэтилидендифос фоновой кислоты в качестве катализатора.....	67
2.7 Тетрагидроксиметилгликоль урил и его свойства в присутствии 1-оксиэтилидендифос фоновой кислоты.	73
2.8 Синтез кукурбит[6]урила с использованием 1-оксиэтилидендифос фоновой кислоты	81
3. Экспериментальная часть.....	86
Выводы	100
Обозначения и сокращения	101
Библиографический список.....	102
Приложение	118

Введение

Актуальность исследования. На основе гликольурилов в промышленных масштабах выпускают вещества, которые нашли применение в качестве дезинфицирующих компонентов, лекарственных препаратов [1, 2], стабилизаторов в синтезе полимеров [3, 4], взрывчатых веществ и их компонентов [5–10], и т. д. В последние десятилетия развивается новое направление в химии гликольурилов – создание макроциклических соединений с уникальными контролируруемыми свойствами на основе гликольурила и его производных (кукурбит[*n*]урилы, бамбус[*n*]урилы, тиара[*n*]урилы, «молекулярные зажимы») и формирование супрамолекулярных систем с их участием [11–18]. Супрамолекулярные вещества, полученные на основе гликольурилов, предложены в качестве материалов со свойствами «молекулярного узнавания», вспомогательных веществ – пролонгаторов для лекарственных препаратов [19–21], компонентов полупроводниковых композиций [22] и молекулярных сенсоров для анализа амфифильных компонентов [23–26]. Кроме того, известно [26–28], что гликольурилы малотоксичны и не проявляют канцерогенных свойств.

Анализ литературных сведений по химии гликольурилов и супрамолекулярных систем на их основе, показал, что для большинства известных методов их синтеза [29] присущи недостатки: длительное время, использование сильных минеральных и органических кислот или применение сложных каталитических систем в органических растворителях.

Сравнительно недавно в ряде работ установлено, что 1-оксиэтилидендифосфоновая кислота (ОЭДФ) показала себя в качестве удобного «зеленого» катализатора в 3-х компонентных реакциях гетероциклизации с использованием карбонильных соединений с активной метиленовой группой, мочевины и альдегидов [30–32]. Но, на данный момент не известны примеры использования ОЭДФ в качестве катализатора в реакциях 1, 2-дикарбонильных соединений с мочевинами, что подтверждает **актуальность темы** данной работы.

Целью работы является разработка новых эффективных методов получения гликольурилов и изучение их превращений без использования органических растворителей с применением ОЭДФ в качестве катализатора.

Для осуществления поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Разработать метод получения гликольурилов реакцией 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами с использованием катализатора ОЭДФ в воде.
2. Изучить вероятные пути образования гликольурилов в присутствии ОЭДФ в воде, в том числе, путем идентификации побочных и промежуточных продуктов реакций.

3. Исследовать вероятные пути синтеза и превращения бициклических бисмочевин на примере тетраацетилгликольурилы, нитрозогликольурилы и тетрагидроксиметилгликольурилы под действием ОЭДФ в воде.

4. Определить возможность применения ОЭДФ в синтезе кукурбит[п]урилов.

Научная новизна:

1. Впервые разработан высокоэффективный и экологичный метод синтеза гликольурилов в воде с применением ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора. В ходе изучения процесса образования гликольурилов идентифицированы промежуточные и побочные продукты, на основании чего предложены вероятные маршруты реакций образования гликольурилов.

2. Впервые изучено влияние фосфорсодержащих катализаторов на ход процесса N-ацетилирования гликольурилы уксусным ангидридом, и в результате анализа продуктов данной реакции высказано предположение о том, что с одной стороны ОЭДФ выступает как катализатор, а с другой стороны ведет себя как гидрализующий агент. Предложена последовательность химических превращений протекания этих реакций, объясняющая двойную роль ОЭДФ.

3. Впервые показано, что использование ОЭДФ в реакциях N-нитрозирования некоторых гликольурилов обеспечивает существенно лучшие результаты, чем N-нитрозирование в присутствии минеральных кислот.

4. Установлено, что тетрагидроксиметилгликольурил подвергается дегидроксиметилированию, что позволило впервые использовать его в качестве мягкого и селективного метиленирующего реагента для синтеза ряда ароматических аминалей.

5. Найдено, что реакция тетрагидроксиметилгликольурилы со спиртами под действием ОЭДФ приводит к образованию алкоксилированных димерных и тримерных продуктов – синтетических предшественников макромолекулярных и супрамолекулярных систем.

6. Обнаружено, что реакция с использованием ОЭДФ может выступать в качестве конкурентноспособного метода синтеза кукурбит[6]урилы.

Практическая значимость.

Разработан общий метод синтеза гликольурилов взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной в присутствии ОЭДФ.

Разработан способ получения психотропного препарата «Мебикар» (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион) взаимодействием 1,3-диметилмочевины с глиоксалем в присутствии ОЭДФ.

Разработан способ получения тетраацетилгликольурилы взаимодействием гликольурилы с уксусным ангидридом в присутствии производных фосфорной кислоты.

Разработан метод синтеза ряда некоторых N-нитрозопроизводных гликольурилов с использованием ОЭДФ в мягких условиях.

Разработан способ получения кукурбит[6]урила взаимодействием гликольурила с параформальдегидом с использованием ОЭДФ в мягких условиях.

Значительная часть результатов диссертационной работы использована при издании учебных пособий «Синтез биологически активных веществ и лекарственных соединений и «Задачник по ИК- и ЯМР спектроскопии лекарственных препаратов и биологически активных соединений» для специальных курсов магистров «Автономной магистерской программы Трансляционные химические и биомедицинские технологии» в Томском государственном университете.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод получения гликольурилов и гидантоинов реакцией мочевины и 1,2-дикарбонильных соединений в присутствии ОЭДФ в воде.

2. Новый метод синтеза «Мебикара» (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона) с использованием ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора.

3. Метод синтеза тетраацетилгликольурила и N-нитрозопроизводных гликольурилов с использованием ОЭДФ в мягких условиях.

4. Результаты дегидроксиметилирования тетрагидроксиметилгликольурила и его использование в реакции метилирования ариламинов.

5. Метод синтеза кукурбит[6]урила в присутствии ОЭДФ.

Достоверность результатов работы обеспечена тщательным анализом литературных сведений по теме исследования и в смежных областях знания, также использованы современные базы данных в области органической химии – SciFinder и Reaxys. Для экспериментальных работ использованы современные физико-химические методы анализа: ИК спектроскопия, ЯМР спектроскопия с использованием методов COZY, HSQC, HMBC, ВЭЖХ и Масс-спектрометрия. Для интенсификации препаративных методов исследования реакций применялся реактор параллельного синтеза Atlas Orbit.

Личный вклад автора заключался в поиске литературы, анализе имеющихся сведений, а также в организации работ, разработке плана экспериментов. Автором осуществлялось проведение реакции органического синтеза, оптимизация условий проводимых процессов, анализ и обработка полученных результатов. Каждый раздел исследовательской работы выполнен автором самостоятельно, равно как анализ литературы и обработка результатов, и оформление их в виде научных публикаций. Часть экспериментов в рамках исследовательской работы выполнены и опубликованы в виде совместных результатов.

Апробация работы. По итогам выполненной работы были представлены доклады на Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017); на XIX (Томск, 2018), XX (Томск, 2019) и XXI (Томск, 2020) Международных научно-практических конференциях имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»; на XVI (Томск, 2019) и XVII (Томск, 2020) Международных конференциях студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук»; на VII Международной научно-практической конференции «Global science and innovations 2019: central asia» Серия «Химические науки» (Нур-Султан, 2019) и на Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2020».

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 24 работы: 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 статей в иностранных периодических изданиях, 12 из которых входят в базы цитирования Web of Science и Scopus, 1 статья в журнале, входящем в список РИНЦ, 8 статей опубликованы в сборниках трудов конференций различного уровня, 1 монография и 2 учебных пособия.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 117 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению химических свойств гликольурилов. Результаты собственных исследований представлены и обсуждены во второй главе. Также работа содержит экспериментальную часть, выводы и библиографический список; в ней содержатся 58 схем, 15 рисунков, 16 таблиц. Список литературы содержит 157 наименований.

1 Гликольурил и его свойства (литературный обзор)

1.1 Гликольурил как родоначальник бициклических мочевины

В химии гетероциклических соединений особое место занимают бициклические мочевины, а именно 2,4,6,8–тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликольурил **1a**) (Рисунок 1.1) и его производные.

Родоначальник гликольурилов **1a** впервые был синтезирован во второй половине 19-го века, и тогда же, было определено его бициклическое строение, схожее с мочевиной [33–34]. Однако, лишь недавно установлено [35], что молекула гликольурила **1a** не плоская и имеет угол между двумя имидазолидиноновыми фрагментами, равный 124.1° и атомы азота расположены равноудаленно друг от друга. Атомы водорода при метиновых углеродах *цис*-ориентированы, имидазолидиноновые циклы практически плоские, но имеют незначительное отклонение C=O групп от средней плоскости [36] (Рисунок 1.1).

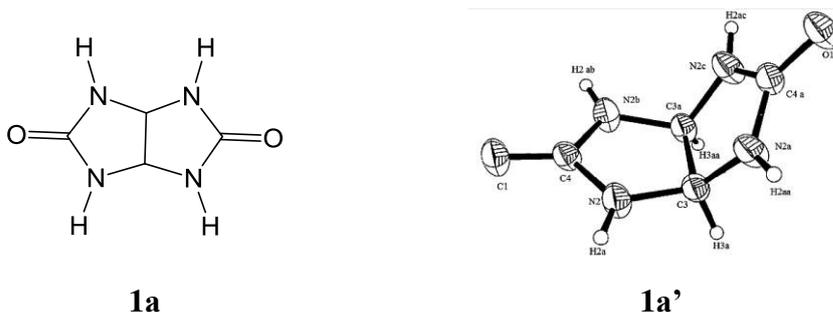


Рис. 1.1 Структурная формула гликольурила **1a** и его пространственная конфигурация в кристалле **1a'**.

Гликольурил **1a** – полифункциональное соединение с наличием двух карбамидных фрагментов в молекуле **1a** (Рисунок 1.2). Данные фрагменты (4 донорные NH-группы и 2 акцепторные C=O-группы), определяют химические свойства вещества **1a**.

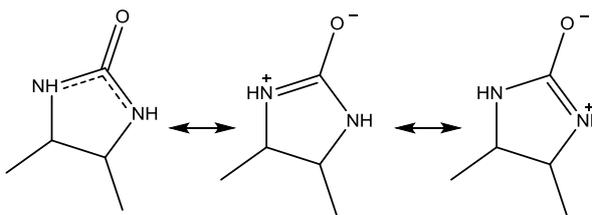


Рис. 1.2 – Резонансные структуры карбамидного фрагмента молекулы гликольурила **1a**.

Вещество **1a** представляет собой белые кристаллы с наличием сильных межмолекулярных водородных связей (Рисунок 1.3), которые обуславливают высокую температуру плавления (360°C – с разложением) и низкую растворимость гликольурила **1a**.

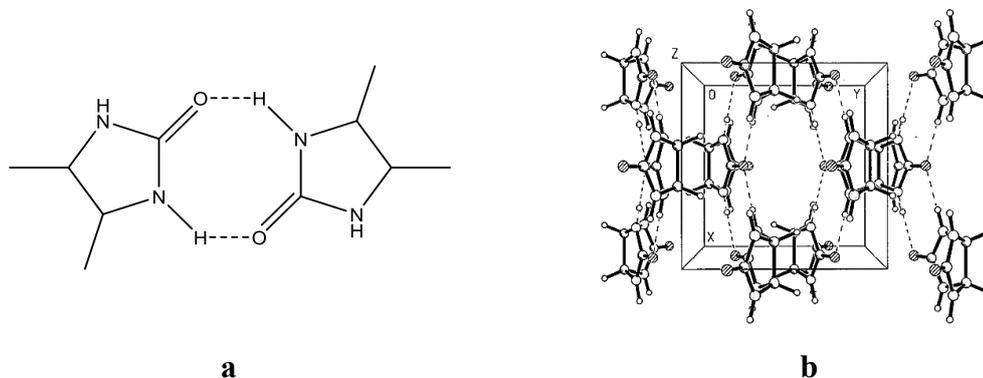


Рис. 1.3. Водородные связи в кристаллах гликольурила **1a**:

a – пути формирования водородных связей;

b - диаграмма упаковки гликольурила **1a** в кристалле

Гликольурил **1a** существует в двух полиморфных формах [36], которые могут кристаллизоваться в воде одновременно. Эффект полиморфизма гликольурила **1a** существенно влияет на физико-химические свойства, а в случае реакционной способности, то в растворах данный эффект нивелируется за счет равноценного влияния растворителя на кристаллическую структуру **1a**. Физико-химические характеристики гликольурила **1a** [37] представлены в Таблице 1.1.

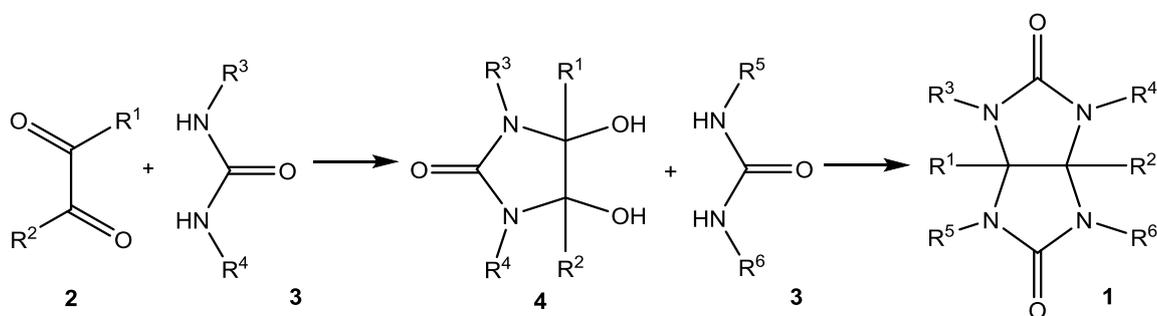
Таблица 1.1 – Физико-химические характеристики гликольурила **1a**.

Параметр	Значение
Температура плавления:	360°C (с разл.)
Не растворим в:	галоген углеводородах, спиртах, кетонах, эфирах
Слаборастворим в:	ДМСО, ДМФА, Ac_2O , H_2O , кислотах
ИК спектр, ν , cm^{-1} :	3209 (NH), 1675 (C=O).
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м. д.):	δ 5.24 с (CH-CH), δ 7.16 с (NH).
Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м. д.):	δ 160.3 (C=O), δ 64.6 (CH).

Учитывая специфическую ограниченную растворимость гликольурила **1a** (Таблица 1.1), для идентификации **1a** методами ЯМР чаще всего используют растворители – $\text{DMSO-}d_6$ и D_2O [38].

При идентификации гликольурилы **1a** в D_2O , химический сдвиг NH-групп в спектре 1H ЯМР чаще всего скрыт в следствие дейтериообмена, как и у прочих соединений с NH-группами. При использовании растворителя $DMSO-d_6$ молекула **1a** в спектре 1H проявляется двумя химическими сдвигами при 5.24 м.д. и 7.16 м.д., которые соответствуют сигналам групп CHCN и NH. В спектре ^{13}C ($DMSO-d_6$) CHCN-углероды показаны при δ 64.6 м.д., а карбонильные (C=O) резонируют при δ 160.3 м.д. [38]. Эквивалентность атомов углерода и водорода в бициклической структуре, безусловно, указывают на пространственную симметричность гликольурилы **1a**.

В истории развития химии гликольурилов создано много методов их синтеза [29], где реакция мочевины **3** и их производных с α -дикарбонильными соединениями **2** является наиболее удобным методом получения гликольурилов **1** (Схема 1.1).



1, 2, 3, 4: $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, Alk, Ar$

Схема 1.1

Согласно механизму α -уреидоалкилирования, продуктами первого этапа конденсации мочевины **3** и глиоксаля **2** являются 4,5-дигидроимидазолидин-2-оны **4** (ДГИ) – это интермедиаты реакции в дальнейшем образовании гликольурилов **1**. Синтезированный к настоящему времени ряд ДГИ **4** и их аналогов активно применяется в реакциях с различными производными мочевины. Таким образом, данный подход является вторым способом синтеза различных типов гликольурилов **1** и их аналогов (Схема 1.1) [29].

Описанными методами были получены незамещенные по атомам азота гликольурилы, гликольурилы с замещением при атомах C(1)-C(5), 2-N-замещенные гликольурилы, 2,4,6-N-тризамещенные гликольурилы, 2,6-N-ди-, 2,8-N-ди-, 2,4,6,8-N-тетразамещенные гликольурилы [29].

Гликольурил **1a** является активным *n*-нуклеофилом и значительно дезактивированным *p*-нуклеофилом. Наличие связей (NH–C=O) с электроноакцепторной карбонильной группой делает его менее реакционноспособным основанием. Это объясняет сложность протонирования

НН-групп, а также склонность к распаду продуктов, образованных в результате электрофильной атаки по атому азота. Кроме того, слабые электрофильные свойства карбонильной группы, объясняются обобществлением двух неподеленных пар электронов от атомов азота, которые компенсируют электроноакцепторный эффект карбонильной группы. Однако, вещество **1a** легко вступает в реакции N-алкилирования, N-ацилирования, N-галогенирования, N-нитрования, N-нитрозирования, N-гидроксиалкилирования и т. д. [39].

Гликольурилы склонны к комплексообразованию [36]. В их структурах атомы кислорода и азота являются наиболее вероятными координационными центрами для комплексообразования. Однако, координация через атомы азота, как правило, стерически затруднена из-за преимущественно его пирамидального строения, тем более что данный центр имеет пониженную электронную плотность относительно кислорода [36]. Наиболее часто для создания металлических комплексов гликольурилов используют N-алкилгликольурилы, которые являются полидентатными лигандами и могут выполнять как монодентатную, так и бидентатно-мостиковую функцию с *d*-металлами, со связыванием через группы С=О в зависимости координационного числа атома металла (Рисунок 1.4).

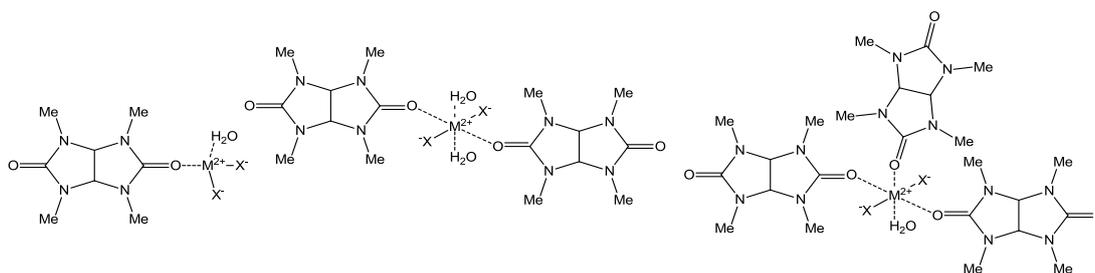


Рис. 1.4. Различные варианты координаций N-алкилгликольурилов

Молекулы производных гликольурила с различным количеством заместителей по N-, C-атомам могут синтезироваться как одностадийной реакцией, так и с поэтапной модификацией исходного гликольурила **1a**. Синтез и исследование химических свойств бициклических бисмочевин позволяет выйти на новые классы азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих различными практически полезными свойствами, примером которых могут служить такие полициклические конденсированные системы как кукурбит[*n*]урилы, бамбусурилы, тиараурилы, «молекулярные зажимы» [11–18], строительными блоками которых выступает гликольурил **1a**.

1.2 Химические свойства гликольурилов

1.2.1 Галогенопроизводные гликольурилы

Галогенированные производные гликольурила применяются в качестве окислителей, галогенирующих агентов, дезинфицирующих, отбеливающих и моющих средств. Бактерицидная активность данных соединений зависит от типа галогена, так 2,4,6,8-тетрахлор-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (тетрахлоргликольурил) **5a** и 2,6-дихлор-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (дихлоргликольурил) **5b** находят применение в качестве носителя атомов активного хлора для борьбы с водорослями в промышленной воде и очистке сточных вод [40]. В органической химии тетрахлоргликольурил **5a** применяется в качестве мягкого хлорирующего агента в органическом синтезе и удобен тем, что имеет большую термическую стабильность, чем другие известные хлорамиды [41].

Синтез тетрахлоргликольурида **5a** протекает при взаимодействии гликольурида **1a** и газообразного хлора в слабо-кислой среде (Схема 1.2). Вещество **5a** не растворимо в воде и с ДМСО реагирует со взрывом [40].

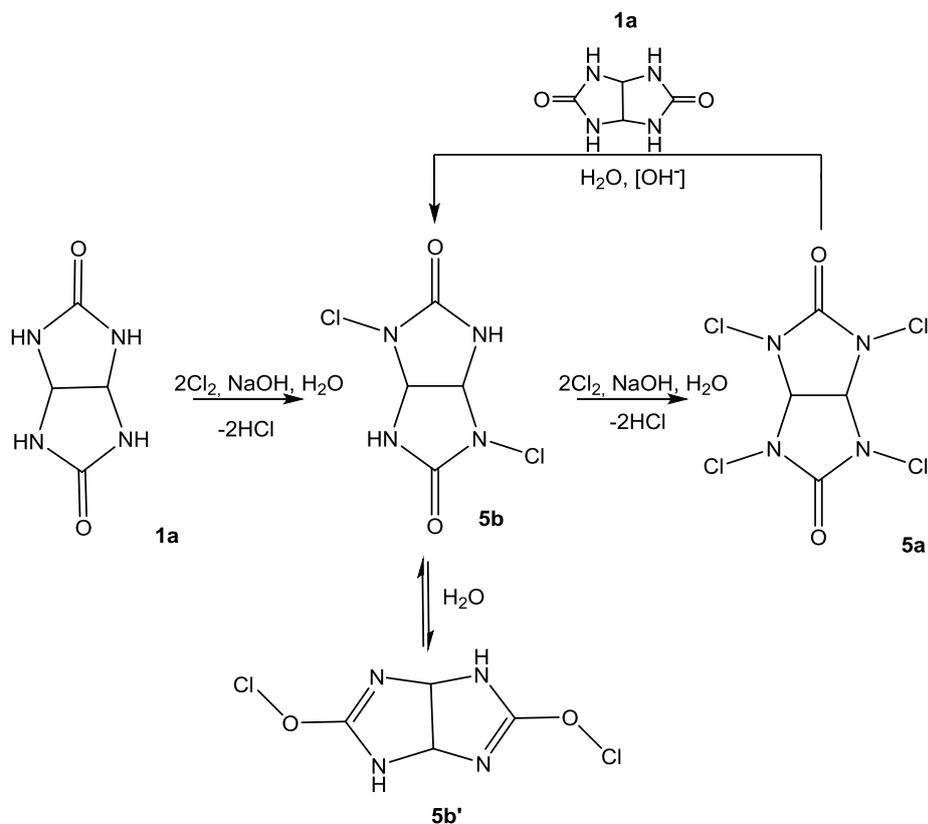


Схема 1.2

Наибольшие выходы тетрахлоргликольурилы **5a** получены в диапазоне pH 3–7. Показано, что в присутствии щелочного катализатора тетрахлорпроизводное **5a** вступает с гликольурилом **1a** в равновесный гидролиз по N-хлор-связи с количественным выходом дихлоргликольурилы **5b** [42]. Также дихлоргликольурил **5b** можно селективно получить подбирая количество хлорирующего реагента [42].

Полагается [40], что дихлоргликольурил **5b** существует в виде двух таутомерных структур **5b** и **5b'** (Схема 1.2). Данное предположение авторы [40] связывают с наличием трех химических сдвигов δ 72.8, 64.6 и 62.8 м.д. СН-СН атомов углерода и отсутствием сигналов С=О карбонила или изомочевинного углерода в спектрах ЯМР ^{13}C (D_2O). Также, при исследовании кристаллического дихлоргликольурилы **5b** методом ИК спектроскопии, было найдено, что в ИК спектре имеется полоса поглощения карбонильных группы (1740 см^{-1}) и полосы, соответствующие колебаниям эфирных связей (1250 и 1100 см^{-1}), которые отсутствуют в ИК спектре тетрахлоргликольурилы **5a**.

Предложен модифицированный метод получения хлорпроизводных гликольурилов **5b, d-j** при комнатной температуре с использованием безопасного и легкообрабатываемого реагента – трихлоризоциануровой кислоты (Схема 1.3) без использования какого-либо поверхностно-активного вещества [43].

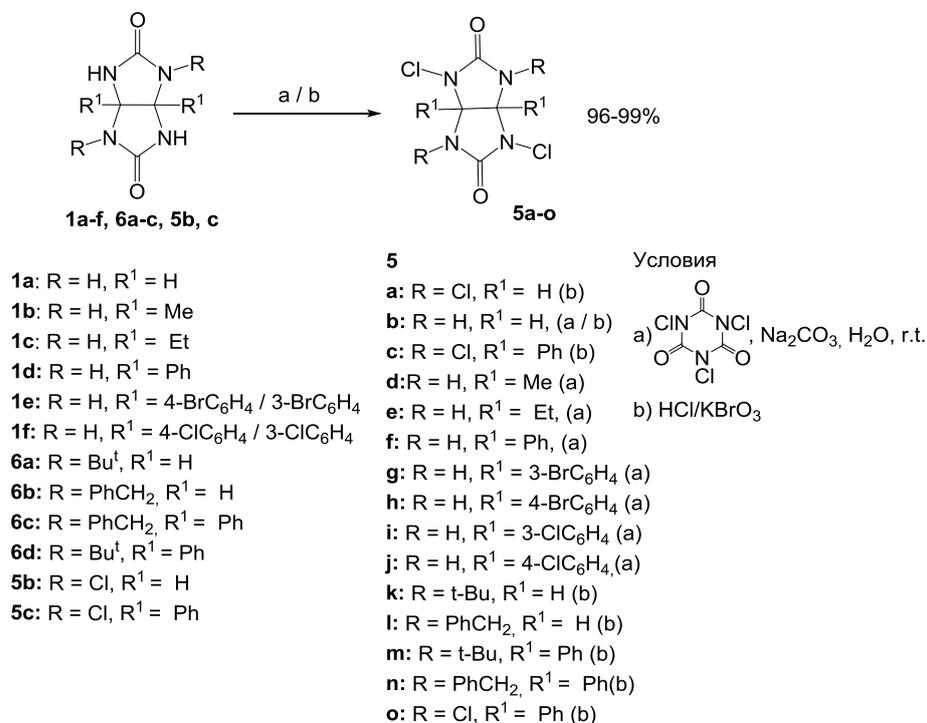


Схема 1.3

Устойчивость дихлоргликольурилы **5a** к действию некоторых окислителей (KBrO_3) позволила разработать препаративный метод получения N-хлорпроизводных гликольурилов **5a-c, k-o** с практически количественными выходами [40]. Так, бициклические бисмочевины **1a-f, 6a-d, 5b, c** подвергали окислительному хлорированию системой HCl/KBrO_3 с получением **5a-c, k-o** (Схема 1.3).

Гликольурил **1a** также взаимодействует с молекулярным бромом в щелочной среде с образованием тетрабромированного продукта **7a** (Схема 1.4). Тетрабромгликольурил **7a** обладает хорошими окислительными свойствами и применяется в качестве добавок к бактерицидным, отбеливающим и моющим средствам и используются в качестве бромлирующих агентов или инициаторов радикальных процессов [44].

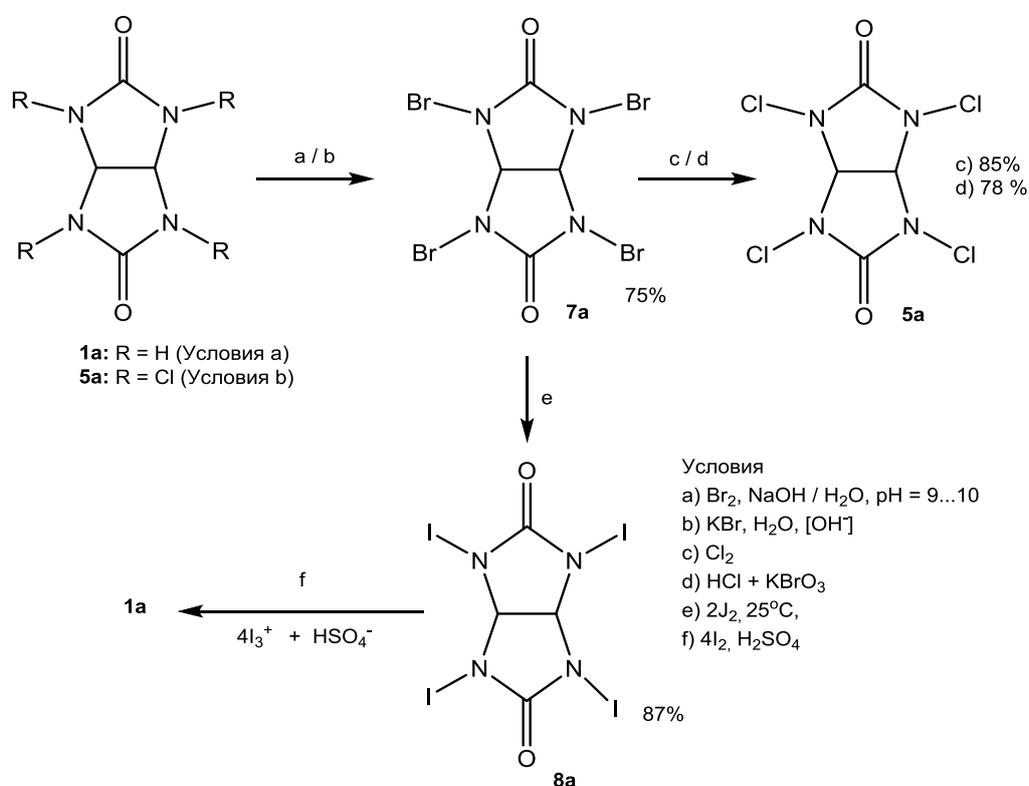


Схема 1.4

Учитывая тот факт, что окислительная способность галогенов и гипогалогенидов сильно зависит от кислотности среды, в работе [45] изучались взаимопревращения в ряду N-галогенпроизводных гликольурилов.

При взаимодействии тетрахлоргликольурилы **5a** с бромистым калием в присутствии щелочного катализатора образуется тетрабромгликольурил **7a** с количественным выходом 75% (Схема 1.4), который при действии хлора или соляной кислоты в присутствии окислителя может обратно превратиться в тетрахлоргликольурил **5a** с выходами 85% и 78%

соответственно (Схема 1.4). Одновременно из тетрабромгликольурила **7a** действием молекулярного йода в полярном растворителе был получен тетраiodгликольурил **8a** с побочным образованием интергалогенида (IBr). Тетраiodгликольурил **8a** нашел применение в качестве мягкого йодирующего агента в органических реакциях [46].

В работе [48] на основе спектральных данных и квантово-химических расчетов была определена вероятность того, что растворение тетраiodгликольурила **8a** в серной кислоте может привести к образованию триодион-катиона I^{3+} вместе с йодсодержащим сульфатом ($IOSO_3H$). Авторы попытались получить раствор I^{3+} реакцией тетраiodгликольурила **8a** с йодом в серной кислоте.

N-фторпроизводные гликольурилы до сих пор не были получены.

1.2.2 Ацилпроизводные гликольурилы

Первые сообщения о реакциях ацетилирования гликольурила **1a** уксусным ангидридом с образованием 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона (тетраацетилгликольурила) **9a** относятся концу 19-го началу 20-го века [37]. В развитие этих работ было установлено, что наилучшие выходы соединения **9a** достигаются при использовании ряда катализаторов [49–51] (Схема 1.5), особенно наибольший выход (до 85%) тетраацетилгликольурила **9a** достигается при использовании хлорной кислоты [49].

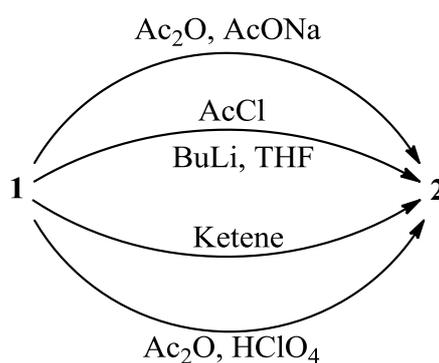


Схема 1.5

Сравнительно недавно, Cow C.N. с сотрудниками в серии своих исследований [52–54] изучили реакции N-ацилирования тетраметилпроизводного гликольурила **10a** с дальнейшими превращениями (Схема 1.6).

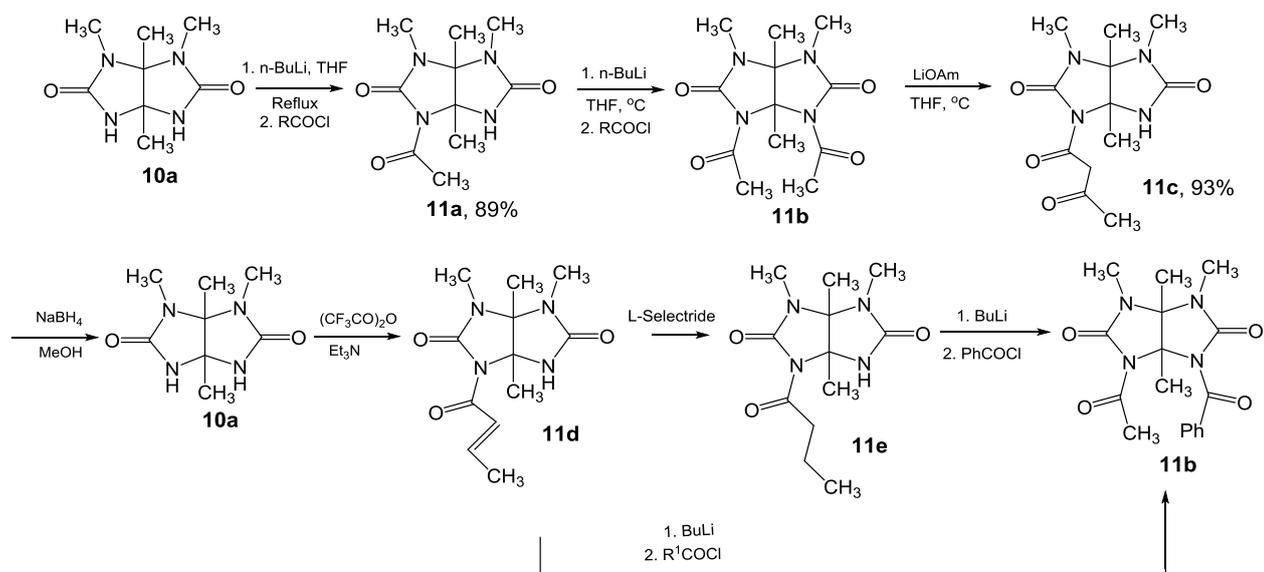


Схема 1.6

Приём внутримолекулярного N-С-переацетилирования *син*-диацетилгликольурилы **11b** под действием амилата лития позволил авторам селективно получить труднодоступные N-ацилгликольурилы **11b-e** (Схема 1.6). Структурные особенности полученных **11b-e** соединений были определены методом РСА.

Через промежуточное ацилгалогенирование гликольурилы **11a** галогенацилгалогенидами **12a, b** с последующим дегалогенированием α -галоацилгликольурилов **11f-h** под действием металлов, проводили синтез енолятов [55], которые претерпевали дальнейшую конденсацию с другой ацетильной группой (Схема 1.7).

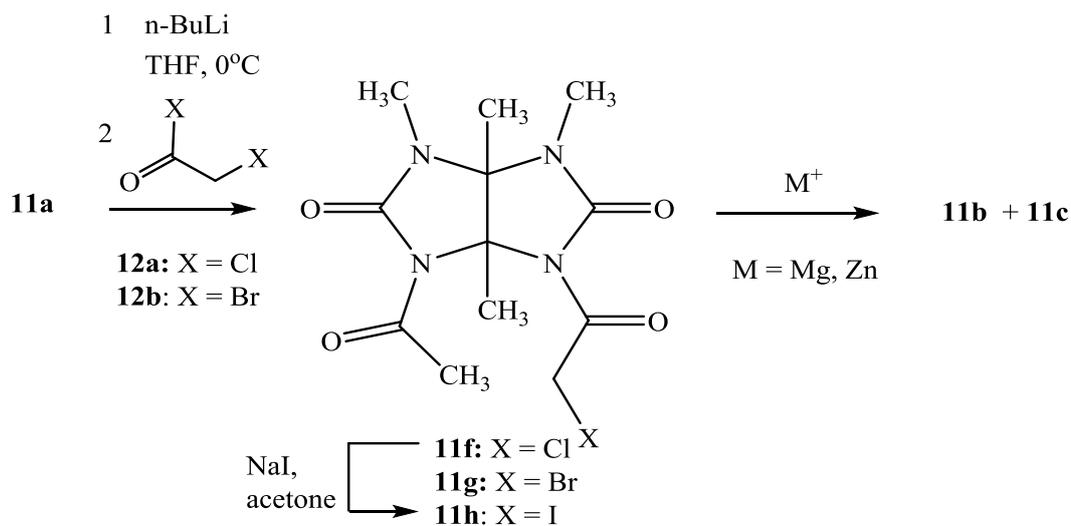


Схема 1.7

При получении хлорацетилпроизводного **11f** (выход 42%) побочных реакций, таких как SN_2 -замещение не наблюдалось. Бромацетилгликольурил **11g** с выходом 44% получали аналогичным образом с использованием бромацетилбромида **12b**, а йодацетильное соединение **11h** синтезировалось на прямую из гликольурила **11f** реакцией с NaI в ацетоне по общему методу йодацетилирования [56], образующаяся соль хлорида натрия выделяется осадком в процессе реагирования.

Под действием атома металла, гликольурилы **11f-h** отдавали атом галогена и основным продуктом данной реакции (Схема 1.7) являлся диацетилгликольурил **11b**, а наибольшие выходы ацетоацетатного аддукта **11c** наблюдались при комбинации неактивированного порошка Mg или Zn с хлорацетильным гликольурилом **11f**, либо с бромацетильным аддуктом **11g**. Вероятно, что неэффективность реакции связана с плохой селективностью металла по отношению к карбонильным группам заместителя, а не с карбонильными группами самого гликольурила **11a**. Йодацетильный гликольурил **11h** оказался очень нестабильным для дальнейших реакций с ним [56].

С целью расширения препаративных возможностей реакций N-ацилирования гликольурила **1a**, было исследовано [57] взаимодействие родоначальника бициклических бисмочевин **1a** с галогенацилгалогенидами **12a-c**, а именно: 1-бромацетилбромидом **12b**, 1-хлорацетилхлоридом **12a** и хлорангидридом 3-хлорпропановой кислоты **12c** (Схема 1.8).

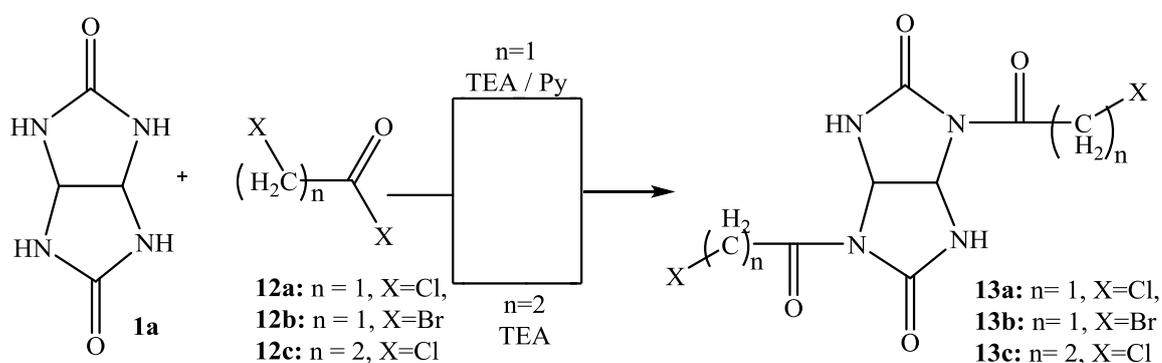


Схема 1.8

Было показано, что в ходе реакции гликольурила **1a** с 1-бромацетилбромидом **12b** образуется бис-ацетилбромгликольурил **13b** (выход 78%), при действии 1-хлорацетилхлорида **12a** на гликольурил **1a** (Схема 1.8), соответственно образуется продукт – бис-ацетилхлоргликольурил **13a** (выход 68%), а при использовании хлорангидрида 3-хлорпропановой кислоты **12c** был получен бис-хлорпропионилгликольурил **13c** с выходом 50%.

Показано, что несмотря на 8-кратный избыток реагентов [57] авторам не удалось получить сколько-нибудь тетрацилгалогенидов гликольурила в изученных условиях реакции.

Известно, что тетраацетилгликольурил **9a** подвержен процессам гидролиза, которые были подробно изучены [58] в условиях комнатной температуры, при pH=10 в водно-спиртовой среде. В данных условиях тетраацетилгликольурил **9a** ступенчато дезацетируется с образованием ряда N-ацетилгликольурилов **9b-f** и, в конечном итоге – гликольурила **1a** (Схема 1.9). Пути образования диацетилгликольурилов **9c, e** под действием мочевины предложены в работе [59].

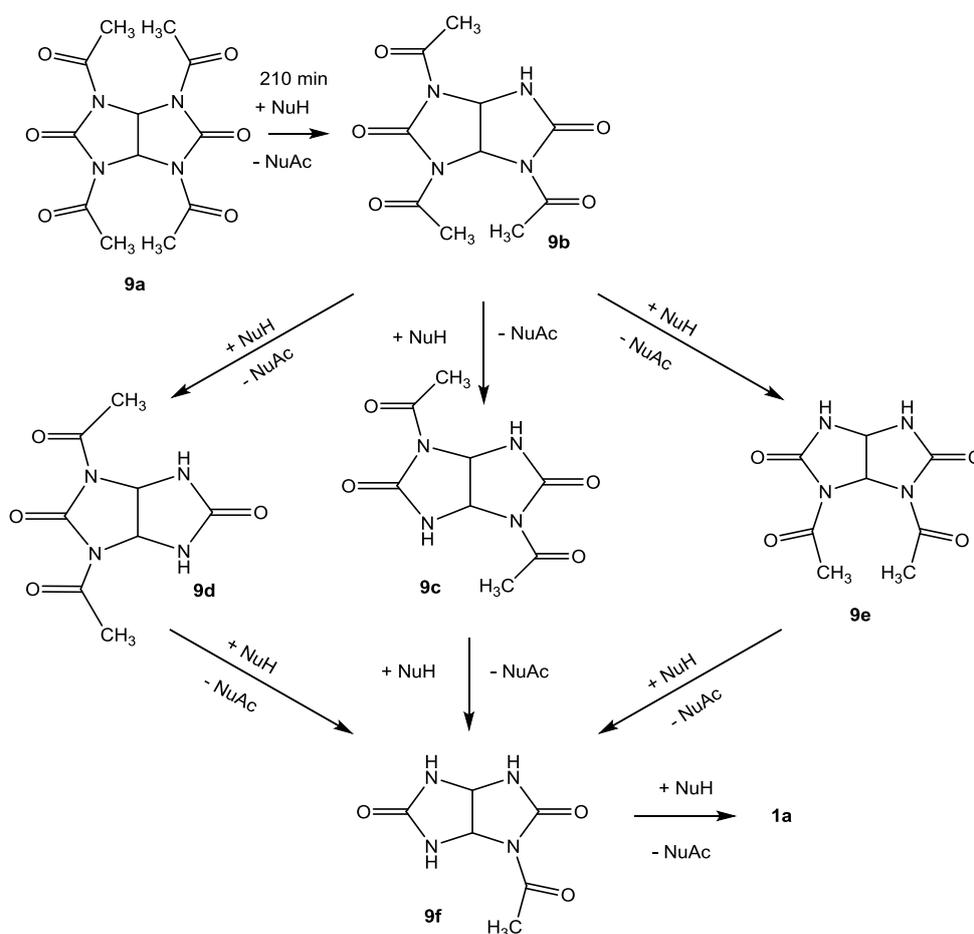


Схема 1.9

Авторами [60] была успешно использована склонность к гидролизу тетраацетилгликольурила **9a** при получении стерически труднодоступного N-бензилгликольурила **14a** и димера **15a** через образование *син*-диацетилгликольурила **9e** (Схема 1.10). В гликольуриле **9e** ацетильные группы использовались в качестве защитных групп, которые в дальнейшем гидролизуются для последующих реакций (Схема 1.10).

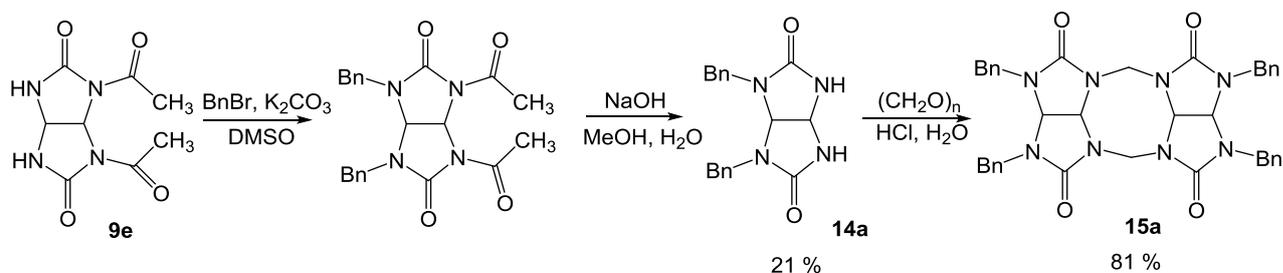


Схема 1.10

Kuhling D. с сотрудниками [58] достаточно подробно исследовали N-ацетилирующие свойства тетраацетилгликольурилы **9a** по отношению к первичным алифатическим и ароматическим аминам. В развитие данных работ предложен новый механохимический метод синтеза некоторых N-ацетиламинов [61]. Кроме того, на отдельных примерах была продемонстрирована возможность использования **9a** в качестве реагента O-ацетилирования [58, 62].

1.2.3 Фосфорпроизводные гликольурилы

В последнее время расширяется круг сведений о реакциях фосфорилирования 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (гликольурилы **1a**) [63, 64]. Так, исследована реакция переамидирования гликольурилы **1a** с тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфитом [65], которая приводит к образованию гликольурилзамещенного диэтиламино-трет-бутилфосфита **16a** (Схема 1.11).

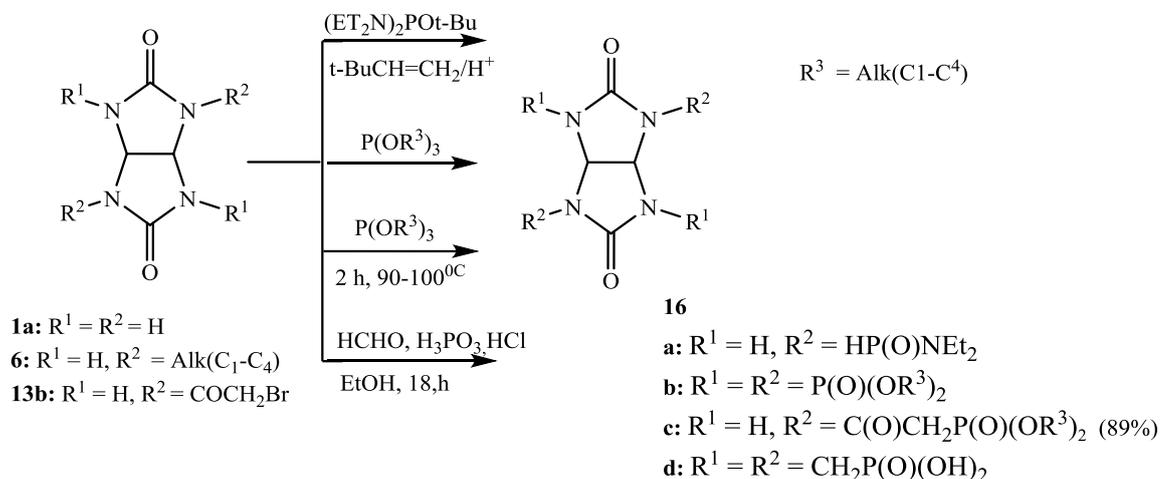


Схема 1.11

В патенте [66] подробно описаны огнезащитные вещества – N-фосфорилированные производные гликольурилы **16b** и способы их получения на основе N-алкилпроизводных гликольурилов **6** (Схема 1.11). Авторами работы [67] проведен кислотный гидролиз дифосфоната **16с**, который синтезирован на основе *бис*-бромацетилгликольурилы **13b**. Гидролиз гликольурилы **16с** приводит к соответствующей дифосфоновой кислоте.

Тетракис(метиленфосфорнаякислота)гликольурил **16d** использовался в качестве эффективного катализатора для синтеза производных пиразол-5,10-диона [68]. Вещество **16d** синтезируется одностадийно N-пералкилированием гликольурилы **1a** параформальдегидом и фосфористой кислотой в кипящем этиловом спирте (Схема 1.11).

Дифосфоновый комплекс тетраацетилгликольурилы **16е** был получен по реакции фосфорилирования тетраацетилгликольурилы **9a** пентахлоридом фосфора [69] (Схема 1.12).

