

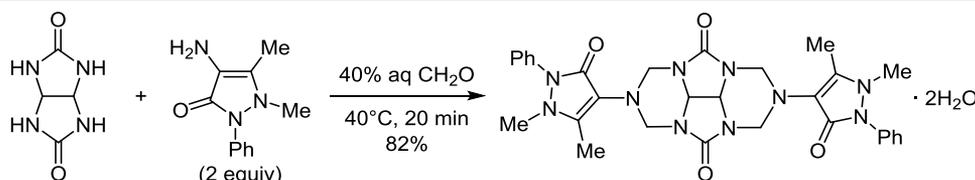
Селективный синтез нового гибридного соединения на основе гликольурила с высоким потенциалом применения

Елена А. Мамаева^{1*}, Анастасия В. Леппа¹, Абдигали А. Бакибаев²

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр. Ленина, 30, Томск 634050, Россия; e-mail: tataeva@tpu.ru

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск 634050, Россия; e-mail: bakibaev@mail.ru

Поступило 7.03.2021
Принято после доработки 7.05.2021



Высокоселективный синтез нового тетрацикла с антипириновыми заместителями реализован на основе модифицированной реакции Манниха как результат конденсации гликольурила с 4-аминоантипирином в формалине без добавления катализаторов.

Ключевые слова: 4-аминоантипирин, бициклические бисмочевины, гликольурил, азагетероциклизация, аминотилирование, конденсация, реакция Манниха.

Бисмочевины бициклооктанового ряда (гликольурилы) широко применяются в различных отраслях промышленности и науки. Основные сведения о методах получения этих соединений систематизированы в обзорах.^{1,2} Гликольурилы и их аналоги интересны своими антибактериальными, ноотропными, нейротропными и другими фармакологическими свойствами.^{3–7} Активно развивающимся направлением химии гликольурилов является исследование их химических и супрамолекулярных свойств.^{8–17}

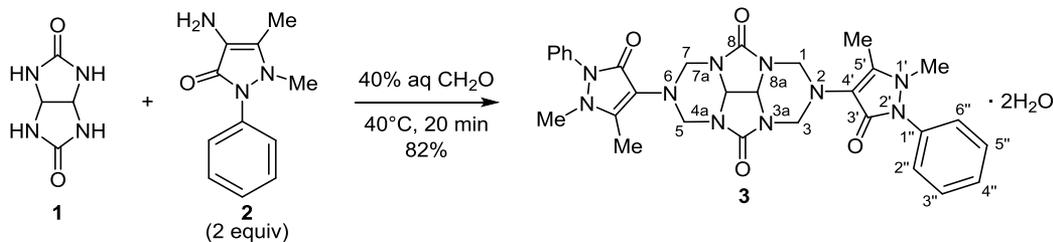
В свою очередь, антипириновый (1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразольный) фрагмент представляет интерес для химиков-синтетиков как фармакофорная группа, придающая биологическую активность органическим соединениям: антипирин является ключевой структурой известных лекарственных препаратов – феназона, Анальгина, амидопирина, иодантипирина.

Несмотря на многообразие химических свойств гликольурилов¹⁸ и пиразолов,^{19,20} в процессе анализа актуальных литературных сведений не было найдено ни одного примера взаимодействия гликольурилов с 4-аминоантипирином. При этом включение в молекулу гликольурила фармакофорных антипириновых фрагментов может сопровождаться синтезом новых практически важных гибридных соединений, например потенциально биологически и каталитически активных или

пригодных для создания уникальных сорбентов, комплексообразователей, маскирующих агентов, супрамолекулярных ансамблей и объектов молекулярного распознавания.^{8,21–29} Примечательно также, что и для гликольурилов⁹ и для 4-аминоантипирина³⁰ характерно образование n-мерных метиленовых структур по реакции типа конденсации Манниха. Поэтому целью данной работы было исследование реакций, приводящих к образованию ранее неизвестных конъюгатов гликольурила и 4-аминоантипирина, связанных метиленовыми группами.

