

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ХОАНГ НГОК ФЫОК

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ТЕТРААЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ
ГЛИКОЛУРИЛА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РЕАКЦИЯХ N - И O –
АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ
ЦИКЛИЧЕСКИЙ ФРАГМЕНТ И ЛИПОФИЛЬНЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ
СПИРТОВ

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Абдигали Абдиманатович Бакибаев

Томск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
Глава 1 Литературный обзор.....	11
1.1 Методы синтеза бициклических бисмочевин (ББМ, гликолурилов).....	11
1.1.1 Синтез гликолурилов на основе мочевины и α -дикарбонильных соединений.....	12
1.1.1.1 Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов.....	12
1.1.1.2 Синтез 1-моно- и 1,3,4-тризамещенных гликолурилов.....	13
1.1.1.3 Синтез 1,4- и 1,6-дизамещенных гликолурилов.....	14
1.1.1.4 Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов.....	15
1.1.2 Синтез гликолурилов на основе мочевины с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами (ДГИ).....	16
1.1.2.1 Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов.....	16
1.1.2.2 Синтез 1-монозамещенных гликолурилов.....	16
1.1.2.3 Синтез 1,3-дизамещенных гликолурилов.....	17
1.1.2.4 Синтез 1,3,4-тризамещенных гликолурилов.....	18
1.1.2.5 Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов.....	18
1.1.3 Синтез гликолурилов на основе изоциановой и (или) изотиоциановой кислоты либо изоцианата.....	19
1.1.3.1 Синтез 1,4-дизамещенных гликолурилов.....	19
1.1.3.2 Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов.....	20
1.2 Химические свойства бициклических бисмочевин.....	20
1.2.1 Методы галогенирования бициклических бисмочевин.....	20
1.2.1.1 Хлорирование бисциклических бисмочевин.....	21
1.2.1.2 Бромирование бициклических бисмочевин.....	23
1.2.2 Методы ацилирования бициклических бисмочевин.....	27
1.2.3 Методы алкилирования бициклических бисмочевин.....	29
1.2.4 Синтез супрамолекулярных соединений.....	32
1.2.4.1 Бамбусурил.....	32

1.2.4.2 Кукурбитурил.....	36
Глава II Исследование реакции тетраацетилгликолурила.....	40
2.1 Общие сведения о тетраацетилгликолуриле.....	40
2.1.1 Строение и некоторые физико-химические свойства гликолурила и тетраацетилгликолурила.....	40
2.1.2 Методы синтеза тетраацетилгликолурила и некоторые родственных соединений.....	44
2.2 Реакции N – ацетилирования аминов, содержащих циклический фрагмент тетраацетилгликолурилом.....	52
2.3 Бисдезацетилирование тетраацетилгликолурила.....	56
2.4 Реакции O – ацетилирования тритерпеновых спиртов.....	61
2.4.1 Реакции O – ацетилирования бетулина и аллобетулина.....	61
2.4.2 Реакция O – ацетилирования холестерина.....	65
2.5 Реакции N – ацетилирования аминов с использованием тетраацетоксиметилгликолурил.....	66
2.6 Изучение антиоксидантной активности синтезированных пентациклических тритерпеноидов вольтамперометрическим методом.....	68
Глава III Экспериментальная часть.....	74
3.1 Методика синтеза тетраацетилгликолурила (ТАГУ).....	75
3.2 Общая методика синтеза N-ацетиламидов с тетраацетилгликолурилом (N-ацетиланилид, N-ацетилбензиламин, N-ацетилциклогексинамин, N-ацетил-4-аминоантипирин и N-ацетил-2-амино-4-фенилтиазол).....	76
3.3 Общая методика бисдезацетилирования тетраацетилгликолурила под действием мочевины.....	79
3.4 Методика синтеза тетраацетоксиметилгликолурила (ТАМГУ).....	80
3.5 Методика синтеза N-ацетиламидов взаимодействием тетраацетоксиметилгликолурила с аминами.....	80
3.6 Методика синтеза диацетата бетулина.....	81
3.7 Методика синтеза формиата аллобетулина.....	83
3.8 Методика синтеза O-ацетилхолестерина.....	84

Выводы.....	86
Библиографический список.....	87

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГУ	– гликолурил
ТАГУ	– тетраацетилгликолурил
ДАГУ	– диацетилгликолурил
ИК	– инфракрасный спектр
ЯМР	– ядерный магнитный резонанс
Гц	– герц
м.д.	– миллионная доля
δ	– химический сдвиг
с	– синглет
д	– дублет
т	– триплет
м	– мультиплет
ТСХ	– тонкослойная хроматография
т. кип.	– температура кипения
т. пл.	– температура плавления
рН	– водородный показатель
р-TsOH	– паратолуолсульфокислота
TFA	– трифторуксусная кислота
ДГИ	– 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он
ДМА	– диметилацетамид
ДМСО	– диметилсульфоксид
ББМ	– бициклическая бисмочевина
ТАМГУ	– тетра-N-ацетоксиметилгликолурил
РСА	– рентгеноструктурный анализ
ДМФА	– N,N-диметилформамид
TEA	– триэтиламин
РМВ	– п-метоксибензил
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Химия бициклических бисмочевин октанового ряда (ББМ, гликолурилов), прежде всего, благодаря полифункциональности их структуры, претерпела бурное развитие, что нашло отражение в создании на их основе ценных веществ в различных сферах человеческой деятельности: дезинфекторов, лекарственных препаратов, стабилизаторов полимеров, самостоятельных взрывчатых веществ или их компонентов и других важных веществ и материалов. К настоящему времени, для практической реализации этих разработок до промышленных процессов в химии гликолурилов наиболее изучены следующие реакции по атомам азота: ацилирование, алкилирование, галогенирование, нитрование и гидроксиметилирование, но в меньшей степени изучены химические свойства синтезированных таким образом соединений. Среди последних особо необходимо отметить то обстоятельство, что в последние десятилетия одним из интенсивно развивающихся направлений в химии гликолурилов является синтез и изучение на их основе супрамолекулярных соединений. Так, гликолурилы выступают базовыми компонентами таких полициклических конденсированных систем как кукурбитурилы и бамбусурилы, обладающих рядом уникальных физико-химических свойств.

Анализ литературных сведений по химии гликолурилов показал, что одним из недостаточно уделенных вниманием исследователей аспектов является исследование химических свойств тетраацетилгликолурила (ТАГУ), который в настоящее время нашел широкое применение в промышленности в качестве эффективного активатора отбеливания в составе синтетических моющих средств. Последнее обстоятельство делает ТАГУ доступным и привлекательным для более полного раскрытия его потенциала как в органическом синтезе, так и с позиции востребованности его в сугубо практической плоскости. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные о химии ТАГУ ограничиваются преимущественно изучением его гидролитических превращений в присутствии

оснований, отдельными реакциями N – ацетилирования первичных аминов, для которых приводятся примеры использования этого процесса в качестве защитной группы в ходе синтеза труднодоступных биологически активных аминов. Поскольку, на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют сведения, обобщающие методы синтеза и исследования химических свойств ТАГУ, в данной диссертационной работе проведена систематизация знаний в этой области, что послужило основанием для написания самостоятельной обзорной статьи по данной теме. Кроме того, до сих пор остается востребованным поиск новых мягких и селективных N – ацетилирующих реагентов, и особенно, O – ацетилирующих реагентов, позволяющих сохранить конфигурацию и оптическую ориентированность исходных биологически активных молекул.

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

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать метод синтеза на основе доступных гликолурилов их N,N,N,N-тетраацетилпроизводного (ТАГУ) и N,N,N,N-тетраацетоксиметилпроизводного (ТАМГУ).
2. Изучить реакции аминов, содержащих циклический фрагмент с тетраацетилгликолурилом в условиях механохимической активации.
3. Исследовать реакции бетулина, аллобетулина и холестерина с тетраацетилгликолурилом.
4. Изучить взаимодействие тетраацетилгликолурила с мочевидами в условиях кислотного катализа.
5. Исследовать реакции тетраацетоксиметилгликолурила с рядом аминов, содержащих циклический фрагмент.

Научная новизна:

1. Разработан новый метод синтеза тетраацетилгликолурила реакцией гликолурила с уксусным ангидридом в присутствии фосфорных кислот и ранее

неизвестного тетраацетоксиметилгликолурила взаимодействием тетраметилолгликолурила с уксусным ангидридом в присутствии пиридина.

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

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

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

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

Практическая значимость:

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения тетраацетилгликолурила и

тетраацетоксиметилгликолурила.

2. Метод механохимического синтеза N – ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент взаимодействием тетраацетилгликолурила с соответствующими аминами.

3. Методы O – ацетилирования липофильных полициклических спиртов (бетулина, аллобетулина и холестерина) с использованием тетраацетилгликолурила.

4. Результаты реакции бисдезацетилирования тетраацетилгликолурила под действием мочевины.

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Методы синтеза бициклических бисмочевин (ББМ, гликолурилов)

Гликолурил (2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион, ГУ) представляет собой органическое соединение, состоящее из двух аннелированных имидазолидиновых колец (Рис. 1). Гликолурил - белый порошок без запаха, сильные межмолекулярные водородные связи вызывают высокую температуру плавления (около 300°C), при которой гликолурил плавится с разложением.

Гликолурил является ценным веществом, которое применяется в различных социально значимых отраслях промышленности и народного хозяйства (сельское хозяйство, фармацевтика, химическая промышленность, медицина, военная промышленность и др.).

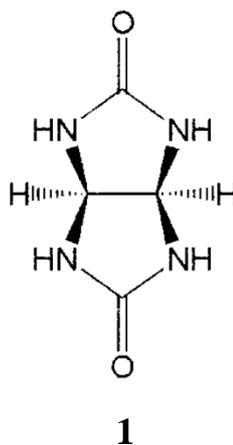


Рисунок 1 – Гликолурил

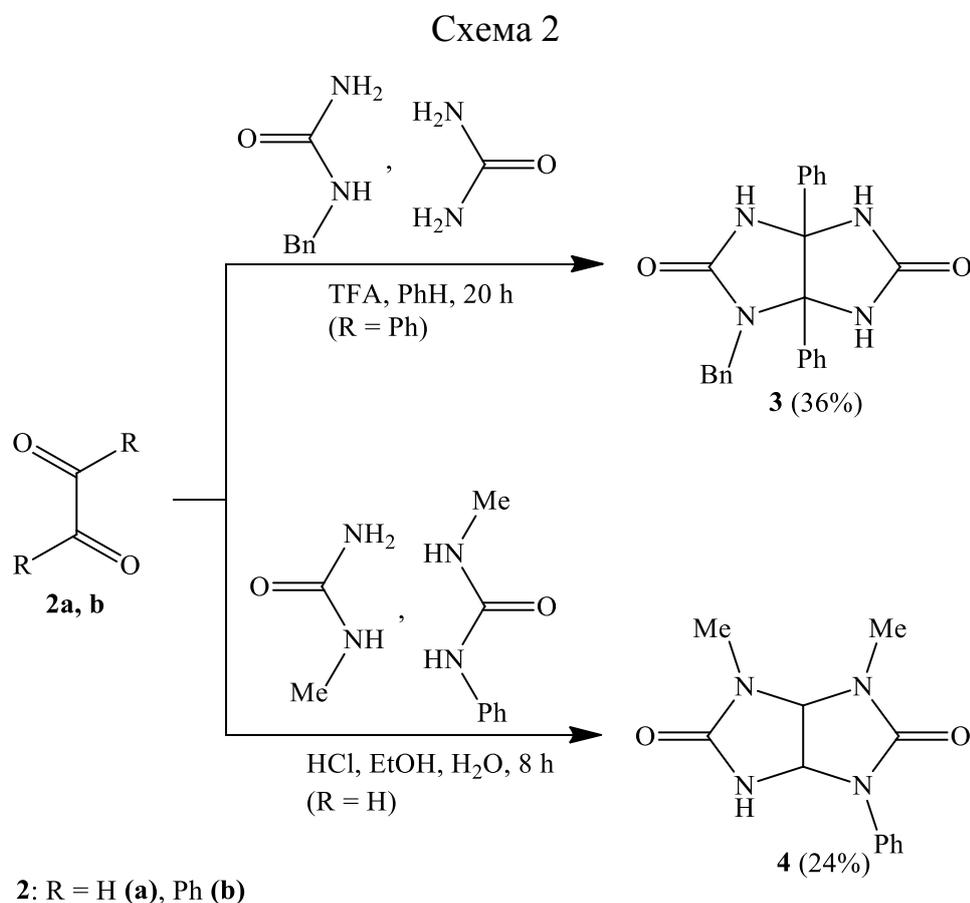
Гликолурил **1** имеет четыре донорные группы (-NH) и две акцепторные (C=O) группы. По химическим свойствам гликолурил является типичным N-нуклеофилом. Он вступает в реакции N-алкилирования, N-ацилирования, N-галогенирования, N-нитрования, N-нитрозирирования, N-гидроксиалкилирования и т.д. Однако, наличие связи (NH-C=O) с электроноакцепторной карбонильной группой делает его менее реакционноспособным основанием, поэтому, он с трудом протонируется, а его продукты, образованные в результате электрофильной атаки

- Продолжительность: от нескольких минут до нескольких часов;
- Катализаторы: кислоты: H_2SO_4 , HCl , HCOOH , AcOH и трифторуксусная (TFA) [1-9]. Иногда используют щелочной катализ (в присутствии KOH) [10-12].

1.1.1.2 Синтез 1-моно- и 1,3,4-тризамещенных гликолурилов

В ряде работ реакции с глиоксалем и бензилом проводят с двумя разными мочевинами [13-14]. Это приводит к моно- и тризамещенным по атомам азота гликолурилам **3** и **4**. О побочных продуктах в этих реакциях не сообщается.

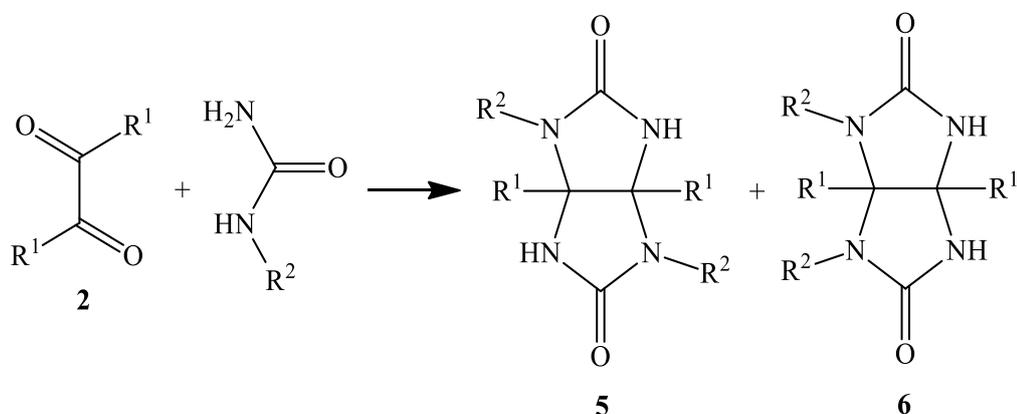
1-Бензил-3а,6а-дифенилгликолурил **3** синтезирован реакцией мочевины и бензилмочевины с бензилом ($\text{R}=\text{Ph}$) с выходом 36% [13] (Схема 2). 3,4-Диметил-1-фенилгликолурил **4** получен конденсацией глиоксаля, 1-метил- и 1-метил-3-фенилмочевин в присутствии соляной кислоты [14].



1.1.1.3 Синтез 1,4- и 1,6-дизамещенных гликолурилов

1,4- и 1,6-Дизамещенных гликолурилы **5**, **6** можно синтезировать региоселективной конденсацией α -дикарбонильных соединений (глиоксаля, диацетила, диэтилглиоксаля, дипропилглиоксаля, бензила и 1,2-ди[4-(бензилоксикарбо-нилметокси)фенил]глиоксаля) с разнообразными замещенными мочевины [15-23], (N-карбамоил-аминокислотами (уреидокислотами) [21], ксилилен- и триметиленбисмочевины) [24] (Схема 3):

Схема 3



$R^1 = H : R^2 = Me, Et, Pr^n, Bu^n, Bu^t, Cy, Ph, Bn, (CH_2)_2NMe_2 \cdot HCl, (CH_2)_2NHAc, CH_2CO_2H;$

$R^2 = Me : R^1 = Me, Et, Pr^n;$

$R^1 = Ph : R^2 = Bn, CH_2CO_2Bn;$

$R^1 = C_6H_4OCH_2C(O)OBn-4 : R^2 = Bn, CH_2CO_2Bn;$

Cy - cyclohexyl

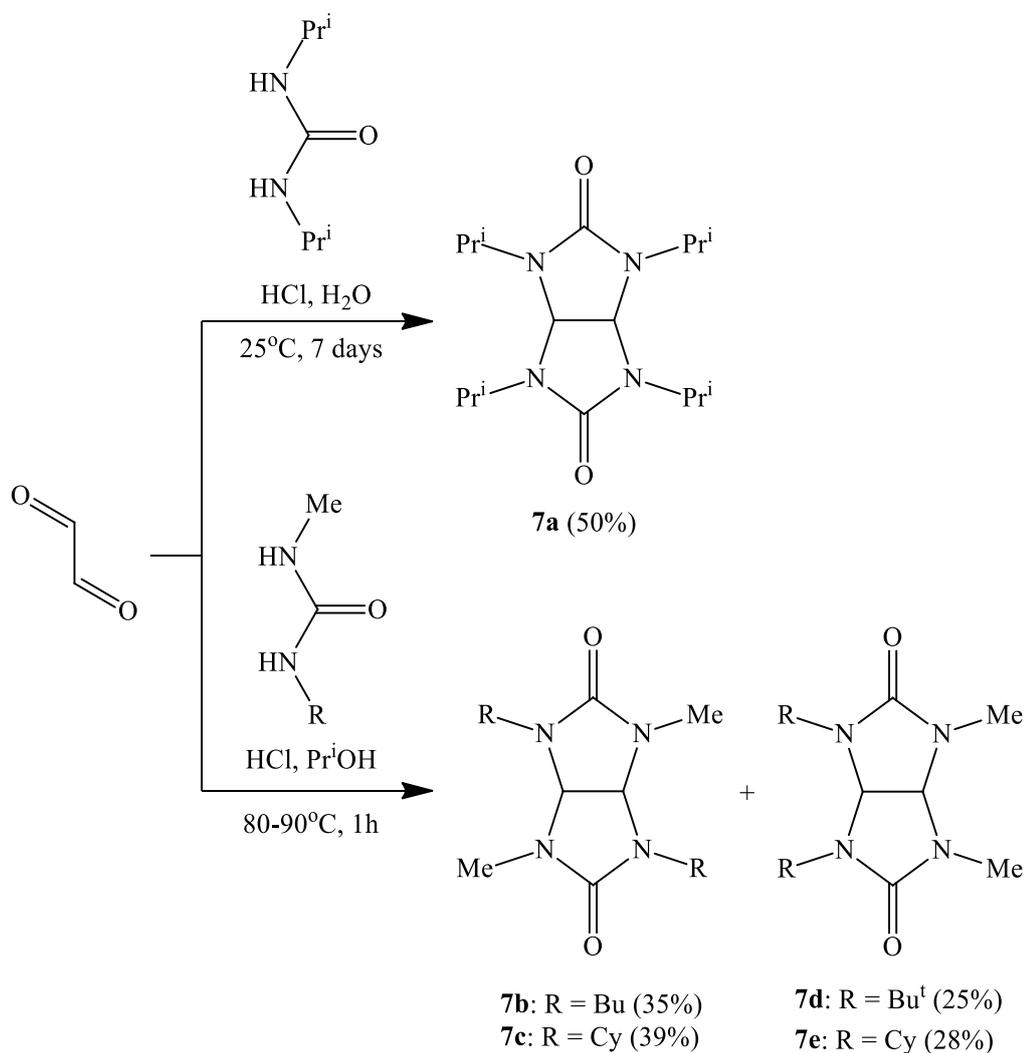
Условия реакций:

- Растворители: вода, смесь вода-изопропиловый спирт, метанол, этанол, бензол;
- Катализаторы: кислоты HCl, TFA, $H_3PW_{12}O_{40}$ (0,95 мол. %);
- Температура и продолжительность:
 - до температуры кипения в течение 1-20 ч;
 - при комнатной температуре в течение 12-48 и 72 ч.

1.1.1.4 Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов

Конденсация мочевины с α -дикарбонильными соединениями для синтеза 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов практически не используется. Взаимодействие глиоксаля с 1,3-ди(изопропил)мочевиной [25] и несимметрично замещенными 1-*трет*-бутил(циклогексил)-3-метилмочевиными [18] приводит к образованию 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов **7a-e** (Схема 4):

Схема 4

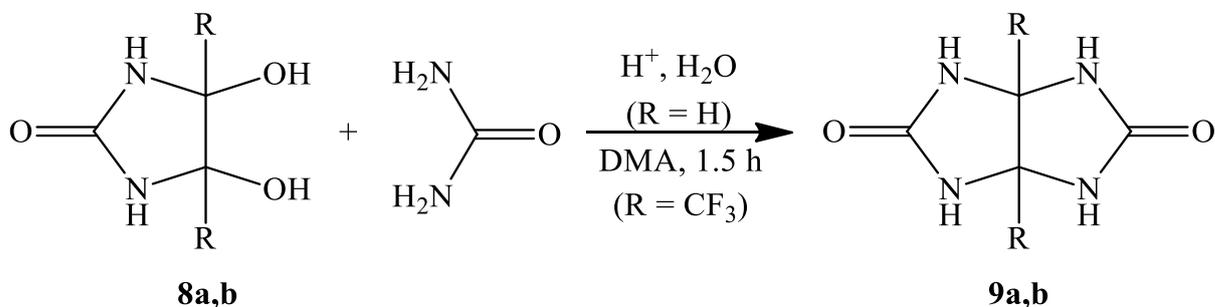


1.1.2 Синтез гликолурилов на основе мочевины с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами (ДГИ)

1.1.2.1 Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов

Имеются 2 примера получения гликолурилов **9a, b** из ДГИ **8a** [26] и 4,5-бис(трифторметил)замещенного ДГИ **8b** [27] с мочевиной (выход 82 – 88%) (Схема 5):

Схема 5

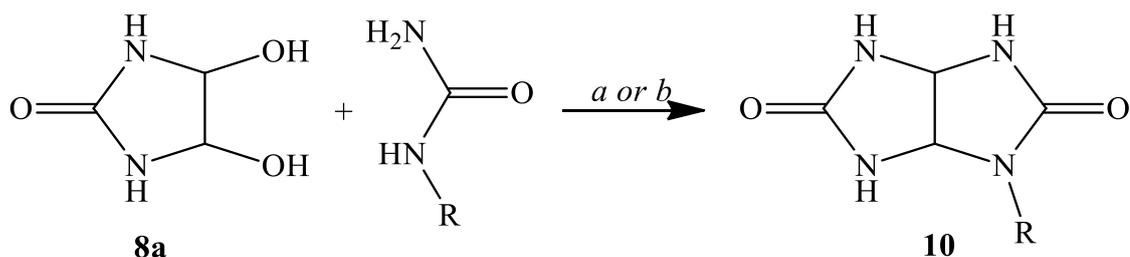


R = H (**8a**, **9a**), CF₃ (**8b**, **9b**); DMA - dimethylacetamide

1.1.2.2 Синтез 1-монозамещенных гликолурилов

Получение 1-монозамещенных гликолурилов **10** приводится α-уреидоалкилированием монозамещенных мочевины различных типов с ДГИ **8a** [28-38] (Схема 6):

Схема 6



a - H⁺; *b* - H₂O (PrⁱOH), pH 1, 1 h

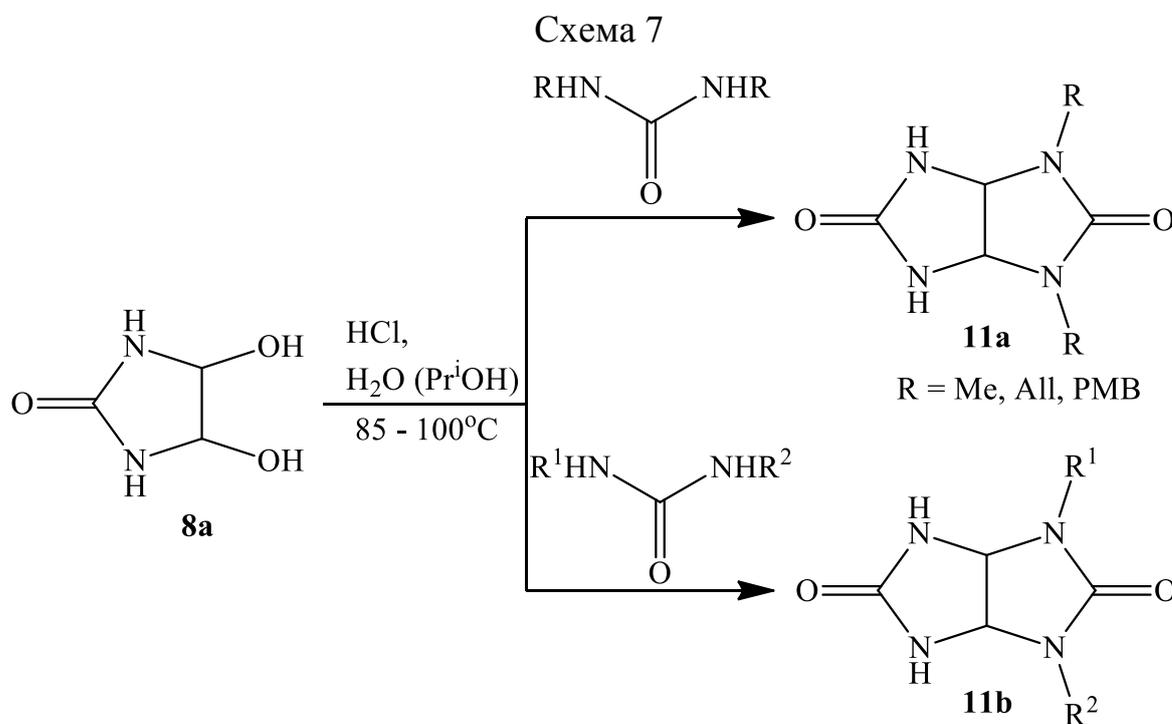
R = Me, Et, Prⁿ, Bu^s, Bu^t, Cy, Ph, Bn ...

Условия реакций:

- Катализаторы: кислота HCl в H₂O, PrⁱOH или их смесь;
- Температура и продолжительность: при кипячении в течение 1–3 ч.

1.1.2.3 Синтез 1,3-дизамещенных гликолурилов

1,3-Дизамещенные гликолурилы **11a**, **b** получены реакцией конденсации ДГИ **8a** с симметрично (1,3-диметил-, диаллил-, ди(*n*-метоксибензил) или несимметрично замещенными мочевинами (1-алкил-3-метил-, 1-гидроксиалкил-3-метилмочевинами) [18, 26, 28, 32, 35, 39-42] (Схема 7):



$\text{R}^1 = \text{Me} : \text{R}^2 = \text{Et, Pr}^n, \text{Bu}^n, \text{Bu}^s, \text{Bu}^t, \text{Cy, (CH}_2)_2\text{OH, CMe}_2\text{CH}_2\text{OH, (CH}_2)_2\text{NHAc};$

$\text{R}^1 = \text{Ph} : \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NHAc};$

PMB - *p*-methoxybenzyl

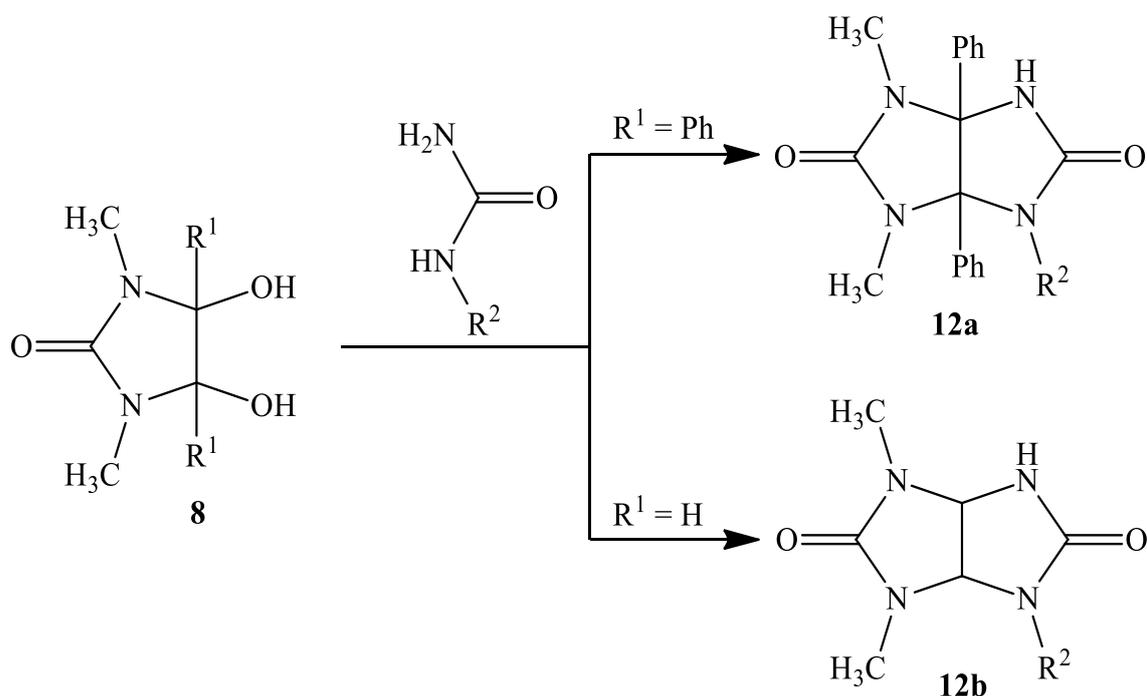
Условия реакций:

- Катализаторы: кислота HCl в H₂O, метаноле, изопропиловом спирте;
- Температура и продолжительность: при кипячении в течение 1–12 ч.