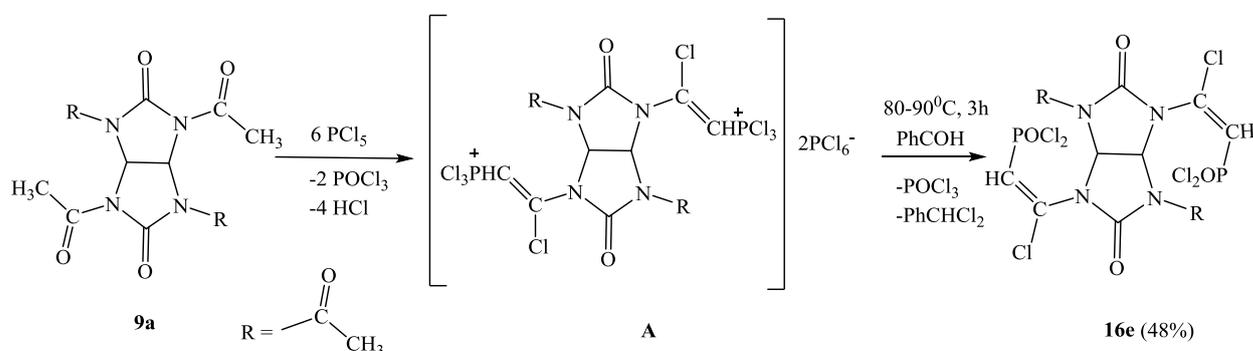


Схема 1.12

Очевидно, что реакция показанная на Схеме 1.12, протекает через стадию присоединения пентахлорида фосфора по атому кислорода ацетильной группы **9a**, с образованием комплекса **A**, который далее разлагается до продукта **16е**.

Реакция фосфорилирования тетра(гидроксиметил)гликольурилы **17a** с тетраэтилдиамдотрет-бутилфосфитом [65] приводит к получению маслянистого продукта 2,6-ди-(N-диэтиламидометиллофосфато)гликольурилы **16g**, через образование промежуточного соединения **16f** (Схема 1.13). Прямое взаимодействие **17a** с треххлористым фосфором приводит к выделению кристаллического вещества желтого цвета 2,6-ди-(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметилгликольурилы **16i**. Гликольурил **16i** претерпевает окисление фосфорных фрагментов до пентавалентного состояния с образованием соединения **16j** (Схема 1.13).

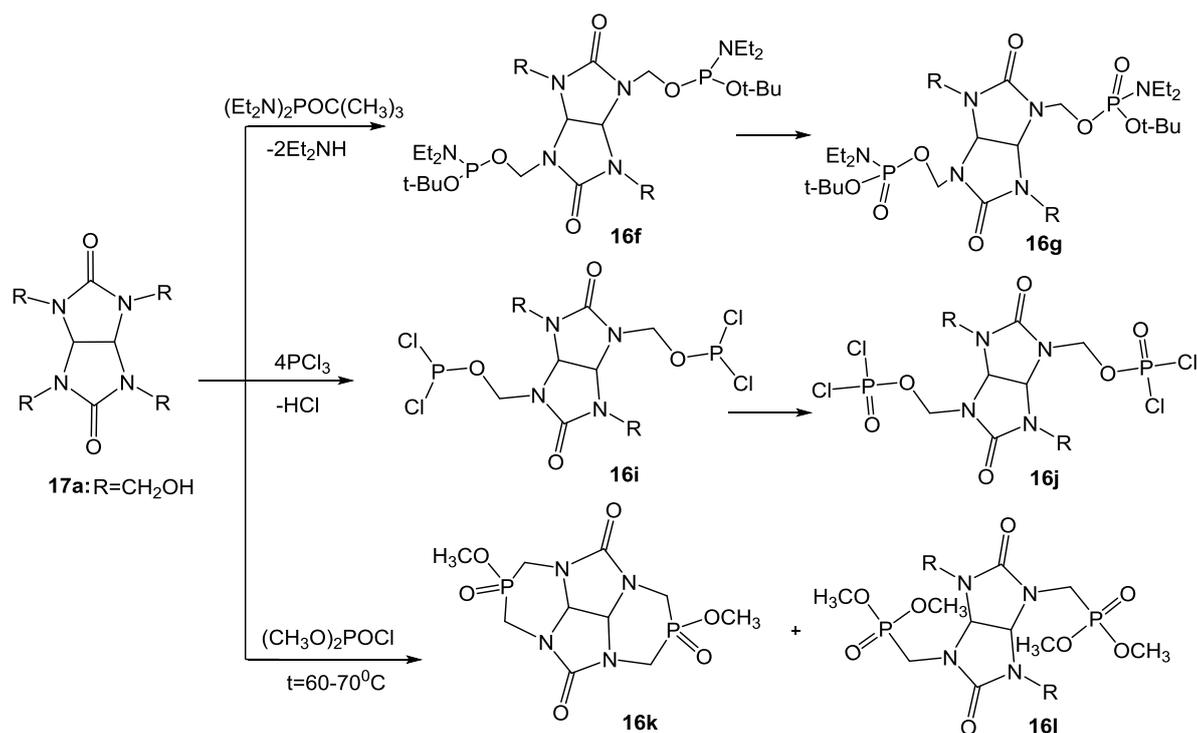


Схема 1.13

Проведение реакции тетрагидроксиметилгликольурилыла **17a** в среде абсолютного бензола с двумя эквивалентами диметоксихлорфосфата и пиридина в качестве акцептора хлористого водорода приводит к образованию смеси продуктов **16k** и **16l** (Схема 1.13) [65].

Совокупный анализ химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{31}P и ^{13}C гликольурилов и других фосфорпроизводных бициклических бисмочевин проведен в работе [70].

1.2.4 Нитро- и нитропроизводные гликольурилы

N-Нитро- и N-нитропроизводные гликольурилы давно привлекают внимание исследователей, так как нашли применения в качестве взрывчатых веществ и порообразователей [6]. Данные вещества впервые были открыты в 1880-х годах, а именно 2,6-динитро-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (динитрогликольурил) **18a** [71] и только в 1970-е годы французским ученым Voileau был впервые получен 2,4,6,8-тетранитро-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (тетранитрогликольурил) **18b** [5, 72]. В развитие этих работ проводились детальные изучения реакций образования N-нитрогликольурилов [73]. Так, в реакциях N-нитрования гликольурилыла **1a** в основном происходит образование *анти*-N-динитрозамещенного продукта **18a**, но также присутствуют и монозамещенный

гликольурил **18c**, при нитровании которого смесью азотной кислоты и серного ангидрида можно добиться образования тетранитрогликольурила **18b**. Последний также образуется при нитровании динитрогликольурила **18a** смесью азотной кислоты и азотного ангидрида при 15°C (Схема 1.14).

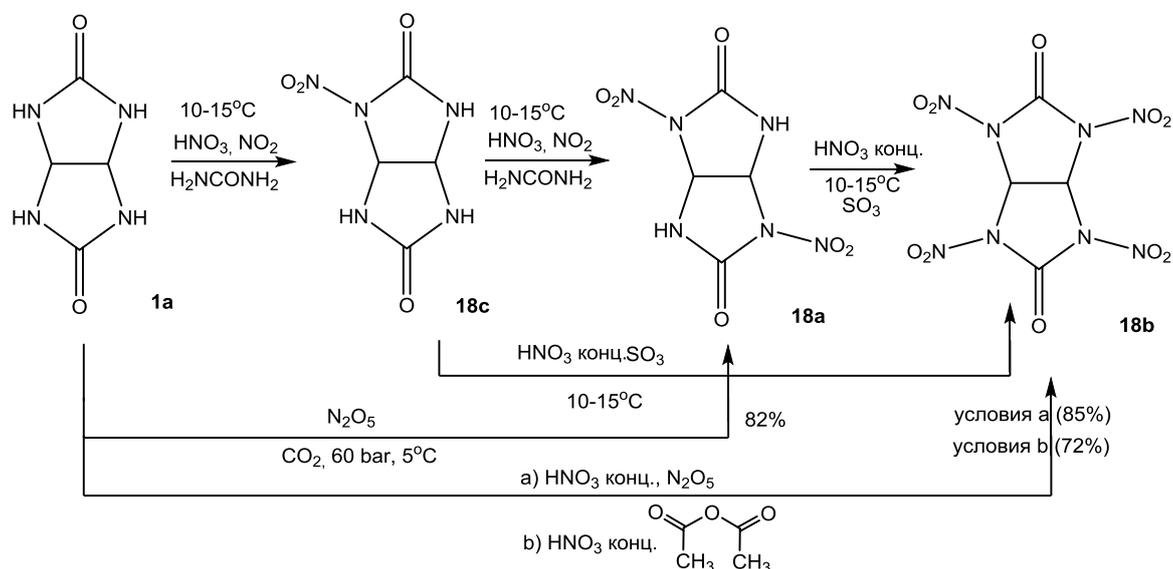


Схема 1.14

Селективно динитрогликольурил **18a** синтезируется нитрованием гликольурила **1a** концентрированной азотной кислотой в присутствии мочевины или нитрата мочевины. Известен автоклавный метод [8] синтеза **18a** с выходом 82%, который протекает в условиях жидкого CO_2 -газа при давлении 60 бар и температуре 5°C с применением пятиоксида азота в качестве нитрующего агента. Прямое нитрование гликольурила **1a** до тетранитрогликольурила **18b** возможно в избытке HNO_3 кислоты в присутствии N_2O_5 (85%) [8, 73, 74] и уксусного ангидрида (72 %) (Схема 1.14) [75–77].

В работе [78] имеются данные о растворимости тетранитрогликольурила **18b** в ацетоне, метаноле, этаноле, этилацетате, нитрометан и хлороформе в диапазоне температур от 295–318 К, где измерения проводили гравиметрическим методом.

Получение ряда нитропроизводных гликольурила **18a-f**, можно осуществить на основе тетраацетилгликольурила **9a** [37], где также образуются смешанные N-ацетилпроизводные соединения **18d, e, f** с приемлемыми выходами (Схема 1.15).

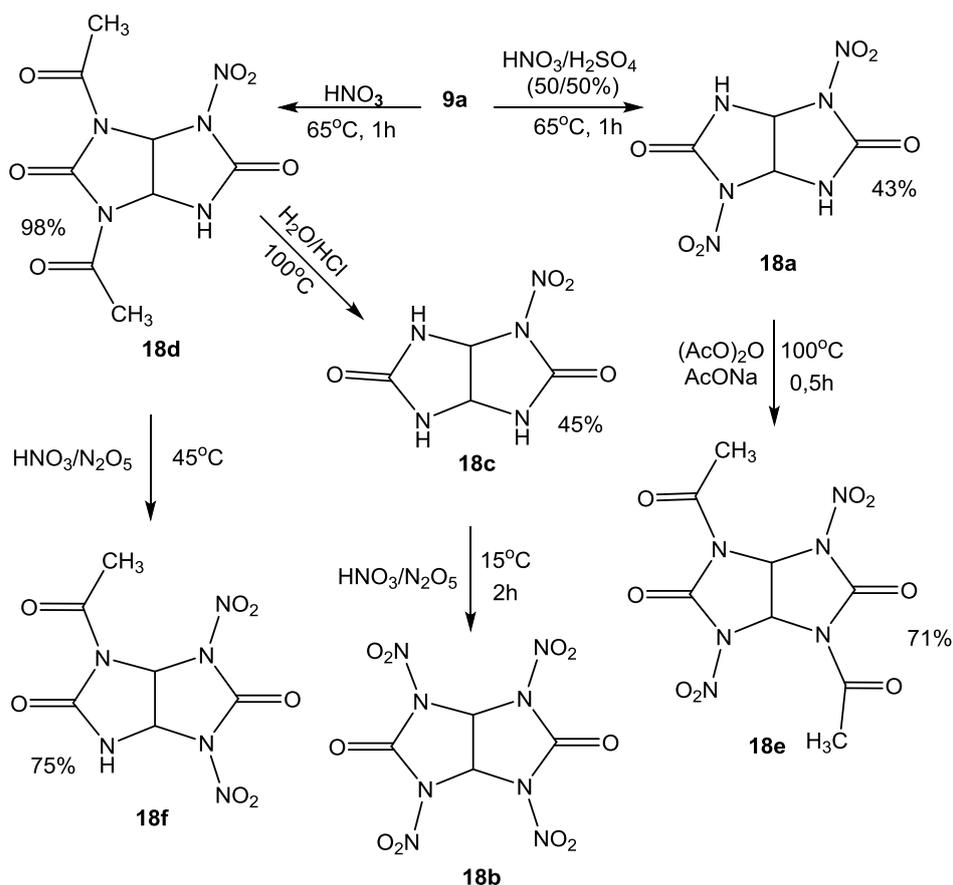


Схема 1.15

Базируясь на известных свойствах и методах получения нитропроизводных гликольурила, была разработана альтернативная методика [8] синтеза N-нитроамидов и N-нитроуреанов путем нитрования соответствующих N-алкиламидов и N-алкилмочевин пятиокисью азота в жидкой среде двуокиси углерода CO_2 в качестве реакционной среды. Для отработки методик [8] нитрования был использован незамещенный гликольурил **1a** в качестве модели. Изучаемые условия N-нитрования были также использованы в синтезе моно-, ди- и тетранитро-1,5-дизамещенных гликольурилов **18a-c, g-s** [79], но стоит заметить, что выделить или наблюдать наличие любых тринитропроизводных гликольурилов авторам [79] не удалось, аналогично тому, что сообщал Voileau [5] (Схема 1.16).

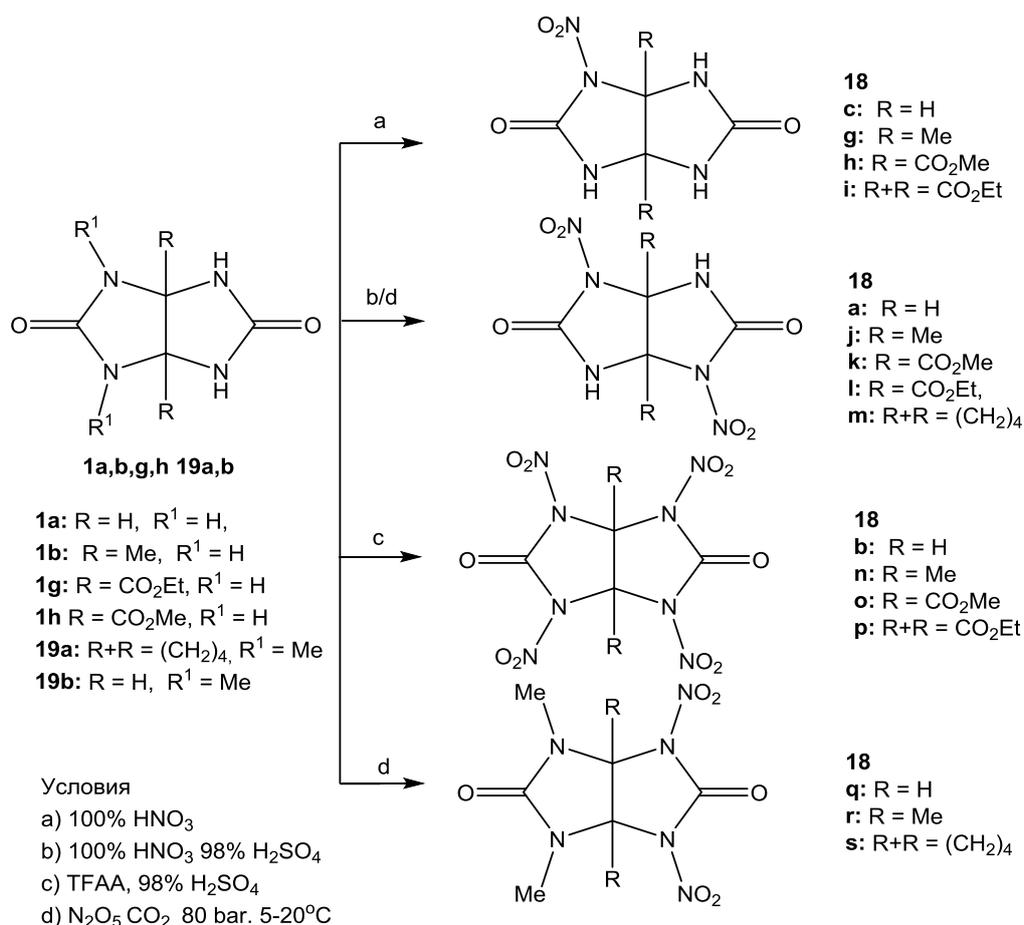


Схема 1.16

Так, N-нитрование гликольурилов **1a, b, g, h, 19a, b** 100% азотной кислотой приводит к исключительному образованию мононитропроизводных соединений **18c, g-i** с выходом более 50%. При использовании раствора смешанных кислот 100% HNO₃ и 98% H₂SO₄ образуются динитрогликольурилы **18a, j-m**, а при использовании более агрессивных условий (смесь трифторуксусного ангидрида и 100% HNO₃) можно получить тетранитропроизводные гликольурилы **18b, n-p** (Схема 1.16).

В качестве порообразователя в синтезе термопластичных полимеров [39] нашел свое применение 2,6-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (динитрозогликольурил) **20a** который получают N-нитрозированием гликольурила **1a** нитритом натрия в присутствии минеральной кислоты. Данная реакция сопровождается образованием промежуточного мононитрозогликольурила **20b** (Схема 1.17).

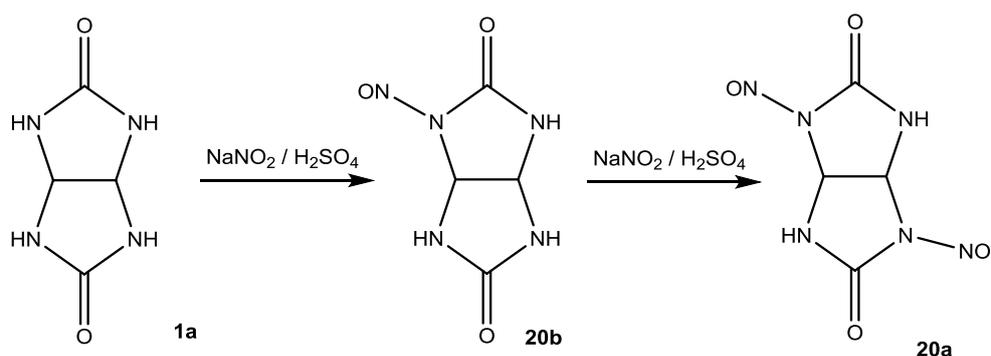


Схема 1.17

Мононитрозогликольурилы **20b** всегда синтезируются *in situ* на первой стадии нитрозирования гликольурила **1a** нитритами щелочных металлов с азотной кислотой, также проводили и целевое выделение мононитрозогликольурилов [39] для дальнейших реакций N-гидроксиметилирования.

1.2.5 Алкилирование гликольурилов и реакция Манниха

Известно, что N-алкиламещенные производные гликольурила фармакологически активны [1, 2], что обуславливает широкий интерес к данным соединениям и методам их синтеза. Однако N-алкилгликольурилы в основном получают конденсацией диалкилмочевин **3** с 1,2-дикарбонильными соединениями **2**, а процессы прямого алкилирования по атомам азота представлены лишь с использованием диметилсульфата [80] и метилйодида [81, 82], с получением 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-диона (тетраметилгликольурила) **17b** (Схема 1.18). Обычно реакции [80–82] алкилирования **1a** проводят в жидком аммиаке при низких температурах.

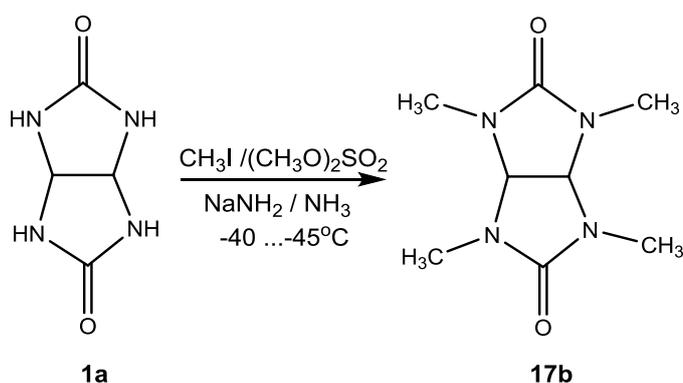


Схема 1.18

Предложен новый способ получения тетраалкилзамещенных гликольурилов в более мягких условиях [83], заключающийся в обработке N-диалкилгликольурилов **6a, b, e** алкилирующими агентами: CH_3I , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, в среде ацетонитрила в присутствии основания KOH (Схема 1.19). На примере синтеза дибензил-дитрет-бутилгликольурила **17h** изучены оптимальные условия для получения продукта **17h** с выходом 83 %. Условия реакций, при которых достигаются оптимальные выходы тетраалкилгликольурилов **17c-i** заключаются в следующем: продолжительность 3 часа, температура реакции 75 °С при мольном соотношении 1 : 4 дизамещенного гликольурила **6** к бензил хлориду соответственно. Так, была успешно проведена реакция N-алкилирования дибензилгликольурила **6b** с получением тетрабензилгликольурила **17i** с выходом 63% путем обработки соединения бензилхлоридом в ацетонитриле [84] (Схема 1.19).

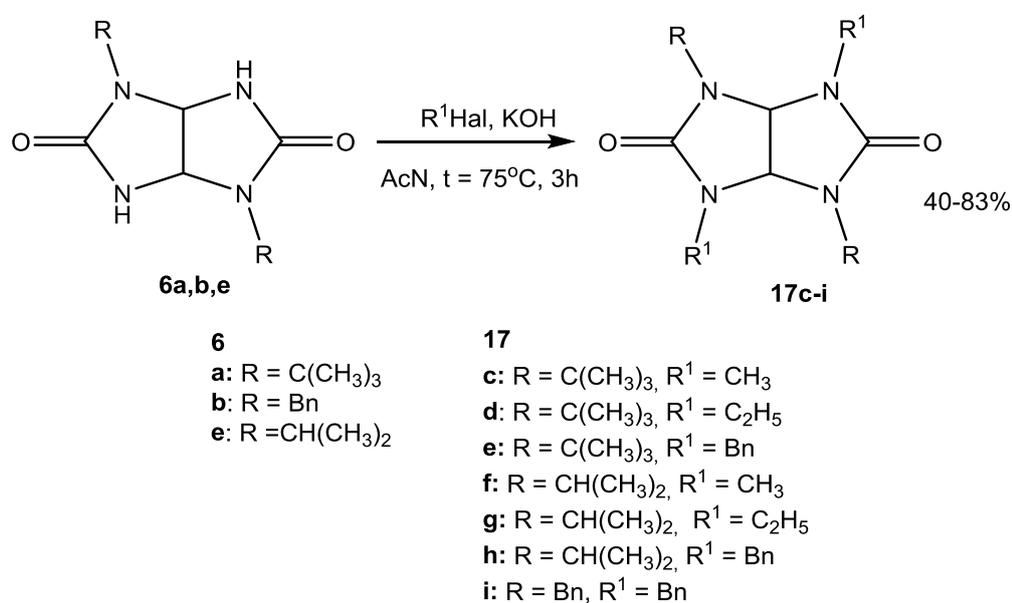


Схема 1.19

Использование ацетонитрила из числа обычных растворителей дает наилучшие результаты экспериментов, тогда как растворители ДМСО и ДМФА не способствовали удовлетворительным выходам тетраалкилгликольурилов **17c-i** [84]. Было обнаружено, что бензилхлорид является наиболее подходящим алкилирующим агентом в синтезе продукта **17i**, а использование бензилбромида способствует более низким выходам. Также показано [84], что реакция N-алкилирования 2,6-дибензилгликольурила **6b** в настоящее время является единственным способом получения тетрабензилгликольурила **17i**. Синтезированный тетрабензильный гликольурил **17i** ранее находил применение в качестве эффективного стабилизатора для полимерных материалов.

Изучались [85] новые функциональные полимеры, полученные путем сополимеризации 4-винилпиридина и 2,4,6,8-тетрааллилгликольурила **21a**. Вещество **21a** получают аллилированием гликольурила **1a** аллилбромидом в присутствии трет-бутоксидка калия или аллилированием аллилхлоридом **1a** в присутствии карбоната натрия [86] согласно Схеме 1.20.

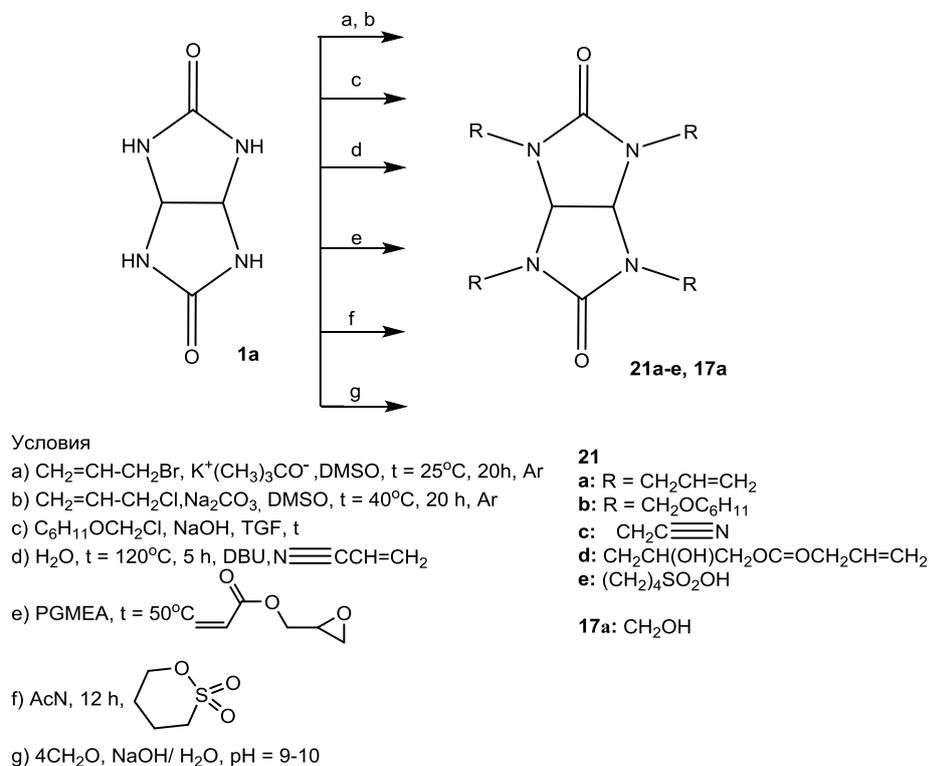


Схема 1.20

Изучались композиции антирефлективного покрытия для фоторезисторов [87], содержащие сшивающий компонент – тетрациклогексаметоксигликольурил **21b**, которые синтезируются алкилированием **1a** хлорометоксициклогексаном (Схема 1.20).

Синтез тетра(2-цианоэтил)гликольурила **21c** с выходом 61% проводили [88] взаимодействием акрилонитрила с гликольурилом **1a** в водной среде в присутствии диазбициклоундецена в качестве основания (Схема 1.20).

Показано, что гликольурил **1a** реагирует с глицидилакрилатом в 1-метокси-2-пропанолацетате при 50°C с получением тетразамещенного гликольурила **21d** [89] (Схема 1.20).

На основе бисмочевина **1a** получено новое производное с метками сульфоновой кислоты [90], а именно тетракис(бутан-1-сульфоновая кислота)гликольурил **21e** с выходом 95% (Схема 1.20). Вещество **21e** показало себя эффективным катализатором для синтеза новых спиропиранов в кипящей воде.

N-Гидроксиалкилгликольурилы получают реакцией на основе **1a** с альдегидами. Так наибольшее синтетическое значение имеет 2,4,6,8-тетрагидроксиметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион (тетрагидроксиметилгликольурил) **17a**, который синтезируют [91] типичной реакцией формилирования гликольурила **1a** в щелочной среде (Схема 1.20). Соединение **17a** в настоящее время широко применяется в качестве сшивающего агента при получении гликольурил-формальдегидных смол [92], высококачественных термореактивных покрытий [93], в синтезе супрамолекулярных объектов [94], а также в качестве бактерицидного средства для водных составов [95].

Реакция гликольурила **1a** с формальдегидом послужила основой для быстрого прогресса в химии конденсированных полициклических гликольурилов – кукурбит[*n*]урилов, бамбус[*n*]урилов и других объектов супрамолекулярной химии [96]. Если менять соотношение исходных реагентов в реакциях с формальдегидом, то можно получать димеры **15b** [97] и тримеры **15c** [98] (Схема 1.21). Вещества **15b, c** предшественники в синтезе куркубит[*n*]урилов.

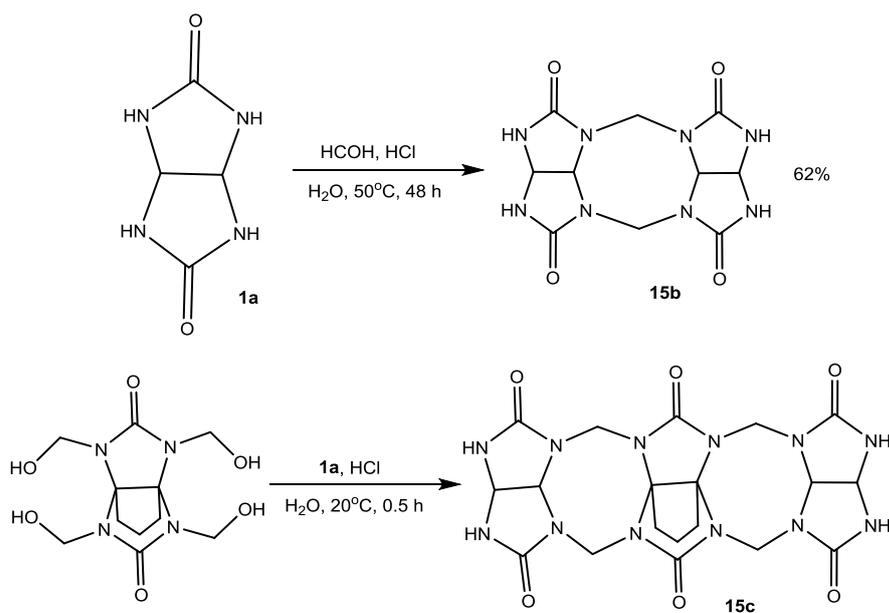
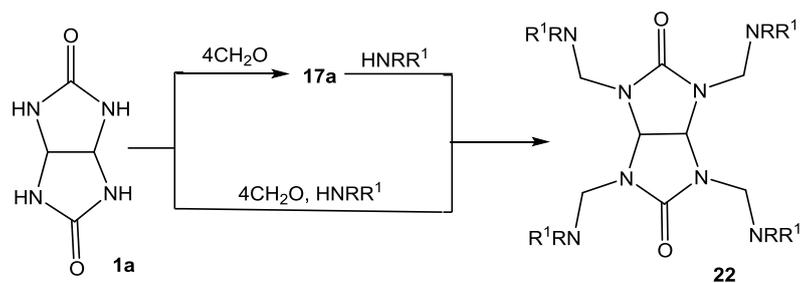


Схема 1.21

N-Тетрааминаметилированные производные гликольурила **22** были получены реакцией Манниха, либо ступенчато через промежуточный тетрагидроксиметилгликольурил **17a** [40] (Схема 1.22). Аминометилированные гликольурилы **22** в сильнощелочной среде подвергаются разложению по связи N-CH₂ с образованием исходного гликольурила **1a**, что может быть основанием использования гликольурилов **22** для защиты используемых аминов [40]. Соединения общей формулы **22** использовались как эффективные стабилизаторы для природных и синтетических полимерных материалов [40].



R, R' = Alk(C₁-C₃)

Схема 1.22

Для синтеза тетрациклических производных гликольурилы **23-27** (Схема 1.23) использовалась трехкомпонентная конденсация гликольурилов **1a, b, d, g-i** с формальдегидом и аминами [99, 100].

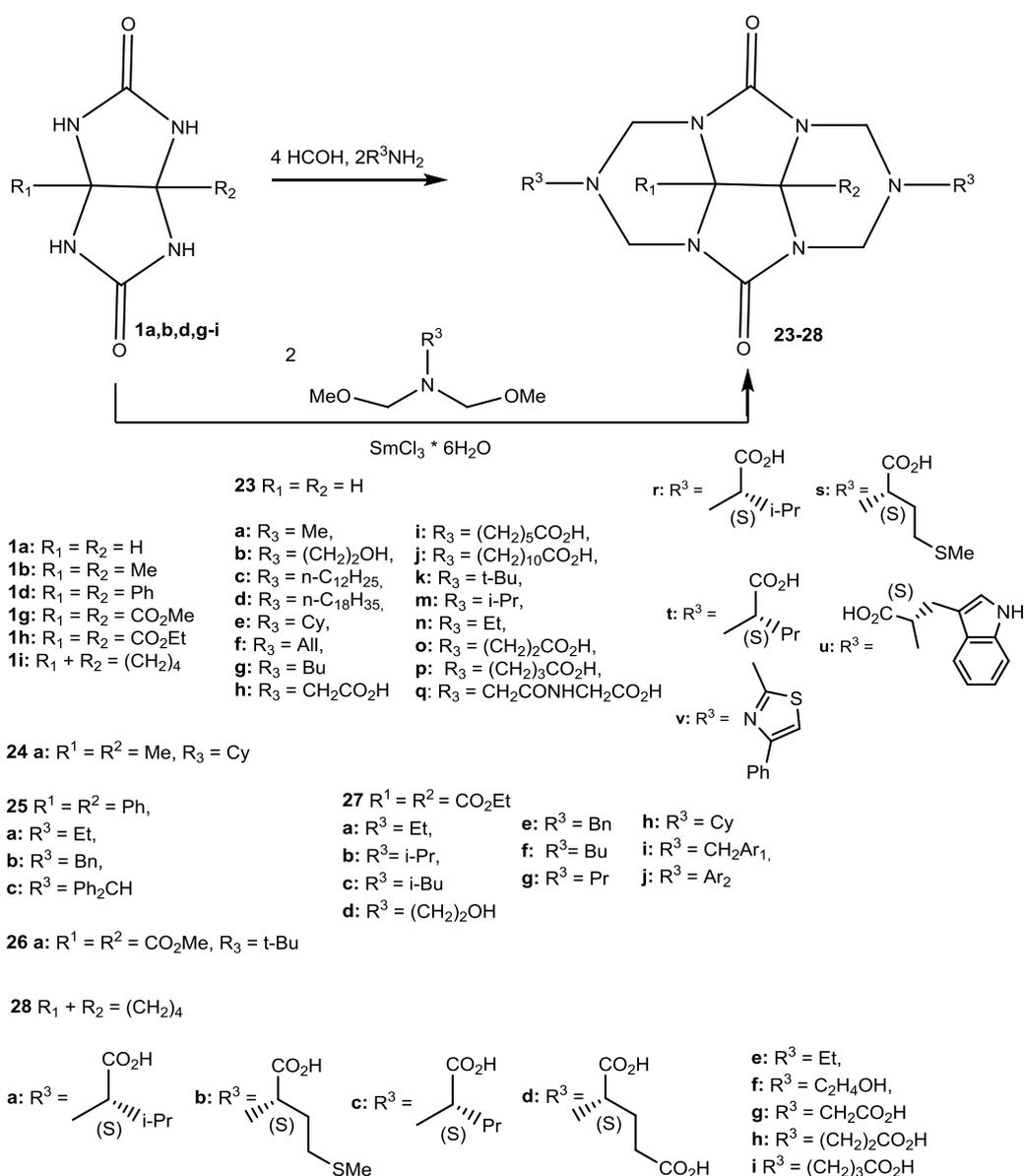


Схема 1.23

Также, подход трехкомпонентной конденсации был использован при синтезе трех тетрациклических соединений **23a, b, v** путем взаимодействия гликольурила **1a** с формальдегидом (4 моль) и 2 моль соответствующего амина (метиламина, 2-(гидроксиэтил)амина или 4-фенилтиазол-2-амина) (Схема 1.23) [99, 100]. Тетрациклическое соединение **23a** было синтезировано с выходом 33% [99], а вещество **23b** с выходом 80% и выход соединения **23v** составил 17 % [100].

Был предложен новый метод синтеза соединений **23b, e, l, m**, основанный на конденсации гликольурила **1a** с N, N-бис(метоксиметил)алкиламинами ($R^3 = Cy, 2-Pr, t-Bu, (CH_2)_2OH$) в среде $CHCl_3-EtOH$ и с использованием $SmCl_3 \cdot 6H_2O$ в качестве катализатора (Схема 1.23) [96]. Целевые соединения выделяли с помощью колоночной хроматографии, в результате чего выходы соединений **23b, e, l, m** составляли 70–81%.

Соединение **24a** получали реакцией 1, 5-диметилгликольурила **1b** с 30% раствором формальдегида и циклогексиламина при кипячении с обратным холодильником в изобутаноле.

Дикарбоксилат **26a** (выход 90%) синтезировали реакцией конденсации диметил-2,5-диоксогликольурил-3а,6а-дикарбоксилата **1g**, параформальдегида и трет-бутиламина в ацетонитриле при комнатной температуре. Соединение **25a** (с выходом 12%) конденсировали с применением 1,5-дифенилгликольурила **1d**, формальдегида и этиламина путем кипячения исходных веществ в растворе MeOH. Синтез соединений **25b, c** также был выполнен с выходом 90% в ацетонитриле при комнатной температуре.

Трехкомпонентная конденсация была использована главным образом для получения диэтил-2,6-диалкил-4,8-гексаазациклопента[def]флуорен-3а-1,4-дикарбоксилатов **27a-j** (Схема 1.23) конденсацией диэтил-2,5-диоксогликольурил-3а,6а-дикарбоксилата **1h** с 37% водным раствором формальдегида и алкил-, арил- или алкилариламинами [96].

При синтезе соединений **28a-i** растворы соответствующих аминов в MeOH или MeCN по каплям добавляли к смеси гликольурила **1a** с формальдегидом. Выходы тетрациклических соединений, полученных по этой методике, варьировались от 10 до 76%. Для повышения выхода тетрациклических соединений **28b-e** (до 90%) в качестве растворителя для аминов использовали ацетонитрил, и реакцию смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Синтез тетрациклов **28j** осуществлялся в различных растворителях и оптимальные условия для реакций диэтоксикарбонилгликольурила **1h** с формальдегидом и ароматическими аминами (анилин, *p*-толуидин, *m*-толуидин, *p*-метоксианилин, *p*-изопропиланилин, *p*-хлоранилин, *p*-броманилин, *p*-йоданилин, *p*-этиниланилин) представляли собой: ДМФА в качестве растворителя и выдержка реакционной смеси при 120° С в течение 16 ч, где выходы продуктов **28j** составили 24–61% [96].

Синтез трициклических производных гликольурилы, 2а,2а¹-дизамещенных 6-алкилтетрагидро-пентаазапента[сd]инден-1,4-дионон **29-32** был осуществлен трехкомпонентной конденсацией 1,5-дизамещенных гликольурилов **1a, d, h, i** с формальдегидом и аминами или калийными солями аминокислот (в виде растворов в соответствующем растворителе) (Схема 1.24) [96].

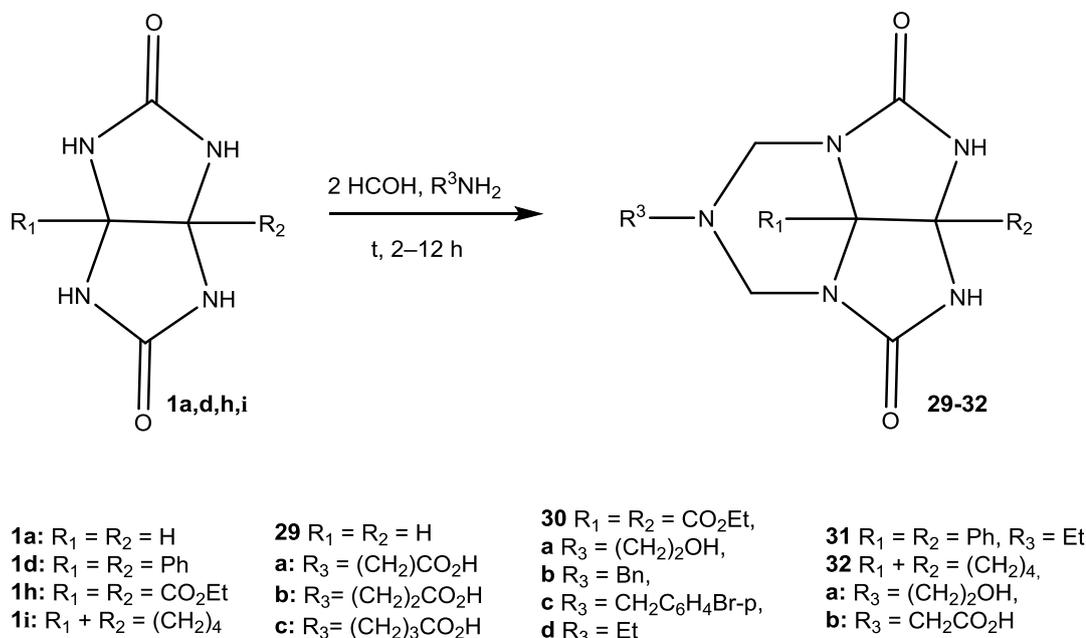


Схема 1.24

Реакции (Схема 1.24) проводили в растворах H₂O, MeOH, EtOH и MeCN. Трициклические соединения **29a-c** были получены с выходом 35–50% путем выдерживания реакционных смесей в течение 2 часов при 90° С. Наблюдаемые продукты образуются путем олигомеризации между N-(гидроксиметил)гликольурилами, имеющими различную степень гидроксиметилирования по атомам азота, а также путем олигомеризации этих соединений с аминокислотами [101].

Синтез соединения **29a** (выход 20%) проводили в ацетонитриле, а соединение **30b** в метаноле. Соединения **29d** и **31** были получены аналогичным образом с использованием EtOH вместо MeOH. Выходы продуктов **30b-d, 31** составили 45–80% [96].

Тетрациклические соединения **32a, b** были выделены в качестве побочных продуктов в реакциях соединения **1i** с (2-гидроксиэтил)амином и N-карбамоилглицином (в форме калиевой соли) (Схема 1.24) в условиях, аналогичных тем, которые использовались для синтеза пентациклических продуктов **29** (H₂O, pH 9, 90 ° С, 2 часа) [102].

Проведена реакция конденсации 1-(трет-бутил) или 1-циклогексилгликольурилов **33a, b** с формальдегидом и алифатическими аминами (Схема 1.25), в результате которой были

получены 2-замещенные-6-алкилтетрагидро-пентаазациклопента[cd]инден-1,4-дионы **34a-c** с высокими выходами от 70 до 84% (14 примеров) через образование промежуточных соединений **35** [102].

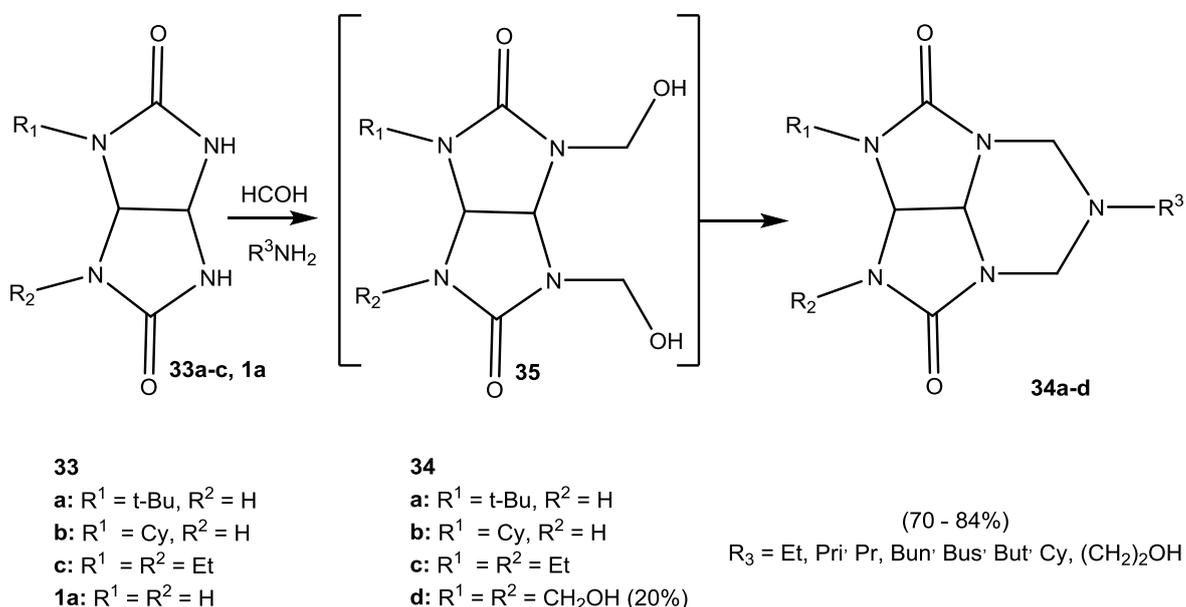


Схема 1.25

Проведение конденсации между гликольурилом **1a**, формальдегидом и изопропиламином в ацетонитриле при комнатной температуре привело к синтезу 2,3-бис(гидроксиметил)-6-изопропилгексагидро-1H-2,3,4a,6,7a-пентаазациклопента[cd]-инден-1,4(2H)-диона **34d** с выходом 20% (Схема 1.25) [96].

1.2.6 Тионизация гликольурилов

Моно-, и дитиогликольурилы, как обнаружено в [52], можно получать действием реагента Лавессона [103] на гликольурилы. Предварительные исследования, направленные на превращение гликольурила **1a** в соответствующее дитиопроизводное **36b**, оказались безуспешными на сегодняшний день, однако моно thiогликольурил **36a** с использованием реагента Лавессона был получен (Схема 1.26).

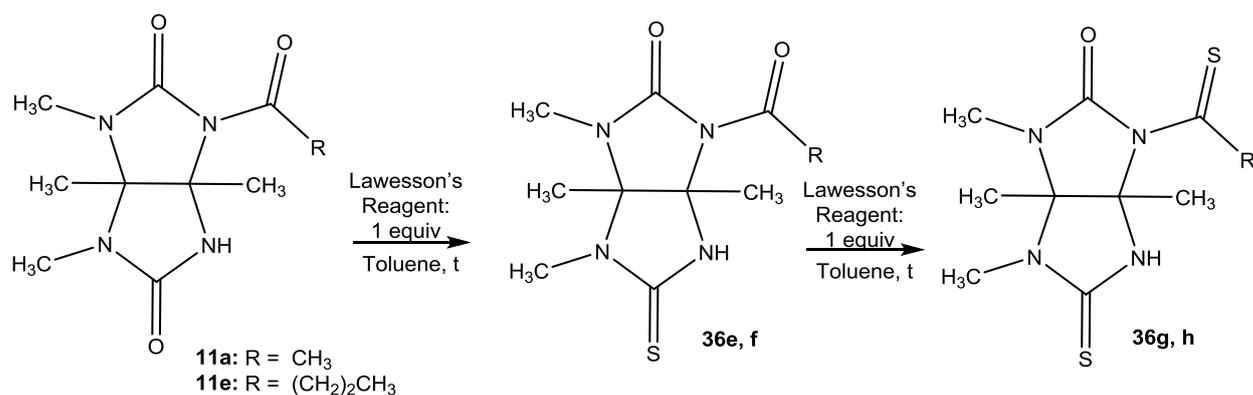


Схема 1.28

Алкоголиз **36e, f** с использованием этоксида натрия в ТГФ приводит к отщеплению ацетильной группы, с получением чистого образца монотиопроизводного гликольурила **36с**. Структуры тиопроизводных гликольурилов изучались методом РСА [52].

1.2.7 Гидролиз гликольурилов

К настоящему времени известно, что гликольурилы устойчивы в сильноокислой среде и не вступают в процессы гидролиза [104]. Вместе с тем, гораздо в меньшей степени изучены гидролитические свойства гликольурилов в щелочных условиях.

Авторами [105] изучена способность гликольурила **1a** и его диметилпроизводных **6f**, **14b** к гидролитическому распаду в щелочных условиях. Показано, что гидролиз гликольурила **1a** до гидантоина **37a** при 100 °С в щелочной среде происходит достаточно быстро (10 минут). Отдельная реакция гидролиза гидантоина **37a** под действием водного NaOH приводит к образованию гидантоиновой кислоты **38a**. Аналогично себя ведут диметилпроизводные гликольурилы **6f**, **14b** (Схема 1.29).

