

ОТЗЫВ

руководителя бакалаврской работы

Тема бакалаврской работы	Исследование реакций некоторых 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты
Автор	Ухов Артур Эдуардович
Факультет	Химический
Кафедра	Органической химии
Направление подготовки	04.03.01 — Химия
Бакалаврская программа	Химия
Руководитель	Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета Мальков Виктор Сергеевич

Оценка соответствия требованиям Государственного Образовательного Стандарта
подготовленности автора выпускной работы

Требования к профессиональной подготовке	Соответствует	Не соответствует
Уметь собирать и анализировать литературу, формулировать и ставить задачи своей деятельности	+	
Знать и уметь использовать при выполнении работы экспериментальные методы, эффективно использовать учебно-научную аппаратуру	+	
Владеть современными методами анализа и интерпретации полученной научной информации	+	
Уметь формулировать объективные рекомендации по итогам проведенной работы	+	

Характеристика отношения студента к выполнению работы

В ходе работы Ухов А.Э. проявил усердие в достижении поставленных задач; показал себя ответственным исполнителем.

Отмеченные достоинства В работе проведён синтез бициклических бисмочевин с использованием в качестве катализатора оксиэтилидендифосфоновой кислоты. Показано, что использование ОЭДФ позволяет получать бициклические бисмочевины в более мягких условиях с сопоставимыми выходами в сравнении с классическими методами; а также установлено строение комплексов, образующихся при взаимодействии бициклических бисмочевин с ОЭДФ.

Отмеченные недостатки Не выявлены.

Заключение Работа полностью соответствует требованиям ГОС и заслуживает отличной оценки.

Руководитель  Мальков В.С. « 17 » июня 2019 г.



Министерство образования и науки Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Химический факультет
Кафедра органической химии



ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП канд. хим.
наук, доцент

В.В. Шелковников

« 13 » 06 2019 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

Исследование реакций некоторых 1,2-дикарбонильных соединений с мочевинами в
присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты
по основной образовательной программе подготовки бакалавров
направление подготовки 04.03.01 – Химия
Ухов Артур Эдуардович

Зав. Кафедрой
Органической химии доцент, канд.
хим. наук

Ю.Г.Слизов
« 13 » 06 2019 г.

Руководитель ВКР доцент КОХ,
Канд. хим. наук

В.С.Мальков
« 13 » 06 2019 г.

Автор работы студент
группы № 08503

А.Э.Ухов

РЕЦЕНЗИЯ
НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИЦИРОВАННУЮ РАБОТУ БАКАЛАВРА

Тема дипломной работы: Исследование реакций некоторых 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты.

Автор _____ Ухов Артур Эдуардович _____
(фамилия, имя, отчество)

Факультет Химический

Направление подготовки 04.03.01 «Химия»

Программа обучения «Бакалавриат, Химия»

Рецензент Доцент Томского политехнического университета, к.х.н. Мамаева Елена Андреевна
(инициалы, фамилия, степень, звание, должность)

ОЦЕНКА ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИЦИРОВАННОЙ РАБОТЫ

№ п/п	Показатели	5	4	3	2	*
1	Актуальность и обоснованность выбора темы работы					
2	Степень полноты обзора литературных источников по теме работы	+				
3	Соответствие используемых экспериментальных (расчетных) методов поставленной задаче	+				
4	Использование в работе знаний по общим и специальным дисциплинам	+				
5	Качество и полнота обсуждения полученных результатов	+				
6	Четкость и последовательность изложения	+				
7	Аргументированность и конкретность выводов работы	+				
8	Оригинальность и новизна полученных результатов	+				
9	Качество оформления работы		+			

* - не оценивается (трудно оценить)

Отмеченные достоинства: Интерес к гликолурилам и их производным растет с каждым годом, что обуславливается широким спектром их применения. Соединения на основе гликолурилов находят применения в различных областях человеческой деятельности: лекарственные препараты, стабилизаторы полимеров, взрывчатые вещества. В своей работе А.Э. Ухов описывает новые подходы к синтезу гликолурилов в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты. Автором предложен метод синтеза в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты для получения гликолурила и его производных. Впервые были изучены комплексообразующие свойства оксиэтилидендифосфоновой кислоты с гликолурилом, приводящие к получению водорастворимых комплексов. В связи с этим выпускная работа А.Э. Ухова представляется весьма актуальной. Поставленные в работе задачи решены полностью.

Отмеченные недостатки: В тексте работы присутствуют отдельные опечатки.

Заключение

Выпускная квалифицированная работа _____ Ухова Артура Эдуардовича _____
(фамилия, имя, отчество)

соответствует требованиям, предъявляемым к дипломным работам, и заслуживает оценки «отлично», а ее автор Ухов Артур Эдуардович.
(фамилия, инициалы)

присуждения степени «бакалавр»

Рецензент

доцент Томского политехнического университета, к.х.н.
Мамаева Елена Андреевна
(инициалы, фамилия, степень, звание, должность, дата)



Национальный исследовательский Томский государственный университет

Химический факультет

Кафедра органической химии

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель ООП, к.х.н., доцент

 В.В. Шелковников
подпись инициалы, фамилия
«15» 02 2019 г.

ЗАДАНИЕ НА ВЫПУСКНУЮ РАБОТУ БАКАЛАВРА

студенту Ухов Артур Эдуардович 08503 группа
фамилия, имя, отчество, группа

1. Тема дипломной работы

Исследование реакций некоторых 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты.

2. Цели и задачи исследования

Цель: Изучить влияние оксиэтилидендифосфоновой кислоты в реакциях циклизации некоторых 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной.

Задачи:

- Изучение реакций циклизации мочевины с глиоксалем в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты.
- Изучение реакций циклизации мочевины с метилглиоксалем в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты.
- Изучение комплексообразующих свойств оксиэтилидендифосфоновой кислоты с гликолурилом и диацетилгликолурилом.
- Исследование полученных веществ с помощью физико-химических методов анализа (ЯМР, ИК-спектроскопии).

3. Объекты, методы исследования и оценка достоверности результатов

Объекты: Глиоксаль, метилглиоксаль, мочевины (мочевина, метилмочевина, фенилмочевина), оксиэтилидендифосфоновая кислота и её комплекс с мочевиной.

Методы исследования: ЯМР, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

4. Перечень основных этапов работы (сроки выполнения), ожидаемые результаты

- Литературная проработка проблемы (февраль-март 2019) – написание литобзора и введения;
- Разработка эксперимента (подбор условий синтеза, мольных соотношений) (1-15 апреля 2019);
- Изучение комплексообразующих свойств оксиэтилидендифосфоновой кислоты с гликолурилом и диацетилгликолурилом (15 апреля – 15 мая 2019 г.)
- Анализ результатов и написание ВКР (15 – 29 мая 2019 г.)
- Доклад работы на кафедре и получение допуска на защиту (июнь 2019 г.)

5. Предприятие, организация, по заданию которого выполняется работа

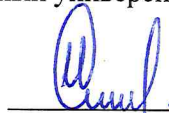
Томский государственный университет

Зав. кафедрой ОХ,
к.х.н., доц.

Руководитель дипломной работы,
доцент кафедры органической химии
должность, место работы

Задание к исполнению «15» февраля 2019 г.
принял

дата

 Ю.Г. Слизов
подпись инициалы, фамилия

 В.С. Мальков
подпись инициалы, фамилия

 А.Э. Ухов
подпись инициалы, фамилия

Оглавление

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. ГЛИКОЛУРИЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ	7
1.1.1. СТРОЕНИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ ГЛИКОЛУРИЛОВ	7
1.1.2. АНАЛОГИ И ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИКОЛУРИЛА, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ.....	7
1.1.3. МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ГЛИКОЛУРИЛОВ	8
1.2. СИНТЕЗ ГЛИКОЛУРИЛОВ И ИХ АНАЛОГОВ.....	11
1.2.1. СИНТЕЗ ГЛИКОЛУРИЛОВ НА ОСНОВЕ МОЧЕВИН И А-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	11
1.2.1.1. СИНТЕЗ НЕЗАМЕЩЕННЫХ ПО АТОМАМ АЗОТА ГЛИКОЛУРИЛОВ	11
1.2.1.2. СИНТЕЗ НЕЗАМЕЩЕННЫХ ПО АТОМАМ АЗОТА ТИО- И ИМИНОГЛИКОЛУРИЛОВ.....	12
1.2.1.3. СИНТЕЗ 1-МОНО- И 1,3,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	14
1.2.1.4. СИНТЕЗ 1,4- И 1,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ.....	15
1.2.1.5. СИНТЕЗ 1,3,4,6-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	15
1.2.2. СИНТЕЗ ГЛИКОЛУРИЛОВ НА ОСНОВЕ МОЧЕВИН С 4,5- ДИГИДРОКСИИМИДАЗОЛИДИН-2ОНАМИ (ДГИ)	17
1.2.2.1. СИНТЕЗ НЕЗАМЕЩЕННЫХ ПО АТОМАМ АЗОТА ГЛИКОЛУРИЛОВ	17
1.2.2.2. СИНТЕЗ 1-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	17
1.2.2.3. СИНТЕЗ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	18
1.2.2.4. СИНТЕЗ 1,3,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	18
1.2.2.5. СИНТЕЗ 1,3,4,6-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	19
1.2.3. СИНТЕЗ ГЛИКОЛУРИЛОВ НА ОСНОВЕ ИЗОЦИАНОВОЙ И (ИЛИ) ИЗОТИОЦИАОНОВОЙ КИСЛОТЫ ЛИБО ИЗОЦИАНАТА	20
1.2.3.1. СИНТЕЗ 1,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	20
1.2.3.2. СИНТЕЗ 1,3,4,6-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ	21
1.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН	21
1.3.1. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН.....	22
1.3.1.1. ХЛОРИРОВАНИЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН	22
1.3.1.2. БРОМИРОВАНИЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН	23

1.3.2. МЕТОДЫ АЦИЛИРОВАНИЯ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН	24
1.3.3. МЕТОДЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН.....	25
1.4. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ СИНТЕЗ.....	27
1.4.1. БАМБУСУРИЛ	27
1.4.2. КУКУРБИТУРИЛ.....	30
1.5. ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ОЭДФ КИСЛОТА).....	32
1.5.1. ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	32
1.5.2. СОЛИ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И МОЧЕВИНЫ.....	33
2. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	35
2.1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ	35
2.1.1. ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ	35
2.1.2. ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ	35
2.1.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ.....	36
2.2. РЕАКТИВЫ И ОБОРУДОВАНИЕ	36
2.3. СИНТЕЗ НЕЗАМЕЩЕННЫХ ПО АТОМАМ АЗОТА ГЛИКОЛУРИЛОВ	36
2.4. СИНТЕЗ 1,4- И 1,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛУРИЛОВ.....	37
2.5. СИНТЕЗ СОЛИ МОЧЕВИНЫ И ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	38
2.6. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОЛИ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ГЛИОКСАЛЯ В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛИЗАЦИИ БИЦИКЛИЧЕСКИХ БИСМОЧЕВИН	38
2.7. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ГЛИКОЛУРИЛА.....	38
2.8. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ДИАЦЕТИЛГЛИКОЛУРИЛА	39
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	40
ВЫВОДЫ	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	48
ПРИЛОЖЕНИЕ	55

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГУ	-гликолурил
ДГИ	-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он
рН	-водородный показатель
ОЭДФ	-оксиэтилидендифосфовая кислота
ИК	-инфракрасный спектр
ЯМР	-ядерный магнитный резонанс
ppm	-миллионная доля
ДМФА	-N,N-диметилформамид
ББМ	-бициклическая бисмочевина
ДМСО _{d6}	-диметилсульфоксид
МАГУ	-моноацетилнликолурил
ДАГУ	-диацетилгликолурил

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внимание исследователей привлекает разработка новых методов получения и исследования бициклических бисмочевин, которые, в свою очередь, находят применение в различных областях человеческой деятельности: лекарственные препараты (антибактериальные, нейротропные, ноотропные вещества), используются как строительные блоки в супрамолекулярной, стабилизаторы полимеров, взрывчатые вещества, компоненты других важных веществ и материалов, и т.д. Именно возможности широкого применения гликолурилов и их аналогов привлекают исследователей к изучению и разработки новых методов синтеза, которые, в свою очередь, будут более безопасными для экологии и селективными.

Как правило, разработку новых методов ведут по следующим направлениям:

- Уход от органических растворителей в пользу воды, для уменьшения выброса продуктов и примесей, загрязняющих окружающую среду;
- Повышение селективности процесса, увеличение выхода продукта реакции;
- Разработка новых методов очистки готовой продукции;

Таким образом, целью настоящей работы является изучение влияния оксиэтилидендифосфоновой кислоты в реакциях циклизации некоторых 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной.

Поставленная цель предусматривает решение следующих задач:

- Изучение реакций циклизации мочевины с глиоксалем в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты;
- Изучение реакций циклизации мочевины с метилглиоксалем в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты;

- Изучение комплексообразующих свойств оксиэтилидендифосфоновой кислоты с гликолурилом и диацетилгликолурилом;
- Исследование полученных веществ с помощью физико-химических методов анализа (ЯМР, ИК-спектроскопии);

1. Литературный обзор

1.1. Гликолурил и его производные

1.1.1. Строение и физические гликолурилов

Гликолурил (ГУ, 2,4,6,8-Тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) – представляет собой органическое соединение, порошок белого цвета, без запаха, высокая температура плавления (около 300°C, с разложением) обусловлена сильными межмолекулярными водородными связями.

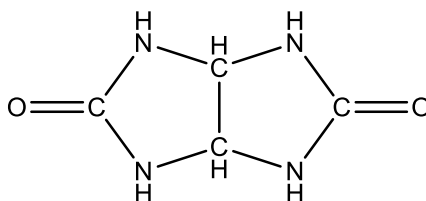


Рисунок 1 – Гликолурил.

Гликолурил находит свое применение в различных отраслях промышленности и народного хозяйства: медицина, военная промышленность, фармацевтика и др. Это соединение (Рис. 1), состоит из двух аннелированных имидазолидиновых колец, так же имеет четыре донорные группы (-NH) и две акцепторные (C=O) группы.

1.1.2. Аналоги и производные гликолурила, их применение

Аналоги и производные гликолурила можно представить в виде общей формулы (Рис. 2). Эти соединения вызывают большой интерес благодаря применению в различных отраслях промышленности и научных исследований.

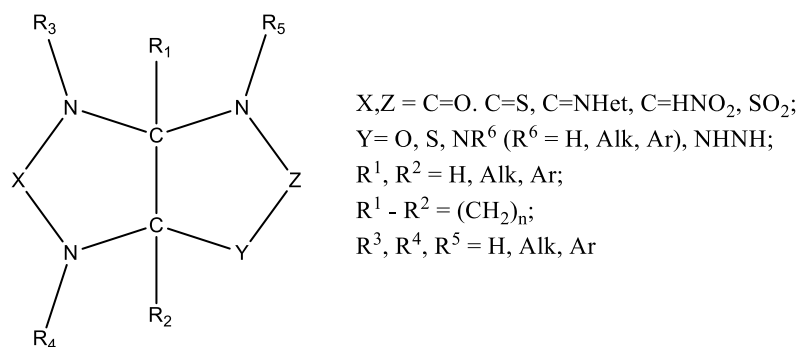


Рисунок 2 – Общая формула аналогов и производных гликолурила.

Их используют в качестве взрывчатых веществ [1,2], огнеупорных материалов [3], гелирующих агентов[4], ноотропных, нейротропных и анксиолитических средств [5]. Некоторые представители тиогликолурилов ($Y = NH$, $X = C=O$, $Z = C=S$) проявляют цитотоксическую и седативную активность [6,7,8]. Иминоаналоги гликолурилов ($Y = NR^6$, $X = O$, $Z = C=NHet$, $C=NNO_2$) запатентованы в качестве миметиков фактора роста нейтроферонов G-CSF[9], проявляют антиоксидантную активность выше препарата сравнения тролокса [10], а их нитропроизводные являются высокоплотными энергетическими материалами[11,12].

1.1.3. Механизмы образования гликолурилов

На момент написания работы, механизмы, приводящие к образованию гликолурилов сводятся к трем наиболее вероятный механизмам:

- α -уреидоалкилирование [13];
- циклоконденсация карбамидов и α -дикарбонильных соединений в присутствии кислоты как катализатора по Батлеру [14,15];
- циклоконденсация карбамидов и α -дикарбонильных соединений в присутствии щелочи как катализатора [16];

Процесс образования гликолурила из карбамида и гликосаля, согласно механизму α -уреидоалкилированию начинается с образования уреидокарбинола. Далее возможны два пути. В первом случае, через нециклическое соединение, интермедиат, полученный из уреидокарбинола и

второй молекулы карбамида, образует гликолурил в кислой среде через процесс циклизации в 4-уреидо-5-гидроксиимидазолидин-2-он.

Во втором случае, через 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он, образовавшийся в результате внутримолекулярной циклизации уреидокарбинола, выступает в качестве уреидоалкилирующего агента второй молекулы карбамида (Рис. 3):

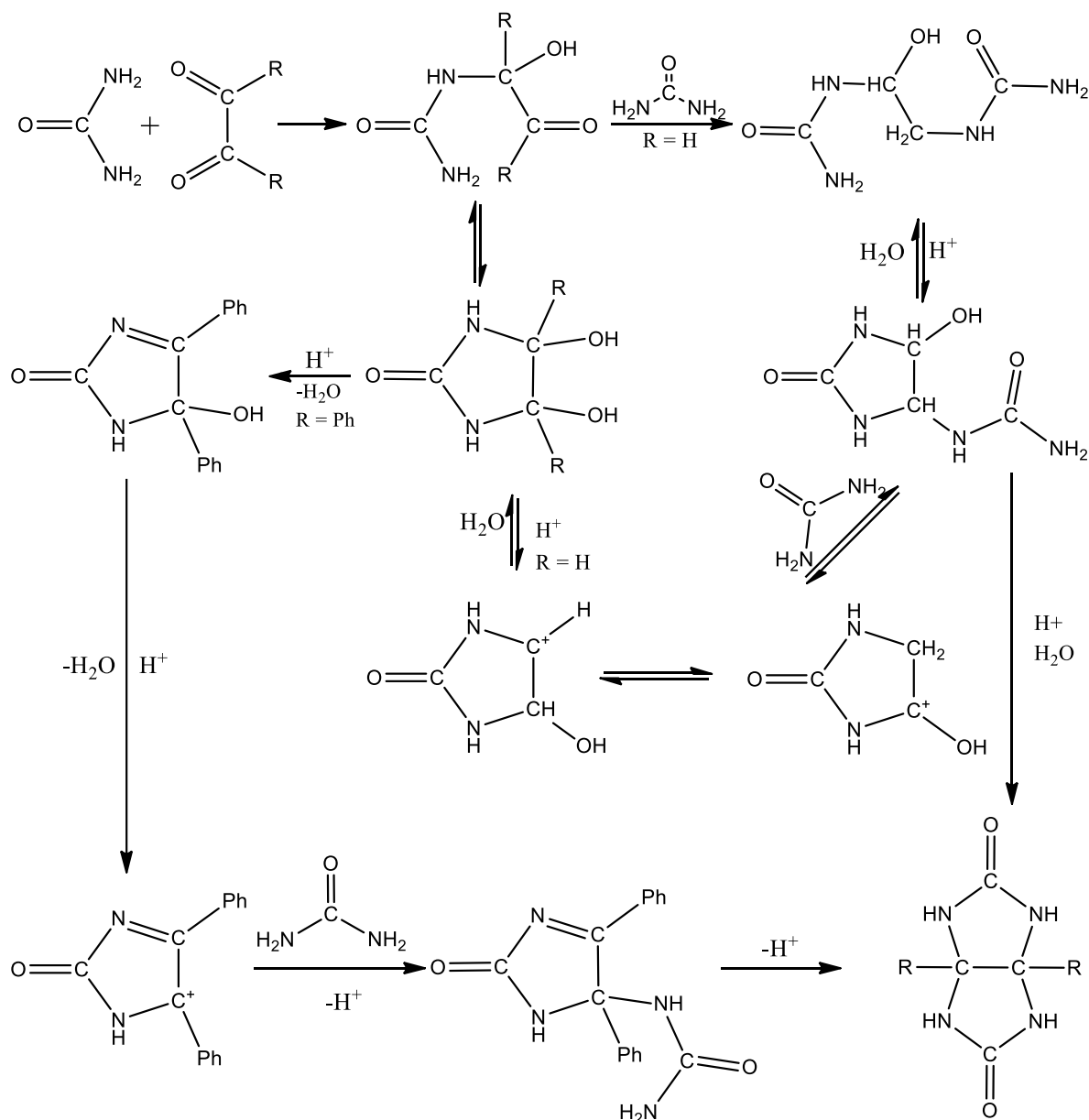


Рисунок 3 – Механизм α -уреидоалкилирования.

Повышенная температура и сильноокислая среда способствует протеканию побочного процесса образования гидантоина [17],

получающегося в результате пинаколиновой перегруппировки 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она (ДГИ) (Рис. 4):

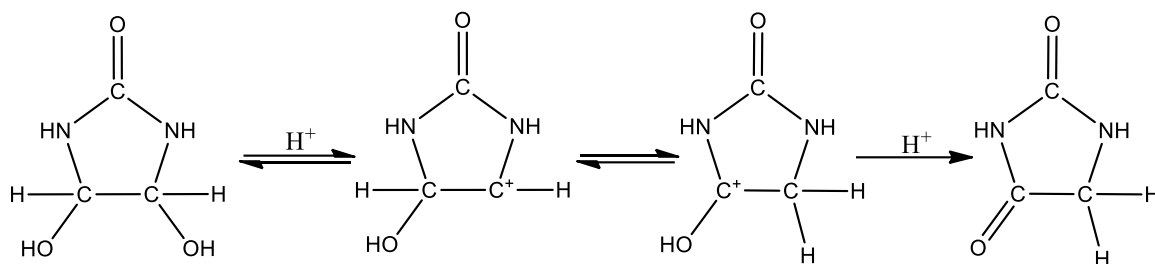


Рисунок 4 – Механизм образования гидантоина.

Проведение реакции в нейтральной или слабокислой среде (рН в промежутке от 4 до 7) и использование интервала температур от 30 до 60°C способствует получению ДГИ как основного продукта [18].

По Батлеру же, в отличие от механизма α -уреидоалкилирования, ДГИ подвергается последовательно дегидратации, протонированию и снова дегидратации с образованием промежуточного продукта, с катионным центром на атоме углерода, который после взаимодействия со следующей молекулой карбамида, дает в конечном счете глоколурил (Рис. 5):

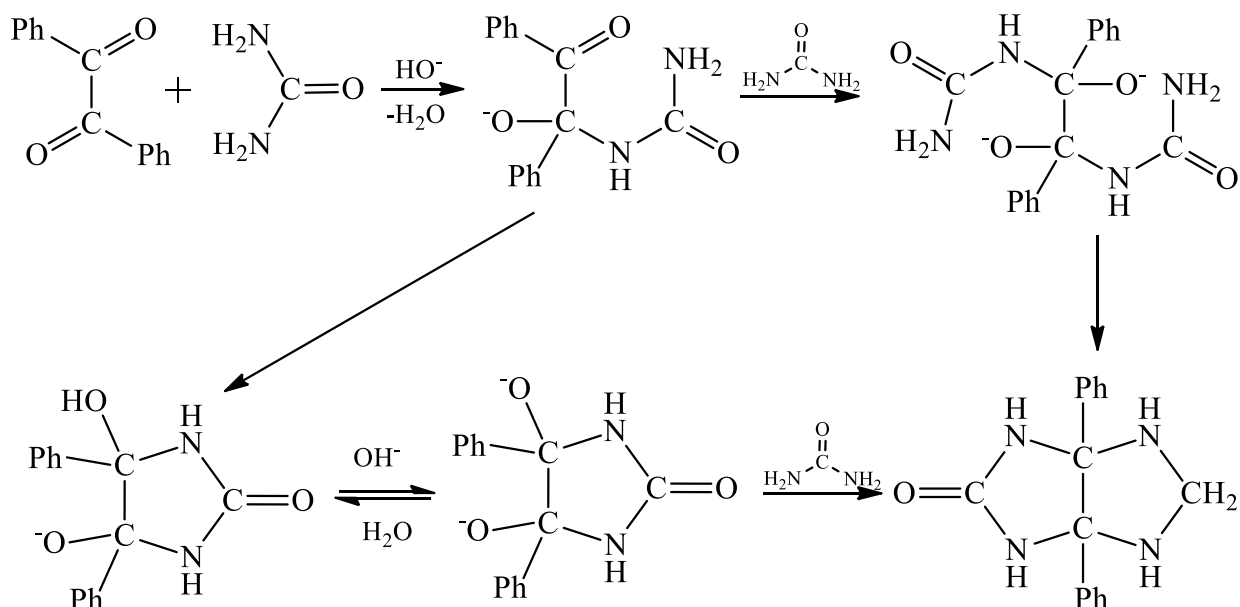


Рисунок 5 - Механизм циклоконденсация карбамидов и α -дикarbонильных соединений в присутствии щелочи как катализатора.

Выход гидантоина, как побочного продукта, увеличивается с ростом числа донорных заместителей при атомах азота.

Согласно третьему механизму, было доказано иными авторами, что возможно образование гликолурила из бензила и карбамида в щелочной среде. Так же как и в механизме α -уреидоалкилирования, общей стадией будет образование аниона уреидокарбинола, а далее существуют два варианта протекания процесса: через линейное или циклическое промежуточное состояние. Такой вариант так же предусматривает образование гидатоина, за счет бензильной перегруппировки как побочного продукта.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что образование гликолурила может происходить как в щелочной, так и в кислой среде. Синтез может осложняться образованием побочного продукта, что зависит от строения субстратов и подобранных условий проведения реакции.

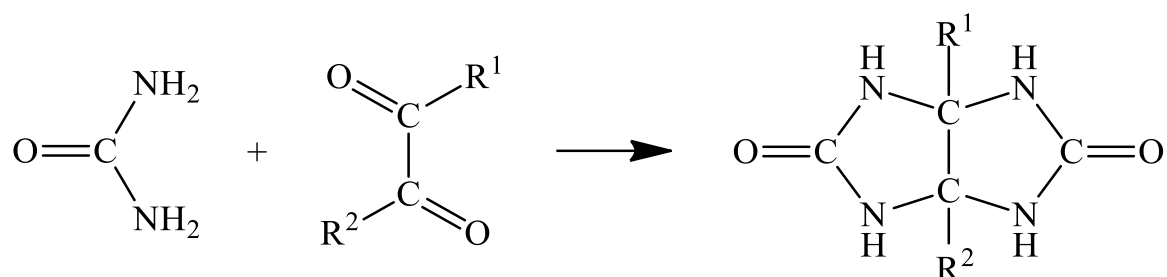
1.2. Синтез гликолурилов и их аналогов

1.2.1. Синтез гликолурилов на основе мочевины и α -дикарбонильных соединений

На основе этого подхода могут быть получены незамещенные по атомам азота гликолурилы, их тио- и иминоаналоги и другие различные продукты бициклизации.