1.1.2.4 Синтез 1,3,4-тризамещенных гликолурилов

1,3,4-Тризамещенные гликолурилы **12a**, **b** синтезируют конденсацией замещенных мочевины (алкил-, гидроксилалкил-, карбоксилалкил-, 2-(диметиламино)этил-, 2-(ацетиламино)этилмочевин) с 1,3-диалкилзамещенными ДГИ или 1,3-диметил-4,5-дифенилпроизводным ДГИ **8** [28, 30-35, 43-46] (Схема 8):

Схема 8

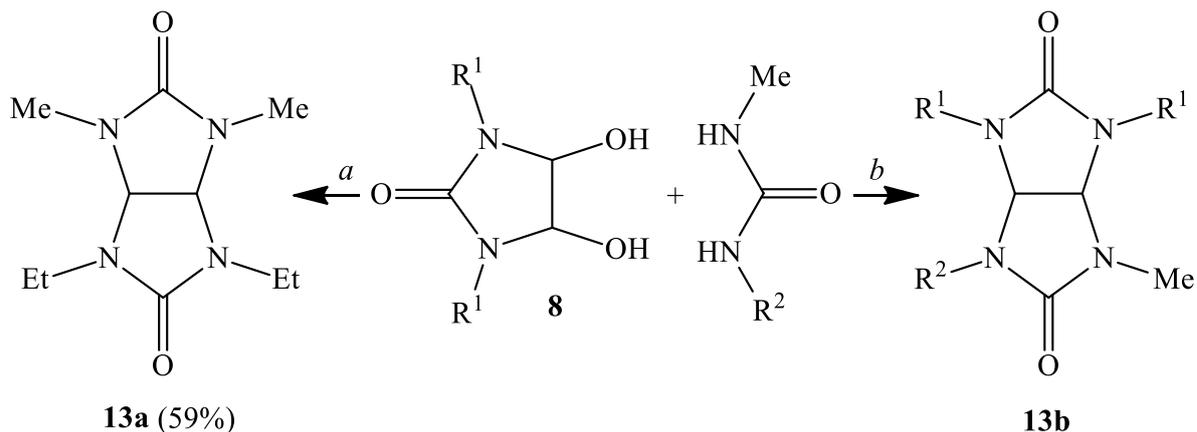


$\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}-4$,
 $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_2\text{NHAc}$, $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2\cdot\text{HCl}$

1.1.2.5 Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов

1,3,4,6-Тетразамещенные гликолурилы **13a**, **b** получены реакциями 1,3-диалкилзамещенных ДГИ **8** с дизамещенными мочевинами [47] (Схема 9):

Схема 9



$a = \text{HCl, H}_2\text{O, 1h}$

$b = \text{HCl, H}_2\text{O (Pr}^i\text{OH), 1h}$

$\text{R}^1 = \text{Me} : \text{R}^2 = \text{Pr}^n$ (yield 59%), Bu^t (65%), Cy (72%), $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMeCH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$ (61%);

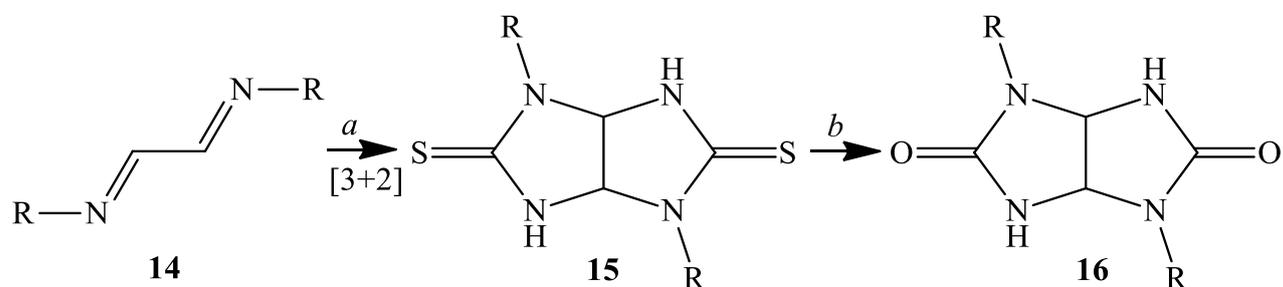
$\text{R}^1 = \text{Et} : \text{R}^2 = \text{Bu}^t$ (61%), Cy (66%)

1.1.3 Синтез гликолурилов на основе изоциановой и (или) изотиоциановой кислоты либо изоцианата

1.1.3.1 Синтез 1,4-дизамещенных гликолурилов

1,4-Дизамещенные гликолурилы **16** получены реакцией циклоприсоединения 1,4-диаза-1,3-диенов **14** к триметилсилилизотиоцианату (через промежуточные продукты – 1,4-дизамещенные тиогликолурилы **15**) [48] (Схема 10):

Схема 10



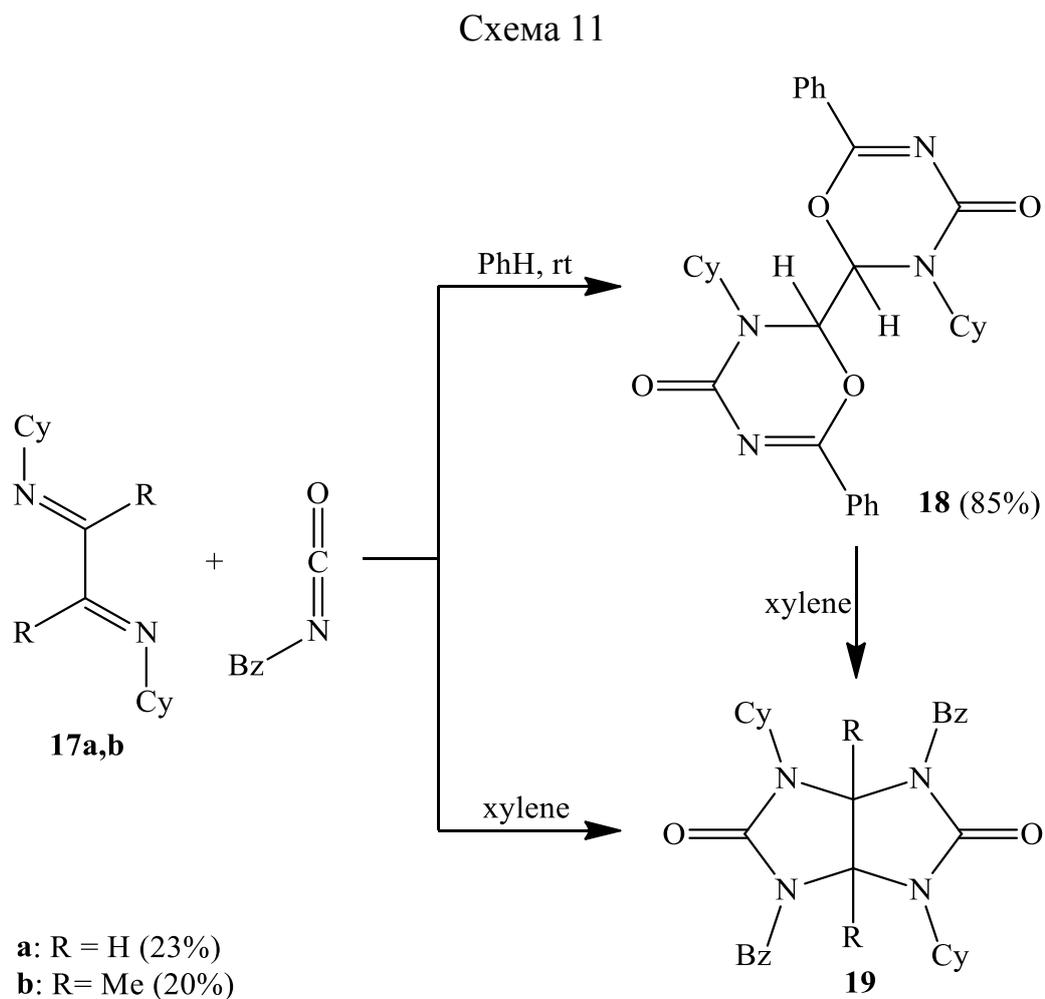
$a - \text{Me}_3\text{Si-N=C=S, THF, rt, 3 h}$;

$b - \text{H}_2\text{O}_2, \text{Me}_2\text{CO, 3-5 h}$

$\text{R} = \text{Cy}$ (22%), $4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (3%)

1.1.3.2 Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов

1,3,4,6-Тетразамещенные гликолурилы **19** получены из 1,2-дииминов **17a, b** и бензоилизоцианата. Реакции можно проводить в одну стадию или в две стадии (через промежуточный продукт **18**) [49] (Схема 11):



1.2 Химические свойства бициклических бисмочевин

1.2.1 Методы галогенирования бициклических бисмочевин

Галогенпроизводные бициклических бисмочевин находят широкое применение в качестве окислителей, галогенирующих агентов, дезинфицирующих, отбеливающих, моющих средств [50]. Существование такого многообразия

свойств побуждает к поиску более совершенных методов синтеза указанных соединений.

1.2.1.1 Хлорирование бисциклических бисмочевин

Тетрахлоргликолурил **20** (Рис. 2) имеет химическое название: 2,4,6,8-тетрахлор-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион и молекулярную бруттоформулу $C_4H_2Cl_4N_4O_2$, в воде нерастворим, с ДМСО реагирует со взрывом.

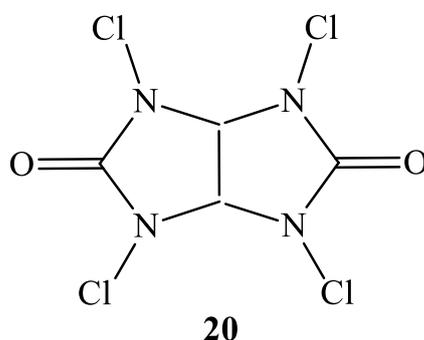


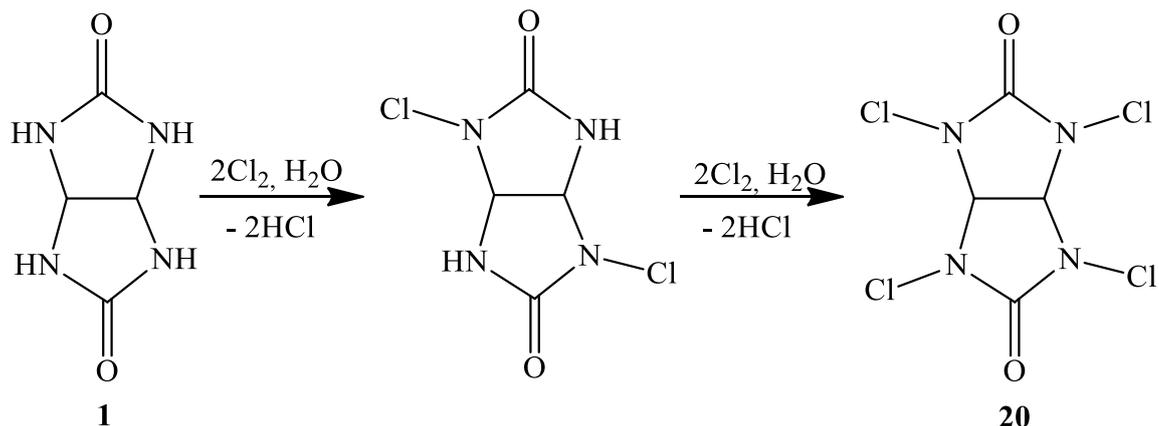
Рисунок 2 – Тетрахлоргликолурил

Тетрахлоргликолурил **20** обладает хорошими бактерицидными, отбеливающими и моющими свойствами, обуславливающими широкое применение при производстве товаров химической промышленности. Может входить в состав пестицидов для посевов. Применяется для модифицирования поверхности резины, в частности для склеивания термопластов с резиной при изготовлении многослойных подошв. Тетрахлоргликолурил применяется в качестве мягкого хлорирующего агента в органическом синтезе [51].

Основным методом получения поли-N-хлорированных бициклических бисмочевин октанового ряда является действие газообразного хлора на циклические амиды в слабо-щелочной среде.

Авторами разработан удобный для промышленного освоения способ получения 2,4,6,8-тетрахлор-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона **20** реакцией гликолурила в воде с молекулярным хлором (Схема 12):

Схема 12



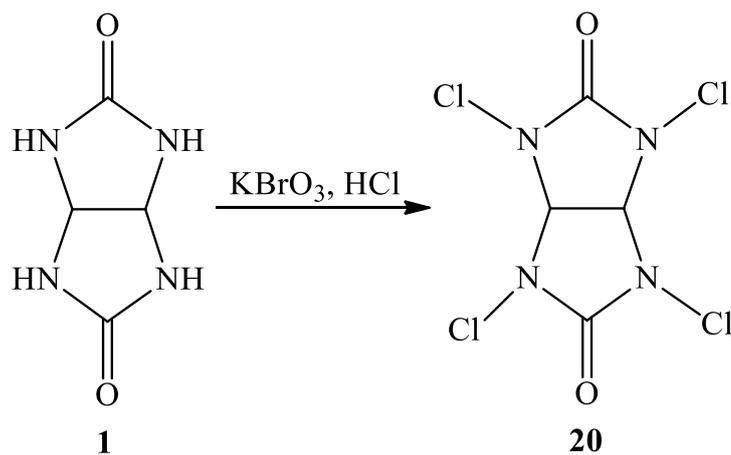
Было установлено, что процесс протекает успешно с образованием конечного продукта и без присутствия какого-либо основания с уменьшением времени протекания процесса (4-6 час) по сравнению с известным методом, использующим контроль pH среды с помощью прибавления в реакционную массу раствора гидроксида натрия (6-10 час.). Это объясняется более высокой растворимостью хлора в кислой среде, а высокий окислительно-восстановительный потенциал молекулярного хлора позволяет протекать реакции N-хлорирования.

Таким образом, модифицированный метод хлорирования гликолурила имеет ряд существенных преимуществ перед известными, пригоден для промышленного освоения.

В изучении химических свойств бициклических бисмочевин в отношении различных окислителей, разработан удобный и простой препаративный метод получения поли-N-хлорированных циклических мочевины реакцией окислительного хлорирования соответствующей циклической мочевины в присутствии бромата калия в воде при прибавлении соляной кислоты (Схема 13).

Выбор бромата калия, как окислителя, обусловлен тем, что бромат-ион способен окислять хлорид-ион в кислой среде до свободного хлора, являющегося действующим началом для поли-N-хлорирования в предлагаемых условиях. Известно использование системы хлорат натрия и соляная кислота, но не для N-хлорирования, а для хлорирования полиэтилена в водной среде.

Схема 13



Установлено, что использование хлоратов, иодатов, а также соединений перекисного типа не приводит к образованию конечных N-хлорзамещённых продуктов.

Впервые эффективно использована система бромат калия и соляная кислота для получения поли-N-хлорированных органических азотсодержащих соединений [52].

1.2.1.2 Бромирование бициклических бисмочевин

Тетрабромгликолурил **21** (Рис. 3) или 2,4,6,8-тетрабром-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион, имеет молекулярную бруттоформулу $C_4H_2Br_4N_4O_2$, температура плавления $209^\circ C$, растворяется в уксусной кислоте, ДМФА; в воде нерастворим.

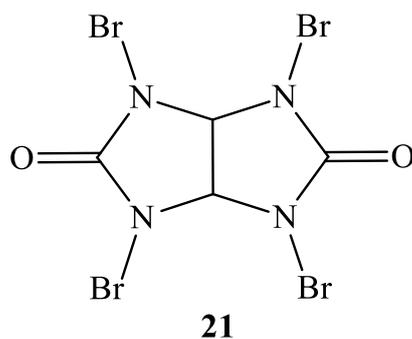
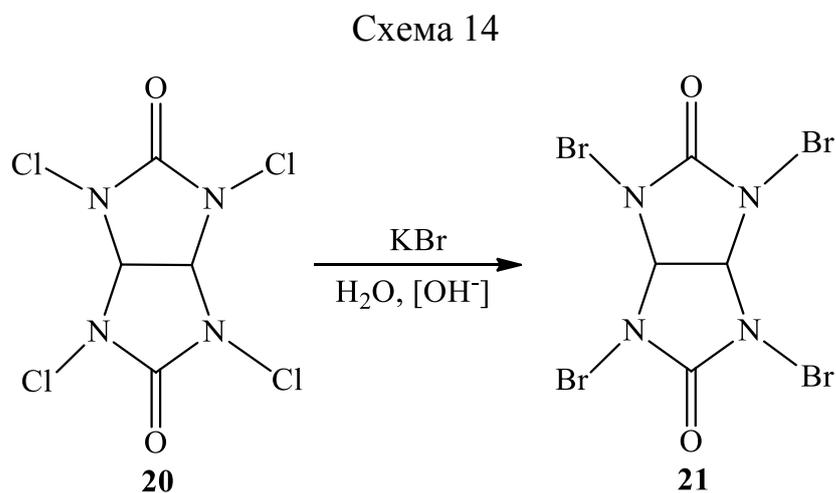


Рисунок 3 – Тетрабромгликолурил

Тетрабромгликолурил **21** обладает хорошими бактерицидными, отбеливающими и моющими свойствами, используются в качестве окислителей, бромлирующих агентов или инициаторов радикальных процессов (например N-бромсукцинимид) [53].

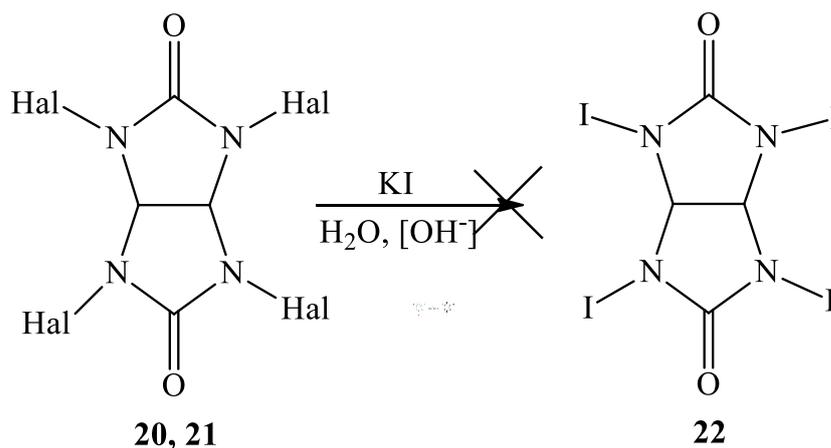
Однако, основным методом получения таких соединений остаётся взаимодействие азотсодержащей компоненты с бромом в щелочной среде. Эти условия накладывают определение ограничения на использование соединений нестабильных в щелочной среде.

Реакцией между тетрахлорпроизводным **20** и бромистым калием с щелочным катализатором получается тетрабромпроизводное **21** (Схема 14):



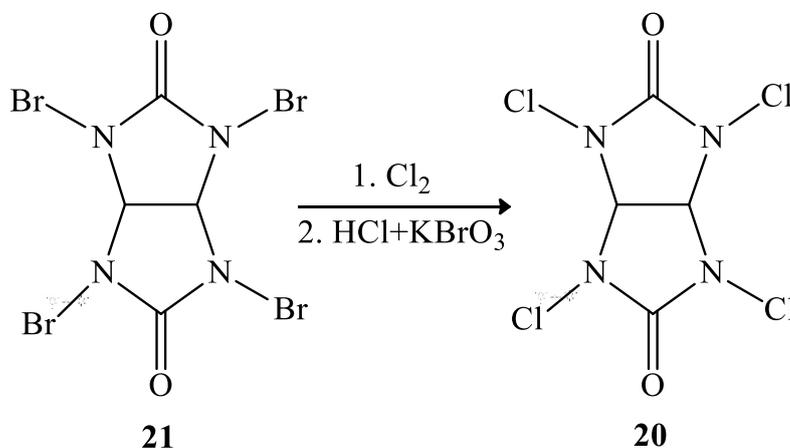
Однако, с помощью такого метода не удалось получить с удовлетворительным выходом тетра-N-иодгликолурил **22** по реакции тетра-N-хлор- или тетра-N-бромгликолурила **20, 21** с иодидами щелочных металлов в присутствии щелочного катализатора [54] (Схема 15):

Схема 15



Было установлено, что 2,4,6,8-тетрабромтетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион **21** (тетра-N-бромгликолурил) превращается в тетра-N-хлоргликолурил **20** при действии хлора или соляной кислоты в присутствии окислителя с выходами 85 % и 78 % соответственно [55] (Схема 16):

Схема 16

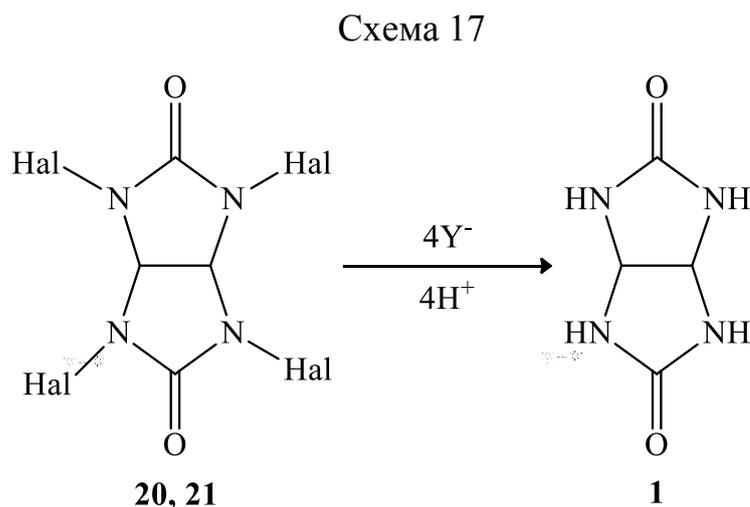


Во всех случаях pH реакционной среды понижается до pH = 3. Установлено, что реакции с 2,4,6,8-тетрабромгликолурилом **21** протекают быстрее, чем с 2,4,6,8-тетрахлоргликолурилом **20**, что объясняется большей подвижностью атома брома и, как следствие, большей реакционной способностью **20**, по сравнению с **21**.

Тетраиодгликолурил **22** получается обменной реакцией тетрабромгликолурила **21** с иодом в среде полярных органических растворителей с

образованием опять же интергалогенида (IBr) [56].

Качественно можно отметить (по цвету, температуре кипения и пр.), что окислительная способность галогенпроизводных гликолурила **20**, **21** достаточно высока, и любой из них способен окислить любой из трех рассматриваемых галогенид-анионов (Схема 17):



Реакции N-галогенирования ББМ применяются для получения различных галогенпроизводных, которые, обладая высокой реакционной способностью, служат для получения разнообразных органических веществ практически любого класса с различными полезными свойствами.

Одними из наиболее перспективных N-галогенсодержащих реагентов являются производные тетра-N-галогенпроизводных гликолурила (2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона), которые уже достаточно хорошо зарекомендовали себя в синтезе галогенсодержащих соединений, благодаря высокой реакционной способности, простоты выделения из реакционной среды отработанного носителя активного галогена — гликолурила, который практически не растворяется во всех полярных и неполярных растворителях, а также избирательности направления хода реакции в зависимости от реакционной среды [57].

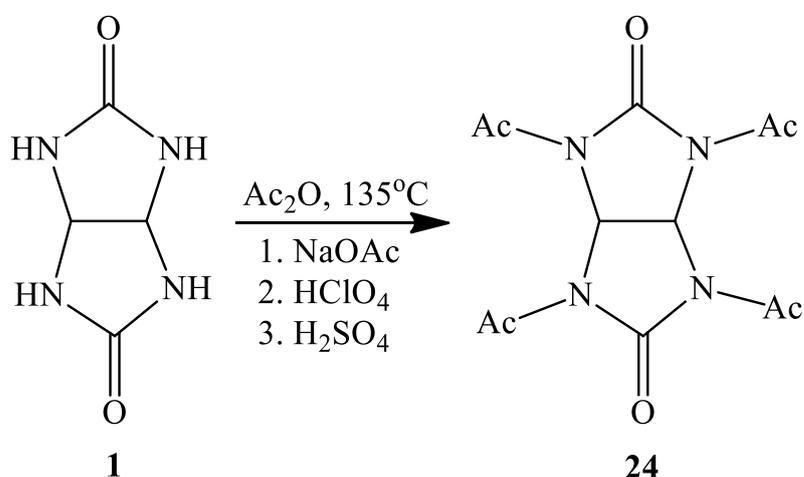
Поэтому, исследование сравнительной реакционной способности представителей N-галогенпроизводных гликолурила их химических свойств, в

первую очередь галогенирующих и окислительных, является до сих пор актуальным.

1.2.2 Методы ацилирования бициклических бисмочевин

Первые сообщения о синтезе тетра-N-ацетилгликолурила **24** взаимодействием гликолурила **1** и уксусного ангидрида относятся к началу прошлого столетия. В дальнейшем было установлено, что наилучшие выходы тетра-N-ацетилгликолурила достигаются при использовании в качестве катализаторов этих процессов ацетата натрия (23 ч, выход 77%), хлорной (5 мин, выход 93%) и серной (1,5 ч, 82%) кислот (Схема 18). Применение кислот Льюиса приводит к низким выходам тетра-N-ацетил-ББМ с использованием кетена и других ацетилирующих реагентов позволили получить большой ряд N-ацетилзамещенных ББМ самого различного строения [58].

Схема 18



Тетраацетилгликолурил (ТАГУ) **24** (Рис. 4) с химическим названием 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион, молекулярная (брутто) формула: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$

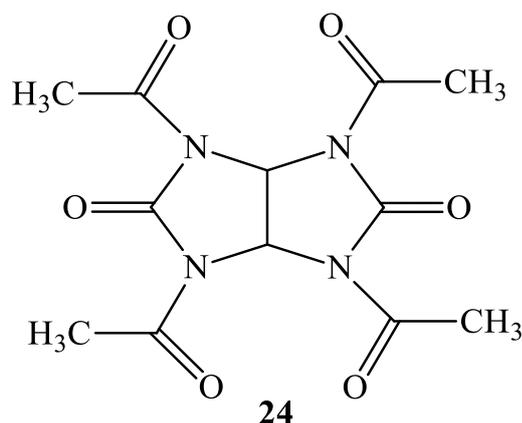


Рисунок 4 – Тетраацетилгликолурил

Температура плавления: 236 °С, растворим в хлорформе, спирте (гидролизуется). Тетраацетилгликолурил **24** является превосходным активатором дезинфицирующих, отбеливающих и моющих средств. Преимущества по сравнению с другими аналогами:

- начинает действовать при комнатной температуре;
- не вызывает деструкцию отбеливаемых тканей;
- композиция моющего средства с активатором снижает содержание основного действующего компонента – пербората натрия.

Использование данного активатора в составе синтетических моющих средств позволяет повысить эффективность моющего средства с отбеливающим эффектом, удалять большинство типов загрязнений, придавать тканям дополнительную мягкость, не оказывая раздражающего воздействия на кожу при ручной стирке. Кроме того, вещество снижает вредное воздействие компонентов синтетических моющих средств на металлические части стиральных машин, защищая их от коррозии и накипи [59].

Также ТАГУ **24** используется в синтезе белков, ацетиламинов, как полупродукт в синтезе взрывчатых и биологически активных веществ [60-64].

Кипячением гликолурила в уксусном ангидриде с добавлением хлорной кислоты и ацетата натрия получают ТАГУ **24**.

ТАГУ **24** получают также кипячением в течение 4 ч гликолурила **1** в существенном избытке уксусного ангидрида (25 моль) в присутствии ацетата

натрия [65].

Метод диацетилирования гликолурила с уксусным ангидридом в диоксане в присутствии хлорной кислоты при нагревании имеет ряд недостатков: использование сложной процедуры выделения и очистки конечного 1,4-диацетилгликолурила, а также его невысокий выход (48%) [64].

Усовершенствование метода получения диацетилированных ББМ состоит в использовании в качестве растворителя уксусного ангидрида вместо токсичного диоксана, что уменьшает продолжительность процесса и увеличивает выход целевых продуктов до 60-67%. Использование в качестве кислотного катализатора серной кислоты вместо хлорной снижает выход 2,6- диацетилгликолурила.

В реакция диацетилирования ББМ образуются продукты исключительно с анти-расположенными заместителями.

1.2.3 Методы алкилирования бициклических бисмочевин

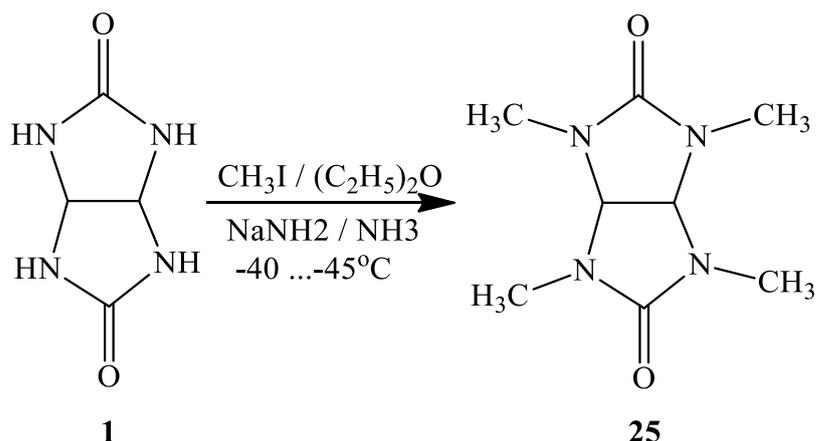
N-Алкилзамещенные производные ББМ фармакологически активны, что обуславливает широкий интерес к данным соединениям и методам их синтеза.

Применение известных методов синтеза N-алкил-ББМ конденсацией симметричных диалкилмочевин с 1,2-дикарбонильными соединениями имеет ограничения, поэтому возникает необходимость в альтернативном N-алкилировании ББМ [66].

Метилирующим реагентом в синтезе тетра-N-метилгликолурила является диметилсульфат. Данный способ не пригоден для получения бициклических соединений нонанового и деканового рядов [67].