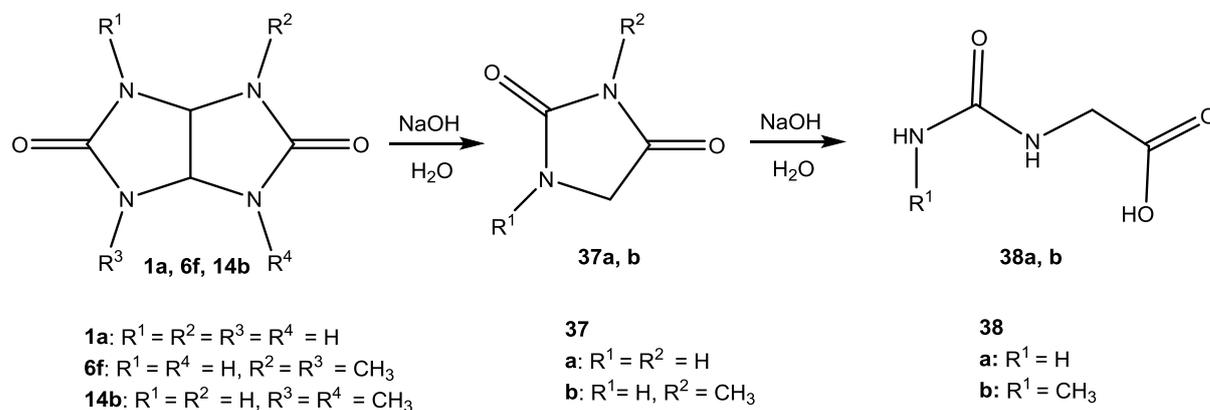


Схема 1.29

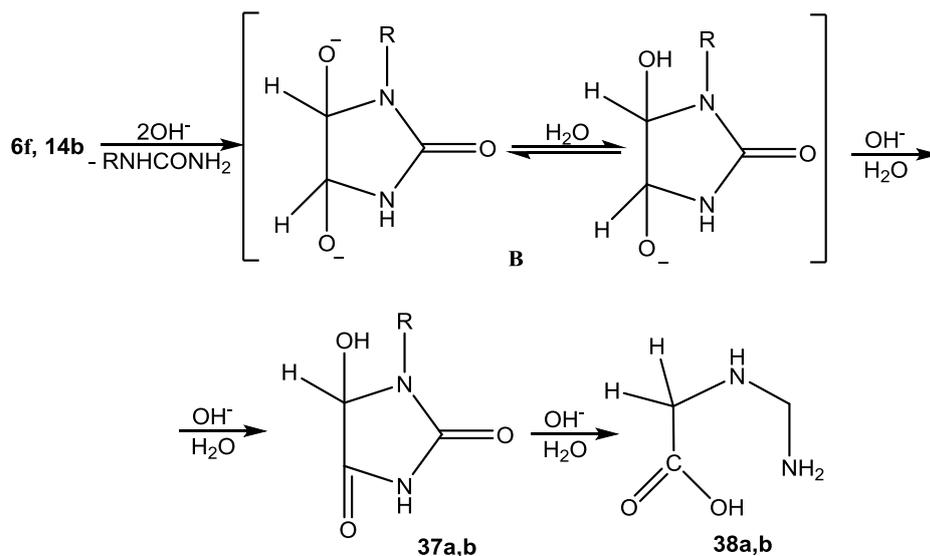


Схема 1.30

Вероятно гликольурилы **6f**, **14b** под действием щелочи на первоначальном этапе через стадию элиминирования соответствующих мочевинов образуют анионы типа **B**, которые подвергаются перегруппировке до гидантоинов **37a, b**, а последние легко гидролизуются до гидантоиновых кислот **38a, b** (Схема 1.30).

1.2.8 Реакции по карбонильной группе гликольурилов

Проведении реакций по карбонильному кислороду гликольурилов в литературе представлены только реакциями O-восстановления и O-алкилирования.

Известно, что тетраметилгликольурил **17b** обладает высокой инертностью [104] в отношении различных реагентов, а замена карбонильного кислорода атомом хлора может резко увеличить реакционную способность последнего.

Авторы [106] изучали реакцию взаимодействия оксолилхорида и тетраметилгликольурила **17b**, в результате которой образовалась соль **39** с восстановленной карбонильной группой, содержащей атома хлора. Реакцию проводили в инертной атмосфере при температуре 80–90°C в течение 6 часов (Схема 1.31).

С целью получения фторпроизводных гликольурилов было изучено взаимодействие хлорсодержащей соли тетраметилгликольурила **39** с фторидом калия в

безводном ацетонитриле, в результате которого был получен тетраметилтетрафторгликольурил **40** (Схема 1.31).

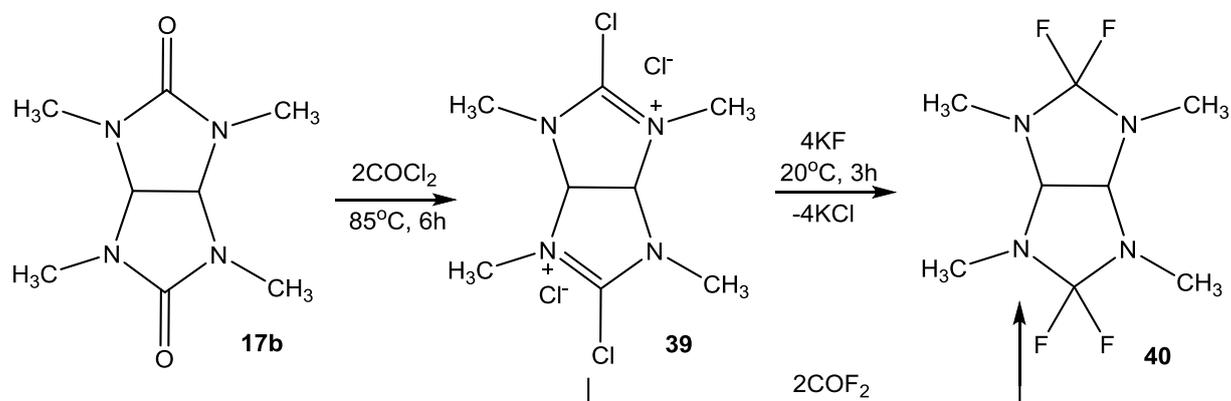


Схема 1.31

Альтернативным методом получения тетраметилтетрафторгликольурила **40** является взаимодействие гликольурила **39** с COF_2 .

Авторы [106] в развитие своих работ проводили функционализацию хлорсодержащей соли тетраметилгликольурила **39** аминами различного строения: тетраметилгуанидин, диметил- и диэтиламин. Реакции проводили при комнатной температуре в среде безводного хлористого метилена, где были получены кристаллические соединения **40a-c** с потенциальной биологической активностью (Схема 1.32).

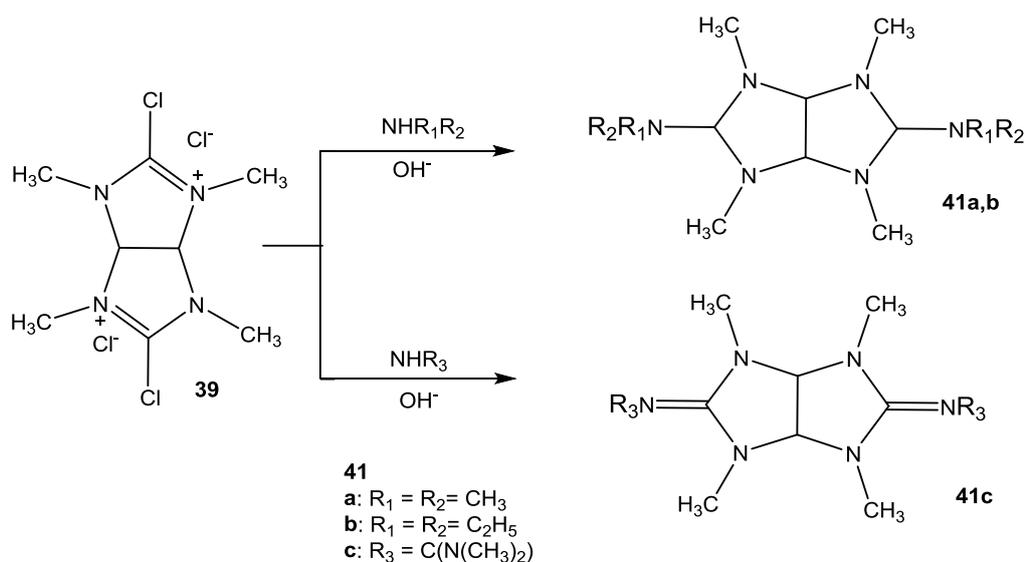


Схема 1.32

Тетраметилтетрахлоргликольурил **39** был также получен действием хлорокиси фосфора на тетраметилгликольурил **17b** с последующим взаимодействием *in situ* данной соли с

пропиламином. Продуктом данного взаимодействия являлся N,N'-ди(N-пропиламино)-2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетразабицикло[3.3.0.]-октан-3,7-дилиден **41d** [69] (Схема 1.33).

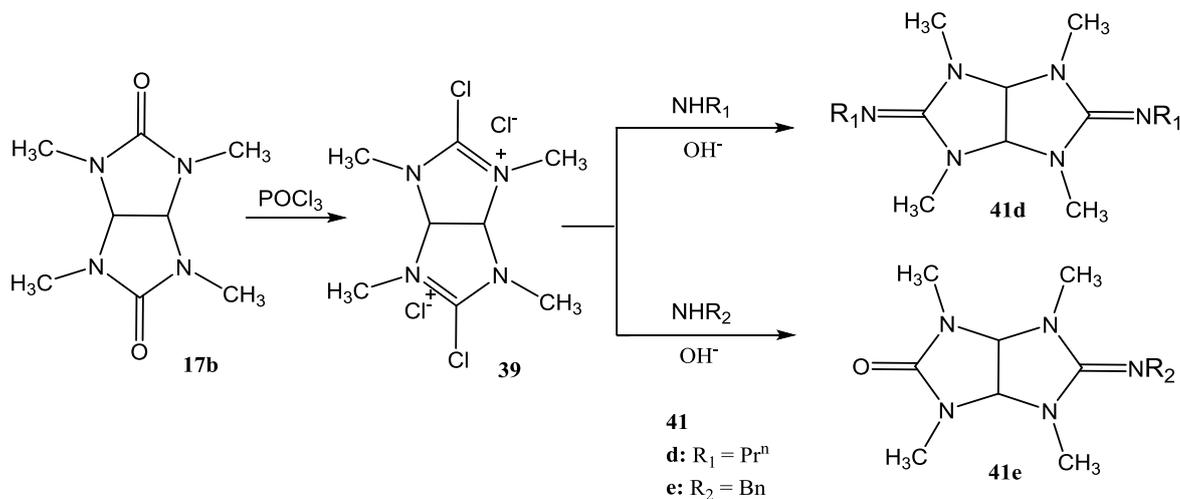


Схема 1.33

Добавление на втором этапе реакции (*in situ*) бензиламина (Схема 1.33) привело к образованию монозамещенного гликольурила **41e** (Схема 1.33) в качестве основного продукта, что может объясняться стерическими затруднениями, связанными с объемностью молекулы бензиламина и пространственной конфигурацией исходного соединения.

1.3 Заключение

В представленной главе изложены основные физико-химические и спектральные характеристики гликольурида **1a** как родоначальника бициклических бисмочевин. Также освещены известные на данном этапе в литературе химические свойства гликольурида **1a** и его производных и пути их модификации. В данном разделе показаны реакции галогенирования, ацилирования гликольуридов; получение фосфор-, нитро- и нитрозопроизводных гликольуридов; алкилирование, реакции Манниха, тионизация, гидролиз и реакции по карбонильной группе гликольуридов. Отдельно приведены методы получения макроциклических соединений на основе гликольурида **1a**.

Многообразие производных гликольуридов обусловлено различными заместителями в бициклической структуре, которые непосредственно влияют на свойства гликольурильного каркаса. Влияние заместителей на геометрию и на химические сдвиги ЯМР бициклического каркаса гликольурида **1a** рассмотрены в работах [36, 38].

2 Синтез и исследование свойств гликольурилов в присутствии 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ)

Гликольурил **1a** – полифункциональное соединение, в котором карбамидный фрагмент, фактически, определяет свойства молекулы, обусловленные наличием двух реакционных центров в структуре: четыре донорные NH-группы и две акцепторные C=O-группы.

Как правило, синтез гликольурилов осуществляется путем конденсации 1, 2-дикарбонильных соединений с мочевиной [29] в присутствии агрессивных минеральных и органических кислотных (H_2SO_4 , HCl и CF_3COOH , $HCOOH$) и щелочных катализаторов [29, 107]. Кроме того, основная часть процессов получения гликольурилов проводится в органических растворителях [29].

Сравнительно недавно в ряде работ [30–32, 108, 109] установлено, что 1-оксиэтилидендифосфоновая кислота (ОЭДФ) показала себя в качестве удобного «зеленого» катализатора в 3-х компонентных реакциях гетероциклизации в воде. В реакциях использовались карбонильные соединения с активной метиленовой группой, мочевины и альдегиды.

Так ОЭДФ – пятиосновная кислота с константами диссоциации pK_a : 1.7, 2.47, 7.28, 10.29 и 11.13 для пяти ступеней соответственно, разлагается при температуре около 250 °С, а в водных растворах разлагается при 140°С [110]. В природных водоемах ОЭДФ подвержена быстрому распаду под действием ультрафиолета, а продукты распада используются в качестве удобрения [111]. ОЭДФ с основаниями образует соли [110–112].

Уникальные комплексообразующие свойства 1-гидоксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ), способствовали синтезу множества новых фосфорорганических соединений и созданию на их основе практически ценных веществ в качестве регуляторов содержания кальция в организме человека, бактерицидных средств, ингибиторов коррозии, вспомогательных веществ в нефтедобыче и теплоэнергетике и др. [110, 111].

Прежде всего нужно отметить, что ОЭДФ от карбоновых кислот отличается некоторыми стереохимическими особенностями, а именно, в структуре моногидрата ОЭДФ определено [113], что фрагмент $O=P-C-P=O$ плоский и имеет *цис*-конфигурацию (W-образную форму) (Рисунок 2.1) [113].

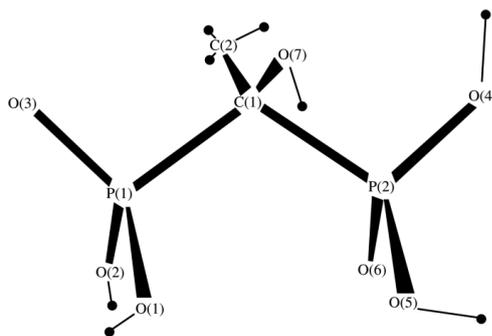


Рис. 2.1. Молекулярная структура моногидрата 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ)

Фосфонат-ион почти тетраэдричен (искаженный тетраэдр) с осью симметрии третьего порядка. π -Связывание между атомами кислорода и фосфора значительно слабее, чем между атомами кислорода и углерода в карбоксильной группе. Поляризуемость P–O-связей в фосфорильной группе больше поляризуемости C–O-связи в карбоксильной группе. В связи с этим в фосфоновых соединениях большую роль играет индуктивный эффект и им также присуща большая нуклеофильность фосфоновой группировки [114].

В молекуле ОЭДФ два фосфонильных атома O(H) у обоих атомов фосфора, а также заместители OH и CH₃ у атома C расположены по обе стороны от указанной выше плоскости (Рисунок 2.1). Данное обстоятельство минимизирует отталкивание между атомами H(O), H(C) и фосфоновых атомов кислорода. Две группы PO₃ в структуре ОЭДФ имеют заслоненную конформацию относительно оси P–P. По мнению авторов [115], заслоненная конформация молекулы, обусловлена наличием заместителей OH и Me у атома углерода и ответственна за более слабую кислотность в ОЭДФ.

Учитывая вышесказанное, мы впервые осуществили реакции конденсации мочевины с 1,2-дикарбонильными соединениями в присутствии ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора в синтезе гликольурилов и гидантоинов.

2.1 Синтез гликольурила с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в условиях «зеленой химии»

Известно [116], что в промышленных условиях гликольурил **1a** получают реакцией конденсации глиоксаля **2a** с мочевиной **3a** в присутствии серной кислоты с выходом 85% (Схема 2.1).

Мы впервые осуществили синтез гликольурила **1a** реакцией конденсации мочевины **3a** с глиоксалем **2a** в воде в присутствии ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора [108]

(Схема 2.1). В ходе проведенных исследований, нами установлено, что синтез гликольурила **1a** с использованием ОЭДФ (Схема 2.1) протекает в течение 40 минут с практически количественным выходом целевого продукта **1a**. Были отработаны соотношения компонентов и время реакции (Таблица 2.1).

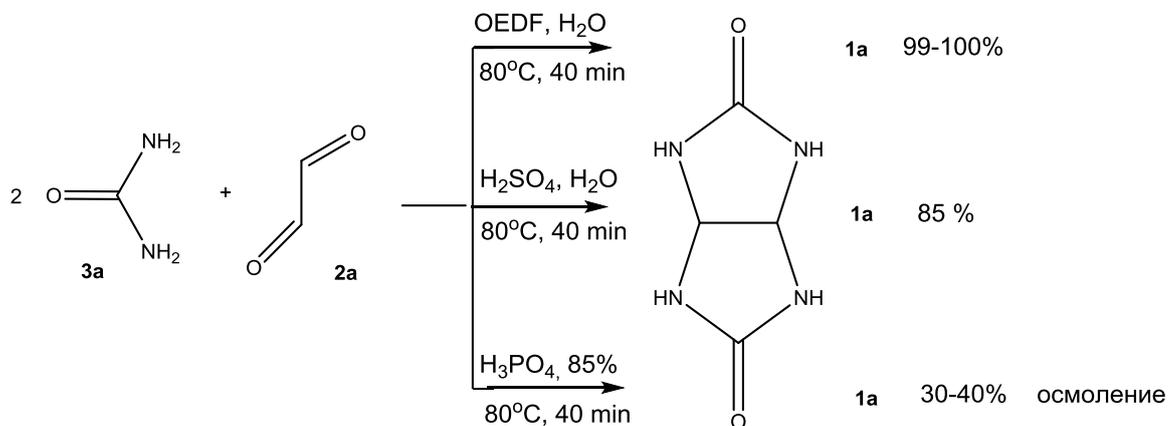


Схема 2.1

На первом этапе исследования мы использовали соотношение 1 : 0,5 (мочевина **3a** : ОЭДФ), где реакция завершалась уже на 10 минуте с выходом гликольурила **1a** 44% (Таблица 2.1. Строка 1). Выпавший продукт **1a** на 10 минуте реакции был отделен фильтрованием, а фильтрат продолжили нагревать в течение 2 часов. По истечении времени реакции общий выход продукта **1a** составил 87% (Таблица 2.1. Строка 2).

Таблица 2.1 – Выход гликольурила **1a** при различном соотношении мочевины **3a** и ОЭДФ

№	Время	Количество ОЭДФ, моль (соотношения мочевины 3a : ОЭДФ)			
		0.0005 (1:0.25)	0.001 (1:0.5)	0.002 (1:1)	0.004 (1:2)
1	10 минут	35%	44%	61%	66%
2	120 минут	79%	87%	99%	97%

Далее при отработке мольных соотношений количества ОЭДФ (Таблица 2.1) было установлено, что наибольший выход **1a** (99%) в реакции бициклизации достигается при использовании соотношения 1 : 1 мочевины **3a** к ОЭДФ соответственно.

При использовании 1 эквивалента ОЭДФ в синтезе гликольурила **1a** было установлено, что уже на 40 минуте был выделен продукт **1a** с выходом 99%, а при часовой длительности процесса гликольурил **1a** был получен с количественным выходом (100%).

Было установлено, что при продолжительном нагревании реакционной массы синтеза гликольурила **1a** в присутствии ОЭДФ (более 2 часов) выход продукта **1a** снижается. В данном

случае, при анализе маточного раствора методами ^{13}C и ^1H ЯМР установлено, что вместе с ОЭДФ в фильтрате присутствует гидантоин **37a** (Приложение А. Рисунки А.1, А.2). Образование гидантоина **37a**, вероятно, связано с протеканием конкурентной реакции или перегруппированием гликольурила **1a** (Схема 2.2).

Авторы работы [117] проводили синтез гликольурилов с использованием P_4O_{10} в качестве катализатора с выходом продукта **1a** 70%, дополнительно к этому, в сравнении, исследовали синтез гликольурила **1a** в присутствии 85% водной кислоты H_3PO_4 . Было показано [117], что выход целевого продукта **1a** в последнем случае составлял 45–55%. Более высокий выход продукта **1a** в присутствии P_4O_{10} авторы связывают с большей стабильностью циклического пятикоординированного фосфатного интермедиата на основе P_4O_{10} и глиоксаля **2a**, чем соответствующего ациклического пятикоординированного соединения, связанного с H_3PO_4 .

В отличие от работы [117], нами показано, что применение ОЭДФ дает высокие выходы (95–100%) гликольурила **1a**, и это обстоятельство не связано с ациклическостью строения каталитического интермедиата. Кроме того, мы также применили 85% фосфорную кислоту в синтезе гликольурила **1a**, и выход ожидаемого продукта был не более 30–40% (Схема 2.1). Данное обстоятельство мы связываем с протеканием побочных процессов – образованием смол на основе глиоксаля **2a**.

Был предложен механизм реакции получения гликольурила **1a** с использованием P_4O_{10} . Предполагается [117], что начальная стадия включает гидратацию альдегида **2a** и затем фосфорилирование последнего с P_4O_{10} . Так, на основе глиоксаля **2a** и P_4O_{10} формируется циклический пятикоординированный фосфатный интермедиат, который в конце реакции распадается, так как в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси отмечался неизменный сигнал P_4O_{10} ($\delta = 23$ м.д.). Однако авторы [117] не проводили регистрацию спектра ЯМР полученного фосфатного комплекса.

Важно отметить, что P_4O_{10} склонен к гидролизу с превращением в фосфорную кислоту, тогда как ОЭДФ по результатам ^{13}C , ^1H и ^{31}P ЯМР спектроскопии остается неизменной как при недельном кипячении, так и при месячной выдержке в растворе.

Целевое вещество – гликольурил **1a** может содержать ряд родственных примесей: мочевины **3a**, 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он (ДГИ) **4a**, гидантоин **37a**. Для более детального изучения этапов синтеза **1a** индивидуально и в сравнении между собой изучены химические сдвиги промежуточных продуктов реакции и вероятных примесей [118] (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Химические сдвиги в спектрах ЯМР компонентов **3a**, **4a** синтеза гликольурила **1a**

Химические сдвиги в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6)					
Вещество	^1H ЯМР, δ , м.д.			^{13}C ЯМР, δ , м.д.	
	CH-CH	NH	OH	CH-CH	C=O
1a	5.24 (с. 2H)	7.16 (с. 4H)	-	64.6	160.3
3a	-	5.93 (с. 2H)	-	-	161.5
4a	4.48 (д. 2H)	6.98 (с. 2H)	5.76 (д. 2H)	84.3	160.9

Совокупный анализ химических сдвигов NH-протонов в ряду: мочевины **3a** (δ 5.93 м.д.), моноциклическая мочевины **4a** (δ 6.98 м.д.) и бициклическая мочевины **1a** (δ 7.16 м.д.) позволяет надежно их отличить в спектрах ЯМР. Вероятно, циклизация (**4a**) мочевины, влияет на смещение химического сдвига NH-групп до δ 6.98 м.д., а бициклизация дезекранирует данный сигнал до δ 7.16 м.д. (**1a**). Метиновые протоны в цикле **4a** смещены на 0.76 м.д. в сильное поле относительно CH-CH протонов гликольурила **1a**, и, вследствие особенности структуры, резонируют дублетом. Однако, если сравнить химические сдвиги метиновых углеродов в спектрах ЯМР ^{13}C , наблюдается антибатное смещение пиков: сигналы CH-CH ДГИ **4a** относительно гликольурила **1a** смещаются в слабое поле на 21 м.д. Положения сигналов карбонильных C=O групп в спектрах ЯМР ^{13}C для веществ **1a**, **3a**, **4a**, практически одинаковое, но наиболее дезекранирован сигнал у ациклической мочевины **3a**.

Для изучения особенностей каталитического действия ОЭДФ в синтезе гликольурила **1a**, мы провели данную реакцию с поэтапным добавлением реагентов, а ход процесса контролировали методами ЯМР.

Считается [119], что в водных растворах (Рисунок 2.2, а) глиоксаль **2a** существует в виде различных гидратных форм, но ни степень их ассоциации, ни структуры неизвестны. Предполагается, что олигомеры низшего порядка имеют бисгемдиольную структуру **2a'**, которая показана на Схеме 2.2.

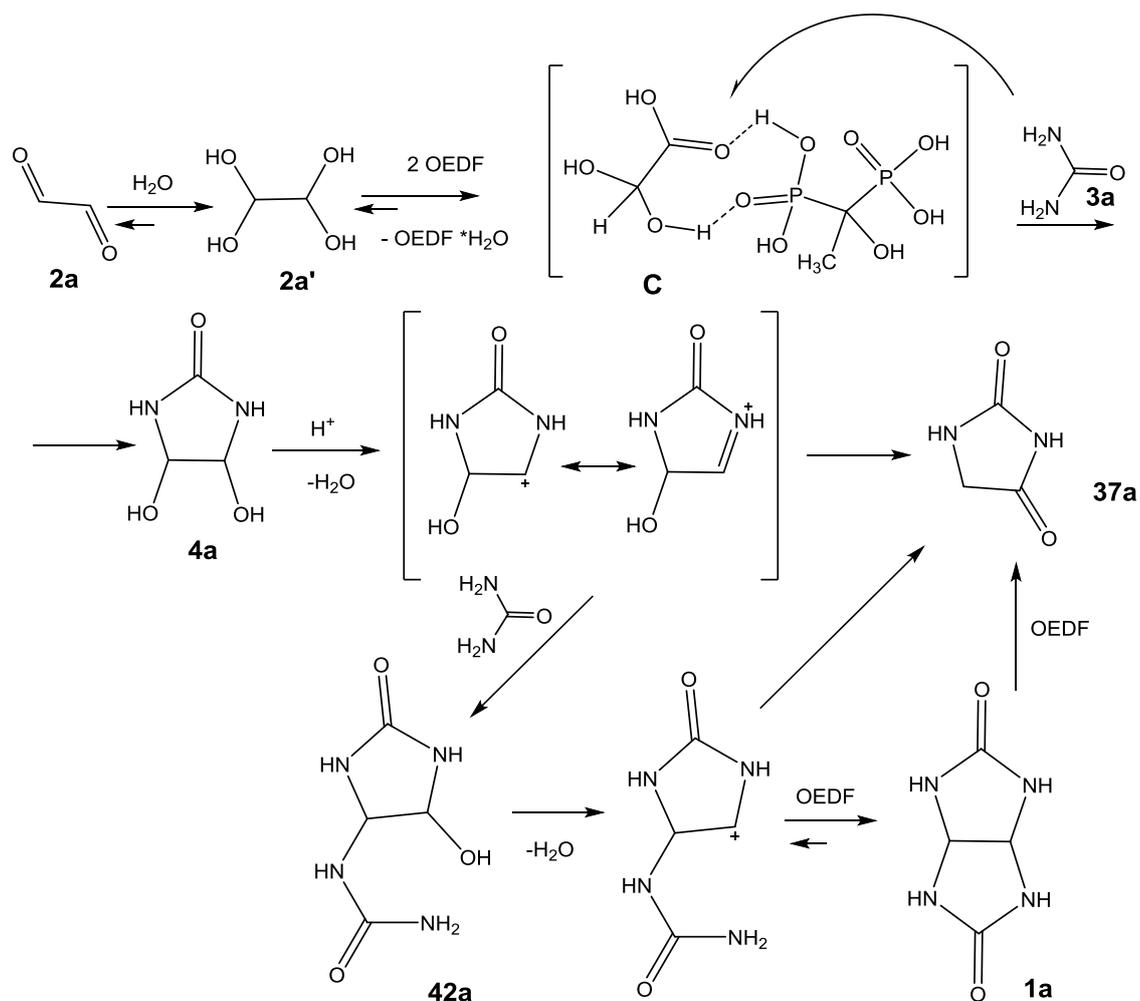


Схема 2.2

Нами установлено, что при добавлении ОЭДФ к глиоксалу **2a** в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР анализируемой смеси моментально появляются нехарактерные исходным веществам пики: химический сдвиг δ 4.48 м.д. в спектре ^1H (Рисунок 2.2, **b**) и δ 165.6, 176.6 м.д. в спектре ^{13}C (Рисунок 2.3), которые в дальнейшем ходе реакции исчезают.

Для объяснения наблюдаемых изменений мы полагаем, что начальная стадия включает процесс исчерпывающей гидратации глиоксала **2a** в воде с образованием бисгемдиольной структуры **2a'**. Затем, ОЭДФ из-за склонности последней к образованию гидратов [115], забирает одну молекулу воды из структуры **2a'** с формированием предполагаемого комплекса **C** (Схема 2.2, Рисунки 2.2 **b**, 2.3), который стабилизируется за счет возникновения развитой системы водородных связей. Мы полагаем, что химический сдвиг при δ 4.48 м.д. в спектре ^1H (Рисунок 2.2, **b**) может соответствовать протону $\text{CH}(\text{OH})_2$ бисгемдиольного фрагмента комплекса **C**, а два химических сдвига δ 176.6 м.д. и δ 165.6 в спектре ^{13}C (Рисунок 2.3) соответствуют карбонильной $\text{C}=\text{O}$ группе комплекса **C**, парность которых может объясняться таутомерными равновесиями в комплексе **C**, либо двойным комплексообразованием с ОЭДФ.

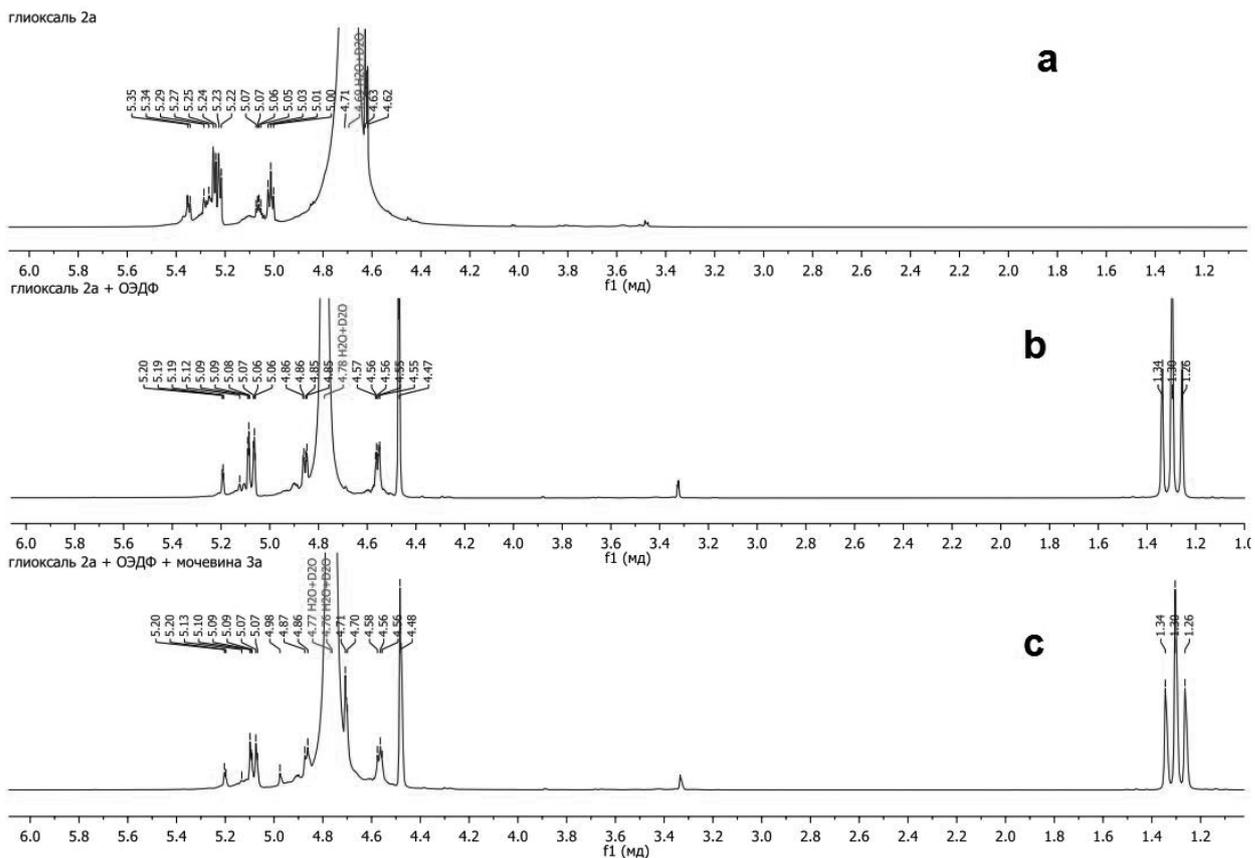


Рис. 2.2 – Спектры ЯМР ^1H компонентов реакции в D_2O :

a – Спектр ЯМР ^1H глиоксаля **2a** в D_2O

b – Спектр ЯМР ^1H комплекса **C** на основе глиоксаля **2a** и ОЭДФ в D_2O

c – Спектр ЯМР ^1H реакция мочевины **3a** с комплексом **C** в D_2O

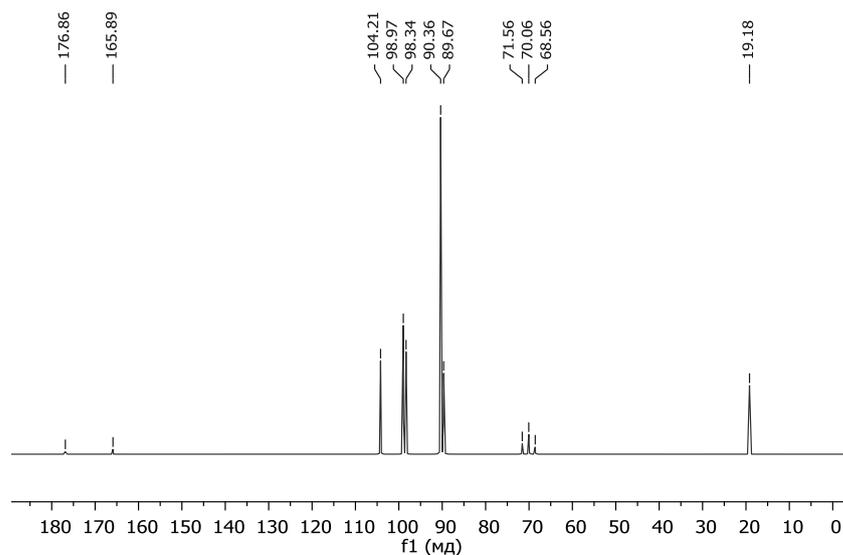


Рис. 2.3 – ^{13}C спектр ЯМР комплекса **C** на основе глиоксаля **2a** и ОЭДФ в D_2O

Далее мы установили, что в спектрах ^1H при добавлении эквимольного количества мочевины **3a** в полученную смесь пик при δ 4.48 м.д. начинает убывать, а пик при δ 4.71 м.д., относящийся к сигналам СН-СН-протонов 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4a** – увеличиваться (Рисунок 2.2, с). Это наблюдение очевидно связано с атакой мочевины **3a** С=О-группы, активированной ОЭДФ (Схема 2.2), что, в последующем, приводит к конденсации и циклизации с образованием промежуточного соединения **4a**, которое может при недостатке мочевины **3a** в кислых условиях частично претерпевать перегруппировку до гидантоина **37a** [120], но в изученных условиях протекает преимущественная бициклизация его до гликольурилы **1a** после добавления еще одного моля мочевины **3a**.

По истечению часа после исчезновения пика при δ 4.48 м.д., когда химический сдвиг при δ 4.71 м.д. достиг максимальной интенсивности, далее в реакционную ампулу внесли второй эквивалент мочевины **3a**. В спектральной картине ^1H появился низкоинтенсивный пик при δ 4.90 м.д., природа которого была изначально не ясна. Образование пика в области δ 5.32 м.д. (характерного протонам СН-СН гликольурилы **1a**) при комнатной температуре не наблюдалось, и, только после нагревания реакционной ампулы до 60–80°C данный сигнал был зарегистрирован в спектре ПМР. К сожалению, увеличение интенсивности синглета при δ 5.32 м.д., отследить не удалось, так как вещество **1a** плохо растворимо в воде и сразу выпадает в осадок. Об окончании реакции свидетельствует исчезновение пика при δ 4.71 м.д., соответствующего протонам СН-СН 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4a**, в это же время пик при δ 4.90 м.д. регистрировался в спектре, вместе с остаточным сигналом гликольурилы **1a** (Приложение А. Рисунок А.3).

Таким образом, полученные экспериментальные данные говорят в пользу того, что реакция получения гликольурилы **1a** носит ступенчатый характер и проходит через стадии поэтапной конденсации мочевины **3a** с глиоксалем **2a** и образование 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4a**. Следует отметить по результатам анализа реакционного раствора (Схемы 2.1, 2.2) методами ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C показано, что ОЭДФ в реакционной массе остается неизменной. Это позволило нам использовать один и тот же маточных раствор для синтеза 3 циклов гликольурилы **1a**, где выход продукта **1a** был не менее 95%.

В ходе дальнейших исследований мы обнаружили, что 3-х дневная выдержка реакционной смеси в ампуле при комнатной температуре приводит к исчезновению сигнала при δ 4.90 м.д. в спектре ^1H ЯМР. Однако в реакционной смеси появляются химические сдвиги низкой интенсивности, соответствующие структуре гидантоина **37a** (синглет СН₂-группы δ 3.84 м.д.), и также присутствует уширенный триплет с $J = 52.2$ Гц при δ 6.88, 6.75, 6.62 м.д., что указывает на наличие иона NH_3^+ в исследуемой смеси. Таким образом, на основании данных ЯМР спектроскопии мы предполагаем, что химический сдвиг при δ 4.90 м.д. соответствует

протонам СН-СН моноцикла **42a** с линейным уреидным фрагментом (Схема 2.2), преобразование которого, вероятно, связано с более термодинамически выгодным солеобразованием мочевины **3a** и ОЭДФ. В пользу вероятности такого взаимодействия свидетельствуют результаты анализа ЯМР модельной смеси мочевины **3a** и ОЭДФ, в спектре ^1H ЯМР которой имеется аналогичный сигнал иона NH_3^+ (триплет с $J = 52.2$ Гц при $\delta 6.88, 6.75, 6.62$ м.д.).

Для выяснения путей образования гидантоина **37a** в реакционной смеси проводили взаимодействие хроматографически чистого гликольурила **1a** (Приложение В. Рисунок В.1) с ОЭДФ в различных соотношениях в течение 1 часа при температуре кипения (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Выход гидантоина **37a** и мочевины **3a** при взаимодействии гликольурила **1a** с ОЭДФ, согласно интегральной интенсивности ^1H спектра ЯМР

Соотношение реагентов	Гликольурил 1a и ОЭДФ			
	1:0.05	1:1	1:2	1:3
Выход гидантоина 37a , %	10	25	4	3
Выход мочевины 3a , %	9	13	3	3

Так, согласно интегральной интенсивности в спектрах ^1H ЯМР показано (Таблица 2.3), что гликольурил **1a** частично перегруппировывается в гидантоин **37a** и мочевины **3a**. Данное обстоятельство вероятно связано с более термодинамически выгодным солеобразованием мочевины **3a** и ОЭДФ, описанным ниже (Схема 2.3).

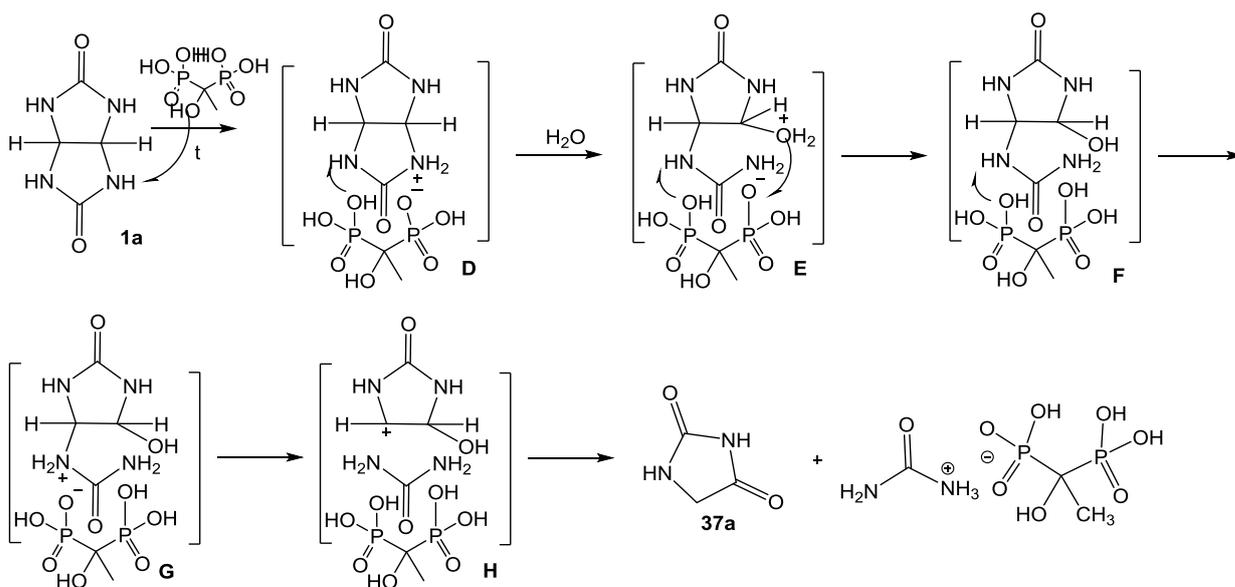


Схема 2.3

Так как известно [110–112, 114], что ОЭДФ образует комплексы с аминами, вероятно кислота в первую очередь вступает во взаимодействие с аминогруппами гликольбурила **1a** образуя промежуточный аддукт типа **D**, тем самым вызывая разрыв N-C связи с раскрытием бициклической структуры и формированием промежуточного комплекса **E**. В реакциях ОЭДФ с *d*-элементами в формировании комплексного соединения участвуют две фосфонильные OH-группы [115]. Так вторая OH-группа, вероятно, действует на соседнюю NH-группу неустойчивого комплекса **F**, и элиминирует мочевиный фрагмент, который участвует в непосредственном солеобразовании с молекулой ОЭДФ. Имидазольный фрагмент аддукта **H** притерпевает перегруппировку в гидантоин **37a**.

И в доказательство подобного солеобразования (Схема 2.3) мы отдельно провели изучение взаимодействия мочевины **3a** с ОЭДФ в различных соотношениях (1:1 и 2:1).

2.2 Синтез и исследование солей мочевины с 1-оксиэтилидендифосфоновой кислотой

Мочевина **3a** и ОЭДФ имеют множество полезных свойств, в том числе, самостоятельно обладают биологической активностью, на наш взгляд, значительный интерес представляло изучение взаимодействия данных соединений и получение продуктов с потенциальной биологической активностью на их основе.

С учетом вышесказанного, целью нашего исследования явилось изучение взаимодействия ОЭДФ с мочевиной **3a** в различных соотношениях (1:1, 1:2 и 1:3) [121]. Пути реакций и соответствующие продукты **43a**, **b** представлены на Схеме 2.4.

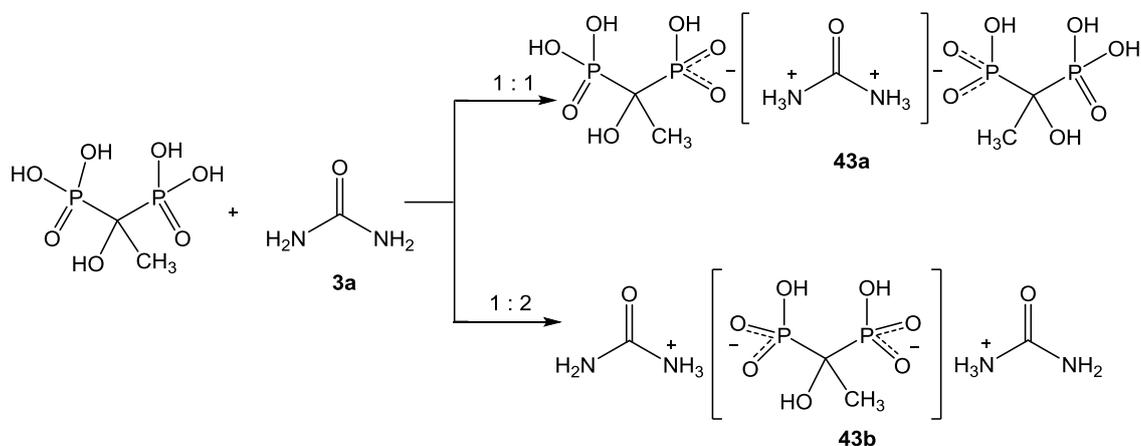


Схема 2.4

Взаимодействие 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) с мочевиной **3a** в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3 показало, что продуктами реакций являются соли **43a, b**. Полученные соединения охарактеризованы методами ИК-, ЯМР спектроскопии (Таблица 2.4) и атомно-эмиссионной спектроскопии (Таблица 2.5). В ИК спектрах полученных соединений **43a, b** имеются полосы поглощения в областях: 3345, 3420 см^{-1} (NH_2), 2020–3030 см^{-1} (NH_3^+) и 1695 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), что в первую очередь свидетельствует, о солеобразном характере полученных соединений.

Таблица 2.4 – Химические сдвиги в спектрах ЯМР исходных веществ **3a**, ОЭДФ и полученных продуктов **43a, b**

Соединение №	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (D_2O), δ , м.д., Гц:		
	Спектр ^1H	Спектр ^{13}C	Спектр ^{31}P
ОЭДФ	0.52 (т. J = 16.4, 3H, CH_3)	18.2 (CH_3), 70.5, 69.0, 67.5 (C)	18.81 с. ($\text{P}_{\text{ОЭДФ}}$)
3a	5.75 (уш. с. 4H, NH_2)	162.74 ($\text{C}=\text{O}$)	–
43a	1.34 (тт. J = 16.0; 2.3, 6H, CH_3), 6.84 (дт. J = 52.0; 9.1 4H, NH_2)	19.1 (CH_3), 71.6, 70.1, 68.6 (C), 162.5 ($\text{C}=\text{O}$)	18.34 (с) ($\text{P}_{\text{ОЭДФ}}$), 3.95 (д. J = 142.7), 4.48 (д. J = 104.6) ($\text{P}_{\text{соль}}$)
43b	1.31 (тт. J = 16.0, 2.3, 3H, CH_3), 6.83 (дт. J = 52.2, J = 10.1, 8H, NH_2)	19.1 (CH_3), 71.6, 70.1, 68.6 (C), 162.5 ($\text{C}=\text{O}$)	19.04 (с) ($\text{P}_{\text{ОЭДФ}}$), 11.52 (дд, J = 25.7; 11.4) ($\text{P}_{\text{соль}}$)

Таблица 2.5 – Результаты атомно-эмиссионного анализа исходных веществ **3a**, ОЭДФ и полученных продуктов **43a, b**

Соединение №	Т. пл., °C	Выход, (%)	Содержание фосфора, %	
			Вычислено	Найдено
ОЭДФ	198	–	30.07	30.05
3a	133	–	–	–
43a	172	82	26.24	25.50
43b	160	89	19.00	19.75

Совокупный анализ экспериментальных данных, приведенных в Таблицах 2.4, 2.5, позволяет отметить следующее. В спектрах ЯМР ^1H показано, что химический сдвиг NH_2 -группы фрагмента мочевины **3a** в синтезированных соединениях **43a, b** сдвигается в область слабого поля (на 1.1 м.д. по сравнению с самой мочевиной **3a**) за счет протонирования. В спектре ЯМР ^1H соли **43a** сигнал NH_3 -группы мочевины проявляется в виде уширенного дублета триплетов при δ 6.84 м.д с J = 52.0, 9.1 Гц, что указывает на наличие ионов NH_3^+ в исследуемом веществе **43a**. Химический сдвиг NH_3 -группы мочевинового фрагмента соединения **43b** присутствует в спектре ЯМР ^1H в виде дублета триплетов при δ 6.83 м.д. с константами спин-

спинового взаимодействия $J = 52.2, 10.1$ Гц, что свидетельствует об участии двух ионов NH_3^+ в солеобразовании соединения **43b** и наложении их сигналов друг на друга.

Согласно данным ЯМР ^{13}C соединений **43a, b**, в скелете ОЭДФ заметна подвижность четвертичного атома углерода (до 2 м.д.) и CH_3 -группы (до 1.5 м.д.), которые испытывают дезэкранирующий эффект в результате солеобразования с мочевиной **3a**.

В спектрах ЯМР ^{31}P соединения **43a** обнаружены 2 типа химических сдвигов атомов фосфора – синглет при $\delta 18.34$ м.д. (близкий к ХС фосфорильной группы ОЭДФ) и два дублета при $\delta 3.95$ м.д. ($J = 142.7$) и $\delta 4.48$ м.д. ($J = 104.6$) от двух неэквивалентных атомов фосфора фосфорильной группы, где при солеобразовании ОЭДФ с мочевиной **3a** для однозарядного аниона, возможны два варианта распределения заряда. Так, две PO_3 -группы могут быть неэквивалентны: одна из них (фосфонатная группа) монопротонирована, а другая (фосфоновая группа) – бипротонирована [113].

