

ПРОИЗВОДНЫЕ МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕКСАОКСАЗАДИСПИРОАЛКАН КАРБОКСАМИДОВ

© 2023 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

Разработан эффективный метод синтеза ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нона-декан-16-ил)метан(ти)онов и *N*-замещенных гексаоксаазадиспироалкан карбоксамидов реакцией 3,6-ди(спироалкан)замещенных гептаоксациклоундеканов с тиомочевинной и производными мочевины (мочевина, 1,1-диметилмочевина, 1-фенилмочевина, 1-аллилмочевина) с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

Ключевые слова: катализ, рециклизация, тиомочевина, замещенные мочевины, гептаоксадиспироалкан карбоксамиды, циклические азатрипероксиды

DOI: 10.31857/S0514749223060095, **EDN:** FBKBVV

ВВЕДЕНИЕ

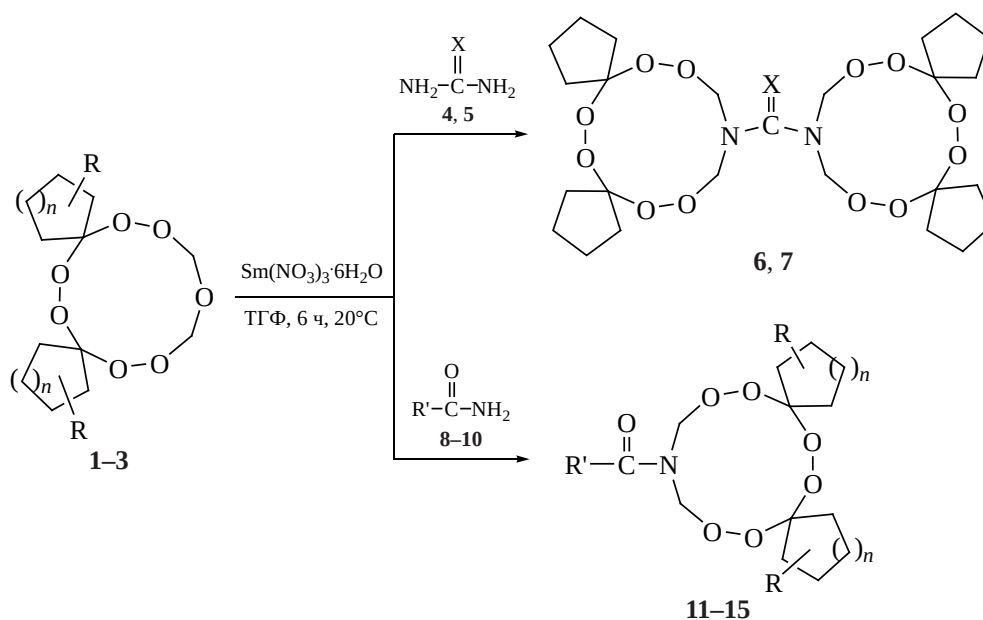
Органические пероксиды составляют основу большого числа лекарственных препаратов, обладающих широким спектром биологической активности [1–5]. Известно, что введение гетероатомных заместителей в пероксикарбоциклы повышает их противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную активности [6, 5]. Полезные свойства органических пероксидов обусловлены природой, строением и количеством функциональных групп, содержащихся в их молекулах [7–9]. Нами были выполнены исследования по разработке каталитических методов синтеза новых циклических ди- и трипероксидов с азот-, сера- и фосфорсодержащими заместителями [9–14]. С использованием современных клеточных технологий установлено, что впервые синтезированные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы, и α, ω -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканы, *N*-замещенные гек-

саоксаазадиспироалканы, макроциклические аза-(диаза)трипероксиды, гексаоксаазадиспироалкан-замещенные амины проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, а также эти классы пероксидов являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы [10–12, 14]. В развитие проводимых исследований в области синтеза новых азотсодержащих трипероксидов [9, 10, 12], а также с целью разработки способа получения ранее неописанных *N*-замещенных гексаоксаазадиспироалканкарбоксамидов мы изучили реакцию рециклизации гептаоксадиспироалканов с производными мочевины и тиомочевинной в условиях катализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные эксперименты позволили установить, что при взаимодействии гептаоксадиспирононадекана **1** с тиомочевинной **4** и мочевиной **5** (при температуре ~ 20°C, растворитель ТГФ, 6 ч) с

Схема 1



$n = 1$, $\text{R} = \text{H}$ (**1**); $n = 2$, $\text{R} = 4\text{-Me}$ (**2**); $n = 3$, $\text{R} = \text{H}$ (**3**); $\text{X} = \text{S}$ (**4, 6**), O (**5, 7**); $\text{R}' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**8**), $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**9**), $\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**10**); $n = 2$, $\text{R} = 4\text{-Me}$, $\text{R}' = \text{N}(\text{CH}_3)_3$ (**11**); $n = 3$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**12**); $n = 2$, $\text{R} = 4\text{-Me}$, $\text{R}' = \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**13**); $n = 3$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**14**); $n = 1$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**15**).

участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора образуются ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16-ил)метан(ти)оны **6, 7** с выходами 52 и 45% (схема 1). В качестве побочных продуктов в этой реакции были выделены тетрагидро-пиран-2-он и формальдегид. Побочный лактон и формальдегид образуются в результате восстановления пероксидной группы исходного гептаоксадиспирононадекана **1** под действием мочевины и тиомочевины. Выбор катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ обусловлен его высокой активностью и селективностью действия в ранее осуществленном нами синтезе пероксидных соединений [9].

С целью расширения границ приложения разработанного метода в реакцию с производными мочевины **8–10** были вовлечены гептаоксадиспироалканы **1–3**. Использование 5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при 20°C в течение 6 ч в реакции гептаоксадиспироалканов **2, 3** с 1,1-диметилмочевинной **8** приводит к соответствующим ди(тетра)-метил-гексаокса-азадиспироалкан-карбоксамидам **11, 12** с выходами 80 и 76%. 1-Фенилмочевина **9** в разработанных условиях вступает в реакцию с гептаоксадиспироалканами **2, 3** с образова-

нием *N*-фенил-гексаокса-азадиспироалкан-карбоксамидов **13, 14** с выходами 63 и 69%. С участием катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в реакцию с гептаоксадиспирононадеканом **1** была вовлечена 1-аллилмочевина **10** с образованием *N*-аллил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16-карбоксамидов **15** (выход 64%).

Структуры гексаоксазаспироалкан-карбоксамидов **6, 7, 11–15** установлены с помощью ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии (HSQC, COSY, HMBC), а также maldi-toff-toff масс-спектрометрии. Масс-спектр макрогетероциклов **6, 7, 11–15** содержит соответствующие пики молекулярных ионов. В спектрах ЯМР ^1H метиленовые атомы водорода между гетероатомами N и O в 11-членных циклах проявляются сигналами в области 5.0–5.6 м.д. Для всех соединений сигналы протонов представляют собой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ^{13}C также наблюдается увеличенное количество сигналов, что связано с наличием многокомпонентного конформационного равновесия. Данный факт нами хорошо описан для 11-членных азапентрипероксидов [4]. В спектрах ЯМР ^{13}C для соединений **7, 11–15** характеристичными являются сигналы в области

85–87, 109–120, 164–167 м.д., соответствующие атомам углерода для $-N-CH_2-O-$, $-O-O-C-O-O-$ и $-N-C(O)-N$ -фрагментов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР 1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные ($^1H-^{13}C$ HSQC, $^1H-^{13}C$ HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер 1H , 126 МГц для ядер ^{13}C , если не указано иначе) в $CDCl_3$ при 25°C по стандартным методикам фирмы Bruker (Германия), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводят в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ-лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан–EtOAc, 10:1, проявление в парах I_2 . Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные реагенты кетоны и монозамещенные гидразины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Реагенты I_2 , $MgSO_4$ марки «ч». Синтез гептаоксаспироалканов **1–3** осуществлен согласно описанной методике [9].

Реакция гептаоксаспироциклоалканов с производными мочевины и тиомочевины с применением катализатора $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. В сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, загружали ТГФ (5 мл), $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (0.5 ммоль), производное мочевины (мочевина, 1,1-диметилмочевина, фенил мочевины, аллил мочевины) или тиомочевину (10 ммоль) и гептаокса-

спироциклоалкан (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при ~ 20°C в течение 6 ч и ТГФ упаривали. Затем добавляли Et₂O (10 мл) и смесь промывали водой (4×5 мл). Эфирный слой сушили над $MgSO_4$. Растворитель выпаривали и остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1), получали чистые соединения **6, 7, 11–15**.

Ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16-ил)метантион (6). Выход 0.30 г (52%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.62 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.64–1.88 м (8H, H_2C), 1.91–2.01 м (8H, H_2C), 5.54–5.59 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.5, 33.5, 87.3, 119.2, 190.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 591 $[M - H]^+$. Найдено, %: C 50.65; H 6.78; N 4.71. $C_{25}H_{40}N_2O_{12}S$. Вычислено, %: C 50.67; H 6.80; N 4.73.

Ди(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.75}]нонадекан-16-ил)метанон (7). Выход 0.26 г (45%), вязкое красное вещество. R_f 0.65 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.63–1.74 м (8H, H_2C), 1.91–2.02 м (8H, H_2C), 5.04–5.18 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.5, 25.5, 33.3, 33.7, 87.3, 87.4, 120.2, 120.5, 167.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 575 $[M - H]^+$. Найдено, %: C 52.06; H 6.98; N 4.84. $C_{25}H_{40}N_2O_{13}$. Вычислено, %: C 52.08; H 6.99; N 4.86.