Тетраметилгликолурил **25** получается методом N-алкилирования ББМ иодистыми алкилами в жидком аммиаке под действием NaNH_2 в присутствии галогенидов щелочных металлов [68] (Схема 19):

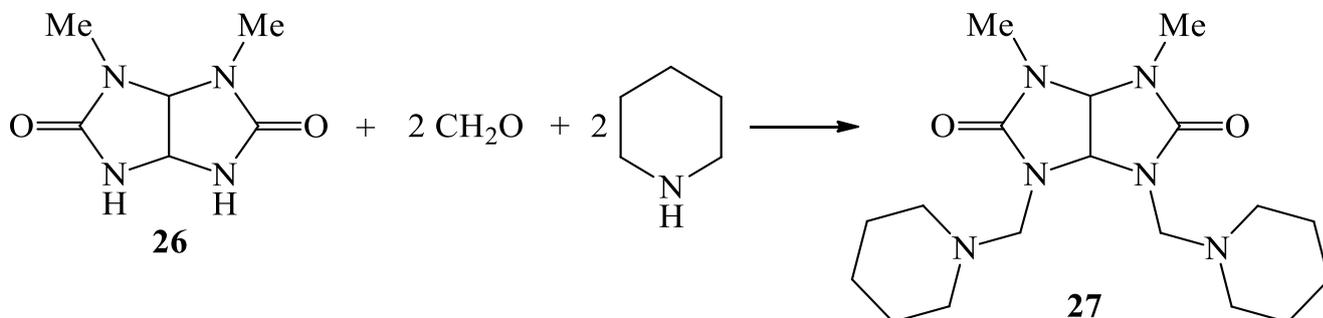
Схема 19



Реакцией Манниха, либо ступенчатого через промежуточный тетра-N-гидроксиметилгликолурил, синтезированы N-аминометилированные производные ББМ, в том числе три- и тетрациклические конденсированные азаетеросистемы. Аминометилированные ББМ в сильнощелочной среде подвергаются разложению по связи N-CH₂ с образованием исходной ББМ, что может явиться основанием использования ББМ для защиты аминов. Полученные реакцией Манниха трициклические системы могут применяться для стабилизации пластмасс и обладают психостимулирующим действием.

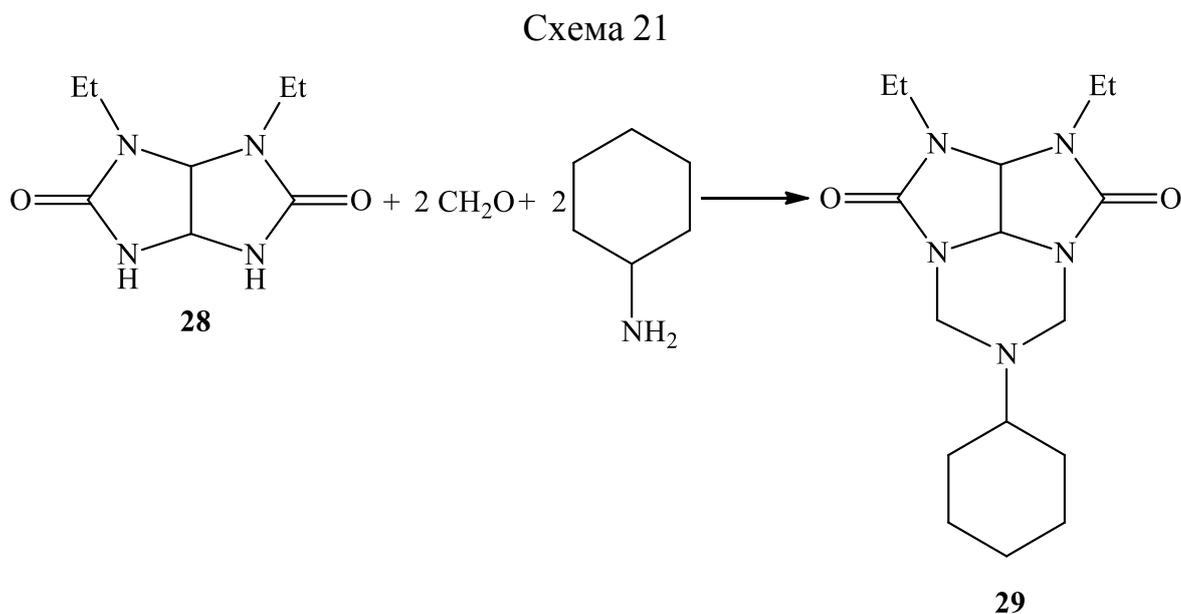
Реакцией 1,6-диметилгликолурила **26** с пиперидином и формальдегидом получают ди-N-пиперидинометилгликолурил **27** [69] (Схема 20):

Схема 20

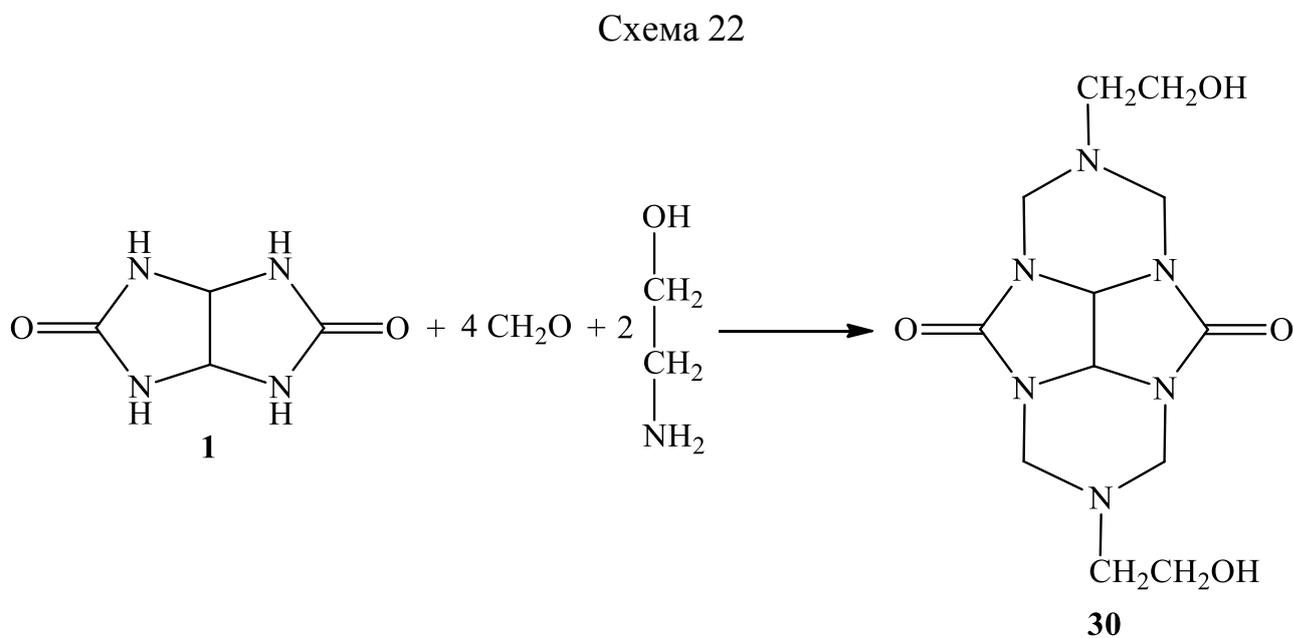


Взаимодействие 1,6-диэтилгликолурила **28** с циклогексиламином и формальдегидом приводит к образованию конденсированной трициклической

азагетеросистемы ундеканового ряда **29** (Схема 21):



Реакцией гликолурила с моноэтаноламином и формальдегидом получают конденсированную тетрациклическую азогетеросистему тетрадеканового ряда **30** [70] (Схема 22):

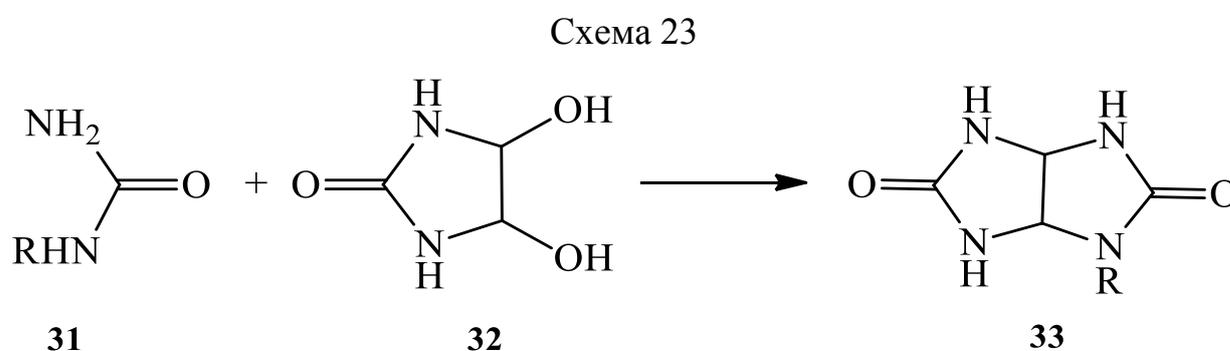


В литературе известны примеры реакции Манниха для мочевины, приводящая к моно- и дизамещенному продукту, а для бициклической

бисмочевины приводящая к полициклической структуре [70].

Недавно были выявлены два соединения: 2,6-диметил- и 2,6-диэтилгликолурилы, способные кристаллизоваться в виде конгломератов. Сведения о конгломератирующих свойствах других N-алкилгликолурилов, имеющих симметричные атомы, в литературе отсутствуют. Это может объясняться тем, что несмотря на большое число публикаций по синтезу и биологическим свойствам N-гликолурилов, количество конкретных представителей этого типа соединений весьма ограничено, причем большинство из них описано в патентной литературе и кратких сообщениях без приведения спектральных характеристик, а методики их синтеза не оптимизированы.

Для получения новых представителей хиральных 2-моноалкилгликолурилов **33** был использован метод, основанный на циклоконденсации 1-алкилмочевин **31** с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оном **32**. Взаимодействие последнего проводили в воде при температуре 80-90°C в течение 1-1,5ч., добавляли каталитическое количество соляной кислоты [71] (Схема 23):



1.2.4 Синтез супрамолекулярных соединений

1.2.4.1 Бамбусурил

Бамбусурилы - макроциклические соединения, которые синтезированы впервые в 2010 году. Бамбусурилы (BU[n]) представляют собой семейство макроциклических соединений, состоящих из *n* 2,4-замещенных гликольурильных

единиц, соединенных через один ряд n метиленовых мостиков в экваторе макроцикла (Рис. 5).

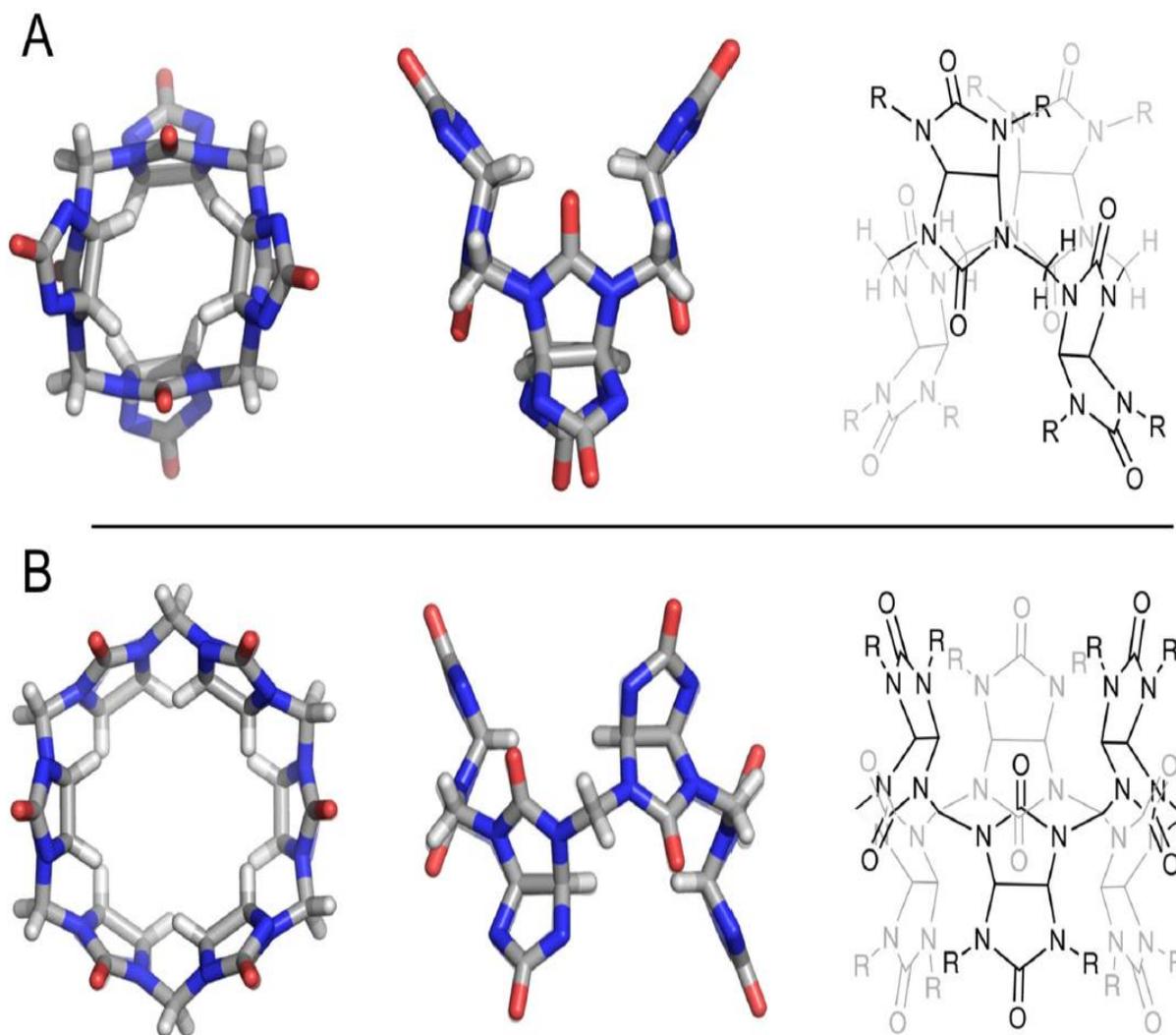


Рисунок 5 – Структура (A) - BU[4] и (B) - BU[6]

Два гомолога макроциклов бамбусурилы, состоящих из четырех (BU[4]) и шести (BU[6]) гликолурильных единиц были описаны до сих пор. Основные различия в этих макроциклах можно увидеть в их супрамолекулярных свойствах. Хотя BU[6] является отличным рецептором для различных неорганических анионов, четырехчленный бамбусурил А не связывает анион из-за его небольшого размера полости. Гликолуриловые единицы в пределах бамбусуриловых макроциклов связаны чередуя с их метиновыми протонами, направленными внутрь полости. Форма макроцикла бамбусурилы напоминает часть бамбукового

стержня (Рис. 6), с самыми широкими частями макроцикла (d_3), определяемых рядом метиленовых мостиков на его экваторе, который примерно такого же диаметра, что и два круга (d_1), образованные атомами кислорода звеньев гликольурилы на противоположных макроциклических порталах. Самые узкие части (d_2) образованы двумя кругами протонов метинового фрагмента внутри макроцикла. Анион-связывающий сайт обычно расположен между этими двумя рядами метиновых атомов водорода.

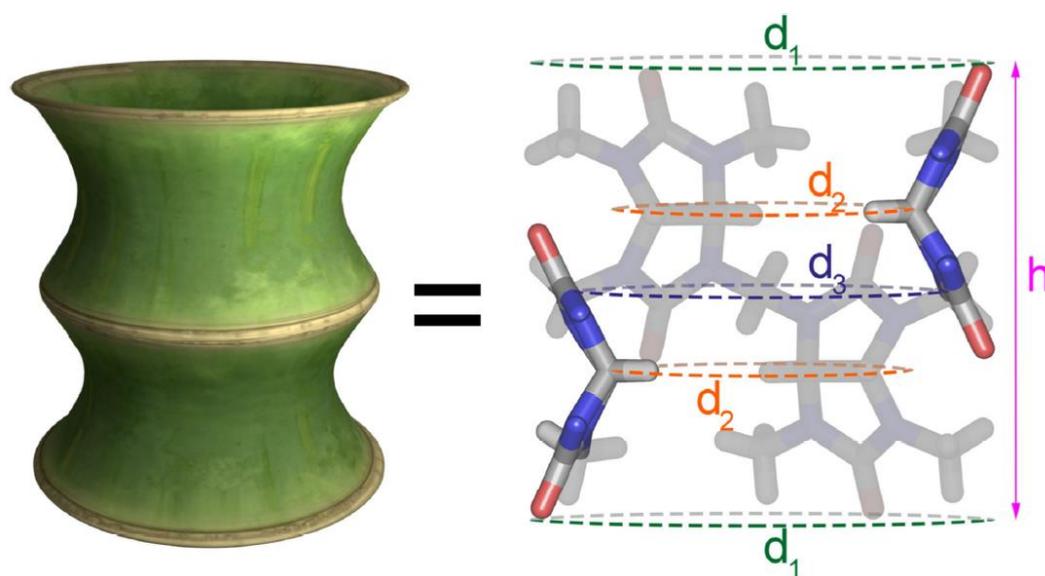


Рисунок 6 – Мультиязычное представление бамбука[6]урилы и кросссекция его рентгеновской структуры.

(d_1) - внешний край атомов кислорода;

(d_2) - внутренний портал углей углерода;

(d_3) - диаметр внутренней полости,

представленный метиленовыми мостиками.

Вышеупомянутые структурные особенности отличают бамбусурилы от кукурбит[n]урилов [72-73], несмотря на то, что они используют одни и те же исходные мономеры, гликолурилы и формальдегид для их приготовления. Бамбусурилы могут быть лучше по сравнению с гемикукурбитом[n]урилы [74-79], поскольку они также альтернативное расположение строительных блоков и просто одно ряд метиленовых мостов. Строительный блок гемикукурбит[n]урилы,

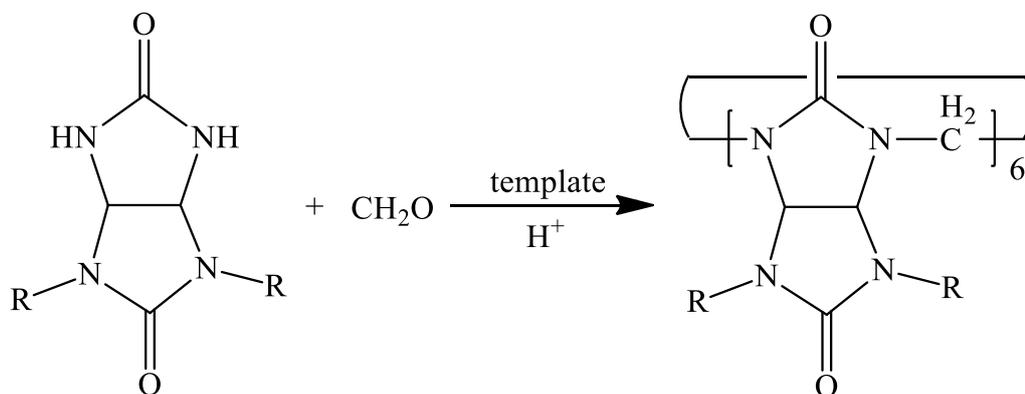
имидазолидин-2-он (этиленмочевина), можно рассматривать как одну половину молекулы гликольурилы. Это делает бамбусурилы членом семейства гемикукурбит[*n*]урилы.

Семейство бамбусурилов было расширено главным образом различаются заменой на два атома азота гликольурильных строительных блоков. Тип заместителя оказывает большое влияние на растворимость бамбусурилов. Хотя (Me)BU[6], по-видимому, нерастворим в любом растворителе, замена метильных групп бензильными группами приводит к миллимолярному бамбусурилу, растворимому в хлороформе и диметилсульфоксиде. Водорастворимые бамбусурилы были достигнуты путем включения карбоксильных функциональных групп в их структуру.

Синтез бамбусурилов

Получение бамбусурилов протекает реакцией конденсации 2,4-замещенного гликольурилового мономера с параформальдегидом типа Манниха в кислых условиях (Схема 24):

Схема 24



Выбор растворителя зависит от замены на гликольурильных единицах и может варьироваться от полярной воды до неполярного хлороформа. Большинство изученных реакция приводят к образованию бамбусурилов из четырех или шести гликольурильных единиц. Характер полученных бамбусуриловых гомогенов можно контролировать с помощью образца. Четырехчленный бамбусурил - это

только макроцикл, полученный в отсутствие образца, в то время как использование образца обычно приводит к смеси четырех и шестичленных бамбусурилов. Выбор шаблона также может контролировать выход реакции.

1.2.4.2 Кукурбитурил

Кукурбитурилы представляют собой макроциклические молекулы, состоящие из гликольурильных мономеров, связанных метиленовыми мостиками ($-\text{CH}_2-$). Атомы кислорода расположены вдоль краев полосы и наклонены внутрь, образуя частично закрытую полость.

Кукурбитурилы обычно записываются как кукурбит[n]урил, где n - количество единиц гликольурила. Принято два общих сокращения - $\text{CB}[n]$ или просто $\text{CB}n$.

Эти соединения особенно интересны химикам, поскольку они являются подходящими хозяевами для массива нейтральных и катионных соединений. Считается, что режим связывания происходит через гидрофобные взаимодействия, а в случае катионных гостей - через катион-дипольные взаимодействия. Размеры кукурбитурилов обычно находятся на шкале размера $\sim 10 \text{ \AA}$. Например, полость кукурбит[6]урила (Рис. 7) имеет высоту $\sim 9,1 \text{ \AA}$, внешний диаметр $\sim 5,8 \text{ \AA}$ и внутренний диаметр $\sim 3,9 \text{ \AA}$ [80].

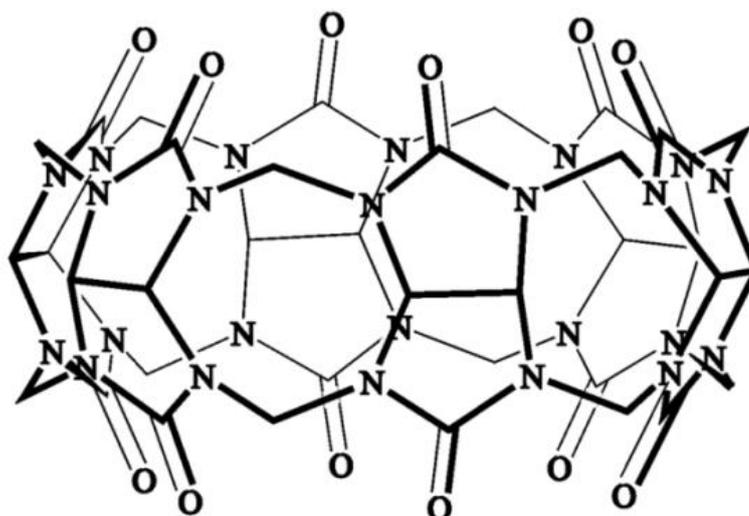


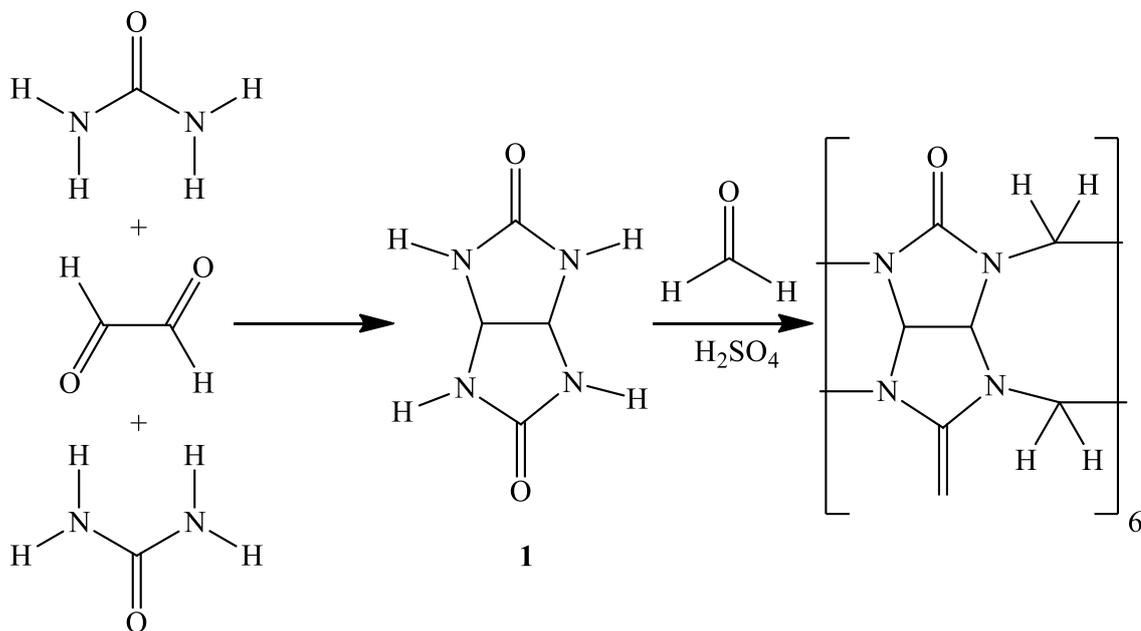
Рисунок 7 – Структура кукурбит[6]урил

Кукурбитурилы были впервые синтезированы в 1905 г. Берендом путем конденсации гликолурилы с формальдегидом [81], но их структура не была выяснена до 1981 года [82]. На сегодняшний день все известные кукурбитурилы, состоящие из 5, 6, 7, 8, 10 и 14 повторяющихся единиц, были выделены [83-84], и имеют объем внутренней полости 82, 164, 279, 479 и 870 Å соответственно. Кукурбитурил, состоящий из 9 повторяющихся единиц, еще не изолирован (по состоянию на 2009 год). Другие распространенные молекулярные капсулы, которые имеют сходную молекулярную форму с кукурбитурилами, включают циклодекстрины, каликсарены и столбарены.

Синтез кукурбитурилов

Кукурбитурилы синтезированы из мочевины и диальдегида (например, глиоксаля) посредством нуклеофильного присоединения с получением промежуточного гликольурилы **1**. Это промежуточное соединение конденсируется с формальдегидом с получением гексамера кукурбит[6]урилы выше 110°C. Обычно многофункциональные мономеры, такие как **1**, подвергаются ступенчатой полимеризации, которая дает распределение продуктов, но из-за благоприятной деформации и обилия водородной связи гексамер является единственным продуктом реакции, выделенным после осаждения [83] (Схема 25):

Схема 25



Снижение температуры реакции до 75 и 90 °С может быть использовано для доступа к другим размерам кукурбитурилов, включая СВ[5], СВ[7], СВ[8] и СВ[10]. СВ[6] по-прежнему является основным продуктом; другие размеры кольца формируются с меньшими выходами. Выделение размеров, отличных от СВ[6], требует фракционной кристаллизации и растворения. СВ[5], СВ[6], СВ[7] и СВ[8] кукурбитурилы все коммерчески доступны. Большие размеры являются особенно активной областью исследований, поскольку они могут связывать большие и более интересные молекулы гостей, расширяя тем самым их потенциальные приложения.

Куркубит[10]урил особенно трудно выделить. Он был впервые обнаружен Днем и коллегами в 2002 году как комплекс включения, содержащий СВ[5] путем фракционной кристаллизации реакционной смеси кукурбитурила [85]. СВ[10]•СВ[5] однозначно идентифицирован монокристаллическим рентгеноструктурным анализом, который показал, что комплекс напоминает молекулярный гироскоп. В этом случае свободное вращение СВ[5] в полости СВ[10] имитирует независимое вращение маховика в рамке гироскопа.

Выделение чистого СВ[10] не могло быть осуществлено методами прямого разделения, так как соединение имеет такое высокое сродство к СВ[5]. Сильное связывание с аффинностью к СВ[5] можно понять, поскольку оно имеет дополнительный размер и форму в полости СВ[10]. Чистый СВ[10] был изолирован Исааком и коллегами в 2005 году, введя более строго связывающий гость меламинадиамина, способный вытеснить СВ[5] [86]. Затем гости из меламинового диамина отделяли от СВ[10] реакцией с уксусным ангидридом, который превращал положительно заряженные аминогруппы в нейтрально заряженные амиды. Кукурбитурилы сильно связывают катионные гости, но, удаляя положительный заряд из гостевого меламинового диамина, уменьшает константу ассоциации до такой степени, что ее можно удалить промывкой метанолом, ДМСО и водой. СВ[10] имеет необычно большую полость (870 Å³), которая свободна и способна связывать необычайно большие гости, включая катионный каликс[4]арен.

Южнокорейские ученые установили, что молекулы кукурбитурила можно использовать для борьбы с раком, а также для изучения стволовых клеток. Они

обладают уникальной способностью лечить болезни, не оказывая на организм вредного побочного воздействия. Группу специалистов возглавляет профессор Ким Ги Мун факультета материаловедения Университета науки и технологий города Пхохан.

При сильном увеличении молекулы кукурбитурилов последние выглядят как пустые тыквы с отрезанными дном и верхушкой. На базовую структуру кукурбитурила, по словам профессора, можно "посадить" практически любые молекулы или ионы. Например, если ввести внутрь молекулы кукурбитурила молекулу другого вещества, которое может присоединяться исключительно к раковым клеткам, то получается лекарство, способное их атаковать.

Несмотря на то, что впервые кукурбитурил был получен в 1905 году, его свойства долгое время оставались тайной. Этот наноматериал был заново открыт профессором Ким Ги Муном, который, получив в 1986 году докторскую степень в Стэнфордском университете, после работы за рубежом вернулся в Южную Корею.

Кукурбитурил является удобным для получения супрамолекулярных ансамблей, строящихся самопроизвольно из комплементарных фрагментов аналогично самопроизвольной сборке сложнейших пространственных структур в живой клетке. Благодаря чрезвычайно высокой способности кукурбитурила связываться с другими частицами из него создаются «надмолекулярные» соединения, строение которых напоминает сэндвич, цепи или соты. Такие высокоупорядоченные гибридные материалы востребованы для тонкой очистки, разделения и выделения веществ, супрамолекулярного катализа, оптоэлектроники, а также создания лекарств пролонгированного действия.