В качестве объекта для изучения химических свойств и для создания каркасной основы нового соединения был выбран родоначальник бисмочевин бициклооктанового ряда – 2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-дион (гликольурил) (1), синтоном для введения фармакофорной группы послужил 4-аминоантипирин 2, а реагентом для создания мостиковых метиленовых связей – формальдегид. Модифицированной реакцией Манниха (где гликольурил (1) использовался в качестве соединения, содержащего подвижные атомы водорода при атомах азота) нами был успешно синтезирован новый тетрацикл 3 с двумя антипириновыми фрагментами (в виде дигидрата) как результат конденсации трех компонентов – гликольурила (1), 4-аминоантипирина 2 и формальдегида в мольных пропорциях 1:2:>4 соответственно (схема 1).

Схема 1



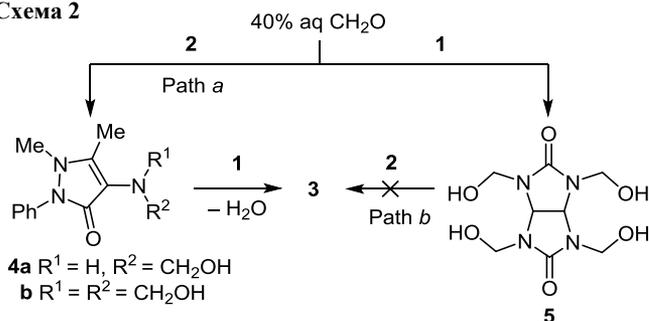
Отметим высокую эффективность и простоту реализации подобного подхода – реакция проводилась в формалине в отсутствие каких-либо добавок в течение 15–20 мин и в условиях, близких к физиологическим (при температуре реакционной смеси 40°C), а выход целевого продукта **3** составил 82%. При этом дополнительная очистка полученного соединения не потребовалась.

Рассмотренная нами реакция отличается от классического варианта реакции Манниха³¹ тем, что не требует создания кислой среды для образования промежуточной иминиевой соли – сильного электрофила. Отсутствие катализаторов и при этом высокая скорость процесса аминотимирования соединения **1** с образованием тетрацикла **3**, на наш взгляд, может свидетельствовать в пользу автокатализа, когда реакция ускоряется исходными или промежуточными веществами.

Успех синтеза тетрацикла **3** определяется, во-первых, хорошей растворимостью 4-аминоантипирин **2** в H₂O. Во-вторых, в результате взаимодействия 4-аминоантипирин **2** с избытком формальдегида (40% водный раствор, формалин) вместо ожидаемого маслообразного 4-метиленаминоантипирин (ранее получали при соотношении реагентов 1:1 в H₂O³²), предположительно, *in situ* образуются водорастворимые и более реакционноспособные 4-моно(гидроксиимин)аминоантипирин **4a** и 4-ди(гидроксиимин)аминоантипирин **4b** (схема 2, путь *a*), легко взаимодействующие с гликольурилом (**1**) за счет более выраженных основных свойств, поэтому наблюдается быстрое исчезновение нерастворимого в H₂O осадка субстрата **1**. В-третьих, небольшой подогрев реакционной смеси инициирует процессы дегидратации, приводящие к энергетически выгодному формированию триазиновых циклов на основе молекулы **1**. Подобные тетрациклические системы (но с другими заместителями) получали ранее реакцией Манниха на основе гликольурила^{33,34} или бис-(этоксикарбонил)гликольурила с использованием алифатических³⁵ или ароматических³⁶ аминов. Также описан способ получения тетрациклов путем реакции гликольурила (**1**) с (метоксиметил)алканаминами в присутствии катализатора SmCl₃·6H₂O.^{34,37,38}

В отличие от предложенного нами способа (путь *a*), альтернативный синтез соединения **3** (путь *b*) реакцией тетра-*N*-гидроксиимингликольурила (тетраола) **5** с 4-аминоантипирин **2** в водной среде оказался неудачным, так как в этом случае образуется трудноразделимая смесь продуктов. Данный эксперимент показал, что путь селективного получения тетрацикла **3** в

Схема 2



присутствии H₂O из гликольурила (**1**) протекает предположительно через образование промежуточных аминоантипирин **4a,b**, которые с высокой скоростью взаимодействуют с гликольурилом **1**, а не через конкурентное образование тетраола **5**, способного только в благоприятных условиях вступить в реакцию с некоторыми замещенными аминами.^{33,34,39–44}