В спектрах ЯМР ^{31}P соединения **43b** обнаружены также 2 типа химических сдвигов: синглет при $\delta 19.04$ м.д., схожий с фосфорильным сигналом ОЭДФ, дублет дублетов при $\delta 11.52$ м.д. с константами $J = 25.7, 11.4$ Гц. Мультиплетность данных сигналов, вероятно, обусловлена наложением ХС неэквивалентных атомов фосфора PO_3 -группы.

Наличие в спектрах ^{31}P соединений **43a, b** синглета схожего с химическим сдвигом самой ОЭДФ и сигналов мультиплетного типа вероятно связано с динамическим равновесием в растворе между солью и свободной кислотой ОЭДФ, несвязанной с непротонированной мочевиной **3a**.

Данные атомно-эмиссионного анализа (Таблица 2.5) по определению содержания фосфора и спектроскопии ЯМР (Таблица 2.4) полученных продуктов свидетельствуют о том, что при эквимольных соотношениях реагентов образуются соединения типа **43a** (Схема 2.4), в которых на молекулу мочевины **3a** приходится 2 молекулы ОЭДФ. Увеличение количества мочевины **3a** до 2-х молей на 1 моль ОЭДФ дает соединение типа **43b** (Схема 2.4), а увеличение мочевины **3a** до 3-х молей не вызывает симбатного повышения содержания мочевины **3a** в конечном продукте. Следует отдельно отметить, что дальнейшее увеличение количества мочевины **3a** вплоть до восьмикратного избытка, не позволило нам выделить устойчивые соли с ОЭДФ, так как в этих случаях были получены аддукты неустановленного состава, которые при сушке или хранении быстро разлагались с обильным выделением аммиака.

В процессе изучения солей мочевины с ОЭДФ **43a, b** установлено, что последние визуально образуют стабильные эмульсии и увеличивают гомогенность модельных косметических составов (кремов).

Полученные комплексы ОЭДФ с мочевиной **43a, b** могут быть использованы в качестве специальных добавок, которые способны даже в малых дозировках увеличивать эффективность

природных компонентов и одновременно уменьшать их количество в составе косметического средства.

2.3 Применение катализатора 1-оксиэтилендифосфоновая кислота в синтезе ряда производных гликольурилов и гидантоинов

С целью выяснения препаративных возможностей найденной реакции бициклизации глиоксаля **2a** с мочевиной **3a** описанной выше (см. раздел 2.1), мы применили изученные условия для синтеза ряда гликольурилов **1b, d, g, 6f, g, 14b, 17b**. В реакциях (Схема 2.5) мы использовали ряд мочежин **3a-d** и дикарбонильных соединений **2a-d** в присутствии ОЭДФ, где время реакции составило 60 минут [108].

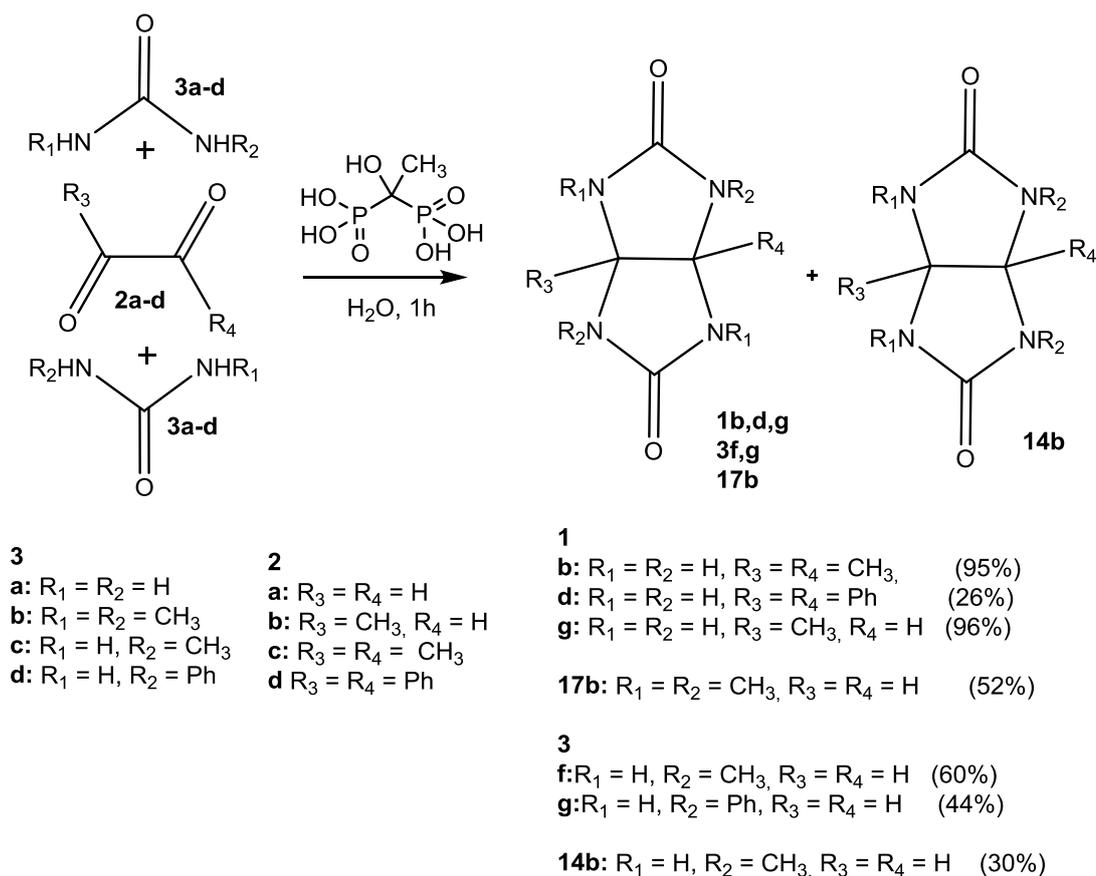


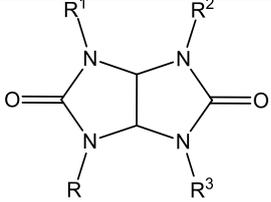
Схема 2.5

Были получены продукты **1b, d, g, 6f, g, 14b, 17b** с выходами 26–96% (Схема 2.5). Низкие выходы для **1d, 6g**, вероятно, обусловлены наличием объемных заместителей в исходных веществах. Так, фенильные заместители в бензиде **2d** могут препятствовать

образованию комплекса С (Схема 2.2), а нуклеофильная атака фенолмочевины **3d** ограничена вследствие пространственных затруднений. Также ограничивающим фактором является слабая растворимость исходных реагентов **3d**, **2d** в воде, однако, при увеличении времени реакции выходы **1d**, **6g** возрастают до 50%.

Установлено, что в реакции 1-метилмочевины **3c** с глиоксалем **2a** образуются *син*- и *анти*-изомеры – диметилгликольурилы **6f**, **14b** в соотношении 1 : 2 соответственно с общим выходом 51 %. А реакция 1,3-диметилмочевины **3b** с глиоксалем **2a** завершается образованием тетраметилгликольурила **17b** с выходом 52%. Химические сдвиги в спектрах ЯМР веществ **6f**, **14b** проанализированы индивидуально и в сравнении с **1a**, **17b** (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Химические сдвиги веществ **6f**, **14b**, **17b** в спектрах ЯМР

		14b : R = R ³ = CH ₃ , R ¹ = R ² = H 6f : R = R ² = CH ₃ , R ¹ = R ³ = H 17b : R = R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃		
Химические сдвиги спектров ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆), м.д.				
Вещество	CH ₃	CH	CH	NH
17b	2.81 (с. 12H)	5.06 (с. 2H)		-
14b	2.78 (с. 6H)	5.15 (д. 1H)	5.18 (д. 1H)	7.4 (с. 2H)
6f	2.60 (с. 6H)	5.10 (с. 2H)		7.6 (с. 2H)
Химические сдвиги спектров ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆), м.д.				
Вещество	CH ₃	CH	CH	C=O
17b	30.4	71.9		159.1
14b	29.7	60.6	75.6	159.5 160.2
6f	27.4	67.4		159.6

Анализируя данные Таблицы 2.6, можно заметить, что наличие CH₃-групп в гликольурилах **6f**, **14b**, **17b** в спектрах ЯМР ¹H приводит к экранированию СН-протонов (δ 5.24–5.06 м.д.) и дезэранированию NH-протонов (δ 7.16–7.55 м.д.) соединений **6f**, **14b**, относительно гликольурила **1a** (Таблица 2.2). Аналогичный антибатный эффект обнаружен в спектрах ЯМР ¹³C для соединений **6f**, **14b**, **17b**, где наблюдается общее дезэранирование СН-углеродов и сильнополюсный сдвиг С=О групп относительно бисмочевины **1a** (Таблица 2.2). Для сигналов СН-углеродов наблюдается диапазон изменений δ в среднем: от – 4 м.д.; до +12 м.д. относительно гликольурила **17b**. Симметричные соединения **6f**, **17b**, закономерно дают синглетные пики СН-протонов в областях δ 5.10 и 5.06 м.д. и аннелированных атомов углерода

в области δ 67.4, 71.9 м.д. В несимметричном гликольуриле **14b**, вследствие неэквивалентности, СН-протоны парно резонируют в областях δ 5.15–5.18 м.д. (ЯМР ^1H) и δ 60.6–75.6 м.д. (ЯМР ^{13}C). Так, вероятно, электронодонорные заместители в гликольурилах **6f**, **14b**, **17b** могут повышать π -электронную плотность в имидазольных циклах, что отображается в спектрах ЯМР ^{13}C дезэкранированием углеродов СН-СН на 10.2 м.д. относительно **1a** [38].

По результатам анализа маточных растворов методами ЯМР в спектрах ^{13}C , ^1H , ^{31}P показано, что ОЭДФ в реакциях (Схема 2.5) остается неизменной.

Проводили дополнительный эксперимент для определения вероятности перегруппирования веществ **1b**, **d**, **g**, **6f**, **g**, **14b**, **17b** в соответствующие гидантоины при нагревании с ОЭДФ. Было установлено, что с наличием заместителей в гликольурильном каркасе реакция (Схема 2.6) затрудняется, и получить соответствующие гидантоины **37b-d** в следовых количествах удалось лишь при нагревании гликольурилов **1g**, **6f**, **14b** с ОЭДФ (Схема 2.6).

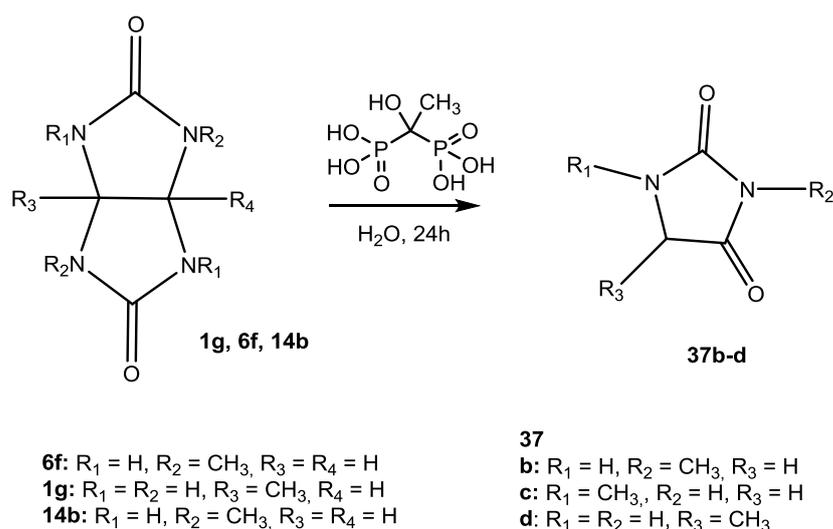


Схема 2.6

Было определено, в соответствии с данными анализа ЯМР, что при кипячении тетраметилгликольурила **17b** с ОЭДФ в соотношении 1:1 в течение недели, никакого взаимодействия реагентов не было обнаружено. Таким образом, подтверждается ранее установленный факт, что **17b** обладает высокой стабильностью и химической инертностью [122].

Поскольку в ходе вышеприведенных исследований в ряде случаев наблюдалось образование гидантинов, мы предприняли попытку прямого синтеза веществ **37a-g** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора. Реакции (Схема 2.7) проводили при температуре 80–90°C, в течение 2 часов.

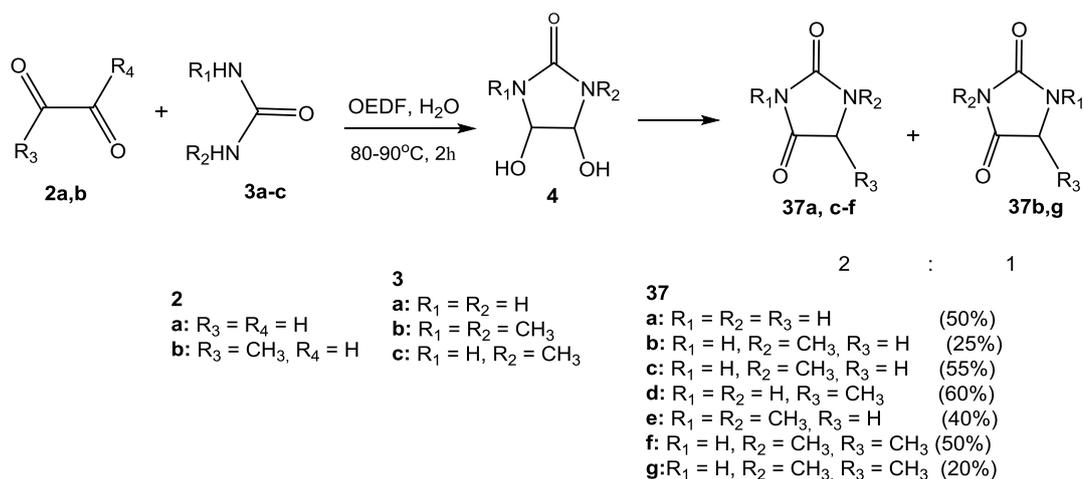


Схема 2.7

Синтезированные гидантоины **37a-g** выделены с выходами 20–60% (Схема 2.7). Из реакционной смеси частично удалялся растворитель путем лиофилизации «в вакууме» с последующим вымораживанием (**37a, d**) или экстракцией водного остатка раствором этилацетата (**37b, c, e-g**). При повторном экстрагировании выходы **37b, c, e-g** увеличивались на 10%. В случае использования 1-метилмочевины **3c** мы получили смесь двух изомеров **37b** и **37c** (или **37f** и **37g**) в мольном соотношении 2 : 1 ([117] 70:30) согласно интегральным интенсивностям в спектрах ¹H ЯМР.

Отдельно следует отметить, что по результатам анализа ЯМР методами ¹H, ³¹P и ¹³C во всех проведенных экспериментах (Схемы 2.5-2.7) ОЭДФ в растворе остается неизменной и может использоваться повторно. Это обстоятельство позволило нам использовать ОЭДФ в нескольких реакционных циклах.

2.4 Новый метод получения тетраметилгликольурила с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора «зеленой химии»

Наибольший интерес для практического применения реакции с ОЭДФ может быть синтез практически ценных веществ [109]. Так в ряду бициклических бисмочевин 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетразабицикло[3,3,0]октандион-3,7 (тетраметилгликольурил) **17b**, нашел применение в качестве малотоксичного коронарного транквилизатора [1, с. 86]. Благодаря хорошей растворимости в воде и органических растворителях, устойчивости при хранении и химической инертности, отсутствию взаимодействия с компонентами пищи и другими лекарствами его широко используют в медицинской практике [122].

В настоящее время известны 2 альтернативных пути синтеза тетраметилгликольурила **17b**: метилированием гликольурила метилйодидом [81, 82], что с учетом низких температур (-60°C), длительной продолжительностью реакции (до 21 ч.) и невысоким выходом целевого продукта (40–50%) – малоэффективно. Следующий метод состоит в конденсации 1,3-диметилмочевины **3b** с глиоксалем **2a** в присутствии кислотных катализаторов в течение 1 часа (согласно данным [80–82, 123] выходы тетраметилгликольурила **17b** достигают 80–87%). Однако приведенные методы синтеза **17b** имеют недостатки, среди которых можно выделить длительность времени ведения реакции в случае алкилирования, использование органических растворителей, агрессивных кислот, что в совокупности придает им экологически не благоприятные условия проведения этих процессов. Поиск новых синтетических стратегий для получения химических продуктов, в последнее время, определяется необходимостью с учетом экологичности проводимых химических процессов. Одним из важнейших путей решения указанного вопроса является замена стехиометрических реакций каталитическими [124].

Так, нами установлено, что реакция получения тетраметилгликольурила **17b** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора (Схема 2.8) протекает в течение 2 часов с выходом целевого продукта **17b**, достигающим 62%.

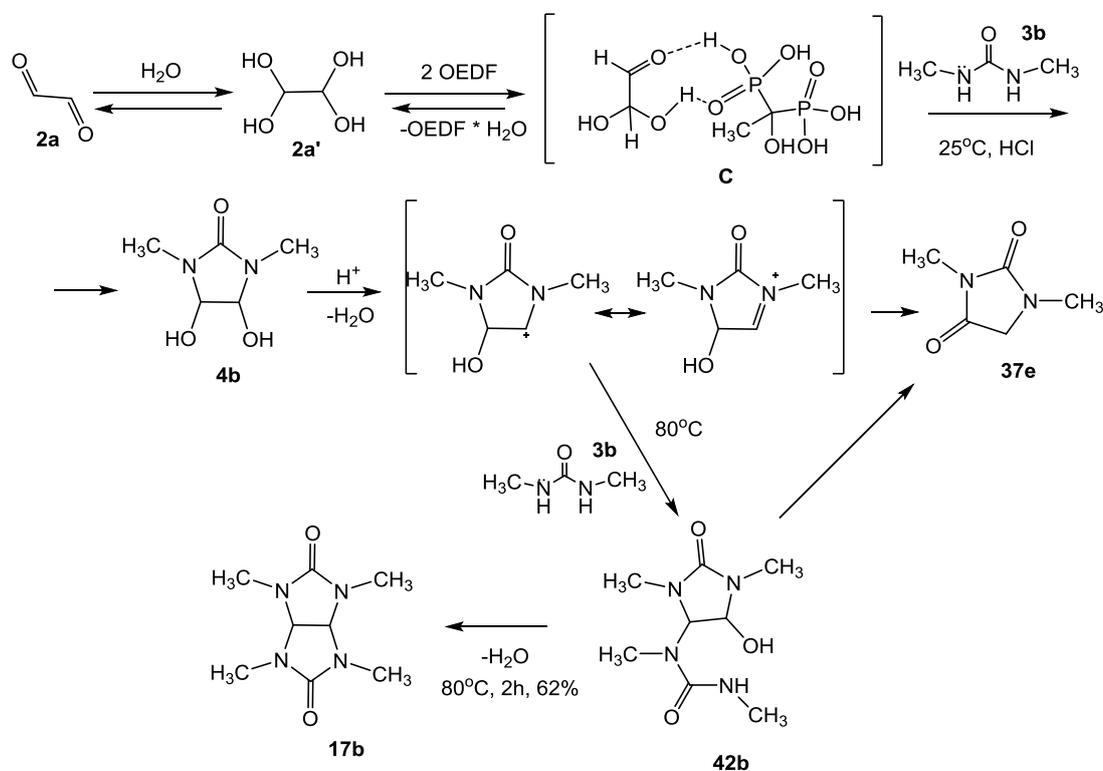


Схема 2.8

В процессе синтеза вещества **17b** по результатам ЯМР нами показано, что промежуточным продуктом в данной реакции является 1,3-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он **4b**, траектория образования которого представлена ниже. Моноциклический полупродукт **4b** в найденных условиях образуется преимущественно при комнатной температуре (как и в присутствии минеральной кислоты HCl, pH = 4–7 [125]), а бициклизация до целевого продукта **17b** достигается при повышении температуры реакционной смеси до 60–80 °С (Схема 2.8).

Мы проанализировали химические сдвиги в спектрах ЯМР (Таблица 2.7) сопутствующих веществ синтеза тетраметилгликольурила **17b**: 1,3-диметилмочевины **3b**, 1,3-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4b**, и самого тетраметилгликольурила **17b** в ДМСО-d₆. Химические сдвиги в ДМСО-d₆ отличаются от сигналов D₂O, однако это не мешает изучению основных путей реакции, так как их расположение в спектре имеют общую закономерность.

Таблица 2.7 – Химические сдвиги в спектрах ЯМР 1,3-диметилмочевины **3b**, 1,3-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4b**, и тетраметилгликольурила **17b**

Вещество	Химические сдвиги в спектрах ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆), м.д.				Химические сдвиги в спектрах ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆), м.д.:		
	CH ₃	CH-CH	NH	OH	CH ₃	CH-CH	C=O
3b	2.51 (с. 6H)	–	6.12 (с. 2H)	–	26.8	–	160.8
4b	2.65 (с. 6H)	4.50 (с. 2H)	–	6.24 (с. 2H)	27.2	86.1	158.3
17b	2.81 (с. 12H)	5.06 (с. 2H)	–	–	30.4	71.9	159.1

Химические сдвиги CH₃-групп в спектрах ЯМР моноциклической **4b** и бициклической мочевины **17b** дезэкранированы относительно химических сдвигов CH₃-групп диметилмочевины **3b** в на 0.14–0.30 м.д. в спектре ¹H ЯМР и на 1–3 м.д. в спектре ¹³C ЯМР. Наличие гидроксильных групп в ДГИ **4b** вызывает дезэкранирование CH-сигналов в спектрах ¹³C ЯМР (δ 86.1 м.д.) и обратно – экранирование CH-протонов (δ 4.50 м.д.) в спектре ¹H ЯМР относительно сигналов мексикара **17b** (Таблице 2.7).

Так, если сравнить химические сдвиги незамещенных мочевины **3a**, **4a**, **1a** (Таблица 2.2) и метилмочевин **3b**, **4b**, **17b** (Таблица 2.7) то можно отметить, что N-метильные заместители вызывают слабое экранирование карбонильного атома углерода N-CO-N в спектрах ЯМР ¹³C

что может определяться эффектами стерического ингибирования сопряжения в амидном фрагменте с соответствующим понижением порядка амидной связи [126]. С учетом этих представлений, смещение химических сдвигов в спектрах ЯМР веществ **4b**, **17b** могут дополнительно обуславливаться увеличением эффекта стерической компрессии во фрагменте СН-N-Me со стороны метильных групп.

Для изучения особенностей каталитического действия ОЭДФ в синтезе тетраметилгликольурила **17b**, мы провели данную реакцию при комнатной температуре в D₂O с поэтапным добавлением реагентов, а ход процесса контролировали методами ЯМР.

Нами установлена аналогичная картина, наблюдаемая при синтезе гликольурила **1a** (Рисунки 2.2, 2.3), что при добавлении ОЭДФ к глиоксалу **2a** моментально в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР анализируемой смеси появляются нехарактерные исходным веществам пики: химический сдвиг δ 4.48 м.д. в спектре ¹H (Рисунок 2.2, **b**) и δ 176.9 м.д., δ 165.9 в спектре ¹³C, которые в дальнейшем ходе реакции исчезают. Для объяснения наблюдаемых изменений мы полагаем, что начальная стадия включает процесс исчерпывающей гидратации глиоксаля **2a** в воде и затем, ОЭДФ из-за склонности последней к образованию гидратов [115], связывает одну молекулу воды с формированием вероятного промежуточного комплекса **C** (Схема 2.8, Рисунок 2.2 **b**, 2.3). Мы предполагаем, что химический сдвиг при δ 4.48 м.д. в спектре ¹H (Рисунок 2.2, **b**) может соответствовать протону СН(ОН)₂ бисгемдиольного фрагмента комплекса **C**, а два сигнала 176.9 м.д. и 165.9 м.д. в спектре ¹³C соответствуют карбонильной С=О группе комплекса **C**, парность которых может объясняться таугамерными равновесиями бисгемдиольного фрагмента (Схема 2.8).

Далее мы установили, что в спектрах ¹H при добавлении эквимольного количества 1,3-диметилмочевины **3b** в реакционную смесь пик при δ 4.48 м.д. начинает убывать, а пики при δ 4.86 м.д. и δ 2.65 м.д., относящиеся соответственно к сигналам СН-СН- и СН₃- протонов 1,3-диметилдигидроксимидазолидин-2-она **4b** – увеличиваться (Рисунок 2.2, **c**). Это наблюдение очевидно связано с реагированием мочевины **3b** (Схеме 2.8), что в дальнейшем приводит к конденсации и циклизации с образованием промежуточного соединения **4b**. ДГИ **4b** может при недостатке мочевины **3b** в кислых условиях частично претерпевать перегруппировку до гидантоина **37e** [120], но в изученных условиях протекает преимущественная бициклизация его до тетраметилгликольурила **17b** после добавления еще одного моля 1,3-диметилмочевины **3b**.

По истечении часа, когда химические сдвиги при δ 4.86 м.д. и δ 2.65 м.д. (**4b**) достигают максимальной интенсивности, в реакционную ампулу вносится второй эквивалент 1,3-диметилмочевины **3b**. В спектральной картине ЯМР ¹H появляются низкоинтенсивные пики при δ 4.91 м.д. и δ 2.62 м.д. природа которых была изначально не ясна. Образование пиков в

области δ 5.08 м.д. и δ 2.77 м.д. (характерных протонам СН-СН и СН₃ тетраметилгликольурилы **17b**) при комнатной температуре не наблюдалось и, только после нагревания реакционной ампулы до 60°C данные сигналы регистрируются в спектре ПМР. При дальнейшем нагревании реакционной ампулы до 80 °С, интенсивность последних начала стремительно увеличиваться. По окончании процесса бициклизации наблюдалось исчезновение пиков при δ 4.86 м.д., и δ 2.65 м.д. соответствующих протонам соединения **4b** и наибольшей интенсивности достигают химические сдвиги протонов тетраметилгликольурилы **17b** (δ 5.06 м.д. и δ 2.77 м.д.). Таким образом, можно сделать вывод, что данная реакция получения тетраметилгликольурилы **17b** несет ступенчатый характер поэтапной конденсации мочевины **3b** с глиоксалем **2a**.

С целью выяснения условий протекания реакции образования тетраметилгликольурилы **17b** и отдельного влияния ОЭДФ на компоненты **3b**, **4b**, **17b** изучаемой реакции мы провели модельный эксперимент методами ¹Н и ¹³С ЯМР в D₂O в нейтральных, подкисленных растворах (дейтерированной уксусной кислотой (AcOH-d₄)) и в растворах, содержащих один эквивалент ОЭДФ. Результаты анализа ЯМР для 1,3-диметилмочевины **3b** как исходного компонента синтеза, 1,3-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4b** – промежуточного моноциклического соединения и тетраметилгликольурилы **17b** приведены в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Химические сдвиги в спектрах ЯМР для **3b**, **4b**, **17b** в различных условиях

Вещества		Спектр ¹ Н ЯМР (400 МГц, D ₂ O), δ , м.д. (J, Гц)			Спектр ¹³ С ЯМР (100 МГц, D ₂ O), δ , м.д.		
		Условия анализа (концентрация 0,625 ммоль/10 мл)					
		pH = 7	AcOH-d ₄ pH = 2	ОЭДФ 1:1	pH = 7	AcOH-d ₄ pH = 2	ОЭДФ 1:1
3b	CH ₃	2.55 д. (6H, J = 7.0)	2.56 д. (6H, J = 7.0)	2.44 д. (6H, J = 7.2)	26.4	26.2	26.6
	NH	5.75 уш.с. (2H)	–	6.72, 6.85, 6.98 тд. (2H, J = 7.2)	–	–	–
	C=O	–	–	–	162.1	161.8	162.0
17b	CH ₃	2.78 с. (12H)	2.77 с. (12H)	2.77 с. (12H)	29.8	29.7	29.8
	CH-CH	5.08 с. (2H)	5.06 с. (2H)	5.06 с. (2H)	72.8	72.7	72.7
	C=O	–	–	–	161.0	160.9	160.9
4b	CH ₃	2.69 с. (6H)	2.65 с. (6H)	2.65 с. (6H)	26.7	26.6	26.8
	CH-CH ^a	4.89 с. (2H)	4.85 с. (1H), 4.66 с. (1H)	4.87 с. (2H)	85.6 79.9	85.5 79.8	85.7 80.0
	OH	–	–	–	–	–	–
	C=O	–	–	–	159.9	159.8	159.9

^aПримечание: *транс*-, *цис*-формы 1,3-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **4b**

В спектре ^1H ЯМР (Таблица 2.8) водного раствора 1,3-диметилмочевины **3b** присутствуют низкоинтенсивные уширенные сигналы для NH-групп, что закономерно объясняется взаимодействиями и протоннообменными процессами с молекулами D_2O . А в кислой среде сигналы NH-групп вещества **3b** полностью отсутствуют. В спектре ЯМР ^1H 1,3-диметилмочевины **3b** и 1 эквивалента ОЭДФ показано наличие прямого взаимодействия – комплексообразования. Так, в спектре ^1H наблюдается экранирование CH_3 -групп мочевины на +0.15 м.д., а CH_3 -группы ОЭДФ на +0.13 м.д., относительно сигналов индивидуальных веществ в D_2O (Таблица 2.8). Химические сдвиги аминогрупп присутствуют в виде низкоинтенсивного триплета дублетов с $J = 7.2$ Гц (в области δ 6.72–6.98 м.д., который свидетельствует о наличии катиона типа NH_2^+). Известно [127], что сам карбамид, являясь слабым основанием склонен к комплексообразованию с органическими кислотами, причем их состав зависит от кислотности последних [128], а 1,3-диметилмочевина **3b** тем более склонна к таким процессам благодаря более выраженным ее основным свойствам. Кроме того, отметим, что ОЭДФ комплексообразующее соединение [114, 129] и от карбоновых кислот отличается некоторыми стереохимическими особенностями, а именно, тетраэдрическим строением фосфорильной группы, что в конечном итоге определяет различие валентных углов и длин связей по сравнению с карбоксильной группой в органических кислотах.

В спектрах ^{13}C ЯМР, комплекса 1,3-диметилмочевины **3b** и ОЭДФ наблюдаются незначительные отклонения химических сдвигов в подкисленных растворах и в присутствии ОЭДФ, что указывает на то, что атомы углерода веществ прямым образом в комплексообразовании не участвуют.

Так, флуктуационные изменения сигналов NH-групп в ^1H ЯМР спектрах подкисленных растворов (AcOH-d_4) указывают на солеобразование мочевины **3b**.

В спектрах ^1H подкисленных растворов **4b** в D_2O имеется два пика СН-СН протонов (δ 4.85 и δ 4.66 м.д., (Таблица 2.8)). Казалось бы, что неэквивалентность СН-СН протонов должна благоприятствовать перегруппировке вещества **4b** в гидантоин **37e**, однако добавление эквивалента ОЭДФ к 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-ону **4b** не вызвало появление дополнительных пиков в спектрах ^1H (Таблица 2.8). Очевидно, что присутствие ОЭДФ ингибирует или, по крайней мере, не вызывает данную перегруппировку и направляет реакцию в сторону бициклизации глиоксаля **2a** до тетраметилгликольурилы **17b**.

Установлено (Таблица 2.8), что подкисление среды AcOH-d_4 и ОЭДФ не влияет на характер химических сдвигов тетраметилгликольурилы **17b** в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР в D_2O .

Таким образом, данный эксперимент позволил сравнить влияние органической кислоты (AcOH-d_4) и фосфорорганической кислоты (ОЭДФ) на химические сдвиги веществ **3b**, **4b**, **17b**.

2.5 Синтез тетраацетилгликольурилы в присутствии фосфорсодержащих катализаторов

В химии бициклических бисмочевин особое место занимает 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион (тетраацетилгликольурил) **9a** [37] благодаря его ацетилирующим свойствам [58, 61] и широкому применению в промышленности в качестве активатора перекисных соединений для отбеливания [130].

Для эффективного синтеза тетраацетилгликольурилы **9a** преимущественно используется два синтетических приема: через предварительное генерирование *in situ* соответствующих N-анионов субстратов и с применением традиционных ацилирующих реагентов в присутствии основных или кислотных катализаторов [37]. Однако, примеры использования фосфорной кислоты и ее производных в реакциях образования тетраацетилгликольурилы **9a** в аналогичных условиях нам не известны.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы было изучить препаративные возможности фосфористой и фосфорной кислот, диэтилфосфита и 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) в качестве катализатора ацетилирования в синтезе тетраацетилгликольурилы **9a** (Схема 2.9).

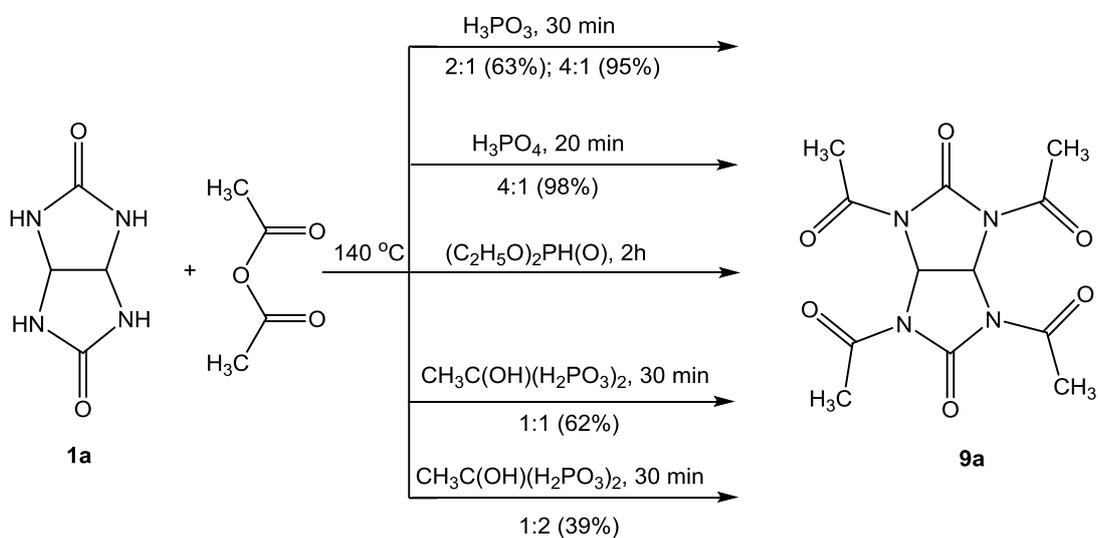


Схема 2.9

Установлено, что кипячение гликольурилы **1a** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот в соотношении 1 : 4 достаточно быстро (20–30 мин.) завершается образованием тетраацетилгликольурилы **9a** с высокими выходами (95–98%) (Таблица 2.9). Ход протекания изученных реакций контролировали методом ВЭЖХ по исчезновению пика гликольурилы **1a** и количественным сопоставлением анализа со стандартным образцом тетраацетилгликольурилы **9a** фирмы Acros Organics.

Таблица 2.9 – Условия и выходы синтеза тетраацетилгликольурила **9a** в присутствии фосфористой, фосфорной кислот, диэтилфосфита и ОЭДФ

Параметры	Катализаторы					
	Фосфористая кислота		Фосфорная кислота	Диэтилфосфит	ОЭДФ	
Соотношение	1 : 2	1 : 4	1 : 4	1 : 4	1:1	1:2
Время, мин.	30	30	20	120	30	30
Выход 9a , %	63	95	98	следы	62	39

Использование 2-х эквивалентов фосфористой кислоты относительно гликольурила **1a** за одно и тоже время привело к существенному падению выхода вещества **9a** (63%). Любопытно, что в этом случае по результатам ВЭЖХ продуктов реакции показано, что кроме основного продукта **9a** в смеси присутствует триацетилгликольурил **9b** (30 %) и диацетилгликольурил **9c** (6%) (Рисунок 2.4).

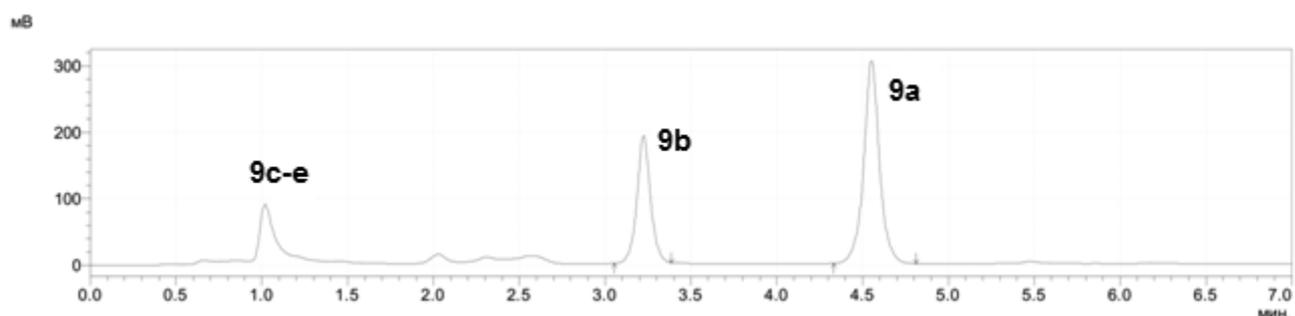


Рис. 2.4. Хроматограмма исследуемых растворов в реакции ацетилирования гликольурила **1a** в присутствии H_3PO_3 в соотношении 1 : 2

Увеличение фосфористой кислоты до 4-х эквивалентов в реакции ацетилирования гликольурила **1a** завершается образованием тетраацетилгликольурила **9a** с выходом 95%, но при этом, присутствуют побочные продукты – (диацетилгликольурил **9c** (3%), триацетилгликольурил **9b** (2%)) (Рисунок 2.5).

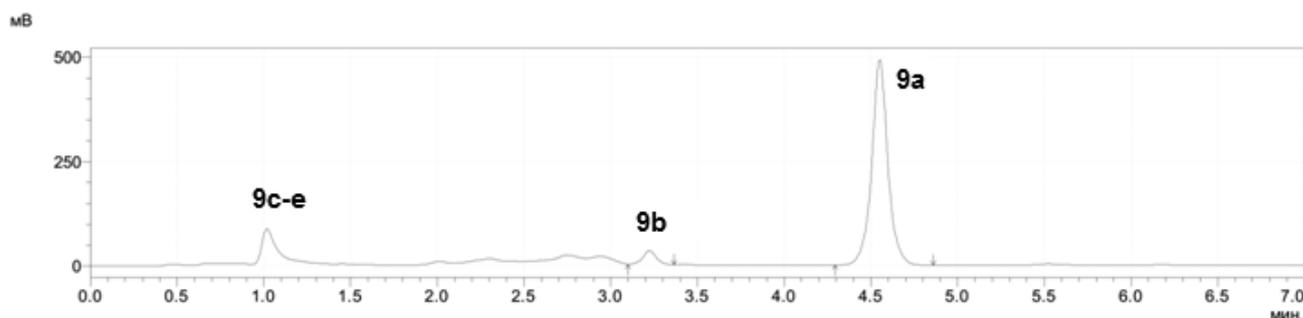


Рис. 2.5. Хроматограмма исследуемых растворов в реакции ацетилирования гликольурила **1a** в присутствии H_3PO_3 в соотношении 1 : 4

Использование фосфорной кислоты в 4-х эквивалентах относительно гликольурила **1a** привело к синтезу целевого продукта **2** с почти количественным выходом (98%), а примеси носят минорный характер (диацетилгликольурила **9c** (1,5%) и триацетилгдиколурила **9b** (0,5%)) по данным ВЭЖХ (Рисунок 2.6).

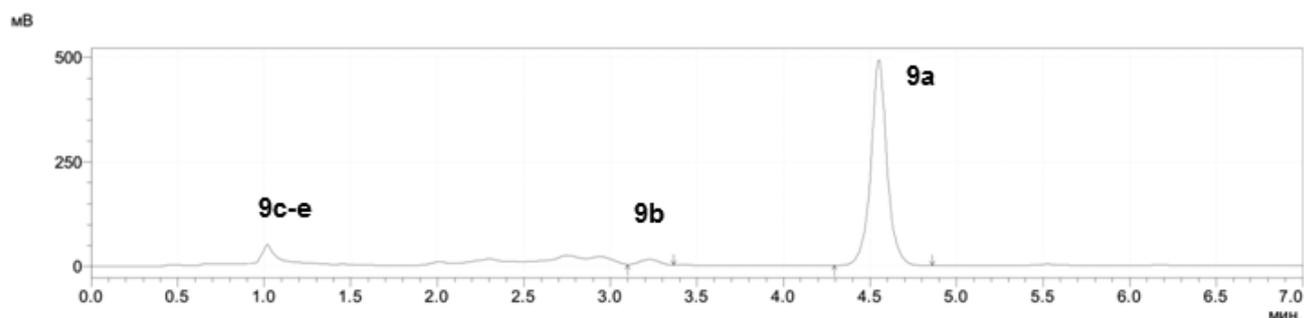


Рис. 2.6. Хроматограмма исследуемых растворов в реакции ацетилирования гликольурила **1a** в присутствии H_3PO_4 в соотношении 1 : 4

Попытка использования диэтилфосфита в реакции гликольурила **1a** с уксусным ангидридом не увенчалась успехом, так как в этом случае тетраацетилгликольурил **9a** 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.

ОЭДФ за счет своих стереохимических особенностей [113–115] и «бисфосфонатности» склонна к комплексообразованию, что делает ее привлекательной для изучения каталитических свойств и это обстоятельство послужило предпосылкой для ее использования при ацетилировании гликольурила **1a**

Впервые было установлено [131], что использование эквимольных количеств ОЭДФ по отношению к гликольурилу **1a** способствует образованию тетраацетилгликольурила **6a** при кипячении вещества **1a** с уксусным ангидридом с выходом 62% (Схема 2.10). Однако, в этом случае тетраацетилгликольурил **9a** не является единственным продуктом реакции. В реакционной смеси найдены диацетилгликольурил **9c** и ацетилгидантоин **44** (Схема 2.10). Образование соединения **44**, по-видимому, связано с протеканием конкурентной реакции раскрытия бициклического каркаса гликольурила [108] с последующим ацетилированием гидантоина **37a**, образующегося в свою очередь путем элиминирования мочевины **3a** одного из интермедиатов реакции.

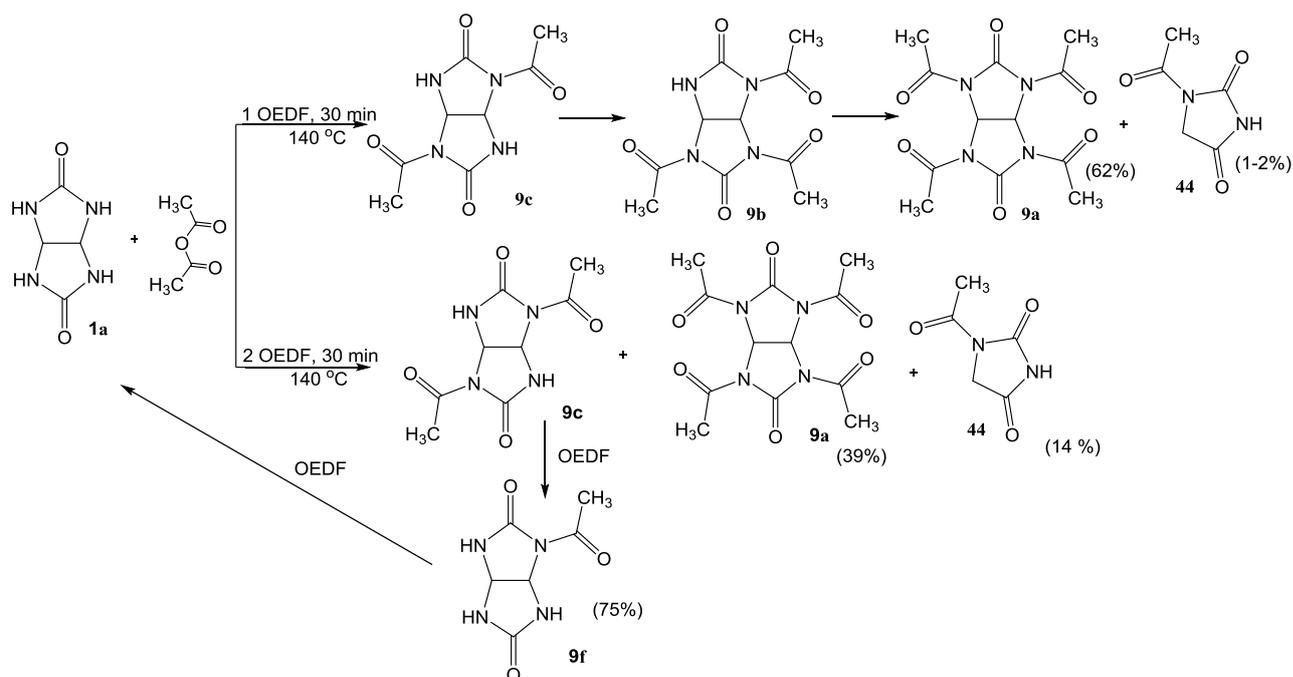


Схема 2.10

Увеличение количества ОЭДФ до 2-х эквивалентов приводит к снижению выхода тетраацетилгликольурида **9a** (39%) и повышению количества диацетилгликольурида **9c**, что может объясняться протеканием обратной реакции бисдеацетилирования целевого продукта **9a**, как это показано в работе [59] для нуклеофильных азотсодержащих реагентов. Уменьшение количества ОЭДФ до 0,5 эквивалентов привело лишь к 65% выходу диацетилгликольурида **9c** (Таблица 2.10).

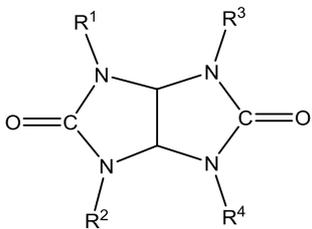
Таблица 2.10 – Влияние условий синтеза на выход тетраацетилгликольурида **9a** в присутствии ОЭДФ

Параметры	Соотношение 1a к ОЭДФ		
	1:0.5	1:1	1:2
Время, мин.	30	30	30
Выход 9a , %	–	62	39
Выход 9c , %	65	10	40

Ступенчатый гидролиз тетраацетилгликольурида **9a** под действием различных нуклеофильных реагентов при комнатной температуре, а также в щелочной среде, достаточно подробно изучен [58]. Однако, в изученных нами условиях проведения реакции ацетилирования в присутствии ОЭДФ, а именно в кислой среде, образование продуктов деацетилирования не предполагалось.

В ходе проведения отдельного эксперимента нами были выделены ступенчатые продукты дезацетилирования тетраацетилгликольбурилы **9a** и охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии (Таблице 2.11) [132].

Таблица 2.11 – Спектральные характеристики ЯМР ацетилгликольбурилов **9a-f**

№					9a R ¹ =R ² =R ³ =R ⁴ = Ac 9b R ¹ =R ² =R ³ =Ac, R ⁴ = H 9c R ₁ =R ₄ = Ac, R ₂ =R ₃ = H 9d R ¹ =R ² = Ac, R ³ =R ⁴ = H 9e R ¹ =R ³ = Ac, R ² =R ⁴ = H 9f R ¹ = Ac, R ² =R ³ =R ⁴ = H				
	Химсдвиги ЯМР спектров ¹ H (ДМСО-d ₆), м.д., Гц				Химсдвиги ЯМР спектров ¹³ C (ДМСО-d ₆), м.д.				
	CH ₃	CH	CH	NH	CH ₃	CH	CH	C=O	COCH ₃
9a	2.37 (с. 12H)	6.37 (с. 2H)		-	25.1	62.6		151.5	169.4
9b	2.31 (с. 3H)	5.64 (д. 1H, J=7.2)	6.41 (д. 1H, J=7.6)	9.01 (с. 1H)	24.5	63.2	61.6	154.8	170.7
	2.38 (с. 3H)				24.6			151.4	169.6
	2.42 (с. 3H)				25.3			169.6	
9c	2.57 (с. 6H)	5.72 (с. 2H)		8.90 (с. 2H)	23.7	62.3		154.3	170.2
9d	2.34 (с. 6H)	5.65 (с. 2H)		8.54 (с. 1H)	23.7	61.0		155.2 161.1	170.7
9e	2.31 (с. 6H)	6.44 (д. 1H, J=7.2)	5.25 (д. 1H, J=7.2)	8.74 (с. 2H)	24.6	66.3	59.5	154.7	169.4
9f	2.34 (с. 3H)	5.68 (д. 1H, J=8)	5.23 (д. 1H, J=8)	8.55 (с. 1H)	23.7	66.3	61.0	161.1	170.2
				7.57 (с. 1H)				154.7	
				7.49 (с. 1H)					

Анализ химических сдвигов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C ацетилгликольбурилов **9a-f** (Таблица 2.11) показал, что в симметричных ацетилгликольбурилах **9a, c, d** СН-протоны и СН-углероды проявляются синглетными химическими сдвигами, а в несимметричных ацетилгликольбурилах **9b, e, f** вследствие неэквивалентности СН-протоны парно резонируют дублетами с константами J = 7.2–8 Гц.

Из вышеизложенных спектральных характеристик (Таблица 2.11) мы можем наблюдать, что при наличии ацетильных групп в молекуле, независимо от места расположения и их количества, наблюдается ожидаемое дезэкранирование соседних незамещенных NH-групп (δ 8.69–9.01 м.д.) относительно **1a** (Таблица 2.2).