ГЛАВА II ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ТЕТРААЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА

2.1 Общие сведения о тетраацетилгликолуриле

2.1.1 Строение и некоторые физико-химические свойства гликолурила и тетраацетилгликолурила

Перед началом изложения химических свойств тетраацетилгликолурила **24** мы сочли необходимым привести его сравнительные характеристики (Таблица 1) с гликолурилом **1** - как родоначальника бициклических бисмочевин (Рисунок 8):

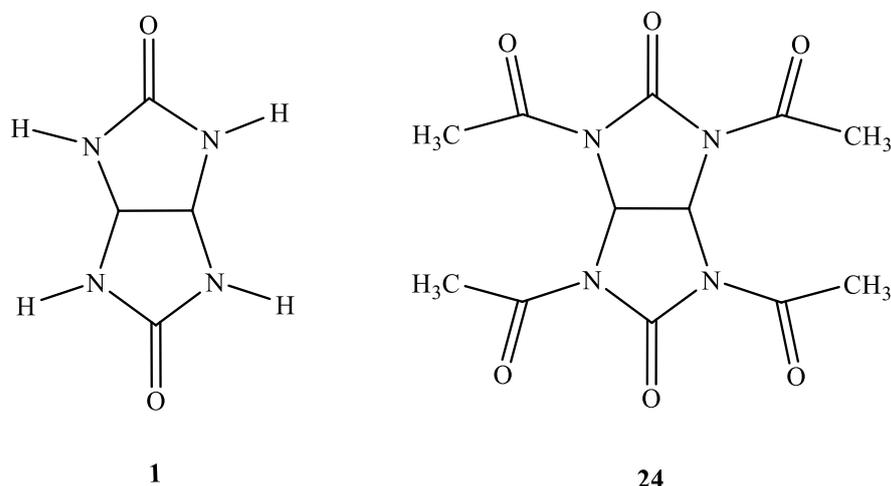


Рисунок 8 - Структурные формулы гликолурила **1** и тетраацетилгликолурила **24**

Таблица 1 - Физико-химические характеристики гликолурила **1** и тетраацетилгликолурила **24**

Вещество	Гликолурил 1	Тетраацетилгликолурил 24
Т.плавления	360°C (с разл.)	236-238°C
Растворимость:	не растворим в H ₂ O, галогенуглеводородах, спиртах, кетонах, эфирах, при нагревании растворим в ДМСО, ДМФА, HCOOH, AcOH, Ac ₂ O.	не растворим в H ₂ O, спиртах, растворим в CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , HCOOH, AcOH, Ac ₂ O, AcCN.

ИК спектр, ν , cm^{-1} :	(KBr): 3209 (NH), 1675 (C=O).	(Nujol): 1753, 1733 (C=O), 1695 (C=O)
ЯМР ^1H (400 МГц, δ , ДМСО- d_6 , м. д.)	5.24 (с, 2H, CH), 7.16 (с, 4H, NH).	6.38 (с, 2H, CH), 2.38 (с, 12H, CH ₃).
ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , ДМСО- d_6 , м. д.)	160.30 (C=O), 64.60 (CH).	169.42 (C=O acetyl), 151.48 (C=O), 62.61 (CH), 25.11 (CH ₃).

Исследование методом рентгеноструктурного анализа (РСА) структурных особенностей гликолурила **1** [87, 88] и тетраацетилгликолурила **24** [89] показало, что атомы водорода при метиновом углероде имеют цис-ориентацию, а имидазолиновые циклы характеризуются почти плоским строением с небольшим отклонением C=O-групп от средней плоскости. Твердо установлено, что конформация бициклического каркаса молекул **1**, **24** обладает складчатой структурой в виде полураскрытой книги (Рисунок 9). В ходе изучения структуры кристаллов гликолурила **1** [90], установлено, что молекула гликолурила **1** – родоначальника бициклических бисмочевин октанового ряда имеет симметрию $S_N2 C_{2v}$. Судя по этим данным, диэдральный угол (α) в молекуле **1** между имидазолиновыми кольцами составляют $124,1^\circ$ и атомы азота выглядят равноудаленными друг от друга.

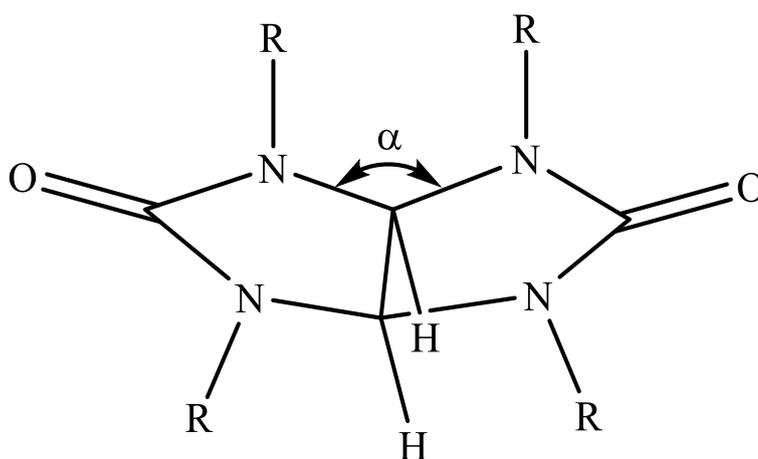


Рисунок 9 - Складчатая структура соединений **1** и **24**

В работе [91] изучалась структура тетра-N-метилгликолурила, где показано, что наличие объемных заместителей (N-метильных групп) влияет на исчезновение симметрии, которая присутствует в молекуле гликолурила **1**: атомы N2 и N6 находятся ближе к соседнему кольцу и их несколько большая пирамидальность, по-видимому, связана с наличием стерических напряжений в молекуле. Утверждается, что при этом связи атомов N2 и N6 инвертированы в направлениях с максимальным взаимным удалением метильных групп. Таким образом, наличие заместителей у атомов азота влияет на степень скручивания диэдрального угла между аннелированными имидазолидиноновыми кольцами. Найдено, что отклонение суммы валентных углов $\angle CNC$ от 360° составляет $5,9^\circ$ (атомы N2, N6) и $0,2^\circ$ (атомы N4, N8).

Изучение кристаллической структуры тетраацетилгликолурила **24** (Рисунок 10), показало, что ацетильные группы в данном соединении **24** находятся в состоянии различной степени «скручивания» относительно гликолурильного каркаса молекулы, о чем свидетельствуют найденные величины двугранных углов: 141.35° (O13-C12-N5-C4), -167.86° (O17-C13-N3-C4), -172.33° (O15-C11-N6-C7) и 157.39° (O16-C14-N8-C7). Установленные значения диэдральных углов для молекулы **24** свидетельствуют о том, что связи ацетильных групп в положениях N5 и N8 носят более «витой» характер по сравнению с N3 и N6 положениями. Интересно отметить, что даже сравнительно небольшое отклонение в компланарности гликолурилов кажется достаточным, чтобы вызвать значительную потерю взаимодействия между амидным азотом и карбонильными группами.

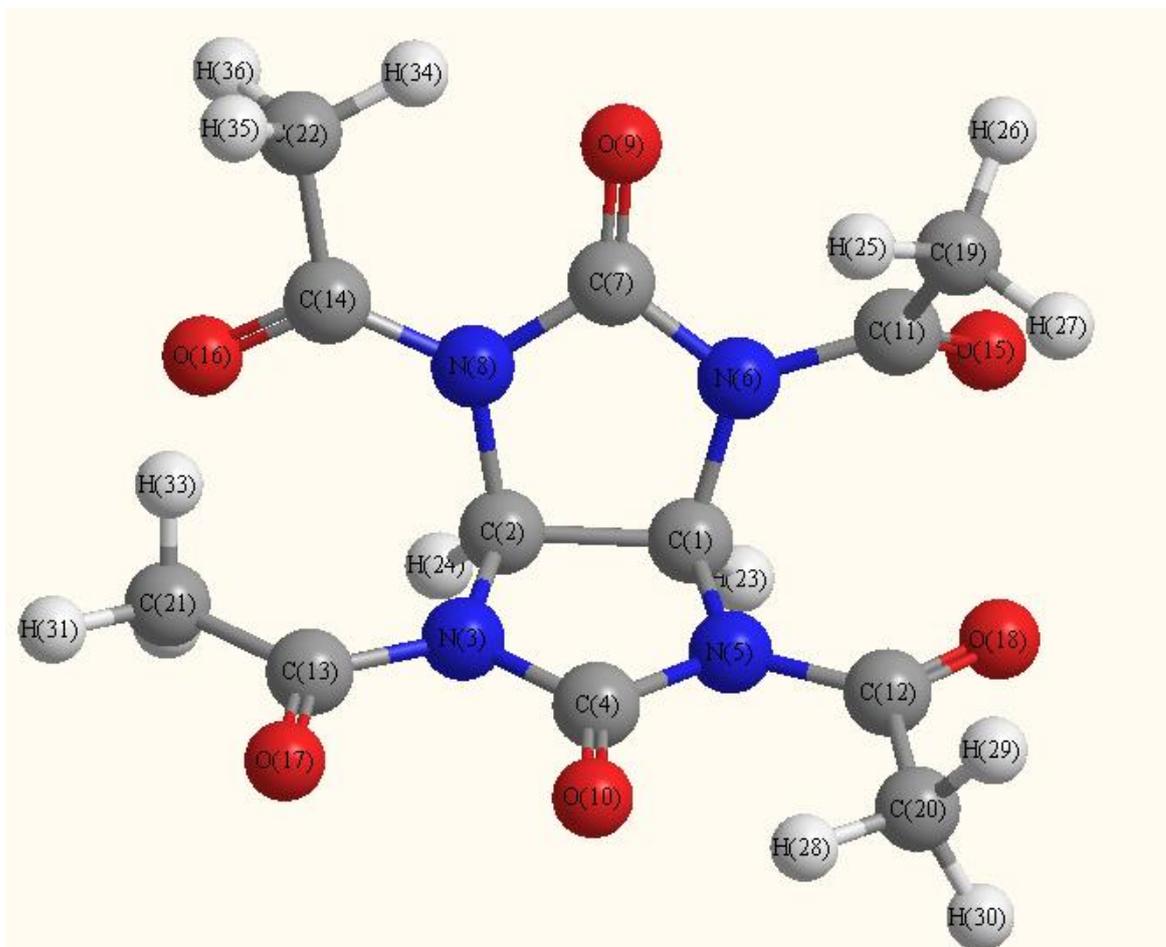


Рисунок 10 - Кристаллическая структура тетраацетилгликолурила **24**

В работе [92] при изучении ацетилпроизводных метилгликолурилов **34a,b** (Схема 28) было найдено, что при внесении одной ацетильной группы в молекулу **34** гликолурильный каркас становится скрученным. Ацетильная группа в кристаллической структуре ориентирована кислородом к центру молекулы. Угол между плоскостью кольца и ацетильной группой составляет $8,7^\circ$, что указывает на существенное сопряжение электронов атома N1 с карбонильной группой ацетильного блока.

Интересно отметить, что добавление второго ацетильного заместителя увеличивает асимметрию молекулы метилгликолурила **34**, где по рентгеноструктурным анализам было определено, что обе ацетильные группы ориентированы атомами кислорода к центру молекулы; одна из ацетильных групп компланарна соседнему кольцу гликолурила, а другая выходит из плоскости на 21° .

Автор [92] отмечает тот факт, что добавление ацильной группы вносит

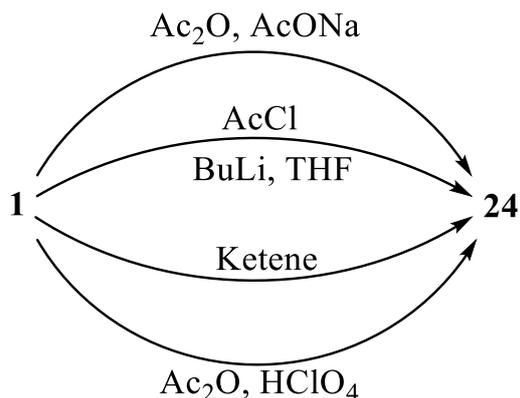
изменение в структуру и, тем самым, снижает порядок связей C-N амидного фрагмента кольца

В тетраацетилгликолуриле **24**, по-видимому, «скрученность» молекулы носит определяющий характер в его реакционной способности. Так, например, квантово-химическими расчетами показано [93], что такая специфическая скрученная конфигурация ацетильных групп индуцирует повышение электронной плотности на атомах N5 и N8, что, очевидно, определяет повышенную реакционную способность ацетильных групп в положениях N5 и N8 в тетраацетилгликолуриле **24** по отношению к нуклеофильным реагентам, примеры которых мы рассмотрим ниже.

2.1.2 Методы синтеза тетраацетилгликолурила и некоторые родственных соединений

Для эффективного синтеза N-ацилпроизводных гликолурила преимущественно используется два синтетических приема: - через предварительное генерирование *in situ* соответствующих N-анионов и с применением традиционных ацилирующих реагентов в присутствии основных или кислотных катализаторов.

Первые сообщения о синтезе тетра-N-ацетилгликолурила **24** взаимодействием гликолурила **1** с уксусным ангидридом относятся концу 19-го началу 20-го века [94, 95]. Значительно позже было установлено, что наилучшие выходы соединения **24** достигаются при использовании в качестве катализаторов этих процессов ацетата натрия [96], хлорной [97, 98] и серной [98] кислот (Схема 26). В ходе этих исследований найдено, что при недостатке ацетилирующего реагента образуется исключительно 2,6 - диацетилпроизводное гликолурила [98]. Как оказалось, что применение кислот Льюиса в качестве катализатора реакции ацетилирования гликолурила **1** вызывает резкое падение выхода целевого продукта реакции **24** до 10% [98].

Схема 26 – Получение продукта **24**

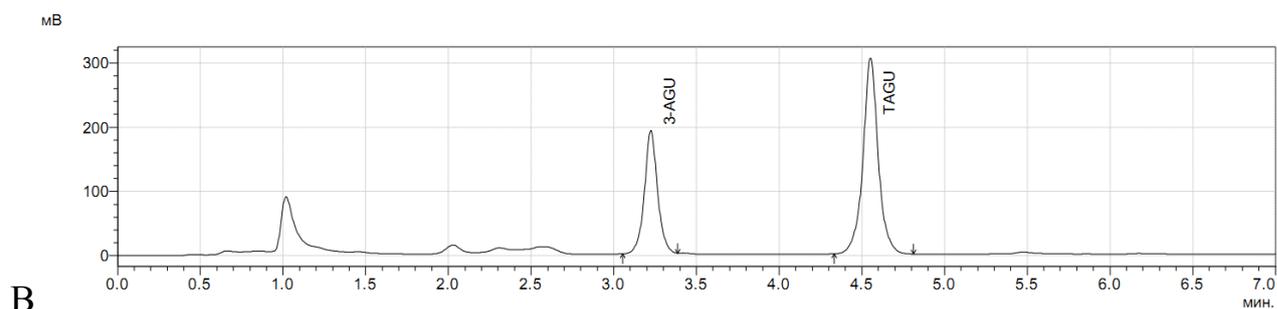
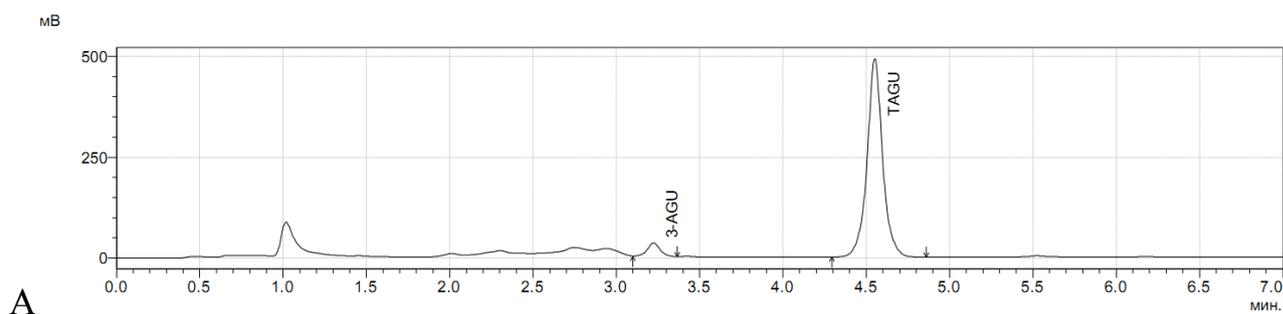
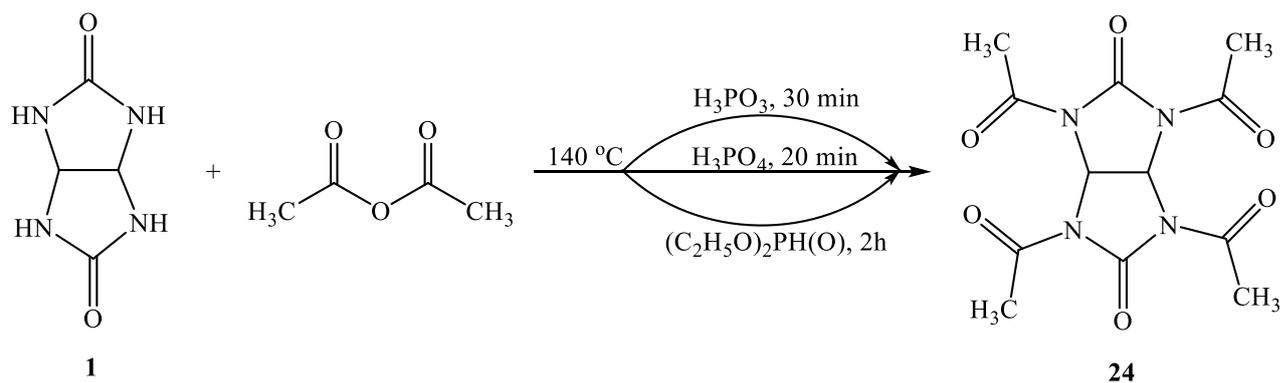
Вместе с тем, в ряде случаев предложены редко использующиеся, но вполне эффективные методы N-ацетилирования гликолурила **1** с использованием хлористого ацетила [99] или кетена [98, 100, 101].

В литературном обзоре настоящей работы мы показали [97, 98], что ТАГУ **24** может быть синтезирован из гликолурила **1** и уксусного ангидрида в присутствии таких минеральных кислот как хлорная (93%) и серной (82%) в течение 1,5-2 часов. Однако, использование производных фосфорных кислот в реакциях образования ТАГУ **24** в аналогичных условиях ранее не было известно.

Мы впервые установили, что кипячение гликолурила **1** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот достаточно быстро (20-30 мин.) завершается образованием ТАГУ **24** с высокими выходами (95-98%) (Таблица 2), (Схема 27). Ход протекания изученных реакций контролировали методом ВЭЖХ по исчезновению пика гликолурила **1** и количественным сопоставлением анализа со стандартным образцом ТАГУ **24** фирмы Acros Organics (Рисунок 11, 12).

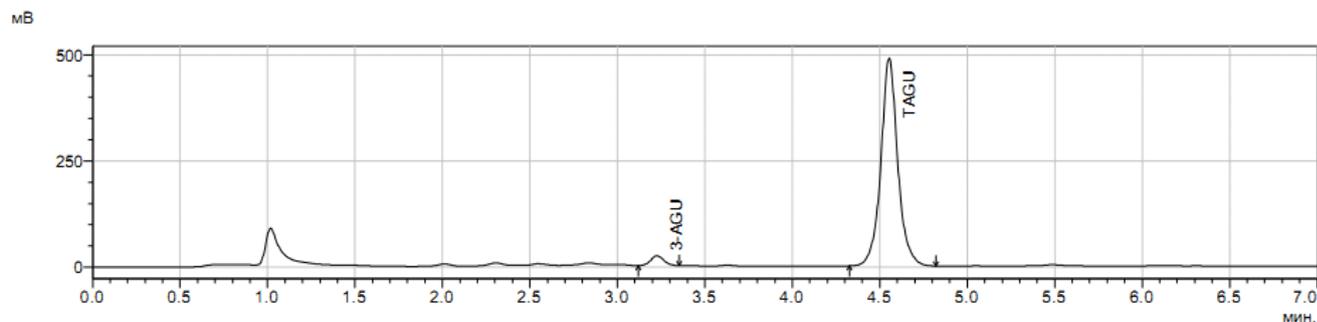
Таблица 2 – Условия синтеза тетраацетилгликолурила **24** в присутствии фосфористой и фосфорной кислот

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

Схема 27 – Новые методы синтеза тетраацетилгликолурила **24**Рисунок 11 – Хроматограммы испытуемых растворов «гликолурил и H_3PO_3 »

А – в соотношении 1 : 2;

В – в соотношении 1 : 4

Рисунок 12 – Хроматограммы испытуемых растворов «гликолурил и H_3PO_4

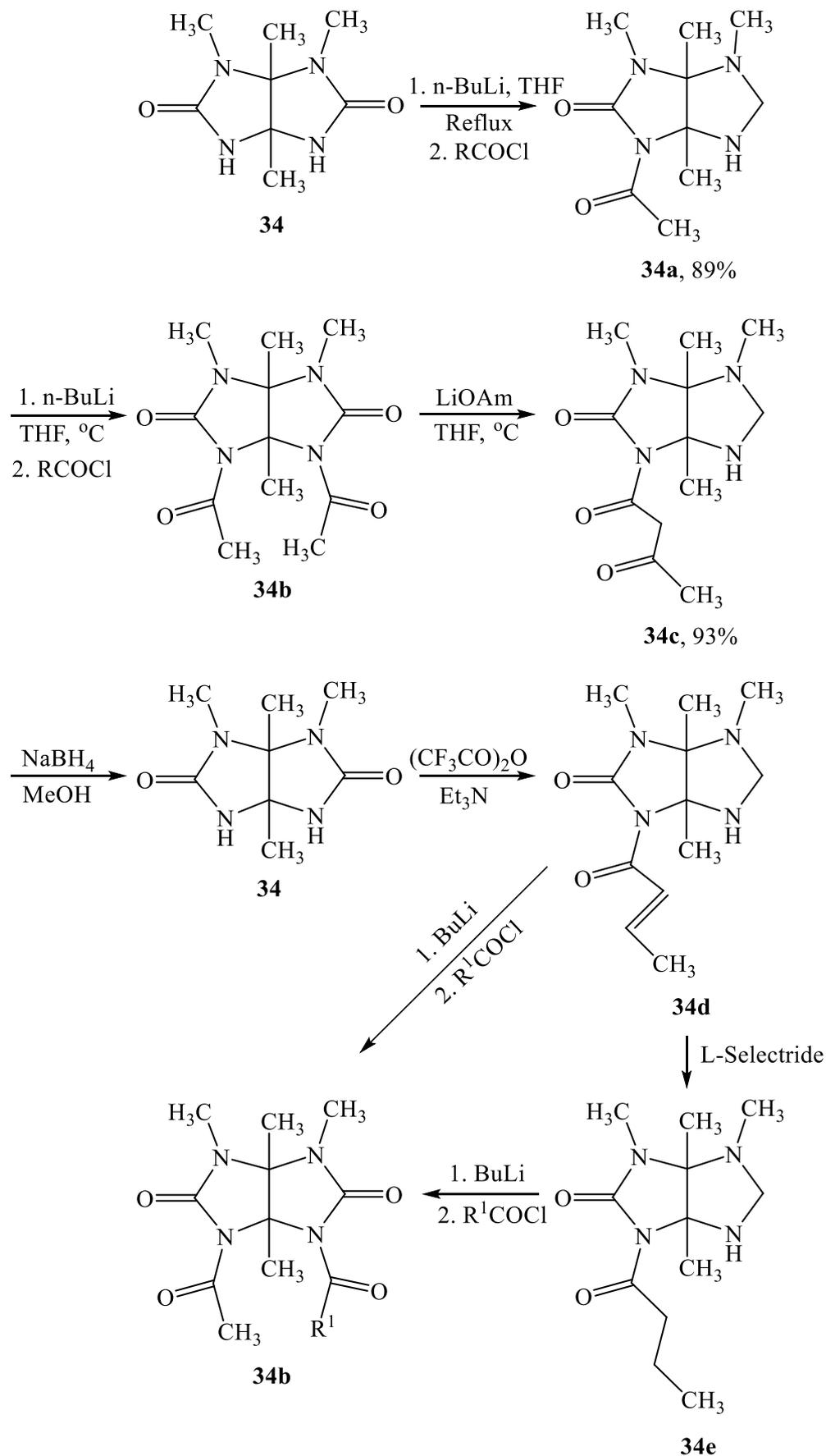
в соотношении 1 : 4»

Как видно из данных Таблицы 2 наиболее подходящим для достижения максимальных выходов целевого ТАГУ **24** является использование фосфористой и фосфорной кислот в соотношениях 4:1 относительно гликолурила **1**. В то же время, следует отметить, что попытка использования диэтилфосфита в реакции гликолурила с уксусным ангидридом не увенчалась успехом, т. к. в этом случае ТАГУ **24** за 2 часа образуется лишь в следовых количествах (по данным ВЭЖХ), что скорее всего связано с наличием в диэтилфосфите незначительных количеств фосфористой кислоты или ее образованием путем частичного гидролиза диэтилфосфита. Необходимо отметить то обстоятельство, что выделение ТАГУ **24** в этих реакциях не вызывает затруднений, поскольку после регенерирования остаточного уксусного ангидрида путем отгонки последнего твердый осадок промывают водой и ацетонитрилом. Таким образом, нами разработан достаточно простой и технологичный способ получения ТАГУ **24** с высокими выходами, основанный на взаимодействии гликолурила с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот.

Разработан одnoreакторный ступенчатый синтез тетраацетилгликолурила **24**, когда на первой стадии использован катализ хлорной кислотой и затем без выделения реакционной массы – катализ ацетатом натрия [100, 101].

Строго говоря, методы получения других N-ацетильных производных гликолурила мало чем отличаются от способов, приведенных в Схеме 26, но на отдельных примерах наблюдаются несущественные отличительные признаки проведения этих реакций. Так, например, Cow S.N. с сотрудниками в серии работ [92, 102-105] изучил реакции N-ацилирования и дальнейшего превращения тетраметилпроизводного гликолурила **34** (Схема 28), а также тионовых производных, и определил методом РСА структурные особенности синтезированных соединений.

Схема 28 - Реакции N-ацилирования тетраметилгликолурила **34** и некоторые превращения ацилгликолурилов

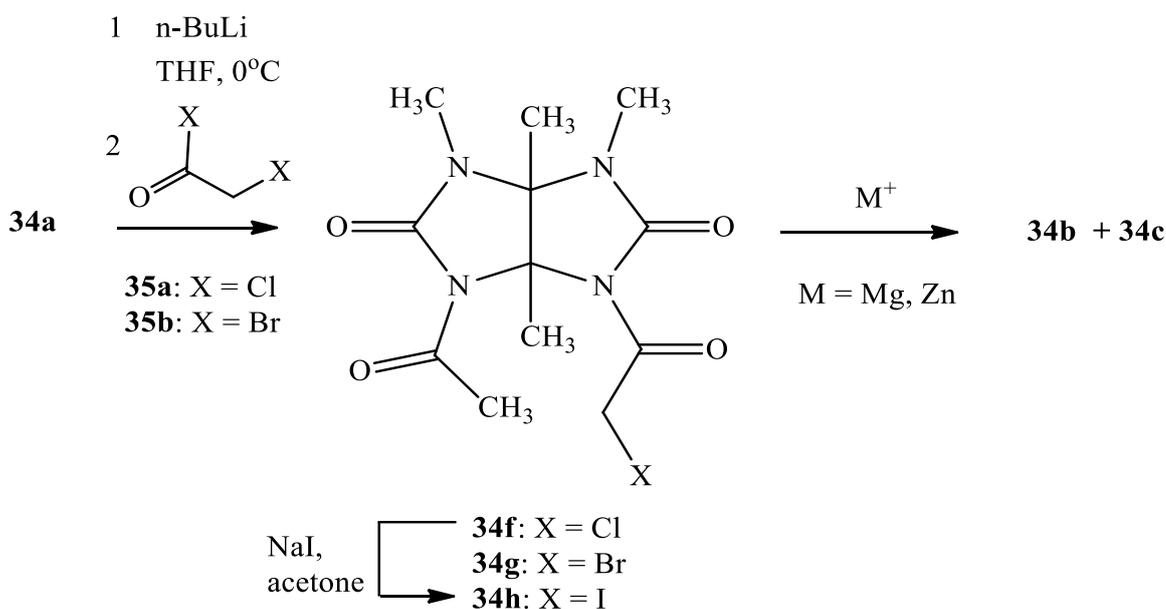


В приведенной Схеме 28 особый интерес представляет необычная внутримолекулярная реакция N-, C-переацетилирования син-диацетилгликолурила **34b** под действием амилата лития. Этот синтетический прием позволил авторам наряду с N-ацетилгликолурилами **34a,b** селективно получить труднодоступные ацилгликолурилы **34c,d,e**.

Поскольку ацилзамещенные гликолурилы чувствительны к нуклеофильным реагентам и их дальнейшая модификация затруднена, существуют косвенные методы для получения N-ацилзамещенных на основе гликолурила.