Детальный анализ известных способов получения тетрациклов (с другими заместителями) показал, что методики имеют существенные ограничения и недостатки: как правило, требуют создания более жестких реакционных условий (60–120°C, 1–16 ч, pH 1 и т. д.), использования токсичных растворителей (MeOH, ДМФА), кислотных (HCl) или малодоступных (SmCl₃·6H₂O) катализаторов, применения трудоемких процедур выделения и очистки целевых соединений, получаемых, в основном, с небольшими или средними выходами. Кроме того, описание методики получения подобных конденсированных структур с азатетрациклическими заместителями в настоящее время представлено всего одним сообщением.⁴⁴

Предложенный нами метод получения тетрацикла **3** выгодно отличается от известных способов синтеза других тетрациклов тем, что реакция азациклизации идет в мягком температурном режиме, в водной среде (H₂O вносится исключительно с раствором формалина), в течение короткого времени и с высоким выходом, не требует использования токсичных растворителей и катализаторов, конечный продукт хорошей чистоты выделяют простым фильтрованием.

Строение и состав впервые полученного дигидрата 2,6-бис(1',5'-диметил-3'-оксо-2'-фенил-2',3'-дигидро-1*H*-пиразол-4'-ил)гексагидро-1*H*,5*H*-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гексаазациклопента[*def*]флуорен-4,8-диона (**3**) были установлены с привлечением данных спектроскопии ИК, ЯМР ¹H и ¹³C и элементного анализа. Следует отдельно отметить, что в ИК спектре соединения **3** имеются две уширенные полосы в области 3532 и 3461 см⁻¹, наличие

которых можно объяснить присутствием H_2O в исследуемом образце. Согласно данным элементного анализа, соединение образует дигидрат. Очевидно, тетрацикл **3**, благодаря своей оригинальной структуре и пространственной конфигурации, способен осуществлять захват полярных молекул H_2O .

Таким образом, на основе модифицированной реакции Манниха в результате взаимодействия трех компонентов, выступающих в качестве элементарных строительных блоков – гликолюрилы, формальдегида и 4-аминоантипирина, в среде зеленого растворителя (H_2O вносится только с раствором формалина) быстро и в мягких условиях (с минимальными энергозатратами) был успешно и с высокой селективностью получен новый тетрацикл – дигидрат 2,6-бис(1',5'-диметил-3'-оксо-2'-фенил-2',3'-дигидро-1*H*-пирозол-4'-ил)гексагидро-1*H*,5*H*-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[*def*]флуорен-4,8-диона. Поскольку известно, что соединения пиразолонового ряда являются лигандами для образования комплексов с ионами переходных металлов, у синтезированной молекулы следует ожидать макроциклический эффект. Кроме того, благодаря наличию в структуре тетрацикла нескольких фармакофорных центров – одновременно гликолюрильного и двух антипириновых фрагментов, полученное соединение может являться самостоятельно фармакологически и каталитически активным, потенциально применяться в качестве сорбента для улавливания вредных примесей, участвовать в процессах самосборки супрамолекулярных ансамблей или служить перспективной основой для доставки других веществ.

Экспериментальная часть

ИК спектр записан на спектрометре Nicolet 5700 в КВг. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance AV (400 и 100 МГц соответственно) в растворе $DMCO-d_6$. Внутренний стандарт – сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер 1H и 39.5 для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroEA 3000. Температура плавления определена с помощью прибора Melting Point System MP50 (Mettler Toledo). Контроль за чистотой соединений проведен методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254, элюент PhH–EtOH, 8:2, проявление в УФ свете с длиной волны 254 нм, а также дополнительно – реактивом Эрлиха (4-(Me_2N) $C_6H_4CHO-H_2SO_4-EtOH$).