В спектрах ЯМР ¹³C ацетилгликольбурилов **9a-f** наблюдается сильнополюсный сдвиг сигналов C=O групп (дельта 6–9 м.д.) относительно гликольбурилы **1a** (Таблица 2.2). Данные изменения химических сдвигов в ЯМР спектрах C=O-групп могут быть обусловлены возможным формированием π-электронных областей экранирования O=CNC=O фрагментов [38, 132].

В спектре ЯМР ¹H соединения **9a** синглеты протонов СН-СН наиболее дезэкранированы по сравнению с химическими сдвигами соответствующих атомов соединений **9b-f**, и смещены в

слабое поле более чем на 1.1 м.д. относительно **1a** (Таблица 2.2). Так в структуре тетраацетилзамещенного гликольурила **9a** могут присутствовать внутримолекулярные взаимодействия между заместителями (-COCH₃) и *цис*-протонами СН-СН-групп, которые зафиксированы методом РСА [36]. Описано [36], что атомы кислорода двух наиболее скрученных ацетильных групп максимально обращены в сторону протонов СН-СН моста.

Так, при действии ОЭДФ на тетраацетилгликольурил **9a** при температуре кипения исходный субстрат **9a** подвергается бисдезацетилированию (Схема 2.11), с выделением диацетилгликольурила **9c**. При кипячении последнего с ОЭДФ в соотношении 1:1 был выделен моноацетилгликольурил **9f** в виде основного продукта, и гидантоин **37a** [108] в качестве минорной примеси, который вероятно образовался конверсией гликольурила **1a** [108] – финишного продукта деацетилирования.

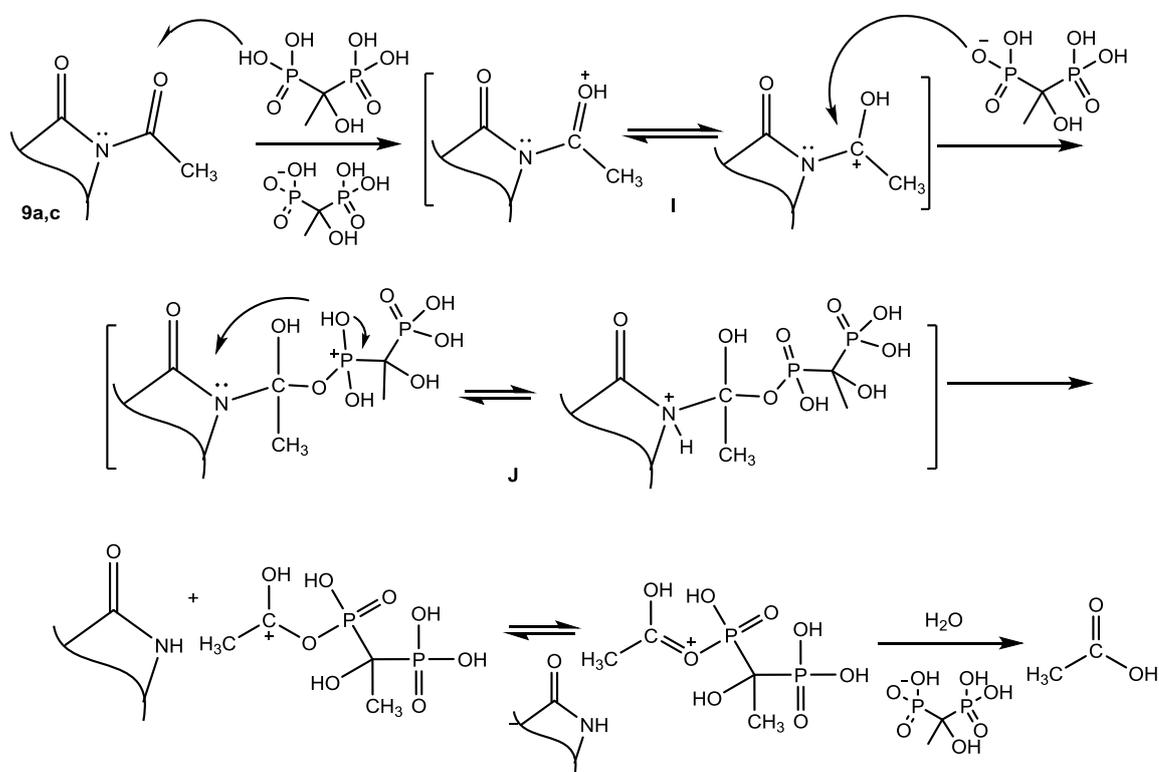


Схема 2.11

Известно, что фосфоновым соединениям присуща большая нуклеофильность фосфоновой группировки, где большую роль играет индуктивный эффект и поляризуемость Р-О-связей [114]. Следует отметить экспериментальное доказательство (с использованием диэтилфенилфосфоната, обогащенного ¹⁷O и ¹⁸O), которое показало, что концевой кислород, дважды связанный с атомом фосфора, действительно имеет нуклеофильную природу [133].

В исследованиях [134] предполагается, что молекула ОЭДФ после первой стадии

диссоциации образует устойчивый анион в водной среде, вероятно, который может способствовать процессу деацетилирования.

Для объяснения результатов реакции деацетилирования под действием ОЭДФ нами предложены вероятные пути данного процесса, показанные на Схеме 2.11. Согласно приведенной Схеме 2.11, после стадии протонирования тетраацетилгликольурилы **9a** или соединения **9c** интермедиат **I** подвергается атаке анионом ОЭДФ с образованием промежуточных продуктов типа **J**, которые в свою очередь через стадию элиминирования гликольурилов **9c** или **1a** подвержены гидролизу, приводящему к уксусной кислоте и исходной ОЭДФ.

По полученным результатам, нами установлено, что ОЭДФ проявляет свойства, как катализатора, так и гидрализующего агента в условиях синтеза тетраацетилгликольурилы **9a**. Вместе с тем нужно отметить, что ОЭДФ способствует селективной ступенчатой реакции деацетилирования, так как известно [58], что моноацетилгликольурил **9f** достаточно трудно выделить в ощутимых количествах.

Резюмирую проведенные результаты, складывается устойчивое впечатление, что положительный эффект фосфорных кислот на синтез тетраацетилгликольурилы **9a** [131], по-видимому, связан не только их каталитическим действием на ход реакции, но и свойством эффективно переводить гликольурил **1a** из плотной кристаллической «упаковки» в раствор, делая его более реакционноспособным. В пользу такого предположения сообщается [36], что гликольурил **1a** существует в двух полиморфных кристаллических формах, и при этом, оба полиморфных состояния являются ромбическими. В одной форме кристаллы приблизительно квадратные в поперечном сечении и пирамидально блокированные в пространственной группе S_{2h} , имеются двумерные сети молекул, которые удерживаются вместе посредством водородных связей; тогда как в другой форме удлиненные кристаллы нерегулярно-гексагонального сечения находятся в пространственной группе $Pnma$, а водородная связь является трехмерной, то есть более сложной и менее симметричной. Несомненно, эффект полиморфизма гликольурилы **1a** существенно затрудняет процесс его растворения из-за развитой системы двумерных и трехмерных сетей водородных связей, обуславливая медленный переход молекулы **1a** в растворенную форму. Вероятно, установленный нами факт эффективности фосфорных кислот в синтезе тетраацетилгликольурилы **9a** определяется более эффективной деструкцией кристаллической «упаковки» (Схема 2.12), по сравнению с другими кислотами, обеспечивая тем самым заметное ускорение процесса синтеза целевого продукта **9a**.

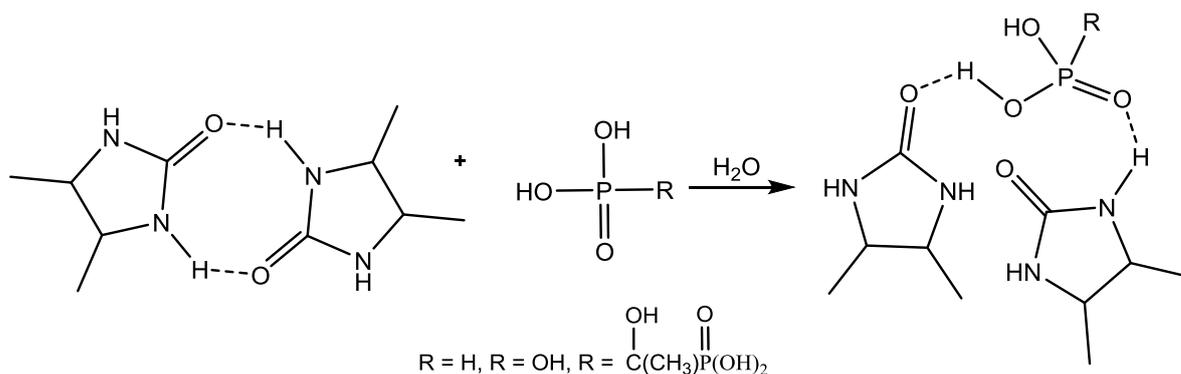


Схема 2.12

Решающая роль свободной фосфорильной группы в приведенных фосфорсодержащих реагентах подчеркивается тем экспериментальным фактом, что диэтилфосфит не проявляет каталитических свойств, и даже ингибирует реакцию ацетилирования гликольурила **1a**, поскольку процесс ацетилирования способен протекать без катализатора.

Таким образом, разработан достаточно простой и технологичный способ получения тетраацетилгликольурила **9a** с высокими выходами, основанный на взаимодействии гликольурила **1a** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот и показаны особенности влияния ОЭДФ на процессы N-ацетилирования – деацетилирования субстратов.

В ходе реакции ацетилирования гликольурила **1a** в присутствии фосфористой и фосфорной кислот действия этих реагентов на процессы деацетилирования тетраацетилгликольурила **9a** не происходило, следовательно, образования гидантоина не наблюдалось как в случае использования ОЭДФ. Для объяснения данного экспериментального факта предложены вероятные пути деацетилирования тетраацетилгликольурила **9a** в присутствии ОЭДФ, иллюстрирующие ее двоякую роль: кислотного катализатора и гидрализующего реагента.

Чтобы определить самостоятельное влияние органических растворителей на поведение тетраацетилгликольурила **9a** были изучены ЯМР спектры растворов вещества **9a** (Таблица 2.12) в дейтерированных растворителях DMSO-d₆, D₂O, CDCl₃, CCl₄, DCOND₂, CD₃COOD (Приложение А, Рисунки А.4, А5), в которых выдерживали **9a** в течение 48 часов при комнатной температуре [135].

Таблица 2.12 – Химические сдвиги тетраацетилгликольурилы **9a** в спектрах ЯМР в дейтерированных растворителях

Растворитель	¹ H ЯМР, м.д.		¹³ C ЯМР м.д.				Уксусная кислота
	CH ₃	CH-CH	CH ₃	CH-CH	C=O	CH ₃ C=O	
DMSO-d ₆	2.33	6.32	25.2	62.7	151.6	169.5	–
D ₂ O	2.38	6.41	24.2	62.1	150.9	172.6	Следы
DCOND ₂	2.47	6.55	24.6	62.3	151.0	171.2	Следы
C ₂ D ₅ OD	2.35	6.42	24.3	62.1	150.9	171.1	Следы
CDCl ₃	2.54	6.58	24.9	61.7	150.5	169.5	–
CCl ₄	2.75	6.72	–	–	–	–	–

Анализ химических сдвигов тетраацетилгликольурилы **9a** в спектрах ЯМР ¹³C в различных дейтерированных растворителях показал, что положения химических сдвигов CH₃-, CH-CH и C=O групп тетраацетилгликольурилы **9a** изменяется в диапазоне ± 1 м.д. Наблюдаемые смещения химических сдвигов могут быть объяснены природой растворителей. Однако замечено, что в D₂O, C₂D₅OD и DCOND₂ для химических сдвигов углеродов C=O ацетильных групп, наблюдается смещение в область слабого поля на δ 2–3 м.д. относительно соответствующих сигналов в DMSO-d₆ и CDCl₃. При этом после 48 часовой выдержки тетраацетилгликольурилы **9a** в растворителях D₂O, C₂D₅OD и DCOND₂ в спектрах ЯМР ¹³C было определено наличие сигналов уксусной кислоты. Смещение в слабое поле карбонильных углеродов CH₃C=O групп может указывать на непосредственное взаимодействие между веществом и растворителем. Так растворители D₂O, C₂D₅OD и DCOND₂ по своей природе в химических реакциях проявляют себя нуклеофилами и положение химического сдвига CH₃C=O групп может быть показательным для определения возможности гидролиза в растворителях D₂O, C₂D₅OD и DCOND₂.

2.6 Нитрозирование гликольурилов с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора

Реакции N-нитрозирования представляют особый интерес в органическом синтезе и биохимии [136], прежде всего, с возможностью объединения как синтетических, так и механистических аспектов нитрозирования и транснаитрозирования [137–139].

Ряд известных N-нитрозопроизводных гликольурилы ограничивается лишь моно- **20a** и динитрозированными соединениями **20b**, благодаря их вспенивающим свойствам в

производстве термопластичных полимеров [140]. Основным способом получения нитропроизводных гликольурилов **20a, b** заключается во взаимодействии субстрата **1a** с нитритом натрия в водном растворе с концентрированной минеральной кислотой, при пониженной температуре [141, 142]. В патенте [140] утверждается, что при использовании азотной кислоты достигаются большие выходы **20a, b**, а другие кислоты, такие как серная, соляная или ледяная уксусная кислота резко понижают выходы целевых продуктов **20a, b**. Вышеперечисленные условия N-нитрозирования характеризуются высокой коррозионной активностью [137].

1-Оксиэтилидендифосфоная кислота (ОЭДФ) известна своими антикоррозийными свойствами и использованием в качестве ингибитора солеотложений в водооборотных системах охлаждения промышленных предприятий и тепловых электростанций [110]. Мы ранее показали, что ОЭДФ уже продемонстрировала себя эффективным катализатором в реакциях конденсации (см. раздел 2.1, 2.3) и реакции N-ацетилирования гликольурила **1a** [131] (см. раздел 2.8).

В связи с вышесказанным, целью данной работы было изучение потенциала применения ОЭДФ в качестве катализатора в синтезе ряда N-нитропроизводных гликольурилов.

N-Нитрозирование гликольурила **1a** проводили аналогично методу [39], но с использованием ОЭДФ в двукратном избытке относительно субстрата **1a** вместо минеральной кислоты. По результатам данных ЯМР выделенных веществ обнаружено, что в этих условиях образуется смесь продуктов N-нитрозирования **20a, b**: N-динитрозогликольурил **20b** (50%) и N-мононитрозогликольурил **20a** (43%) в соотношении 1:1 в соответствии с их интегральной интенсивностью (Схема 2.13).

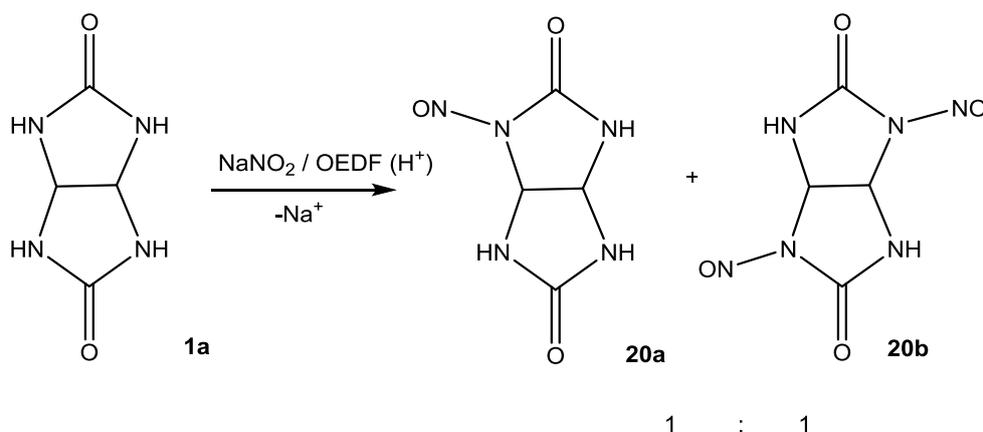


Схема 2.13

Известно, [143] что соотношение активных частиц в реакциях нитрозирования зависит от кислотности среды и природы применяемой минеральной кислоты. При проведении реакции

N-нитрозированию в более мягкой кислоте (как в нашем случае – ОЭДФ), вероятно, основной диазотирующей частицей является нитроацидий-катион $\text{H}_2\text{NO}_2^{\oplus}$, реакция с участием которого показана на Схеме 2.14.

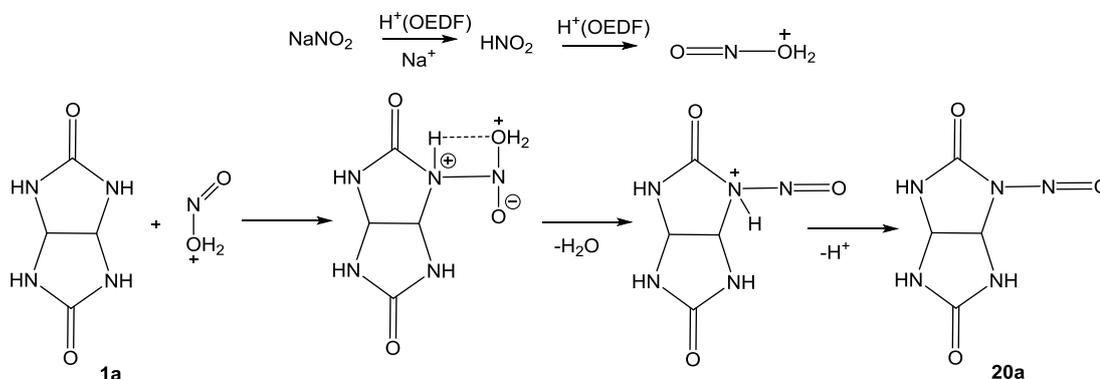


Схема 2.14

При классическом N-нитрозировании избыток минеральной кислоты необходим для растворения гликольурила **1a**, так как низкая растворимость последнего затрудняет эффективное проведение реакции. Одним из преимуществ использованного нами катализатора ОЭДФ является в способность эффективно переводить гликольурил **1a** в раствор, за счет деструкции кристаллической упаковки, делая тем самым субстрат **1a** легкодоступным для реакции по атомам азота. Однако избыток ОЭДФ вызывает побочные процессы образования гидантоина **37a** (см. раздел 2.1), что послужило основанием использовать всего 2 эквивалента ОЭДФ.

Реакцию N-нитрозирования гликольурила **1a** проводили при температуре от 0 до 5°C и при добавлении нитрита натрия в присутствии ОЭДФ. Разогревание смеси не наблюдалось, а наоборот, после растворения NaNO_2 в воде температура реакционной массы понижалась в среднем на 2 °C.

Основным преимуществом предложенного метода является синтез целевого продукта в более мягкой и контролируемой реакционной среде, так как не используются агрессивные кислоты и органические растворители, несмотря на сопоставимое время проведения реакции и сравнительно низкий выход дизамещенного N-нитрозогликольурила **20b** (на 14% меньше) чем в традиционных условиях (64%) [39]

При анализе реакционного фильтрата методами ЯМР было найдено, что в реакционной массе кроме ОЭДФ присутствует гидантоин **37a** (см. раздел 2.1) и N-нитрозогидантоин **45a** (Схема 2.15).

N-Нитрозирование гидантоинов практически не изучено, хотя нитрозогидантоины, являясь циклическими аналогами N-нитрозомочевин, представляют самостоятельный интерес в качестве биологически активных веществ [144].

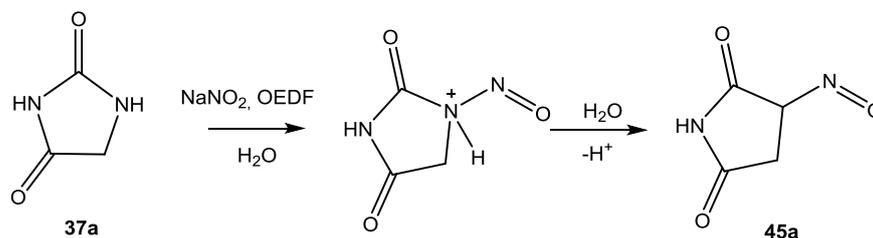


Схема 2.15

Для расширения круга N-нитрозированных производных гликольурила **1a** нами осуществлено N-нитрозирование ряда гликольурилов **1b, d, 3f, 14b** в присутствии ОЭДФ в качестве кислотного катализатора (Схема 2.16).

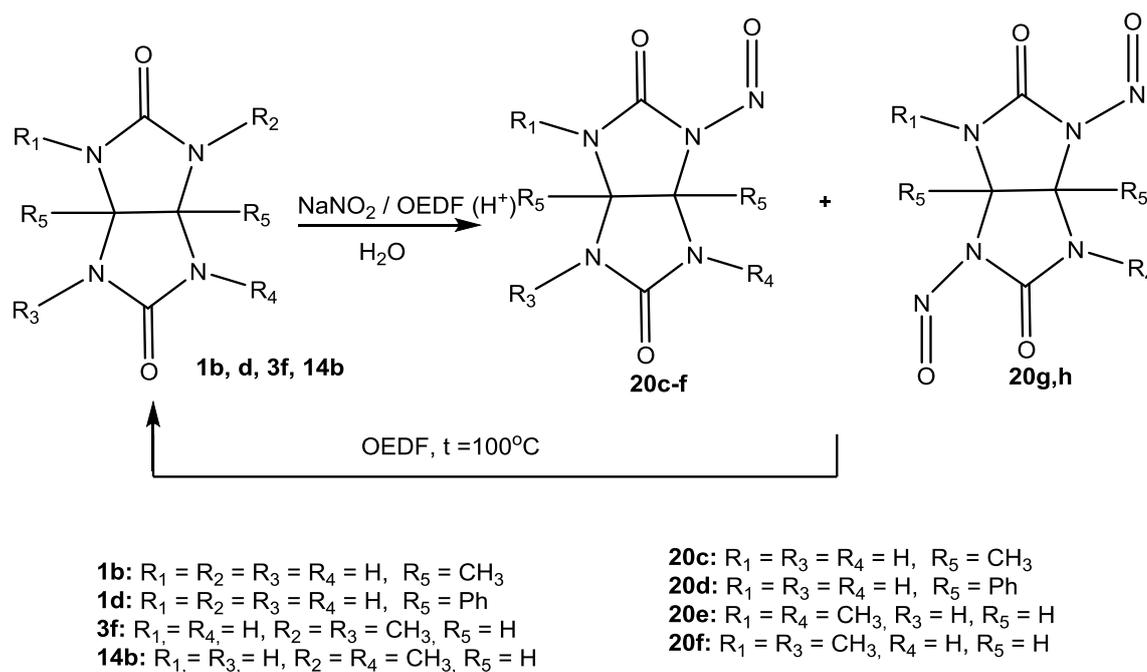


Схема 2.16

При N-нитрозировании 2,6-диметилгликольурила **3f** были выделены моно- **20e** (60%) и динитрозо- (31%) **20h** продукты светло-желтого цвета. При действии нитрита натрия в присутствии ОЭДФ на 2,8-диметилгликольурил **14b** динитрозопроизводный продукт не был получен, а выход мононитрозо-2,8-диметилгликольурила **20f** составил 69%.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что N-моонитрозированные диметилгликольурилы **20e, f** имеют хорошую растворимость в воде, что позволило проанализировать данные соединения методом масс-спектрометрии, а N-динитрозопроизводный диметилгликольурил **20h** выпадает в осадок сразу после окончания реакции.

Найдено, что величины m/z фрагментарных ионов веществ **20e** и **20f** абсолютно совпадают (Приложение С. Рисунки С.1, С.2), а отсутствие различий для **20e** и **20f** вероятно, обусловлено сходством путей фрагментации исходных диметилгликольурилов **3f, 14b** [145].

Примечательно, что для продуктов **20e, f, h** температуры разложения достаточно близки и находятся в температурном интервале 191–193 °С. Так, при достижении температуры 191 °С вещества **20e, f, h** начинают разлагаться с выделением газообразных веществ, что, вероятно, обусловлено гетеролитическим разрывом N-N связи в соединениях **20e, f, h**.

1,5-Диметилгликольурил **1d** из-за развитой сети водородных связей [36] плохо растворим в водной среде. В этом случае, для перевода вещества **1d** в раствор необходимо его нагревать до температуры кипения вместе с ОЭДФ в течение получаса и после растворения которого, данный раствор резко охлаждают до 0 °С, и далее прибавляют нитрит натрия. В результате реакции образуются моонитрозированный **20c** (63%) и динитрозированный **20g** (36%) 1,5-диметилгликольурилы.

1,5-Дифенилгликольурил **1b** не вступает в реакцию N-нитрозирования в водной среде, что, прежде всего, обусловлено его низкой растворимостью в воде, так как вещество **1b** находится на поверхности жидкости из-за его повышенной липофильности. Для увеличения смачиваемости соединения **1d** в реакционную смесь добавлена одна часть этанола и этот прием позволил преодолеть данное препятствие и получить N-моонитрозированный продукт **20d** с выходом 10%. Следует отметить, что при использовании минеральной кислоты (HCl) нитрозированный дифенилгликольурил **20d** не был получен.

В большинстве случаев N-нитрозопроизводные соединения неустойчивы [146] и при повышенных температурах (100 °С) скорость их разложения увеличивается (особенно в присутствии кислоты). Нами установлено, что при нагревании нитрозогликольурилов **20a-h** с 1 эквивалентом ОЭДФ вещества гидролизуются до исходных гликольурилов **1a, b, d, 3f, 14b** с разрывом N-N связи (Схема 2.16).

Отсутствие гидантоинов в реакционной массе с гликольурилами **1b, d, 3f, 14b** очевидно связано с тем, что N- и C- замещение в веществах **1b, d, 3f, 14b** делает их менее склонными к деструкции (см. раздел 2.3).

Спектральные характеристики ИК и ЯМР продуктов N-нитрозирования **20a-h** сведены в Таблицу 1.13.

Таблица 2.13 – ИК и ЯМР спектральные характеристики N-нитрозогликольурилов **20a-h**

Продукт	Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения ИК спектроскопии, см ⁻¹
		¹ H ЯМР δ, м.д., Гц:	¹³ C ЯМР δ, м.д., Гц:	
20a	CH-CH	5.65 (д. <i>J</i> = 6.2, 1H) 5.34 (д. <i>J</i> = 8.0, 1H)	63.5, 62.1	3245 (NH), 2994 (CH), 1703 (C=O), 1676 (C=O), 1337–1452 (N=O), 1084–1144 (N-N)
	NH	9.39 (с. 1H) 7.96 (с. 1H) 7.74 (с. 1H)	–	
	C=O	–	161.8, 152.3	
20c	CH ₃	1.53 (с. 3H) 1.42 (с. 3H)	17.9, 17.1	3226 (NH), 2933 (CH ₃), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1425 (N=O), 1079–1142 (N-N)
	CH-CH	–	78.1, 74.0	
	NH	9.47 (с. 1H) 8.14 (с. 1H) 7.80 (с. 1H)	–	
	C=O	–	158.2, 151.5	
20d	Ph	7.20–6.92 (м. 10H).	136.3, 135.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.0	3232 (NH), 3064, 2923 (CH), 1818–2000 (Ph), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1226–1446 (N=O), 1209 (N-N)
	CH-CH	–	83.5, 80.1	
	NH	10.15 (с. 1H) 8.73 (с. 1H) 8.56 (с. 1H)	–	
	C=O	–	159.8, 157.3	
20e	CH ₃	2.90 (с. 3H) 2.67 (с. 3H).	30.4, 28.2	3354 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH ₃), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1344–1428 (N=O), 1037–1111 (N-N)
	CH-CH	5.75 (д. <i>J</i> = 7.8) 5.20 (дд. <i>J</i> = 7.9, 2.2)	66.6, 63.8	
	NH	8.10 (д. <i>J</i> = 2.2)	–	
	C=O	–	159.3, 151.5	
20f	CH ₃	3.12 (с. 6H)	30.9	3243 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH ₃), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1329–1450 (N=O), 1037–1111 (N-N)
	CH-CH	6.05 (д. <i>J</i> = 7.5, 1H) 5.25 (д. <i>J</i> = 4.4, 1H)	71.1, 57.4	
	NH	8.16 (с. 1H)	–	
	C=O	–	159.4, 152.3	
20b	CH-CH	5.65 (с. 2H)	60.2	3351 (NH), 2927 (CH), 1745 (C=O), 1337–1494 (N=O), 1084–1144 (N-N)
	NH	9.95 (с. 2H)	–	
	C=O	–	152.0	
20g	CH ₃	1.61 (с. 6H)	21.8	2933 (CH ₃), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1451 (N=O), 1079–1142 (N-N)
	CH-CH	–	75.4	
	NH	10.20 (с. 2H)	–	
	C=O	–	150.5	
20h	CH ₃	2.89 (с. 6H).	30.9	2992 (CH), 2925 (CH ₃), 1713 (C=O), 1450 (N=O), 1037–1111 (N-N)
	CH-CH	5.65 (с. 2H)	65.4	
	C=O	–	152.1	

Таким образом, впервые с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты был получен ряд N-нитрозопроизводных гликольурилов **20a-h** – монозамещенных **20a-f** и дизамещенных **20b, g, h** продуктов с использованием коммерчески легкодоступной кислоты (ОЭДФ) в качестве катализатора. Установлено, что при использовании соотношений субстрата к ОЭДФ 1 : 2 получают преимущественно N-мононитрозамещенные гликольурилы **20a-f**. Нитрозогликольурилы **20a-h** выделены с выходами 10–70%, а сравнительно низкий выход мононитрозодифенилгликольурила **20d** обусловлен низкой растворимостью исходного субстрата в воде.

При N-нитрозировании соединений **1b**, **d**, **3f**, **14b** в присутствии кислоты HCl выходы продуктов **20c**, **e–h** были сравнительно такие же, что и в присутствии ОЭДФ, но N-мононитрозированный дифенилгликольурил **20d** не был получен.

Процедура синтеза достаточно проста в исполнении, проходит в водной гетерофазной среде, что свойственно для процессов N-нитрозирования [139, 141], без использования агрессивных кислот.

2.7 Тетрагидроксиметилгликольурил и его свойства в присутствии 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты

В настоящее время 2,4,6,8-тетрагидроксиметил-2,4,6,8-тетраазоцикло[3.3.0]октандион-3,7 (тетрагидроксиметилгликольурил **17a**) благодаря своей полифункциональности и каркасности строения широко используется для решения различных практических задач [91–96]. В органическом синтезе тетрагидроксиметилгликольурил **17a** показал себя в качестве незаменимого синтона для создания ряда макро- и супрамолекулярных объектов [94, 96].

Вещество **17a** синтезируют путем конденсации формальдегида с гликольурилом **1a** в щелочной среде [39] (Схема 1.20), и известно [94, 147], что данная реакция в присутствии кислотного катализатора протекает не селективно, а с образованием продуктов макроолигомеризации. Нами установлено, что при замене щелочного катализатора на ОЭДФ, реакция гидроксиметилирования не протекает. В данном случае процесс, в большей степени, направлен на перегруппирование бициклической молекулы **1a** с образованием гидантоина **37a**.

При изучении свойств тетрагидроксиметилгликольурила **17a** в присутствии ОЭДФ, показано, что гидроксиметилгликольурил **17a** димеризуется с получением продукта **15d** и при увеличении времени реакции дальнейшей олигомеризации не происходит, что весьма необычно и селективно (Схема 2.17).

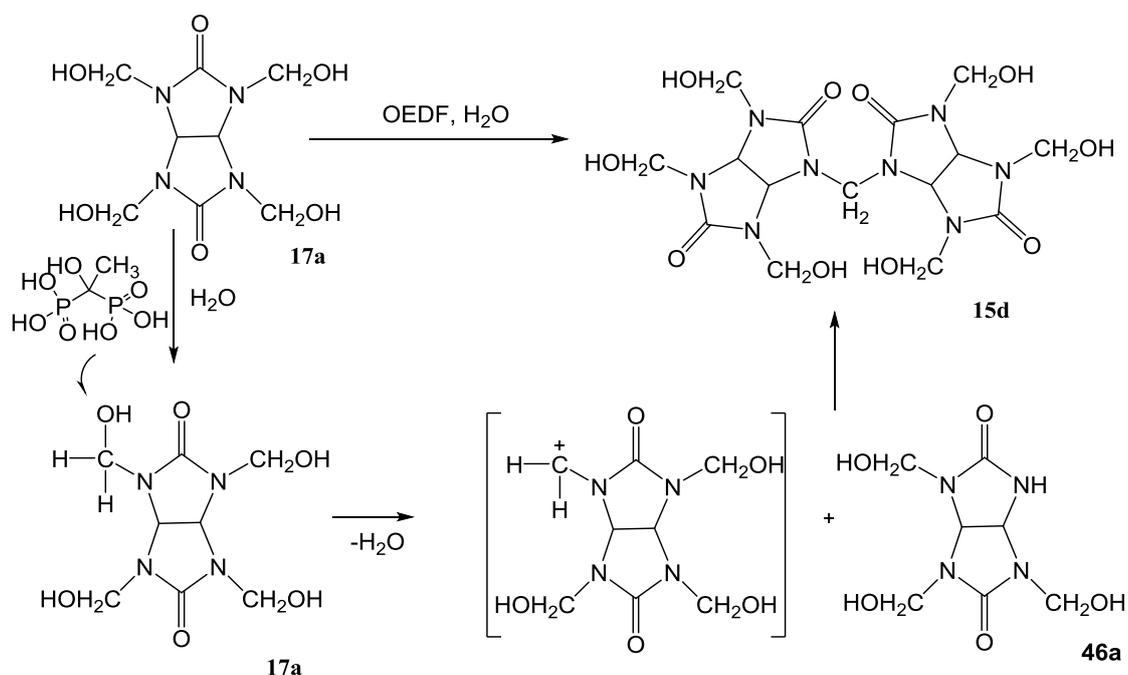


Схема 2.17

Аналогичный димер **15d** (Схема 2.17) выделен нами в ходе отдельного эксперимента при взаимодействии гликольурила **1a** с избытком формальдегида при pH = 3, 4 и температуре 60°C [147].

Тетрагидроксиметильный димер **15d** может быть свидетельством того, что формирование супрамолекул в избытке формальдегида затруднено, так как гидроксиметильные концевые группы «стопорят» дальнейший процесс конденсации за счет отсутствия партнера реакции со свободными NH-группами.

Структура димера **15d** доказана с привлечением данных ИК и ЯМР спектроскопией. В спектре ¹H ЯМР имеются два дублета метиновых протонов СН-СН при δ 5.63 и δ 5.40 м.д. с константой, равной J = 10.5 Гц, дублет дублетов гидроксиметильных СН₂-групп при δ 4.09 м.д. и синглет протонов метиленовой N-СН₂-N группы при δ 3.19 м.д. А в спектре ¹³C ЯМР, вследствие неэквивалентности, С=О группы показаны в виде двух химических сдвигов при δ 158.7 и δ 159.3 м.д. и у глероды СН-СН резонируют двумя сигналами при δ 73.3, 66.9 м.д. Отчетливо выделяется химический сдвиг метиленового углерода N-СН₂-N при δ 54.5 м.д. и гидроксиметильные углероды СН₂ОН показаны в виде сигнал в области δ 64.6 м.д. В ИК спектре тетрагидроксиметильного димера **15d** присутствует уширенная полоса поглощения 3442 см⁻¹, относящаяся к валентным колебаниям ОН-групп.

Как известно [91] в водных растворах соединение **17a** неустойчиво и склонно к процессам дегидроксиметилирования. Основным продуктом гидролитической деструкции тетрагидроксиметилгликольурила **17a** при комнатной температуре является

тригидроксиметилгликольурил **46a** (Схемы 2.17, 2.18). Эта конверсия в заметной мере достигается при повышении температуры. Вероятно, при нагревании в водной среде вещество **17a** трансформируется в тризамещенный гликольурил **46a**, который, в условиях пониженной pH, димеризуется.

Продукты ступенчатого дегидроксиметилирования **46a-e** (Схема 2.18) тетрагидроксиметилгликольурила **17a** отдельно идентифицированы методами ВЭЖХ (Рисунок 2.7) и 1D, 2D ЯМР спектроскопии [91].

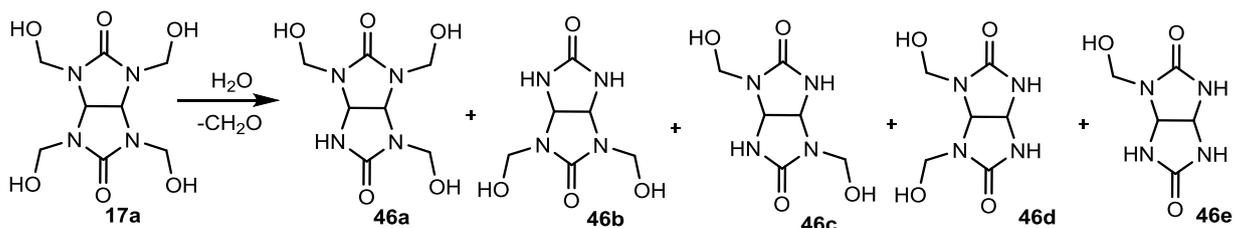


Схема 2.18

Так, наиболее стабильным продуктом гидролитической деструкции является тригидроксиметилгликольурил **46a**, что может быть обусловлено особенностями формирования внутримолекулярных взаимодействий в молекуле тетрагидроксиметилгликольурила **17a**. Дальнейшее дегидроксиметилирование с образованием ди- **46b-d** и моногидроксиметилпроизводных гликольурила **46e** (Схема 2.18) происходит в значительно более жестких условиях. При кипячении в воде тетрагидроксиметилгликольурил **17a** практически полностью деструктурирует (7,4% остаток) с образованием продуктов дегидроксиметилирования **46b-e**, где содержание веществ **46b-d** составляет от 19,5 до 40,5% и моно(гидроксиметил)гликольурила **46e** 0,5% (Рисунок 2.7).

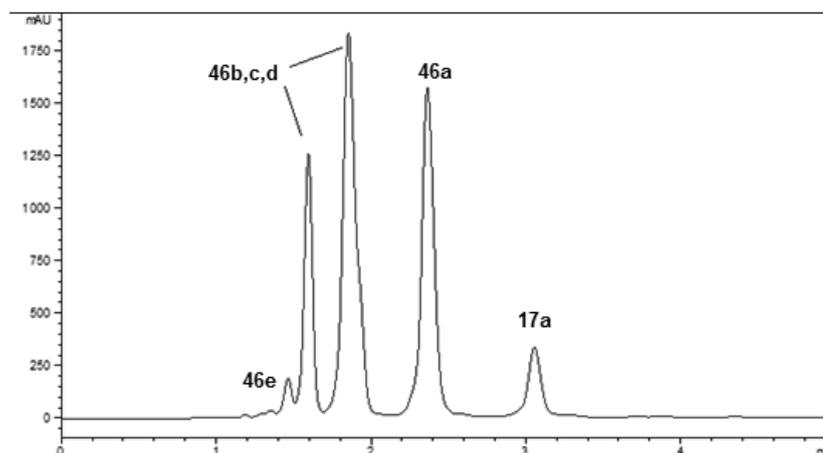


Рис. 2.7. Хроматограмма ВЭЖХ гидроксиметилпроизводных гликольурилов **17a**, **46a-e** в смеси

Стоит отметить, что из реакционной смеси комплексов тетрагидроксиметилгликольурила **17a** с ОЭДФ не было выделено. Однако, с дифенилхлорфосфином вещество **17a** дает продукт комплексного характера **47** (Схема 2.19), который получали в среде диметилсульфоксида в течении 3 часов при комнатной температуре [148]. По окончании реакции выпал белый кристаллический осадок плохо растворимый в воде и не растворимый в органических растворителях. Структура соединения **47** была идентифицирована методами ЯМР.

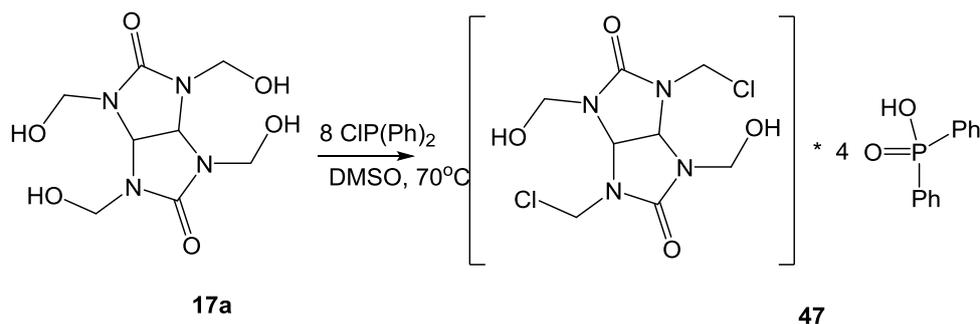


Схема 2.19

Анализ кросс-пиков вещества **47** в двумерном корреляционном спектре ^1H - ^1H COSY показал характер связанности сигналов протонов фенильных колец дифенилфосфинового фрагмента с протонами метиленовых CH_2 и метиновой $\text{CH}-\text{CH}$ групп. Полученные данные говорят в пользу образования комплексно-связанной фосфорилированной структуры **47** на основе тетрагидроксиметилгликольурила **17a**.

Склонность к элиминированию формальдегида тетразамещенного гликольурила **17a** использована нами [149] в синтезе аминалей **48a-f** с выходами 44–98 % (Схема 2.20).

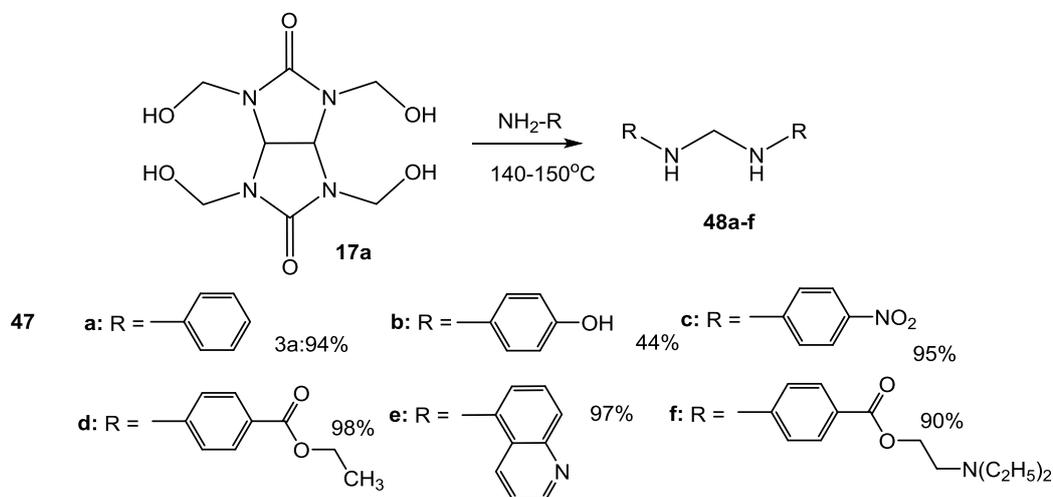


Схема 2.20

Так, тетрагидроксиметилгликольурил **17a** элиминирует формальдегид, который через предварительную стадию взаимодействия с ароматическими аминами и последующей конденсации со следующей молекулой амина, в конечном итоге приводит к образованию аминалей **48a-f** [149]. В ходе проведения отдельных модельных реакций с формальдегидом в расплаве и в растворе с вышеуказанными аминами установлено, что в этом случае образование веществ **48a-f** носит не селективный характер, так как в продуктах взаимодействия преобладают макроциклические соединения неустановленного строения.

Тетрагидроксиметилгликольурил **17a** является полифункциональным спиртом и на его основе в условиях кислотного катализа (HBr, HCl кислоты) получают ряд эфиров – тетраалкоксиметилгликольурилов **49a-e**, которые широко используются в качестве сшивающих агентов при получении полимеров [9, 150]. Кроме того, есть примеры получения тетраэфирных соединений [151] с использованием гликольурила **1a** в качестве стартового субстрата, минуя стадию выделения тетрагидроксиметилгликольурила **17a** (Схема 2.21)

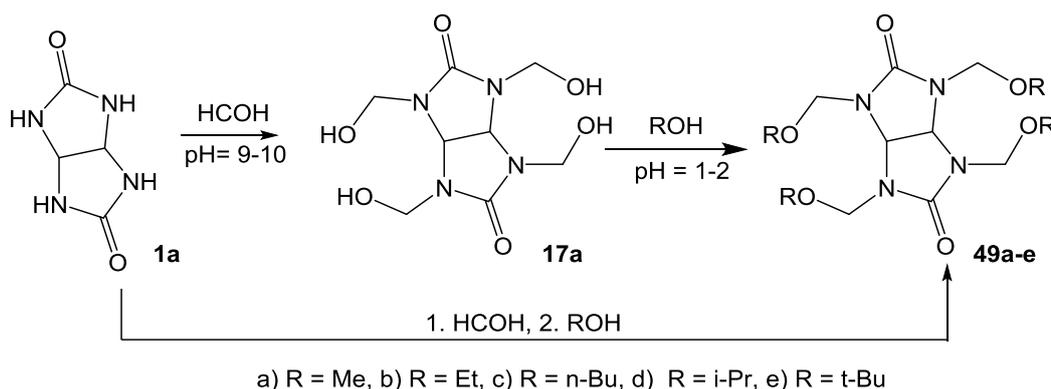


Схема 2.21

При замене минеральных кислот на ОЭДФ в реакциях с использованием гликольурила **1a** в качестве начального субстрата, наблюдалась перегруппировка последнего в гидантоин **37a**. А на основе тетрагидроксиметилгликольурила **17a** вместо ожидаемых эфирных продуктов **49a-e** были получены олигомерные соединения **50a-c**, **51a-c** – производные метилового, этилового и изопропилового спирта (Схема 2.22).

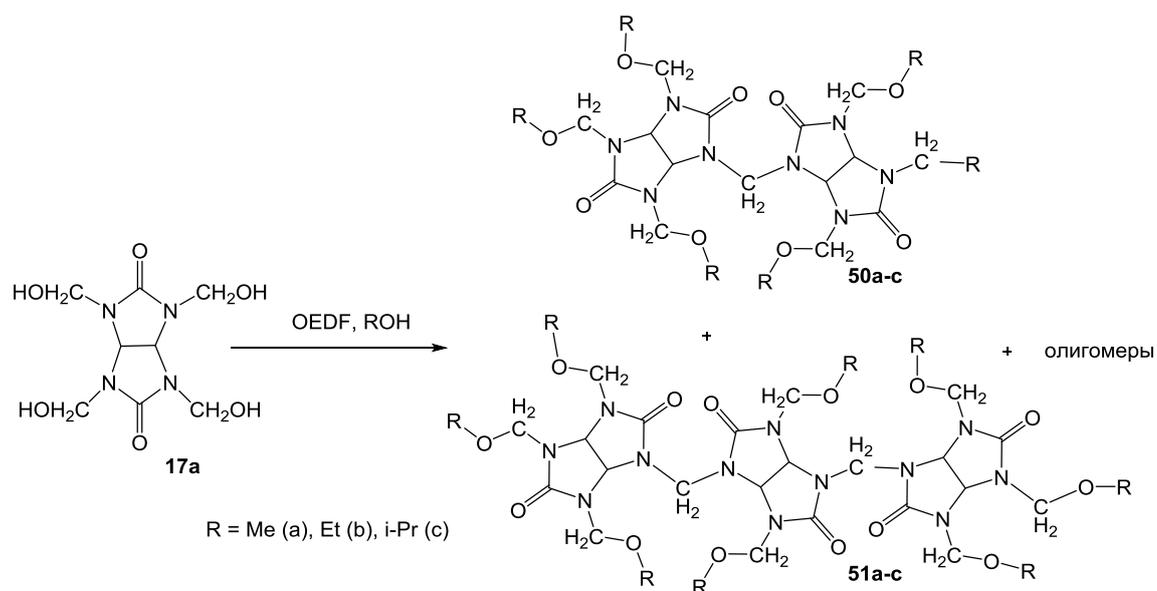


Схема 2.22

Вероятно, образование алкоксипроизводных олигомеров **50a-c**, **51a-c** протекает через промежуточное дегидроксиметилирование в водной среде исходного субстрата **17a**. При длительном времени реакции олигомерные цепи увеличиваются, так как выделяются трудно растворимые осадки не установленного строения. Вероятные пути образования **50a-c**, **51a-c** показаны на Схеме 2.23.