1.2.1.1. Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов

Гликолурилы синтезированные взаимодействием мочевины с α -дикарбонильными соединениями (1,2-диоксоэтанами, глиоксалями) могут содержать как одинаковые, так и разные заместители при мостиковых атомах углерода C(3a) и C(6a) (Рис. 6):



$R^1 = R^2 = \text{H, Me, Et, Pr}^n, \text{CO}_2\text{Et, Ph, PMP, 4-BnOC}_6\text{H}_4$

$R^1 = \text{H} : R^2 = \text{Me, Ph, AcOCH}_2\text{CMe}_2$

$R^1 = \text{Me} : R^2 = \text{Et, Pr}^n, \text{Ph, Cl(CH}_2)_4$

$R^1 = \text{Ph} : R^2 = 4\text{-AlkOC}_6\text{H}_4$

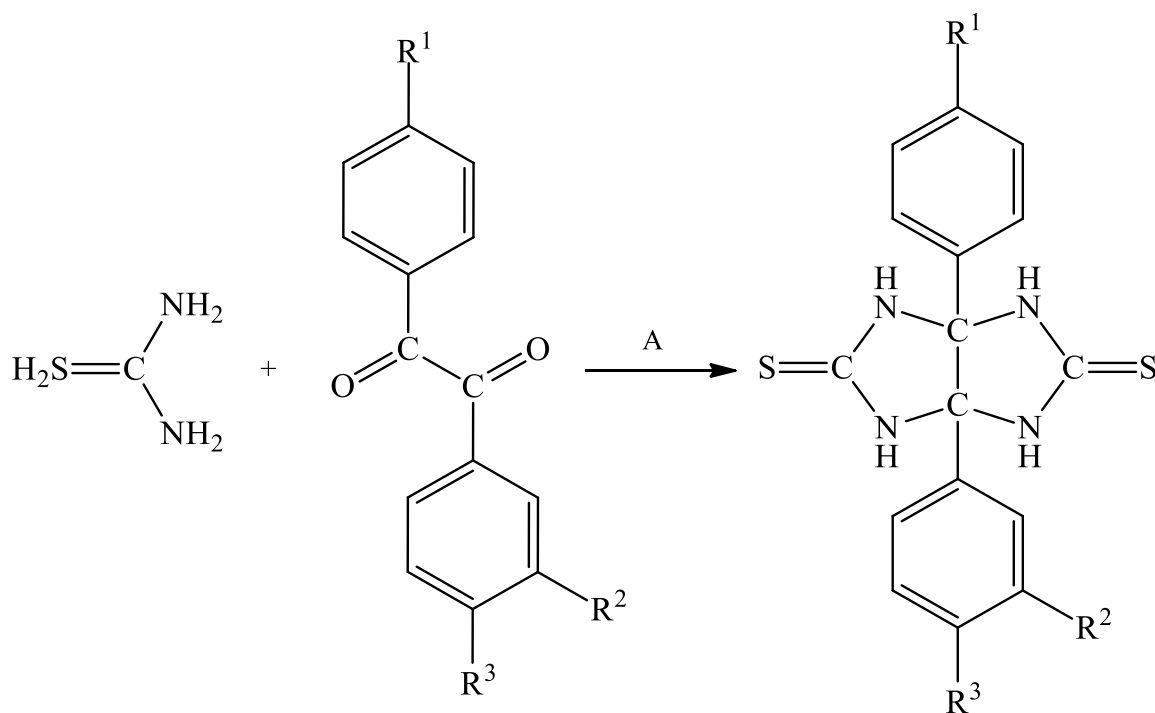
Рисунок 6 – Схема синтеза гликолурила из α -дикарбонильных соединений.

Условия реакций следующие:

- В качестве растворителей используются вода, спирты (метанол, бензол), бензол и толуол;
- Температура варьируется от комнатной до температуры кипения;
- В качестве катализаторов используются кислоты: серная, соляная, уксусная и трифторуксусная [4,19-27]. Так же иногда используют и щелочной катализ (в присутствии КОН) [28-30];
- Продолжительность: от нескольких минут, до нескольких часов;

1.2.1.2. Синтез незамещенных по атомам азота тио- и иминогликолурилов

Дитиогликолурилы получают взаимодействием тиомочевины с производными бензила (дифенилглиоксаля) [31]. Однако выходы достигают лишь 12-35%, что объясняется недостаточной реакционной способностью тиомочевины. Уравнение реакции представлено ниже.



A - NaOH, PhMe, BuⁿOH, T°, 2,5 h.

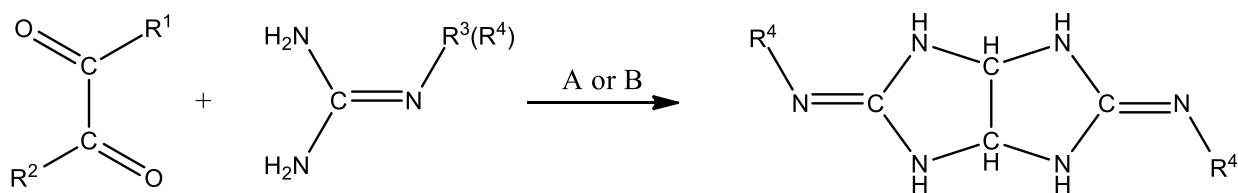
R¹ = R² = R³ = H;

R² = H, R¹ = R³ = Me, Cl, OMe;

R¹ = R³ = H, R² = OMe;

Рисунок 7 – Схема получения дитиогликолурилов.

Дииминогликолурилы синтезируют конденсацией производных гуанидина в спиртах при температурах от комнатной до температуры кипения. Продолжительность реакции варьируется от 1 часа до нескольких суток (Рис. 8).



A - MeOH, rt, 2-4 days;

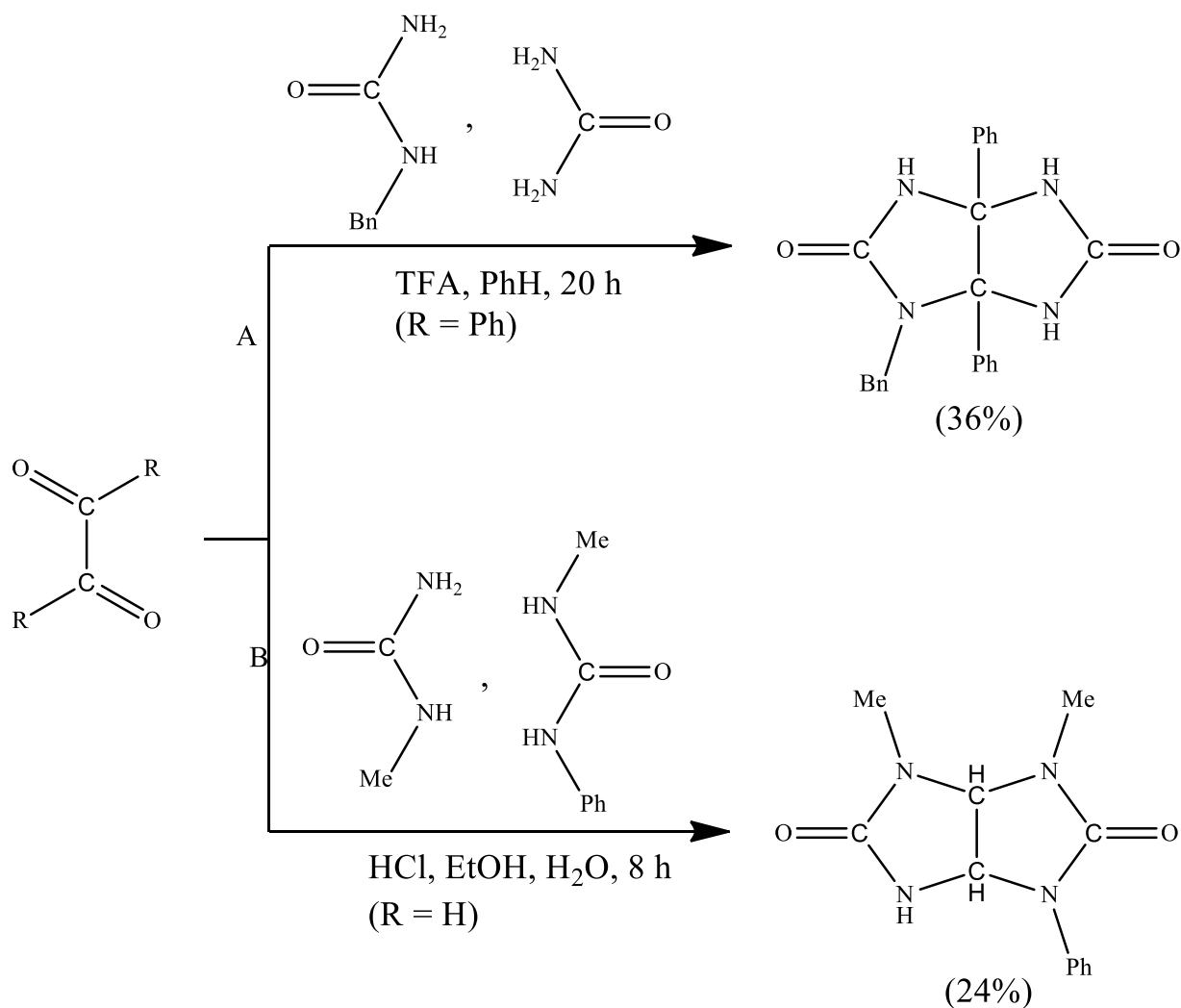
B - EtOH, T°, 1-2 h;

R¹, R², R³, R⁴ = Ar, Het

Рисунок 8 – Схема синтеза дииминогликолурилов.

1.2.1.3. Синтез 1-моно- и 1,3,4-тризамещенных гликолурилов

В некоторых работах реакции с глиоксалем и бензилом проводят с двумя разными мочевинами, что приводит к получению моно- и тризамещенных по атомам азота гликолурилов [32,33]. Реакцию проводят по схеме, представленной ниже.



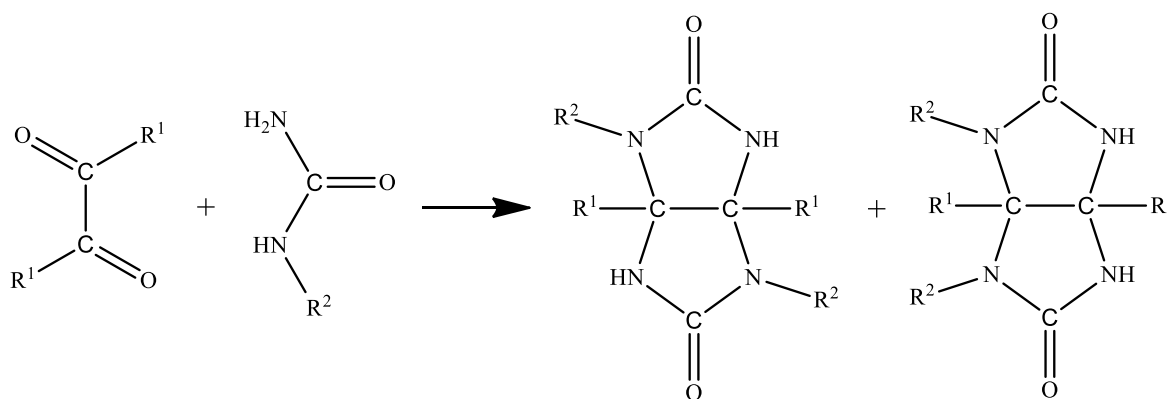
$\text{R} = \text{H}$ (A), Ph (B)

Рисунок 9 – схема синтеза моно- и тризамещенных по атомам азота гликолурилов.

1-Бензил-3а,6а-дифенилгликолурил был синтезирован в ходе реакции мочевины и бензилмочевины с бензилом, выход составил 36% [32]. 3,4-Диметил-1-фенилгликолурил получен реакцией конденсацией глиоксаля, 1-метил- и 1-метил-3-фенилмочевин, катализируемой соляной кислотой [33].

1.2.1.4. Синтез 1,4- и 1,6-дизамещенных гликолурилов

1,4 и 1,6-дизамещенные гликолурилы можно получить в ходе региоселективной конденсации α -дикарбонильных соединений, у которых совпадают заместители при карбонильном углероде, например из глиоксаля, диэтилглиоксаля, бензила и т.д, с разнообразными замещенными мочевинами [34-42] (Рис. 10).



$R^1 = H : R^2 = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Bu}^n, \text{Bu}^t, \text{Cy, Ph, Bn, (CH}_2\text{)}_2\text{NMe}_2 \cdot \text{HCl, (CH}_2\text{)}_2\text{NHAc, CH}_2\text{CO}_2\text{H};$

$R^2 = \text{Me} : R^1 = \text{Me, Et, Pr}^n;$

$R^1 = \text{Ph} : R^2 = \text{Bn, CH}_2\text{CO}_2\text{Bn};$

$R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{C(O)OBn-4} : R^2 = \text{Bn, CH}_2\text{CO}_2\text{Bn};$

Cy - cyclohexyl

Рисунок 10 – Схема синтеза 1,4- и 1,6-дизамещенных гликолурилов.

Условия проведения реакций.

- В качестве растворителей используют воду, метанол, этанол, бензол, смесь вода-изопропиловый спирт;
- Реакции катализируют кислотами: HCl, TFA, H₃PW₁₂O₄₀ (0,95 мол. %);
- Температуры от комнатной (реакция идет в течении от 12 часов, до нескольких суток) и при температуре кипения (от 1 до 20 часов);

1.2.1.5. Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов

Для синтеза 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов и их гетероаналогов практически не используют реакции конденсации мочевины и

их аналогов с α -дикарбонильными соединениями, однако их получают взаимодействием глиоксаля с 1,3-ди(изопропил)мочевиной [43] и несимметрично замещенными 1-трет-бутил(циклогексил)-3-метилмочевинами [37] (Рис. 11).

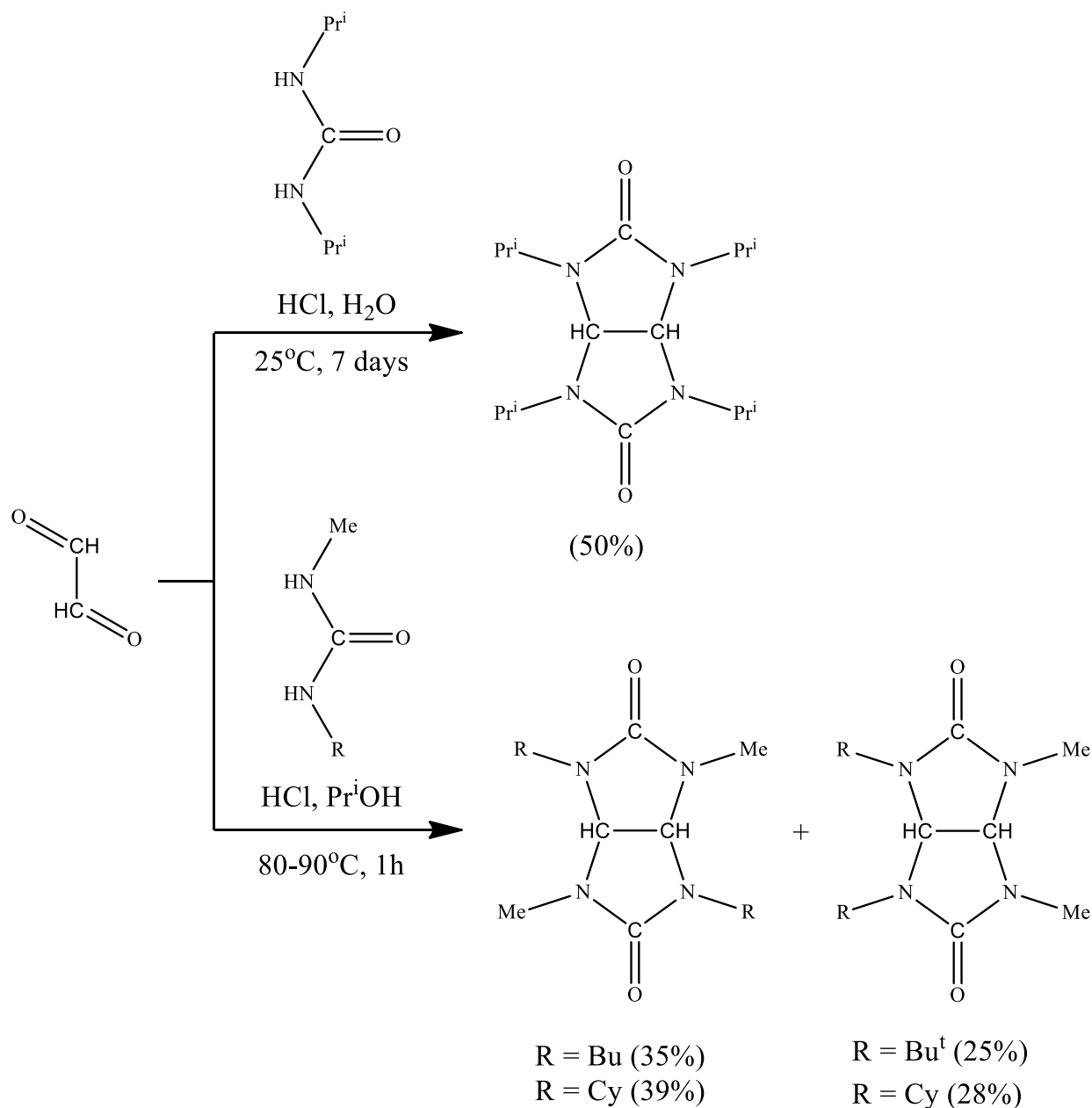
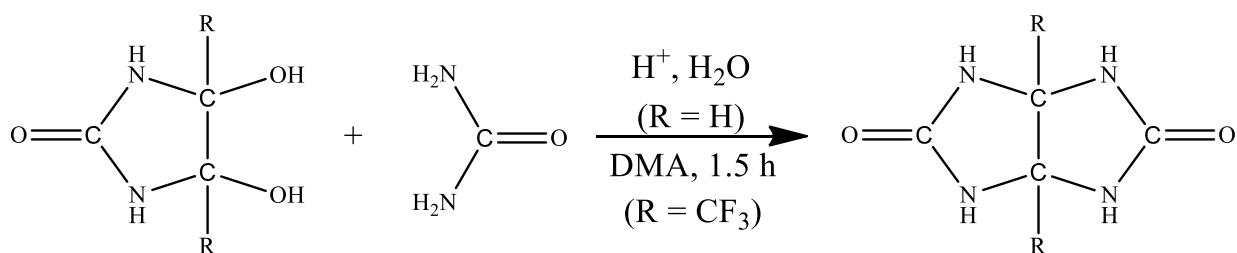


Рисунок 11 – Схема синтеза 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов.

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

1.2.2.1. Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов

Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов на основе ДГИ возможен двумя путями. Первый из ДГИ и мочевины (выход 82%) [14], и второй из 4,5-бис(трифторметил)замещенного ДГИ и мочевины (выход 88%) [44] (Рис. 12).

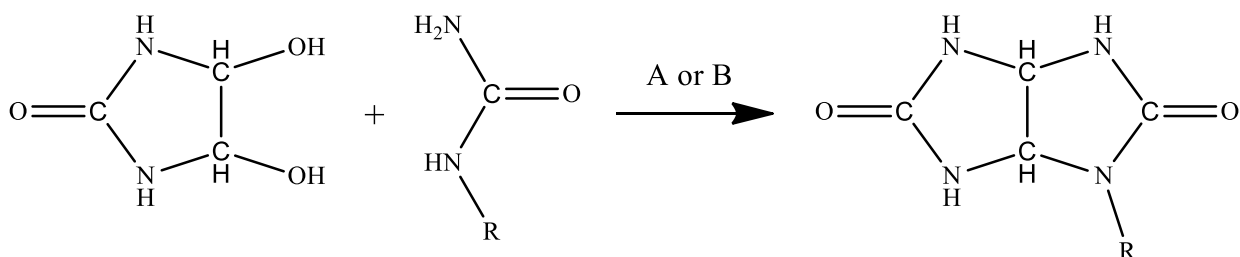


R = H, CF₃; DMA - dimethylacetamide

Рисунок 12 – Схема синтеза незамещенных по атомам азота гликолурилов.

1.2.2.2. Синтез 1-монозамещенных гликолурилов

1-монозамещенные гликолурилы можно получить реакцией ДГИ с монозамещенными мочевинами. Реакцию катализирует соляная кислота в воде, протекает при кипячении в течении 1-3 ч (Рис. 13).



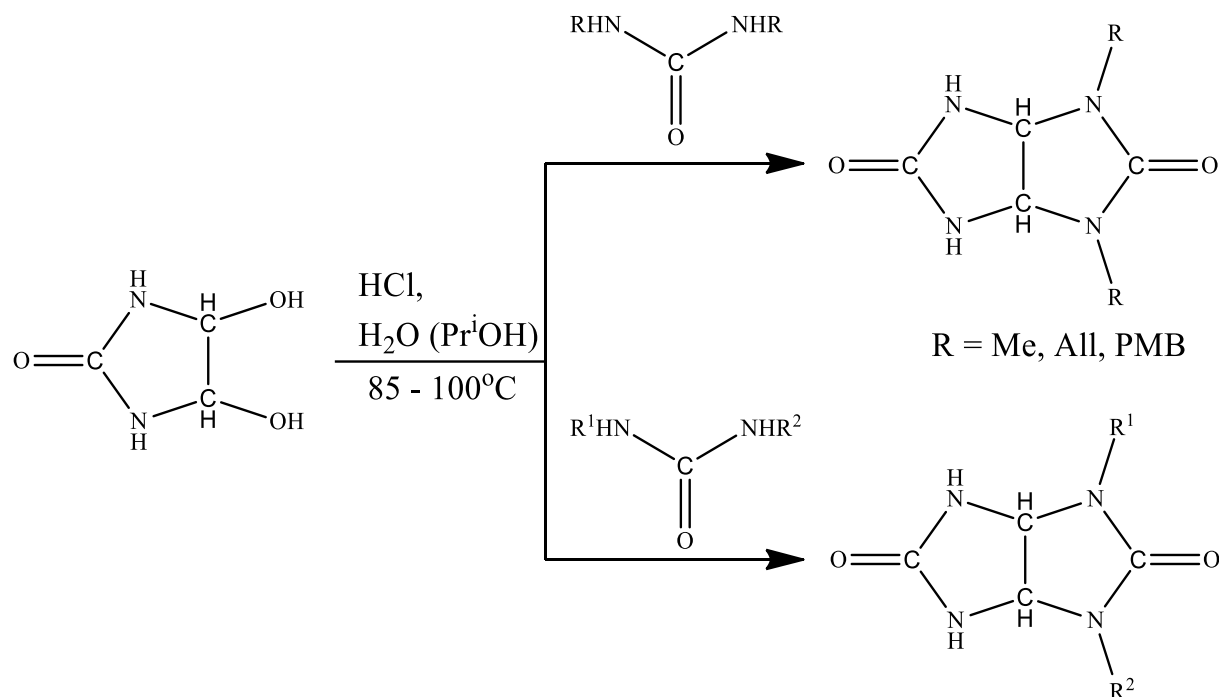
A - H⁺; B - H₂O (PrⁱOH), pH 1, 1 h

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

Рисунок 13 – Схема синтеза монозамещенных гликолурилов.

1.2.2.3. Синтез 1,3-дизамещенных гликолурилов

Дизамещенные гликолурилы синтезируют реакцией конденсации ДГИ с несимметрично (1-алкил-3-метил-, 1-гидроксиалкил-3-метилмочевинами) и симметрично замещенными мочевинами (1,3-диметил-, диаллил-) [31,45-47]. В качестве катализатора используют соляную кислоту в воде, метаноле или изопропиловом спирте. Синтез ведут при кипячении в течении 1-12 часов (Рис. 14).



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

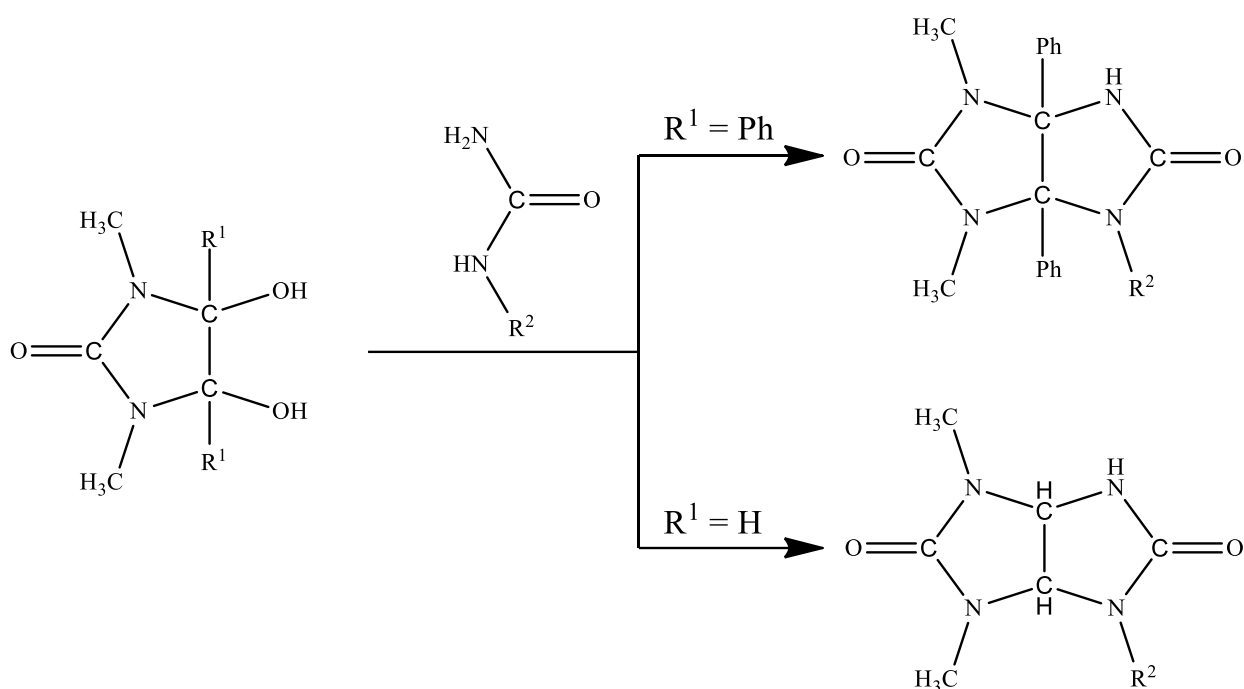
$\text{R}^1 = \text{Ph} : \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NHAc};$

PMB - p-methoxybenzyl

Рисунок 14 – Схема синтеза 1,3-дизамещенных гликолурилов..