Рассматривается [92] получение енолятов по реакции Реформатского [106] на основе ацилгликолурила **34a** (Схема 29) через промежуточное ацилгалогенирование исходной молекулы галогенацилгалогенидами **35** с последующим дегалогенированием α -галоацилгликолурилов под действием металлов. Реакция на матрице гликолурила включает образование енолята путем опосредованного удаления галогена с помощью металла из боковой цепи галоацетила в одной активной ацильной группе гликолурила, а полученный енолят претерпевает быструю конденсацию с другой ацетильной группой (Схема 29):

Схема 29 - Реакции Реформатского через промежуточное ацилгалогенирование **34a**

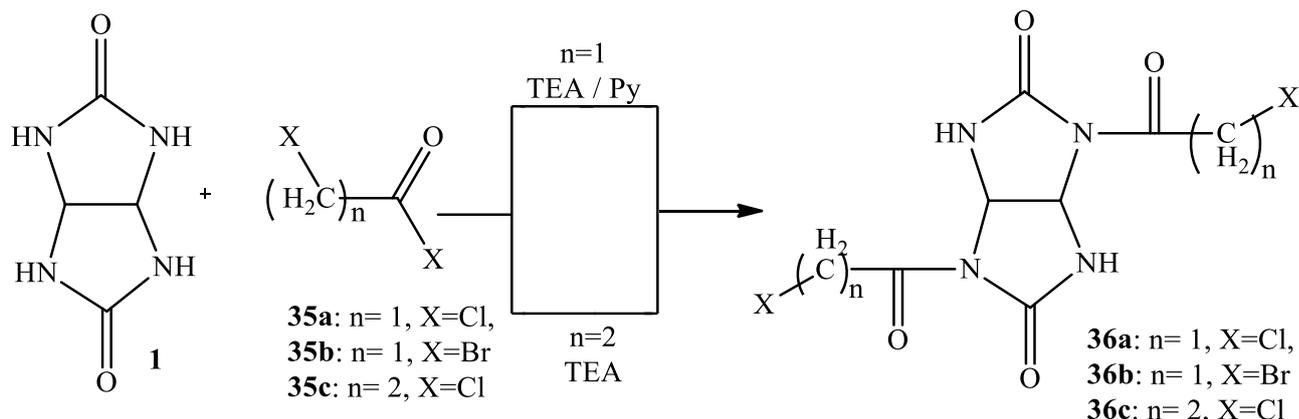


При получении хлорацетилпроизводного **34f** (выход 42%) никаких побочных реакций, таких как SN_2 -замещение не наблюдалось. Вещество **34g** - бромацетилпроизводное гликолурила **34a** получали аналогичным образом с использованием бромацетилбромида **35b** в качестве реагента с выходом 44%. Йодацетилпроизводное **34h** было получено непосредственно из **34f** реакцией с NaI в ацетоне по общему методу йодацетилирования [107]. Эта равновесная реакция идет в прямом направлении (конверсия составляет 95%), образовавшаяся соль NaCl выпадает в осадок в процессе реакции.

При рассмотрении продуктов реакции большая часть представляла собой диацетилгликолурил **34b**, полученный опосредованной потерей галогенида с помощью металла без дальнейшей реакции. Этот результат указывает на то, что либо енолят не образуется, либо гасится очень быстро (быстрее, чем реакция внутримолекулярной конденсации), или удерживается в конформации, которая не может подвергаться реакции конденсации.

Наибольшие выходы желаемого ацетоацетатного аддукта **34c** наблюдались при комбинации неактивированного порошка Mg или Zn с хлорацетильным **34f**, либо с бромацетильным аддуктом **34g**. Многие из йодацетильных соединений оказались очень нестабильными и выходы продуктов были довольно неудовлетворительными (максимум 33%). Поскольку реакция зависит от координации металла с карбонильными группами реагента, представляется вероятным, что неэффективность реакции связана, по меньшей мере, частично с плохой селективностью металла по отношению к карбонильным группам реагента, а не с карбонильными группами самого гликолурила **34a**.

С целью расширения препаративных возможностей реакций N-ацилирования гликолурила **1**, авторы [108] исследовали взаимодействие гликолурила **1** с галогенангидридами галогенпроизводных карбоновых кислот **35**. В качестве реагентов для изучения были выбраны 1-бромацетилбромид **35b**, 1-хлорацетилхлорид **35a** и хлорангидрид 3-хлорпропановой кислоты **35c** (Схема 30):

Схема 30 - Реакции N-ацилирования гликолурила **1**

Было показано, что в ходе реакции гликолурила **1** с 1-бромацетилбромидом **35b** в среде ацетонитрила в присутствии органических оснований в инертной атмосфере образуется бис-ацетилбромпроизводное гликолурила **36b** с удовлетворительным выходом – 78%. При использовании 1-хлорацетилхлорида **35a** в качестве реагента (Схема 30), соответственно образуется продукт - бис-ацетилхлорпроизводное гликолурила **36a** с выходом 68%.

При использовании хлорангидрида 3-хлорпропановой кислоты **35c** синтезирован дизамещенный продукт - бис-хлорпропионилпроизводное гликолурила **36c** с выходом 50%.

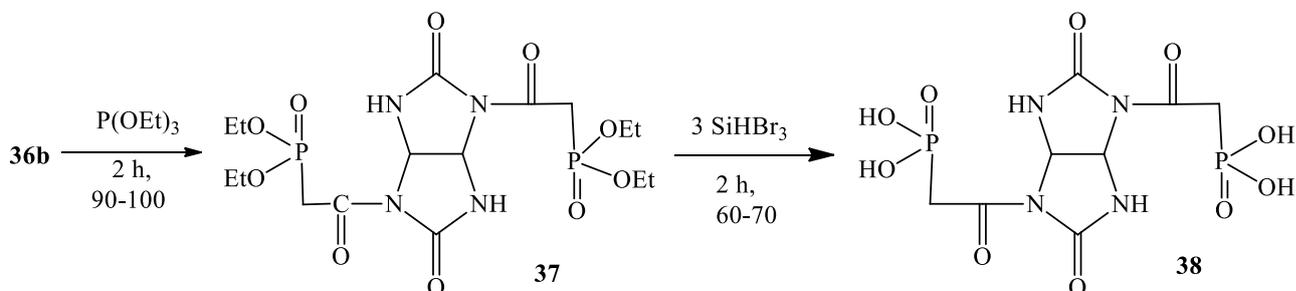
Необходимо отметить то обстоятельство, что, несмотря на 8-кратный избыток реагентов авторам [108] не удалось получить сколько-нибудь заметное количество соответствующих N,N,N,N- тетрацилгалогенидов гликолурила в изученных условиях данной реакции.

Синтезированные N-бис-ацетилгалогениды гликолурила - обладают реакционноспособным электрофильным центром для возможных реакций нуклеофильного замещения с различными реагентами. В соответствии с данной возможностью, авторы [109] произвели реакцию с использованием полных эфиров фосфористой кислоты (Схема 31).

Реакцию фосфорилирования бис-ацетилбромпроизводного гликолурила **36b** проводили нагреванием с эквимольным количеством триэтилфосфита в атмосфере аргона, что привело к образованию 2,6-

ди(диэтилфосфоацетил)гликолурила **37**, который был в дальнейшем модифицирован путем кислотного гидролиза с трибромсиланом в ацетонитриле до 2,6-диацетилгликолурилдифосфоновой кислоты **38** (Схема 31):

Схема 31 – Синтез 2,6-диацетилгликолурилдифосфоновой кислоты **38**



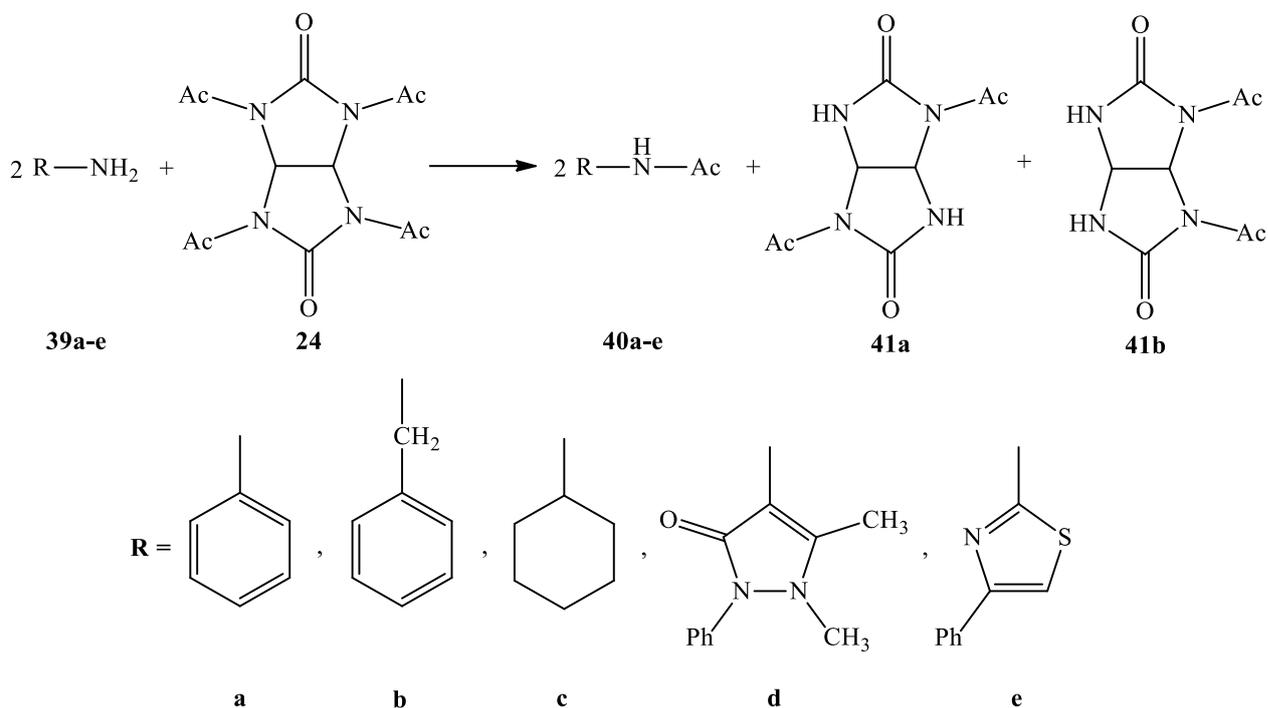
2,6-Диацетилгликолурилдифосфоновая кислота **38** нашла применение в качестве модификатора электрода для количественного определения холестерина методом вольтамперометрии [110].

2.2 Реакции N –ацетилирования аминов, содержащих циклический фрагмент тетраацетилгликолурилом

В литературе имеются ограниченные сведения об использовании родоначальника N-ацетилированных бициклических бисмочевин – тетраацетилгликолурила **24** в качестве ацетилирующего реагента в синтезе белков [98] и ациламинов [111], однако эти данные носят отрывочный и несистемный характер. С другой стороны, благодаря простоте выполнения механохимический синтез является одним из удобных методов получения органических соединений [112, 113]. Вместе с тем, особо следует подчеркнуть, что поведение N-ацилпроизводных бициклических бисмочевин по отношению к аминам в условиях механохимической активации ранее не известно.

Учитывая вышесказанное, в данной работе мы впервые изучили реакции некоторых первичных аминов с тетраацетилгликолурилом **24** в условиях механохимического синтеза (Схема 32):

Схема 32



Нами установлено, что простое перетирание в течение 5 минут в фарфоровой ступке при комнатной температуре вышеприведенных аминов **39a-e** с тетраацетилгликолурилом **24** приводит к образованию с хорошими выходами (74-90%) соответствующих N-ацетиламидов **40a**, **40b**, **40c**, **40e**, за исключением образования соединения **40d** из 4-аминоантипирина **39d** (33%), когда пришлось даже нагревать реакционную смесь до 110 °C в течение 1 часа. Ранее Kuhling D. показал [61], что взаимодействие тетраацетилгликолурила **24** с анилином **39a** в среде хлороформа при комнатной температуре за 90 часов дает N-ацетиланилид **40a** с выходом 73%, что заметно проигрывает по времени протекания реакции разработанному нами механохимическому синтезу соединения **40a**. Необходимо отметить, что N-ацетиламиды **40a-e** получены нами встречным синтезом из соответствующих аминов и уксусного ангидрида, а характеристики полученных амидов полностью совпали и не противоречат литературным данным.

Попытка проведения механохимических реакций тетраацетилгликолурила **24** с 2-амино-5-хлорбензгидролом, 2-метиламино-5-хлорбензгидролом, 5-

аминоглициловой кислотой, антраниловой кислотой, 5-аминохинолином не увенчалась успехом, т. к. в этих условиях исходные амины были выделены в неизменном виде. Мы установили, что в этих условиях тетраацетилгликолурил **24** под действием вышеперечисленных бифункциональных соединений превращается в смесь региоизомеров диацетилгликолурила (2,6- и 2,8-диацетил-1,5-ди(R)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион) **41a**, **41b**, как это ранее было установлено для реакции тетраацетилгликолурила **24** с диаминами [89]. Попытка осуществления отдельной реакции диацетилгликолурила с анилином **39a** в условиях механохимического синтеза не привела к желаемому результату, т. к. в этом случае N-ацетанилид **40a** образовывался в следовых количествах. С учетом вышесказанного, нами предложен химизм образующихся N-ацетиламидов **40a-e** под действием ТАГУ **24** в кислотнo-катализирующих условиях (Схема 33).

Химизм реакции (Схема 33):

Отличительным признаком среди проведенной серии экспериментов (Таблица 3) является то, что проведение реакции с бензиламином **39b** требует охлаждения реакционной массы до 5 °С, т.к. эта реакция проходит бурно, что очевидно связано с повышенной его основностью по сравнению с другими аминами. Кроме того, дополнительным преимуществом реакции тетраацетилгликолурила **24** с аминами **39a-e** в исследованных условиях является плохая растворимость образующихся диацетилгликолурилов **41a**, **41b** благодаря чему соответствующие N-ацетиламиды **40a-e** легко извлекаются из реакционной массы подходящим растворителем. Выделенные в этих реакциях диацетилгликолурилы **41a**, **41b** легко регенирует тетраацетилгликолурил **24** в типичных условиях [114], что позволяет цикличное использование последнего.

Таблица 3 - Условия синтеза и характеристики соединения **40a-e**

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

Таким образом, мы установили, что механохимическая реакция тетраацетилгликолурил **24** с некоторыми аминами является удобным методом получения соответствующих N-ацетиламидов **40a-e**.

2.3 Бисдезацетилирование тетраацетилгликолурила

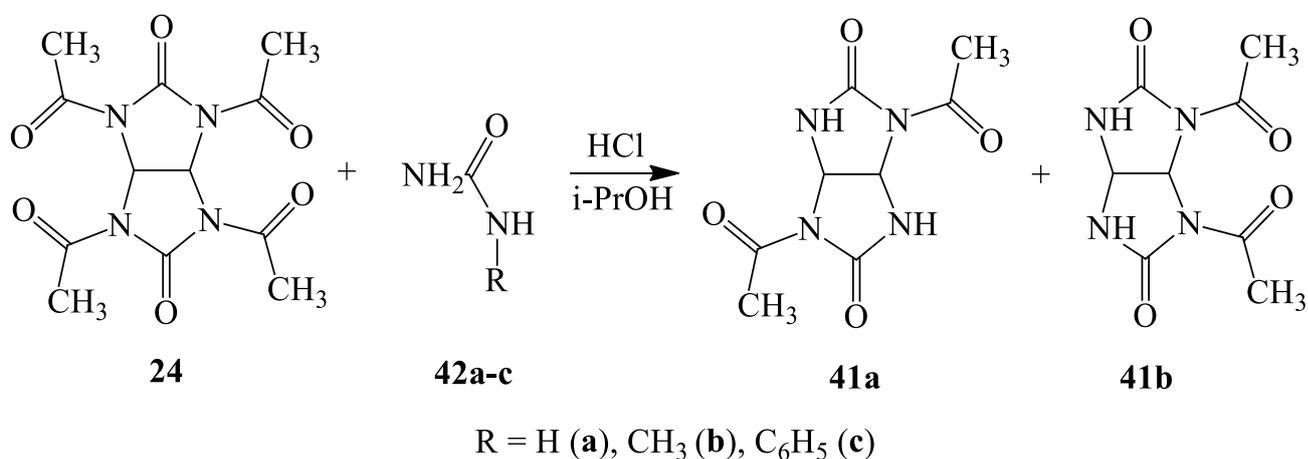
Ранее авторами [111] было показано, что при взаимодействии с нуклеофильными реагентами тетраацетилгликолурил **24** подвергается гидролизу и

бисдезацетилированию, было предпринято определить самостоятельное влияние органических растворителей на поведение субстрата **24**.

В ходе проведенных отдельных экспериментов выявлено отсутствие самостоятельного влияния ряда растворителей, используемых в реакциях (спирты, диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид), при кипячении в течение нескольких часов на реакции деацетилирования тетраацетилгликолурида **24**, так как в этих условиях по данным ЯМР-анализа исходный субстрат оставался неизменным.

До сих пор не было попыток осуществления N-ацетилирования слабоосновных амидов с использованием ТАГУ **24**. С целью восполнения данного пробела мы изучили поведение ТАГУ **24** по отношению к различным мочевинам, которые относятся к сравнительно слабоосновным бисамидам. Так, мы установили, что взаимодействие ТАГУ **24** с мочевиной **42a** и его N-монозамещенными производными **42b**, **42c** не завершается образованием ожидаемых соответствующих N-ацетилмочевин по аналогии с аминами [115]. Мы выяснили, что в изученных условиях проведения синтеза, мочевины **42a-c** остаются неизменными, тогда как ТАГУ **24** превращается в смесь региоизомеров диацетилгликолурида (2,6- и 2,8-диацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона, ДАГУ) **41a**, **41b** с подавляющим преобладанием анти - изомера **41a** (92-94%) (по данным ЯМР ^1H) (Схема 34):

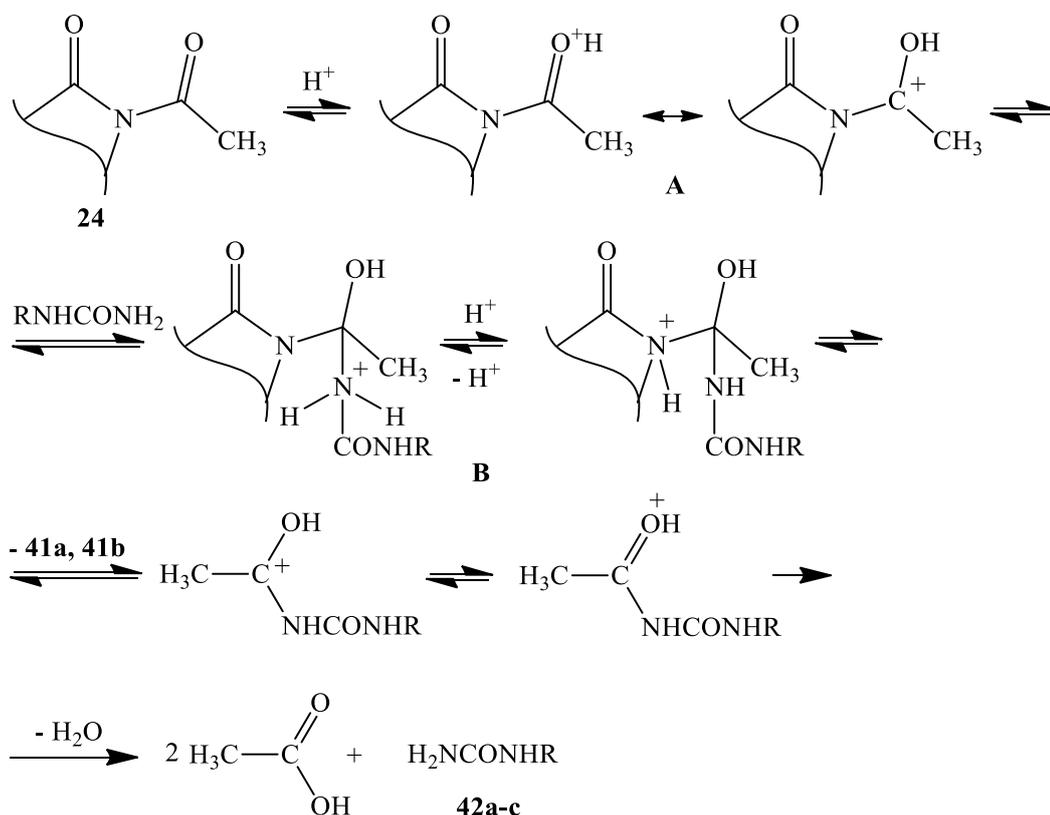
Схема 34



Использование избытка мочевины **42a-c** вплоть до пятикратного и проведение отдельной реакции ДАГУ **41a**, **41b** с мочевиной **42a** в сходных условиях не приводит к процессу дальнейшего дезацетилирования ДАГУ **41a**, **41b** с образованием родоначальника бициклических бисмочевин – гликолурила (полностью дезацетилированного ТАГУ **24**).

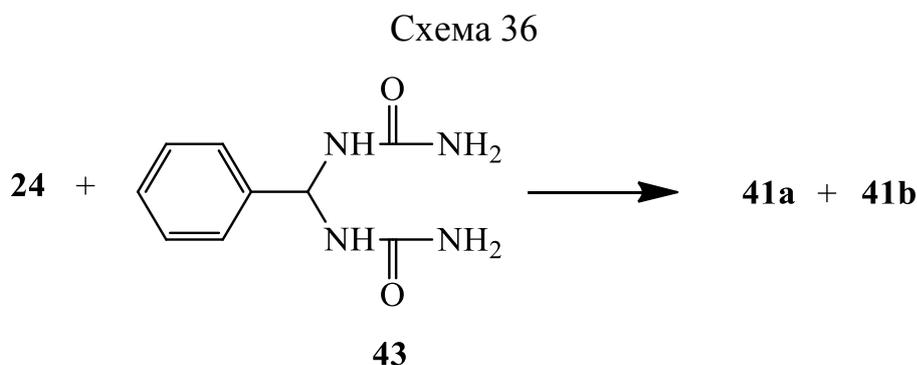
Очевидно, отсутствие в этих реакциях продуктов N-ацетилирования мочевины, прежде всего, обусловлено пониженной основностью мочевины **42a-c**, что в конечном итоге делает их слабыми нуклеофильными реагентами по отношению к ТАГУ **24**, тем более к ДАГУ **41a**, **41b**. Особое место в этих процессах занимает преимущественное образование анти - изомера **41a**. Нами показано, что нагревание в течение 2 часов ТАГУ **24** в таких органических растворителях как спирты, диоксан, ДМСО, ТГФ не дает ДАГУ **41a**, **41b** в сколь - нибудь заметных количествах. Эти эксперименты свидетельствуют о том, что реакция дезацетилирования ТАГУ **24** до ДАГУ **41a**, **41b** активируется (возможно катализируется) именно мочевинами **42a-c** (Схема 35):

Схема 35



Как видно из Схемы 35 после стадии протонирования ТАГУ **24** интермедиат **A** подвергается нуклеофильной атаке мочевины **42a-c** с образованием промежуточных продуктов типа **B**, которые в свою очередь через стадию отщепления ДАГУ **41a, 41b** в конечном итоге после процесса гидролиза приводит к уксусной кислоте и регенерирует исходные мочевины **42a-c**. Представленный механизм образования ДАГУ **41a, 41b** (Схема 35) из ТАГУ **24** дает представление о преимущественном образовании анти - изомера **41a** за счет наличия явных стерических препятствий протеканию процесса дезацетилирования в син-состоянии молекулы **24**. Детальное выявление роли мочевины **42a-c** в реакциях дезацетилирования ТАГУ **24** является предметом самостоятельных наших дальнейших исследований.

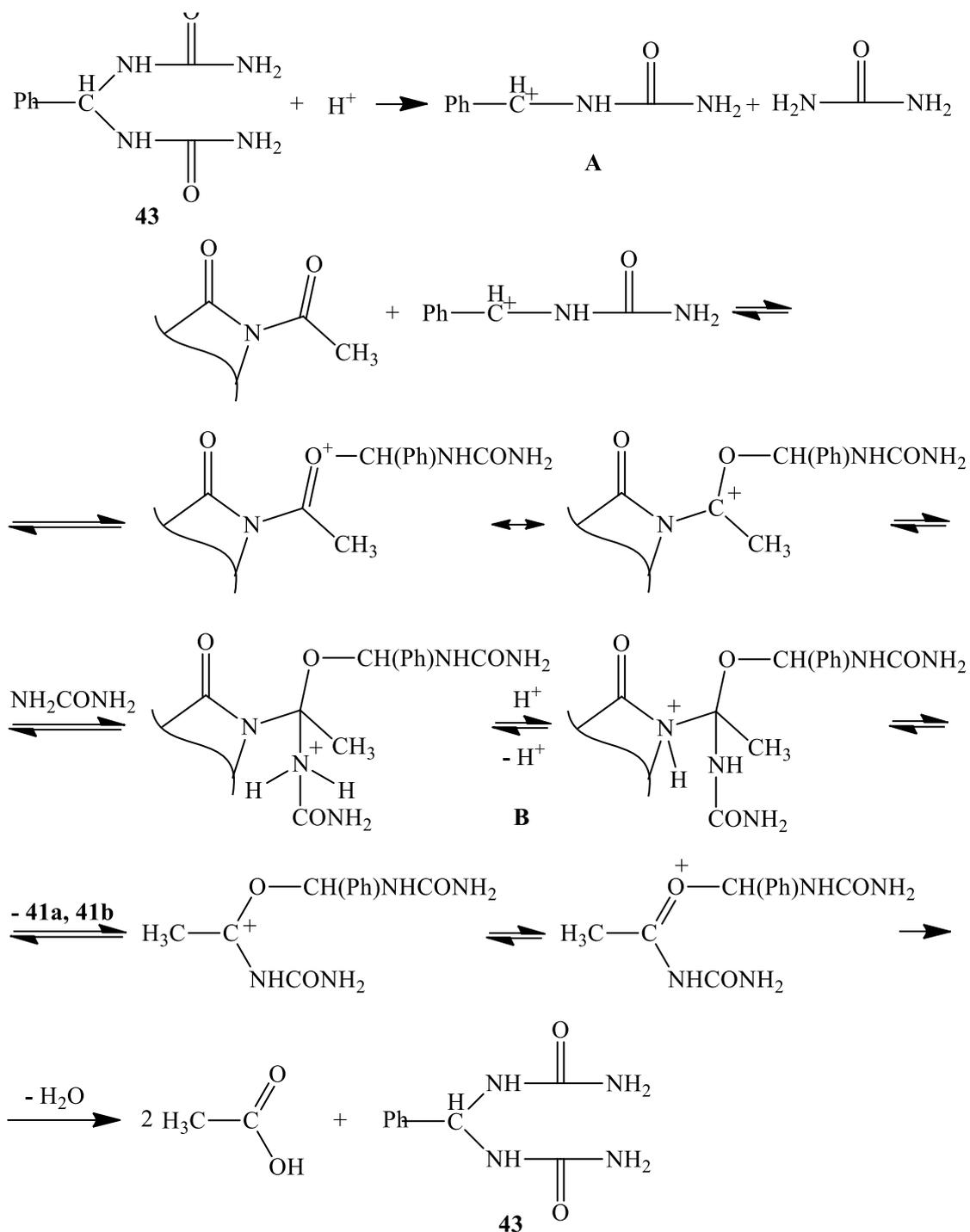
Учитывая то обстоятельство, что бензилиденбисмочевина **43** [116] благодаря простоте его синтеза и выделения, широко используется для получения самых разнообразных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений [117] мы осуществили попытку его N-ацетилирования ТАГУ **24** или азациклизации до пергидротриазинона как это можно было ожидать (Схема 36):



Однако, нами установлено, что взаимодействие бензилиденбисмочевины **43** и ТАГУ **24** не приводит к гетероциклизации последнего, а сопровождается процессом бисдезацетилирования последнего до смеси региоизомеров **41a, 41b**, хотя и преобладанием анти - изомера **41a**, но заметно повышенным образованием цис - изомера **41b** (25%) по сравнению со сходной реакцией с мочевины **42a-c**. Специфическое воздействие бензилиденбисмочевины **43** на ТАГУ **24** видимо

обусловлено каталитическим влиянием фенилуреидометинового катиона **A**, образующегося за счет протонирования и последующего элиминирования молекулы мочевины (Схема 37). Согласно приведенной Схеме 37 интермедиат **B** способствует в большей степени вовлечению в процесс дезацетилирования второй N-ацетильной группы в цис-положении, в отличие от интермедиат **B** в Схеме 35.

Схема 37



Заметное увеличение выхода цис-изомера (до 25%) N,N-диацетилгликолурила **41a** в случае использования бензилиденбисмочевины **43**, по видимому, определяется специфическим влиянием на интермедиаты реакции фенилметилуреидного карбкатиона, образующегося за счет элиминирования молекулы мочевины в кислотнo-катализируемых условиях.

С учетом вышеприведенных результатов исследований предложен химизм протекания реакции бисдезацетилирования в кислотнo-катализируемых условиях тетраацетилгликолурила **24** под действием мочевины **42a**, ее N-метил (фенил) производных **42b**, **42c** и бензилиденбисмочевины **43** через промежуточный процесс нуклеофильного присоединения мочевины.

Таким образом, показано, что тетраацетилгликолурил **24** под действием мочевины **42a-c**, **43** бисдезацетилируется до диацетилгликолурилов **41a**, **41b** с преимущественным образованием анти-изомера **41a**.