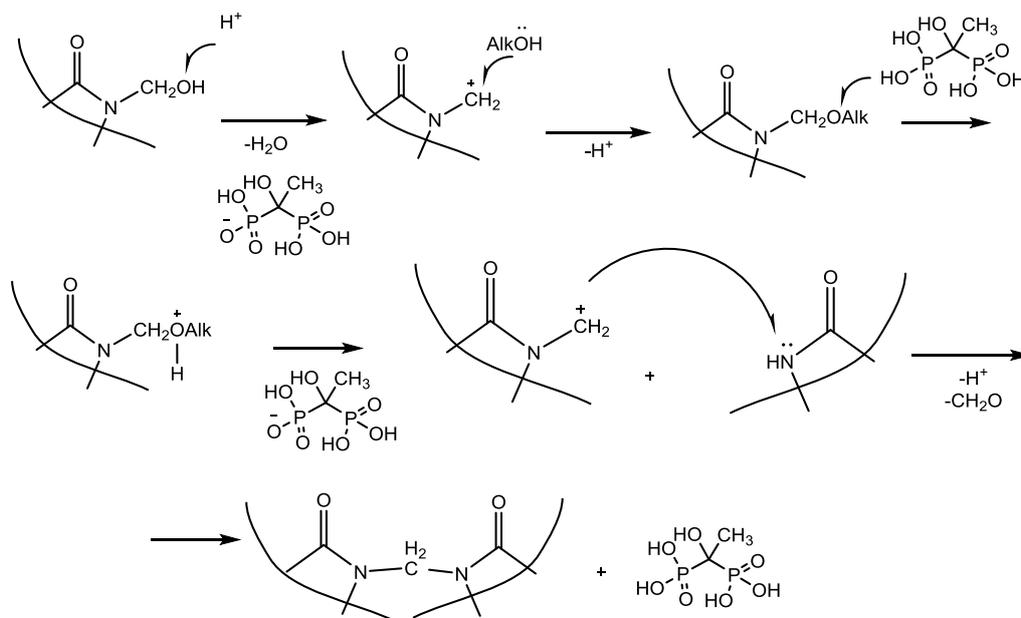


Схема 2.23

Тетраэтокси- **50b**, **51b** и тетраизопропоксипроизводные **50c**, **51c** олигомеры практически не растворимы и на спектрах ЯМР присутствуют лишь остаточные сигналы заместителей. На ИК спектрах соединений **50b**, **с**, **51b**, **с** отображаются полосы поглощения типичные эфирам и отсутствуют полосы, соответствующие незамещенным NH-группам. Точные структуры веществ **50b**, **с**, **51b**, **с** не установлены. В ходе реакции тетрагидроксиметилгликольурилы **17a** с метиловым спиртом в присутствии ОЭДФ, олигомеры выделялись дробным осаждением, более тяжелые компоненты выпадали сразу. Нерастворимые осадки были отброшены на фильтре и их структура не установлена, а продукты **50a**, **51a** были выделены при медленной лиофилизации растворителя, и далее были анализированы методом ВЭЖХ (Рисунок 2.8) на индивидуальность и чистоту совместно с тетраметоксиметилгликольурилом **49a**. Процентное соотношение основных веществ и компонентов **49a**, **50a**, **51a** сведены в Таблице 2.14.

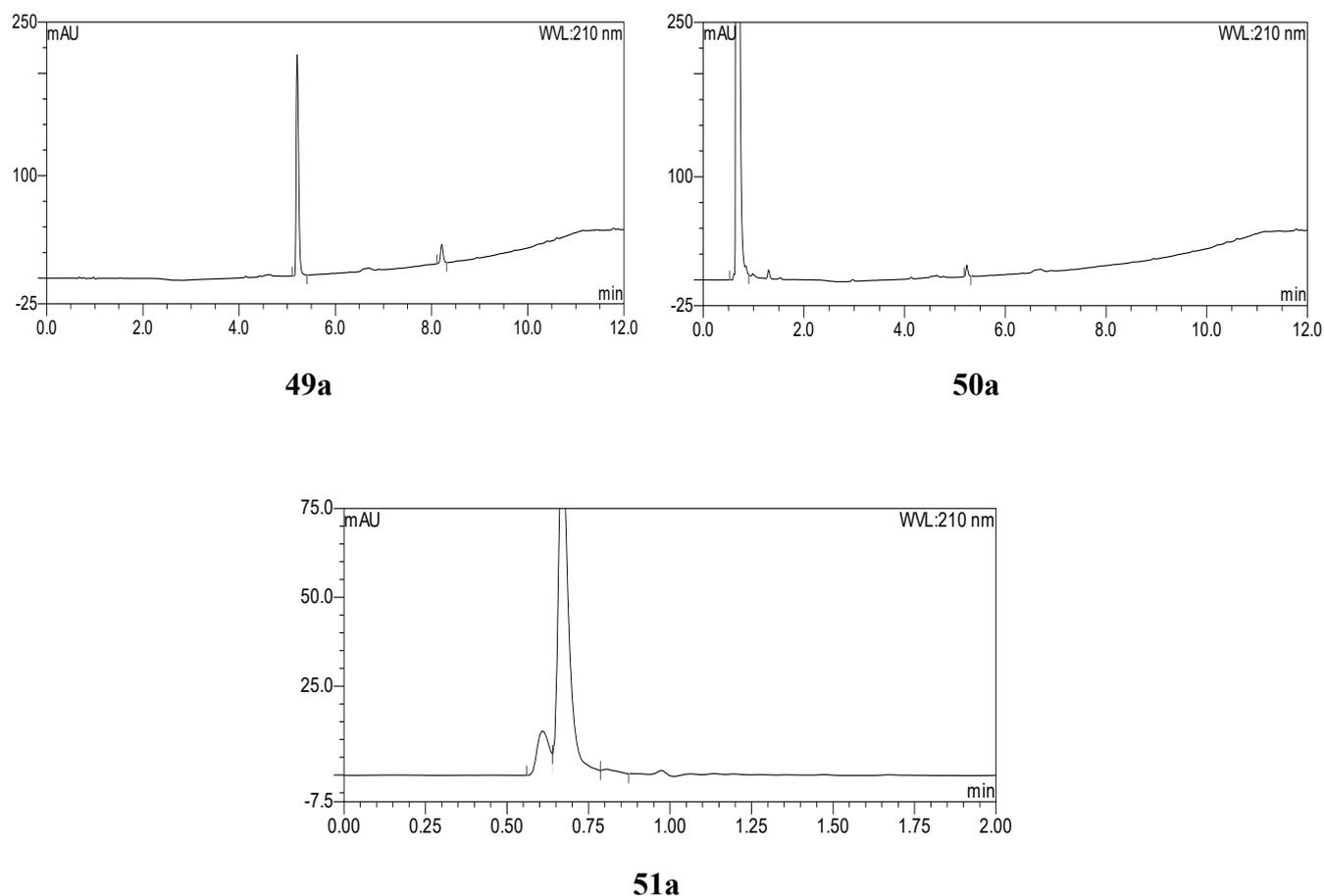


Рис. 2.8. Хроматограммы ВЭЖХ метоксипроизводных соединений **49a**, **50a**, **51a**

При хроматографировании соединения **49a** (Таблица 2.14) полученного с применением минеральной кислоты HCl, была определена его чистота – 91,8%, где 8,2 % вероятно составляет метоксипроизводный продукт – тригидроксиметилгликольурилы **46a**. Чистота димерного соединения **50a** составляет 99,4%, а оставшиеся 0,6% относятся к эфиру **49a**. Индивидуальность

тримерного олигомера **51a** тоже высока, и составляет 99,6%, основной примесью является эфир **49a**.

Таблица 2.14 - Результаты хроматографирования образцов **49a**, **50a**, **51a**

Образец	Время удерживания пика				
	Т.пл.	0,6–0,8 мин	0,7 мин	5,2 мин	8,2 мин
49a	119	–	–	91,8%	8,2%
50a	360	–	99,4%	0,6%	–
51a	Более 400	99,6%	–	0,3 %	–

В ИК спектре димера **50a**, присутствуют сигнал амидной С=О группы при 1701 см^{-1} , и интенсивные эфирные полосы поглощения при $1170, 1044\text{ см}^{-1}$. ИК спектр тримера **51a** схож с ИК спектром вещества **50a**.

Таким образом, были выделены индивидуальные компоненты смеси - олигомеры тетраметоксиметилгликольурилы **50a**, **51a** структуры которых доказаны с привлечением ИК и ЯМР спектроскопии. Спектральные ЯМР характеристики веществ **49a**, **50a**, **51a** показаны в Таблице 2.15.

Таблица 2.15 – Спектральные характеристики ЯМР веществ **49a**, **50a**, **51a**

Группа	^1H ЯМР, м.д. Гц (ДМСО- d_6)			^{13}C ЯМР, м.д. (ДМСО- d_6)		
	49a	50a	51a	49a	50a	51a
CH-CH	5.52 (с. 2H)	5.67 (с. 2H)	5.59 (с. 2H) 5.60 (д. $J = 8.6, 2\text{H}$) 5.53 (д. $J = 8.6, 2\text{H}$)	67.2	68.1	68.1
CH ₂ O	4.67 (д. $J = 11.2, 4\text{H}$) 4.71 (д. $J = 11.3, 4\text{H}$)	4.83 (д. $J = 11.3, 8\text{H}$) 4.77 (д. $J = 11.3, 4\text{H}$)	4.83 (д. $J = 11.3, 8\text{H}$) 4.76 (д. $J = 11.3, 8\text{H}$)	74.9	74.4	74.4
-CH ₂ -	-	3.71 (с. 2H)	3.66 (с. 4H)	-	55.3	65.9
CH ₃	3.17 (с. 12H)	3.27 (с. 18H)	3.32 (с. 6H), 3.29 (с. 18H)	55.9	55.6	55.3
C=O	-	-	-	158.5	159.3	159.3

ЯМР спектры олигомеров **50a**, **51a** (Таблица 2.15) отличаются от ЯМР спектров тетраметилового эфира **49a** наличием химических сдвигов CH₂-метиленовой группы, связывающей гликольурильные фрагменты.

Вероятно, эфирные соединения могут выступать новыми синтонами для супрамолекулярных соединений в синтезе кукурбит[*n*]урилов и бамбус[*n*]урилов, причем ОЭДФ в данном случае является мягким и селективным катализатором.

2.8 Синтез кукурбит[6]урилы с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты

Геометрические особенности гликольурилы **1a**, по существу, определили возможность синтеза и изучения на их основе макромолекулярных и супрамолекулярных соединений. Одними из главных представителей такого рода соединений являются кукурбит[*n*]урилы (**CB[*n*]**). Макроциклы **CB[*n*]** имеют суженную гидрофобную полость, очерченную двумя идентичными полярными порталами карбонильной каймы (Рисунок 2.8 [152]). Кукурбит[*n*]урилы вызывают все больший интерес из-за своих уникальных свойств [153].

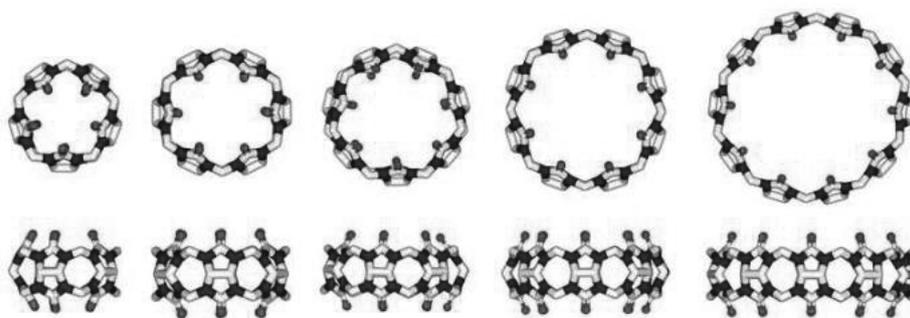


Рис. 2.8. Кукурбит[*n*]урилы, **CB[*n*]** *n* = 5, 6, 7, 8, 10

Известно, что кукурбит[*n*]урилы **CB[*n*]** обычно синтезируют реакцией поликонденсации гликольурилы **1a** с формальдегидом или параформальдегидом в растворах сильных минеральных кислот при температуре не менее 50° С в течение суток и более [152–156], а использование органических кислот ограничивается применением метансульфоновой кислоты [156].

Ранее, рядом исследователей [30–32] и нами (см. разделы 2.1, 2.3, 2.4) показано, что ОЭДФ является удобным катализатором в реакциях гетероциклизации. В данной части работы нами предпринят синтез кукурбит[*n*]урилы **CB[*n*]** с использованием ОЭДФ вместо минеральных кислот (Схема 2.24).

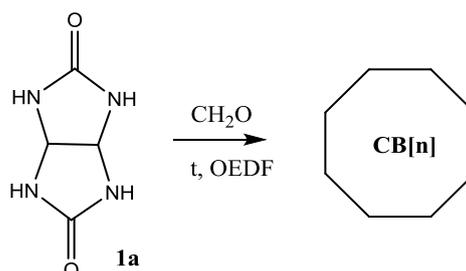


Схема 2.24

Реакцию (Схема 2.24) проводили по традиционной методике [154] с использованием гликольурила **1a** и параформальдегида в соотношениях 1 : 2, а в качестве катализатора использовалась ОЭДФ в двух эквивалентах относительно субстрата **1a**.

В процессе проведения синтеза **CB[n]** реакционная масса уже через 5 минут при нагревании гомогенизировалась. Нами ранее было высказано предположение [131], что ОЭДФ способствует более эффективному переводу гликольурила **1a** в раствор, что существенно ускоряет реакцию конденсации. Далее уже на 20 минуте реагирования начали выделяться осадки – вероятно промежуточные олигомеры **52a-c** синтеза кукурбит[*n*]урила **CB[n]**, предполагаемые структуры которых показаны на Схеме 2.25. Затем, реакционная масса нагревалась 20 часов, после чего была оставлена на сутки для кристаллизации осадка, который был выделен и промыт горячей водой.

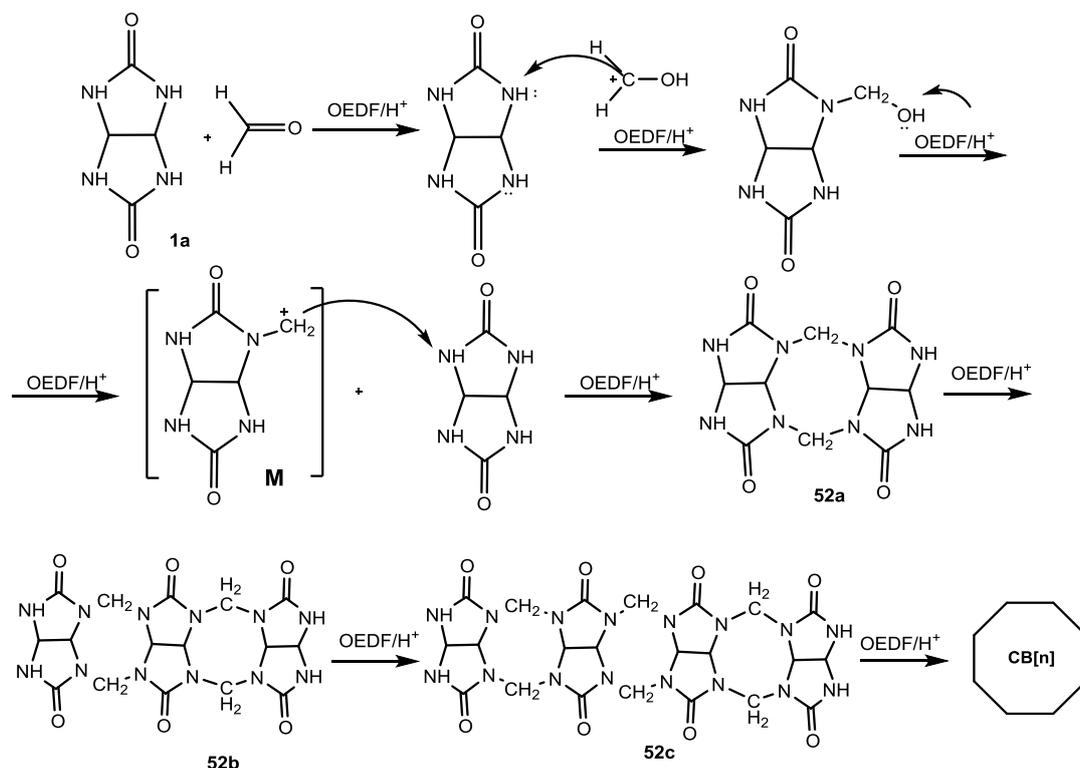


Схема 2.25

При охлаждении промывного раствора выпадали осадки промежуточных олигомеров **52a-c**, а гликольурил **1a** по результатам ЯМР реакционной смеси, прореагировал полностью. В спектре ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) олигомеров **52a-c**, присутствуют мультиплеты основных сигналов структуры: химические сдвиги NH-групп находятся в интервале δ 7.68–7.99 м.д., сигналы протонов метиновой группы CH-CH резонируют в интервале

δ 5.26–5.60 м.д., а химические сдвиги протонов метиленовых N-CH₂-N групп проявляются в спектре при δ 4.24–4.90 м.д. В спектре ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) олигомеров **52a-c** присутствуют сигналы, соответствующие N-CH₂-N (51.5 м.д.), CH-CH (70.3 м.д.) и C=O (156.3 м.д.) углеродам. В ИК спектре **52a-c** имеются характеристические полосы поглощения, свидетельствующие о линейности структуры полученных веществ: 3232 см⁻¹ соответствующие NH-группам и 1673 см⁻¹ амидным C=O-группам.

Установление факта образования ациклических структур **52a-c** свидетельствует о том что, ОЭДФ служит триггером для формирования линейной площадки для термодинамически выгодной дальнейшей циклизации до кукурбит[*n*]урилов **CB[n]** в водной среде. Как правило, из-за благоприятной деформации и обилия водородной связи гексамер кукурбит[6]урила **CB[6]** (Рисунок 2.9) является наиболее частым продуктом реакции [154].

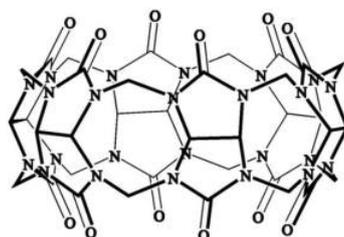


Рис. 2.9. Структура кукурбит[6]урила

Сложность в выделении из водной среды заключается в том, что полученный кукурбит[6]урил **CB[6]** и незациклизованные олигомеры **52a-c** большой молекулярной массы не растворимы в воде. Так, ИК спектр выделенного осадка содержит характеристические полосы поглощения C=O-групп незациклизованных олигомеров **52a-c** (1675 см⁻¹) и C=O-групп кукурбит[6]урила **CB[6]** (1712 см⁻¹). Полоса поглощения C=O-групп кукурбит[6]урила **CB[6]** смещается в коротковолновую область из-за резонанса отрицательного заряда карбамидной группы полости кукурбит[6]урила **CB[6]**.

Выделение и очистку кукурбит[6]урила **CB[6]** проводили в соответствии с методикой [154]. Выделенный осадок растворяли в кипящей 37% кислоте HCl и оставляли на холоде. По истечении недельного срока были получены бесцветные гексагональные кристаллы гидрата кукурбит[6]урила **CB[6]**, структура которого доказана методами ИК-, ЯМР спектроскопии (Рисунок 2.10).

Учитывая ограниченную растворимость кукурбит[6]урила **CB[6]** ЯМР спектры были сняты в растворе трифторметансульфоновой кислоты (Рисунок 2.10).

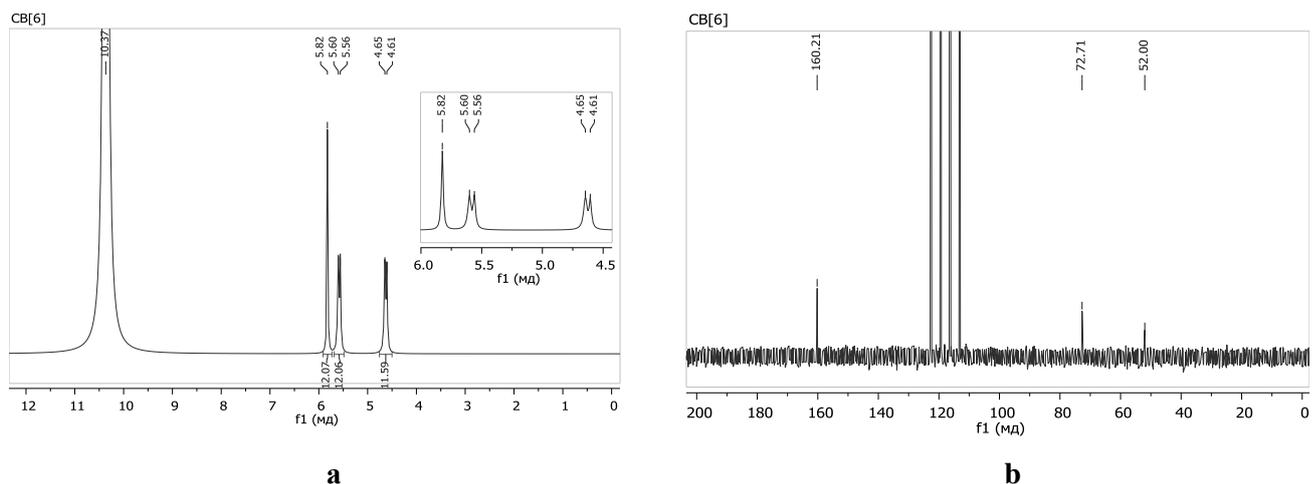


Рис. 2.10. Спектры ЯМР ^1H (а) и ^{13}C (б) кукурбит[6]урилла **CB[6]** в $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$

Зарегистрированные спектры ЯМР вещества **CB[6]** (Рисунок 2.10), в целом, идентичны ранее записаным в растворителе DCI [154, 157].

Нами дополнительно проведен анализ фазового состава выделенных кристаллов гидрата кукурбит[6]урилла **CB[6]** методом порошковой рентгеновской дифракцией (РФА) (Приложение D. Рисунок D.1). В результате анализа РФА установлено, что тип кристаллической решетки и фазовый состав кристаллов гидрата кукурбит[6]урилла **CB[6]**, полученного в присутствии ОЭДФ аналогичен кристаллам гидрата кукурбит[6]урилла **CB[6]**, которые синтезируются в присутствии HCl кислоты в качестве катализатора [154].

При дополнительной обработке вещества **CB[6]** горячим ацетоном получали клатрат кукурбит[6]урилла с ацетоном **CB[6]A** [154]. Вещество **CB[6]A** не растворяется при кипячении в концентрированных кислотах HCl, H_2SO_4 и слабо растворимо в $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$ кислоте. Структуру **CB[6]A** доказывали методами ИК-, ЯМР спектроскопии (Рисунок 2.11).

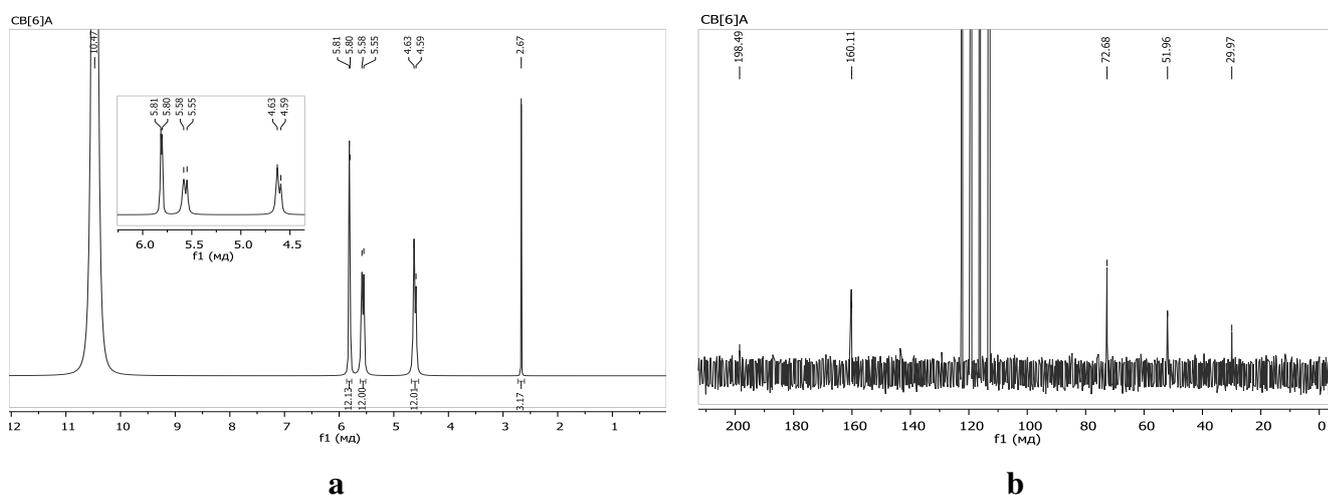


Рис. 2.11. Спектры ЯМР ^1H (а) и ^{13}C (б) клатрата кукурбит[6]урилла с ацетоном **CB[6]A** в $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$

В ЯМР спектрах (Рисунок 2.11) клатрата кукурбит[6]урилы с ацетоном **СВ[6]А** помимо основных химических сдвигов кукурбит[6]урилы **СВ[6]** присутствуют химические сдвиги ацетона. В химии кукурбит[*n*]урилов взаимодействия «гость-хозяин» подробно изучены [153], и ионно-дипольные и диполь-дипольные взаимодействия рассматриваются как основные движущие силы для связывания различных гостей (ацетон) с помощью **СВ[6]**. Данные взаимодействия хорошо отображаются в спектрах ЯМР, где пик С=О группы ацетона в спектре ^{13}C ЯМР экранирован в среднем на 8 м.д., а химический сдвиг СН₃-группы ацетона в спектре ^1H дезэкранирован в среднем на 0.3 м.д., относительно химических сдвигов свободной молекулы.

Таким образом, ОЭДФ впервые была использована в синтезе кукурбит[6]урилы как катализатор «зеленой химии» в водной среде, где показано, что она способна не только формировать линейные структуры, но и циклизовать их в кукурбит[*n*]урилы, где наиболее вероятный и стабильный гексамер кукурбитурилы (*n*=6) был получен с выходом 20% и охарактеризован методами ИК-, ЯМР спектроскопии.

Преимущества использования ОЭДФ заключаются в «мягкости» условий синтеза и в скорости формирования кристаллической структуры гидрата кукурбит[6]урилы **СВ[6]**, однако на стадии очистки приходится прибегать к минеральным кислотам, для отделения продуктов линейного строения схожей растворимостью в воде.

3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на приборе Bruker Avance III HD с рабочей частотой 400 МГц в растворах DMSO- d_6 , D_2O , CDCl_3 , CCl_4 , DCOND_2 , CD_3COD , $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$, $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}/\text{D}_2\text{O}$ с концентрацией: 0,0001 моль вещества в 0,5 мл растворителя. В качестве внутренних стандартов для ^1H и ^{13}C спектров ЯМР использовался тетраметилсилан, для ^{31}P спектров ЯМР – фосфорная кислота 80% (мас.). Реакционный процесс синтеза **1a**, **17b** и его динамика с участием веществ **2a**, **3a**, **b**, **4a**, **b**, **37a** и ОЭДФ регистрировался в D_2O (4.70 м.д.) в течение 3 часов при температурах 20–80 °С и концентрацией веществ: 0.1 ммоль в 0.5 мл растворителя. Модельный эксперимент для веществ **3b**, **4b**, **17b** записывали в растворах D_2O (δ 4.70 м.д.) с концентрацией 0.625 ммоль/10 мл растворителя. Количество сканов для ^1H и ^{13}C – 64 и 1000 соответственно, погрешность измерения ЯМР спектров $\pm 0,5\%$. Подкисляющий компонент (до pH = 2) дейтерированная уксусная кислота ($\text{AcOH}-d_4$).

ИК спектры регистрировали на ИК спектрометре Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific. Исследования образцов проводились методом нарушенного полного внутреннего отражения в области спектра от 400 до 4000 cm^{-1} .

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе Büchi M560 (Büchi, Швейцария) для визуального определения точек плавления и кипения.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) использовали для контроля хода реакции на пластинах Silufol UV–254 в различных подвижных системах (этанол-бензол, 20:80; бензол-хлористый метилен-метанол, 5:5:1), визуализация в парах йода и УФ свете (254 нм).

ВЭЖХ-анализ веществ **9a-e** проводили на хроматографе с использованием колонки Luna C 18 (2) 5 μ , 100 \times 4,6 мм 5 мкм (Phenomenex, США) с предколонкой; температура колонки: + 40 °С. Скорость потока: 2 мл/мин.; время хроматографирования: [1,5 \times tR] пика тетраацетилгликольурилы **9a** (7 мин.); подвижные фазы: А – вода, Б – ацетонитрил; линейный градиент: 0 мин. – 5 % Б, 6 мин. – 50 % Б, 7 мин. – 75 % Б. Инжекция: 2 мкл. (Образец сравнения тетраацетилгликольурил **9a** 98,0 %, Acros Organics).

ВЭЖХ-анализ веществ **17a**, **46a-e**, **49a**, **50a**, **51a** проводили на хроматографе с использованием колонки PerfectSil Target ODS-3 HD 5 мкм, 250 мм \times 4.6 мм (MZ-Analysentechnik, Germany), при температуре термостата колонки + 40°C и скорости потока 1.5 мл/мин. Время хроматографирования: 10 мин. Подвижная фаза: вода. Объем инъекции: 10 мкл. Растворы готовили путём навески 100 мг в 10 мл воды.

Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе CHNS-O Euro EA3000 (EuroVector, S.p.A.). Количественное содержание фосфора в полученных соединениях

определяли на атомно-эмиссионном спектрометре микроволновой плазмы Agilent 4100 MP-AES (Agilent Technologies, США).

Газовая хромато-масс-спектрометрия. Идентификацию веществ **20e, f** проводили на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS QP2020 (Shimadzu). Испытуемый раствор: ввод 1,5 мг образца в 1,5 мл смеси вода-ацетонитрил (2:1). Колонка капиллярная 5% фенил-, 95% диметилполисилоксан (HP-5MS) 30,0 м × 0,25 мм, толщина пленки стационарной фазы 0,25 мкм. Температурный режим: 150,0°C – 1 мин; нагрев 10,0°C/мин до 290°C; 290°C – 17 мин. Время хроматографирования 17,0 мин. Температура испарителя 290,0°C. Газ-носитель гелий, скорость потока 1,44 мл/мин, деление потока 1:5. Объем вводимой пробы 0,5–1,0 мкл. Масс-спектрометрический детектор, электронная ионизация при атмосферном давлении (APCI). Режим регистрации положительных ионов. Состав подвижной фазы: вода-ацетонитрил (1:1). Температура источника ионизации 200°C. Температура детектора 300°C. Напряжение на детекторе 0,2 кВ. Сканирующий режим в диапазоне m/z 68 – 328. Время детектирования: 1,6 – 17,0 мин.

Порошковую дифракцию рентгеновских лучей записывали на дифрактометре Shimadzu XRD 7000 с использованием излучения Cu-K α при $\lambda = 1,54053$ Å. Отражения собирались от 5 до 50 в 2θ с шагом 0,014, скоростью 20 град/мин и временем шага 21.49 с при 17°C.

Реактор параллельного синтеза Atlas Orbit (Syrris, Англия) использовали для проведения параллельных реакций на стадиях проведения исследований и обработок мольных соотношений реагентов.

2,4,6,8-Тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликольурил) 1a. В круглодонную колбу помещают 6,0 г (0,1 моль) мочевины **3a**, 7,3 г (0,05 моль) 40%-ного водного раствора глиоксаля **2a** и 100 мл воды. При перемешивании добавляют 20,6 г (0,1 моль) ОЭДФ. Нагревают до 80 °C и выдерживают реакционную смесь в течение 40 минут. Через 10 минут продукт **1a** начинает выпадать в осадок. По истечении 40–50 минут реакционную смесь остужают, осадок отфильтровывают и промывают водой. Вещество **1a** порошок белого цвета, выход 7,1 г (99–100%), т. разл. более 360 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3201 (NH), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMSO- d_6): 7.17 (с. 4H, NH), 5.24 (с. 2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO- d_6): 161.7 (C=O), 65.0 (CH).

Синтез веществ **1b, d, g, 3g** проводят аналогичным образом с использованием соответствующих реагентов в течение 60 минут.

1,5-Диметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 1b. Порошок светло-бежевого цвета, выход 8,1 г (95%). Т. разл. более 360 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3226 (NH), 2933

(CH₃), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, DMSO-d₆): 7.11 (с. 4H, NH), 1.33 (с. 6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., DMSO-d₆): δ 159.9 (C=O), 75.8 (CH), 27.7 (CH₃).

1,5-Дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 1d. Порошок светло-бежевого цвета, выход 3,8 г (26%). Т. разл. более 350°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3232 (NH), 3064 (CH), 1818-2000 (Ph), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, DMSO-d₆): 8.01 (с. 4H, NH), 7.33 (м. 10H, Ph). Спектр ¹³C ЯМР (δ, м. д., DMSO-d₆): 160.8 (C=O), 138.4, 127.9, 127.5, 127.2 (Ph), 81.9 (CH).

1-Метил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 1g. Порошок светло-бежевого цвета, выход 7.5 г (96%). Т. разл. более 280°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3225 (NH), 2937 (CH₃), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, D₂O): 4.43 (с. 1H, CH), 1.45 (с. 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., D₂O): 158.10 (C=O), 69.92 (CH), 66.50 (CH), 24.43 (CH₃).

2,6-Дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 3g. Порошок светло-бежевого цвета, выход 12,9 г (44%). Т. разл. более 370°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3348 (NH), 3064 (CH), 1820-2000 (Ph), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, DMSO-d₆): 8.51 (с. 2H, NH), 7.56 (д. J = 8.0, 4H, Ph), 7.36 (м. 4H, Ph), 7.10 (м. 2H, Ph), 6.05 (с. 2H, CH). Спектр ¹³C ЯМР (δ, м. д., DMSO-d₆): 157.3 (C=O), 138.4, 129.2, 123.6, 119.6 (Ph), 65.7 (CH).

В связи с высокой растворимостью соединений **3f**, **14b** **17b** в воде реакционную массу по окончании реакции осушают на 2/3 части при помощи вакуума, обрабатывают 20% раствором NaOH до pH = 9–10 и продукт выделяют из неочищенного остатка путем нескольких экстракций CH₂Cl₂. Контроль реакции вели методом ТСХ.

2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 17b. К водному раствору 8.8 г (0,1 моль) 1,3-диметилмочевины **3b** и 7.3 г 40%-ного водного раствора глиоксаля **2a** (0,05 моль) прибавляют при перемешивании 20.6 г (0,1 моль) ОЭДФ. Нагревают до 80 °C и выдерживают реакционную смесь в течение двух часов. Контроль реакции ведут методом ТСХ. По завершению реакции растворитель отгоняют, оставшуюся реакционную массу обрабатывают 20% раствором NaOH до pH = 9 и экстрагируют продукт **17b** хлористым метиленом. Выход **17b** 6.1 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 228°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2930 (CH₃), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, DMSO-d₆): 5.02 (с. 2H, CH), 2.78 (с. 12H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., Гц, DMSO-d₆): 159.1 (C=O), 72.0 (CH), 30.5 (CH₃). Найдено, %: C 48.44; H 7.15; N 28.25; O 16.16. C₈H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 48.47; H 7.12; N 28.26; O 16.14. m/z: 199.11 [M + H]⁺.

2,6-Диметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 3f и 2, 8-диметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 14b. Вещества **3f** и **14b** светло-бежевого цвета.

Выход **3f** 5,1 г (60%), т.пл. 270 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, D_2O): 5.19 (с. 2H, CH), 2.55 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 161.6 (C=O), 68.6 (CH), 26.8 (CH_3). m/z : 171.08 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Выход **14b** 2,6 г (30%). Т.пл. 301 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, D_2O): 5.28 (д. $J = 8.4$, 1H, CH), 5.16 (д. $J = 8.4$, 1H, CH), 2.72. (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 160.9 (C=O), 76.6 (CH), 62.5 (CH), 28.6 (CH_3). m/z : 171.08 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4,5-Дигидроксимидазолидин-2-он 4a. В круглодонную колбу, снабженную термометром и магнитной мешалкой, помещают 3 г (0,05 моль) мочевины **3a** и 40% водный раствор глиоксаля **2a** с количеством 0,05 моль, далее при перемешивании добавляют по каплям концентрированную кислоту HCl до достижения pH = 4-5. Реакционную массу перемешивают при температуре 50 °С в течение 7 часов, далее, охлаждают до 0 °С и оставляют на 2 суток при данной температуре. Осадок **4a** отфильтровывают, кристаллизуют из воды. Фильтраты объединяют, упаривают до 1/3 объема, выдерживают 2 суток при температуре 0 °С, осадок **4a** отфильтровывают, кристаллизуют из воды. Осадки объединяют. Выход **4a** 3.1 г (53%), кристаллы белого цвета, т. пл. 143 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3283 (OH), 3110 (NH), 1673 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMSO-d_6): 6.98 (с. 2H, NH) 5.76 (д. 2H, OH), 4.48 (д. 2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 160.8 (C=O), 84.3 (CH).

1,3-Диметил-4,5-дигидроксимидазолидин-2-он 4b. В круглодонную колбу, снабженную термометром и магнитной мешалкой, помещают 4.4 г (0,05 моль) 1,3-диметилмочевины **3b** и 40% водный раствор глиоксаля **2a** с количеством 0,05 моль, в который добавляют по каплям концентрированную кислоту HCl до достижения pH = 4-5. Реакционную массу перемешивают при температуре 50 °С в течение 7 часов, далее упаривают досуха, кристаллизуют осадок **4b** из диоксана. Вещество **4b** рацемат. Выход **4b** 5.1 г (70%), кристаллы белого-, светло-бежевого цвета, т. пл. 131 °С (*cis*), 145 °С (*trans*). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 (OH), 2947 (CH_3), 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMSO-d_6): 2.65 (с. 6H, CH_3), 4.50 (с. 2H, CH), 6.24 (с. 2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 27.2 (CH_3), 86.1 (CH), 158.3 (C=O). Найдено, %: C 41.14; H 6.88; N 19.13; O 32.85. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 41.09; H 6.90; N 19.17; O 32.84.

Соли мочевины с ОЭДФ в соотношениях 1:1, 1:2. В одногорлую колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 20.6 г (0.1 моль) ОЭДФ, 50 мл воды и нагревают при перемешивании до 90 °С. Далее, вследствие эндотермичности процесса, порционно добавляют 12.0 г (0.2 моль) мочевины **3a**. По окончании добавления мочевины **3a** выдерживают реакционную смесь при 90 °С в течение 2 ч. По завершении процесса на роторном испарителе отгоняют 25 мл воды и смесь охлаждают. Образовавшийся белый осадок фильтруют, промывают 30 мл ацетона и сушат. Выход продукта **43b** 28.6 г (89%), т. пл. 160 °С. ИК спектр,

см⁻¹: 2020-3030 (NH₃⁺), 3345, 3420 (NH₂), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, D₂O): 1.31 (тд. *J* = 16.0, 2.3, 3H, CH₃), 6.83 (дт. *J* = 52.2, *J* = 10.1, 8H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., Гц, D₂O): 19.1 (CH₃), 71.6, 70.1, 68.6 (C), 162.5 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (δ, м. д., Гц, D₂O): 19.04 (с) (P_{оэдф}), 11.52 (дд, *J* = 25.7; 11.4) (P_{соль}). Найдено, %: P 19.00. Вычислено, %: P 19.75.

Синтез продукта **43a** при соотношениях веществ 1:1 ОЭДФ и мочевины **3a** соответственно, проводят аналогично. Выход **43a** 82 %, т. пл. 172 °С. ИК спектр, см⁻¹ : 2020-3030 (NH₃⁺), 3345, 3420 (NH₂), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, D₂O): 1.34 (тт. *J* = 16.0, 2.3, 6H, CH₃), 6.84 (дт. *J* = 52.0. 9.1, 4H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., D₂O): 19.1 (CH₃), 71.6, 70.1, 68.6 (C), 162.5 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (δ, м. д., Гц, D₂O): 18.34 (C) (P_{оэдф}), 3.95 (д. *J* = 142.7), 4.48 (д. *J* = 104.6) (P_{соль}). Найдено, %: P 26.24. Вычислено, %: P 25.50.

Синтез гидантоинов с использованием ОЭДФ.

Имидазолин-2,4-дион (гидантоин) 37a. раствору 3,0 г (0,05 моль) мочевины **3a** и 7,3 г 40%-ного водного раствора глиоксаля **2a** (0,05 моль) при перемешивании добавляют 10,3 г (0,05 моль) ОЭДФ. Нагревают до 90 °С и выдерживают реакционную смесь в течение двух часов. По завершению реакции растворитель отгоняют, оставшуюся реакционную массу обрабатывают 20 % раствором NaOH до pH = 8. Реакционную массу убирают в холод на сутки и далее собирают выпавший осадок. Продукт **37a** бесцветные кристаллы, выход **37a** 2,5 г (50%), т. пл. 221 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200, 3121 (NH), 1770, 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, ДМСО-d₆): 10.66 (с. 1H, NH), 7.70 (с. 1H, NH), 3.83 (с. 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., Гц, ДМСО-d₆): 174.5 (C=O), 158.9 (C=O), 47.7 (CH₂).

5-Метилимидазолин-2,4-дион 37d. Синтез вещества **37d** проводят аналогично **37a**, где получены бесцветные кристаллы, выход **37d** 3.4 г (60%), т.пл. 147° С. Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., Гц, D₂O): 4.09 (к. *J* = 7.1, 1H, CH), 1.21 (д. *J* = 7.1, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., D₂O): 176.7 (C=O), 157.6 (C=O), 53.3 (CH), 15.8 (CH₃).

1,3-Диметилимидазолин-2,4-дион 37e. К водному раствору 4,4 г (0,05 моль) 1,3-диметилмочевины **3b** и 7,3 г 40%-ного водного раствора глиоксаля **2a** (0,05 моль) при перемешивании добавляют 10,3 г (0,05 моль) ОЭДФ. Нагревают до 90 °С и выдерживают реакционную смесь в течение двух часов. Контроль реакции ведут методом ТСХ. По завершению реакции растворитель отгоняют, оставшуюся реакционную массу обрабатывают 20 % раствором NaOH до pH = 9 и экстрагируют продукт этиловым эфиром уксусной кислоты. Продукт **37e** светло-желтые гигроскопичные кристаллы, выход **3b** 2,6 г (40%), т. пл. 40 °С. Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., ДМСО-d₆): 3.84 (с. 2H, CH₂), 2.75 (с. 3H, CH₃), 2.74 (с. 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 173.7 (C=O), 158.5 (C=O), 51.6 (CH₂), 29.0 (CH₃), 24.6 (CH₃).

Синтез и выделение веществ **37b, c, f, g** проводили аналогично **37e**.

1-Метилимидазолин-2,4-дион 37b и 3-метилимидазолин-2,4-дион 37c. Вещества **37b** и **37c** бесцветные кристаллы.

Выход **37b** 3,1 г (55%), т.пл. 159° С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMCO-d_6): 3.87 (с. 2H, CH_2), 2.71 (с. 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 175.4 (C=O), 160.9 (C=O), 46.6 (CH_2), 28.6 (CH_3).

Выход **37c** 1,4 г (25%), т.пл. 185° С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, D_2O): 3.84 (с. 2H, CH_2), 2.74 (с. 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 174.9 (C=O), 160.1 (C=O), 48.9 (CH_2), 29.1 (CH_3).

1, 5-Диметилимидазолин-2,4-дион 37f и 3, 5-диметилимидазолин-2,4-дион 37g. Вещества **37f** и **37g** бесцветные кристаллы.

Выход **37f** 3,3 г (50%), т.пл. 134°С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, D_2O): 3.97 (к. $J = 7.1$, 1H, CH), 1.19 (д. $J = 7.1$, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 178.4 (C=O), 160.8 (C=O), 58.7 (CH_2), 26.6 (CH_3), 13.5 (CH_3).

Выход **37g** 1,3 г 20%, т.пл. 113 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, D_2O): 4.05 (к. $J = 7.1$, 1H, CH), 1.23 (д. $J = 7.1$, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 178.5 (C=O), 160.8 (C=O), 53.3 (CH), 26.7 (CH_3), 15.8 (CH_3).

2,4,6,8-Тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 9a.

Метод А: В колбу реактора, снабженную холодильником и магнитной мешалкой, загружают 0,284 г (2 ммоль) гликольурила **1a**, 0,656 г (8 ммоль) фосфористой кислоты и 15 мл уксусного ангидрида и кипятят реакционную массу 30 минут. По истечении времени реакции отгоняют избыток уксусного ангидрида, который можно использовать в других аналогичных процессах, полученный осадок промывают 50 мл горячей воды, перекристаллизовывают из 50 мл CH_2Cl_2 , не растворившуюся часть отбрасывают на фильтре, и получают 0,59 г (95 %) тетраацетилгликольурила **9a**.

Метод В: В колбу реактора, снабженную холодильником и магнитной мешалкой, загружают 0,284 г (2 ммоль) гликольурила **1a**, 0,5 мл (8 ммоль) 85 %-ной фосфорной кислоты и 15 мл уксусного ангидрида и кипятят реакционную массу 30 минут. По истечении времени реакции отгоняют избыток уксусного ангидрида, который можно использовать в других аналогичных процессах, полученный осадок промывают 50 мл горячей воды, перекристаллизовывают из 50 мл CH_2Cl_2 , не растворившуюся часть отбрасывают на фильтре, и получают 0,61 г (98 %) тетраацетилгликольурила **9a**.

Метод С: В колбу реактора, снабженную холодильником и магнитной мешалкой, загружают 0,284 г (2 ммоль) гликольурила **1a**, 0,41 г (2 ммоль) ОЭДФ, 15 мл уксусного ангидрида и кипятят реакционную массу 30 минут. По истечении времени реакции отгоняют избыток уксусного ангидрида, полученный осадок промывают 50 мл горячей воды,

перекристаллизовывают из 50 мл CH_2Cl_2 , не растворившуюся часть отбрасывают на фильтре, и получают 0,39 г (62 %) тетраацетилгликольурила **9а**.

Сравнение синтезированных тетраацетилгликольурил **9а** методами **A**, **B**, **C** с эталонным образцом (Acros Organics) показало полную их идентичность. Т. пл. 244 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2998 (CH_3), 1780 (COCH_3), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMCO-d_6): 6.33 (с. 2H, CH), 2.34 (с. 12H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 169.5 (COCH_3), 151.6 (C=O), 62.7 (CH), 25.2 (CH_3).

2,6-Диацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 9с. В процессе синтеза тетраацетилгликольурила **9а** в присутствии ОЭДФ, диацетилгликольурил **9с** представляет собой осадок, который не растворяется ни в воде, ни в CH_2Cl_2 . Выход **9с** 0.05 г 10%, т. разл. более 300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3343 (NH), 1784 (COCH_3), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMCO-d_6): 8.89 (с. 2H, NH), 5.66 (с. 2H, CH), 2.37 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 169.5 (COCH_3), 154.4 (C=O), 62.4 (CH), 25.2 (CH_3). *M* 226.19.

2-Ацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 9f. При кипячении 0,5 г диацетилгликольурила **9с** с ОЭДФ в соотношении 1:1 было выделено 0,3 г моноацетилгликольурила **9f**. Выход **9f** 0,3 г (75%), т. пл. 280 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344, 3320 (NH), 1784 (COCH_3), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMCO-d_6): 8.55 (с. 1H, CH), 7.57 (с. 1H, NH), 7.49 (с. 1H, NH), 5.69 (д. $J = 8$, 1H, CH), 5.23 (д. $J = 8$, 1H, CH), 2.34 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 170.2 (COCH_3), 161.1 (C=O), 154.7 (C=O), 66.3 (CH), 61.0 (CH), 23.7 (CH_3).

1-Ацетилимидазолин-2,4-дион 44. В процессе синтеза тетраацетилгликольурила **9а** в присутствии ОЭДФ, 1-ацетилгидантоин **44** присутствовал в виде примеси тетраацетилгликольурила **9а**, в количестве 0,04 г (14%), т. пл. 144°. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240 (NH), 1825 (C=O), 1750 (C=O), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMCO-d_6): 11.49 (с. 1H, NH), 4.15 (с. 2H, CH_2), 2.40 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 170.2 (C=O), 168.0 (COCH_3), 154.8 (C=O), 49.3 (CH_2), 24.5 (CH_3).

2-Нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20а и **2,6-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20b**. В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещают 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляют 2,0 г (0,014 моль) гликольурила **1а**, смесь охлаждают до -5°C , затем частями вносят 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут, далее нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 50 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, и перекристаллизовывают из диметилформамида. Полученный порошок светло-желтого цвета

представляет собой смесь N-мононитрозогликольурилы **20a** и N-динитрозогликольурилы **20b** и в соотношении 1:1.

Выход **20a** 0,5 г (43%), т. разл. 198–200⁰С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3245 (NH), 2994 (CH), 1703 (C=O), 1676 (C=O), 1337–1452 (N=O), 1084–1144 (N-N). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, ДМСО-d₆): 9.39 (с. 1H, NH), 7.96 (с. 1H, NH), 7.74 (с. 1H, NH), 5.65 (д. J = 6.2, 1H, CH), 5.34 (д. J = 8.0, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., ДМСО-d₆): 161.7 (C=O), 152.3 (C=O), 63.5 (CH), 62.1 (CH).

Выход **20b** 0,7 г (50%), т. разл. 198–200⁰С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3351 (NH), 2927 (CH), 1745 (C=O), 1579 (C-C), 1337–1494 (N=O), 1084–1144 (N-N). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, ДМСО-d₆): 9.95 (с. 4H, NH), 5.65 (с. 2H, CHCH). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., ДМСО-d₆): 152.0 (C=O), 60.2 (CH).