Гликолюрил (**1**) получен циклизацией из мочевины и глиоксаля по известной методике.⁴⁵

Дигидрат 2,6-бис(1',5'-диметил-3'-оксо-2'-фенил-2',3'-дигидро-1*H*-пирозол-4'-ил)гексагидро-1*H*,5*H*-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[*def*]флуорен-4,8-диона (**3**). В коническую колбу помещают 410 мг (2 ммоль) 4-аминоантипирина **2** и добавляют 5 мл 40% водного раствора формальдегида (формалина). Суспензию перемешивают при комнатной температуре до получения гомогенного раствора. Затем раствор нагревают до температуры 40°C, добавляют 142 мг (1 ммоль) гликолюрилы (**1**) и перемешивают реакционную смесь в течение 10 мин до полного растворения компонентов,

через 10 мин происходит интенсивное выпадение белого осадка, суспензию охлаждают при температуре 5°C. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством дистиллированной H_2O и сушат. Выход 517 мг (82%), белые кристаллы, т. пл. 281–283°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3532, 3461 (H_2O), 3063 (C=C), 2981, 2909 (CH_3), 2865 (CH_2), 1720 (C(4,8)=O), 1650 (C(5')=O), 1281, 1230 (=N–Ph). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.50 (4*H*, *J* = 7.6, 2*H*-3",5"); 7.35–7.33 (6*H*, м, 2*H*-2",4",6"); 5.70 (2*H*, с, 2*CH*); 4.67 (4*H*, д, *J* = 11.6, 2*CH_2*); 4.50 (4*H*, д, *J* = 11.6, 2*CH_2*); 3.04 (6*H*, с, 2*NCH_3*); 2.17 (6*H*, с, 2*CCH_3*). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.6 (CCH_3); 36.2 (NCH_3); 60.4 (1,3,5,7- CH_2); 64.0 (CH); 115.2 (C-4"); 124.2 (C-1",6"); 126.9 (C-4"); 129.5 (C-3",5"); 135.3 (C-5'); 153.8 (C-1"); 159.9 (C(4,8)=O); 163.2 (C(3')=O). Найдено, %: C 57.31; H 5.69; N 21.94. $C_{30}H_{32}N_{10}O_4 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: C 56.95; H 5.74; N 22.14.

Файл сопроводительных материалов, содержащий ИК спектр, спектры ЯМР 1H и ^{13}C соединения **3**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Petersen, H. *Synthesis* **1973**, 243.
- Kravchenko, A. N.; Baranov, V. V.; Gazieva, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 89. [*Успехи химии* **2018**, 87, 89.]
- Steinhauer, K.; Beilfuß, W.; Krull, I.; Gradtke, R. DE Patent 102004059041A1.
- Elsmore, R.; Houghton, M. Ph. GB Patent 2354771A.
- Ryzhkina, I. S.; Kiseleva, Yu. V.; Mishina, O. A.; Timosheva, A. P.; Sergeeva, S. Yu.; Kravchenko, A. N.; Kononov, A. I. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 262.
- Berlyand, A. S.; Lebedev, O. V.; Prokopov, A. A. *Pharm. Chem. J.* **2013**, 47, 176. [*Хим.-фарм. журн.* **2013**, 47(3), 52.]
- Kravchenko, A. N.; Baranov, V. V.; Anikina, L. V.; Vikharev, Yu. B.; Bushmarinov, I. S.; Nelyubina, Yu. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, 38, 550. [*Биоорганическая химия* **2012**, 38, 621.]
- Elemans, J. A. A. W.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3419.
- Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4844.
- Lucas, D.; Minami, T.; Iannuzzi, G.; Cao, L.; Wittenberg, J. B.; Anzenbacher, P., Jr.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17966.
- Bardelang, D.; Udachin, K. A.; Leek, D. M.; Margeson, J. C.; Chan, G.; Ratcliffe, C. I.; Ripmeester, J. A. *Cryst. Growth Des.* **2011**, 11, 5598.
- Assaf, K. I.; Nau, W. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 394.
- Barrow, S. J.; Kasera, S.; Rowland, M. J.; del Barrio, J.; Scherman, O. A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12320.
- Stancl, M.; Hodan, M.; Sindelar, V. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4184.
- Panshina, S. Yu.; Ponomarenko, O. V.; Bakibaev, A. A.; Sidelnikov, V. S.; Kurgachev, D. A.; Malkov, V. S.; Khlbnikov, A. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2021**, 70, 140. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2021**, 70, 140.]
- Baranov, V. V.; Barsegyan, Y. A.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 323.
- Baranov, V. V.; Barsegyan, Y. A.; Strelenko, Yu. A.; Karnoukhova, V. A.; Kravchenko, A. N. *Mendeleev Commun.* **2020**, 30, 479.