2.4 Реакции O – ацетилирования тритерпеновых спиртов

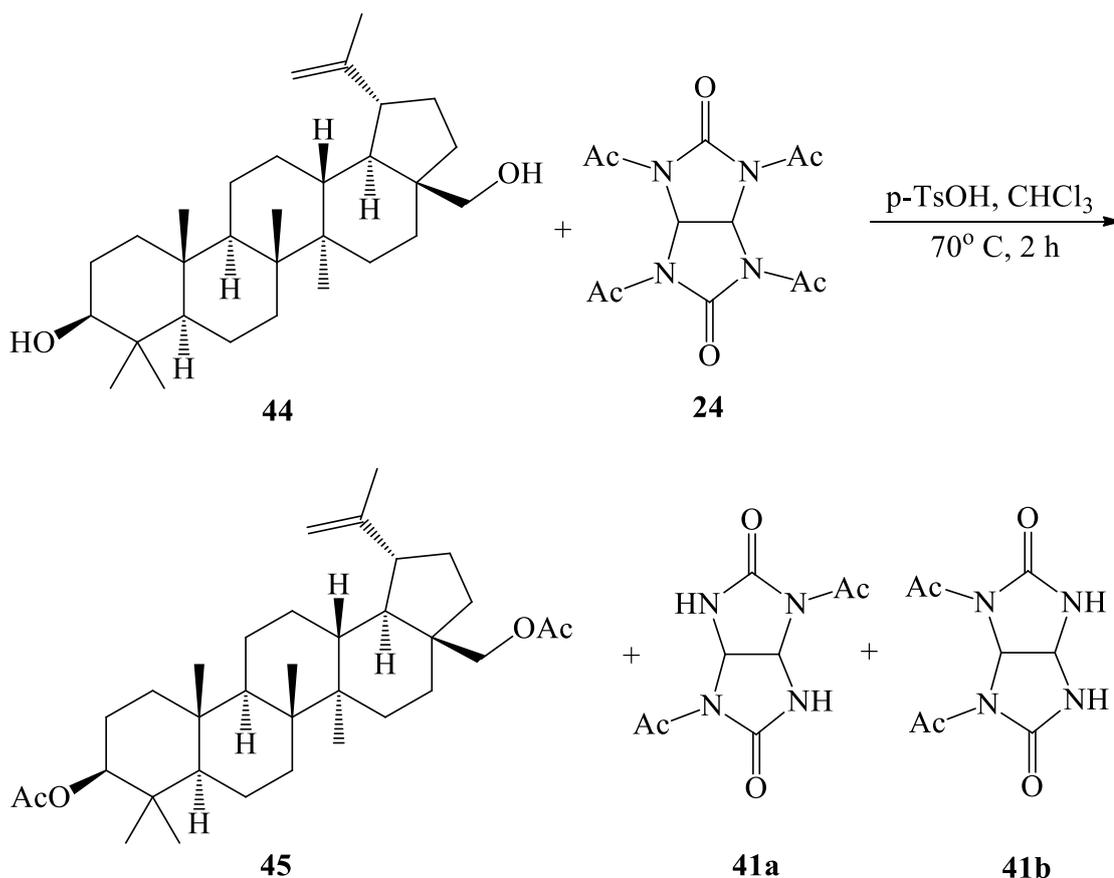
2.4.1 Реакции O – ацетилирования бетулина и аллобетулина

В отличие от реакций N-ацетилирования, процессы O-ацетилирования тетраацетилгликолурилом **24** органических субстратов представлены лишь единичными примерами. Так, авторы [111] продемонстрировали возможности O-ацетилирования гидроксильной группы на примерах бензилового спирта и нафтаола с использованием тетраацетилгликолурила **24**.

В работе [118] мы получили диацетат бетулина **45** из бетулина **44** с использованием тетраацетилгликолурила **24**, который использовали ранее в качестве мягкого N-ацилирующего реагента для первичных аминогрупп. Однако, в настоящем исследовании мы разработали два новых, удобных метода для O-ацетилирования бетулина **44** с хорошим выходом (до 89 %). Так, бетулин **44** обрабатывали 2 эквивалентами ТАГУ **24** в хлороформе при кипячении с обратным холодильником в присутствии 2 эквивалентов п-толуолсульфоновой кислоты (р-

TsOH) (Схема 38), через один час мы наблюдали образование белого осадка, который после фильтрации был идентифицирован с помощью ЯМР как смесь ДАГУ **41a** и **41b**. Через 2 часа реакции происходит полное превращение исходного соединения **44** в соответствующий диацетат **45** (контроль реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии, ТСХ) до исчезновения бетулина **44**.

Схема 38



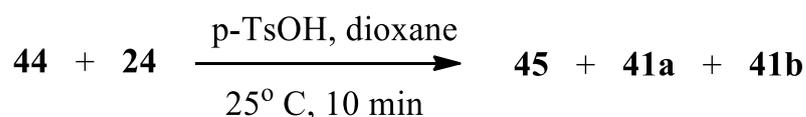
Следует отметить, что после одного часа реакции наблюдали только моноацетат бетулина (контроль методом ТСХ), что объясняется тем, что первичный спирт в положении 28 является более реакционноспособным, чем вторичный спирт в положении 3 бетулина **44**. Кроме того, вторичная спиртовая группа стерически менее доступна для реакции O-ацетилирования.

Отдельная реакция в тех же экспериментальных условиях, но без паратолуолсульфоновой кислоты даже через 24 часа мы не наблюдали никакого образования диацетата или моноацетата бетулина, что свидетельствует о том, что

О-ацетилирование бетулина не происходит без кислотного катализатора.

Механохимический синтез соединения **45** в этой работе был исследован путем взаимодействия 1 экв. соединения **44** с 2 экв. ТАГУ **24** и 2 экв. p-TsOH в диоксане в качестве растворителя при комнатной температуре в течение 10 минут (Схема 39). Завершение реакции контролировали с использованием ТСХ, который показал полное превращение бетулина **44** в его полный ацетат **45**.

Схема 39

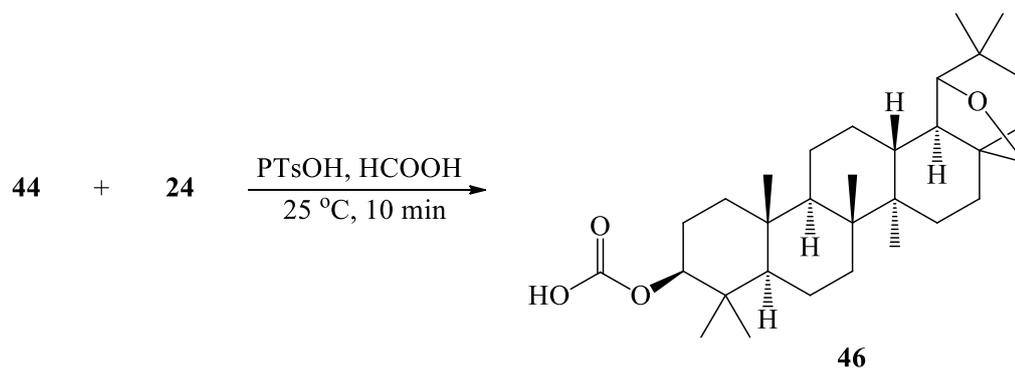


Отдельно проведенными экспериментами мы установили, что образующиеся ТАГУ **41a**, **41b** в качестве побочного продукта не обладают ацетилирующими свойствами, так как их реакция с бетулином **44** не привела к образованию диацетата бетулина **40** даже в следовых количествах.

Кристаллическая структура ТАГУ **24** изучалась Марекком и др. [89], которые показали, что ацетильные группы присоединены к гликолурильному каркасу с различной степенью скручивания относительно плоскостей соответствующих уреидных-фрагментов и по разным значениям двугранных углов, содержащие ацетильные группы, они продемонстрировали, что ацетильные группы, связанные в положениях N1 и N4, более скручены по сравнению с таковыми в положениях N3 и N2, которые могут определять их более высокую реакционную способность с нуклеофилами [25].

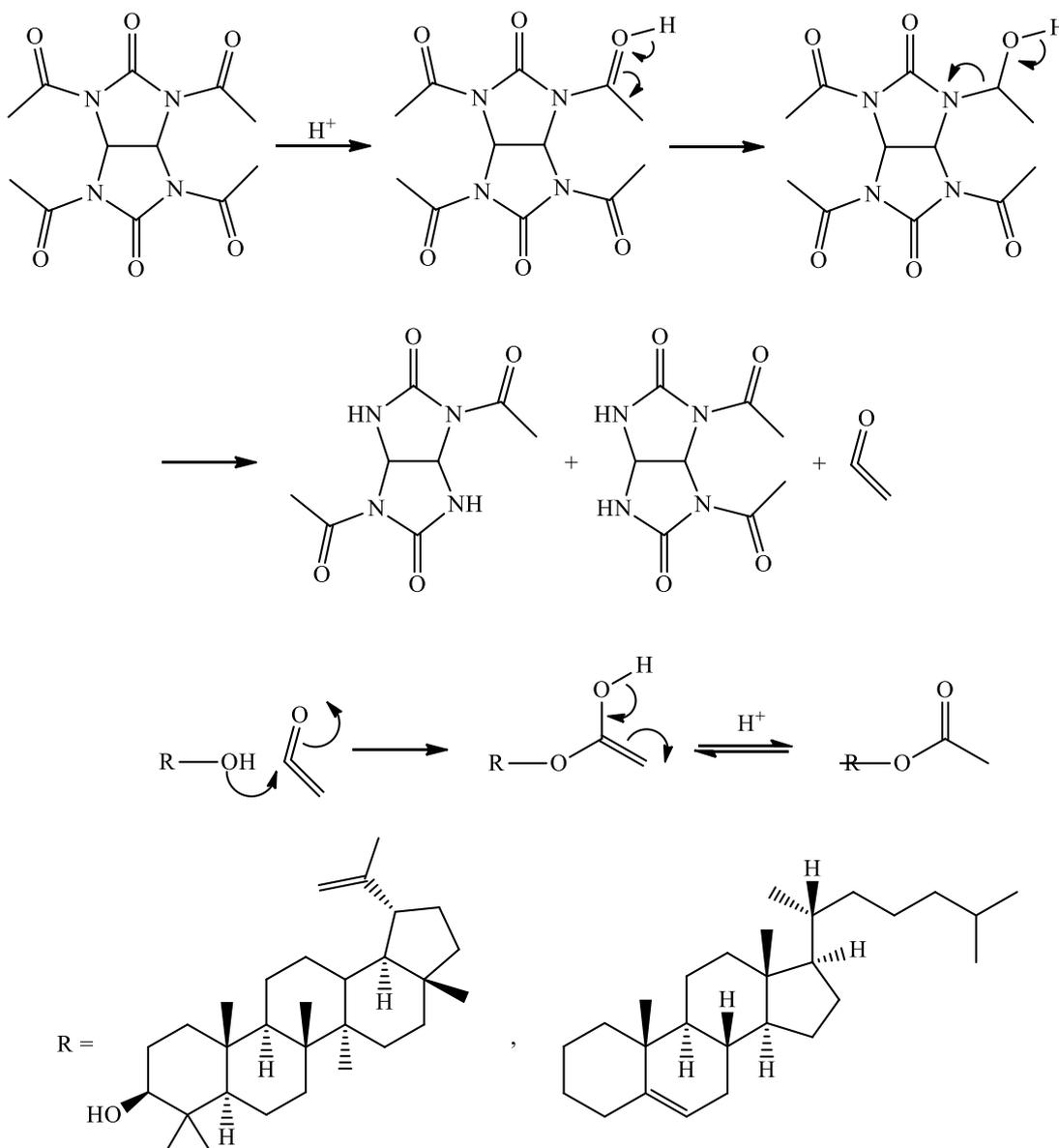
Нами установлено, что использование муравьиной кислоты приводит к образованию формиата аллобелулина **46**, а не диацетата бетулина **45** (Схема 40), через промежуточную стадию изомеризации бетулина **44** в аллобетулин, что можно объяснить повышенной кислотностью муравьиной кислоты, как это ранее было показано на примере изомеризации бетулина **44** в присутствии минеральных кислот [119].

Схема 40



Химизм О - ацетилирования тритерпеновых спиртов (Схема 41):

Схема 41

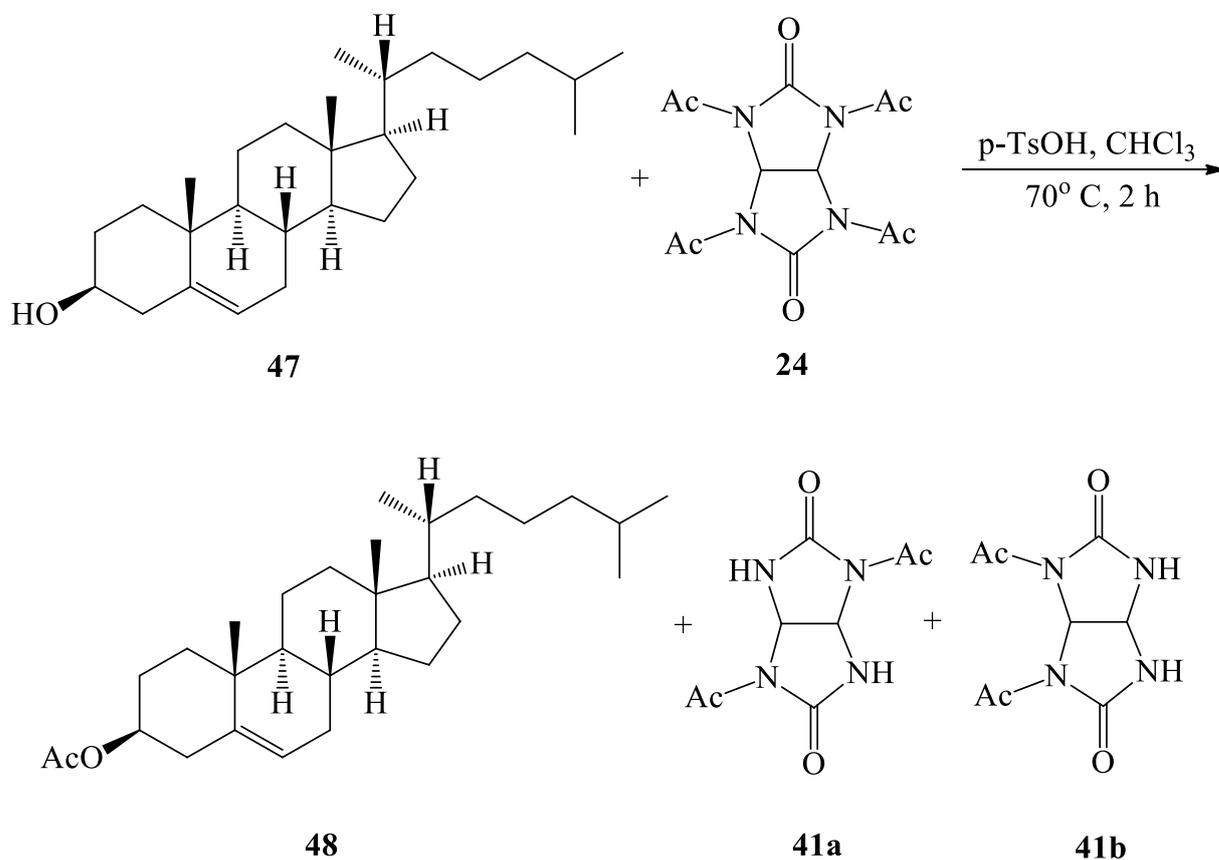


Мы попробовали провести отдельную реакцию диацетата бетулина **45** с бетулином **44** в хлороформе при кипячении, чтобы выяснить, может ли диацетат бетулина **45** также играть роль ацетилирующего агента (реакцию контролировали с помощью ТСХ). Как мы показали, что диацетат бетулина **45** в изученных условиях не выступает в качестве ацетилирующего реагента для бетулина **44**.

2.4.2 Реакция О – ацелирования холестерина

В ходе дальнейших исследований мы установили, что взаимодействие холестерина **47** с ТАГУ **24** в присутствии пара-толуолсульфокислоты в среде хлороформа за 2 часа завершается образованием О-ацетилхолестерина **48** с выходом 87%. (Схема 42). В условиях механохимической активации нам не удалось осуществить реакцию холестерина с ТАГУ **24** и причины данного эффекта на сегодняшний день нам не ясны.

Схема 42



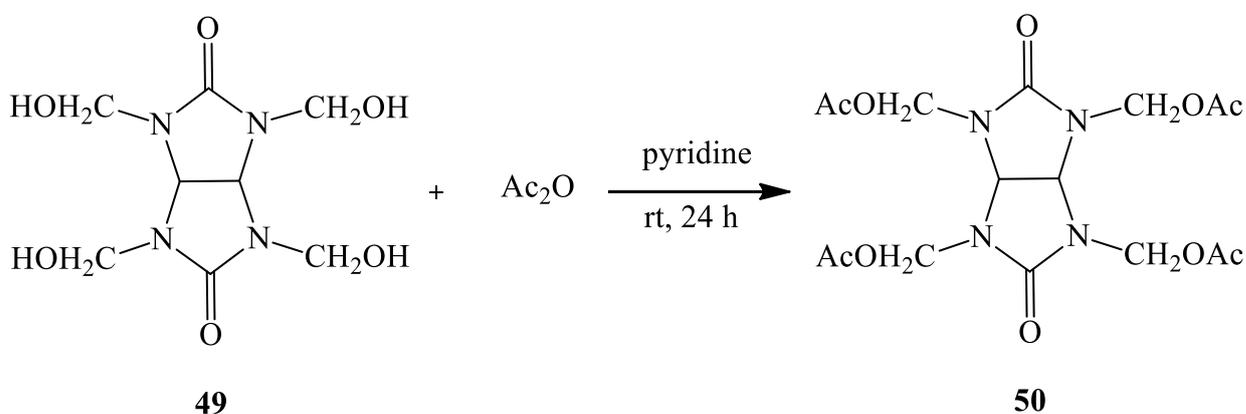
2.5 Реакции N – ацелирования аминов с использованием тетраацетоксиметилгликолурила

2,4,6,8-Тetra-(гидроксиметил)гликолурил **49**, использованный в данной работе в качестве исходного реагента, синтезировали конденсацией гликолурила **1** в суспензии параформальдегида в водном растворе при рН = 10-12 при температуре 50 -60 °С [120].

Введение ацетильной группы в молекулу гликолурила **1** было успешно применено Д.Кюлингом и др. [98] с использованием уксусного ангидрида в присутствии HClO_4 или NaOAc или с ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина. Синтезированный таким образом ТАГУ уже использовался в качестве ацетилирующего агента для минов [98, 111, 121].

Для осуществления синтеза O-ацетилпроизводного гликолурила мы выбрали наиболее доступный N-гидроксиметилгликолурил **49**. O-Ацелирование соединения **49** проводили с использованием уксусного ангидрида в пиридине при комнатной температуре в течение 24 часов с получением целевой молекулы тетра-N-ацетоксиметилгликолурила (ТАМГУ) **50** с превосходным выходом 95%, который нами синтезирован впервые. На основании спектральных данных ^1H и ^{13}C ЯМР было обнаружено, что все гидроксиметильные группы подверглись ацелированию (Схема 43):

Схема 43



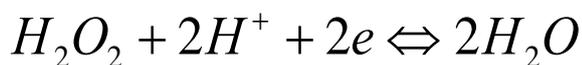
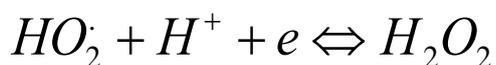
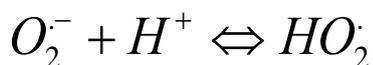
и мягкого ацетилирующего реагента ТАМГУ **50** и использовали его в очень простом, высокопроизводительном и экологически безопасном методе N - ацетилирования аминов **39a-e**.

2.6 Изучение антиоксидантной активности синтезированных пентациклических тритерпеноидов вольтамперометрическим методом

В связи с пристальным вниманием исследователей к изучению биологической активности природных соединений и их синтетических производных, разработка простых и экспрессных методов для решения этих задач становится особо актуальной. Вследствие значительной стоимости и трудоемкости проведения экспериментов *in vivo*, в последнее время все более широкое применение находят физико-химические методы анализа, адаптированные под измерение определенного вида биологической активности. К подобным методам относятся электрохимические методы, область применения которых распространяется на электрохимические процессы, протекающие с участием электроактивных частиц. Несмотря на многообразие известных методов, литературные сведения о способах и результатах измерения антиоксидантной активности пентациклических тритерпеноидов ограничены несколькими сообщениями [122]. С целью расширения возможностей применения электрохимических методов для исследования биологической активности указанного ряда соединений, нами было проведено определение их антиоксидантной активности вольтамперометрическим методом.

Антиоксидантная активность бетулина **44**, диацетата бетулина **45** и аллобетулина **51** определялась методом катодной вольтамперометрии. Основой метода является процесс электровосстановления кислорода, протекающий на электроде по механизму, аналогичному восстановлению кислорода в тканях и клетках организма (Схема 45):

Схема 45



Методика определения активности исследуемых веществ по отношению к электровосстановлению кислорода заключается в следующем. Сначала регистрируются вольтамперограммы тока электровосстановления кислорода в отсутствие исследуемого вещества. Затем в ячейку добавляется исследуемое вещество объемом аликвоты 0,5 мл, после чего снимаются катодные вольтамперограммы электровосстановления кислорода при тех же условиях. Измерения повторяли не менее 5 раз через определенный промежуток времени, и каждый раз оценивалось значение предельного тока электровосстановления кислорода.

Индикатором того, что исследуемые образцы проявляют антиоксидантную активность, является уменьшение тока электровосстановления кислорода по абсолютному значению. Предполагается, что антиоксиданты, имеющие восстановительную природу, реагируют с кислородом и его активными радикалами на поверхности индикаторного электрода.

Степень уменьшения тока электровосстановления кислорода являлась показателем антиоксидантной активности исследуемого образца. Коэффициент антиоксидантной активности образцов, K , мкмоль/(л·мин), рассчитывался по формуле (1):

$$K = \frac{C_{O_2}}{t} \left(1 - \frac{I_i}{I_o}\right) \quad (1)$$

где C_{O_2} – концентрация кислорода в исходном растворе без вещества, мкмоль/л;

I_i – текущее значение предельного тока электровосстановления кислорода, мкА;

I_0 - значение предельного тока электровосстановления кислорода в отсутствии вещества в растворе, мкА;

t - время протекания процесса, мин.

Полученные результаты подвергались статистической обработке. Результаты обрабатывали по известным формулам следующим образом:

$K_{\text{ср}}$ – среднее значение, вычисляют: $\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$

S – стандартное отклонение, рассчитывается по уравнению:

$$S_i = \sqrt{S_i^2} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2}$$

S_r – относительное стандартное отклонение, вычисляется: $S_r = \frac{S}{\bar{X}}$

На рисунке 13 представлены результаты измерения антиоксидантной активности бетулина **44**, диацетата бетулина **45** и аллобетулина **51**.

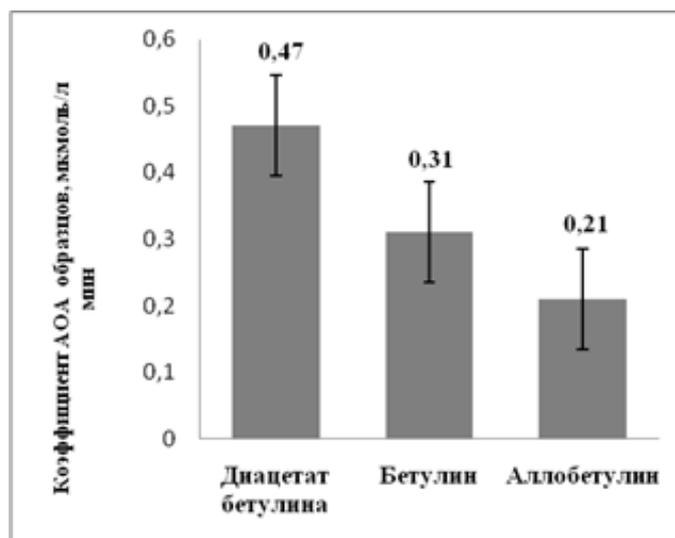


Рисунок 13 – Коэффициенты антиоксидантной активности ряда пентациклических тритерпеноидов **44**, **45**, **51** по отношению электровосстановления кислорода

$C_{раб} = 5 \cdot 10^{-4}$ моль/л; относительное стандартное отклонение $Sr = 0,07$ (диацетат бетулина **45**), $0,05$ (бетулин **44**), $0,06$ (аллобетулин **51**).

Предложены вероятные механизмы окисления диацетата бетулина **45** (Схема 46) и аллобетулина **51** (Схема 47) на поверхности индикаторного электрода при определении антиоксидантной активности методом вольтамперометрии.

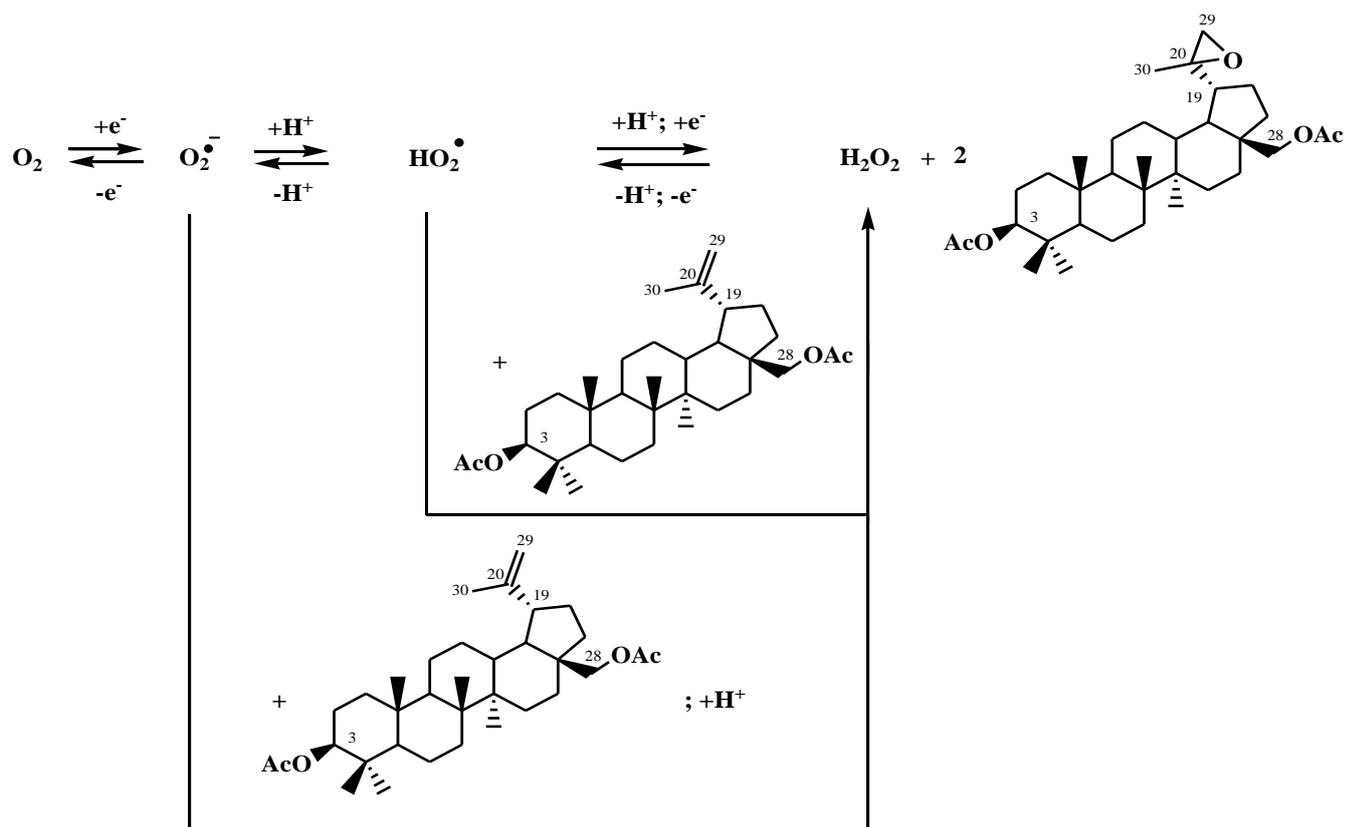


Схема 46 – Предполагаемая схема взаимодействия активных форм кислорода и диацетата бетулина **45** на поверхности индикаторного электрода

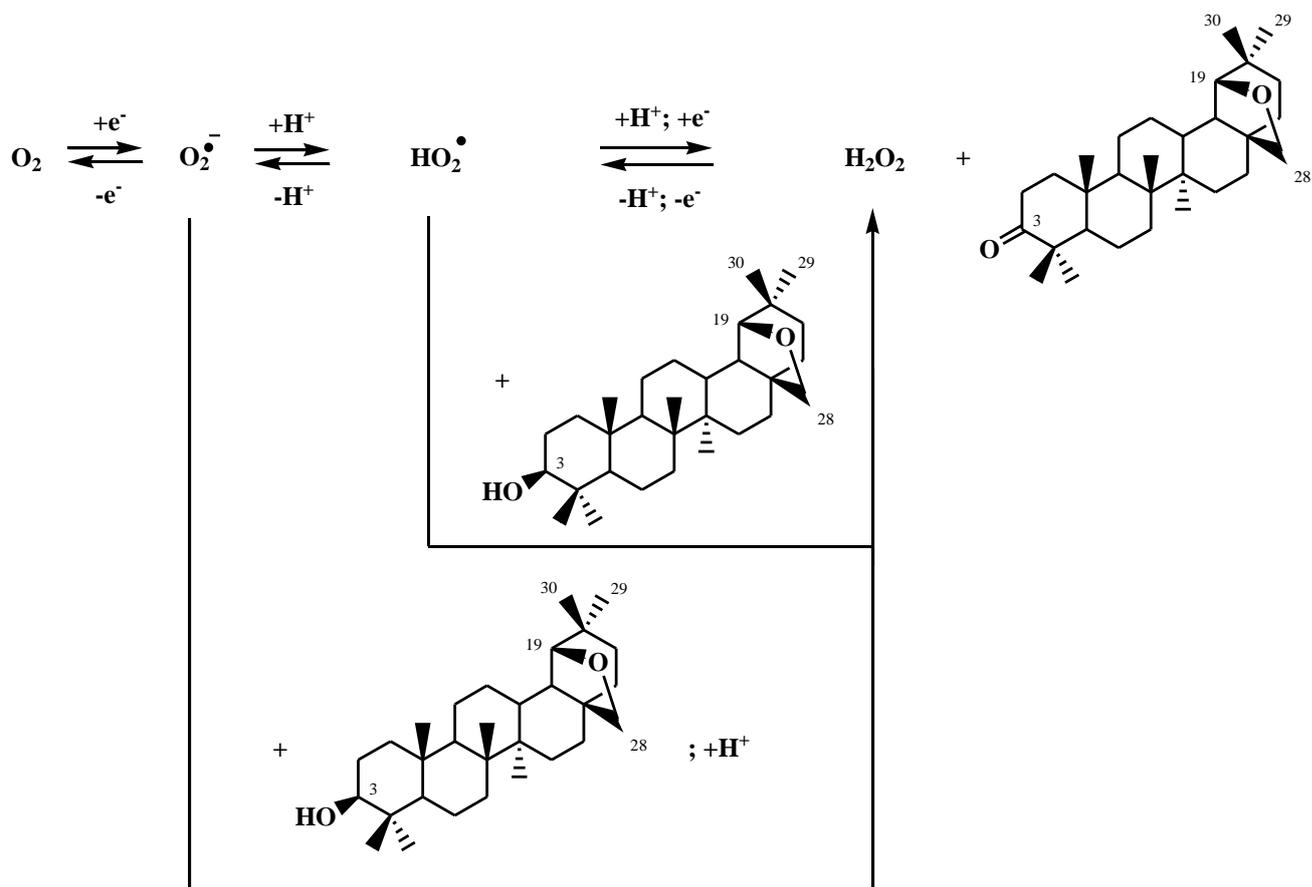


Схема 47 – Предполагаемая схема взаимодействия активных форм кислорода и аллобетулина **51** на поверхности индикаторного электрода

Результаты экспериментов показали (Рис. 13), что диацетат бетулина **44** имеет наибольшую антиоксидантную активность по сравнению с другими исследуемыми веществами (бетулином **44** и аллобетулином **51**). Полагаем, что такой ярко выраженный эффект ингибирования окисления связан с наличием в структуре диацетата бетулина **45** активной двойной связи, которая подвергается более легкому окислению, чем в самом бетулине **44**. Аргументом в пользу нашего предположения является то, что в 3-ем и 28-ом положении у диацетата бетулина **44** гидроксильные группы защищены ацетильными заместителями, что делает существенно затруднительным окисление по данным позициям. Бетулин **44** показывает среднюю антиоксидантную активность. В его структуре присутствует три реакционных центра: кратная связь и гидроксильные группы в 3-ем и 28-ом положениях, которые конкурируя взаимно снижают активность.