1.2.2.4. Синтез 1,3,4-тризамещенных гликолурилов

Большое количество 1,3,4-тризамещенных гликолурилов получают реакцией конденсации монозамещенных мочевины с 1,3-диалкилзамещенными ДГИ либо с 1,3-диметил-4,5-дифенилпроизводным ДГИ [42] (Рис. 15).

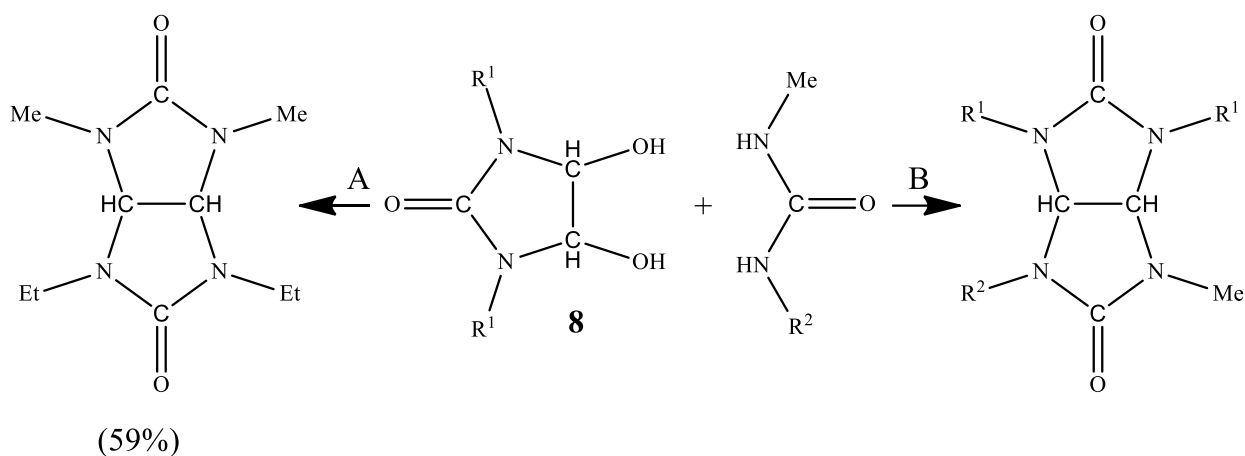


$\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}, (\text{CH}_2)_3\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}, (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}-4,$
 $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}, \text{CMe}_2\text{CH}_2\text{OH}, (\text{CH}_2)_2\text{NHAc}, (\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2 \cdot \text{HCl}$

Рисунок 15 – Схема синтеза 1,3,4-тризамещенных гликолурилов.

1.2.2.5. Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов

Тетразамещенные гликолурилы получают реакцией конденсации 1,3-дизамещенных ДГИ с дизамещенными мочевины [48] (Рис. 16). Заместители при этом могут быть разными, однако объемные заместители будут затруднять реакцию пространственно, загромождая реакционное пространство.



A = HCl, H₂O, 1h

B = HCl, H₂O (PrⁱOH), 1h

R¹ = Me : R² = Prⁿ (yield 59%), Bu^t (65%), Cy (72%),
(CH₂CH=CMeCH₂)₃CH₂CH=CMe₂ (61%);

R¹ = Et : R² = Bu^t (61%), Cy (66%)

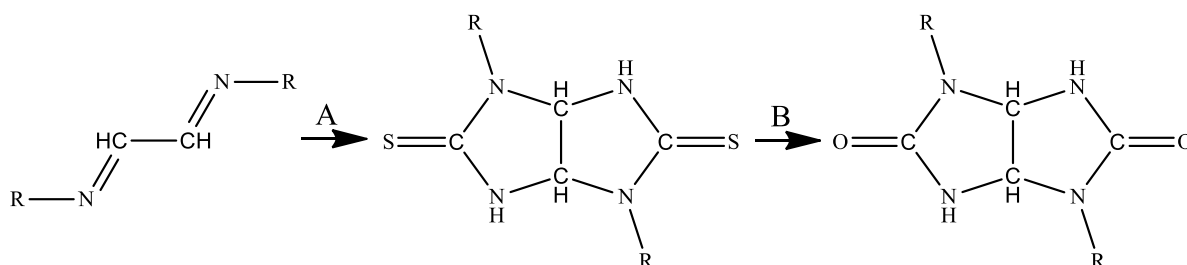
Рисунок 16 – Схема синтеза 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов.

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

С помощью реакции конденсации 1,4-дизамещенных 1,4-диаза-1,3-диенов с изоциановой и (или) изотиоциановой кислотой либо изоцианатами получают моно- и дитиогликолурилы.

1.2.3.1. Синтез 1,4-дизамещенных гликолурилов

1,4-дизамещенные гликолурилы получены реакций циклоприсоединения 1,4-диаза-1,3-диенов к триметилсилилизотиоцианату, через промежуточные 1,4-дизамещенные тиогликолурилы [49] (Рис. 17).



A - Me₃Si-N=C=S, THF, rt, 3 h;

B - H₂O₂, Me₂CO, 3-5 h

R = Cy (22%), 4-EtOC₆H₄ (3%)

Рисунок 17 – Схема синтеза 1,4-дизамещенных гликолурилов.

1.2.3.2. Синтез 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов

1,3,4,6-тетразамещенные гликолурилы могут быть получены из бензоилизоцианата и 1,2-дииминов. Реакции можно проводить в одну или две стадии (через промежуточный продукт) [49] (Рис. 18).

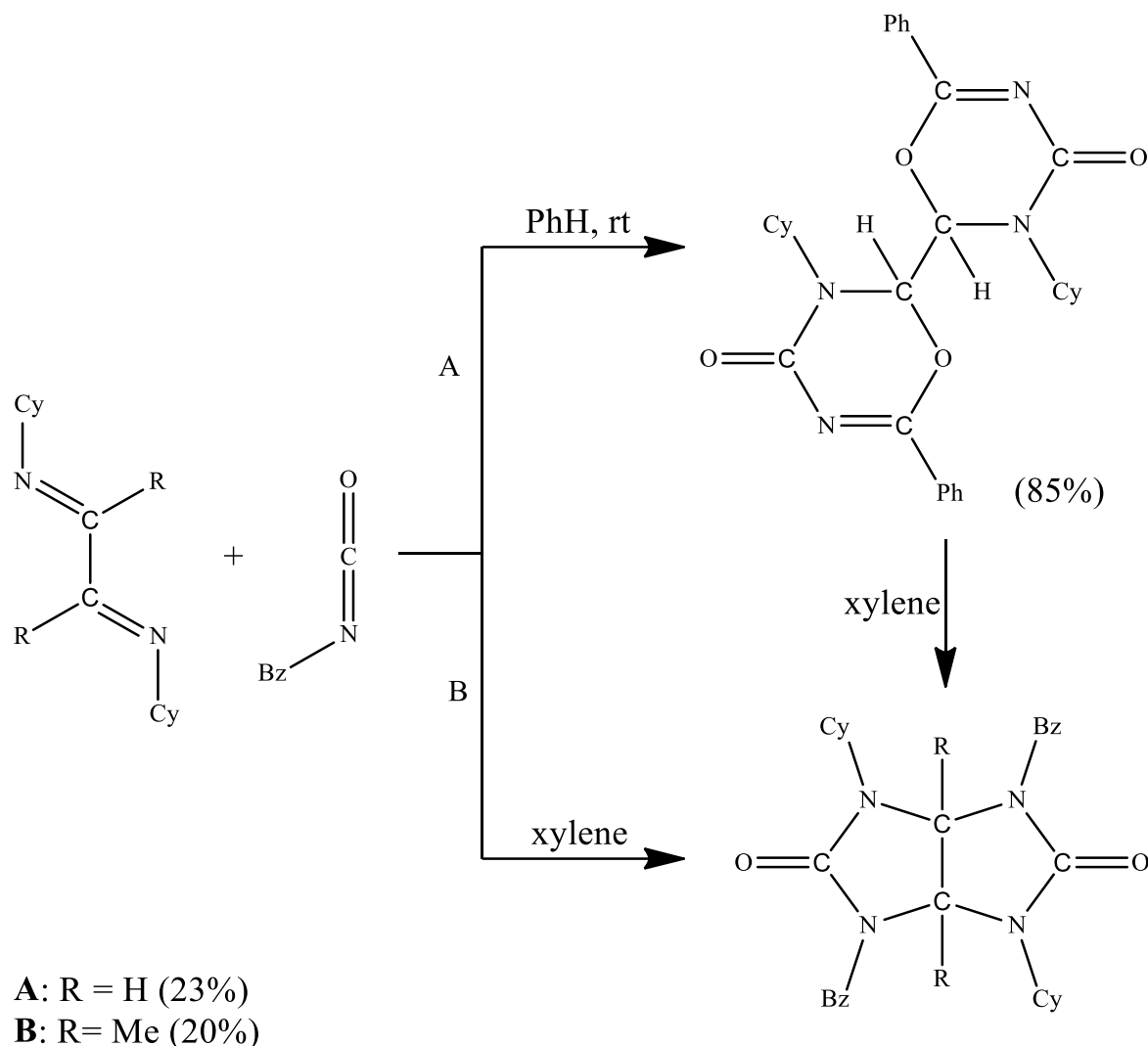


Рисунок 18 – Схема синтеза 1,3,4,6-тетразамещенных гликолурилов..

1.3. Химические свойства бициклических бисмочевин

По своим химическим свойствам гликолурил является типичным представителем N-нуклеофилов – он вступает в реакции N-алкилирования, N-нитрования, N-ацилирования, N-гидроксиалкилирования, N-галогенирования и т.д. Наличие связи с электроноакцепторной карбонильной группой (NH-C=O) делает его менее реакционноспособным основанием, вследствие чего он с трудом протонируется, а его продукты, образованные по

атому азота в ходе электрофильной атаки, склонны к распаду. По атому углерода карбонильной группы гликолурил является ещё более слабым электрофилом. Это свойство можно объяснить компенсацией электроноакцепторного эффекта карбонильной группы двумя неподеленными парами электронов от атомов азота.

Четыре амидоподобных и, следовательно, кислых атомов водорода гликолурила доступны для ряда химических реакций.

1.3.1. Галогенирование бициклических бисмочевин

Галогенпроизводные бициклических бисмочевин чаще всего применяются в качестве окислителей, отбеливающих и моющих средств, галогенирующих агентов [50].

1.3.1.1. Хлорирование бициклических бисмочевин

Основным методом получения тетра-N-хлорированных бициклических бисмочевин является действие газообразного хлора на циклические амиды в слабо-щелочной среде (Рис. 19).

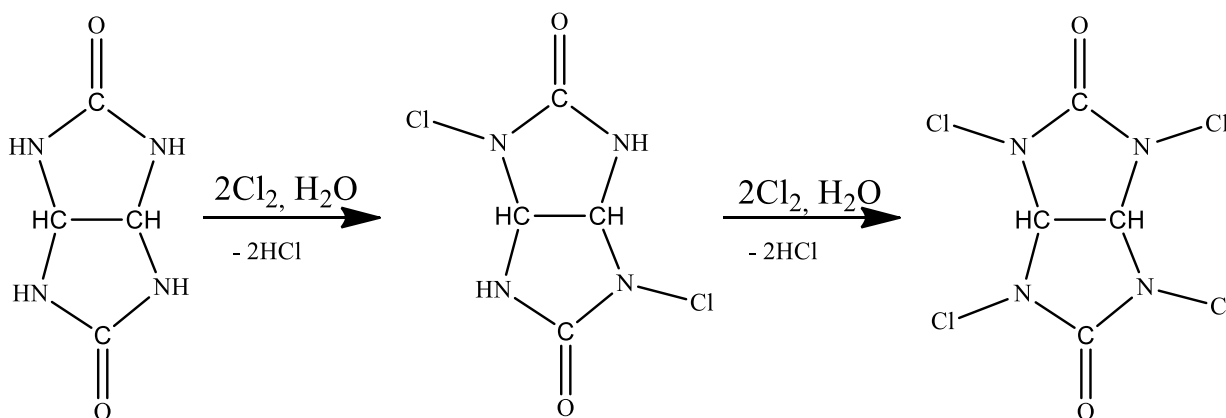


Рисунок 19 – Схема хлорирования гликолурила.

Полученный тетрахлоргликолурил в воде нерастворим, с ДМСО реагирует с взрывом, его хорошие отбеливающие, моющие и бактерицидные свойства обуславливают широкое применение в химической промышленности. Может применяться для модифицирования поверхности

резины, входит в состав пестицидов для посевов, использоваться в качестве хлорирующего агента в органическом синтезе.

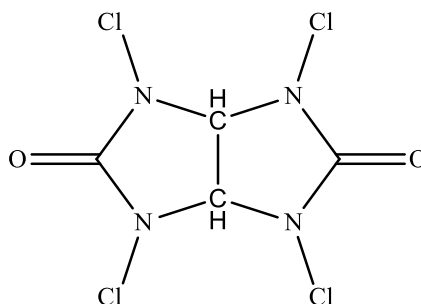


Рисунок 20 - Тетрахлоргликолурил.

1.3.1.2. Бромирование бициклических бисмочевин

Основным методом получения тетрабромгликолурила является взаимодействие азотсодержащей компоненты с бромом в щелочной среде. Исходя из этих условий появляются определенные ограничения на использование соединений нестабильных в щелочной среде.

Тетрабромгликолурил можно получить с помощью реакции с тетрахлоргликолурилом и бромистого калия, при щелочном катализе (Рис. 21). Однако, с помощью этого метода не удалось получить с удовлетворительным выходом тетра-*N*-иодгликолурил [51].

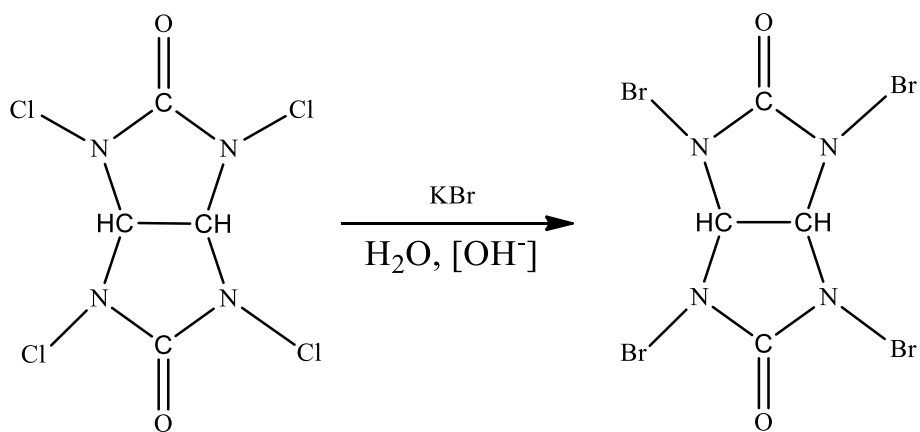


Рисунок 21 – Схема получения тетрабромгликолурила.

Тетрабромпроизводное гликолурила имеет температуру плавления 209°C, в воде нерастворим, растворяется в ДМФА, уксусной кислоте. Также Тетрабромгликолурил обладает хорошими отбеливающими и моющими свойствами (как и тетрахлорпроизводное), используется в качестве

окислителей, инициаторов радикальных процессов или бромлирующих агентов [52].

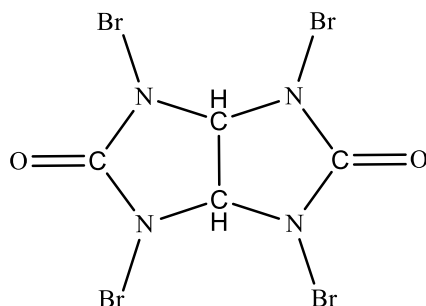


Рисунок 22 - тетрабромгликолурил.

1.3.2. Методы ацилирования бициклических бисмочевин

С помощью реакции ацилирования получают реакции гликолурила и уксусного ангидрида. В качестве катализаторов используют ацетат натрия (время синтеза 23 часа, выход 77%), хлорной (время синтеза 5 минут, выход 93%) и серной (время синтеза 1,5 часа, выход 82%) кислот. Применение кислот Льюиса приводит к низким выходам продукта (Рис. 23). Использование кетена и других ацетилирующих реагентов позволило получить большой ряд N-ацетилзамещенных ББМ самого различного строения [53].

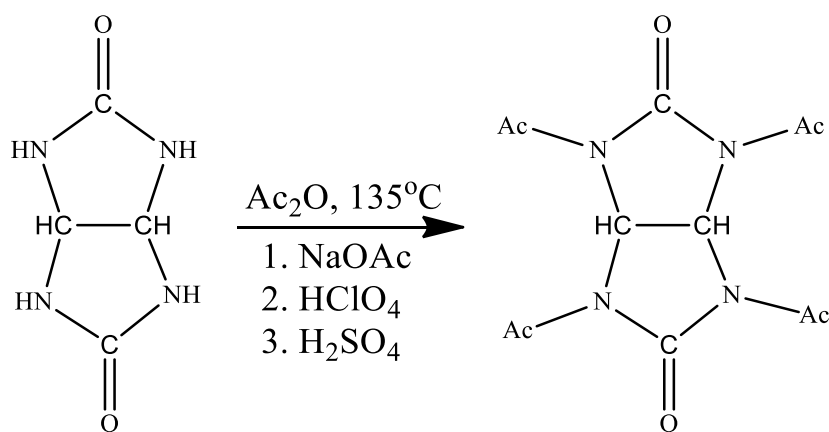


Рисунок 23 – Схема получения тетраацетилгликолурила.

Тетраацетилгликолурил имеет температуру плавления 236°C, растворим в хлорофрме, в спирте (гидролизует). Является отличным активатором отбеливающих и моющих средств.

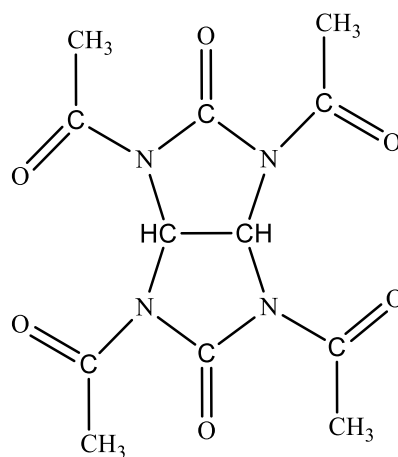


Рисунок 24 – тетраацетилгликолурил.

1.3.3. Методы алкилирования бициклических бисмочевин

Тетраметилгликолурил получается методом N-алкилирования бициклических бисмочевин иодистыми алкилами в жидком аммиаке под действием NaNH₂ в присутствии галогенидов щелочных металлов [54] (Рис. 25).

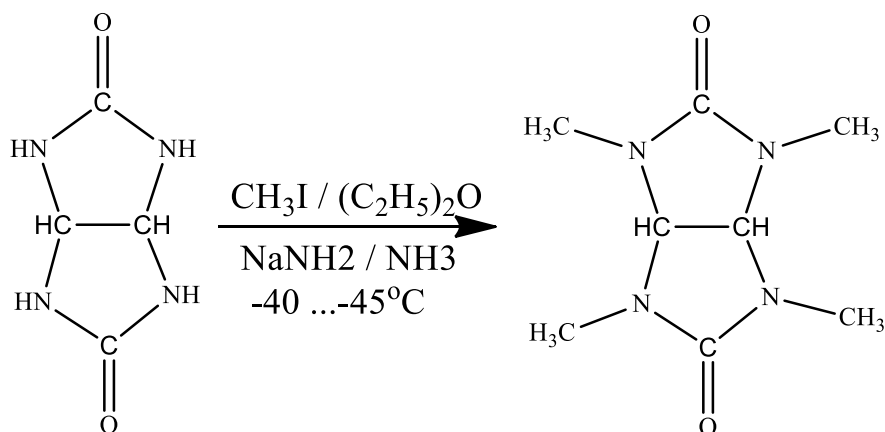


Рисунок 25 – Схема получения тетраметилгликолурила.

С помощью реакции 1,6-диметилгликолурила с пиперидином и формальдегидом получили ди-N-пиперидинометилгликолурил [55] (Рис. 26).

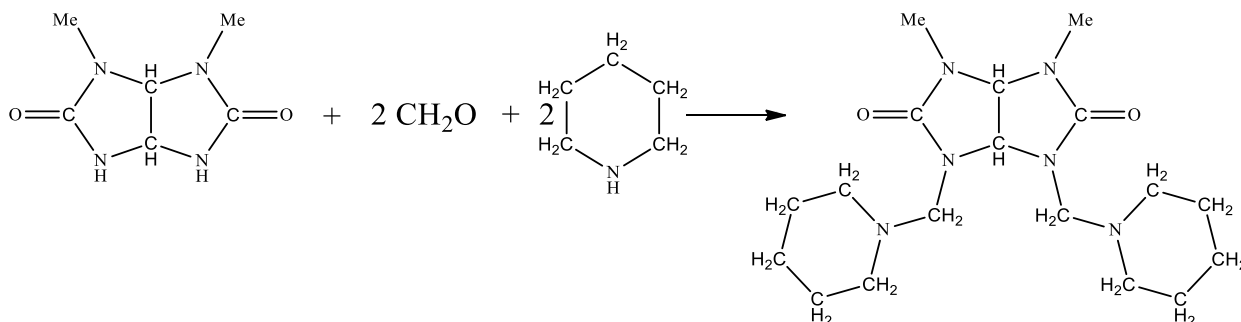


Рисунок 26 – Схема получения ди-N-пиперидинометилгликолурила.

Взаимодействие 1,6-диэтилгликолурила с циклогексиламином и формальдегидом приводит к образованию трициклической азогетеросистемы по схеме (Рис. 27):

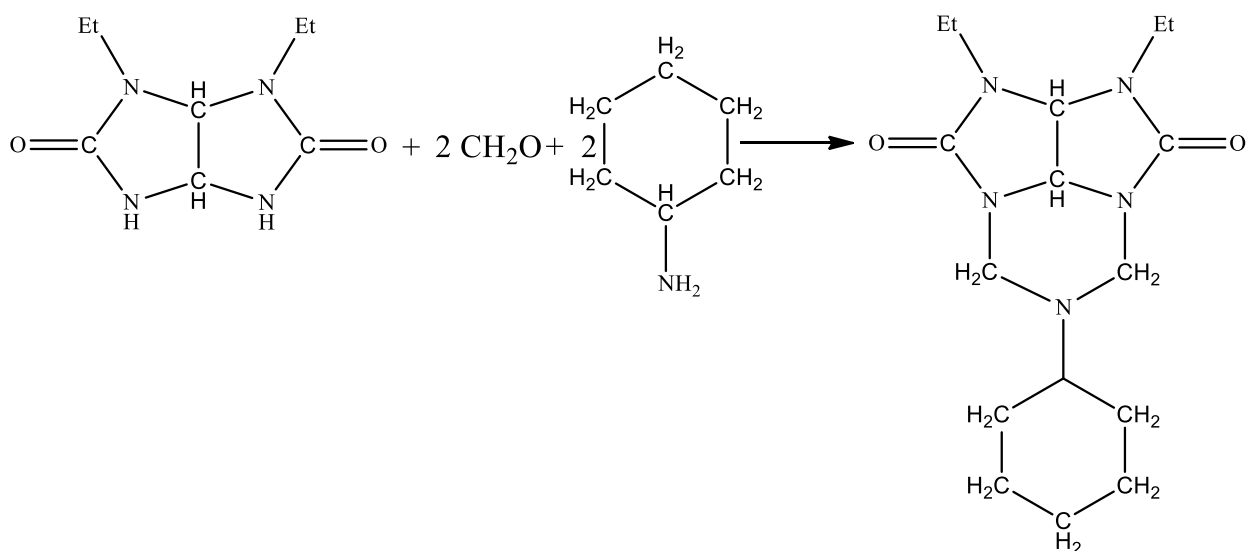


Рисунок 27 – Схема взаимодействия 1,6-диэтилгликолурила с циклогексиламином и формальдегидом.

С помощью реакции гликолурила с моноэтаноламином и формальдегидом получают конденсированную тетрациклическую азогетеросистему тетрадеканового ряда [56] (Рис. 28):

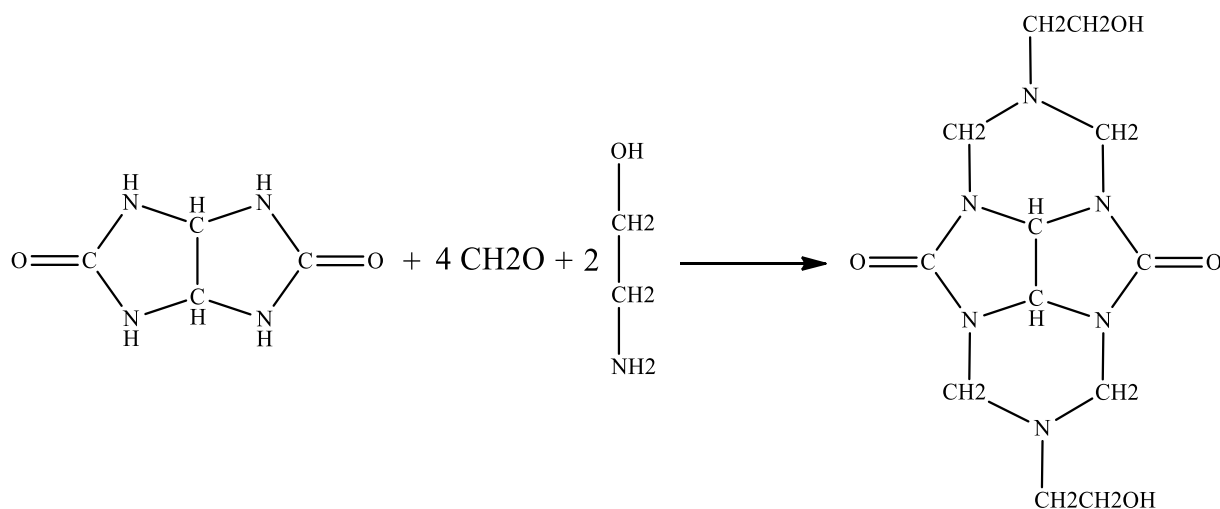


Рисунок 28 – Схема взаимодействия гликолурила с моноэтаноламином и формальдегидом.

Получаемые таким образом N-алкилзамещенные производные бициклических бисмочевин фармакологически активны. Это обуславливает большой интерес к данным соединениям и разработки новых методов синтеза.