2,6-Диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20e и **2,6-диметил-4,8-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20h**. В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещают 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляют 2,4 г (0,014 моль) 2,6-диметилгликольурилы **3f**, смесь охлаждают до –5⁰С, затем частями вносят 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут, далее нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 50 мин. Реакционную массу оставляют на сутки, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодной водой. Полученный порошок светло-желтого цвета представляет собой смесь N-моно- **20e** и N-динитрозодиметилгликольурил **20h** в соотношении 2 : 1.

Выход **20e** 1,1 г (60%), т. разл. 191–193⁰С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3354 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH₃), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1344–1428 (N=O), 1037–1111 (N-N). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, ДМСО-d₆): 8.10 (д. J = 2.2, 1H, NH), 5.75 (д. J = 7.8, 1H, CH), 5.20 (дд. J = 7.9, 2.2, 1H, CH), 2.90 (с. 3H, CH₃), 2.67 (с. 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., ДМСО-d₆): 159.28 (C=O), 151.5 (C=O), 66.6 (CH), 63.8 (CH), 30.4 (CH₃), 28.2 (CH₃). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 200.1 (3.6) [M + H]⁺, 171.7 (4.8), 170.9 (100), 144.1 (2.4), 141.5 (3.0), 127.8 (59.7), 125.9 (6.0), 124.0 (2.4), 117.1 (9.1), 114.2 (28.6), 112.4 (6.0).

Выход **20h** 0,33 г (31%), т. разл. 191–193⁰С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2992 (CH), 2925 (CH₃), 1713 (C=O), 1450 (N=O), 1037–1111 (N-N). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, ДМСО-d₆): 5.65 (с. 2H, CH), 2.89 (с. 6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., ДМСО-d₆): 152.1 (C=O), 65.4 (CH), 30.9 (CH₃). Найдено, %: С 32.01; Н 3.59; N 36.23; О 28.17. Вычислено, %: С 31.58; Н 3.53; N 36.83; О 28.05. С₆Н₈Н₆О₄.

2,8-Диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20f. В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещают 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляют 2,4 г

(0,014 моль) 2,8-диметилгликольурилы **14b**, смесь охлаждают до -5°C , затем частями вносят 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут, далее нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 50 мин. Реакционную массу оставляют на сутки, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодной водой. Получен порошок светло-желтого цвета. Выход **20f** 0,8 г (69%), т. разл. 195°C . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3243 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH_3), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1329–1450 (N=O), 1037–1111 (N-N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMCO-d_6): 8.16 (с. 1H, NH), 6.05 (д, $J = 7.5$, 1H, CH), 5.25 (д, $J = 4.4$, 1H, CH), 3.12 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 159.4 (C=O), 152.3 (C=O), 71.1 (CH), 57.4 (CH), 30.9 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200.1 (3.6) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 171.7 (4.8), 170.9 (100), 144.1 (2.4), 141.5 (3.0), 127.8 (59.7), 125.9 (6.0), 124.0 (2.4), 117.1 (9.1), 114.2 (28.6), 112.4 (6.0).

1,5-Диметил-2-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20c и **1,5-диметил-2,6-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20g**. В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещают 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляют 2,4 г (0,014 моль) 1,5-диметилгликольурилы **1d**, смесь нагревают до полного растворения, затем охлаждают до -5°C и частями вносят 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут, далее нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 50 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, и перекристаллизовывают из диметилформамида. Полученный порошок светло-желтого цвета, представляет собой смесь N-мононитрозо- **20c** и N-динитрозодиметилгликольурилы **20g** в соотношении 7 : 3.

Выход **20c** 1,2 г (63%), т. разл. 250°C . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3226 (NH), 2933 (CH_3), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1425 (N=O), 1079–1142 (N-N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMCO-d_6): 9.47 (с. 1H, NH), 8.14 (с. 1H, NH), 7.80 (с. 1H, NH), 1.53 (с. 3H, CH_3), 1.42 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 158.2 (C=O), 151.5 (C=O), 78.1 CH, 74.0 (CH), 17.9 (CH_3), 17.1 (CH_3).

Выход **20g** 0,4 г (36%), т. разл. 250°C . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2933 (CH_3), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1451 (N=O), 1079–1142 (N-N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, DMCO-d_6): 10.20 (с. 2H, NH), 1.61 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 150.5 (C=O), 75.4 (CH), 21.8 (CH_3).

1,5-Дифенил-2-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 20d. В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещают 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ, 6 мл этанола и 50 мл воды. После полного растворения добавляют 4,1 г (0,014 моль) 1,5-дифенилгликольурилы **1b** смесь нагревают до образования стойкой суспензии, затем охлаждают до -5°C и частями вносят 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут, далее нагревают до комнатной

температуры и перемешивают в течение 50 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Получен порошок светло-зеленого цвета. Выход **20d** 0,45 г (10%). т. разл. 287-290°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3232 (NH), 3064, 2923 (CH), 1818–2000 (Ph), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1226–1446 (N=O), 1209 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 10.15 (с. 1H, NH), 8.73 (с. 1H, NH), 8.56 (с. 1H, NH), 7.20–6.92 (м. 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 159.8 (C=O), 157.3 (C=O), 136.3, 135.9, 128.5, 128.2, 127.97, 127.6, 127.0 (Ph), 83.5 (C-Ph), 80.1 (C-Ph). Найдено, %: C 59.61; H 4.10; N 21.40; O 14.89. Вычислено, %: C 59.44; H 4.05; N 21.66; O 14.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$.

2,4,6,8-Тетракис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 17a.

К суспензии 14,2 г (0,1 моль) гликольурилы **1a** и 40 г 40 %-ного раствора формальдегида добавляют 20 %-ный гидроксида натрия до установления показателя pH 9–10, затем реакционную смесь выдерживают при температуре 50°C и перемешивании в течение 2 часов. Раствор упаривают до 1/3 части, из раствора выделяют ТГГУ **17a** осаждением в метаноле. Выход **17a** 50%, т. пл. 137 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337 (OH), 1718 (C=O), 1470 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 5.97 (с. 4H, OH), 5.51 (с. 2H, CHCH), 4.70 (д. $J = 11.2$, 2H, CH_2) 4.80 (д. $J = 11.2$, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 157.5 (C=O), 87.0 (CH), 65.1 (CH_2). Спектр ^1H - ^{15}N HMBS (δ , м.д. ДМСО- d_6): 112.57 (N- CH_2OH).

2,4,6-Трис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0] октан-3,7-дион 46. Вещество **46** – продукт дегидрооксиметилирования ТГГУ **17a**. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 7.70 (с. 1H, NH), 5.62 (д. $J = 8.5$, 1H, CHCH), 5.51 (д. $J = 8.5$, 1H, CHCH), 4.85 (д. $J = 10.8$, 1H, CH_2OH), 4.38 (д. $J = 10.8$, 1H, CH_2OH), 4.78 (д. $J = 10.9$, 1H, CH_2OH), 4.71 (д. $J = 10.9$, 1H, CH_2OH), 4.61 (д. $J = 11.0$, 1H, CH_2OH), 4.49 (д. $J = 11.0$, 1H, CH_2OH). Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): 160.8 (C=O), 158.3 (C=O), 67.7 (CH_2), 66.3 (CH_2), 65.8 (CH), 64.8 (CH), 62.4 (CH_2). Спектр ^1H - ^{15}N HMBS (δ , м.д. ДМСО- d_6): 112.57 (N- CH_2OH), 90.76 (NH).

8,8'-Метиленобис(2,4,6-трис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион 15d. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и холодильником, помещают 13,1 г (0,05 моль) ТГГУ **17a**, 30 мл воды и 10,3 г (0,05 моль) ОЭДФ. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 часа при температуре 50 °C, далее охлаждают, и по каплям добавляют метанол до появления белого осадка. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход **15d** 5,5 г (46%), т. разл. более 320 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3442 (OH), 2828 (CH), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, D_2O): 5.63 (д. $J = 10.5$, 2H, CH), 5.40 (д. $J = 10.5$, 2H, CH), 4.12 (д. $J = 18.6$, 2H, CH), 4.09 (д. $J = 18.6$, 2H, CH_2), 3.19 (с. 2H, N- CH_2 -N). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 158.8 (C=O), 159.3 (C=O), 73.3 (CH), 66.8 (CH), 51.5 (CH_2).

Комплекс на основе тетрагидрооксиметилгликольурилы 17a и дифенилхлорфосфина 47. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную холодильником, капельной воронкой и

магнитной мешалкой помещают 2,62 г (0,01 моль) ТГГУ **17a** и 10 мл диметилсульфоксида. При гомогенизации смеси по каплям добавляют 17,6 г (0,08 моль) дифенилхлорфосфина. Реакция протекает с выделением тепла и газа. Реакционную массу выдерживают в течении 3 часов при комнатной температуре. Выпадает осадок – твердое кристаллическое вещество **47**, плохо растворимое в воде и в органических растворителях. Выпавший осадок **47** промывают водой. Выход **47** 10,83 г (53%), т.пл. 193–195°C. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 5.78 (с. 2H, CH), 4.87 (д. J = 10.3, 4H, CH $_2$), 5.24 (д. J = 11.0, 4H, CH $_2$), 7.43–7.46 (м. 40H, Ph), 7.69–7.74 (м. 40H, Ph), 9.87 (с. 8H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 128.4, 131.5, 134.9–136.3 (Ph), 72.3 (CH), 63.6 (CH $_2$). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м. д., ДМСО- d_6): 24.27 (P).

Синтез аминалей 48a–f (общая методика). В снабженную термостойкой мешалкой круглодонную одногорлую колбу объемом 100 мл помещают 0,73 мл (8 ммоль) амина и 1,05 г (4 ммоль) тетра(гидроксиметил)гликольурилы **17a**. Смесь нагревают до 140–150 °C и перемешивают до полной конверсии исходного амина (контроль ТСХ) и помутнения смеси – выпадения осадка (30 минут). Смесь обрабатывают ацетоном, отфильтровывают остаточные гидроксиметилгликольурилы. В фильтрат по каплям добавляют H $_2$ O и оставляют на ночь, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают H $_2$ O и сушат на воздухе.

N,N'-Дифенилметандиамин 48a. Выход 0,7 г (94%), белые кристаллы, т. пл. 63 °C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3376 (NH), 2884 (CH $_2$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 7.16–7.20 (м. 4H, Ph), 7.06–7.08 (м. 4H, Ph), 6.98–7.02 (м. 2H, 2NH), 6.77–6.80 (м. 2H, Ph), 4.90 (с. 2H, NHCH $_2$ NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 148.7, 129.4, 120.3, 117.3 (Ph), 67.4 (CH $_2$). Найдено, %: C 78.70; H 7.15; N 14.15. Вычислено, %: C 78.75; H 7.12; N 14.13. C $_{13}$ H $_{14}$ N $_2$.

4,4'-(Метандиилдиимино)дифенол 48b. Выход 0,4 г (44%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 230 °C (с разл.). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3194 (NH), 3033–2684 (OH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 8.98 (с. 2H, OH), 6.89–6.92 (м. 4H, Ph), 6.61–6.64 (м. 4H, Ph), 6.53 (с. 2H, 2NH), 4.42 (т. J = 8.0, 2H, NHCH $_2$ NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 152.2 (COH), 139.4 (CNH, Ph), 120.5 (4C, Ph), 116.0 (4C, Ph), 65.8 (CH $_2$). Найдено, %: C 67.31; H 6.30; N 12.38; O 14.01. Вычислено, %: C 67.81; H 6.13; N 12.17; O 13.90. C $_{13}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$.

N,N'-Бис(4-нитрофенил)метандиамин 48c. Выход 2,2 г (95%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 232 °C (с разл.). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3374 (NH), 3083 (CH), 1604, 1530, 1500, (NO $_2$), 1373 (CN). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 8.03 (д. J = 8.0, 4H, Ph), 7.98 (т. J = 5.8, 2H, 2NH), 6.79 (д. J = 8.0, 4H, Ph), 4.70 (т. J = 5.8, 2H, NHCH $_2$ NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 153.7 (CNH, Ph), 137.2 (CNO $_2$), 126.5 (4C, Ph), 112.1 (4C, Ph), 51.4 (CH $_2$). Найдено, %: C 54.13; H 4.21; N 19.39; O 22.27. Вычислено, %: C 54.17; H 4.20; N 19.44; O 22.20. C $_{13}$ H $_{12}$ N $_4$ O $_4$.

Диэтил-4,4'-(метандиилдиимино)добензоат 48d. Выход 2,7 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 190–193 °C. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3224 (NH), 2980 (CH $_3$), 1690 (C=O), 1274 (COC). Спектр

ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 7.71 (д. J = 8.9, 4H, Ph), 7.27 (т. J = 5.8, 2H, 2NH), 6.74 (д. J = 8.9, 4H, Ph), 4.58 (т. J = 5.6, 2H, NHCH_2NH), 4.21 (к. J = 7.1, 4H, CH_2), 1.27 (т. J = 7.1, 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 166.3 (C=O), 152.0 (CNH, Ph), 131.3 (4C, Ph), 117.4 (2C, Ph), 112.0 (4C, Ph), 60.1 (CH_2), 51.7 (CH_2), 14.8 (CH_3). Найдено, %: C 66.54; H 6.59; N 8.16; O 18.71. Вычислено, %: C 66.65; H 6.48; N 8.18; O 18.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$.

N,N'-Ди(хиолин-5-ил)метандиамин 48e. Выход 2,3 г (97%), бежевые кристаллы, т. пл. 175 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (NH), 2926 (CH), 1584 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 8.77 (дд. J = 4.2, J = 1.4, 2H, Ar), 8.64 (д. J = 8.6, 2H, Ar), 7.54 (т. J = 8.0, 2H, Ar), 7.41 (дд. J = 8.5, J = 4.2, 2H, Ar), 7.27 (т. J = 5.2, 2H, 2NH), 7.17 (дд. J = 7.8, J = 4.0, 2H, Ar), 7.08 (д. J = 7.8, 2H, Ar), 4.94 (т. J = 5.2, 2H, NHCH_2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 150.3 (CN), 149.2 (CN), 143.8 (CN), 130.7, 130.6, 119.6, 118.3, 117.1, 104.7 (Ar), 53.4 (CH_2). Найдено, %: C 76.02; H 5.35; N 18.63. Вычислено, %: C 75.98; H 5.37; N 18.65. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4$.

(Диэтиламино)этил-4,4'-(метандиилдиимино)дibenзоат 48f. Выход 3,5 г (90%), белые кристаллы, т. пл. 240 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3208 (NH), 2981 (CH_3), 1684 (C=O), 1281 (COC). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 7.69 (д. J = 8.6, 4H, Ar), 7.30 (т. J = 5.7, 2H, 2NH), 6.74 (д. J = 8.8, 4H, Ar), 4.57 (т. J = 5.7, 2H, NHCH_2NH), 4.19 (к. J = 6.0, 4H, 2OCH_2), 2.70 (т. J = 6.0, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.51 (к. J = 8.0, 8H, NCH_2CH_3), 0.95 (т. J = 8.0, 12H, NCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 166.3 (C=O), 152.0 (CN, Ph), 131.3, 117.3, 113.1 (Ph), 65.1 (OCH_2), 62.7 (NHCH_2NH), 51.2 (CH_2N), 47.5 (CH_2CH_3), 12.5 (CH_3). Найдено, %: C 66.87; H 8.38; N 11.49; O 13.26. Вычислено, %: C 66.91; H 8.32; N 11.56; O 13.20. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$.

1,3,4,6-Тетракис(метоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 49a. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником помещают 50 мл метанола (0,125 моль), 1,5 мл 70% азотной кислоты и 1,5 г (0,006 моль) ТГГУ **17a**. Смесь нагревают до полного обесцвечивания, далее перемешивают при температуре 55 °С в течение 1 часа. После чего реакцию смесь охлаждают до 22 $^{\circ}\text{C}$ и нейтрализуют 20% раствором гидроксида натрия до pH=7–8. Остатки метанола удаляют при пониженном давлении. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола. Выход **49a** 1,54 г (85%), т. пл. 116 $^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2942 (CH_3), 1480 (CH_2), 1716 (C=O), 1210, 1170 (COC). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, ДМСО- d_6): 5.52 (с. 2H, CH), 4.67 (д. J = 10.8, 2H, CH_2), 4.71 (д. J = 11.22, H, CH_2), 3.17 (с. 12H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 158.5 (C=O), 74.8 (CH), 67.2 (N- CH_2), 55.9 (CH_3).

8,8'-Метиленобис(2,4,6-трис(метоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) (димер) 50a и 1-((3,6-бис(метоксиметил)-2,5-диоксо-4-((3,4,6-трис(метоксиметил)-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)-4-((13-метокси)метил)-3,6-бис(метоксиметил)

тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (тример) 51a. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником помещают 100 мл метанола (0,25 моль), 2,47 г ОЭДФ (0,012 моль) и 3,1 г (0,012 моль) ТГГУ **17a**. Смесь нагревают до полного обесцвечивания, далее перемешивают при температуре 55 °С в течение 1 часа. После чего реакционную смесь охлаждают до 22⁰С и нейтрализуют 20% раствором гидроксида натрия до рН=7–8. Остатки метанола удаляют при пониженном давлении. Вещества **50a** и **51a** разделяют дробным осаждением. В первую очередь выпадают тяжелые кристаллы **51a**. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают бензолом и водой. Выход **51a** 0,68 г (36%), т. пл. 362 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2943 (CH₃), 1702 (C=O), 1043, 1171 (COC). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, D₂O): 5.59 (с. 2H, CH), 5.60 (д. J = 8.6, 2H, CH), 5.53 (д. J = 8.6, 2H, CH), 4.82 (д. J = 11.3, 12H, CH₂), 4.76 (д. J = 11.3, 12H, CH₂), 3.66 (с. 4H, N–CH₂–N), 3.32 (с. 6H, CH₃), 3.29 (с. 18H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., D₂O): 159.3 (C=O) 74.4 (CH₂), 68.1 (CH), 65.9 (N–CH₂–N), 55.3 (CH₃).

Выход **50a** 0,55 г (43%), т. пл. 301 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2945 (CH₃), 1701 (C=O), 1044, 1170 (COC). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, D₂O): 5.67 (с. 2H, CH), 4.83 (д. J = 11.3, 6H, CH₂), 4.77 (д. J = 11.3, 6H, CH₂), 3.71 (с. 2H, N–CH₂–N), 3.27 (с. 18H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., D₂O): 159.3 (C=O) 74.4 (CH₂), 68.1 (CH), 55.6 (N–CH₂–N), 55.3 (CH₃).

Олигомеры 1,3,4,6-тетракис(этоксиметил)- 50b, 51b и 1,3,4,6-тетракис(изопропоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло [3,3,0]октан-3,7-диола 50c, 51c.

Вещества **50b,c**, **51b,c** синтезируются аналогично **50a**, **51a**, имеют низкую растворимость, т. пл. более 350 °С. Структуры неидентифицированы.

Получение и очистка гидрата кукурбит[6]урилы (CB[6]). В круглодонную колбу на 200 мл, оборудованную термометром и магнитной мешалкой, загружают 21,4 г (0,15 моль), гликольурилы **1a**, 61,8 г (0,30 моль) ОЭДФ и 200 мл воды. Смесь нагревают до 100 °С и далее медленно при интенсивном перемешивании добавляют 9 г (0,30 моль) параформальдегида. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов при 100 °С, затем перемешивание прекращают и дают остыть до комнатной температуры для формирования и роста кристаллов в течение следующих 24 часов. Полученный осадок отфильтровывают и промывают кипятком, после чего при кипячении растворяют в 37% кислоте HCl. Полученный раствор остужают и оставляют при температуре 0 °С на неделю для кристаллизации. Образовавшиеся на стенках сосуда бесцветные гексагональные кристаллы представляют собой гидрат кукурбит[6]урилы **CB[6]**. Выход **CB[6]** 5 г (20%), т. разл. более 400 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3441 (H₂O), 2927 (CH), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., Гц, F₃CSO₃H/D₂O): 5.82 (с. 12H, CH), 5.58 (д. J = 16.4, 12H), 4.63 (д. J = 16.6, 12H). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., F₃CSO₃H/D₂O): 160.21 (C=O), 72.71 (CH), 52.04 (CH₂).

При дополнительной обработке горячим ацетоном полученного порошка **СВ[6]** можно получить гидрат клатрата кукурбит[6]урилы с ацетоном **СВ[6]А**, который почти не растворим в концентрированных кипящих кислотах HCl , H_2SO_4 и трудно растворим в $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$. Выход **СВ[6]А** 5,3 г (20%), т. разл. более 400°C . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3503 (H_2O), 2998 (CH_3), 2933 (CH), 1730 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., Гц, $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}/\text{D}_2\text{O}$): 5.81 (д. $J = 5.6$, 12H), 5.56 (д. $J = 13.9$ Hz, 12H), 4.61 (д. $J = 14.5$, 12H), 2.67 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}/\text{D}_2\text{O}$): 198.49 ($\text{C}=\text{O}$ ацетон), 160.11 ($\text{C}=\text{O}$), 72.68 (CH), 51.87 (CH_2), 29.97 (CH_3 ацетон).

Выводы

По итогу проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые разработан высокоэффективный и экологичный метод синтеза гликольурилов и гидантоинов конденсацией 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной в присутствии ОЭДФ в качестве «зеленого» катализатора в воде. На основе этого метода разработан рациональный способ получения тетраметилгликольурила, позволяющий синтезировать продукт с удовлетворительным выходом в 62%.

2. В ходе изучения процесса образования гликольурилов с участием ОЭДФ в качестве катализатора идентифицированы промежуточные и побочные продукты методами ЯМР. На основании этого предложены вероятные маршруты реакций образования гликольурилов.

3. Впервые изучено влияние фосфорсодержащих катализаторов: фосфористой и фосфорной кислот, диэтилфосфита и 1-оксиэтилендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) на ход процесса N-ацетилирования гликольурила уксусным ангидридом. В результате анализа продуктов реакции в присутствии ОЭДФ высказано предположение о том, что с одной стороны ОЭДФ выступает как катализатор, а с другой стороны ведет себя как гидрализующий агент. Предложена последовательность химических превращений протекания этих реакций, объясняющая двойную роль ОЭДФ.

4. Впервые показано, что использование ОЭДФ в реакциях N-нитрозирования некоторых гликольурилов обеспечивает существенно лучшие результаты, чем N-нитрозирование в присутствии минеральных кислот.

5. Установлено, что тетрагидроксиметилгликольурил подвергается дегидроксиметилированию, что позволило впервые использовать его в качестве мягкого и селективного метилирующего реагента для синтеза ряда ароматических аминалей.

5. Впервые установлено, что реакция тетрагидроксиметилгликольурила со спиртами под действием ОЭДФ приводит к образованию алкоксилированных димерных и тримерных продуктов – синтетических предшественников макромолекулярных и супрамолекулярных систем.

6. Впервые обнаружено, что реакция гликольурила с параформальдегидом в присутствии ОЭДФ может выступать в качестве конкурентноспособного метода синтеза кукурбит[6]урилла.

Обозначения и сокращения

ОЭДФ	– оксиэтилидендифосфовая кислота
ИК	– инфракрасный спектр
ЯМР	– ядерный магнитный резонанс
ПМР	– протонный магнитный резонанс
Гц	– герц
м.д.	– миллионная доля
δ	– химический сдвиг
с	– синглет
д	– дублет
дд	– дублет дублетов
т	– триплет
м	– мультиплет
ТСХ	– тонкослойная хроматография
т. разл.	– температура разложения
т. пл.	– температура плавления
рН	– водородный показатель
ДГИ	– 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он
ДМСО	– диметилсульфоксид
РСА	– рентгеноструктурный анализ
РФА	– рентгенофазовый анализ
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. / М.Д. Машковский // Москва: Новая волна, 2012, С. 86
2. ЛП-003397 «Тетраметилтетраазабициклооктандион» [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. – 2020. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=513de8bf-aaad-4ad6-87bd-7fc7258531e1&t=
3. Jacobs, W. Durable glossy, matte and wrinkle finish powder coatings crosslinked with tetramethoxymethyl glycoluril / W. Jacobs, D. Foster, S. Sansur et al // Progress in Organic Coatings. – 1996. – V 29. – P. 127–138. DOI: 10.1016/s0300-9440(96)00643-1
4. Heraeus Epurio Crosslinkers. Ultra Pure Electronic Chemicals [Электронный ресурс] // Технологический концерн Heraeus. – 2020. – Режим доступа: https://www.heraeus.com/media/media/hec/media_hec/products_hec/ultra_pure_chemicals_pics/HEP200002_CA_Organic_Chemicals_V06_final_WEB.pdf
5. Rongzu, H. Kinetics and mechanism of the exothermic first-stage decomposition reaction for 1,4-dinitro-3,6-bis(trinitroethyl)glycoluril / H. Rongzu, Y. Desuo // Thermochimica Acta. – 2002. – V 389. – P. 65–69. DOI: 10.1016/S0040-6031(02)00005-9
6. Yinon, J. Mass spectral fragmentation pathways in some glycoluril-type explosives. A study by collision-induced dissociation and isotope labeling / J. Yinon, S. Bulusu, T. Axenrod // Organic Mass Spectrometry. – 1994. – V 29. – P. 625–631. DOI: 10.1002/oms.1210291109
7. Пат. US4487938А США, C07D 487/04. Tetranitroglycoluril and method of preparation thereof / J. Boileau, заявитель и патентообладатель Societe Nationale des Poudres et Explosifs, Париж; 11.12.1984, Appl. №.: 420,810. – 5 с. <https://patents.google.com/patent/US4487938A/en>
8. Boileau, J. Derives nitres acetyles du glycolurile / J. Boileau, M. Carail, E. Wimmer et al // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 1985. – V 10. – P. 118–120. DOI: 10.1002/prop.19850100407
9. Cui, K. Synthesis and characterization of a thermally and hydrolytically stable energetic material based on N-nitrourea / K. Cui, G. Xu, Z. Xu, P. Wang, M. Xue, Z. Meng, et al // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 2014. – V 39, N 5. – P. 662–669. DOI: 10.1002/prop.201300100
10. Zharkov, M.N. Nitration of glycoluril derivatives in liquid carbon dioxide / M.N. Zharkov, I.V. Kuchurov, I.V. Fomenkov, S.G. Zlotin, V.A. Tartakovsky // Mendeleev Communications. – 2015. – V 25. – P. 15–16. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.01.004,
11. Lagona, J. The Cucurbit[n]uril Family / J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti et al // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – V 44. – С. 4844–4870. DOI: 10.1002/anie.200460675
12. Khan, R. Cucurbituril-based Functional Materials, Ch. 7 / R. Khan, D. Tuncel – London, Great Britain: The Royal Society of Chemistry. – 2019. – P. 149–174 DOI: 10.1039/9781788015950

13. She, N. Glycoluril-Derived Molecular Clips are Potent and Selective Receptors for Cationic Dyes in Water / N. She, D. Moncelet, L. Gilberg et al // *Chemistry – A European Journal*. – 2016. – N 22. – C. 15270–15279. DOI: 10.1002/chem.201601796
14. Barrow, S. J. Cucurbituril-based molecular recognition / S. J. Barrow, S. Kaseera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman // *Chem. Rev.* – 2015. – V. 115. – P. 12320–12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341
15. Havel, V. Modulation of Bambusuril Anion Affinity in Water / V. Havel, M. Babiak, V. Sindelar // *Chemistry-A European Journal*. – 2017. – V. 23. N 37. – P. 8963–8968
16. Svec, J. Bambus[6]uril / J. Svec, M. Necas, V. Sindelar // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – V. 122. – P. 2428–2431.
17. Dhiman, R. Glycoluril derived cucurbituril analogues and the emergence of the most recent example: Tiarauril / R. Dhiman, S. Pen, P.K. Chandrakumar et al // *Chem. Commun.* – 2020. – V 56. – C. 2529–2537. DOI: 10.1039/c9cc07233k
18. Wittenberg, J.B. A clipped [3]rotaxane derived from bis-nor-seco-cucurbit[10]uril / J.B. Wittenberg, M.G. Costales // *Chem. Commun.* – 2011. – V 47. – C. 9420–9422. DOI: 10.1039/c1cc13358f
19. Ma, D. Acyclic cucurbit[n]uril molecular containers enhance the solubility and bioactivity of poorly soluble pharmaceuticals / D. Ma, G. Hettiarachchi // *Nat. Chem.* – 2012. – V 4. – C. 503–510. DOI: 10.1038/NCHEM.1326
20. Liu, W. Hybrid Molecular Container Based on Glycoluril and Triptycene: Synthesis, Binding Properties, and Triggered Release / W. Liu, X. Lu, W. Xue et al // *Chemistry – A European Journal*. – 2018. – V 24. – C. 14101–14110. DOI: 10.1002/chem.201802981
21. Gilberg, L. Acyclic cucurbit[n]uril-type molecular containers: influence of glycoluril oligomer length on their function as solubilizing agents / L. Gilberg, B. Zhang, P. Zavalij et al // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V 13. – C. 4041–4050. DOI: 10.1039/c5ob00184f
22. Пат. US6376157B1 США, G03F 7/40. Method of manufacturing a semiconductor device, chemical solution to form fine pattern, and semiconductor device / Tanaka M., заявитель и патентообладатель Mitsubishi Denki Kabushiki Kaisha, Токио; 23.04.2002, Appl. №.: 09/539,862. – 9 с. <https://patents.google.com/patent/US6376157>
23. Assaf, K.I. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis / K.I. Assaf, W.M. Nau // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V 44. – C. 394–418. DOI: 10.1039/c4cs00273c
24. Glass, M. A Multi-Component Sensor System for Detection of Amphiphilic Compounds / M. Glass, S. Xu, T.E. Kelley // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V 57. – C. 12741–12744. DOI: 10.1002/anie.201807221.
25. Park, K.M. Dye-Cucurbit[n]uril Complexes as Sensor Elements for Reliable Pattern

Recognition of Biogenic Polyamines / K.M. Park, J. Kim, Y.H. Ko et al // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2018. – V 91. – С. 95–99. DOI: 10.1246/bcsj.20170302

26. Summary of data for chemical selection. Glycoluril [Электронный ресурс] // Национальная токсикологическая программа Министерства здравоохранения и социальных служб США. – 1997. – Режим доступа: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/glycoluril_508.pdf

27. Федеральный регистр Агентства по охране окружающей среды США [Электронный ресурс] // *Federal Register*. – 1998. – V 63. – N 152. – С. 42554–42559. – Режим доступа: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/42nd.pdf>

28. Acetylenediurea for synthesis. Material safety data sheet [Электронный ресурс] // Фармацевтическая компания Merck KGaA. – 2013. – Режим доступа: https://us.vwr.com/assetsvc/asset/en_US/id/12277758/contents/12277758.pdf

29. Kravchenko, A.N. Synthesis of glycolurils and their analogues / A.N. Kravchenko, V.V. Baranov, G.A. Gazieva // *Russian Chem. Reviews*. – 2018. – V. 87, N 1. – P. 89–108 <http://dx.doi.org/10.1070/RCR4763>

30. Pansuriya, A.M. One-pot synthesis of 5-carboxanilide-dihydropyrimidinones using etidronic Acid / A. M. Pansuriya, M. M. Savant, C. V. Bhuvu, J. Singh, Y. T. Naliapara // *Arkivoc*. – 2009, N 7. – P. 79–85. DOI: 10.3998/ark.5550190.0010.707

31. Vilapara, K.V. Etidronic Acid Promoted Sequential One-Pot Strategy for the Synthesis of 1H-Imidazo[1,2-b]pyrazoles: A Green Catalyst for Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction / K. V. Vilapara, S. P. Gami, Sh. A. Gadara, Y.T. Naliapara // *ChemistrySelect*. – 2019. V. 4. – P. 11235–11238. DOI: 10.1002/slct.201902997

32. Savant, M.M. Etidronic Acid: a New and Efficient Catalyst for the Synthesis of Novel 5-Nitro-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones / M. M. Savant, A. M. Pansuriya, C. V. Bhuvu, N. P. Kapuriya, Y. T. Naliapara // *Catal. Lett.* – 2009. – V. 132, N 1. – P. 281–284. DOI: 10.1007/s10562-009-0112-y

33. Biltz, H. Zur Kenntnis der Diureine / H. Biltz // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1907. – V. 40. – P. 4806–4816.

34. Bottinger, C. Über Acetylenharnstoff / C. Bottinger // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1878. – V. 11. – P. 1784–1787.

35. Xu, S. Glycoluril / S. Xu, K.P. Gantzel, L.B. Clark // *Acta Crystallographica*. – 1994. – N 50, P. 1988–1989. DOI: 10.1107/S0108270194006955

36. Panshina, S.Y. Analysis of X-ray structural parameters of glycoluril and its derivatives / S.Y. Panshina, O.V. Ponomarenko, A.A. Bakibaev et al // *Journal of Structural Chemistry*. – 2020. – V 61, N 9. – P. 1315–1355. DOI: 10.1134/S0022476620090012

37. Бакибаев, А.А. Тетраацетилгликольурил и некоторые его производные: синтез, свойства и применение / А.А. Бакибаев, В.С. Мальков, С.И. Горбин, С.Ю. Паньшина, Х.Н. Фыок // Известия высших учебных заведений. Серия: химия и химическая технология. – 2019. – Т. 62, № 9. – С. 4–19. DOI: 10.6060/ivkkt.20196209.5924
38. Panshina, S.Y. Study of glycoluril and its derivatives by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy / S.Y. Panshina, O.V. Ponomarenko, A.A. Bakibaev et al // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. – 2020. – V 99. – № 3. – P. 21–37. DOI: 10.31489/2020Ch3/21-37
39. Бакибаев, А. А. Препаративные методы синтеза азотсодержащих соединений на основе мочевины / А.А. Бакибаев, Е.А. Мамаева, В.А. Яновский, Е.Л. Быстрицкий, А.Ю. Яговкин. – Томск: Аграф-Пресс, 2007. – 124 с.
40. Бакибаев, А. А. Химические свойства и применение имидазолин-2-онов и их производных / А. А. Бакибаев, А. Ю. Яговкин, С. М. Королькова // Известия вузов. Химия и химическая технология научно-технический журнал. - 2000 - Т. 43, № 3. - С. 4353
41. Пат. US2649389, США, C07D487/04. Antivesicant compounds and clothing impregnated therewith / J. W. Williams, заявитель и патентообладатель Jonathan W Williams, 18.08.1953 Appl. №.: 472.651. – 3 с.
<https://patentimages.storage.googleapis.com/19/3f/a9/e692bec171e690/US2649389.pdf>
42. Яговкин, А.Ю. Взаимные превращения N-производных гликольурила / А.Ю. Яговкин, Е.Л. Быстрицкий, А.А. Бакибаев // Известия Томского политехнического университета – 2003. – Т. 306. – №3. – С. 48–50
43. Shiri, A. Preparation of several active N-chloro compounds from trichloroisocyanuric acid / A. Shiri, A. Khoramabadizad // Synthesis. – 2009. V. 16. – P. 2797–2801. DOI: 10.1055/s-0029-12168893
44. Slezak, F.B. Notes-Halogenation of Glycoluril and Diureidopentane / F.B. Slezak, A. Hirsch, I. Rosen // J. Org. Chem. – 1960. – V. 25, N 4. – P.660–661 DOI: 10.1021/jo01074a619
45. Яговкин, А.Ю. Синтез бициклических бисмочевин октанового ряда и производных имидазола с использованием мочевины и исследование их химических свойств: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / А. Ю. Яговкин. – Томск, 1994. – 139 с.
46. Nguen, Kh. M. Reaction of 1,3,5-tri-tert-butylbenzene with 2,4,6,8-tetraiodo-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione / Kh. M. Nguen, V.K. Chaikovskii, V.D. Filimonov, A.A. Funk // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2012, V. 48, N 6, P. 784–786. DOI: 10.1134/S107042801206005X
47. Яговкин, А.Ю. Успешный синтез 2,4,6,8-тетрайод-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / Яговкин А.Ю., Бакибаев А.А., Быстрицкий Е.Л. // Химия гетероциклических соединений. – 1995. – № 12, С. 1695–1696

48. Chaikovskii, V. K. Facile iodination of aromatic compounds having electron-withdrawing substituents. Generation of triiodine cation in the system tetra-N-iodoglycoluril-iodine-sulfuric acid / V.K. Chaikovskii, A.A. Funk, V.D. Filimonov, T.V. Petrenko, T.S. Kets // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – V. 44, N 6, P. 935–936. DOI: 10.1134/S1070428008060286
49. Kuhling, D. Uber die acylierung von glykolurilen / D. Kuhling // *Liebigs Ann. Chem.* – 1973. – P. 263–277. DOI: 10.1002/jlac.197319730215
50. Пат. US3825543 США, C07D487/08. N-acylated tetraazabicyclo-nonandiones and compositions for activating oxygen / D. Kuhling, H. Bloching, заявитель и патентообладатель Henkel AG and Co KGaA. 23.07.1974. Appl. №.: US00235032A. – 14 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/d7/6e/59/d1e249ae4de08b/US3825543.pdf>
51. Пат. 2050358 РФ, C07D 487/04. Способ получения 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-диона / А.Ю. Яговкин, А.А. Бакибаев, В.Д. Филимонов, заявитель и патентообладатель Индивидуально-частное предприятие "Ост-Вест", Томск, 20.12.1995. Заяв. №: 4931805/04. –4 с. https://yandex.ru/patents/doc/RU2050358C1_19951220
52. Cow, Ch. N. A Facile Preparation of Thioglycolurils from Glycolurils, and Regioselectivity in Thioglycoluril Template-Directed Crossed-Claisen Condensations / Ch. N. Cow, P. H. M. Harrison // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 8834–8840. DOI: 10.1021/jo9713823
53. Sun, S. The crystal structure of 3,4,7,8-tetramethylglycoluril / S. Sun, J. F. Britten, Ch. N. Cow, Ch. F. Matta, P. H. M. Harrison // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1998. – V. 76. – P. 301–306. DOI:10.1139/CJC-76-3-301
54. Matta, Ch. F. Twisted amides: X-ray crystallographic and theoretical study of two acylated glycolurils with aromatic substituents / Ch. F. Matta, Ch. N. Cow, P. H. M. Harrison // *Journal of Molecular Structure* – 2003. – V. 660. – P. 81–97. DOI: 10.1016/j.molstruc.2003.08.005
55. Cow, Ch. N. Orchestration of reactions on glycoluril templates: thesis for the Ph.D degree (Chemistry) / Ch. N. Cow. – McMaster University, Hamilton, Ontario, 1997. – P. 227
56. March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure* / J. March // New York: John Wiley & Sons. – 1992. – P. 430.
57. Паньшина, С. Ю. Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликольурила / С. Ю. Паньшина, Е. К. Тайшибекова, Л. К. Салькеева, А. А. Бакибаев, Е. А. Мамаева // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск. – 2017. – С. 106
58. Hase Ch. Umsetzung von tetraacetyl glykoluril mit nucleophilen / Ch. Hase, D. Kuhling // *Liebigs Ann. Chem.* – 1975. – P. 95–102. DOI:10.1002/JLAC.197519750111
59. Хоанг, Н.Ф. Бисдезацетилирование тетраацетилгликольурила под действием мочевины / Н.Ф. Хоанг, А.А. Бакибаев, В.С. Мальков. *Известия высших учебных заведений. Серия*

«Химия и химическая технология». – 2018. – Т. 7, № 7. – С. 50–54. DOI: 10.6060/ivkkt.20186107.5800

60. Stancl, M. 1,6-Dibenzylglycoluril for synthesis of deprotected glycoluril dimer / M. Stancl, M.S.A. Khan, V. Sindelar // *Tetrahedron*. – 2011. – V 67, N 46. – P. 8937–8941. DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.097

61. Bakibaev, A.A. Mechanochemical Activation of the Reaction of Tetraacetyl glycoluril with Some Cyclic Primary Amines. Synthesis of Acetamides / A.A. Bakibaev, N.F. Khoang, V.V. Mamontov // *Russ J Org. Chem.* – 2018. V. 54. – P. 668–669. DOI: 10.1134/S1070428018040292

62. Arrous, S. Convenient and Mild Method for Acylation of Betulin using Tetraacetyl Glycoluril / S. Arrous, A. Bakibaev, P. Hoang, I. Boudebouz, V. Malkov // *International Journal of Chem. Tech. Research.* – 2018. – V. 11. – P. 285–294. DOI: 10.20902/ijctr.2018.110531

63. Bakibayev, A.A. Synthesis methods of phosphorylated carbamide containing acyclic and heterocyclic compounds / A.A. Bakibayev, K.B. Zhumanov, S.Yu. Panshina, S.I. Gorbin, V.S. Malkov, I.G. Tsoy, B.K. Massalimova, G.K. Matniyazova, E.A. Baybazarova // *Bulletin of the Karaganda university. Chemistry series.* – 2019. – V. 3, N 95. – P. 115–157. DOI: 10.31489/2019Ch3/115-157

64. Bakibaev, A.A. NMR spectra of phosphorylated carbamide-containing heterocycles: peculiarities of chemical shifts from the valence state of the phosphorus and the size of the cycle / A.A. Bakibaev, K.B. Zhumanov, S.Yu. Panshina et al // *News of the Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan, series chemistry and technology.* – 2019. – V 5. – N 473. – С. 100–107. DOI: 0.32014/2019.2518-1491.60

65. Салькеева, Л.К. Синтез и исследование полифункциональных производных гликольурилы / Л.К. Салькеева, Е.К. Тайшибекова, Е.В. Минаева, Л.М. Сугралина, Б.К. Макин, Т.С. Абайдильдин, А.В. Омашева, Ф.Е. Кумаков // *Вестник КарГУ, Серия «Химия».* – 2016. – Т. 84, №. 4. – С. 14–20

66. Пат. CN103387590A Китай, C07F 9/6561. Fire retardant 4-(0,0-dimethyl phosphoryl) glycoluril compound and preparation method thereof / W.Yanlin, Y. Sheng, заявитель и патентообладатель Xiangcheng Research Institute, Suzhou Institute of Science and technology, Сучжоу; 13.11. 2013. Appl. №.: CN201310330560.9A – 8 с. <https://patents.google.com/patent/CN103387590A/da>

67. Sal'keeva, L.K. New Phosphorylated Glycoluril Derivatives / L.K. Sal'keeva, E.K. Taishibekova, A.A. Bakibaev et al // *Russian Journal of General Chemistry.* – 2017. – V 87. – С. 442–446. DOI: 10.1134/S1070363217030124

68. Moradi, S. Synthesis of a Biological-Based Glycoluril with Phosphorous Acid Tags as a New Nanostructured Catalyst: Application for the Synthesis of Novel Natural Henna-Based

Compounds / S. Moradi, M. Zolfigol, M. Zarei, D. Alonso, A. Khoshnood // Chemistry Select. – 2018. – V. 3, N. 11. – P. 3042–3047. DOI: 10.1002/slct.201702544

69. Тайшибекова, Е.К. Фосфорорганические производные на основе аминотиазолови гликольурила: дис. д-ра философии PHD: 6D060600 / Тайшибекова Екатерина Каримовна. – Караганда, 2015. – 167 с.

70. Bakibaev, A.A. NMR spectra of phosphorylated carbamide-containing heterocycles: peculiarities of chemical shifts from the valence state of the phosphorus and the size of the cycle / A.A. Bakibaev, K.B. Zhumanov, S.Yu. Panshina et al // News of the Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan, series chemistry and technology. – 2019. – V 5. – N 473. – С. 100–107. DOI: 0.32014/2019.2518-1491.60

71. Franchimont, A. P. N. Contributions la Connaissance de l'Action de l'Acide Azotique sur les Corps Organiques / A. P. N. Franchimont, E. A. Klobbie // Recueil Trav. Chim. 1889. –V. 8. – P. 283–306

72. Пат. DE2435651A1 Германия, C07D 487/04. Tetranitroglycoluril, herstellungsverfahren dafuer und verwendung als explosivstoff / J. Boileau, J. M. L. Emeury, J. P. A. Kehren, заявитель и патентообладатель Societe Nationale des Poudres et Explosifs, Париж; 06.02.1975 Appl. №.: FR7327038A. <https://patents.google.com/patent/DE2435651A1/de>

73. Boileau, J. Methodes de Preparation de Derives Nitres et Nitroacetyles du glycolurile (I) / J. Boileau, E. Wimmer, M. Carail, R. Gallo // Bull. Soc. Chim. France. – 1986. – P. 465–469

74. Пат. US9512127B2 США, C07D487/04. Process for the production of spherical tetranitroglycouril / W. M. Sherrill, J. E. Banning, заявитель и патентообладатель US Department of Army, Вашингтон; 06.12.2016, Appl. №.: US14/499,280. – 7 с. <https://patents.google.com/patent/US9512127B2/en>

75. Born, M. Investigation on the Sodium and Potassium Tetrasalts of 1,1,2,2-Tetranitraminoethane / M. Born, M. A. C. Härtel, T. M. Klapötke, M. Mallmann, J. Stierstorfer // Zeitschrift fur Anorganische und Allgemeine Chemie. – 2016. – V. 642, N. 24. – P. 1412– 418. DOI: 10.1002/zaac.201600339

76. Пат. CN105777575B, Китай, C07C241/00. The method for synthesizing tetranitro amine tetrasodium salt / Н., HengXin, заявитель и патентообладатель Hubei Aerospace Institute of Chemical Technology, CASC, Хубей. 13.03.2018. Appl. №.: CN201410825890.XA. – 8 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/a7/26/32/6ac20d20058a67/CN105777575B.pdf>

77. Пат. CN108863839A, Китай, C07C243/02. Alkali metal salt, preparation method and the high energy material of tenitramine base ethane / W. Li, G.Liang, X. Cheng et al, заявитель и патентообладатель Hubei Wenli College, Хубей. 23.11.2018. Appl. №.: CN201810884672.1A. – 9 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/34/86/8f/98971e8c4a55eb/CN108863839A.pdf>

78. Zheng, Zh. Solubility and Dissolution Thermodynamics of Tetranitroglycoluril in Organic Solvents at 295–318 K / Zh. Zheng, J. Wang, Zh. Hu, H. Du. // Russian Journal of Physical Chemistry A. – 2017. – V. 91, N. 8. – P. 1439–1443. Doi: 10.1134/S0036024417080374

79. Sherrill, W. M. Synthesis and Characterization of Mono-, Di, and Tetranitrated 7,8-Disubstituted Glycolurils / W. M. Sherrill, E. C. Johnson, A. J. Paraskos // Propellants Ex Explosives Pyrotechnics. – 2014. – V. 39, N 1. – P. 1–5. DOI: 10.1002/prop.201300048

80. Nematollahi, J. Imidazoimidazoles. I. The Reaction of Ureas with Glyoxal. Tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-diones / J. Nematollahi, R. Ketcham // J. Org. Chem. – 1963. – V. 28, N 9. – P. 2378–2380. DOI: 10.1021/jo01044a055

81. Suvorova, L. I. The Chemistry of Bicyclic Bisureas – 2. N-Alkylation Of Bicyclic Bisureas / L. I. Suvorova, V. A. Eres'ko, L. V. Epishina, O. V. Lebedev, L. I. Khmeľnitskii, S. S. Novikov, M. B. Povstyanoi, V. D. Krylov, G. V. Korotkova, L. V. Lapshina, A. F. Kulik // Russ. Chem. Bull. – 1979. V. 28, N 6. –P. 1222–1227. DOI: 10.1007/BF00947390

82. Пат. DE2237732, Германия, C07D31/22. 1-(3-Гидрохустирол)-Пиридиниумсальце Und Verfahren Zu Ihrer Herstellung / S.S. Nowikow, L. I. Chmel'nizkij, O.W. Lebedew et al., заявитель и патентообладатель Pfizer, Нью-Йорк; 1.03.1973, , Appl. №.: DE19722237732 19720801. – 19 с. <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=DE2237732&F=0>

83. Sinitsyna, A.A. Alkylation Reaction in the Synthesis of Tetra-Substituted Glycolurils / A. A. Sinitsyna, S. G. Il'yasov // Journal of Siberian Federal University. Chemistry. – 2020. – V. 13, N 1. P. 40–45. DOI: 10.17516/1998-2836-0164

84. Sinitsyna, A.A., A search for synthetic routes to tetrabenzylglycoluril / A. A. Sinitsyna, S. G. Il'yasov, M. V. Chikina, I. V. Eltsov, A. A. Nefedov // Chemical Papers. – 2020. – V. 74. – P. 1019–1025. DOI: 10.1007/s11696-019-00941-4

85. Chen, B. Stability or flexibility: metal nanoparticles supported over cross-linked functional polymers as catalytic active sites for hydrogenation and carbonylation / B. Chen, F. Li, Z. Huang, T. Lu, G. Yuan // Appl. Catal. A-Gen. – 2014. – V. 481. – P. 54–63. DOI: 10.1016/j.apcata.2014.05.001

86. Пат. US2016289237 (A1), США, C07D487/04. Mercaptoalkylglycolurils and use of same / T. Takuma, K. Takashi, M. Noboru, заявитель и патентообладатель Shikoku Chemicals Co., Кагава; 06.10.2016. Appl. №.: 15/038,128. – 22 с. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20161006&DB=&local=en_EP&CC=US&NR=2016289237A1&KC=A1&ND=1

87. Пат. US2017059991 (A1), США, C07D487/04. Coating composition for use with an overcoated photoresist / T. Takuma, K. Takashi, M. Noboru, заявитель и патентообладатель Shikoku Chemicals Co., Кагава; 06.10.2016. Appl. №.: 15/038,128. – 22 с.