У аллобетулина **51** наблюдается наименьшая антиоксидантная активность,

предположительно за счет наличия в структуре слабо активного центра взаимодействия с радикалами кислорода, а именно – ОН-группы в 3-ем положении.

Таким образом, методом катодной вольтамперометрии проведено сравнение антиоксидантной активности бетулина **44**, диацетата бетулина **45** и аллобетулина **51** [123]. Все исследуемые вещества **44**, **45**, **51** снижали ток электровосстановления кислорода, при этом, потенциал сдвигался в положительную область, выявляя механизм ЭХ (электрохимические-химические) с дальнейшими химическими реакциями антиоксидантов с активными кислородными радикалами.

Показано, что в ряду исследуемых соединений **44**, **45**, **51** наибольшую активность в отношении ингибирования процессов окисления проявляет диацетат бетулина **45**, а наименьшую – аллобетулин **51**. Не смотря на наличие в структуре трех центров окисления, степень уменьшения тока электровосстановления кислорода, как показателя антиоксидантной активности бетулина **44** была средней.

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

ГЛАВА III ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборах Bruker Avance III HD (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет" Лаборатория органического синтеза) с рабочей частотой 400 МГц и 100 МГц для растворов соединений в D_2O , дейтерохлороформе, дейтероацетоне и дейтеродиметилсульфоксиде с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта.

ИК- спектры записаны с помощью ИК- спектроскопа SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Исследуемый образец наносили на пластину с позолоченным покрытием, создавали тонкий ровный слой с помощью роликового ножа, укладывали на столик микроскопа и записывали спектр НПВО. Диапазон волновых чисел $4000\text{-}650\text{ см}^{-1}$, детектор МСТ/А, объектив Si Carplugs, с разрешением 1.928 см^{-1} , количество сканирований 64, ПО OMNIC 5.1 E.S.P.

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе М-560 для визуального определения точек плавления и кипения (Рисунок 14):



Рисунок 14 - Прибор М-560

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).

Реактор параллельного синтеза Atlas Orbit (Syrris, Англия) использовали для проведения параллельных реакций на стадиях проведения исследований и отработок мольных соотношений реагентов (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Реактор параллельного синтеза Atlas Orbit

3.1 Методика синтеза тетраацетилгликолурила (ТАГУ)

Метод А: В одnogорлую колбу, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой загружают 0,284 г гликолурила **1**, 0,656 г фосфористой кислоты и 15 мл уксусного ангидрида и кипятят реакционную массу 30 минут. По завершении реакции отгоняют избыток уксусного ангидрида, который можно использовать в других аналогичных процессах, полученный осадок промывают 50 мл воды и 50 мл ацетонитрила и получают 0,59 г (95 %) ТАГУ **24**.

Метод Б: В одnogорлую колбу, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой загружают 0,284 г гликолурила **1**, 0,5 мл 85 %-ной фосфорной кислоты и 15 мл. уксусного ангидрида и кипятят реакционную массу 20 минут. По завершении реакции отгоняют избыток уксусного ангидрида, который можно

использовать в других аналогичных процессах, полученный осадок промывают 50 мл. воды и 50 мл ацетонитрила и получают 0,61 г (98 %) ТАГУ **24**.

Метод В: Мы получили ТАГУ **24** кипячением гликолурила **1** в уксусном андигриде с добавлением хлорной кислоты и ацетата натрия.

В одnogорлую колбу, снабженную обратным холодильником, загружают 35 г (0,25 моль) гликолурила **1**, заливают 145 мл (153 г; 1,5 моль) уксусного андигрида и, взбалтывая, 1 мл (0,01-0,02 моль) 56 %-ной хлорной кислоты, смесь нагревают до начала саморазогрева. После полной гомогенизации в реакционную массу добавляют 20 г (0,20 моль) ацетата натрия и кипятят 1 час. Реакционную массу охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают уксусным андигридом, сушат и получают 65,7 г ТАГУ **24** (89 %). $T_{пл}$ 244 °С, физико-химические свойства которого приведены ниже:

ИК (ν , cm^{-1}): 1695 (C=O), 1780 (C-O-CH₃).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м. д.): 6.37 (2H, CH), 2.37 (12H, Ac).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м. д.): 169.42 (COCH₃), 151.48 (CO), 62.61 (CH).

Сравнение синтезированных ТАГУ **24** методами **А**, **Б**, **В** с эталонным образцом (Acros Organics) показало полную их идентичность.

3.2 Общая методика синтеза N-ацетиламидов реакцией тетраацетилгликолурила в условиях механохимической активации (N-ацетиланилид, N-ацетилбензиламин, N-ацетилциклогексинамин, N-ацетил-4-аминоантипирин и N-ацетил-2-амино-4-фенилтиазол)

Индивидуальность соединений и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV–254 в системе этанол-бензол, 80:20.

Синтез N-ацетиланилина 40а. Смесь анилина **39а** (2 мл, 0.022 моль), ТАГУ **24** (1.55 г, 0.005 моль) перетирали в агатовой ступке при 25 °С в течение 5 мин., хроматографировали реакционную массу. После исчезновения пятна анилина реакционную массу обрабатывали 25 мл этанола, выделившийся осадок отфильтровывали, упаривали маточный раствор, полученный осадок

перекристаллизовывали из бензола и получили 1 г (74 %) соединения **40a** ($T_{пл} = 116-117\text{ }^\circ\text{C}$), физико- химические свойства которого приведены ниже:

$R_f = 0.46$ ($\text{C}_6\text{H}_6:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / 80:20$).

ИК (ν , cm^{-1}): 3289.23 (NH), 3196.35 (CH, C_6H_5), 1657.89 (C=O).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.049 (3H, CH_3), 6.99 (1H, C_6H_5), 7.19 (1H, C_6H_5), 7.43 (1H, C_6H_5), 7.94 (1H, NH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 120-138 (CH, C_6H_5), 169 (C=O), 24.41 (CH_3).

Синтез N-ацетилбензиламина 40b. Смесь бензиламина **39b** (1,1 мл, 0.01 моль), ТАГУ **24** (1.55 г, 0.005 моль) перетирали в агатовой ступке при $5\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 мин. Затем реакционную массу обрабатывали 25 мл этанола, выделившийся осадок отфильтровывали, упаривали маточный раствор и получили 1,2 г (81 %) соединения **40b** ($T_{пл} = 60-62\text{ }^\circ\text{C}$), физико- химические свойства которого приведены ниже:

$R_f = 0.44$ ($\text{C}_6\text{H}_6:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / 80:20$).

ИК (ν , cm^{-1}): 3373 (NH), 3027-3106 (CH), 1658 (NH), 1496 и 1605 (C-C, C_6H_5), 1026 (C-N).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 4.35 (2H, CH_2), 7.78 (1H, NH-CO), 7.01-7.21 (5H, C_6H_5), 1.95 (3H, COCH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 129.01 (C-1), 128.2 (C-2), 129.6 (C-3), 128.3 (C-4), 130.1 (C-5), 138.6 (C-6), 43.60 ($-\text{CH}_2\text{NH}$), 170.2 (C=O), 23.03 ($-\text{COCH}_3$).

Синтез N-ацетилциклогексиламина 40c. Смесь циклогексиламина **39c** (1,2 мл, 0.01 моль), ТАГУ **24** (1.55 г, 0.005 моль) перетирали в агатовой ступке при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 мин. Затем реакционную массу обрабатывали 25 мл этанола, выделившийся осадок отфильтровывали, упаривали маточный раствор и получили 0,9 г (79 %) соединения **40c** ($T_{пл} = 103-105\text{ }^\circ\text{C}$), физико- химические свойства которого приведены ниже:

$R_f = 0.5$ ($\text{C}_6\text{H}_6:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / 80:20$).

ИК (ν , cm^{-1}): 3276 и 3366 (NH_2), 2864-2924 (CH_2), 1606 (NH_2), 1370 и 1450 (CH_2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.83 и 1.62 (4H, CH_2), 1.22 (2H, CH_2), 1.085 (2H,

CH₂), 1.88 (3H, CH₃), 6 (1H, NHCO).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 169.22 (C=O), 52.19 (CH), 33.02 (2CH₂); 25.49 (CH₂); 25.36 (CH₂); 23.36 (CH₃CO).

Синтез N-ацетил-4-аминоантипирина 40d. Смесь 4-аминоантипирина **39d** (2 г, 0.01 моль), ТАГУ **24** (1.55 г, 0.005 моль) перетирали в агатовой ступке при 110 °С в течение 60 мин. Затем реакционную массу обрабатывали 25 мл этанола, выделившийся осадок отфильтровывали, упаривали маточный раствор и получили 0,8 г (33 %) соединения **40d** (T_{пл} = 197-201 °С), физико- химические свойства которого приведены ниже:

R_f = 0.24 (C₆H₆:C₂H₅OH / 80:20).

ИК (ν, cm⁻¹): 1709 (C=O), 1688 (C=O), 3290 (NH), 1384, 1354 и 1295 (C-N), 1438 и 1407 (C-CH₃).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.): 9.08 (1H, NH), 7.30 (3H, C₆H₅), 7.50 (3H, C₆H₅), 3.028 (3H, N-CH₃), 2.17 (3H, C-CH₃), 1.97 (3H, CH₃CO).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 120-130 (C1-C4, C₆H₅), 160 (C=O), 169.46 (C=O), 136 (C-NH₂), 108.25 (C-CH₃), 11.79 (CH₃), 36.60 (N-CH₃), 23.13 (C=O).

Синтез N-ацетил-2-амино-4-фенилтиазола 40e. Смесь 2-амино-4-фенилтиазола **39e** (1,8 г, 0.01 моль), ТАГУ **24** (1.55 г, 0.005 моль) перетирали в агатовой ступке при 150 °С в течение 20 мин. Затем реакционную массу обрабатывали 25 мл этанола, выделившийся осадок отфильтровывали, упаривали маточный раствор и получили 1.96 г (90 %) соединения **40e** (T_{пл} = 206-208 °С), физико- химические свойства которого приведены ниже:

R_f = 0.32 (C₆H₆:C₂H₅OH / 80:20).

ИК (ν, cm⁻¹): 3240 (NH), 1667 (C=O), 1600 (C=C), 1520 (C=N).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.): 7.87 (2H, C₆H₅), 7.54 (3H, C₆H₅), 7.47 (1H, thiazole-H5), 9.0 (1H, NHCO), 2.16 (3H, CH₃CO), 2.31 (3H, CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 158.51 (C-N), 169.76 (C=O), 24.60 (CH₃CO), 108.4 (C=C), 126.22-129.32 (C, C₆H₅), 134.86 (C-C-C₆H₅).

Сравнение синтезированных N-ацетиламидов **40a-e** с аутентичным образцом показало полную их идентичность.

3.3 Общая методика бисдезацетилирования тетраацетилгликолурила под действием мочевины

Ход реакции легко контролировали методом тонкослойной хроматографии по исчезновению пятна ТАГУ **24** после обработки пластины 10%-ным водным раствором фосфорномолибденовой кислоты на пластинах Silufol UV–254 в системе бензол-хлористый метилен-метанол, 5:5:1 и последующим нагреванием пластины до 150 °С в течение 3-х минут.

Методика бисдезацетилирования ТАГУ: Смесь ТАГУ **24** (0,31 г, 0.001 моль), мочевины **42a** (0,3 г, 0.005 моль), 15 мл изопропилового спирта и 3 мл концентрированной HCl помещали в одnogорлую колбу с обратным холодильником и перемешивали при кипячении в течение 2 часов. Затем реакционную массу охлаждали, отфильтровывали, осадок промывали водой и получили 0,65 г (72 %) белого осадка смеси соединений **41a** и **41b**, физико-химические свойства которых приведены ниже:

Соединение **41a**:

ЯМР ¹H (ДМСО, δ, м. д.): 8.56 (s, 2H, NH), 5.68 (s, 2H, CH), 2.43 (s, 6H, CH₃).

ЯМР ¹³C (ДМСО, δ, м. д.): 170.7 (C=O ацетил), 151.0 (C=O гликолурил), 63.3 (CH), 24.5 (CH₃).

Соединение **41b**:

ЯМР ¹H (ДМСО, δ, м. д.): 8.92 (s, 2H, NH), 5.24 (s, 2H, CH), 2.34 (s, 6H, CH₃).

ЯМР ¹³C (ДМСО, δ, м. д.): 170.2 (C=O ацетил), 154.7 (C=O гликолурил), 65.0 (CH), 23.7 (CH₃).

Для метилмочевины **42b** (0,37 г, 0.005 моль), фенилмочевины **42c** (0,68 г, 0.005 моль) и бензилиденбисмочевины **43** (0,52г, 0,002 моль) реакции бисдезацетилирования ТАГУ проводили и выделяли при таких же температурах и времени течения реакции аналогично мочеvine **42a**.

Сравнение синтезированных ТАГУ **41a**, **41b** с аутентичным образцом показало полную их идентичность.

3.4 Синтез тетраацетоксиметилгликолурила

Методика синтеза тетраацетоксиметилгликолурила 50: В одnogорлой колбе, снабженной мешалкой и обратным холодильником смешивали уксусный ангидрид (5 мл, 5 ммоль) и тетрагидроксиметилгликолурил **49** (0,3 г, 0,6 ммоль) добавляли сухой пиридин (5 мл) и реакционную массу перемешивали до полного раствора при 20°C и выдерживали при этой температуре в течение 24ч. Растворитель отгоняли и остаток растирали с эфиром с получением кристаллического соединения **50**, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола, физико-химические свойства которого приведены ниже:

ИК (ν , см⁻¹): 1716 (C=O), 1184-1220 (C-O-CH₃).

ЯМР ¹H (CDC1₃, δ , м. д.): 5,64 (2H, CH), 2,07 (12H, Ac), 3,3 и 5,6 (CH₂).

ЯМР ¹³C (CDC1₃, δ , м. д.): 20,82 (COCH₃), 171,09 (CO).

3.5 Методика синтеза N-ацетиламидов взаимодействием тетраацетоксиметилгликолурила с аминами

Реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии и проявляли под ультрафиолетовым светом ($254/365 = \lambda$ нм) и под действием реагента Эрлиха в подвижной истеме этанол-бензол (20:80) в качестве элюента.

Метод А: В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и конденсатором загружали 2,2 г (5 ммоль) тетраацетоксиметилгликолурила **50** и 20 мл дихлорметана. К полученному раствору добавляли 2 мл (22 ммоль) анилина **39a** и реакционную смесь нагревали до 55 °C при перемешивании. Примерно через 1 час образовывался осадок тетраметилолгликолурила. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) фильтровали тетраметилолгликолурил и фильтрат концентрировали и N- ацетиланилин **40a** получали с выходом 98%.

Метод Б: Смесь анилина **39a** 2 мл (22 ммоль) и ТАМГУ **50** 2,2 г (5 ммоль)

перетирали в агатовой ступке в течение 5 минут при комнатной температуре. Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией (ТСХ). По завершении реакции, смесь обрабатывали этанолом и фильтровали, маточный раствор выпаривали с получением соединений 2,5 г (84 %) **40a**.

ИК- спектр, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C продуктов **40a-e** приведены в разделе 3.2. настоящей диссертационной работы.

Сравнение синтезированных N-ацетиламидов **40a-e** методами **A**, **B** с аутентичным образцом показало полную их идентичность.

3.6 Методики синтеза диацетата бетулина

Ход реакции легко контролировали методом тонкослойной хроматографии по исчезновению пятна ТАГУ **24** после обработки пластины 10%-ным водным раствором фосфорномолибденовой кислоты на пластинах Silufol UV–254 в системе бензол-хлористый метилен-метанол, 5:5:1 и последующим нагреванием пластины до 150 °С в течение 3-х минут.

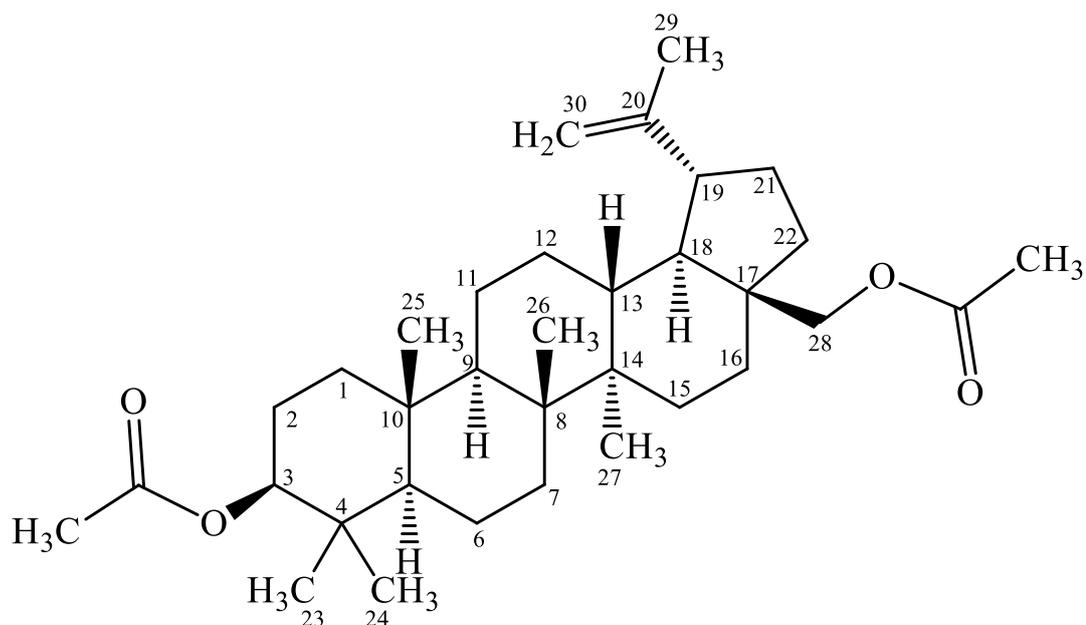


Рисунок 16 – Структурная формула диацетата бетулина **45**

Способ A: 0,3 г (0,6 ммоль) соединения **44** (Рис. 16) и 0,2 г (1 ммоль) паратолуолсульфоновой кислоты растворяли в 30 мл хлороформа. Смесь перемешивали

до тех пор, пока раствор не стал гомогенным, затем к раствору добавляли 0,2 г (0,5 ммоль) ТАГУ **24** и перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. После перемешивания раствора в течение 1 часа **41a** и **41b** осаждали в виде белого твердого вещества. После завершения реакции, которое проверяли с помощью ТСХ, осадок отфильтровывали и растворитель выпаривали досуха. Полученный продукт повторно растворяли в метаноле и затем выливали в воду с образованием белого осадка, который отфильтровывали и получили 0,32 г (89%) диацетата бетулина **45**.

Способ В: Смесь бетулина **44** 0,3 г (0,6 ммоль), ТАГУ **24** 0,2 г (0,5 ммоль) и паратолуолсульфокислота 0,2 г (1 ммоль) в диоксане (4 мл) перетирали в агатовой ступке при комнатной температуре. Время реакции составляло 15 минут. После завершения реакции (контроль ТСХ) смесь растворяли в метаноле и затем выливали в воду с образованием белого осадка. Осадок фильтровали и промывали водой. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из изопропанола с получением чистого диацетата бетулина **45** 0,3 г (83%), физико-химические свойства которого приведены ниже:

$R_f = 0.91(\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} / 5:5:1)$.

ИК (ν , cm^{-1}): 3070 (=CH), 1739 (C=O), 1649 (C=C), 1246, 1085 (C-O-C).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0.78 (1H, 5-H), 0.83 (3H, CH_3), 0.85 (6H, CH_3), 0.97 (3H, CH_3), 1.03 (3H, CH_3), 1.03–1.95 (10H, CH_2); 1.30 (1H, CH), 1.60 (1H, CH), 1.65 (1H, CH); 1.68 (3H, CH_3), 2.04 (3H, CH_3CO), 2.07 (3H, CH_3CO), 2.44 (1H, 19-H), 3.85 и 4.25 (2H, 28-H), 4.47 (1H, 3-H), 4.59 и 4.69 (2H, 29-H).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 14.7, 16.0, 16.2, 16.5 (CH_3); 18.2 (C6), 19.1(C30), 20.8 (CH_2), 21.1 (CH_3CO), 21.4 (CH_3CO), 23.7 (C2), 25.1 и 27.0 (CH_2), 27.9 (CH_3), 29.6 (C21); 29.7, 34.1, 34.5 (CH_2); 37.1, 37.5 (C13), 37.8, 38.4 (CH_2); 40.9, 42.7, 46.3, 47.7 (C19), 48.7 (C18), 50.3 (C9), 55.3 (C5), 62.8 (C28), 80.9 (C3), 109.9 (C29), 150.1 (C20), 170.0 и 171.6 (C=O).

Сравнение синтезированных диацетата бетулина **45** методами **А**, **Б** с аутентичным образцом показало полную их идентичность.

3.7 Методика синтеза формиата аллобетулина

Ход реакции легко контролировали методом тонкослойной хроматографии по исчезновению пятна ТАГУ **24** после обработки пластины 10%-ным водным раствором фосфорномолибденовой кислоты на пластинах Silufol UV–254 в системе бензол-хлористый метилен-метанол, 5:5:1 и последующим нагреванием пластины до 150 °С в течение 3-х минут.

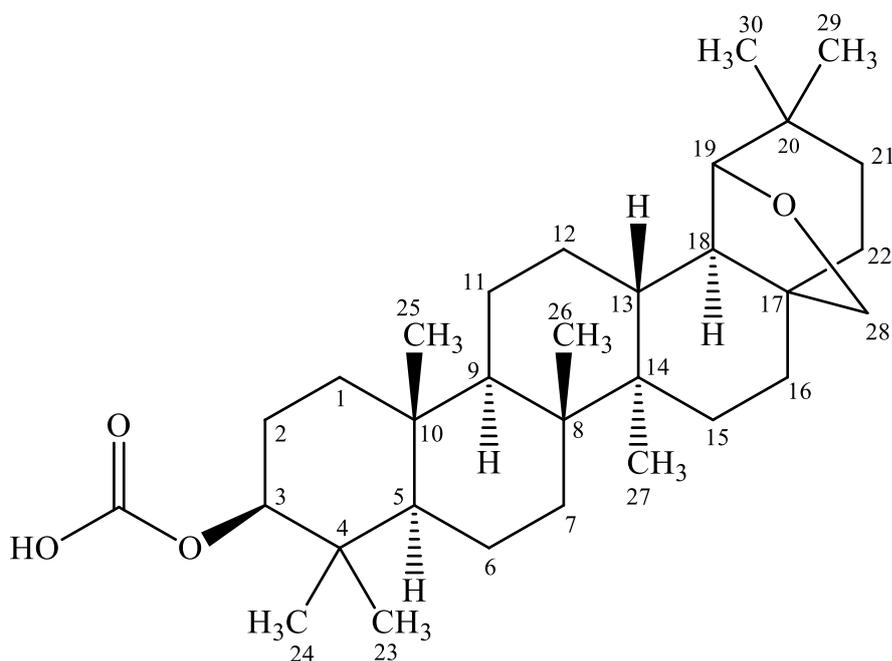


Рисунок 18 – Структурная формула формиата аллобетулина **46**

Смесь бетулина **44** 0,3 г (0,6 ммоль), ТАГУ **24** 0,2 г (0,5 ммоль) и муравьиной кислоты (4 мл) перетирали в агатовой ступке при комнатной температуре. Время реакции составило 15 минут. После завершения реакции (контроль ТСХ) смесь растворяли в метаноле и затем выливали в воду с образованием белого осадка. Осадок фильтровали и промывали водой, получая 0,27 г (82%) формиата аллобетулина **46** ($T_{пл} = 315\text{ }^{\circ}\text{C}$), физико-химические свойства которого приведены ниже:

$R_f = 0.89$ (C_6H_6 : CH_2Cl_2 : CH_3OH / 5:5:1).

ИК (ν , cm^{-1}): 2925 (=C-H), 1720(C=O), 1175 (C-O-C).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0.73 (3H, CH_3), 0.79 (3H, CH_3), 0.80 (3H, CH_3), 0.84 (3H, CH_3), 0.86 (3H, CH_3), 0.89 (3H, CH_3), 0.97 (3H, CH_3), 3.36 (1H, 28-H), 3.47 (1H, 19-H), 3.7 (1H, 28-H), 4.54 (1H, CH), 8 (1H, COH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 13.5, 15.7, 16.5, 16.5, 18.1, 21.0, 21.3, 23.7, 24.5, 26.2, 26.4 (2 C), 27.9, 28.8, 32.7, 33.8, 34.1, 36.2, 36.7, 37.1, 37.8, 38.6, 40.6, 40.7, 41.4, 46.8, 51.0, 55.5, 71.2, 81.0, 87.9, 161.24 (CHO).

Сравнение синтезированных формиата аллобетулина **46** с аутентичным образцом показало полную их идентичность.

3.8 Методика синтеза О-ацетилхолестерина

Ход реакции легко контролировали методом тонкослойной хроматографии по исчезновению пятна ТАГУ **24** после обработки пластины 10%-ным водным раствором фосфорномолибденовой кислоты на пластинах Silufol UV–254 в системе бензол-хлористый метилен-метанол, 5:5:1 и последующим нагреванием пластины до 150 °С в течение 3-х минут.

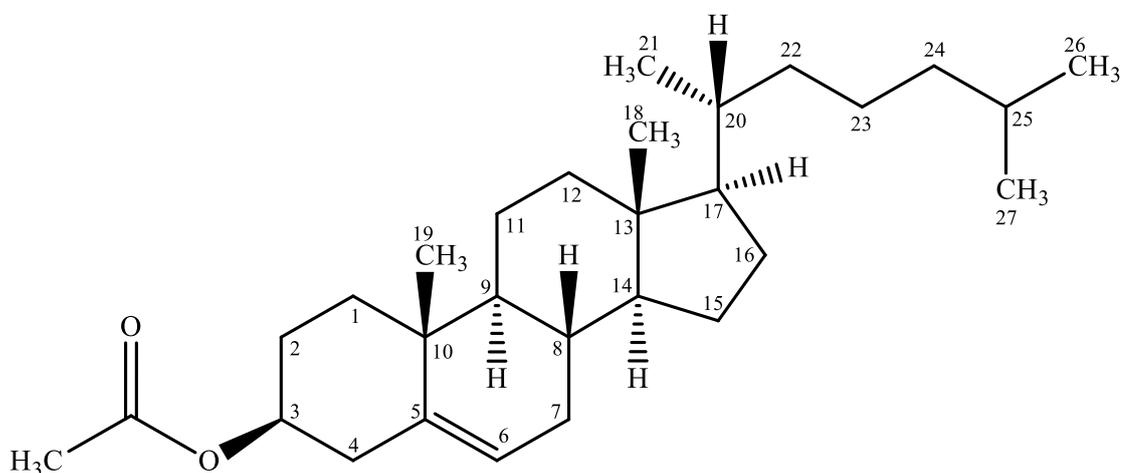


Рисунок 18 – Структурная формула О-ацетилхолестерина **48**

0,4 г (1 ммоль) соединения **47** и 0,2 г (1 ммоль) пара-толуолсульфоновой кислоты растворяли в 30 мл хлороформа. Смесь перемешивали до тех пор, пока раствор не становился гомогенным, затем к раствору добавляли 0,2 г (0,5 ммоль) ТАГУ **24** и перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. После перемешивания

раствора в течение 1 часа **41a** и **41b** осаждали в виде белого твердого вещества. После завершения реакции, которое проверяли с помощью ТСХ, осадок отфильтровывали и растворитель выпаривали досуха. Полученный продукт повторно растворяли в метаноле и затем выливали в воду с образованием белого осадка, который отфильтровывали и получили 0,34 г (87%) ($T_{пл} = 112-115\text{ }^{\circ}\text{C}$) О-ацетилхолестерина **48**.

ИК (ν , cm^{-1}): 2962 (=CH), 1733 (C=O), 1643 (C=C), 1109 (C-O-C).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 5.37 (H, 6-H), 4.60 (1H, 3-H), 2.32 (2H, 4-H), 2.03 (3H, CH_3CO), 1.02 (3H, 19-H), 0.91 (3H, 21-H), 0.87 (3H, 26-H), 0.86 (3H, 27-H), 0.68 (3H, 18-H).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 170.4 (C=O), 21.38 (CH_3CO), 139.7 (C5), 122.6 (C6), 74.0 (C3), 56.7 (C14), 56.2 (C17), 50.1 (C9), 42.3 (C13), 39.8 (C12), 39.5 (C24), 38.1 (C4), 37.0 (C1), 36.6 (C10), 36.2 (C22), 35.8 (C20), 31.9 (C8), 28.2 (C7), 28.0 (C16), 27.8 (C25), 24.3 (C2), 23.8 (C15), 22.7 (C26), 22.5 (C27), 21.0 (C11), 19.3 (C19), 18.7 (C21), 11.8 (C18).