1.4. Супрамолекулярные соединения и их синтез

1.4.1. Бамбусурил

Бамбусурил (BU[n]) – макроциклическое соединение, представляющее собой семейство макроциклических соединений, состоящих из n 2,4-замещенных гликолурильных единиц, соединенных через один ряд n метиленовых мостиков в экваторе макроцикла (рисунок 11):

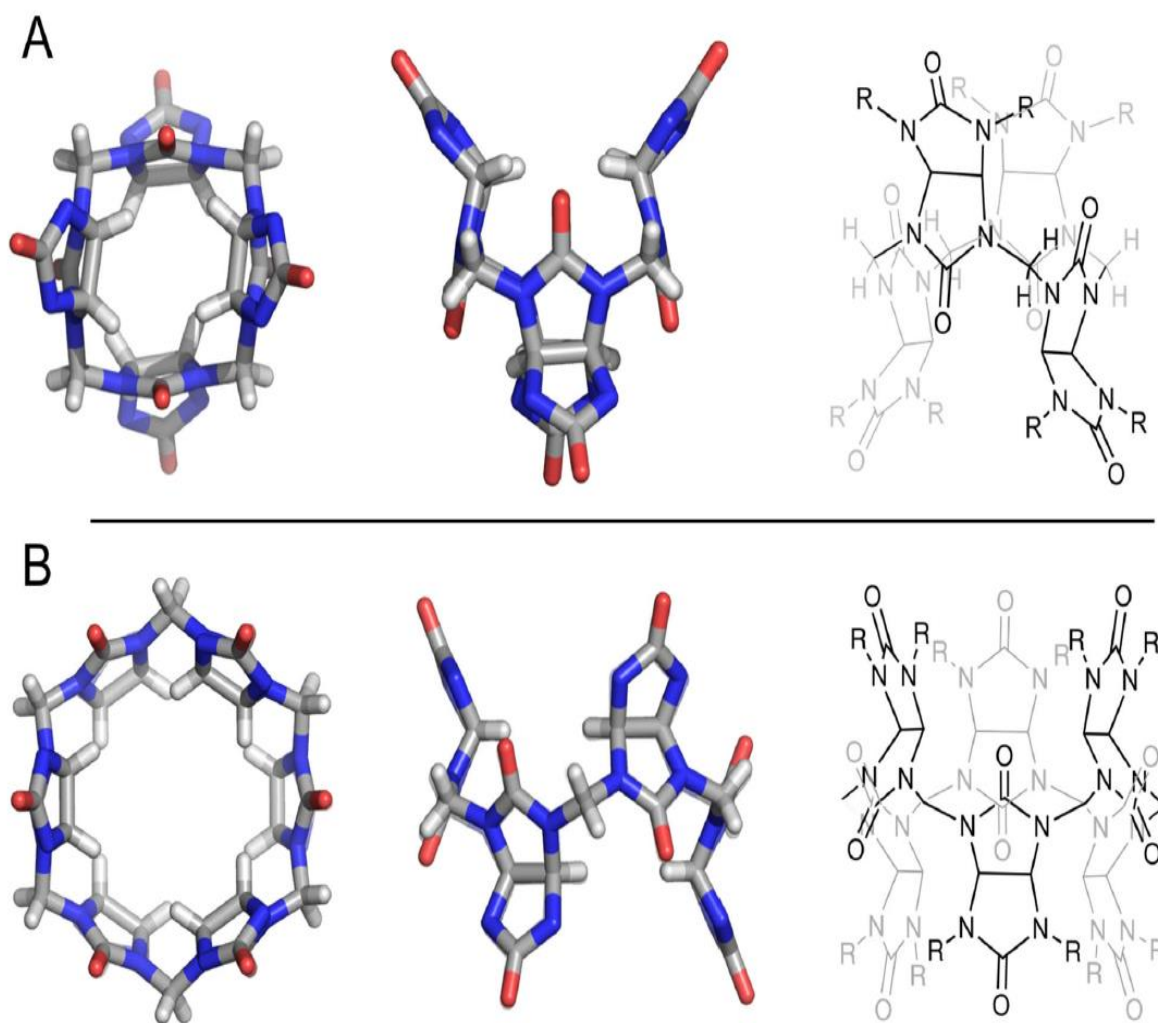


Рисунок 29 - Бамбусурил.

Получение бамбусурилов протекает реакцией конденсации 2,4-замещенного гликолурильного мономера с параформальдегидом типа Манниха в кислых условиях. Выбор растворителя может варьироваться от полярной воды до неполярного хлороформа (Рис. 30):

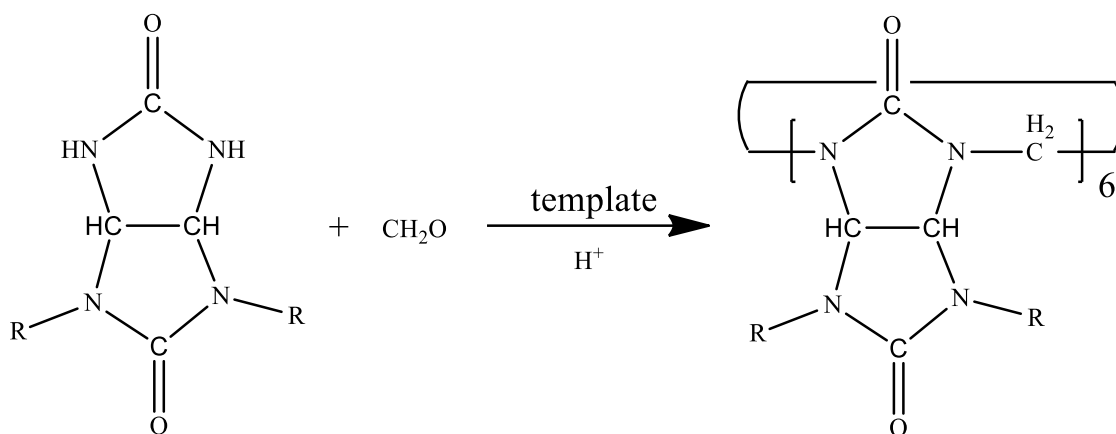


Рисунок 30 – Схема получения бамбусурилов.

Два гомолога макроциклов бамбусурила, состоящих из четырех (BU[4]) и шести (BU[6]) были получены и изучены. Основные различия этих макроциклах можно увидеть в их супрамолекулярных свойствах: BU[4] не связывает анион из-за его большого размера полости, тогда как BU[6] является отличным рецептором для различных неорганических анионов.

Форма макроцикла бамбусурила напоминает по своей форме часть стержня бамбука (Рис. 31):

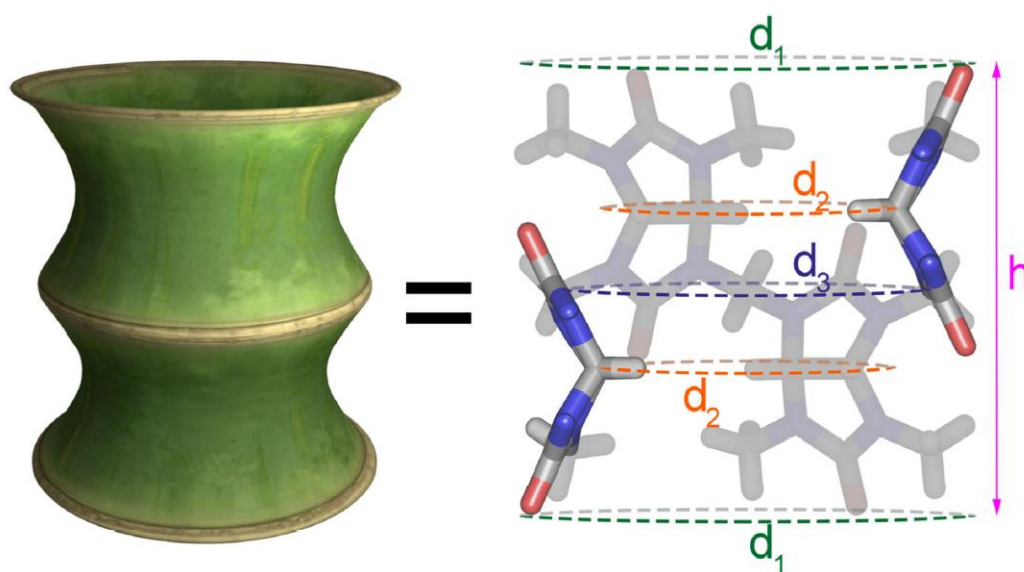


Рисунок 31 - представление бамбука[6]урил и кросссекция его рентгеновской структуры.

(d1) - внешний край атомов кислорода;
(d2) - внутренний портал углей углерода;
(d3) - диаметр внутренней полости,
представленный метиленовыми мостиками. (!)

Самые узкие части (d2) образованы двумя кругами протонов метинового фрагмента внутри макроцикла, самые широкие части макроцикла (d3), определяются рядом метиленовых мостиков на его экватор, который примерно такого же диаметра, что и два круга (d1) образованные атомами кислорода звеньев гликолурила на противоположных макроциклических порталах.

Эти особенности отличают бамбусурилы от кукурбит[п]урилов, хоть и те и другие используют одни и те же исходные мономеры, гликолурилы и формальдегид для их синтеза. Семейство бамбусурилов было расширено главным образом заменой на два атома азота гликолурильных строительных блоков, тип же заместителя оказывает сильное влияние на растворимость: (Me)BU[6] нерастворим в любом растворителе, когда как замена метильных групп бензильными группами приводит к миллимолярному бамбусурилу, растворимому в неполярных растворителях, таких как диметилсульфоксид и хлороформ. Водорастворимые же бамбусурилы были получены путем включения карбоксильных функциональных групп в их структуру.

1.4.2. Кукурбитурил

Кукурбитурилы – макроциклические молекулы, состоящие из гликолурильных мономеров, связанных метиленовыми мостиками ($-\text{CH}_2-$), частично закрытую полость формируют атомы кислорода, которые расположены вдоль краев как полосы и наклонены внутрь. Размеры кукурбитурилов находятся в пределе 10 Å. Полость кукурбит[6]урила имеет высоту около 9,1 Å, а внешний и внутренний диаметры 5,8 и 3,9 Å соответственно (рисунок 13):

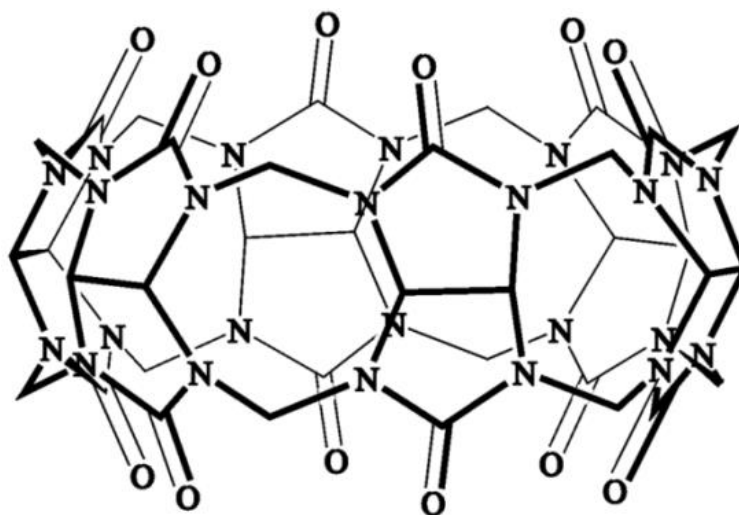


Рисунок 32 – Кукурбитурил.

Кукурбитурилы принято записывать как кукурбит[n]урил (общие сокращения СВ[n] или просто СВ n), где n – количество единиц гликолурила, входящего в состав макроцикла. Эти соединения способны связывать, через гидрофобные взаимодействия или, в случае катионных костей, катион-дипольные взаимодействия, для нейтральных и катионных соединений, чем и вызывают большой интерес химиков.

Синтезируют кукурбитурилы путем нуклеофильного присоединения мочевины и α -дикарбонильного соединения (например, гликосаль), с образованием промежуточного продукта – гликолурила. Затем гликолурил конденсируют с формальдегидом при температуре выше 110°C с получением гексамера. Из-за обилия водородных связей и благоприятной деформации гексамер является единственным продуктом реакции [57] (Рис. 33):

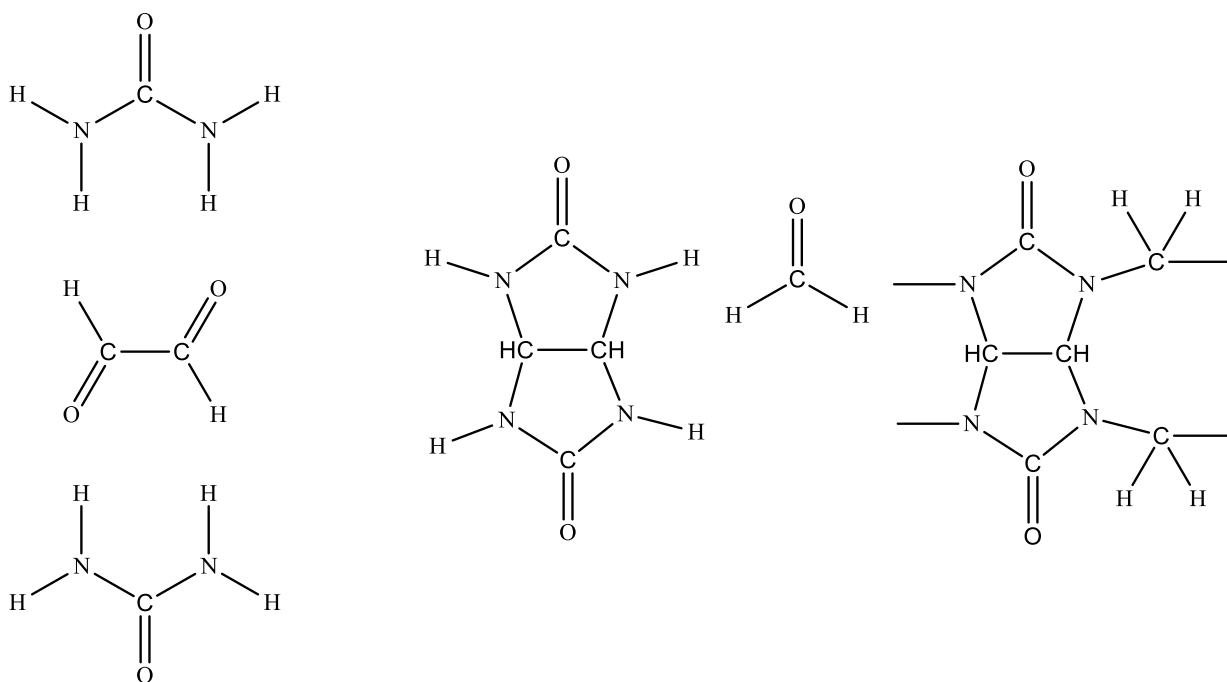


Рисунок 33 – Схема получения гексамера кукурбитурила.

Путем постепенного снижения температуры реакции до 75°C можно получить такие кукурбитурилы как СВ[5], СВ[7], СВ[8] и СВ[10], но СВ[6] все равно будет являться основным продуктом реакции - другие размеры кольца формируются с меньшим выходом и требуют выделения.

1.5. Химические и физические свойства оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ кислота)

1.5.1. Физические и химические свойства

Оксиэтилидендифосфоновая кислота (ОЭДФ, этидроновая кислота, 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновая кислота) – соединение с формулой $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{H}_2\text{PO}_3)_2$, используется в нефтедобыче и теплоэнергетике (как средство для предотвращения отложений солей в трубах), парфюмерии (стабилизатор), комплексонометрии (титрант), аналитической химии (маскирующий агент), сельском хозяйстве (удобрения в хелатной форме) и как комплексообразователь (образует устойчивые комплексы с ураном (VI), торием (IV), железом (III) и редкоземельными элементами).

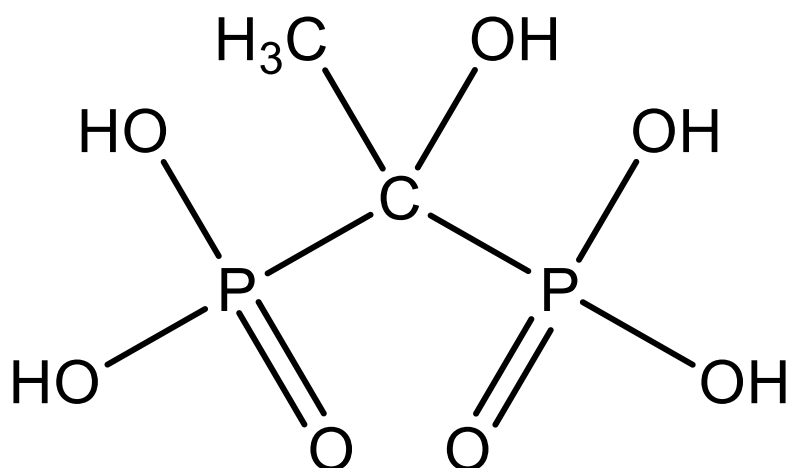


Рисунок 34 - Оксиэтилидендифосфовая кислота.

Молярная масса составляет 206,02 г/моль, растворима в воде (2300 г/л), спирте (этаноле – 700 г/л), диметилформамиде (125 г/л), диметилсульфоксиде (200 г/л), не растворяется в ацетоне и углеводородах. Кристаллы имеют белый цвет с температурой плавления 198-200°C.

1.5.2. Соли оксиэтилидендифосфоновой кислоты и мочевины

Благодаря уникальным комплексообразующим свойствам ОЭДФ кислоты было синтезировано множество новых фосфорорганических соединений и создано на их основе практически ценных веществ в качестве регуляторов, бактерицидных средств, ингибиторов коррозии, вспомогательных веществ в нефтедобычи и теплоэнергетике и др. Мочевина же, являясь слабым основанием склонна к комплексообразованию с органическими кислотами, причем их состав зависит от кислотности последних. Поскольку мочевина и ОЭДФ имеют множество полезных свойств, в том числе, обладают биологической активностью, были синтезированы соли состава 1:2 или 2:1 (Рис. 35 и 36):

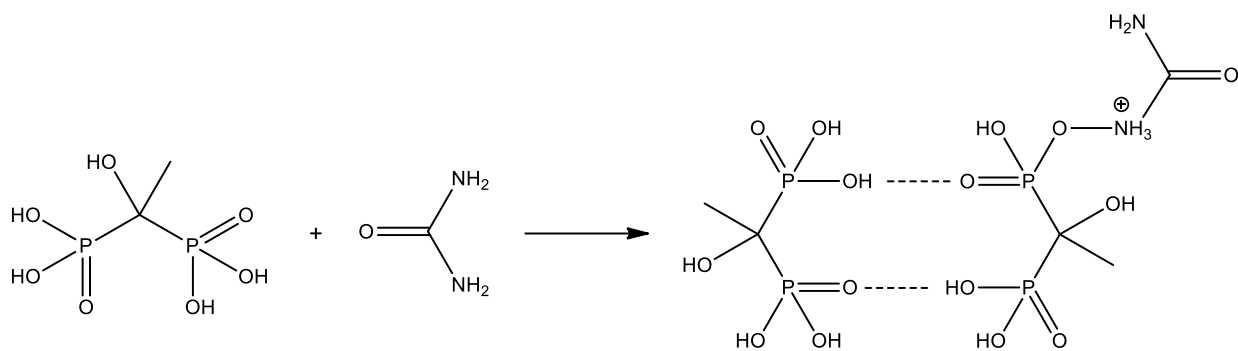


Рисунок 35 – Схема получения соли оксиэтилидендифосфоновой кислоты.

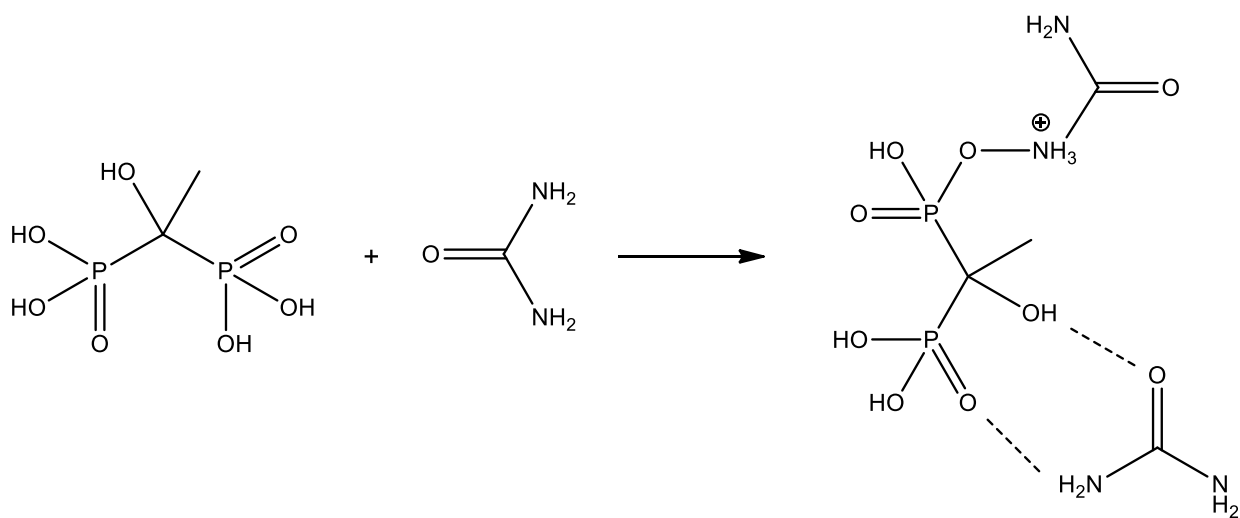


Рисунок 36 - Схема получения соли оксиэтилидендифосфоновой кислоты.

2. Практическая часть

2.1. Методы исследования и идентификации

2.1.1. ИК-спектроскопия

При исследовании замещенных гликолурилов информативными являются спектроскопические методы, такие как ИК-спектроскопия. В основе метода лежит способность веществ поглощать излучение определенных частот в диапазоне инфракрасного излучения. При пропускании инфракрасного излучения через вещество происходит возбуждение колебательных движений молекул или их фрагментов.

С помощью ИК-спектроскопии можно сделать вывод о структуре синтезированного вещества за счет анализа колебаний связей основных функциональных групп, провести идентификацию синтезированных соединений. Однако, при исследовании смеси веществ (комплексов) и модифицированных полимеров установление точной структуры соединения становится проблематичным в связи с наложением и смещением пиков поглощения веществ.

2.1.2. ЯМР-спектроскопия

Для идентификации синтезируемых гликолурилов и установления качественного и количественного состава комплексов бициклических бисмочевин (ББМ) с ОЭДФ весьма удобным является метод ЯМР-спектроскопии. Метод основан на явлении ядерного магнитного резонанса, возникающего при действии на вещество переменного магнитного поля высокой частоты. Возможно с высокой точностью определять структуру исследуемого вещества, наличие изомеров, отношение мольных количеств компонентов смеси веществ. Однако, для исследования образца методом ЯМР-спектроскопии необходимо, чтобы он был растворим, например, в DMSO-d₆.

2.1.3. Определение температуры плавления

Для идентификации синтезируемых гликольурилов был использован метод определения температуры плавления. Определение температуры плавления проводили на анализаторе температуры плавления М-560 со скоростью нагрева $0,1^{\circ}\text{C}/\text{с}$.

2.2. Реактивы и оборудование

Реактивы: глиоксаль, мочевины, метилглиоксаль, фенилмочевина, оксиэтилидендифосфоновая кислота, метанол, дистиллированная вода. Идентификацию полученных соединений проводили методами измерения температуры плавления, ИК-спектроскопии и ЯМР.

Оборудование: Buchi Melting Point М-560; ИК-Фурье-спектрометр Nicolet 6700; ЯМР Фурье-спектрометр Bruker Ascend™ 400.

2.3. Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов

Для получения незамещенных по атому азота гликолурилов проводили конденсацию мочевины и α -дикарбонильного соединения (глиоксаль и метилглиоксаль) в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты как катализатора.

В двугорлую колбу с мешалкой, термометром и обратным холодильником помещали 0,01 моль глиоксаля (1,5274 г. 38%-го раствора), 0,021 моль мочевины (1,2613 г.) и 0,0025 моль (0,5151 г.) оксиэтилидендифосфоновой кислоты. Затем приливали 20 мл. растворителя (вода) и нагревали смесь до температуры $80-85^{\circ}\text{C}$ до образования мутного осадка (10 минут после установления температуры). После охлаждения смеси осадок отфильтровали и промыли дистиллированной водой для удаления непрореагировавших веществ (мочевина и оксиэтилидендифосфоновой кислоты), а маточник упарили для выделения непрореагировавших исходных веществ и возможных изомерных продуктов. Полученные вещества были высушены и отданы на анализ.

Синтез с метилглиоксалем (вместо глиоксаля) проводили аналогично. Масса 35%-го раствора метилглиоксаля составила 2,0589 г. Полученное вещество было отфильтровано и промыто водой. Затем высушено и отправлено на анализ. Фильтрат выпарили до сухого остатка, высушили и так же отдали на анализ.

2.4. Синтез 1,4- и 1,6-дизамещенных гликолурилов

Для получения 1,4- и 1,6-дизамещенных по атому азота гликолурилов проводили реакцию конденсации фенилмочевины с α -дикарбонильным соединением (глиоксаль и метилглиоксаль) в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты как катализатора.

В двугорлую колбу, снабженную термометром, мешалкой и обратным холодильником, поочередно поместили 0,01 моль глиоксаля (1,5274 г., 38%-го раствора), 0,021 моль фенилмочевины (2,8602 г.) и 0,0025 моль (0,5151 г.) оксиэтилидендифосфоновой кислоты как катализатора. Затем в реакционную смесь прилили смесь воды и метанола (13 мл воды и 7 мл метанола), до полного растворения веществ и начали нагревание до 80-85°C. Необходимость добавления в реакционную смесь метанола объясняется тем, что фенилмочевина труднорастворима в воде, когда как в смеси с метанолом хорошо растворяется. Синтез проводили до помутнения раствора (18 минут с установления температуры). Полученное вещество отфильтровали и промыли водой. Фильтрат выпарили до сухого остатка. Полученные вещества были высушены и отправлены на анализ.

Аналогично проводили синтез с метилглиоксалем и фенилмочевиной. Масса метилглиоксаля, добавленного в смесь, составила 2,0589 г. (0,01 моль 35%-го раствора). Полученное вещество так же было отфильтровано и промыто водой. Фильтрат выпарили до сухого осадка. Все полученные вещества были отданы на анализ.

2.5. Синтез соли мочевины и оксиэтилидендифосфоновой кислоты

Соль мочевины и оксиэтилидендифосфоновой кислоты получали путем нагревания оксиэтилидендифосфоновой кислоты и мочевины в водном растворе в соотношении 1:3.