18. Бакибаев, А. А.; Мамаева, Е. А.; Яновский, В. А.; Яговкин, А. Ю.; Быстрицкий, Е. Л. *Препаративные методы синтеза азотсодержащих соединений на основе мочевины*; Аграф-Пресс: Томск, 2007, с. 113.
19. *Гетероциклические соединения*; Эльдерфилд, Р., Ред.; Изд-во иностр. лит.: Москва, 1961, т. 5, с. 42.
20. Elmaati, T. M. A.; El-Taweel, F. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 109.
21. Летунов, В. И.; Лимберова, В. В.; Салогуб, Е. В.; Кузнецова, Н. С.; Федоров, И. А.; Бочарников, Ф. Н.; Пузынин, Д. В.; Иванова, Т. В. *Успехи соврем. естествознания* **2018**, (5), 14.
22. Garnovskii, A. D.; Burlov, A. S.; Vasil'chenko, I. S.; Uraev, A. I.; Sennikova, E. V.; Garnovskii, D. A. *Russ. J. Coord. Chem.* **2010**, 36, 81. [*Координац. химия* **2010**, 36, 83.]
23. Kuznetsov, M. L.; Dement'ev, A. I.; Zhornik, V. V. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2001**, 571, 45.
24. Бусев, А. И.; Акимов, В. К.; Гусев, С. И. *Успехи химии* **1965**, 34, 565.
25. Kuznetsov, M. L.; Dementiev, A. I.; Krasnoschoikov, S. V. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1998**, 453, 17.
26. Naprienko, E. N.; Skorik, N. A. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1999**, 44, 1086. [*Журн. неорган. химии* **1999**, 44, 1152.]
27. Naprienko, E. N.; Skorik, N. A.; Shaforostova, N. N. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2000**, 45, 1223. [*Журн. неорган. химии* **2000**, 45, 1344.]
28. Garnovskii, A. D.; Korshunov, O. Yu.; Bicherov, A. V.; Burlov, A. S.; Antsyshkina, A. S.; Sadikov, G. G.; Sergienko, V. S.; Anpilova, E. L.; Uflyand, I. E. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2003**, 48, 1835. [*Журн. неорган. химии* **2003**, 48, 1992.]
29. Акимов, В. К.; Бусев, А. И. *Журн. аналит. химии* **1971**, 26, 134.
30. Giumanini, A. G.; Verardo, G.; Gorassini, F.; Scubla, T.; Strazzolini, P.; Benetollo, F.; Bombieri, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 9, 1771.
31. Mannich, C.; Krösche, W. In *Archiv der Pharmazie*; Schmidt, E.; Beckurts, H., Eds.; Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins: Berlin, 1912, Bd. 250, 1, S. 647.
32. GB Patent 595703.
33. Savostianoff, D. FR Patent 2291203; *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 121377n.
34. Barsegyan, Y. A.; Baranov, V. V.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 116. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 116.]
35. Li, Y.; Yin, G.; Guo, H.; Zhou, B.; Wu, A. *Synthesis* **2006**, 2897.
36. Yin, G.; Wang, Zh.; Chen, Yu.; Wu, A.; Pan, Yu. *Synlett* **2006**, 49.
37. Khairullina, R. R.; Geniyatova, A. R.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 116. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 118.]
38. Джемилев, У. М.; Ибрагимов, А. Г.; Хайруллина, Р. Р.; Гениятова, А. Р.; Яныбин, В. М. Патент РФ 2556009.
39. Wingard, L. A.; Johnson, E. C.; Sabatini, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1681.
40. Aumueller, A.; Neumann, P.; Trauth, H. DE Patent 3643889; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 96537.
41. Chikunov, I. E.; Kravchenko, A. N.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 321.
42. Kravchenko, A. N.; Chikunov, I. E.; Lyssenko, K. A.; Baranov, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1322. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 50, 1434.]
43. Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A.; Kolotyrkina, N. G.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, 57, 1760. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 57, 1726.]
44. Salkeeva, L. K.; Shibaeva, A. K.; Bakibaev, A. A.; Taishibekova, E. K.; Minaeva, E. V.; Zhortarova, A. A.; Sal'keeva, A. K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 338. [*Журн. общ. химии* **2014**, 84, 344.]
45. Мальков, В. С.; Князев, А. С.; Волынец, А. А. Патент РФ 2439072 C1.