Сравнение синтезированных О-ацетилхолестерина **48** с аутентичным образцом показало полную их идентичность.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод синтеза тетраацетилгликолурила на основе реакции гликолурила и уксусного ангидрида с использованием фосфорных кислот.
2. Установлено, что амины, содержащие циклический фрагмент при взаимодействии с тетраацетилгликолурилом в условиях механохимической активации гладко образуют соответствующие N –ацетиламиды.
3. Показано, что реакции некоторых липофильных полициклических спиртов с тетраацетилгликолурилом в традиционных условиях и условиях механохимической активации, приводят к образованию их O-ацетилпроизводных.
4. В ходе изучения взаимодействия тетраацетилгликолурила с мочевиной показано протекание процесса бисдезацетилирования с преимущественным образованием транс-диацетилгликолурила.
5. Разработан метод синтеза тетраацетоксиметилгликолурила и обнаружено, что он является удобным реагентом для синтеза N-ацетиламидов из соответствующих аминов в традиционных условиях и при механохимической активации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Sal'keeva, L. K. Effect of Glycoluril and Its Derivatives on the Flame / L. K. Sal'keeva, A. A. Bakibaev, G. T. Khasenova, Ye. K. Taishibekova, L. M. Sugralina, Ye. V. Minaeva, A. K. Sal'keeva // Russ. J. Appl. Chem. – 2016. – V. 89. - №. 1. – С. 132-139.
- 2 Tiefenbacher, K. A Transparent Photo-Responsive Organogel Based on a Glycoluril Supergelator / K. Tiefenbacher, H. Dube, D. Ajami, J. Rebek Jr. // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – С. 7341-7343.
- 3 Bakibaev, A. A. Amide- and urea-based synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and inducers of the hepatic monooxygenase system. IX. Synthesis and search for inducers of the liver cytochrome P-450-dependent monooxygenase system among carbamide-containing heterocyclic compounds / A. A. Bakibaev, R. R. Akhmedzhanov, A. Yu. Yagovkin, T. P. Novozheeva, V. D. Filimonov, A. S. Saratkov // Pharm. Chem. J. – 1993. – V. 27. – P. 401-406.
- 4 Mobinikhaledi, A. TMSCl-catalysed condensation of α -diketone compounds with urea/thiourea derivatives under solvent-free conditions / A. Mobinikhaledi, A. K. Amiri // J. Chem. Sci. – 2013. – V. 125. – P. 1055-1062.
- 5 Бакибаев, А. А. Реакция бис-1,2-дикетонов. III. Региоселективная бициклизация бис-1,2-дикетонов с мочевиной / А. А. Бакибаев, Т. И. Савченко, В. Д. Филимонов, А. Ю. Яговкин, А. Н. Новиков // Журн. орг. химии. – 1988. – Т. 24. – С. 2581-2584.
- 6 Azam, A. A novel dansyl-appended glycoluril-based fluorescence sensor for silver ions / A. Azam, H. M. Chawla, S. Pandey // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – P. 4710-4711.
- 7 Barsegyan, Ya. A. Glycolurils in the synthesis of fused polyheterocyclic compounds / Ya. A. Barsegyan, V. V. Baranov, A. N. Kravchenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – V. 53. – P. 116.
- 8 Gompper, R. Propellanes of the glycoluril series and bridged tetrazocines / R. Gompper, H. Nöth, W. Rattay, M. L. Schwarzensteiner, P. Spes, H. U. Wagner //

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1987. - V. 26. – P. 1039-1041.

9 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. – P. 55-57.

10 Vessally, E. Synthesis of the glycoluril derivatives by the HZSM-5 nanozeolite as a catalyst / E. Vessally, M. D. Esraéli, Z. Alimadadi, M. Rouhani // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2014. – V. 7. – P. 119.

11 Mandadapu, V. Fe(OTf)₃ versus Bi(OTf)₃ as Mild Catalysts in Epoxide Oxidative Ring-Opening, Urea α -Diketone Condensation, and Glycoluril Diether Synthesis / V. Mandadapu, F. Wu, A. I. Day // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 1275-1277.

12 Shin, M. Synthesis of novel 2,4,6,8,10-pentaaza[3.3.3]propellane derivatives / M. Shin, M. H. Kim, T. H. Ha, J. Jeon, K. H. Chung, J. S. Kim, Y. G. Kim // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – P. 1617-1620.

13 Witt, D. Diastereoselective Formation of Methylene-Bridged Glycoluril Dimers / D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, J. C. Fettinger, L. Isaacs // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – P. 755-758.

14 Gautam, S. Synthesis of unsymmetrically substituted hexahydroimidazo [4, 5-d] imidazole-2, 5-diones and elucidation of reaction pathways / S. Gautam, R. Ketcham, J. Nematollahi // *Synth. Commun.* – 1979. – V. 9. – P. 863-870.

15 Wu, A. Glycoluril Derivatives from hydrogen bonded tapes rather than cucurbitn.uril congeners / A. Wu, J. C. Fettiger, L. Isaacs // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – P. 9769-9778.

16 Micheletti, G. A green synthesis of glycoluril derivatives in aqueous solution with recycle of the waste / G. Micheletti, C. Delpivo, G. Baccolini // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2013. – V. 6. – P. 135.

17 Tayebbe, R. A New and Efficient Method for the Preparation of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (Glycolurils) / R. Tayebbe, R. S. Esmail, M. Behrooz // *Lett. Org. Chem.* – 2012. – V. 9. – P. 183-191.

18 Kravchenko, A. N. Synthesis of new chiral mono-, di-, tri-, and tetraalkylglycolurils / A. N. Kravchenko, A. S. Sigachev, E. Yu. Maksareva, G. A.

Gazieva, N. S. Trunova, B. V. Lozhkin, T. S. Pivina, M. M. Il'in, K. A. Lyssenko, Yu. V. Nelyubina, V. A. Davankov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova, V. A. Tartakovsky // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2005. – V. 54. – P. 691-704.

19 Butler, A. R. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 8. Reactions of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with some acyloins and butane-2,3-dione (diacetyl) in acid solution. / A. R. Butler, I. Hussain // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1981. – V. 2. – P. 310-316.

20 Pryor, K. E. Multifunctionalized glycolurils / K. E. Pryor, J. Rebek // *Org. Lett.* – 1999. – V. 1. – P. 39-42.

21 Kravchenko, A. N. Regioselective reactions of N-(carboxyalkyl)- and N-(aminoethyl)ureas with glyoxal and 1,2-dioxo-1,2-diphenylethane / A. N. Kravchenko, V. V. Baranov, G. A. Gazieva, I. E. Chikunov, Yu. V. Nelyubina // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2014. – V. 63. – P. 416.

22 Kostyanovsky, R. G. Chiral glycouril, 2,6-diethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione: spontaneous resolution, reactivity and absolute configuration / R. G. Kostyanovsky, K. A. Lyssenko, G. K. Kadorkina, O. V. Lebedev, A. N. Kravchenko, I. I. Chervin, V. R. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 1998. – V. 8. – P. 231-233.

23 Kostyanovsky, G. Crystal properties of N-alkyl-substituted glycolurils as the precursors of chiral drugs / G. Kostyanovsky, K. A. Lyssenko, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, G. K. Kadorkina, V. R. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 2001. – V. 11. – P. 134-136.

24 Stancl, M. Glycoluril Dimers Bearing Hydrogen Atoms on Their Convex Face and Their Self-Assembly in the Solid State / M. Stancl, M. Necas, J. Taraba, V. Sindelar // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – P. 4671-4675.

25 Koppes, M. W. Synthesis and structure of some peri-substituted 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octanes / M. W. Koppes, M. Chaykovsky, H. G. Adolph, R. Gilardi, C. George // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 1113- 1119.

26 Grillon, E. Isolation and X-ray structure of the intermediate dihydroxyimidazolidine(DHI) in the synthesis of glycoluril from glyoxal and urea / E.

Grillon, R. Gallo, M. Pierrot, J. Boileau, E. Wimmer // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – P. 1015-1016.

27 Saloutina, L. V. Synthesis of Fluorine-Containing Imidazolidin-2-Ones, Glycolurils, and Hydantoins Based on Perfluorodiacetyl and Ureas / L. V. Saloutina, A. Ya. Zapevalov, P. A. Slepukhin, M. I. Kodess, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – V. 50. – P. 958-966.

28 Chegaev, K. Yu. New functional glycoluril derivatives / K. Yu. Chegaev, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, Yu. A. Strelenko // *Mendeleev Commun.* – 2001. – P. 32-33.

29 Kravchenko, A. N. Synthesis of 2-monofunctionalized 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones / A. N. Kravchenko, E. Yu. Maksareva, P. A. Belyakov, A. S. Sigachev, K. Yu. Chegaev, K. A. Lyssenko, O. V. Lebedev, N. N. Makhova // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2003. – V. 52. – P. 192-197.

30 Kravchenko, A. N. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in the α -ureidoalkylation reaction of N-(carboxyalkyl)-, N-(hydroxyalkyl)-, and N-(aminoalkyl)ureas 1. α -Ureidoalkylation of N-(carboxyalkyl)ureas / A. N. Kravchenko, K. A. Lyssenko, I. E. Chikunov, P. A. Belyakov, M. M. Il'in, V. V. Baranov, Yu. V. Nelyubina, V. A. Davankov, T. S. Pivina, N. N. Makhova, M. Yu. Antipin // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2009. – V. 58. – P. 395-405.

31 Kravchenko, A. N. Chemistry of ureido carboxylic and ureylene dicarboxylic acids / A. N. Kravchenko, I. E. Chikunov // *Russ. Chem. Rev.* – 2006. – V. 75. – P. 191-206.

32 Kravchenko, A. N. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in α -ureidoalkylation of N-carboxy-, N-hydroxy-, and N-aminoalkylureas 2. α -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, V. A. Tartakovsky // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2009. – V. 58. – P. 1264-1269.

33 Lyssenko, K. A. New conglomerate in the series of glycoluriles / K. A. Lyssenko, D. G. Golovanov, A. N. Kravchenko, E. Chikunov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2004. – P. 105-107.

34 Gazieva, G. A. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in an α -ureidoalkylation reaction of N-(carboxyalkyl)-, N-(hydroxyalkyl)-, and N-(aminoalkyl)ureas 3. α -Ureidoalkylation of N-[2-(dimethylamino)ethyl]urea / G. A. Gazieva, P. V. Lozhkin, V. V. Baranov, Yu. V. Nelyubina, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. – 2009. – V. 58. – P. 2488-2493.

35 Gazieva, G. A. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in α -ureidoalkylation of N-carboxyalkyl-, N-hydroxyalkyl-, and N-(aminoalkyl)ureas 4. α -Ureidoalkylation of N-(2-acetylaminoethyl)ureas / G. A. Gazieva, P. V. Lozhkin, V. V. Baranov, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. – 2010. – V. 59. – P. 642-646.

36 Chikunov, I. E. Synthesis of (S)-N-hydantoinoalkylglycoluriles by one-pot double cyclisation of chiral α,ω -diureido acids under the action of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones / I. E. Chikunov, A. N. Kravchenko, P. A. Belyakov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2005. – V. 15. – P. 67-69.

37 Kravchenko, A. N. Highly diastereoselective synthesis of 2-monosubstituted 1R,5S(1S,5R)-glycoluriles on the basis of S- and R-N-carbamoyl- α -amino acids / A. N. Kravchenko, K. Yu. Chegaev, I. E. Chikunov, P. A. Belyakov, E. Yu. Maksareva, K. A. Lyssenko, O. V. Lebedev, N. N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2003. – V. 13. – P. 269-271.

38 Chikunov, I. E. Synthesis of 1S,5R- and 1R,5S-glycoluriles by diastereospecific α -ureidoalkylation of (S)/(R)-N-carbamoyl- α -amino acids with 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-one / I. E. Chikunov, A. N. Kravchenko, P. A. Belyakov, K. A. Lyssenko, V. V. Baranov, O. V. Lebedev, N. N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2004. – V. 14. – P. 253-255.

39 Broan, C. J. Mechanistic studies in the chemistry of thiourea. Part 1. Reaction with benzil under alkaline conditions / C. J. Broan, A. R. Butler, D. Reed, I. H. Sadler // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1989. – V. 2. – P. 731-740.

40 Correia, H. D. Easy Synthesis of trans-4,5-dihydroxy-2-imidazolidinone and 2,4-dimethylglycoluril / H. D. Correia, R. S. Cicolani, R. F. Moral, G. J. F. Demets // Synthesis. – 2016. – V. 48. – P. 210-212.

41 Svec, J. Anion-Free Bambus [6] uril and Its Supramolecular Properties / J.

Svec, M. Dusek, K. Fejfarova, P. Stacko, P. Klán, A. E. Kaifer, W. Li, E. Hudeckova, V. Sindelar // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – P. 5605.

42 Rivollier, J. Extension of the Bambus[n]uril Family: Microwave Synthesis and Reactivity of Allylbambus[n]urils / J. Rivollier, P. Thuéry, M. P. Heck // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 480-483.

43 Kravchenko, A. N. Two-step α -ureidoalkylation of ureas with 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones / A. N. Kravchenko, G. A. Gazieva, A. S. Sigachev, E. Yu. Maksareva, K. A. Lyssenko, N. N. Makhova // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2007. – V. 56. – P. 148-153.

44 Kravchenko, A. N. New condensation methods in the synthesis of bicyclic bisureas / A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, E. Yu. Maksareva // *Mendeleev Commun.* – 2000. – V. 10. – P. 27-28.

45 Gazieva, G. A. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in α -ureidoalkylation of N-carboxyalkyl-, N-hydroxyalkyl-, and N-aminoalkylureas 5. Synthesis of N-hydroxyalkyl-1,5-diphenylglycolurils / G. A. Gazieva, V. V. Baranov, A. N. Kravchenko // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2010. – V. 59. – P. 1296-1299.

46 Baranov, V. V. 4,5-Dihydroxyimidazolidin-2-ones in the reaction of α -ureidoalkylation of N-(carboxyalkyl)-, N-(hydroxyalkyl)-, and N-(aminoalkyl)ureas / V. V. Baranov, Yu. V. Nelyubina, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, - 2010. – V. 59. – P. 1427-1432.

47 Ivanov, E. V. Temperature-dependent thermochemical properties of the Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) solutions in H₂O and D₂O at the ambient pressure / E. V. Ivanov, D. V. Batov, V. V. Baranov, A. N. Kravchenko // *Thermochim. Acta.* – 2016. – V. 48. – P. 627-629.

48 Takahashi, M. Synthesis of Imidazo (4,5-d) imidazole-2,5-dithiones by Criss-Cross Addition Reaction of 1,4-Diaza-1,3-dienes to Isothiocyanatotrimethylsilane / M. Takahashi, S. Miyadai // *Heterocycles.* – 1990. – V. 31. – P. 883.

49 Sakamoto, M. Reaction of conjugated systems containing nitrogen. IV. Reaction of conjugated 1,2-diimines with isocyanates / M. Sakamoto, Y. Tomimatsu, K. Miyazawa, K. Tokoro // *Yakugaku zasshi: J. Pharm. Soc. Jpn.* – 1972. – V. 92. – P. 1462-

1467.

50 Бакибаев, А. А. Синтетические антиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы монооксигеназной системы печени на основе амидов и мочевины. IX. Синтез и поиск индукторов монооксигеназной системы печени среди карбамидсодержащих гетероциклов / А. А. Бакибаев, Р. Р. Акмеджанов, А. Ю. Яговкин, Т. П. Новожеева, В. Д. Филимонов, А. С. Саратовиков // Хим. фарм. журн. – 1993. - Т. 27, - № 6. - С. 29-33.

51 Черных, В. П. Дизайн, синтез и фармакологические исследования производных дикарбоновых кислот / В. П. Черных // Кислород- и серосодержащие гетероциклы // Труды II Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов». – 2003. – Т. 1. – С. 451.

52 Пат. № 1675300 СССР, МПК C07D 487/04. Способ получения поли-*n*-хлорированных бициклических мочевины / Яговкин А. Ю., Бакибаев А. А., Филимонов В. Д.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет им. С. М. Кирова. - № 4709947; заявл. 26.06.1989; опубл. 07.09.1991. Бюл. № 33. 4 с.

53 Хургин, Ю. И. Межмолекулярные взаимодействия в водных растворах мебекара / Ю. И. Хургин, О. В. Лебедев, Е. Ю. Максарева, В. А. Завизион, В. А. Кудряшова, М. М. Воробьев, Г. А. Орехова, А. Н. Даниленко // Изв. АН. Сер. Хим. – 1995. – С. 1178-1179.

54 Прокопов А. А. Экспериментальная фармакокинетика альбикара / А. А. Прокопов, Н. В. Костебелов, А. С. Берлянд // Хим.фарм. журн. – 2002. - Т. 36. - № 3. - С. 13-16.

55 Brouillette, W. J. Bicyclic Hydantoins with a Bridgehead Nitrogen. Comparison of Anticonvulsant Activities with Binding to the Neuronal Voltage-Dependent Sodium Channel / W. J. Brouillette, V. P. Jestkov, M. L. Brown, M. S. Akhar // J. Med. Chem. – 1994. – V. 37. – P. 3289-3293.

56 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.

57 Groutas, W.C. Unexpected Cyclization of Dipyriddy-glycoluril in the Presence of Formaldehyde and Strong Acid: A New Scaffold with a Potential as an Anion Receptor / W. C. Groutas, R. Kuang, R. Venkataraman // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – V. 198. – P. 341.

58 Lagona, J. Review. The Cucurbit[n]uril Family / J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. - № 44. – P. 4844–4870.

59 Пат. № 2063970 РФ. МПК C07D487/08. Способ получения 2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / Шелудяков О.А., Яговкин А.Ю., Бакибаев А.А., Филимонов В.Д., Сологуб А.П., Бычков И.А., Новожеева Т.П.; заявитель и патентообладатель Товарищество с ограниченной ответственностью "Ост-Вест". - № 93032710/04; заявл. 23.06.93; опубл. 20.07.96, Бюл. № 20. 6 с.

60 Пат. 5138061 США. Thioacylating reagents / Bellau B., Brillon D., Dacharie V. РЖХим. 1993. - 180109П.

61 Пат. 2220690 ФРГ. Acylierungsverfahren / Kulhling, D., Hase C. 1973.

62 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.

63 Пат. № 491619 СССР. МПК: C07C 127/00. Способ получения 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8 тетразабицикло-[3,3,0]-октандиона-3,7 / С. С. Новиков, Л. И. Хмельницкий, О. В. Лебедев, Л. В. Епишина, В. Д. Крылов, Л. В. Лапшина, А. Л. Фридман, Л. Л. Срибная, В. Д. Сурков, В. И. Беньяш, В. В. Филатова, А. А. Меркулова, В. А. Завадьё; заявитель и патентообладатель институт органической химии АН СССР им. Н. Д. Зелинского и Московский салициловый завод. - № 1837015/23; заявл. 15.11.75; опубл. 15.03.76, Бюл. № 42.

64 Лебедев, О. В. Целенаправленный поиск новых нейротропных препаратов / О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий, Л. В. Епишина, Л. И. Суворова и др. // *Знание Рига.* – 1983. – С. 81-94.

65 Бакибаев, А. А. Исследование ферментиндуцирующих свойств алкил-

и фенил-алкилмочевин / А. А. Бакибаев, Р. Р. Акмеджанов, А. Ю. Яговкин, Т. П. Новожеева, В. Д. Филимонов, А. С. Саратовиков // Хим.-фарм. журнал – 1993. – Т. 27. – № 7. – С. 29.

66 Бакибаев, А. А. Мочевины в органическом синтезе / А. А. Бакибаев, А. Ю. Яговкин, В. Д. Филимонов // ЖОрХ. – 1991. – Т. 27. – № 7. – С. 1512-1519 .

67 Яговкин, А. Ю. Реакции дифеновой кислоты с мочевидами как путь к ациклическим и циклическим амидам дифеновой кислоты / А. Ю. Яговкин, А. А. Бакибаев, В. А. Яновский, Д. М. Батурин // Изв. Томского политехн. университета. – 2007. – Т. 310. – С. 152-157.

68 Суворова Л.И., Ересько В.А., Епишина Л.В., Лебедев О.В., Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Повстяной М. В., Крылов В. Д., Короткова Г. В., Лапшина Л. В., Кулик А. Ф. Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1979. – Т. 6 – С. 1306-1313.

69 Газиева, Г. А. Синтез и строение 5(3H)-оксотетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]. [1,2,5]тиадиазол-2,2-диоксидов / Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, К. А. Лысенко, Р. Г. Газиева, О. В. Лебедев, Н. Н. Махова // Изв. АН. Сер. хим. – 2008. – С. 1711-1719.

70 Газиева, Г. А. Синтез сульфоаналогов 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диононов / Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев // Хим. фарм. Журнал. – 2001. – Т. 2. – № 35. – С. 14-15.

71 Kostyanovsky, R. G. Chiral drugsviathe spontaneous resolution / R. G. Kostyanovsky, G. K. Kadorkina, K. A. Lyssenko, V. Yu. Torbeev, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev // Mendeleev Commun. – 2002. – Т. 12. – Р. 6-8.

72 Assaf, K. I. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis / K. I. Assaf, W. M. Nau // Chem. Soc. Rev. – 2015. – V. 44. – P. 394–418.

73 Barrow, S. J. Cucurbituril-based molecular recognition / S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman // Chem. Rev. – 2015. – V. 115 – P. 12320–12406.

74 Miyahara, Y. Remarkably facile ring-size control in macrocyclization: Synthesis of hemicucurbit[6]uril and hemicucurbit[12]uril / Y. Miyahara, K. Goto, M.

Oka, T. Inazu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 5019–5022.

75 Li, Y. Solvent effect on pseudopolymorphism of hemicyclohexylcucurbit[6]uril / Y. Li, L. Li, Y. Zhu, X. Meng, A. Wu // *Cryst. Growth Des.* – 2009. – V. 9. – P. 4255–4257.

76 Aav, R. New chiral cyclohexylhemicucurbit[6]uril / R. Aav, E. Shmatova, I. Reile, M. Borissova, F. Topic', K. Rissanen // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 3786–3789.

77 Prigorchenko, E. Template-controlled synthesis of chiral cyclohexylhemicucurbit [8] uril / E. Prigorchenko, M. Öeren, S. Kaabel, M. Fomits'enko, I. Reile, I. Järving, T. Tamm, F. Topic', K. Rissanen, R. Aav // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 10921–10924.

78 Fiala, T. Synthesis of norbornahemicucurbiturils / T. Fiala, V. Sindelar // *Synlett.* – 2013. – V. 24. – P. 2443–2445.

79 Lisbjerg, M. Anion binding by biotin[6]uril in water / M. Lisbjerg, B. E. Nielsen, B. O. Milhøj, S. P. A. Sauer, M. Pittelkow // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – P. 369–373.

80 Lagona, J. The cucurbit[n]uril family / J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2005. – V. 44, - P. 4844–4870.

81 Behrend, R. Ueber condensationsproducte aus glycoluril und formaldehyde / R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche // *Justus Liebig's Annalen der Chemie.* – 1905. – V. 339. – P. 1–37.

82 Freeman, W. A. Cucurbituril / W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – P. 7367-7368.

83 Lee, J. W. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry / J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim // *Chem. Res.* – 2003. – V. 36. – P. 621-630.

84 Cheng, X. J. Twisted cucurbit[14]uril / X. J. Cheng, L. L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J. X. Zhang, Y. Q. Zhang et al. // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2013. – V. 125. – P. 7393–7396.

85 Day, A. I. A cucurbituril-based gyroscane: A new supramolecular form / A.

I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 275-277.

86 Liu, S. Cucurbit[10]uril / S. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 16798–16799.

87 Dekaprilevich, M. O. 1,6-Dimethyltetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,6H)-dione monohydrate / M. O. Dekaprilevich, L. I. Suvorova, L. I. Khmel'nitskii, Yu. T. Struchkov // *Acta Crystallographica Section C.* - 1994. - P. 2056-2058.

88 Boileau, P. J. Structure du dinitro-1,4 diacétyl-3,6 glycoluril (DINDAGU) / P.J. Boileau, E. Wimmer, M. Pierrot, A. Baldy, R. Gallo // *Acta Crystallogr. Section C* - 1985. - P. 1680-1683.

89 Stancl, M. 1,6-Dibenzylglycoluril for synthesis of deprotected glycoluril dimer / M. Stancl, M. S. A. Khan, V. Sindelar // *Tetrahedron* - 2011. - V. 67. - P. 8937-8941.

90 Xu, S. Glycoluril / S. Xu, P. K. Gantzel, L. B. Clark // *Acta Crystallographica Section C* - 1994. – V. 50 - P. 1988-1989.

91 Атавин, Е. Г. Электронографическое исследование молекулы мексикара / Е. Г. Атавин, А. В. Голубинский, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев, Л. В. Вилков // *Журн. структ. химии.* - 2005. - Т. 46. - № 3. - С. 430-434.

92 Cow, Ch. N. Orchestration of Reactions of Glycoluril Templates: thesis for the Ph.D. degree (Chemistry): 08.1997 / Cow Christopher N. - McMaster University. – 227 p.

93 Matta, C. F. Twisted amides: crystal and optimized structures, and molecular geometry analysis of 1-acetyl-3,4,7,8-tetramethylglycoluril and 1,6-diacetyl-3,4,7,8-tetramethylglycoluril / C. F. Matta, C. Cow, S. Sun, J. F. Britten, P. H. M. Harrison // *Journal of Molecular Structure* – 2000. – V. 523. – P. 241-255.

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

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

96 Hofmann, J. Bleaching Activators as Acylating Agents kinetics of the

acetylation of piperidine by some bleaching activators / J. Hofmann, G. Just, D. Moya, S. Ostermann, W. Pritzkow, M. P. Visotkea // *J. für prakt. Chemie.* - 1990. - V. 332. - P. 176-180.

97 Whittaker, V.P. The separation of esters of choline by filter-paper chromatography / V. P. Whittaker, S. Wijesundera // *Biochemical Journal.* - 1952. - V. 51. - P. 348-351.

98 Kuhling, D. Über die acylierung von glykolurilen / D. Kuhling // *Liebigs Ann. Chem.* – 1973. – P. 263-277.

99 Пат. 1909877 ФРГ. Verfahren zur Herstellung von Acetylglükolurilen / D. Kuhling. *РЖХИМ.* 1974. - 22Н231П.

100 Пат. 3825543 США. N-acylated tetraaza-bicyclo-nonandiones and compositions for activating oxygen / D. Kuhling, H. Bloching. 1974.

101 Пат. 2050358 РФ. 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. *РЖХИМ.* 1991.

102 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.

103 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.

104 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.

105 Cow, Ch. N. X-Ray crystal structure of 1,6-diacetyl-3,4,7,8-tetramethyl-2,5-dithioglycoluril, a highly twisted acetamide / Ch. N. Cow, J. F. Britten, P. H. M. Harrison // *Chemical Communications.* – 1998. - P.1147-1148.

106 Furstner, A. Recent Advancements in the Reformatsky Reaction / A. Furstner // *Synthesis.* – 1989. – P. 571-590.

107 March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and*

structure / J. March // New York: John Wiley & Sons. - 1992. - P. 430.

108 Панышина, С. Ю. Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликолурила / С. Ю. Панышина, 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.

109 Sal'keeva, L. K. New phosphorylated glycoluril derivatives / L. K. Sal'keeva, E. K. Taishibekova, A. A. Bakibaev, E. V. Minaeva, B. K. Makin, L. M. Sugralina, A. K. Sal'keeva // Russ. J. Gen. Chem. – 2017. – V. 87. – P. 442-446.

110 Пат. 2629836 РФ. Вольтамперометрический способ определения общего холестерина в биологических объектах / О. А. Воронова, К. В. Дёрина, Е. В. Дорожко, Е. И. Короткова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет. - № 2016137495; заявл. 19.09.2016; опубл. 04.09.2017. Бюл. № 25. 10 с.

111 Hase Ch. Umsetzung von tetraacetylglykoluril mit nucleophilen / Ch. Hase, D. Kuhling // Liebigs Ann. Chem. – 1975. – P. 95-102.

112 Wang G.W. Mechanochemical organic synthesis // G.W. Wang // Chem. Soc. Rev. – 2013. – V. 42. – P. 7668-7700.

113 James S.L. Mechanochemistry / S.L. James, T. Friscic. // Chem. Soc. Rev. – 2013. – V. 42. – P. 7494-7496.

114 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.

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

116 Azizi, N. Eco-efficiency scalable synthesis of bisamides in deep eutectic solvent / N. Azizi, M. Alipour // Journal of Molecular Liquids. – 2015. – V. 206. – P. 268-271.

117 Kappe, C.O. 100 Years of the biginelli dihydropyrimidines synthesis / C.O. Kappe // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – P. 6937-6963.

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

119 Толстиков, Г. А. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / Г. А. Толстиков, О. Б. Флехтер, Э. Э. Шульб, Л. А. Балтина, А. Г. Толстиков // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2005. – С. 1-30.

120 Пат. 2697714 США. Production of tetramethylol glycoluril / Goodman H.G. *Chem. Abstr.* 1955. – 73683.

121 Tice, C. M., Ganem, B. // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 2106-2108;
(b) Kalisiak, J.; Trauger, S. A.; Kalisiak, E.; Morita, H.; Fokin, V. V.; Adams, M. W. W.; Sharpless, K. B.; Siuzdak // *G. J. Am. Chem. Soc.* - 2009. - V. 131. - P. 378-386.

122 Кузнецова, С.А. Получение диацетата бетулина из бересты коры березы и изучение его антиоксидантной активности / С. А. Кузнецова, Н. Ю. Васильева, Г. С. Калачева и др. // *Журнал Сибирского федерального университета. Серия «Химия»*. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 151-165.

123 Воронова, О. А. Исследование антиоксидантной активности представителей тритерпеноидов лупанового и олеанового ряда методом вольтамперометрии / О. А. Воронова, Е. В. Плотников, С. С. Калиева и др. // *Вестник Карагандинского университета. Серия Химия*. – 2017. – Т. 87, №3. – С. 31-37.