В термостойкий химический стакан добавили 2,6 г. оксиэтилидендифосфоновой кислоты, 1,8021 г. Мочевины и 25 мл дистиллированной воды. Полученную смесь перемешивали до полного растворения веществ. Затем смесь довели до кипения и кипятили в течении часа до полного испарения воды. Полученное вещество высушили.

2.6. Изучение взаимодействия соли оксиэтилидендифосфоновой кислоты и глиоксаля в реакциях циклизации бициклических бисмочевин

Для изучения взаимодействия соли оксиэтилидендифосфоновой кислоты и глиоксаля в реакциях циклизации бициклических бисмочевин использовали синтезированную ранее соль оксиэтилидендифосфоновой кислоты и мочевины.

В двугорлую колба с мешалкой, термометром и холодильником поместили 0,0086 моль соли мочевины и. эквимолярное количество глиоксаля (1,3158 г 38%-го раствора). Затем прилили 20 мл воды и нагревали до 80-85°C. Синтез вели до появления мутного осадка. Полученное вещество отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили. Фильтрат упарили до сухого осадка. Полученные вещества были отданы на анализ.

2.7. Изучение взаимодействия оксиэтилидендифосфоновой кислоты и гликолурила

Изучение взаимодействия оксиэтилидендифосфоновой кислоты и гликолурила проводили путем нагревания гликолурила и оксиэтилидендифосфоновой кислоты в разных соотношениях (1:1, 1:2 и 1:3). Для этого в три химических термостойких стакана поместили по 0,001 моль

гликолурила (0,142 г.). Затем в каждый стакан поместили соответствующее количество оксиэтилидендифосфоновой кислоты: в первый стакан 0,206 г. (для изучения в эквимольном соотношении); во второй 0,412 г. (для изучения в соотношении гликолурила к оксиэтилидендифосфоновой кислоте 1:2); и в третий стакан 0,618 г. (для изучения в соотношении гликолурила к оксиэтилидендифосфоновой кислоте 1:3). Полученную смесь нагревали до полного растворения гликолурила: в случае с соотношением 1:1 гликолурил растворился полностью за 20 минут, а 1:2 и 1:3 за 5 минут.

При охлаждении в первом стакане (гликолурила к оксиэтилидендифосфоновой кислоте 1:1) гликолурил снова выпал в осадок, когда как двух других случаях (соотношения 1:2 и 1:3 соответственно) при охлаждении начали образовываться кристаллы, которые затем отфильтровали и высушили, а фильтрат выпарили. Все полученные вещества были отданы на анализ.

2.8. Изучение взаимодействия оксиэтилидендифосфоновой кислоты и диацетилгликолурила

Для изучения взаимодействия оксиэтилидендифосфоновой кислоты и диацетилгликолурила провели аналогичные с предыдущем пунктом опыты. Для этого в три химических стакана внесли 0,001 моль диацетилгликолурил (0,226 г.) и оксиэтилидендифосфоновую кислоту в эквимольном соотношении в первый стакан, в соотношении 1:2 во второй и 1:3 в третий соответственно. Затем прилили 10 мл воды и начали нагревание до температуры 85-90°C. Во всех трех случаях растворение произошло спустя 6 минут от становления температуры. Полученные растворы охладили и оставили отстаиваться на сутки. По истечению суток на стенках и дне стакана образовалось белое вещество, которое было отфильтровано и высушено, а фильтрат выпарили и высушили. Полученные вещества были отданы на анализ.

Обсуждение результатов

В настоящей работе осуществлены синтезы некоторых бициклических бисмочевин реакцией конденсации 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной, а так же получены водорастворимые комплексы с оксидендифосфоновой кислотой на основе гликолурила и диацетилгликолурила. Все полученные соединения были идентифицированы с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В ходе синтеза незамещенных по атомам азота гликолурилов из мочевины и 1,2-дикарбонильного соединения (в первом случае с глиоксалем, выход составил 73%, во втором – с метилглиоксалем, выход составил 51%) были получены гликолурил и 3а-метилгликолурил (схема синтеза представлена на рис. 37).

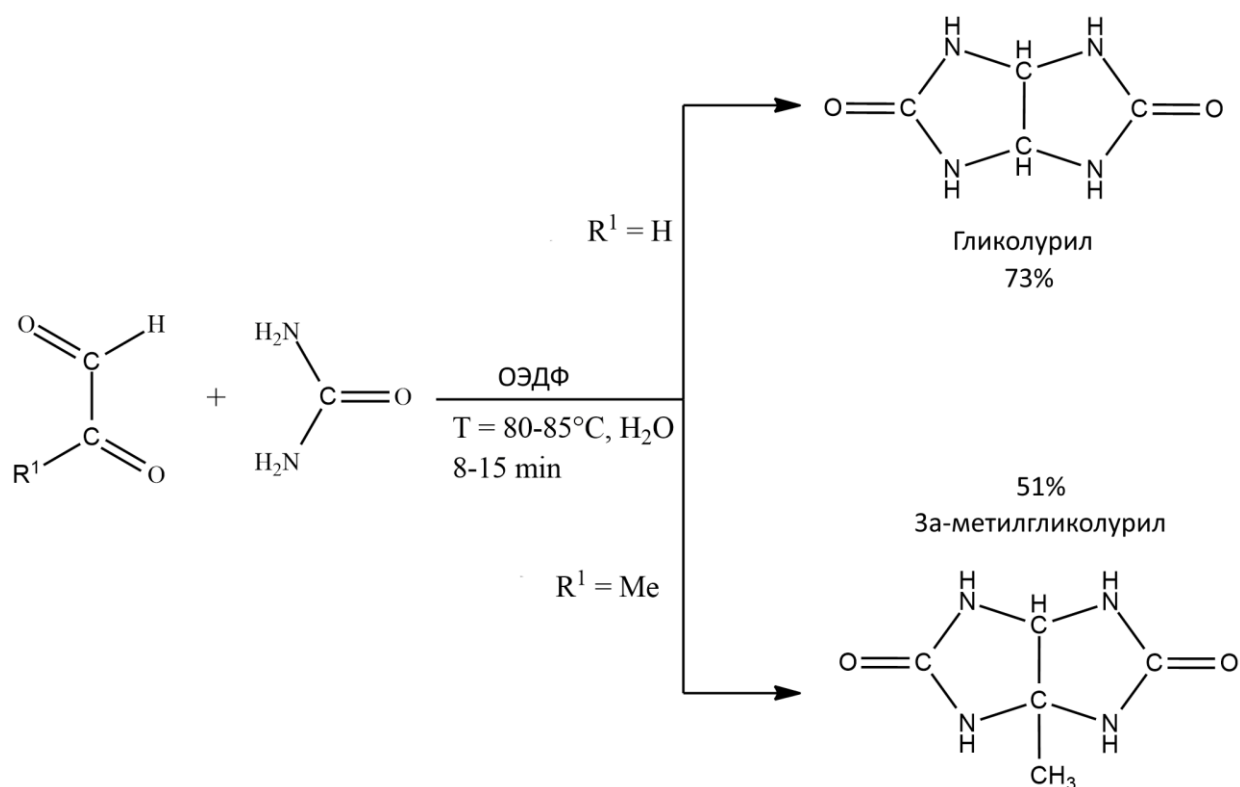


Рисунок 37 – Схема синтеза гликолурила и метилгликолурила.

Анализ проводили с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. По результатам ИК-спектроскопии (приложение А и Б) мы можем наблюдать

полосы поглощения N-H, C-H и C=O (3070, 2936 и 1682 см^{-1} для гликолурила и 3045, 2920, 1658 см^{-1} для 3а-метилгликолурила соответственно). В протонном спектре ЯМР наблюдались химические сдвиги соответствующие C-H и N-H (5.24 и 7.17 ppm для гликолурила, приложение 3, и 5.06, 7.21 для 3а-метилгликолурила, приложение 4, соответственно) и CH_3 (2.05 ppm) для 3а-метилгликолурила. В спектре ^{13}C наблюдались химические сдвиги соответствующие C=O и C-H (161.74 и 65.05 ppm для гликолурила, приложение 5, и 164.7 и 66.7 ppm для 3а-метилгликолурила, приложение 6). Так же в углеродном спектре 3а-метилгликолурила наблюдалось появление химического сдвига соответствующего CH_3 группе (27.5 ppm). Полученные результаты подтверждают, что ОЭДФ способна оказывать каталитический эффект в реакциях бициклизации мочевины с глиоксалем и метилглиоксалем, с образованием соответствующих гликолурилов.

В ходе синтеза 1,4- и 1,6-дифенилгликолурилов из фенилмочевины с глиоксалем и метилглиоксалем были получены смеси продуктов. В случае с глиоксалем выход составил 45%, а с метилглиоксалем – 30% (схема синтеза представлена на рис. 38).

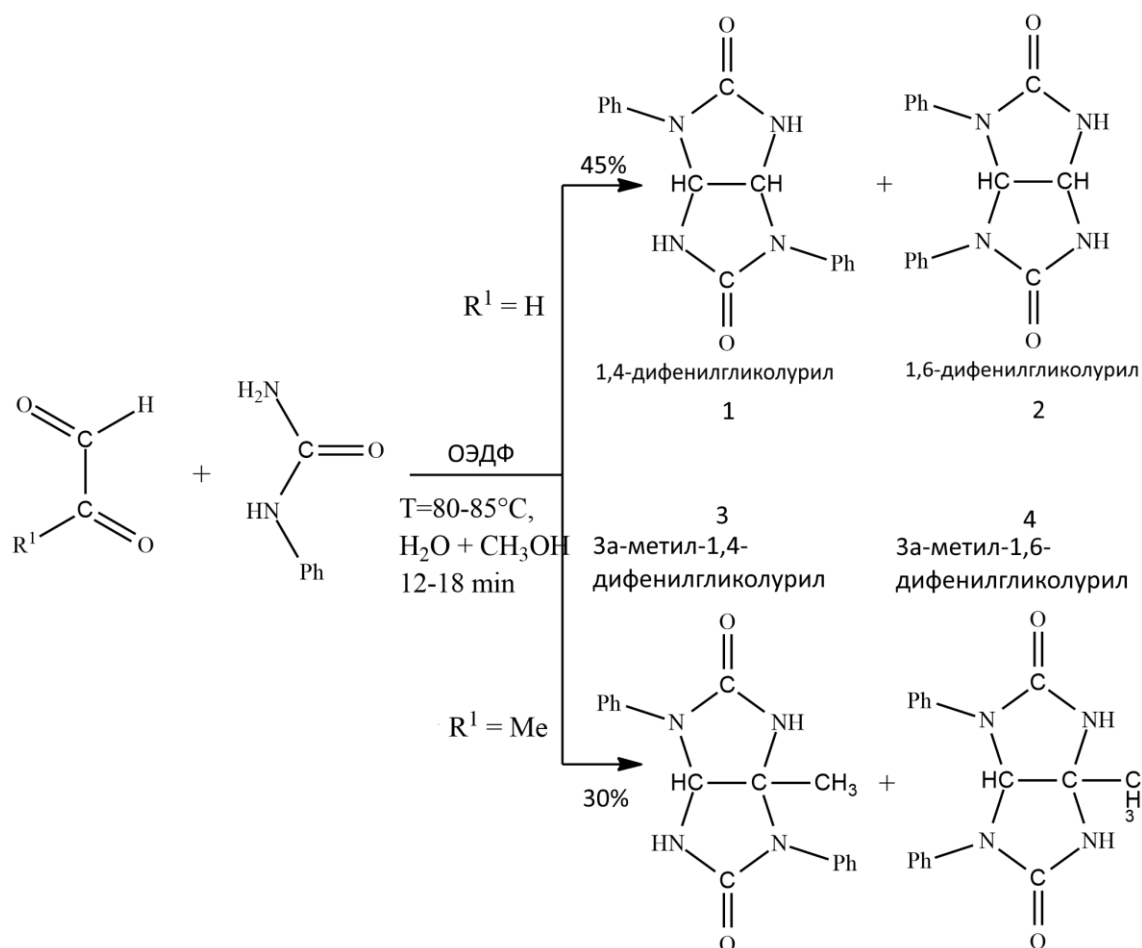


Рисунок 38 – Схема синтеза 1,4- и 1,6-дифенилгликолурилов

В ИК-спектре наблюдали полосы поглощения соответствующие N-H, C-H и C=O группам (3159 , 3056 и 1660 см^{-1} для незамещенных по атомам углерода гликолурилов, приложение 7, и 3085 , 2950 и 1641 см^{-1} для замещенных по атомам углерода гликолурилов, приложение 8). В ^1H спектре полученных веществ наблюдаются химические сдвиги соответствующие N-H, C-H и C-H ароматического кольца (9.00 , $6.70-5.64$ мультиплет, $7.61 - 7.25$ мультиплет, ppm для незамещенных по атомам углерода гликолурилов, приложение 9, 8.64 и 8.52 , 4.44 и 5.84 , $7.40 - 7.21$ мультиплет, ppm, приложение 10, соответственно для 3а-замещенных по атому углерода гликолурилов). В углеродном спектре мы можем наблюдать химические сдвиги C=O, C-H и C-H ароматического кольца (154.79 , 79.32 и 59.34 , 129.27 и 129.07 , ppm, для незамещенных по атомам углерода гликолурилов, приложение 11, 156.48 и 155.78 , 56.82 и 52.53 , $140.95 - 128.18$ мультиплет,

ppm, приложение 12, для замещенных по атомам углерода гликолурилов соответственно). Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что ОЭДФ способна оказывать каталитический эффект в реакциях циклизации фенилмочевины и 1,2-дикарбонильных соединений (глиоксаль и метилглиоксаль).

Синтезированные комплексы на основе гликолурила и ОЭДФ так же были проанализированы с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. Во всех трех случаях (соотношение гликолурила к ОЭДФ 1:1, 1:2 и 1:3) комплекс был идентичного состава, а кристаллизовавшееся вещество было идентифицировано как гликолурил с помощью ИК- и ЯМР – спектроскопии (Рис. 39).

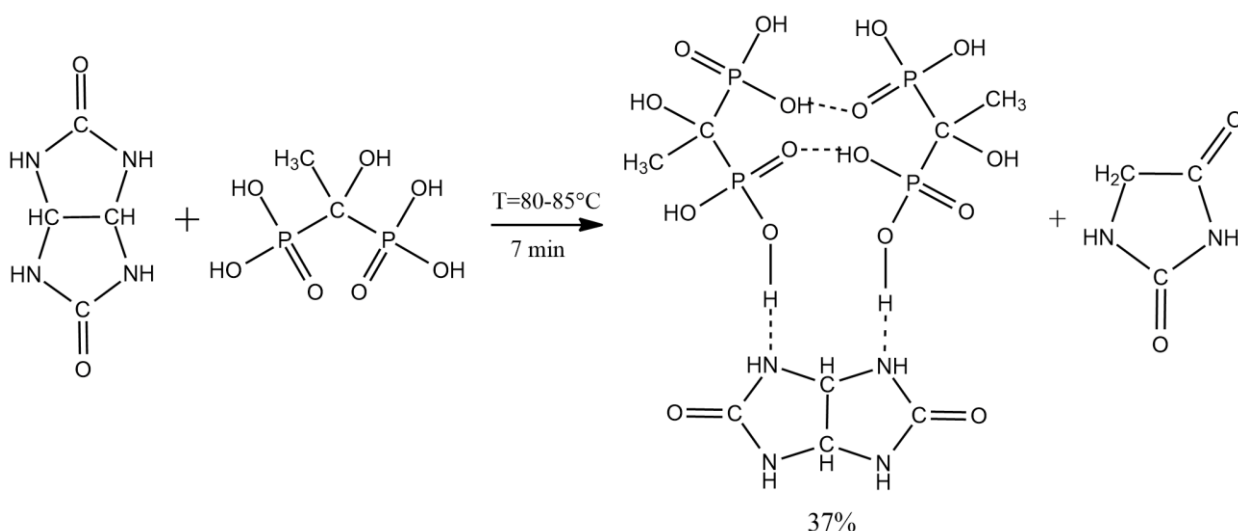


Рисунок 39 – Схема синтеза комплекса ОЭДФ и ГУ.

В ИК – спектре (приложение 13) наблюдались частоты поглощения N-H, C-H и C=O (3075, 2839 и 1674 cm^{-1} соответственно). В протонном спектре ЯМР (приложение 14) наблюдались химические сдвиги C-H и N-H (5.24 и 7.18 ppm соответственно). В ^{13}C спектре ЯМР (приложение 15) наблюдались химические сдвиги C-H и N-H (65.04 и 161.73 ppm). В спектре ИК (приложение 16) полученного комплекса из водной фазы наблюдались частоты как и гликолурильных компонентов, таких как N-H, C-H и C=O (3095, 2840 и 1664 cm^{-1} соответственно), и ОЭДФ, а именно O-H и P=O (3202 и 1115 cm^{-1} соответственно). В ^1H спектре полученного комплекса

(приложение 17) видны химические сдвиги ОЭДФ (1.40 – 1.48 триплет, ppm) и C-H, N-H гликолурила (5.25 и 7.18 ppm). В углеродном спектре ЯМР (приложение 18) так же наблюдались химические сдвиги относящиеся к CH₃ ОЭДФ (20.40 ppm) и C-H и C=O гликолурила (71.38 и 65.08, 161.81 ppm, соответственно). В спектре ЯМР ³¹P (приложение 19) наблюдается химический сдвиг характерный для ОЭДФ (19.59 ppm). Помимо полученного комплекса в смеси присутствует продукт гидролиза гликолурила – гидантоин (Рис. 40), о чем свидетельствуют химические сдвиги N-H (7.71 ppm) в протонном спектре и C=O (174.44 ppm) в углеродном.

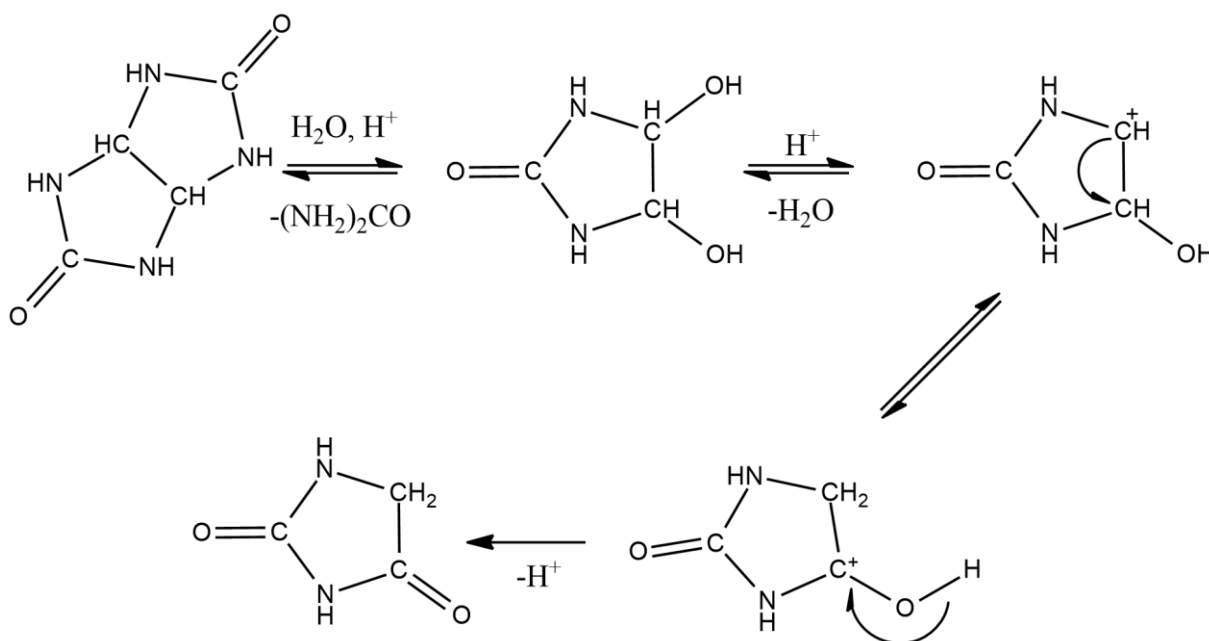


Рисунок 40 – Схема образования гидантоина из гликолурила.

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что ОЭДФ способно образовывать водорастворимые комплексы одинакового состава с гликолурилом, о чем свидетельствуют результаты ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Синтезированные комплексы на основе диацетилгликолурила и ОЭДФ были проанализированы с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. Во всех трех случаях, аналогично опытам с гликолурилом, полученные комплексы были идентичны по составу (Рис. 41).

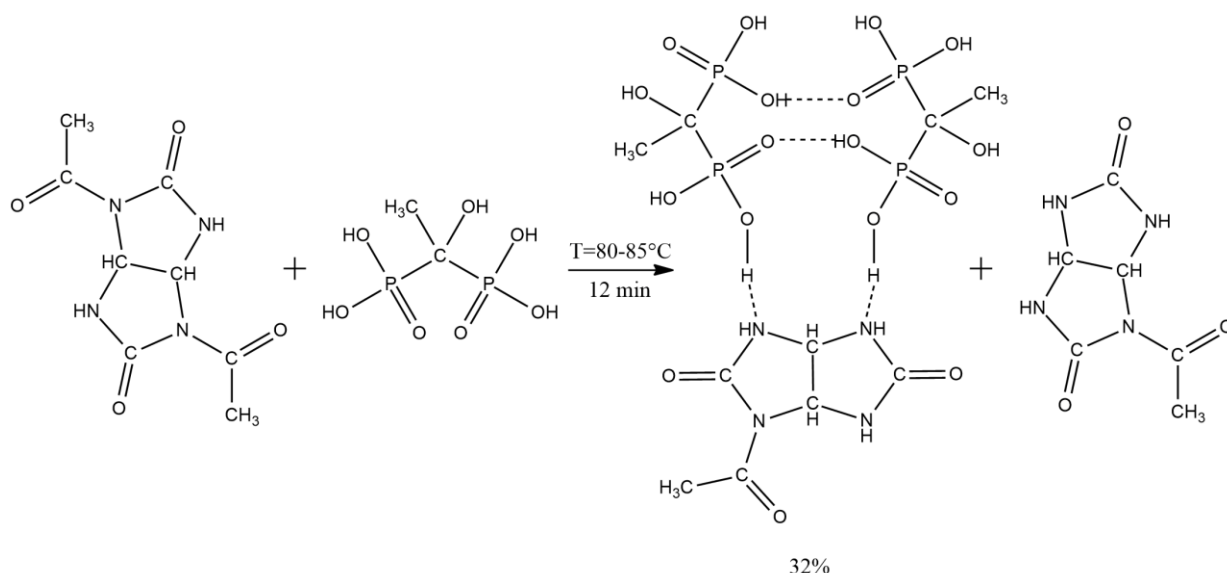


Рисунок 41 – Схема синтеза комплекса ОЭДФ и моноацетилгликолурила.

Кристаллизовавшееся вещество – моноацетилгликолурил, о чем свидетельствуют результаты ИК- и ЯМР-спектроскопии. В спектре ИК (приложение 20) наблюдались полосы поглощения соответствующие N-H, C-H и ацетильной группе (2930 , 2845 и 1719 см^{-1} соответственно), в протонном спектре (приложение 21) наблюдались химические сдвиги соответствующие C-H (5.24 ppm) и C-H вблизи ацетильной группы (5.69 ppm), ацетитильной группе (2.34 ppm), N-H вдали (7.57 ppm) и вблизи (8.55 ppm) от ацетильной группы, а в углеродном спектре (приложение 22) можно наблюдать химические сдвиги ацетильной группы (170 ppm), C=O и C-H гликолурильного компонента (161 и 66 ppm) вдали и (154.73 и 61.01) ацетильной группы. Выделенный из водной фазы комплекс так же был проанализирован с помощью этих методов. В ИК спектре (приложение 23) можем наблюдать полосы поглощения O-H и P=O ОЭДФ (3228 и 1162 см^{-1}), N-H и C-H гликолурила (3095 и 2998 см^{-1}). В ^1H спектре (приложение 24) протоны ОЭДФ (1.49 , 1.45 и 1.41 триплет, ppm), N-H и C-H (8.91 и 8.54 , 5.70 и 5.24 , ppm соответственно) гликолурильного компонента и CH_3 ацетильной группы (2.34 ppm). В ^{13}C спектре (приложение 25) имеются химические сдвиги ОЭДФ (20.36 ppm), CH_3 и C=O ацетильной группы (23.73 и 170.21 ppm соответственно), C=O и C-H гликолурильного компонента (154.88 и

161.16, 66.32 и 61.01 ppm соответственно). В спектре ^{31}P (приложение 26) можно наблюдать химический сдвиг ОЭДФ (19.77 ppm). Исходя из всего выше сказанного, можно сделать вывод, что образуется водорастворимый комплекс ОЭДФ и моноацетилгликолурилом (который получается в ходе гидролиза в кислой среде).