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20161006&DB=&locale=en_EP&CC=US&NR=2016289237A1&KC=A1&ND=1

88. Пат. JP2015054843 (A), Япония, C07D487/04. Tetrakis(Carboxyalkyl)glycolurils And Application Thereof / K. Takeshi, T. Takuma, M. Shozo, M. Noboru, заявитель и патентообладатель Shikoku Chemicals Co., 23.03.2015. Appl. №.: JP20130189535 20130912. – 18 с. <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=JP2015054843&F=0>

89. Пат. US2014065543 (A1), США, G03F7/004. New Compound, Photosensitive Composition Comprising The Same And Photosensitive Material / K.W. Lee, S. K. Kwak, C. Lee, H. Kim, S. Kim, заявитель и патентообладатель LG Chem, Ltd., 06.03.2014. Appl. №.: US201314009031 20130124. – 18 с. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2014065543A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20140306&DB=&locale=en_EP

90. Zarei, M. Novel Nano-Size And Crab-Like Biological-Based Glycoluril With Sulfonic Acid Tags As A Reusable Catalyst: Its Application To The Synthesis Of New Mono- And Bis-Spiropyrans And Their In Vitro Biological Studies / H. Sepehrmansourie, M. Ali Zolfigol, R. Karamian, S. H. M. Farida // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – V. 42, N. 17. P. 14308–14317. DOI: 10.1039/C8NJ02470G

91. Panshina, S.Y. A study of products of tetrakis(hydroxymethyl)glycoluril dehydroxymethylation in aqueous solutions / S. Y. Panshina, O.V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev, et al. // *Russ Chem Bull*. – 2021. – V. 70. – P.140–147. DOI: 10.1007/s11172-021-3068-8

92. Sohtome, Y. Development of Novel Chiral Urea Catalysts for the Hetero-Michael Reaction / Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa // *Chem. Pharm. Bull*. – 2004. – V. 52. – P. 477–480. DOI: 10.1002/chin.200437109

93. Пат. US5182328A, США, C09J151/00, RF curable Type I wood adhesive composition comprising vinyl acetate/NMA copolymer emulsions containing tetramethylol glycoluril / J. G. Iacoveillo, D. W. Horwat, заявитель и патентообладатель Air Products and Chemicals Inc, 26.01.1993. Appl. №.: 846,307. – 5 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/d4/bb/fd/c873819e5560aa/US5182328.pdf>

94. Stancl, M. Glycoluril Trimers: Selective Synthesis and Supramolecular Properties / M. Stancl, M. Hodan // *Organic Letters*. – 2009. – V.11, N 18. P. 4184–4187. doi: 10.1021/ol9017886

95. Пат. RU2444193C1, Россия, A01N 35/02. Композиция для водных составов, проявляющая биоцидную активность / Н. Ди Маиуга, П. Шварцтрубер, П. А. Ч. Гейн, заявитель и патентообладатель ОМИА Девелопмент АГ, 10.03.2012. Appl. №.: 2010145937/13. – 28 с. https://patents.s3.yandex.net/RU2444193C1_20120310.pdf

96. Barsegyan, Y. A. Glycolurils in the synthesis of fused polyheterocyclic compounds / Y. A. Barsegyan, V. V. Baranov, A. N. Kravchenko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 53, N 2. – P. 116–122 DOI: 10.1007/s10593-017-2029-5

97. Пат. WO2016061571A1, Франция, А61К31/551. Acyclic cucurbit(n)uril type molecular containers to treat intoxication and decrease relapse rate in substance abuse disorders / I. D. Lyle, E. C. Matthias; C. J. Cristina, заявитель и патентообладатель University of Maryland, College Park; The General Hospital Corporation, 21.04.2016. Appl. №.: PCT/US2015/056192. – 128 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/d4/bb/fd/c873819e5560aa/US5182328.pdf>

98. Пат. WO2005026168A1, Франция, C07D487/14. Method for preparing cucurbiturils / A. I. Day, A. P. Arnold, R.J. Blanch, заявитель и патентообладатель Unisearch Limited, 24.03.2005. Appl. №.: PCT/AU2004/001232. – 58 с.

99. Пат. FR2291203B1, Франция, C07D487/22. D. Savostianoff, заявитель и патентообладатель Nobel Hoechst Chimie, 25.03.1977. Appl. № FR7437838A. <https://patents.google.com/patent/FR2291203B1/fr>

100. Salkeeva, L. K. New heterocycles based on tetramethylol glycoluril / L. K Salkeeva, A. K. Shibaeva, A.A. Bakibaev et al. // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2014. – V. 84, N 2. – P. 338–339. DOI: 10.1134/S1070363214020339

101. Kravchenko, A. N. Glycolurils in alpha-ureido- and alpha-aminoalkylation Reactions. 3. N-(hydroxymethyl)glycolurils in Reactions with Aliphatic Amines and Amino Acids / A. N. Kravchenko, I. E. Chikunov, K. A. Lyssenko, V. V. Baranov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. V. 50, N 9. – P. 1322–1331. DOI: 10.1007/s10593-014-1595-z

102. Lozhkin, B. V. The First Conglomerate in the Series of 2,4,6,8,10-Pentaazatricyclo[5.3.1.0^{3.11}]undecane-1,5-diones / B. V. Lozhkin, A. S. Sigachev, A. N. Kravchenko, K. A. Lyssenko, N. G. Kolotyrkina, N. N Makhova / *Mendeleev Commun.* – 2007 – V. 17, N 2. – P. 85–87. DOI: 10.1016/j.mencom.2007.03.010

103. Pedersen, B. S. Studies on organophosphorus compounds XX. syntheses of thioketones / B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. H. Nilsson, S.-O. Lawesson // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1978. – V. 87. – P. 223–228. DOI:10.1002/bscb.19780870310

104. Кравченко, А. Н. Бициклических бисмочевины, их предшественники и аналоги: синтез, стереохимические особенности и свойства: дисс. ...доктора химических наук: 02.00.03 / Кравченко Ангелина Николаевна. – М., 2007. – 158 с.

105. Kushcherbaeva, V.R. Study of hydrolytic stability of glycolurils under alkaline conditions / V.R. Kushcherbaeva, A.A. Bakibaev, D.A. Kurgachev // *Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series.* – 2018. – V 91. – № 3. – С. 46–50. DOI: 10.31489/2018Ch3/46-50

106. Салькеева, Л.К. Синтез и исследование новых азотсодержащих гетероциклов на основе производных гликольурилы / Л.К. Салькеева, Г.Ф. Рошенталлер, А.А. Бакибаев и др., Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, № 1. – Р. 95–98
107. Li, J.-T. Synthesis of glycoluril catalyzed by potassium hydroxide under ultrasound irradiation / J.-T. Li, X.-R. Liu, M.-X. Sun // Ultrason. Sonochem. – 2010. – V. 17, N 1. – P. 55–57. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2009.04.010
108. Bakibaev, A. Synthesis of Glycolurils and Hydantoins by Reaction of Urea and 1, 2-Dicarbonyl Compounds using Etidronic acid as a “Green catalyst” / A. Bakibaev, S. Panshina, A. Uhov, V. Malkov // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – 57, Is. 12. P. 4262–4270. DOI: 10.1002/jhet.4132
109. Panshina, S. New Synthesis of 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione Using Etidronic Acid as a “Green” Catalyst / S. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. Bakibaev, V. Malkov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2020. V. 56, N 12. – P. 2067–2073. DOI: 10.1134/S1070428020120039
110. Кабачник, М.И. Оксиэтилендифосфоновая кислота и ее применение / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Я. Медведь, Б.И.Бихман и др. // Химическая промышленность. – 1975. – N 4. P. 254–258
111. Дятлова, Н.М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н.М. Дятлова, В.Я. Темкина, К.И. Попов. – М.: Химия, 1988. – 544 с.
112. Белых, С.И. Синтез соли моноэтаноламина с оксиэтилидендифосфоновой кислотой / С.И. Белых, К.Б. Жуманов, А.А. Бакибаев, С.Ю. Панышина, В.С. Мальков, О.А. Котельников, И.Г. Цой, Б.К. Масалимова, Г.К. Байбазарова. // Вестник ЕНУ им. Л.Н. Гумилева. – 2018. – Вып. 125, №4. – С. 14–17. DOI: 10.32523/2616-6771-2018-124-4-14-18
113. Sergienko, V.S. Specific structural features of 1-hydroxyethane-1,1-siphosphonic acid (HEDP) and its salts with organic and alkali-metal cations / V.S. Sergienko, V. S. // Crystallogr. Rep. – 2000. – V. 45. – P. 64–70. DOI: 10.1134/1.171138
114. Kabachnik, M. I. Organophosphorus Complexones / M. I. Kabachnik T. Ya. Medved', N.M., Dyatlova M.V. Rudomino // Russian Chemical Reviews. - 1974.- V.43. - P. 733–744. DOI: 10.1070/RC1974v043n09ABEH001851
115. Uchtman, V. A. Structural investigations of calcium binding molecules. I. Crystal and molecular structures of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid monohydrate, $C(CH_3)(OH)(PO_3H_2)_2 \cdot H_2O$ / V. A. Uchtman, R. A. Gloss // J. Phys. Chem. – 1972. – V. 76, N 9. – P. 1298–1304. DOI: 10.1021/j100653a013
116. Пат. 2439072, Россия С07D487/04 .Способ получения 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / В. С Мальков, А. С. Князев, А. А.Волынец, заявитель

и патентообладатель ООО «Глиоксаль-Т», 10.01.2012. Заявл. № 2010123595/04. – 6 с.
<https://patenton.ru/patent/RU2439072C1>

117. Micheletti, G. A green synthesis of glycoluril derivatives in aqueous solution with recycle of the waste / G. Micheletti, C. Delpivo, G. Baccolini // *Green Chemistry Letters and Reviews*. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 135–139 DOI: 10.1080/17518253.2012.718803

118. Bakibaev, A.A. 1D and 2D NMR spectroscopy for identification of carbamide-containing biologically active compounds / A.A. Bakibaev, S.Yu. Panshina, O.V. Ponomarenko, V.S. Malkov, O.A. Kotelnikov, A.K. Tashenov // *Bulletin of the Karaganda University*. – 2021. – V. 101, №1. – P. 71–81. DOI: 10.31489/2021Ch1/71-81

119. Whipple, E. B. Structure of glyoxal in water / E. B. Whipple // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1970. – V. 92. – P. 7183–7186. DOI: 10.1021/ja00727a027

120. Kravchenko, A. N. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in α -ureidoalkylation of N-carboxy-, N-hydroxy, and N-aminoalkylureas 2. A-Ureidoalkylation of N-(hydroxyalkyl)ureas / A. N. Kravchenko, A. S. Sigachev, P. A. Belyakov, M. M. Ilyin, K. A. Lyssenko, V. A. Davankov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova, and V. A. Tartakovsky // *Russian Chemical Bulletin*. – 2009. – V. 58, N. 6. – P. 1264-1269. DOI: 10.1007/s11172-009-0165-5

121. Паньшина, С. Ю. Соли мочевины с 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислотой / С. Ю. Паньшина, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков и др. // *Журнал общей химии*. – 2021. – Т. 91, № 3. – 412–416. DOI: 10.31857/S0044460X21030069

122. Чутко, Л.С., Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению // Л.С. Чутко, А.В. Рожкова, В.А. Сидоренко, С.Ю. Сурушкина, К.Б. Турсунова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2012. Т. 112, № 1. – С. 40–44

123. Пат. 366709, Россия, С07D 487/02. Способ получения тетра-N-алкильных производных бициклических мочевины / С.С. Новиков, Л.И. Хмельницкий О.В. Лебедев, Л.В. Епишина и др., заявитель и патентообладатель Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, 28.03.78. Заявл. № 1490534/23-04. – 2 с.
https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0000366709_19780425_A1_SU/

124. Белецкая, И. П. Катализ – важнейший инструмент "Зеленой химии" / И. П. Белецкая, Л. М. Кустов // *Успехи химии*. – 2010. – Т. 79, № 6. – P. 493–515. DOI: 10.1070/RC2010v079n06ABEH004137

125. Petersen, H. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und α -Alkylierung NH-gruppenhaltiger Verbindungen, 2. Mitteilung // *Textilveredlung*. – 1968. V. 3. – P. 51–62

126. Reynolds, D.I. Calculation of some ^{15}N and ^{13}C nuclear shielding parameters for some ureas and thioureas / D.I. Reynolds, G.A. Webb, M.L. Martin // *J. Mol. Struct.* – 1982. – V. 90, N 3–4, P. 379–382. DOI: 10.1016/0166-1280(82)80076-6
127. Smith, A.E. Crystal structure of the urea-hydrogen complexes / A. E. Smith // *Acta Crystallographica.* – 1952. – V. 5, N 2. – P. 224–235. doi 10.1107/S0365110X52000629
128. Боховкин, И.М. Равновесие в системе мочевины – хлористый калий вода / И.М. Боховкин, Ю.И. Боховкина // *Журнал общей химии.* – 1947. – Т. 17, №. 4. – С. 621–624
129. Loginova, L.P. Acid-base and complexation properties of gem-diphosphonic and gem-diphosphinic acids in aqueous solutions and micellar media of surfactants / L.P. Loginova, I.V. Levin, A.G. Matveeva, S.A. Pisareva, E.E. Nifant'ev // *Russ. Chem. Bull.* – 2004. – V. 53, N 9. P. 2000–2007. DOI: 10.1007/s11172-005-0062-5
130. Пат. US10487297B2, США, C11D3/48. Environmentally preferred antimicrobial compositions / R. G. Moore, заявитель и патентообладатель ChemLink Laboratories LLC, 21.09.2017. Applic № US15/611,555. – 23 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/1f/29/52/0f8d8a047c2157/US10487297.pdf>
131. Bakibaev, A. A. Efficient Synthesis of Tetraacetylglucuril in the Presence of Phosphorus-Containing Catalysts / A. A. Bakibaev, S. Y. Panshina, N. F. Hoang, et al. // *Russ J Org Chem.* – 2021. – V. 57. – P. 58–63. DOI: 10.1134/S1070428021010085
132. Паньшина, С. Ю. Идентификация N-ацетилпроизводных гликольурилы методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко, С. И. Горбин; науч. рук. А. А. Бакибаев // *Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых.* – Томск. – 2019. – Т. 2. – С. 180–182
133. Włazewska, K. M. McKenna Reaction—Which Oxygen Attacks Bromotrimethylsilane / K. M. Włazewska // *J. Org. Chem.* - 2014. - V. 79. - P. 408–412. DOI: 10.1021/jo4021612
134. Мусин, Д.Р. Кислотно-основные свойства 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФК) в водных растворах / Д.Р. Мусин, Ф.В. Девятов, А.В. Рубанов // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2011. – Т. 153, № 3. – С. 40–47
135. Паньшина, С. Ю. Исследование ^1H и ^{13}C спектров ЯМР тетраацетилгликольурилы в различных дейтерированных растворителях // С.Ю. Паньшина, О.В. Пономаренко; науч. рук. А. А. Бакибаев // *Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых.* – Томск. – 2020. – Т. 2. – С. 140–142

136. Mao, Zh. An N-nitrosation reactivity-based two-photon fluorescent probe for the specific in situ detection of nitric oxide / Zh. Mao, H. Jiang, Z. Li et al. // *Chem. Sci.* – 2017. – V. 8. - P. 4533-4538. DOI: 10.1039/C7SC00416H
137. Borikar, S. P. N-Nitrosation of Secondary Amines Using p-TSA- NaNO_2 as a Novel Nitrosating Agent Under Mild Conditions / S.P. Borikar, V. Paul // *Synthetic Communications.* - 2010. - V. 40, N. 30. – P.654-660. DOI: 10.1080/00397910903009448
138. Zolfigol, M. A. N-Nitrosation of secondary amines under mild and heterogeneous conditions / M. A. Zolfigol, A. Gh. Choghamarani, F. Shirini et al. // *Synthetic Communications.* – 2001. – V. 31, N 8 - P. 1161-1166. DOI: 10.1081/SCC-100103999
139. Choghamarani, A.Gh. Chemoselective N-nitrosation of secondary amines under heterogeneous and mild conditions via in situ generation of HNO_2 / A.Gh. Choghamarani, H. Goudarziafshar, S. Rezaee // *Chinese Chemical Letters.* – 2009. - V. 20, N 4. – P. 415-419. DOI: 10.1016/j.ccllet.2008.12.044
140. Пат. US3121066A, CIIIA, C08J9/107, N-nitroso glycolurils and their use as blowing agents in making foamed thermoplastic polymers / H. W. P Ter, заявитель и патентообладатель National Polychemicals Inc Olin Corp., 11.02.1964. Applic № US65615A. – 5 с. <https://patents.google.com/patent/US3121066A>
141. Nakajima, M. N-Nitrosamines via the phase-transfer mediated nitrosation of secondary amines with sodium nitrite and N-haloamides / M. Nakajima, J. C. Warner, J. P. Anselme // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. - P. 2619–2622. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)81245-4
142. Chang, S. K. Accelerating effect of ascorbic acid on N-nitrosamine formation and nitrosation by oxyhyponitrite / S. K. Chang, G. W. Harrington, M. Rothstein // *Cancer Res.* - 1979. - V.39. - P. 3871–3874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38902/>
143. Turney, T.A. Nitrous Acid And Nitrosation / T.A. Turney, G.A. Wright // *Chemical Reviews.*- 1959. – V. 59. – P. 497-513. DOI: 10.1021/cr50027a004
144. Klimavichyus, K.A.V. Synthesis and nitrosation of 3- and 3,5-substituted hydantoins. K.A.V. Klimavichyus, V.V. Lutsenko, G.V. Paulauskaite, et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1984. – V. 20. – P. 1160–1162. DOI: 10.1007/BF00503612
145. Kurgachev, D.A. Isolation, Identification, and Chromatographic Separation of N-Methyl Derivatives of Glycoluril / D.A. Kurgachev, O.A. Kotelnikov, D.V. Novikov et al // *Chromatographia.* – 2018. – V 81. – N. 10. – C. 1431–1437. DOI: 10.1007/s10337-018-3599-9
146. Brienza, M. Nitric oxide reactivity accounts for N-nitroso-ciprofloxacin formation under nitrate-reducing conditions / M. Brienza, R. Manasfi, A. Sauvêtre, S. Chiron // *Water Research.* – 2020. – V. 185. – P. 116293. DOI: 10.1016/j.watres.2020.116293

147. Панышина, С. Ю. Выделение и идентификация олигомеров в синтезе кукурбитурилов // С. Ю. Панышина, О.В. Пономаренко, А.А. Бакибаев, В.С. Мальков // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2019. – № 16. – С. 29–38 DOI: 10.17223/24135542/16/3

148. Жуманов К.Б. Синтез и идентификация фосфорилизованного комплекса на основе тетраметилолгликольурилы / К.Б. Жуманов, А.А. Бакибаев, С.Ю. Панышина, И.Г. Цой, Г.К.Матниязова // VII Международная научно-практическая конференция «Global science and innovations 2019: central asia». Серия «Химические науки». – 2019. – №2 – С. 72–76

149. Panshina, S.Y. Tetrakis(hydroxymethyl)glycoluril in N-methylenation reactions with arylamines // S.Y. Panshina, O.V. Ponomarenko, A.A. Bakibaev, et al. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2020. –V. 56. – P. 112–115. DOI: 10.1007/s10593-020-02633-4

150. Пат. US10000701B2, США, C07C271/48. Cured-film formation composition, orientation material, and retardation material / Т. Hatanaka, Т. Ishida, S. Yukaawa, заявитель и патентообладатель Nissan Chemical Corp, Токояма, 15.04.20162. Appl. № US14/409,008. – 15 с. <https://patentimages.storage.googleapis.com/7d/d1/88/f3ef5b2f7ec11e/US10000701.pdf>

151. Пономаренко, О.В. Синтез и идентификация эфиров бициклических бисмочевин / О.В. Пономаренко, С.Ю. Панышина, А.А. Бакибаев, А.К. Ташенов // Вестник ЕНУ им. Л.Н. Гумилева. Серия «Химия». – 2019. – Т. 128, № 3. – С. 70–75. DOI. 10.32523/2616-6771-2019-128-3-70-75

152. Cong, H. Synthesis and separation of cucurbit[n]urils and their derivatives / H. Cong, X. Ni, X. Xiao, Y. Huang et al. // Org. Biomol. Chem. – 2016. – V. 14, N. 19. – P. 4335–4364. DOI: 10.1039/C6OB00268D.

153. Assaf, K. I. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis / K. I. Assaf, W. M. Nau //Chem. Soc. Rev. – 2014. – V. 44, N. 2. - P. 394-418. DOI: 10.1039/C4CS00273C

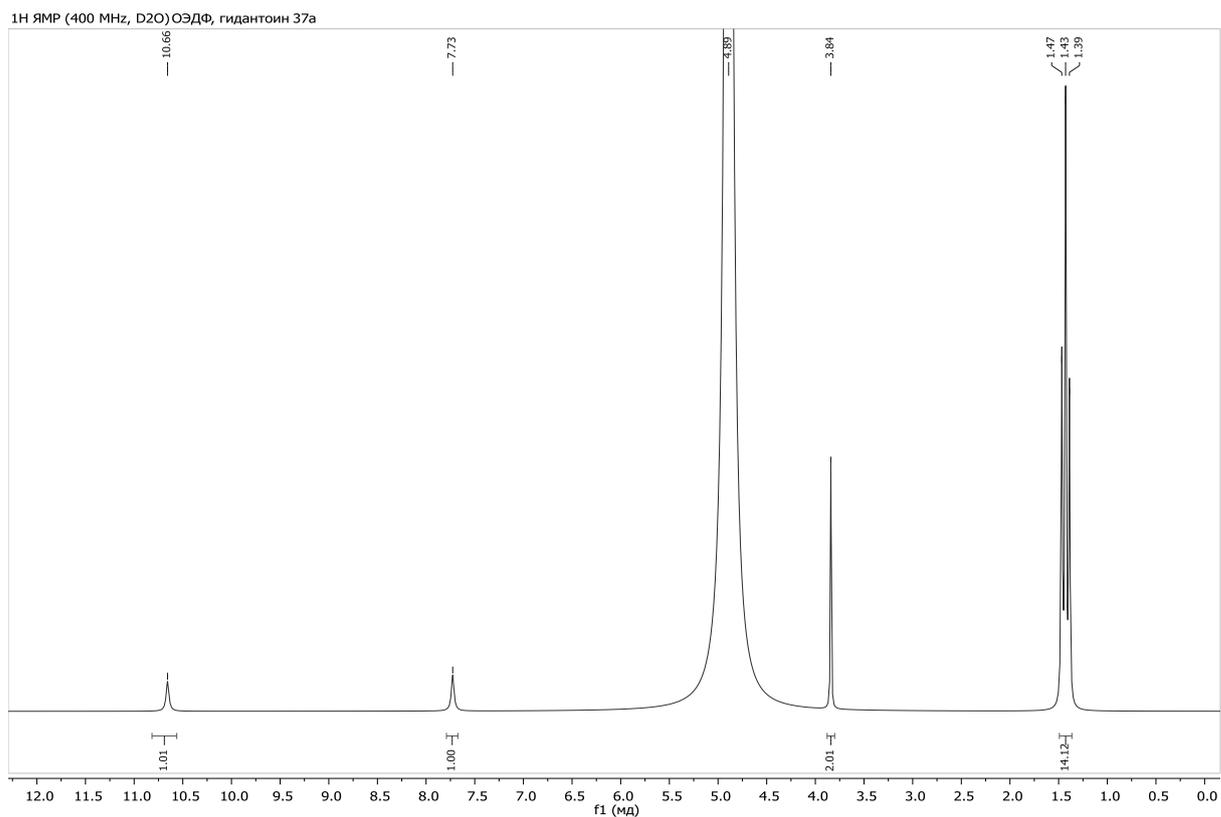
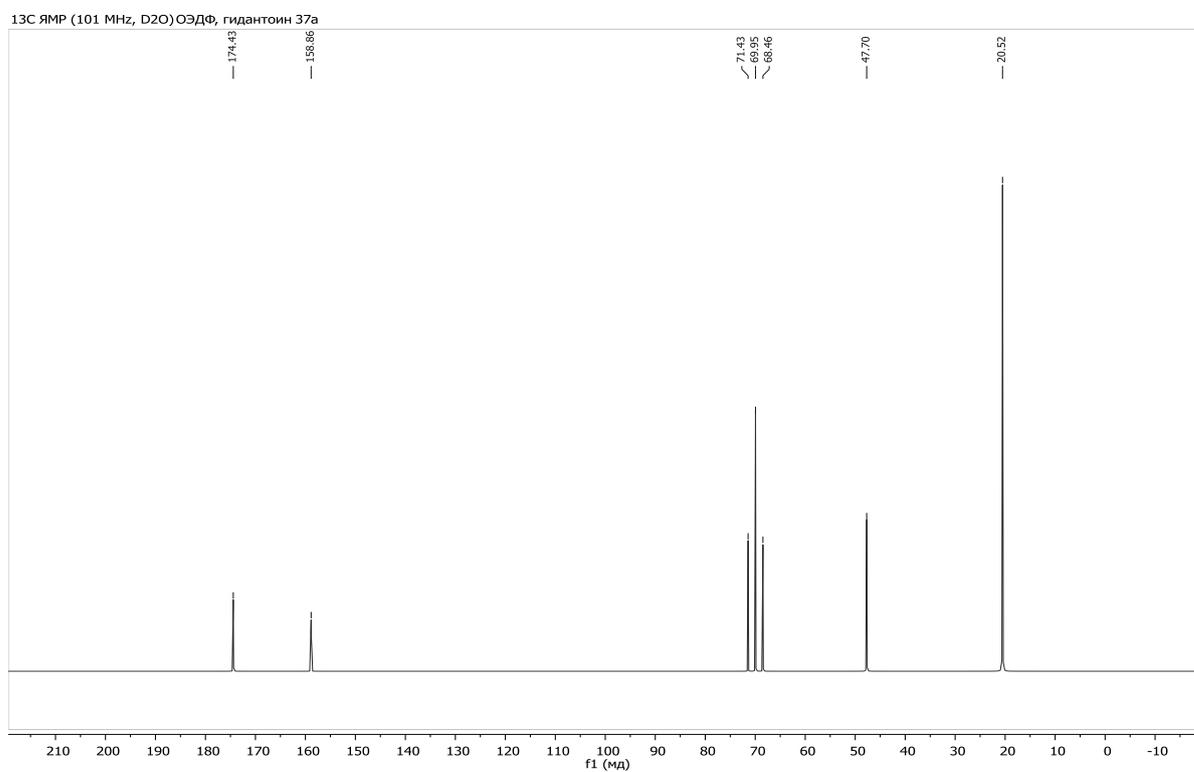
154. Bardelang, D. Cucurbit[n]urils (n = 5-8): A Comprehensive Solid State Study / D. Bardelang, K. A. Udachin, D. M. Leek, J. C. Margeson, G. Chan, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester // Cryst. Growth. Des. – 2011. – V. 11.- P. 5598–5614. DOI: 10.1021/cg201173j

155. Day, A. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues / A. Day, A. P. Arnold, R J Blanch, B Snushall // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. - V 66, N. 24. - P. 8094–8100. DOI: 10.1021/jo015897c.

156. Пат WO2000068232A1, C07D487/04, Cucurbiturils and method for synthesis / A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, заявитель и патентообладатель Unisearch Limited., 16. 11. 2000. Applic № PCT/AU2000/000412. – 112. <https://patents.google.com/patent/WO2000068232A1/en>

157. Huang, W. H. Cucurbit[n]uril Formation Proceeds by Step-Growth Cyclo-oligomerization / W. H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // Journal of the American Chemical Society.- 2008. - V. 130, N 26. - P. 8446-8454. DOI: 10.1021/ja8013693

Приложение А

Рисунок А.1. Спектр ^1H ЯМР фильтрата после синтеза гликольурилы **1a**Рисунок А.2. Спектр ^{13}C ЯМР фильтрата после синтеза гликольурилы **1a**

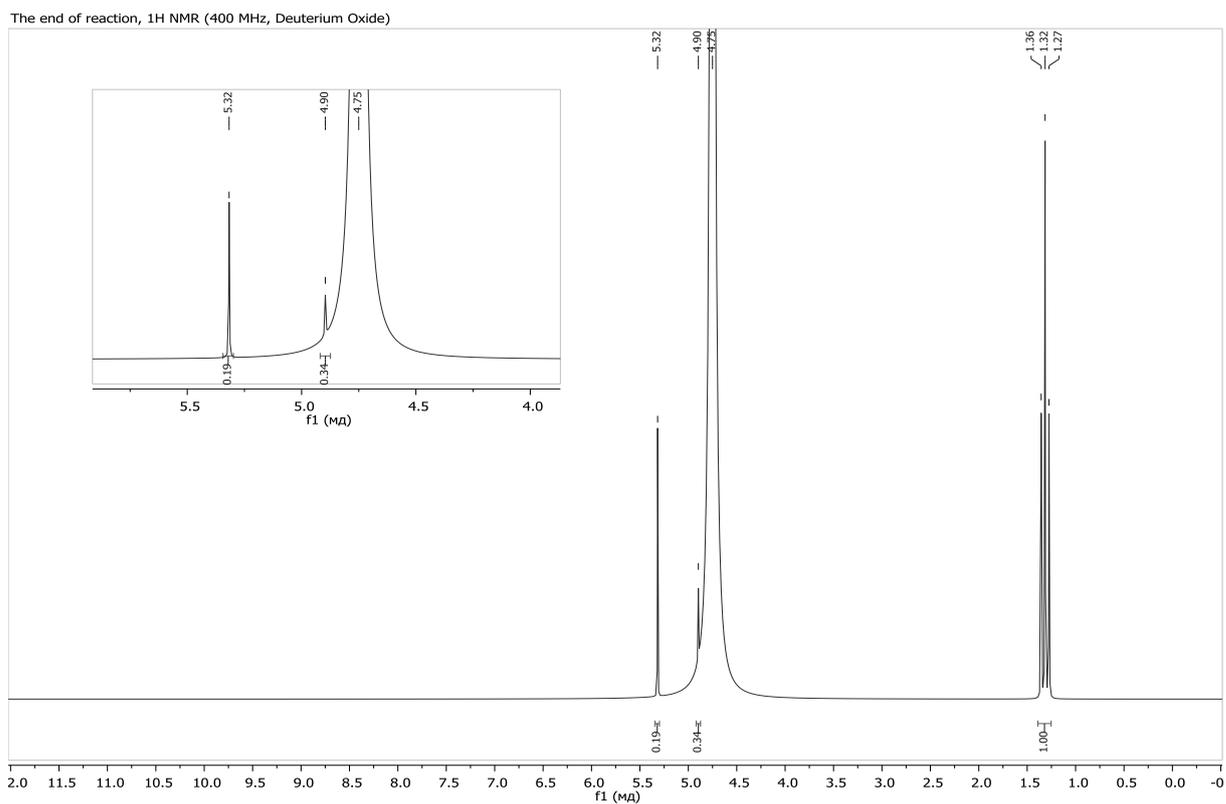


Рисунок А.3. Спектр ^1H ЯМР конца реакции: в спектре присутствует пик при 4.90 м.д. и остаточный сигнал гликольурила **1a**.

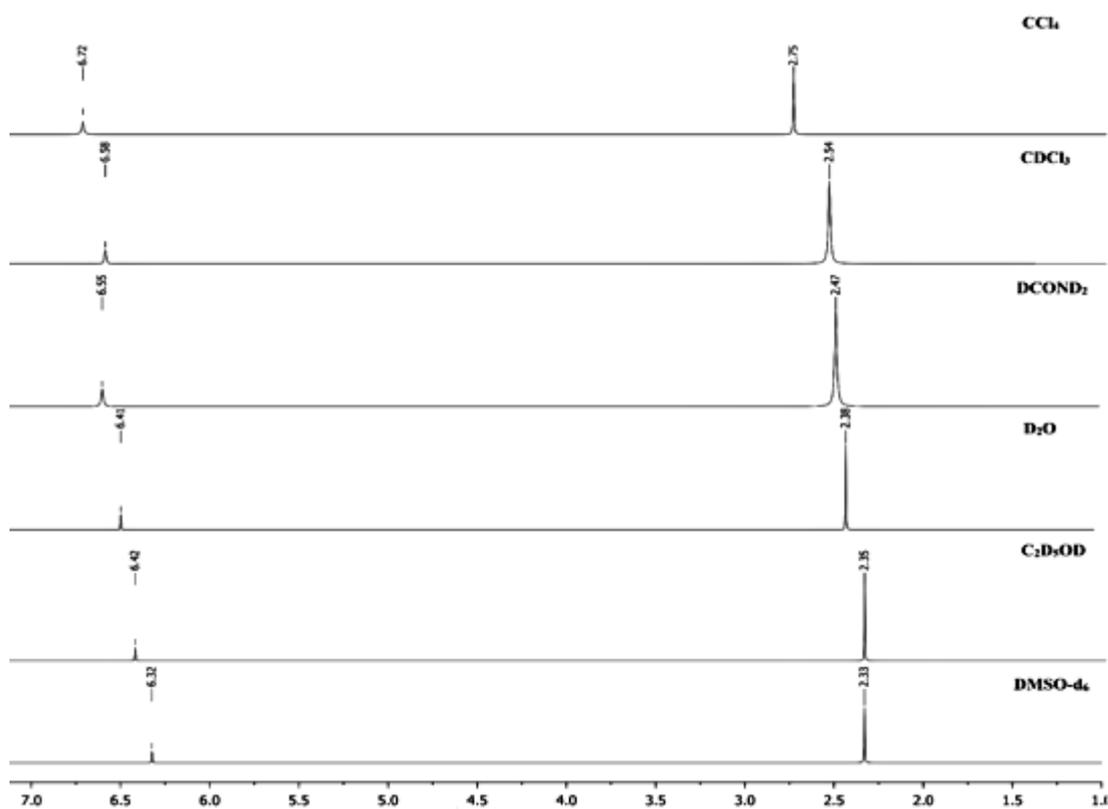


Рисунок А.4. Спектры ^1H ЯМР тетраацетилгликольурила **9a** в дейтерированных растворителях

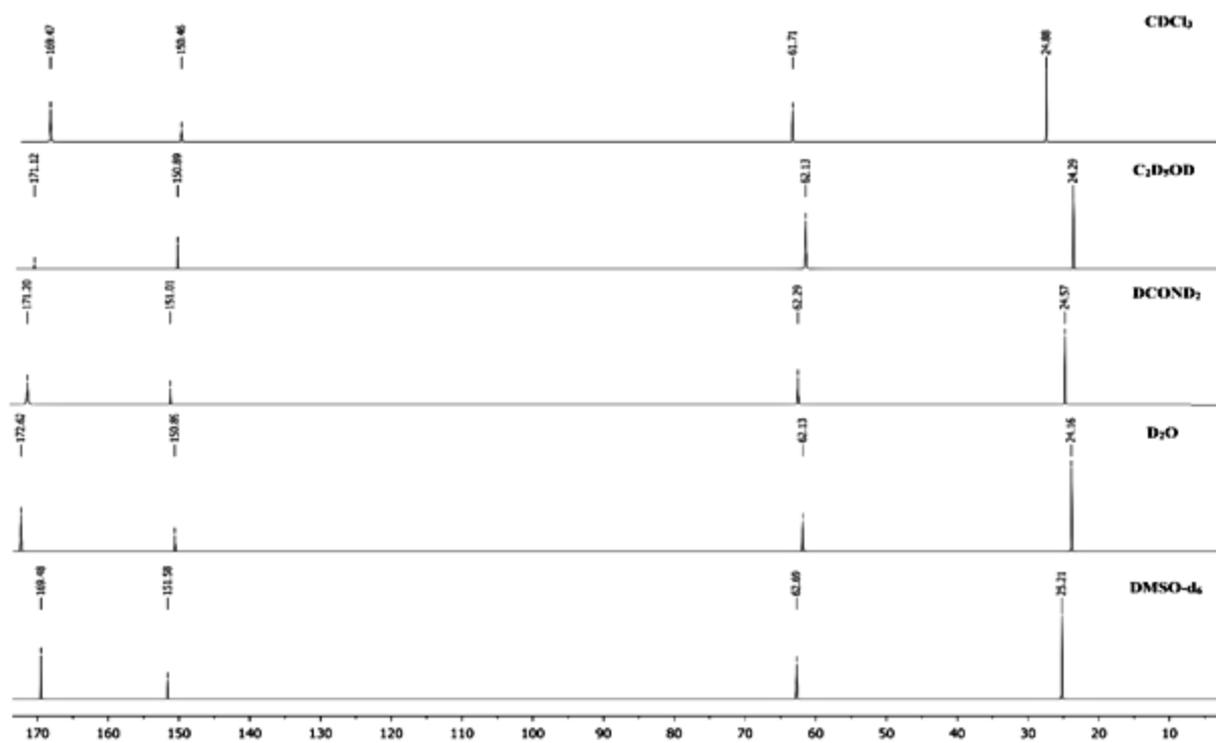
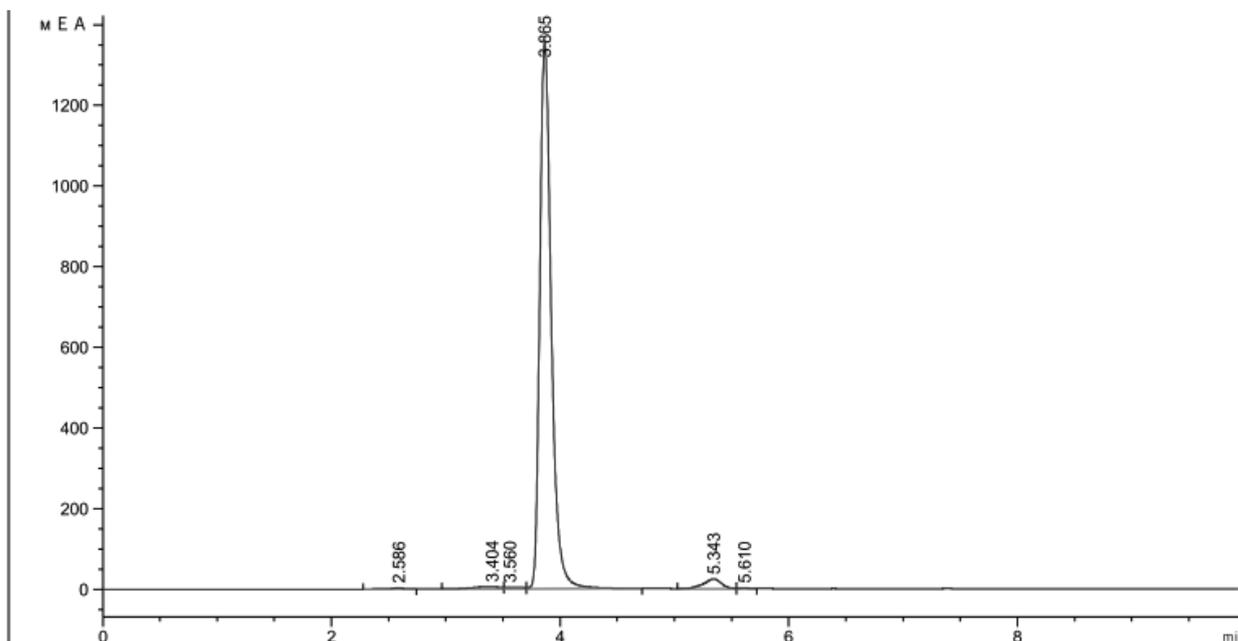


Рисунок А.5. Спектры ^{13}C ЯМР тетраацетилгликольурида **9a** в дейтерированных растворителях

Приложение В



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=200 nm

RetTime [min]	Type	Area [mEA*s]	Content / Area	Content	Substance
3.404	BV	91.77435	$5.19176e^{-5}$	$4.76470e^{-3}$	urea
4.908		-	-	-	hydantoin
Total: $4.76470e^{-3}$					

Рисунок В.1. Хроматограмма ВЭЖХ товарного гликольурила **1a**

Приложение С

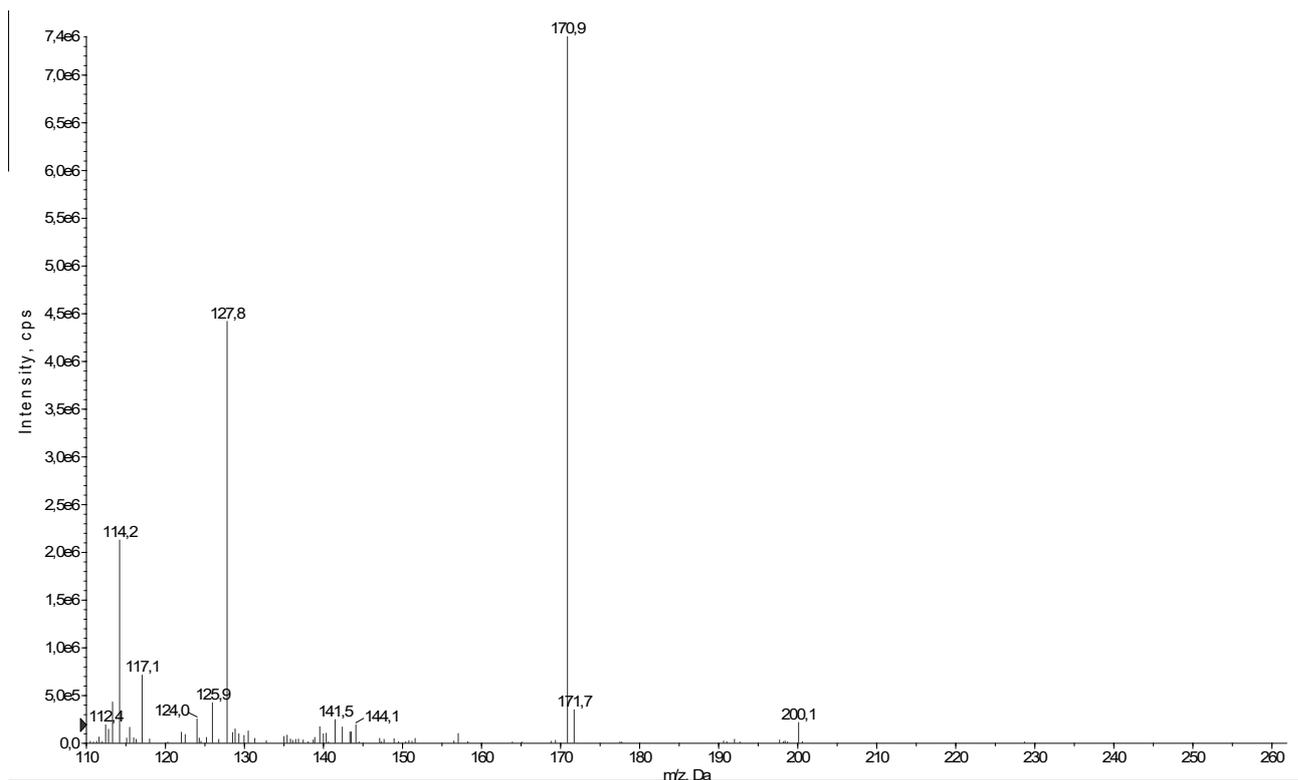


Рисунок С.1. Масс-спектр пика 2,6-диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона **20e** со временем удерживания 1,03 мин

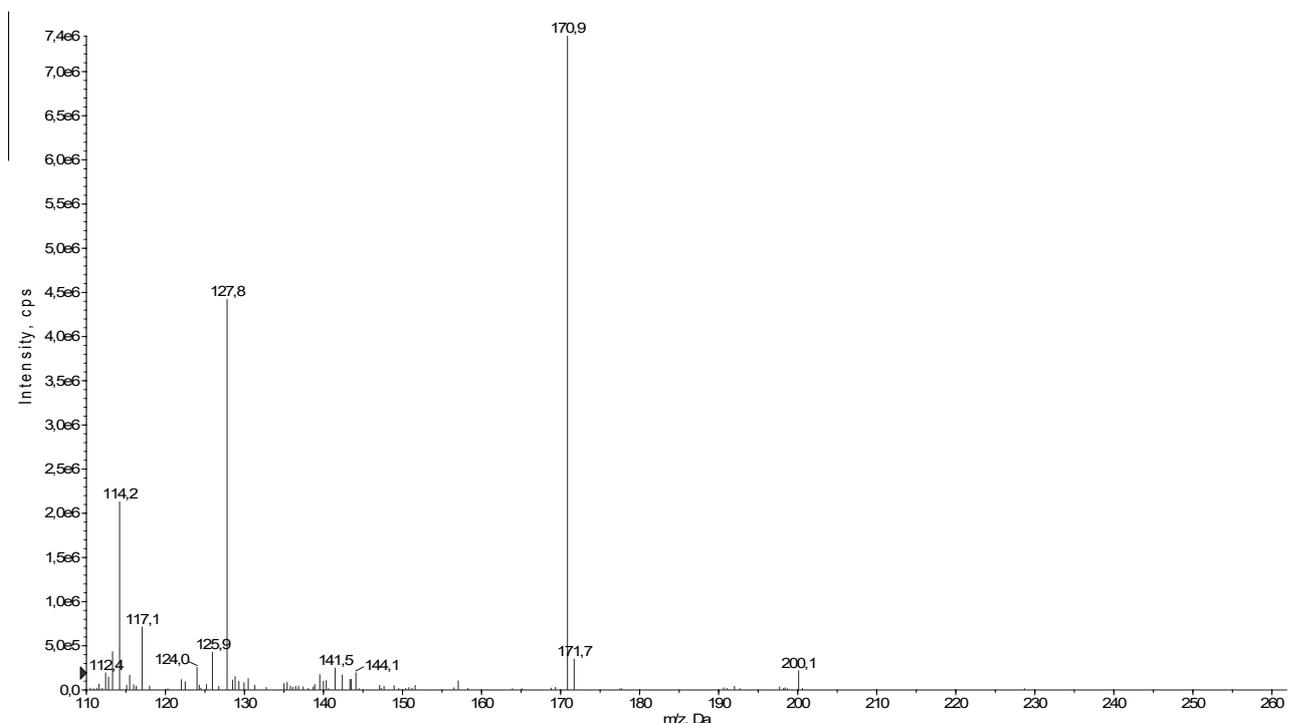


Рисунок С.2. Масс-спектр пика 2,8-диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона **20f** со временем удерживания 1,02 мин

Приложение D

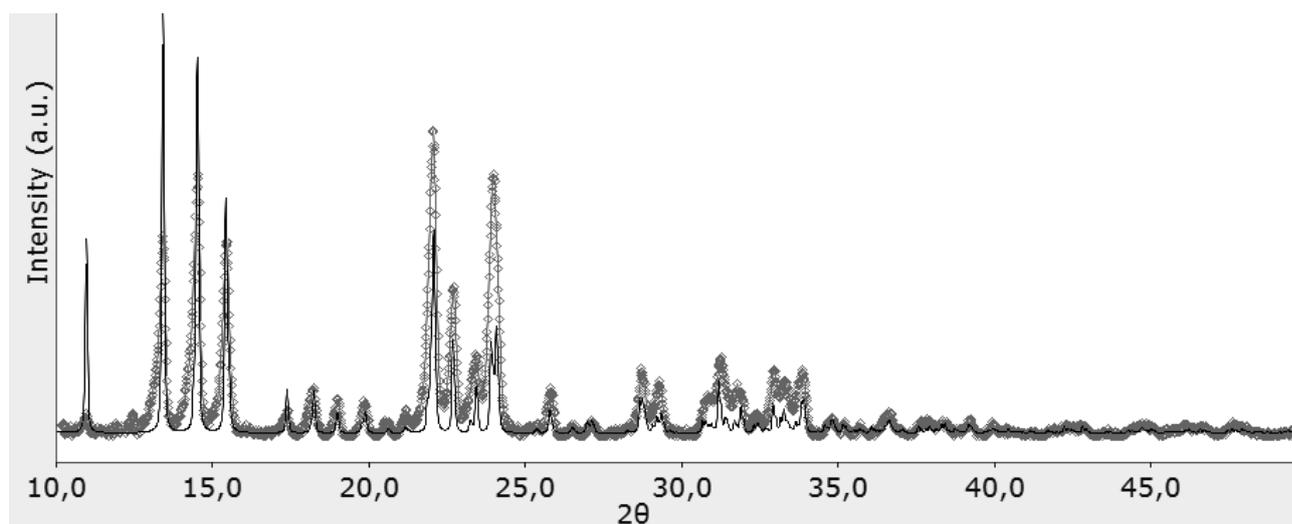


Рисунок D.1. РФА порошковых кристаллов (красная полоса) структуры выделенного гидрата кукурбит[6]урида **СВ[6]** и соответствующая теоретическая картина гидрата кукурбит[6]урида, (черная полоса) полученная из базы данных <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, номер 883372 Наложение фаз в программе REX. Отражения были собраны от 10 до 50 градусов в 2θ