Выводы

По результатам работы, сходя из всего вышесказанного, можно сделать следующие выводы:

- ▶ Установлен каталитический эффект ОЭДФ кислоты в реакциях бициклизации мочевины с 1,2-дикарбонильными соединениями;
- ▶ Найдено, что ОЭДФ способно образовывать водорастворимые комплексы с ГУ и ДАГУ;
- ▶ Полученные соединения были идентифицированы с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии;

Список использованной литературы

1. K.Cui, G.Xu, Z.Xu, P.Wang, M.Xue, Z.Meng, J.Li, B.Wang, Z.Ge, G.Qin. *Propellants Explos. Pyrotech.*, 39, 662 (2014)
2. M.N.Zharkov, I.V.Kuchurov, I.V.Fomenkov, S.G.Zlotin, V.A.Tartakovsky. *Mendeleev Commun.*, 25, 15 (2015)
3. 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.*, 89, 132 (2016) [*Журн. прикл. химии*, 89, 103 (2016)]
4. K.Tiefenbacher, 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.
5. A.S.Berlyand, O.V.Lebedev, A.A.Prokopov. *Pharm. Chem. J.*, 47, 176 (2013) [*Хим.-фарм.журн.*, 47 (3), 52 (2013)]
6. G.A.Gazieva, Yu.B.Vikharev, L.V.Anikina, T.B.Karpova, A.N.Kravchenko, E.A.Permyakov, I.V.Svitanko. *Mendeleev Commun.*, 23, 202 (2013)
7. G.A.Gazieva, L.V.Anikina, S.A.Pukhov, T.B.Karpova, Yu.V.Nelyubina, A.N.Kravchenko. *Mol. Divers.*, 20, 837 (2016)
8. G.A.Gazieva, L.V.Anikina, T.V.Nechaeva, S.A.Pukhov, T.B.Karpova, S.V.Popkov, Yu.V.Nelyubina, N.G.Kolotyrkina, A.N.Kravchenko. *Eur. J. Med. Chem.*, 140, 141 (2017)
9. Patent US 5981551 (1999)
10. L.K.Sal'keeva, G.-V.RoÈschenthaler, A.A.Bakibaev, P.VoiticÆek, A.K.Shibaeva, E.K.Taishibekova, A.A.Zhortarova, L.M.Sugralina. *Russ. J. Gen. Chem.*, 85, 88 (2015) [*Журн. общ. химии*, 85, 95 (2015)]
11. R.Wang, Y.Guo, R.Sa, J.M.Shreeve. *Chem. Æ Eur. J.*, 16, 8522 (2010)
12. B.Hu, X.Jin, H.Jia, Z.Liu, C.Lv. *Aust. J. Chem.*, 67, 1037 (2014)

13. Petersen. H. Beziehungen zwischen chemischer konstitution und α -alkylierung NH-gruppenhaltiger verbindungen, Textilveredlung (1968) Vol. 3 pp. 51-62.
14. Grillon E., Gallo R., Pierrot M., Boileau J. and Wimmer E. Isolation and X-ray structure of the intermediate dihydroxyimidazolidine(DHI) in the synthesis of glycoluril from glyoxal and urea, Tetrahedron Lett. (1988) Vol. 29 pp. 1015–1016.
15. Butler A. R., Leitch E. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 4. Reactions of urea, 1-methylurea and 1,3-dimethylurea with benzil in acid solution, J. Chem. Soc. Perkin Trans (1980) pp.103–105.
16. Dunnivant W. R., James F. L. Molecular Rearrangements. I. The Base-catalyzed condensation of benzil with urea, J. Am. Chem. Soc (1956) Vol. 78 pp. 2740–2743.
17. Pauly H., Sauter H. Action of glyoxal on urea; new methods of formation of hydantoin, Ber. (1930) Vol. 63 pp. 2063-2069.
18. Кравченко А. Н. Бициклические бисмочевины, их предшественники и аналоги: синтез, стереохимические особенности и свойства/ А. Н. Кравченко Канд. Диссертация. Москва, 2007. - С. 50.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Tayebbee, R. A New and Efficient Method for the Preparation of 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (Glycolurils) / R. Tayebbee, R. S. Esmaeil, M. Behrooz // *Lett. Org. Chem.* – 2012. – V. 9. – P. 183-191.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Pryor, K. E. Multifunctionalized glycolurils / K. E. Pryor, J. Rebek // *Org. Lett.* – 1999. – V. 1. – P. 39-42.

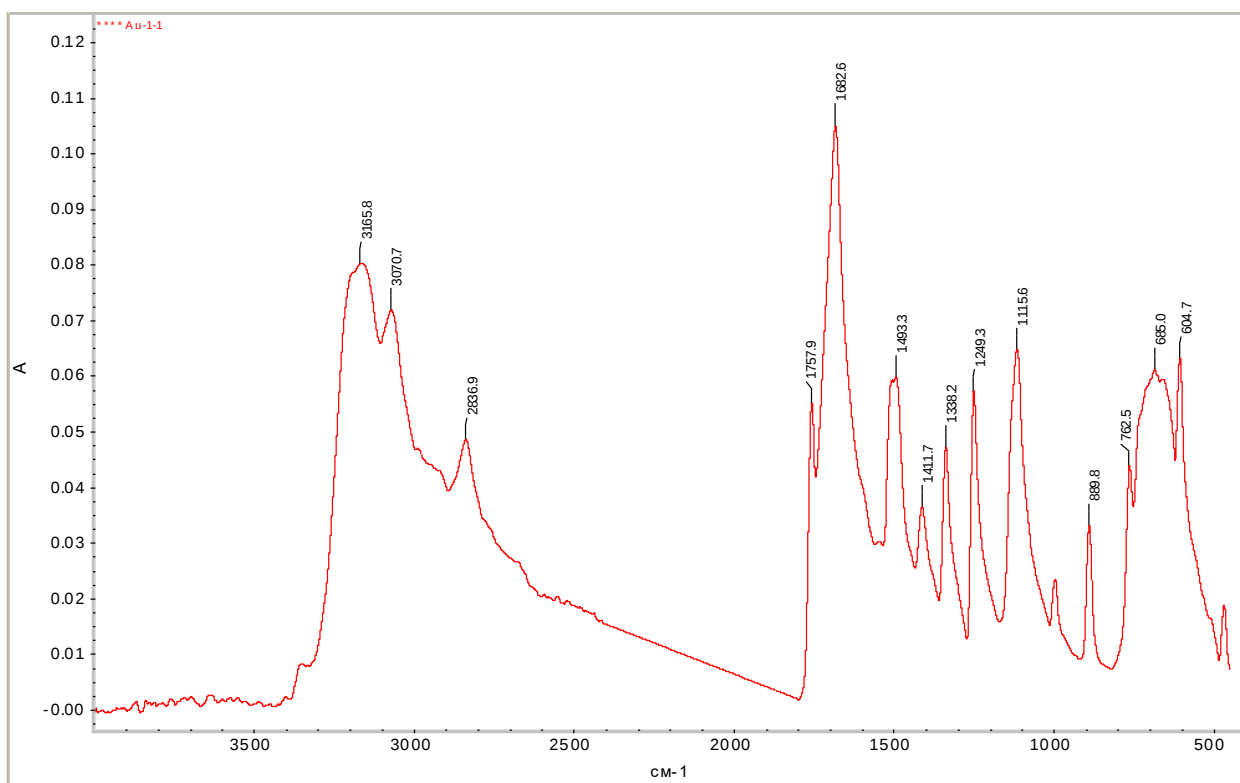
40. Kostyanovsky, R. G. Chiral glycouril, 2,6-diethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione: spontaneous resolution, reactivity and absolute configuration / R. G. Kostyanovsky, K. A. Lyssenko, G. K. Kadorkina, O. V. Lebedev, A. N. Kravchenko, I. I. Chervin, V. R. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 1998. – V. 8. – P. 231-233.
41. 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.
42. 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.
43. L.V.Saloutina, A.Ya.Zapevalov, P.A.Slepukhin, M.I.Kodess, V.I.Saloutin, O.N.Chupakhin. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 50, 958 (2014) [Химия гетероцикл. соединений, 1040 (2014)]
44. Correia, H. D. Easy Synthesis of trans-4,5-dihydroxy-2-imidazolidinone and 2,4-dimethylglycouril / H. D. Correia, R. S. Cicolani, R. F. Moral, G. J. F. Demets // *Synthesis.* – 2016. – V. 48. – P. 210-212.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Ivanov, E. V. Temperature-dependent thermochemical properties of the Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycouril) 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.
49. 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.
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. Саратников // *Хим. фарм. журн.* – 1993. - Т. 27, - № 6. - С. 29-33.
51. 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.
52. Хургин, Ю. И. Межмолекулярные взаимодействия в водных растворах мебикара / 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.
53. 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.
54. Суворова Л.И., Ереско 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.
55. Газиева, Г. А. Синтез и строение 5(3Н)-оксотетрагидро-1Н-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.

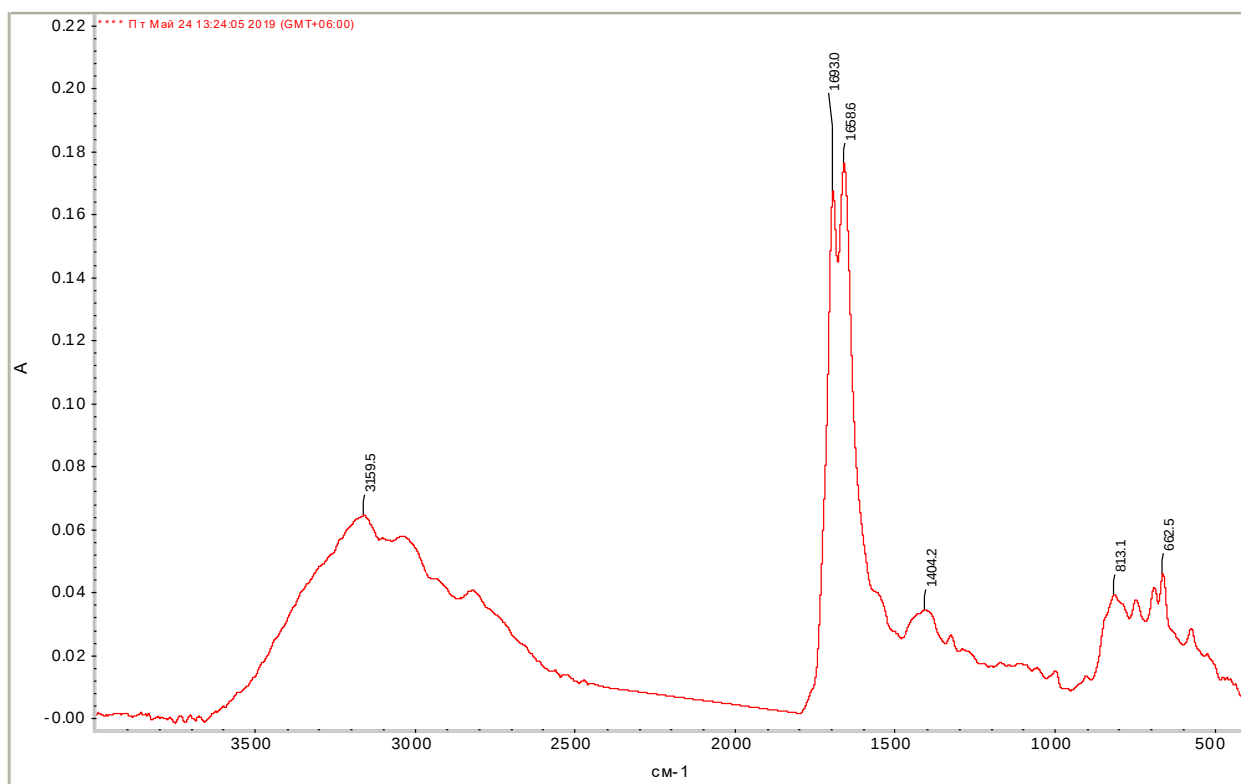
56. Газиева, Г. А. Синтез сульфоаналогов 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионов / Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев // Хим. фарм. Журнал. – 2001. – Т. 2. - № 35. – С. 14-15.
57. Lee, J. W. Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry / J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim // Chem. Res. – 2003. – V. 36. – P. 621-630.

Приложение 1

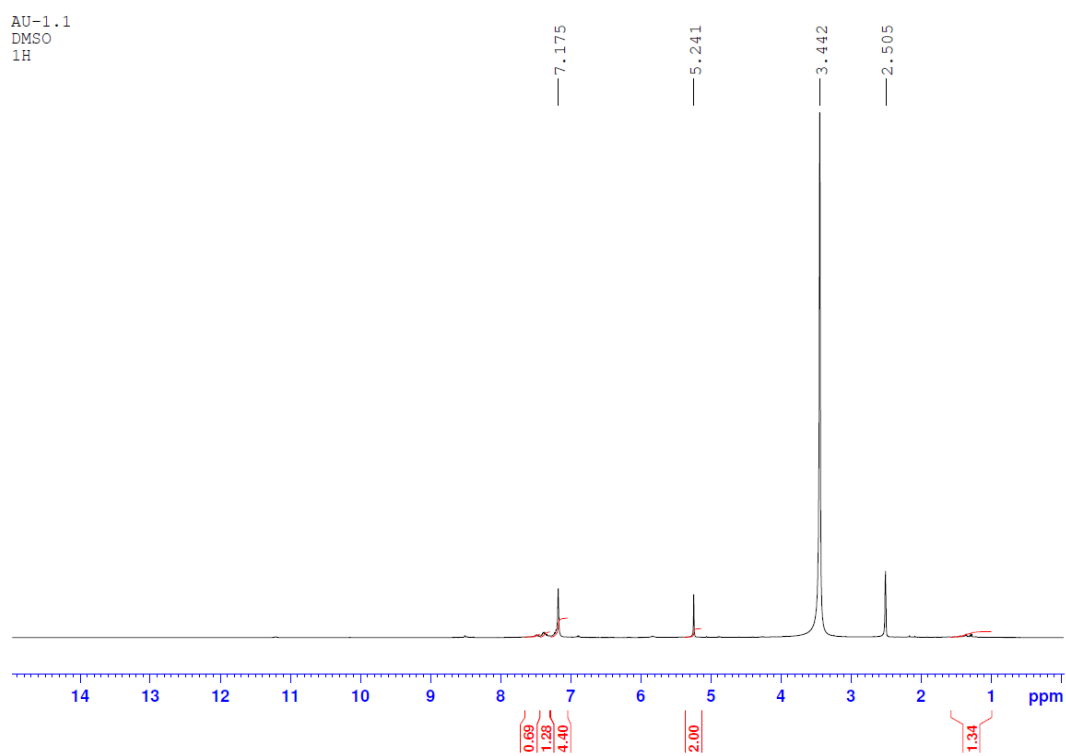


Приложение

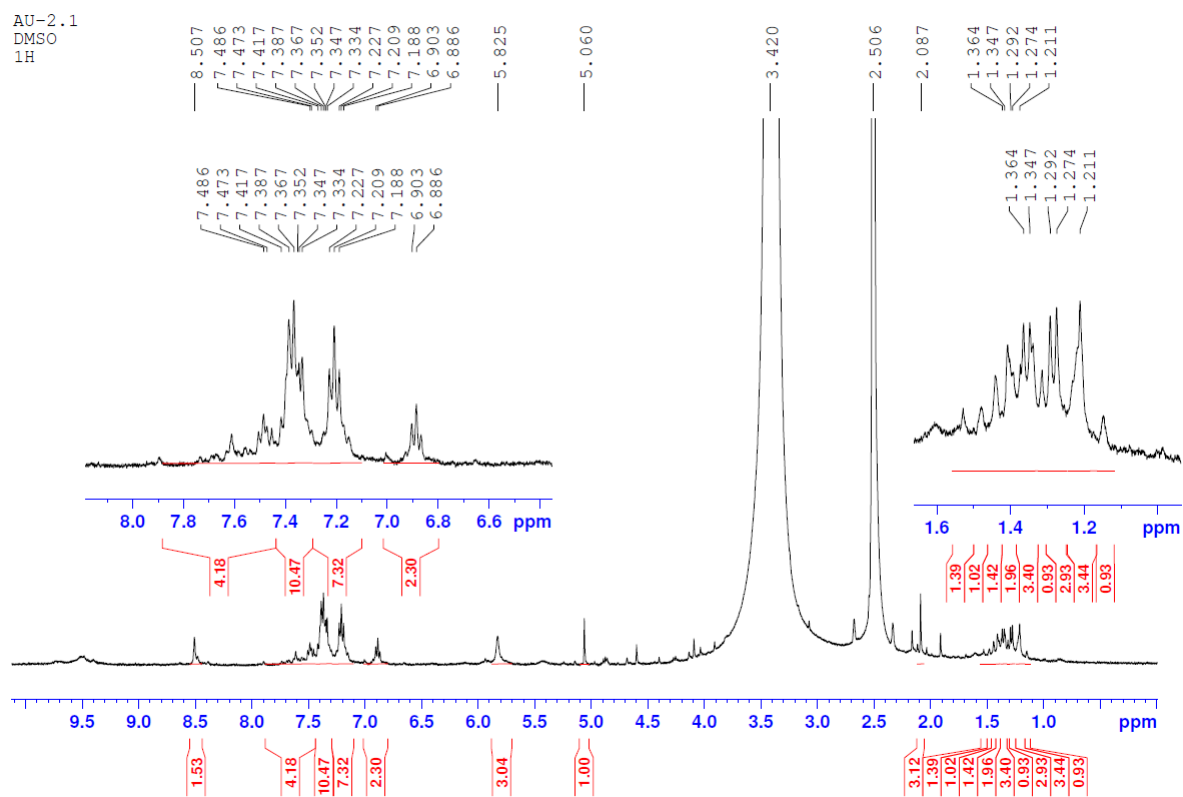
2



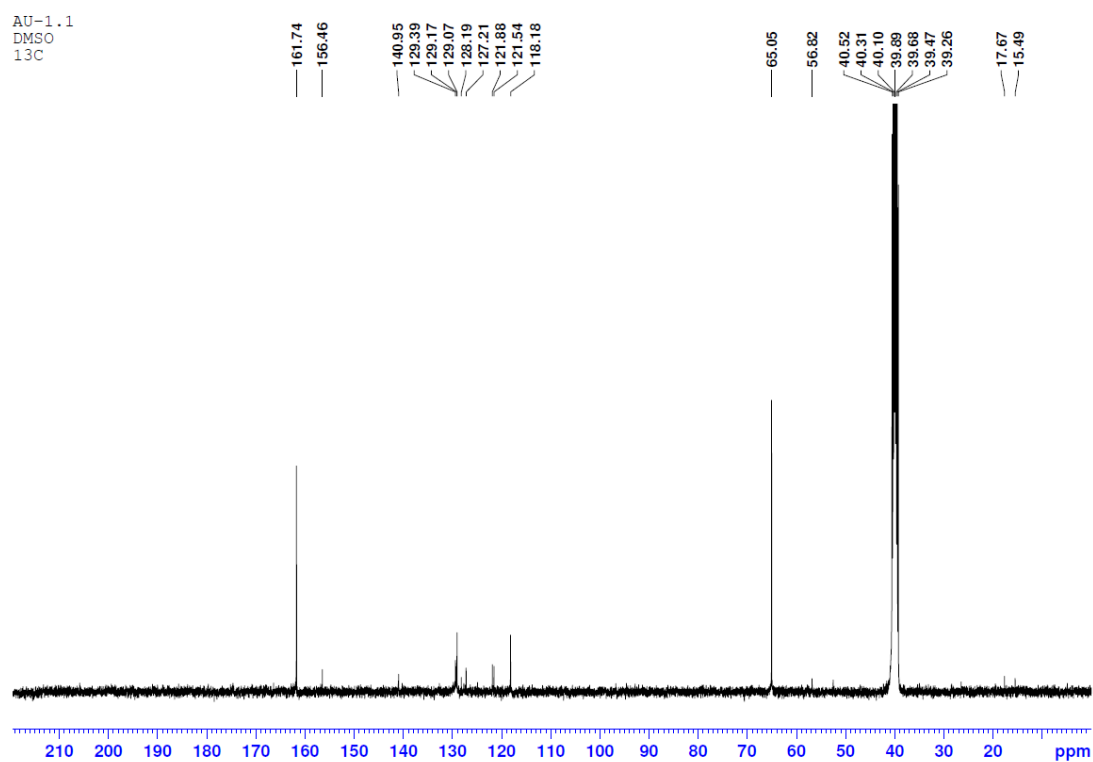
Приложение 3



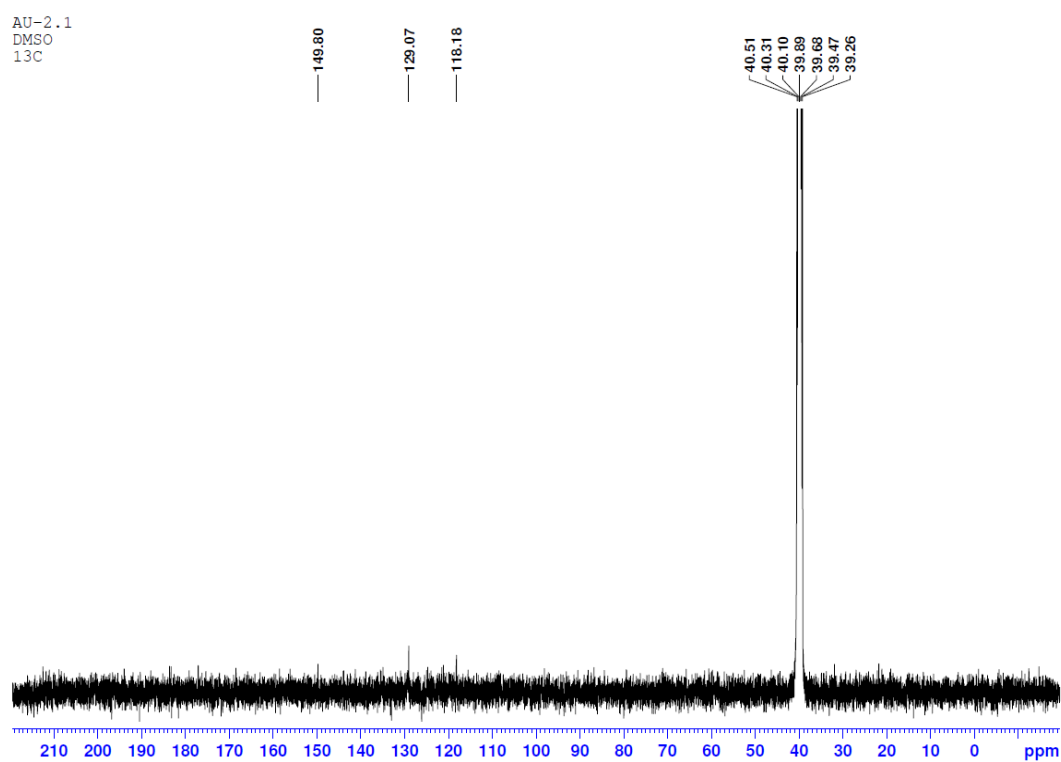
Приложение 4



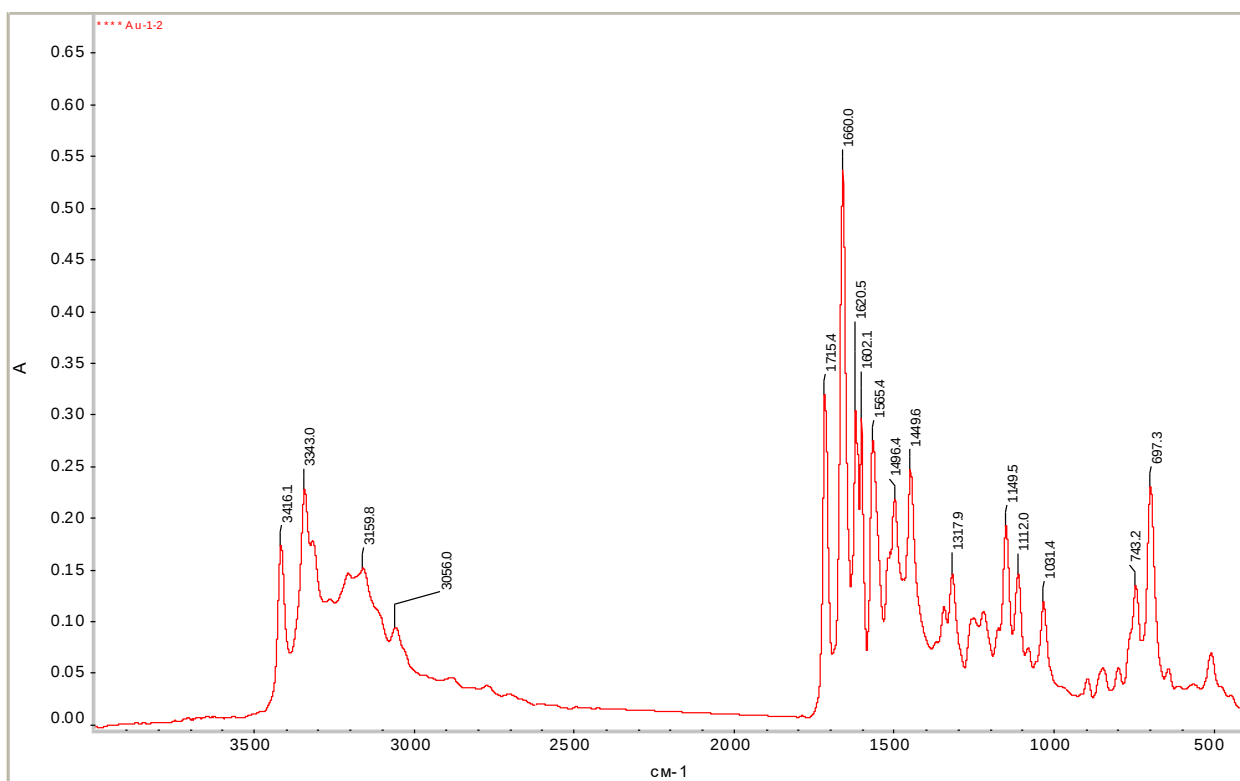
Приложение 5



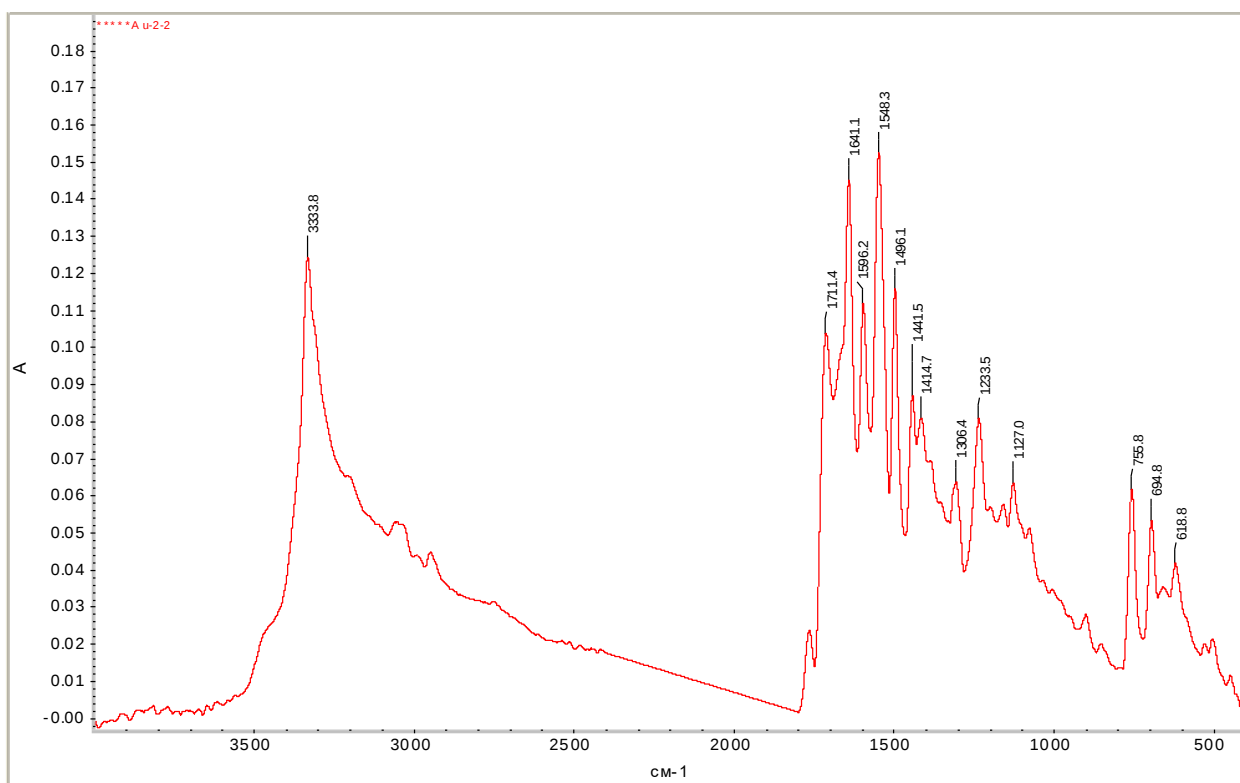
Приложение 6



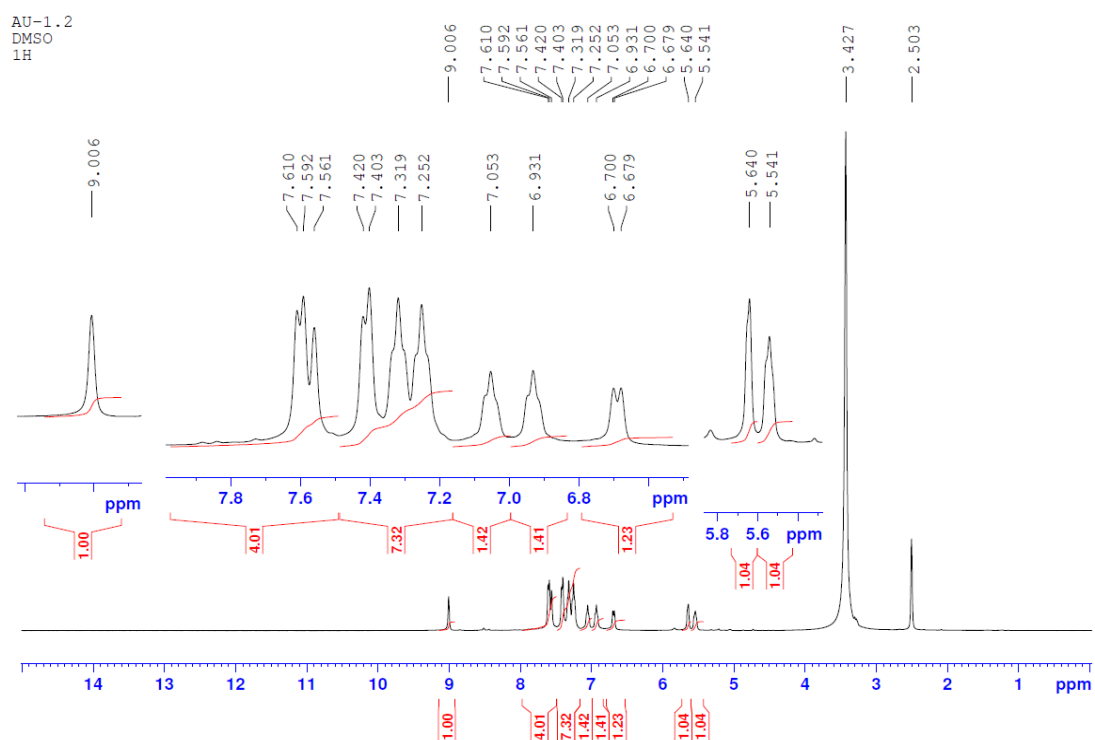
Приложение 7



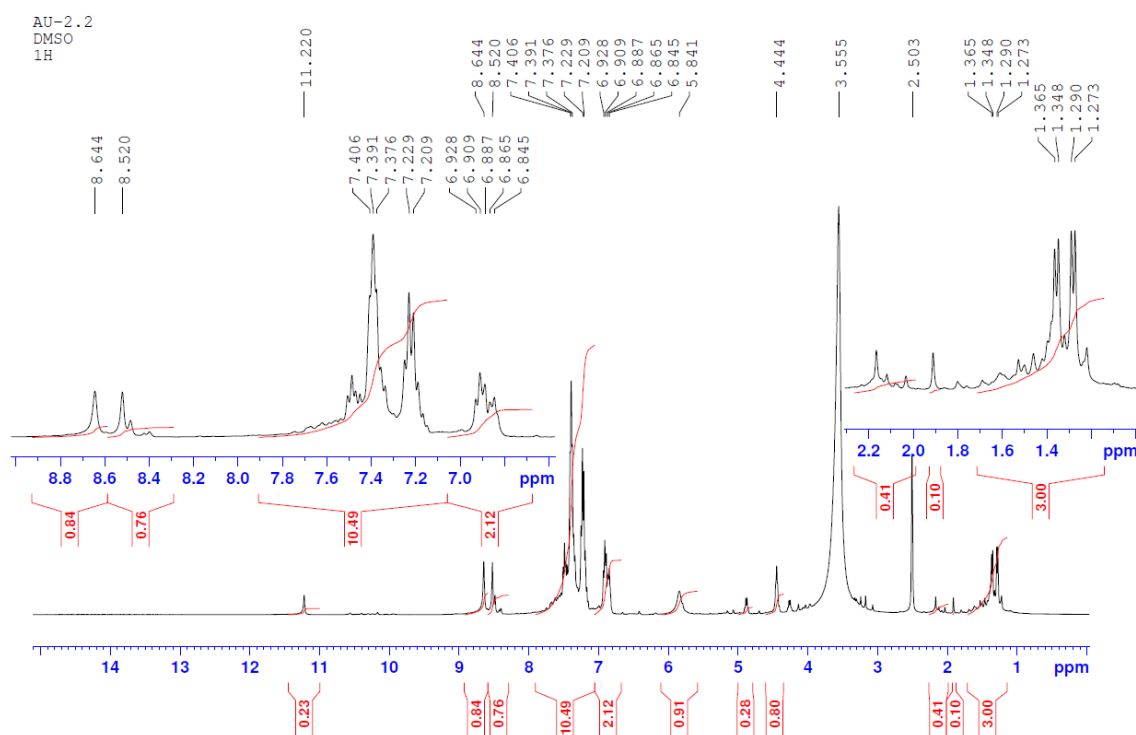
Приложение 8



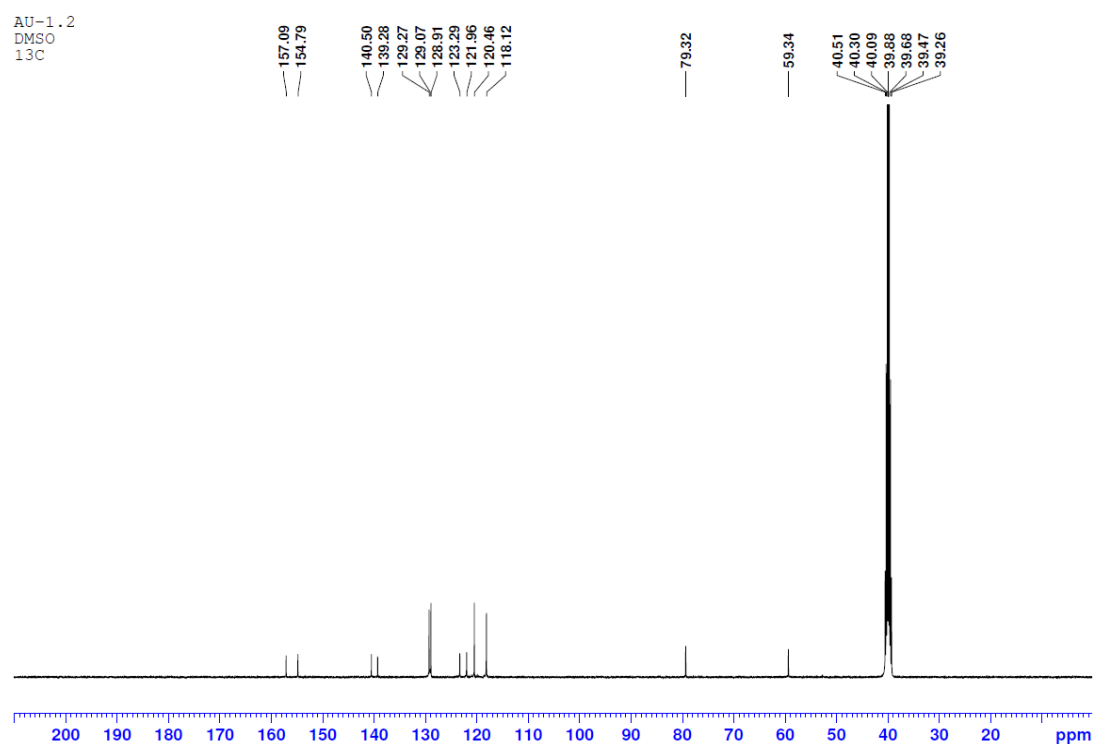
Приложение 9



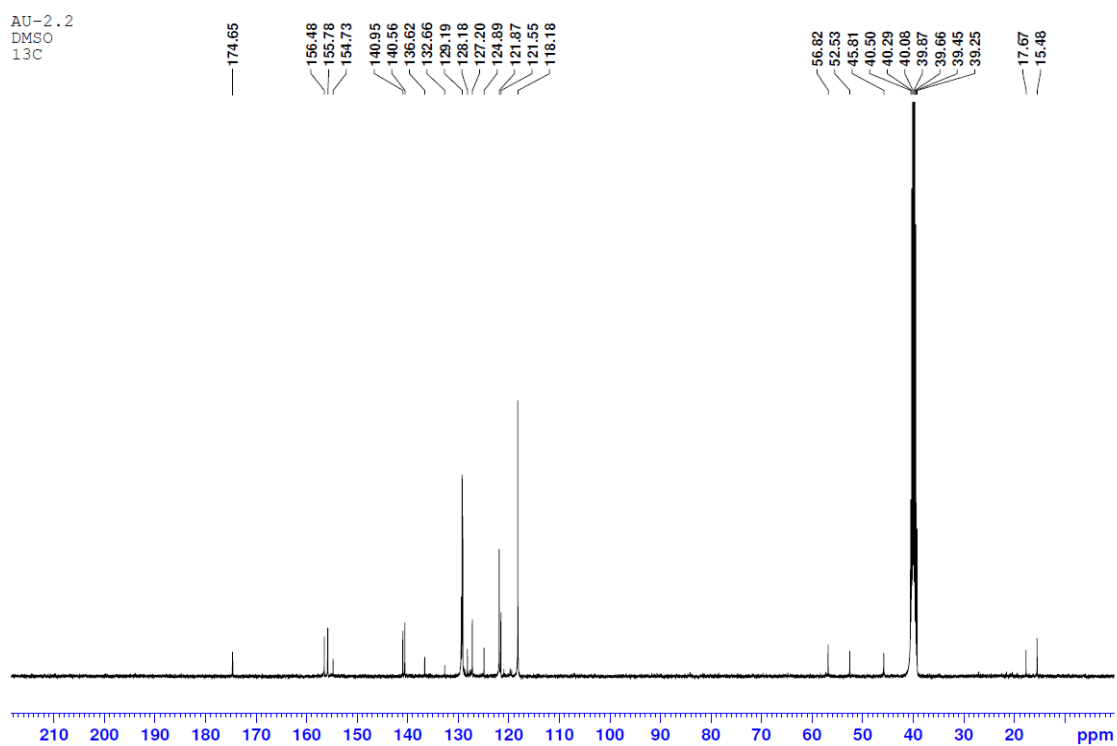
Приложение 10



Приложение 11

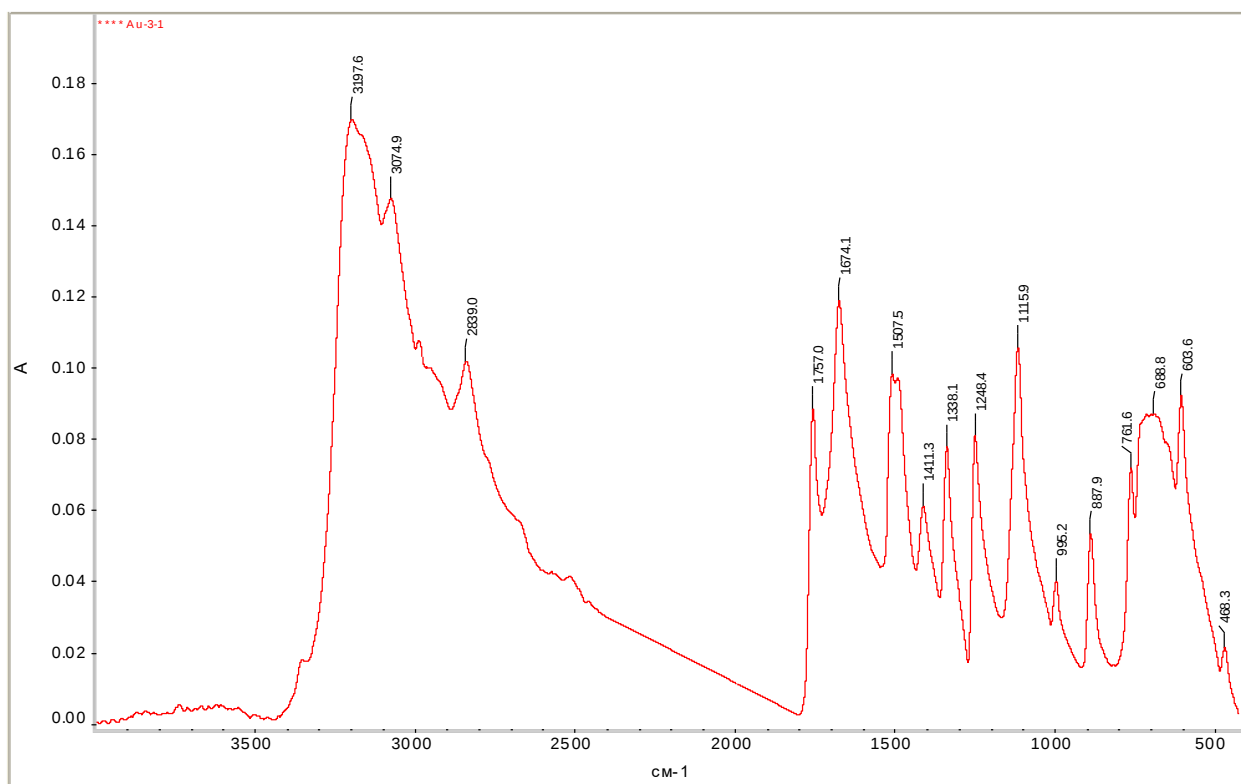


Приложение 12



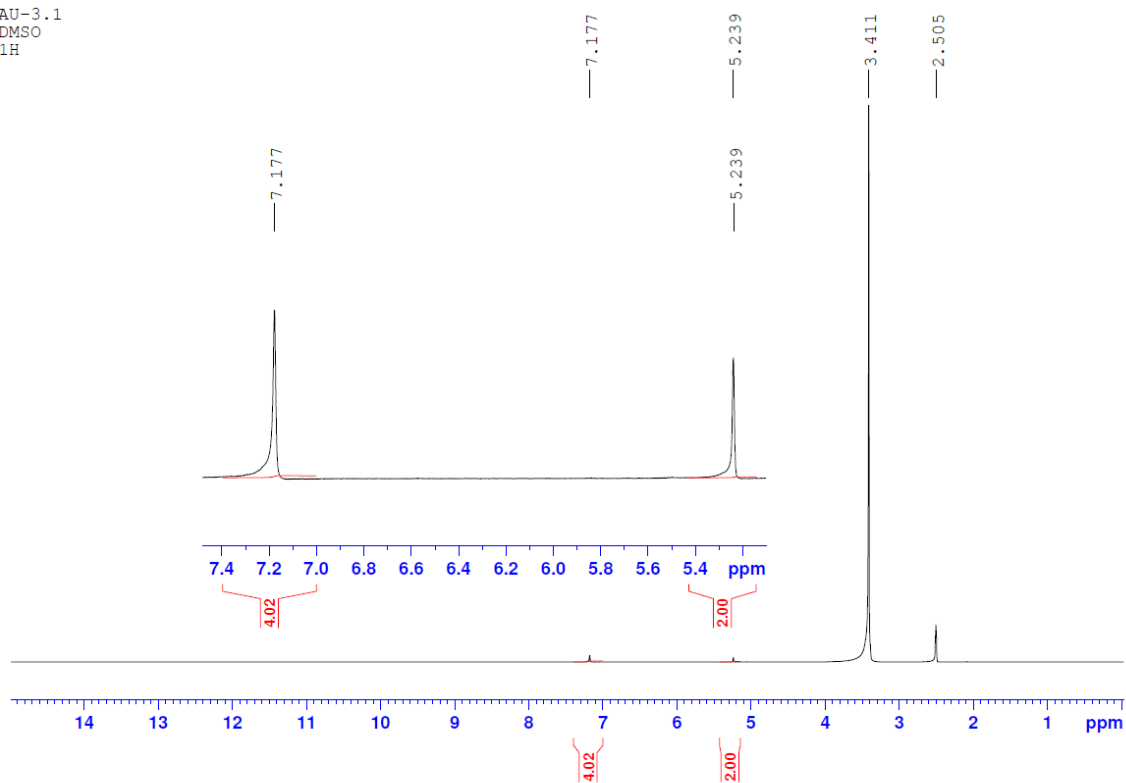
Приложение

13

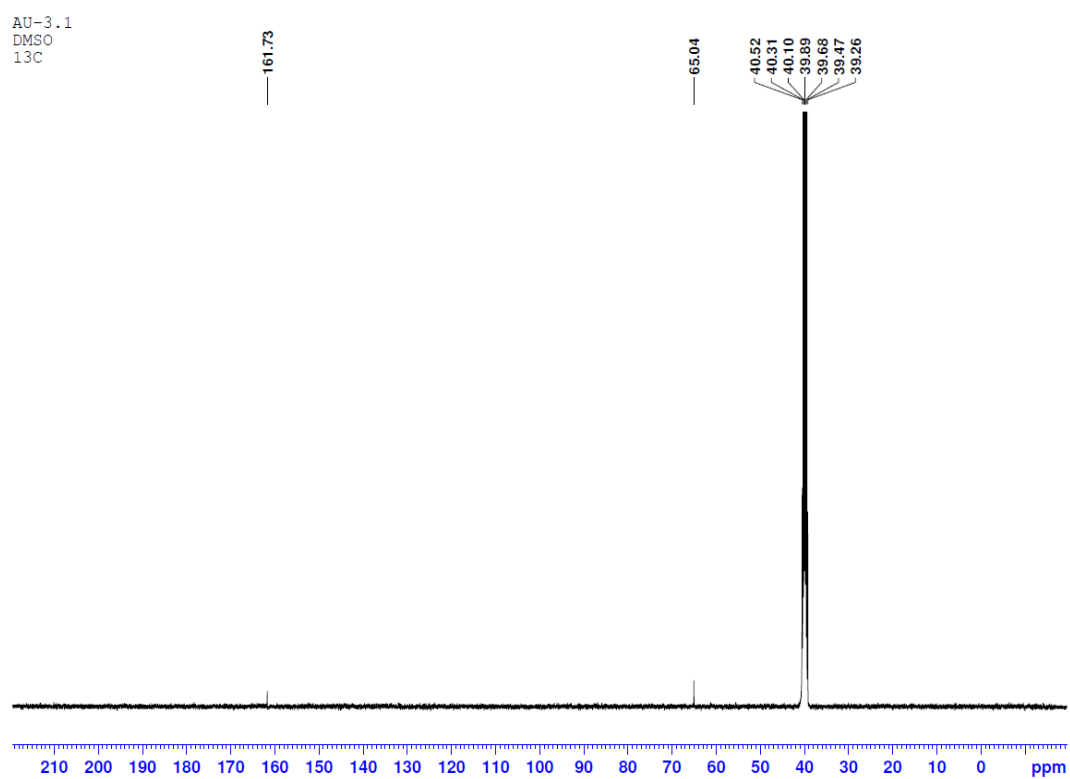


Приложение 14

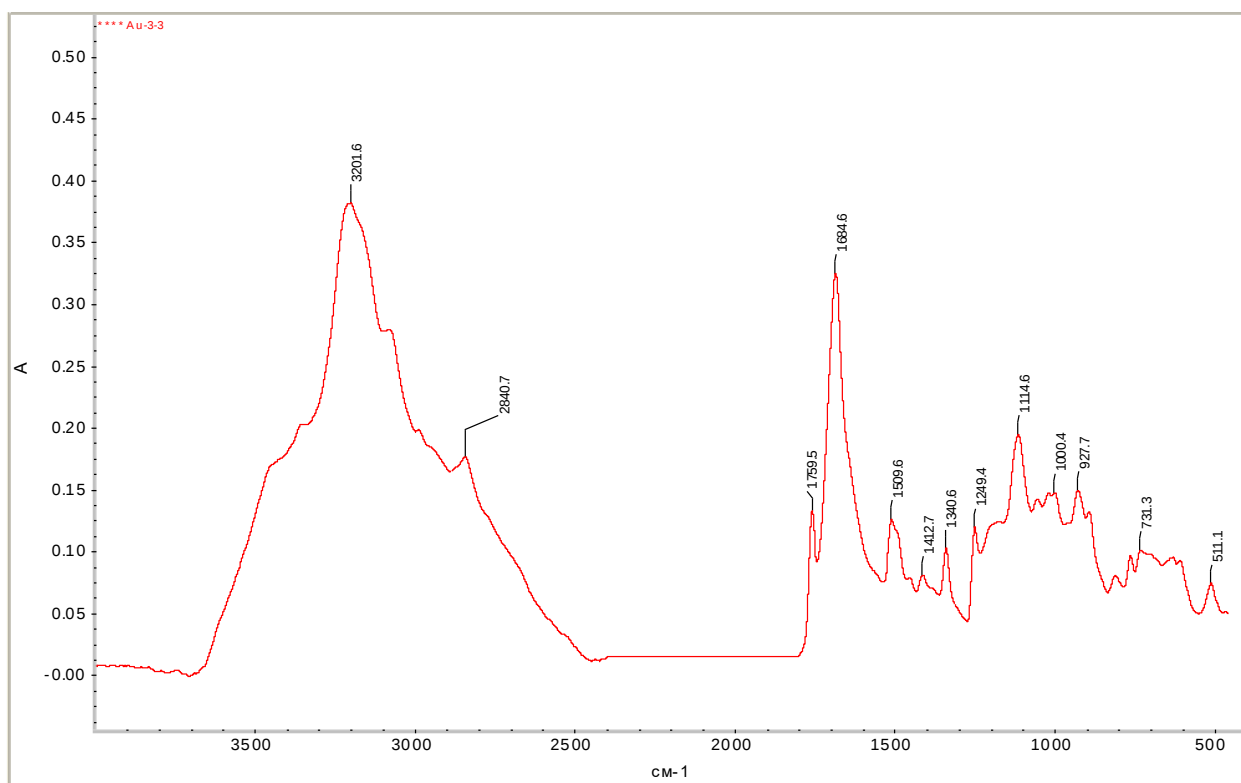
AU-3.1
DMSO
1H



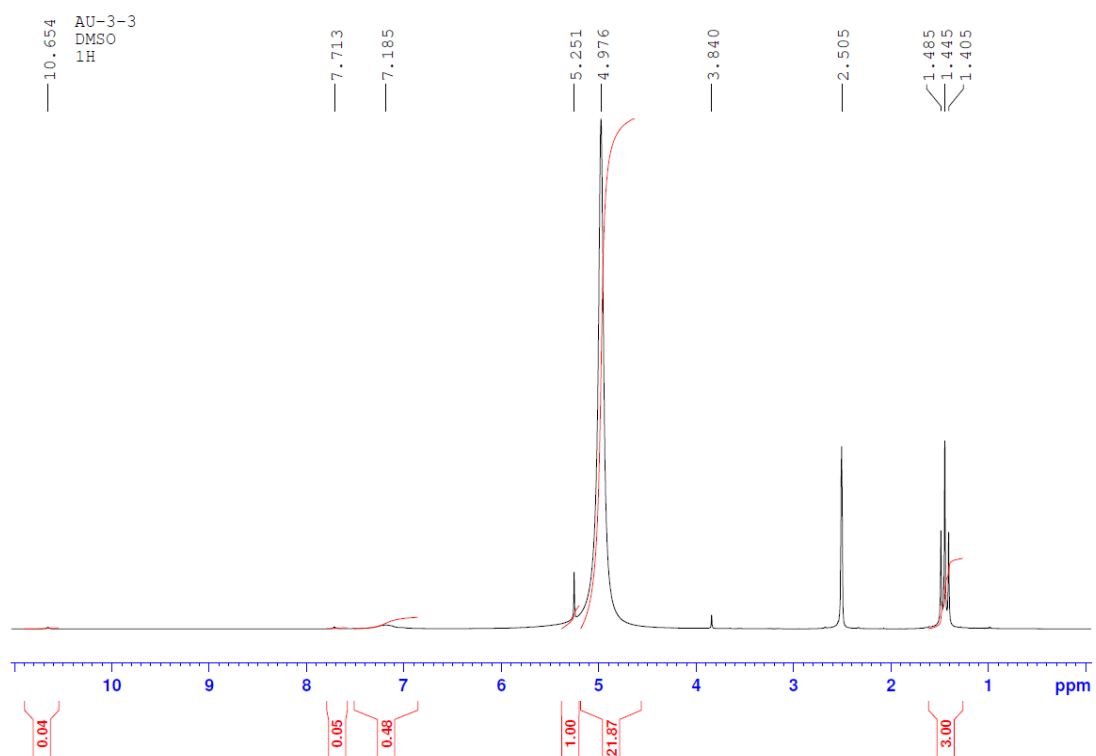
Приложение 15



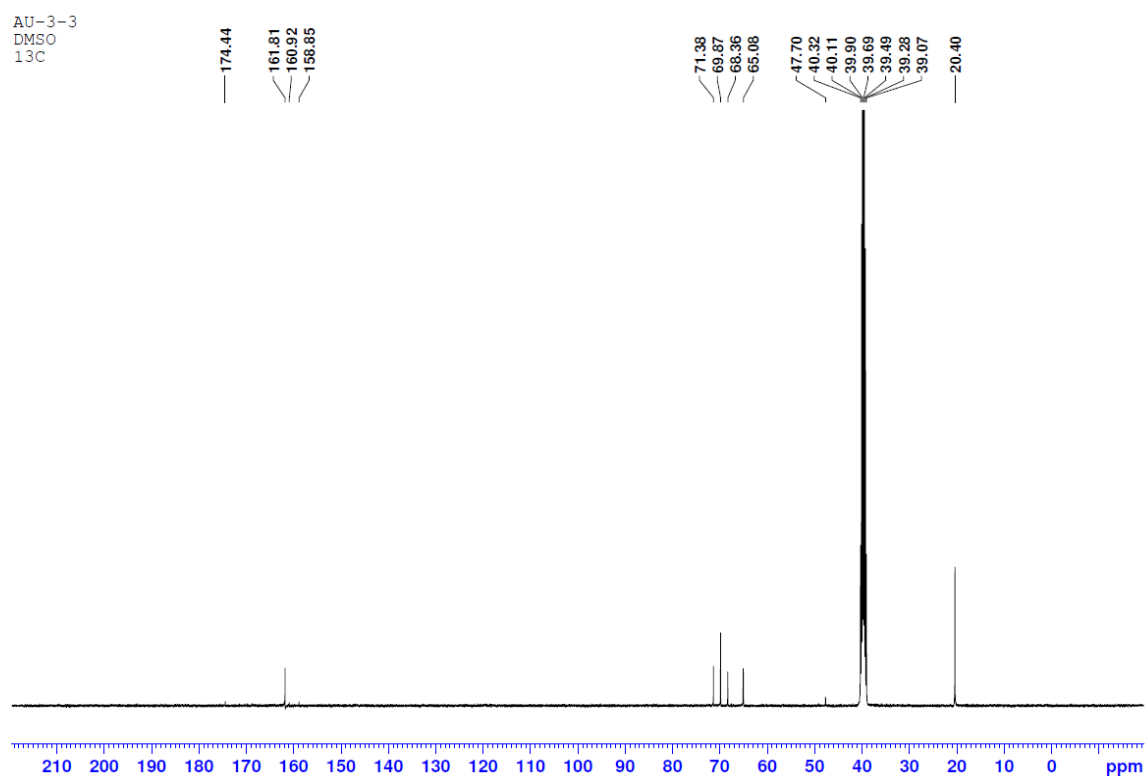
Приложение 16



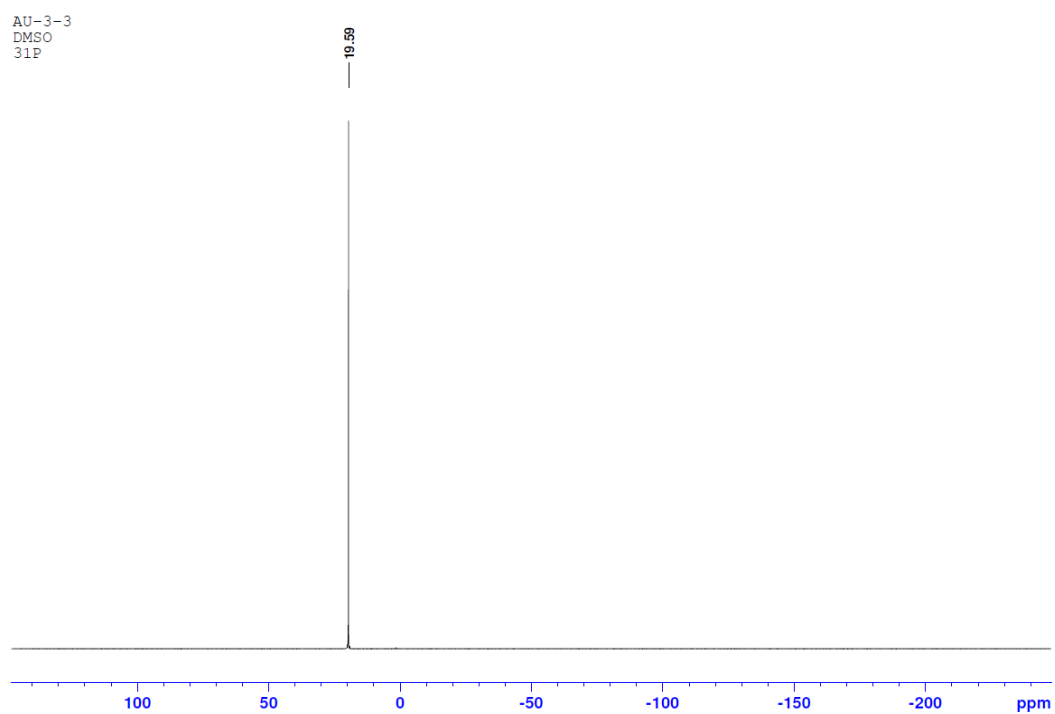
Приложение 17



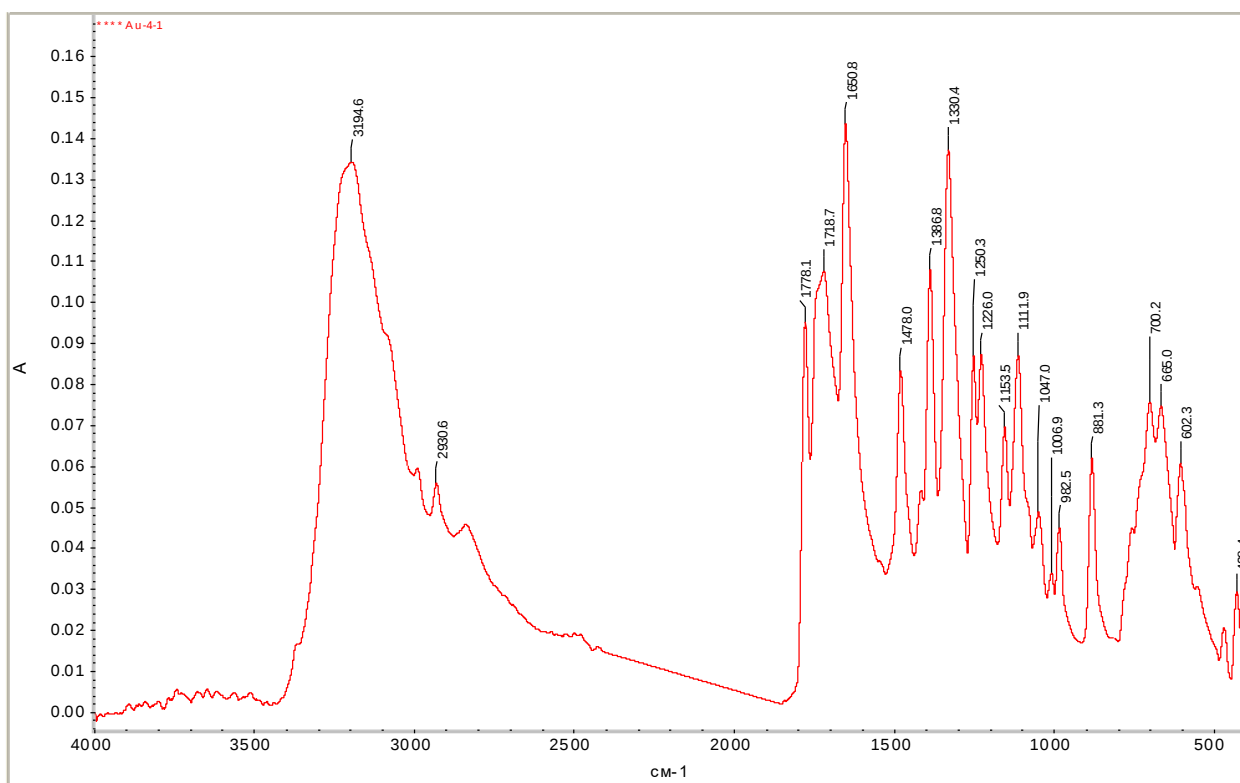
Приложение 18



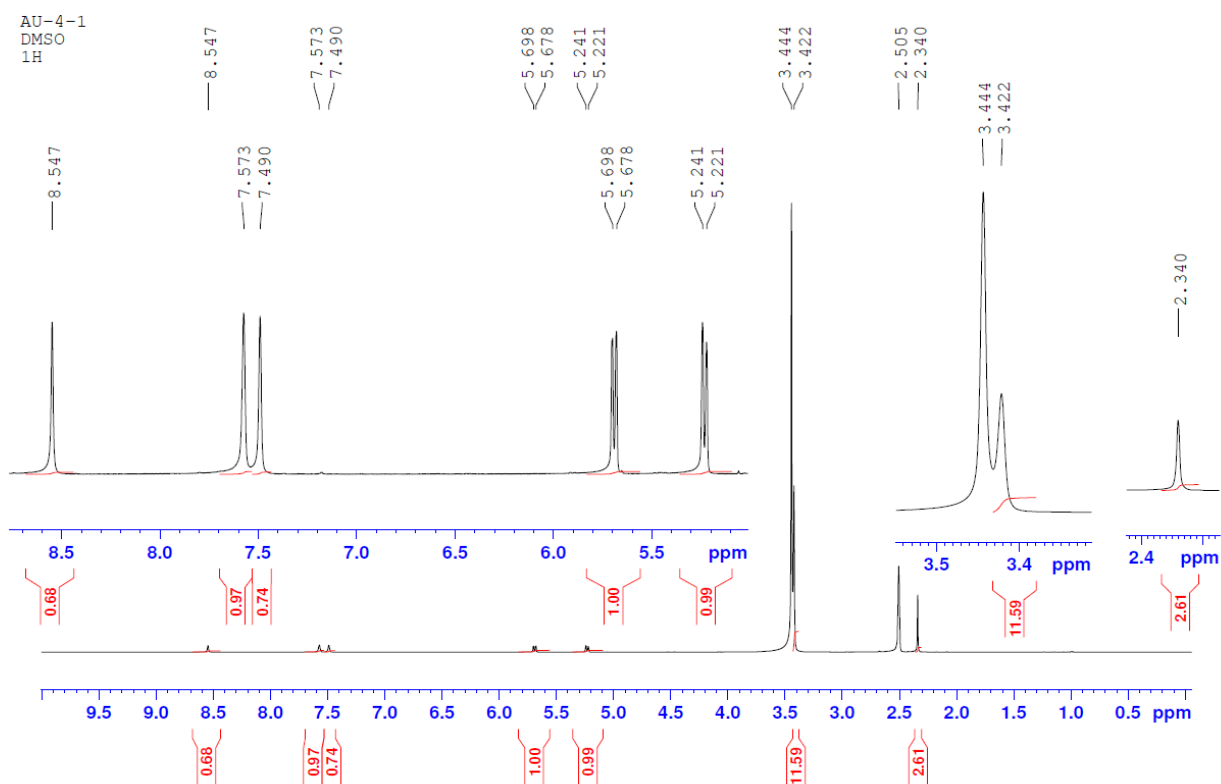
Приложение 19



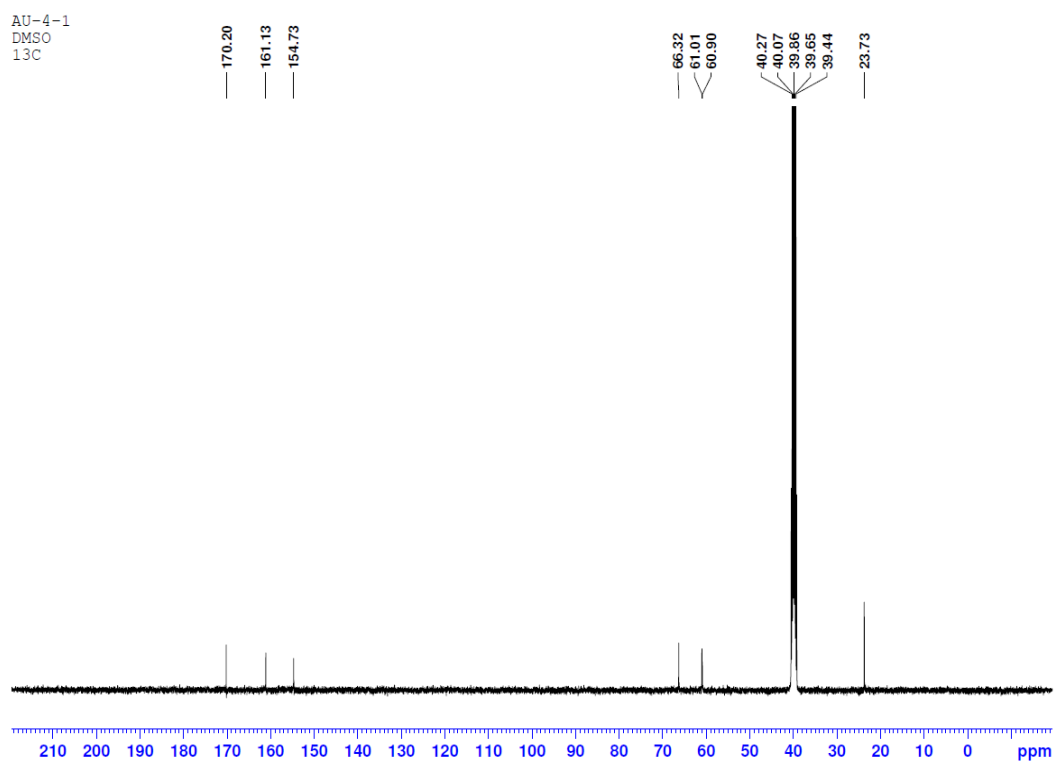
Приложение 20



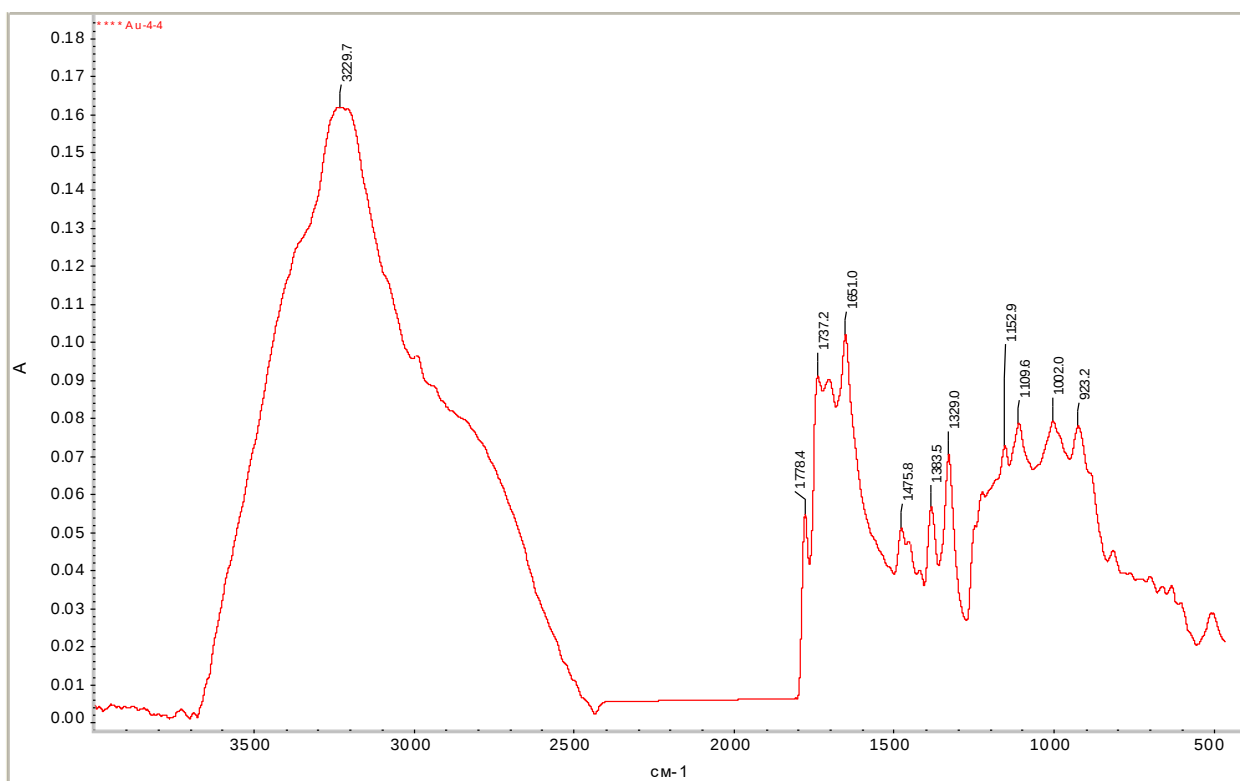
Приложение 21



Приложение 22

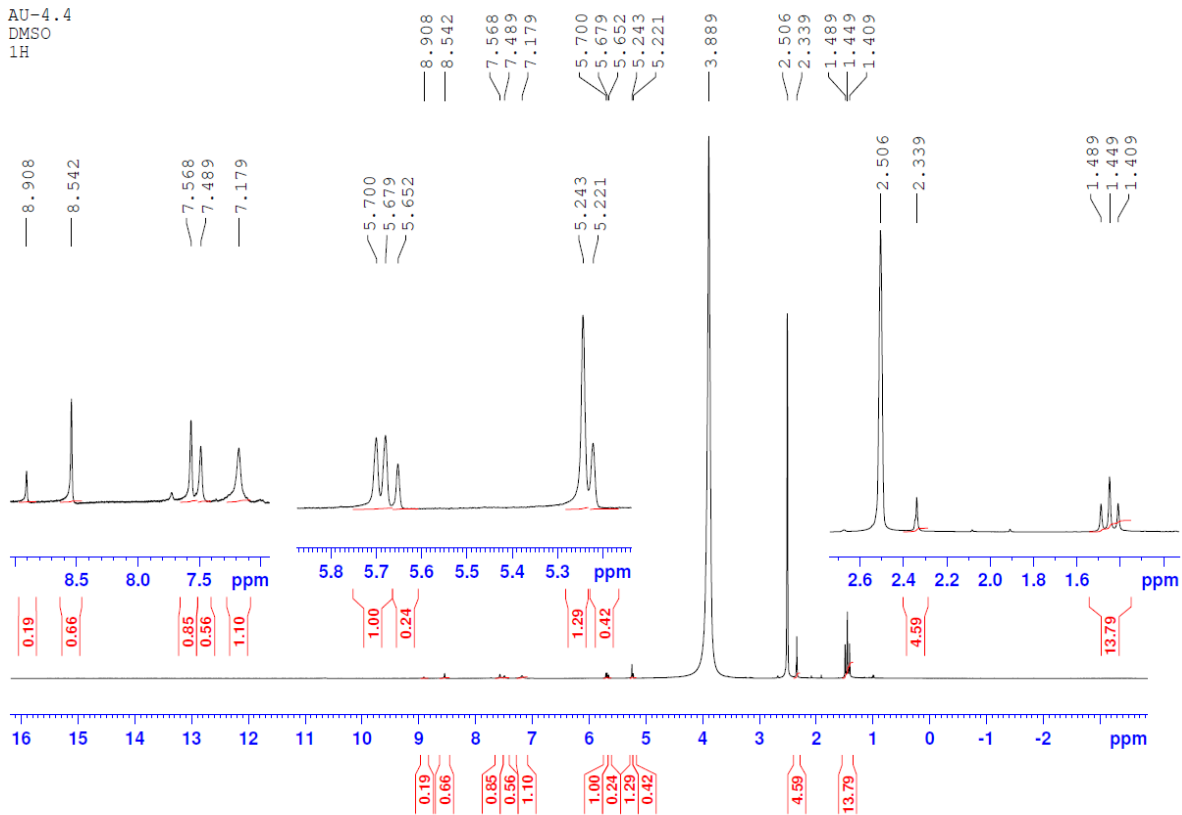


Приложение 23

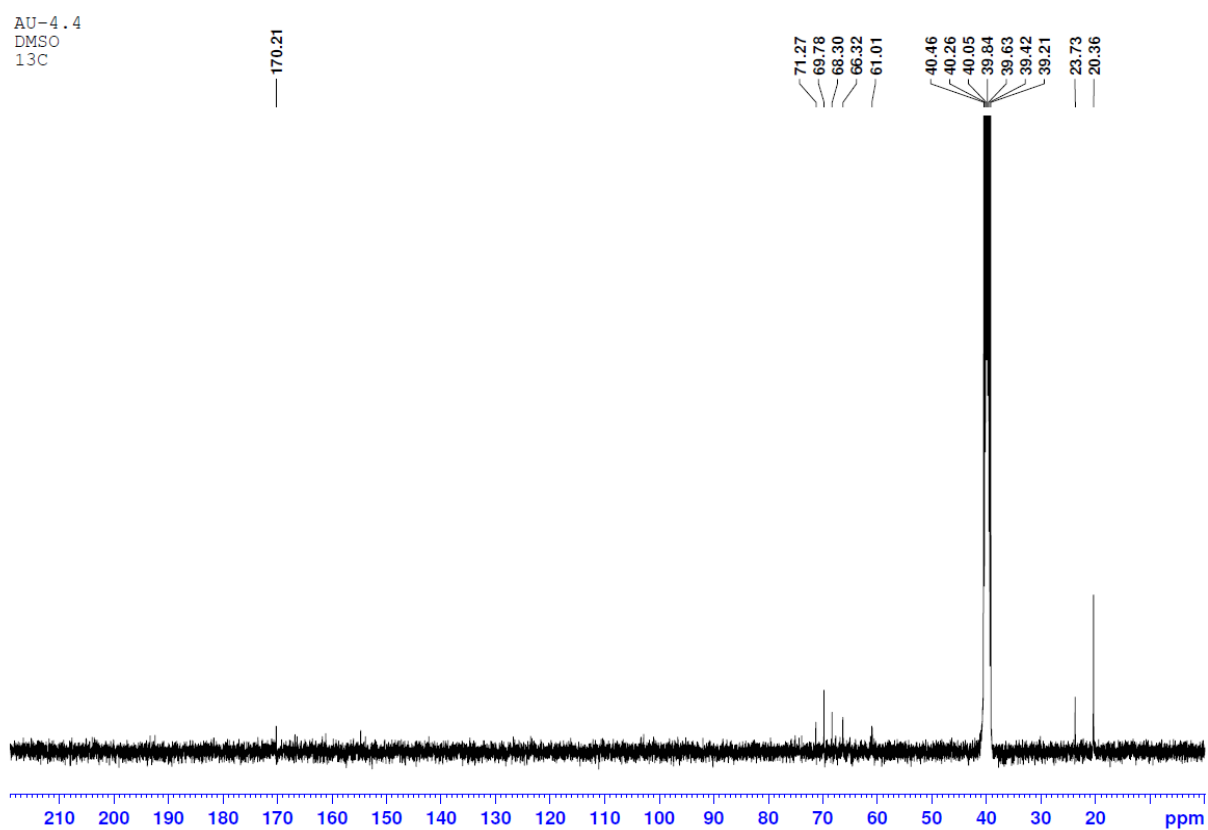


Приложение 24

AU-4.4
DMSO
1H

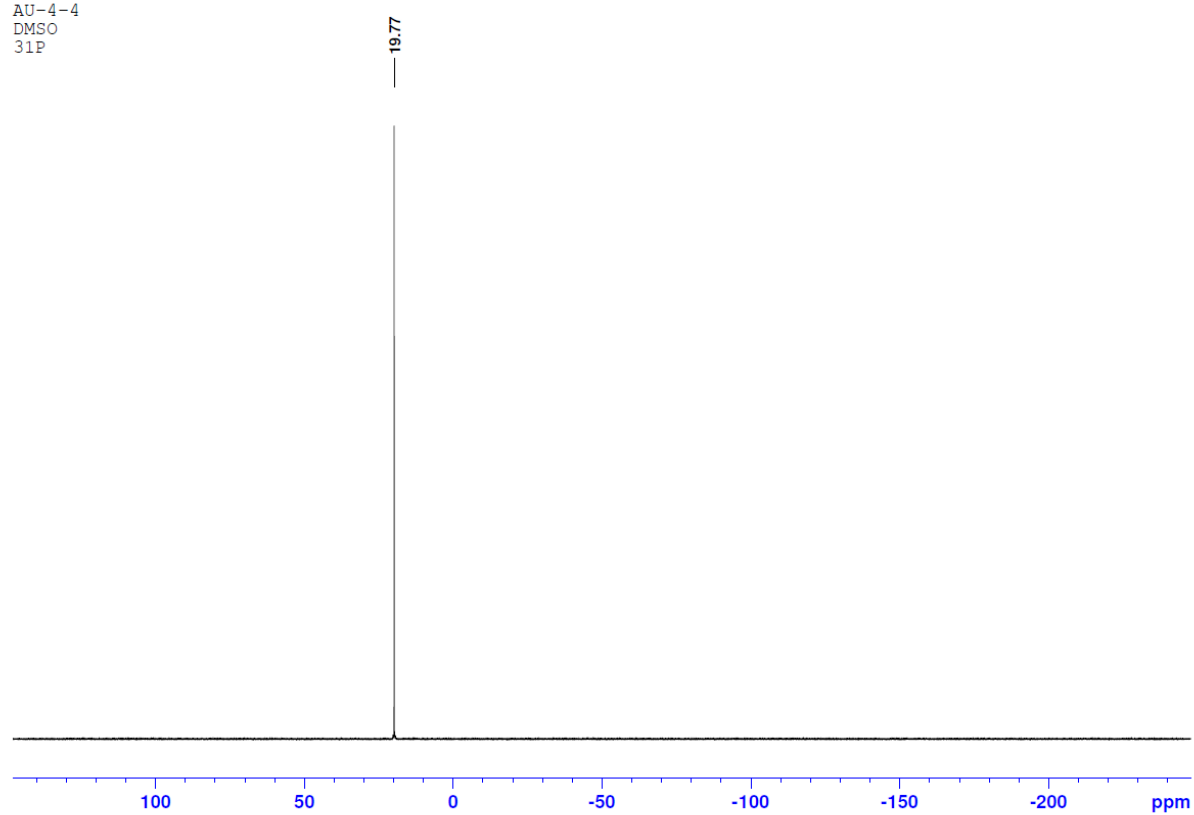


Приложение 25



Приложение 26

AU-4-4
DMSO
31P



Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: Ухов Артур arturuxov1@gmail.com / ID: 6686916
 Проверяющий: Ухов Артур (arturuxov1@gmail.com) / ID: 6686916
 Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»- <http://users.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 3
 Начало загрузки: 16.06.2019 14:12:38
 Длительность загрузки: 00:00:02
 Имя исходного файла: ВКР, Ухов-1-pdf
 Размер текста: 1882 кБ
 Символов в тексте: 58740
 Слов в тексте: 6386
 Число предложений: 1021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)
 Начало проверки: 16.06.2019 14:12:41
 Длительность проверки: 00:00:04
 Комментарий: не указано
 Модули поиска: Модуль поиска Интернет

ЗАИМСТВОВАНИЯ 26,57% ЦИТИРОВАНИЯ 0% ОРИГИНАЛЬНОСТЬ 73,43%



Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.
 Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общепотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.
 Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.
 Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.
 Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которому шла проверка, по отношению к общему объему документа.
 Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.
 Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска
[01]	24,85%	Разработка методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурида и их использование в реакциях...	http://portal.tpu.ru	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет
[02]	0,5%	http://zloc.ru/files/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%...	http://zloc.ru	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет
[03]	0,33%	35diss148f472acf9.pdf11652135Thw Oct 09 2014 13:27:39	http://aid.loc.ac.ru	05 Дек 2016	Модуль поиска Интернет

Еще источников: 12
 Еще заимствований: 0,89%