N,N,3,12-Тетраметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5^{9.76}]геникозан-18-карбоксамид (11). Выход 0.32 г (80%), вязкое коричневое вещество. R_f 0.53 (петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.92–0.95 м (6H, H_3C), 1.19–1.26 и 1.61–1.65 м (8H, H_2C), 1.41–1.53 и 2.16–2.20 м (10H, H_2C , HC), 2.34–2.38 м (6H, H_3C), 5.17–5.22 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 20.9, 21.4, 30.6, 31.1, 34.7, 40.8, 86.4, 86.5, 109.9, 166.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 401 $[M - H]^+$. Найдено, %: C 56.69; H 8.50; N 6.94. $C_{19}H_{34}N_2O_7$. Вычислено, %: C 56.70; H 8.52; N 6.96.

N,N-Диметил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6^{10.77}]трикозан-20-карбоксамид (12). Выход 0.30 г (76%), вязкое красное вещество.

R_f 0.69 (петролейный эфир– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.58–1.73 м (16H, H_2C), 1.87–2.01 м (8H, H_2C), 2.51–2.53 м (6H, H_3C), 5.13–5.31 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.7, 22.8, 24.3, 29.9, 30.4, 32.9, 43.9, 85.6, 115.1, 116.2, 165.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 401 $[\text{M} - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 56.68; H 8.50; N 6.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 56.70; H 8.52; N 6.96.

3,12-Диметил-N-фенил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5^{9.7}6]геникозан-18-карбоксамид (13). Выход 0.27 г (63%), вязкое красное вещество. R_f 0.58 (петролейный эфир– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92–0.98 м (6H, H_3C), 1.17–1.29 и 1.59–1.67 м (8H, H_2C), 1.44–1.48 и 2.00–2.04 м (10H, H_2C , HC), 5.18–5.32 м (4H, OH_2CN), 7.24–7.35 м (5H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.9, 21.5, 29.2, 29.3, 30.5, 30.6, 34.8, 87.6, 109.9, 111.3, 120.6, 124.9, 129.4, 157.8, 166.4. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 449 $[\text{M} - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 61.30; H 7.60; N 6.20. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 61.32; H 7.61; N 6.22.

N-Фенил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6^{10.7}7]трикозан-20-карбоксамид (15). Выход 0.30 г (69%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.31 (петролейный эфир– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.58–1.74 м (16H, H_2C), 1.86–2.01 м (8H, H_2C), 5.12–5.18 м (4H, OH_2CN), 7.23–7.34 м (5H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.6, 22.7, 29.8, 29.9, 32.4, 32.9, 85.7, 115.1, 116.2, 121.1, 124.3, 129.4, 157.8, 166.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 449 $[\text{M} - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 61.30; H 7.60; N 6.20. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 61.32; H 7.61; N 6.22.

N-Аллил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4^{8.5}7]нонадекан-16-карбоксамид (15). Выход 0.22 г (64%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.31 (петролейный эфир– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73–1.87 м (8H, H_2C), 1.97–2.06 м (8H, H_2C), 3.97–4.02 м (2H, H_2C), 4.51–4.76 м (2H, H_2C), 5.19–5.24 м (4H, OH_2CN), 5.80–5.84 м (1H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.5, 24.6, 33.3, 33.4, 45.6, 85.6, 117.5, 120.4, 120.7, 135.4, 166.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 357 $[\text{M} - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 53.61; H 7.29; N 7.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 53.62; H 7.31; N 7.82.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что реакция гептаоксацидиспироалканов с тиомочевинной, мочевиной и 1-замещенными мочевинами с участием Sn-содержащих катализаторов является способом получения гексаоксацидиспироалкан карбоксамидов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудиярова Наталия Наильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-4173>

Ишмухаметова Ирина рустамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7964-5175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adam W., Forschungsgemeinschaft D. *Peroxides Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Weinheim: Wiley-VCH. **2000**.
2. Ando W. *Organic Peroxides*. New York: Wiley. **1992**.
3. Jones C.W. *Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. **1999**.
4. Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C., Rao P.G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 435–454. doi 10.1039/b816679j
5. O'Brien C., Henrich P.P., Passi N., Fidlock D. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2011**, 24, 570–577. doi 097/QCO.0b013e32834cd3ed
6. Slack R.D., Jacobine A.M., Posner G.H. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 281–297. doi 10.1039/C2MD00277A
7. Ansari M.T., Saify Z.S., Sultana N., Ahmed I., Saeedul-Hassan S., Tariq I., Khanum M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 1879–1902. doi 10.2174/13895575113136660097
8. Arie F., Witkowski B., Amaratunga C., Beghain J., Langlois A.-C., Khim N., Kim S., Duru V., Bouchier C., Ma L., Lim P., Leang R., Duong S., Sreng S., Suon S., Chuor C.M., Bout D.M., Menard S., Rogers W.O., Genton B., Fandeur T., Miotto O., Ring-

- wald P., Le Bras J., Berry A., Barale J.-C., Fairhurst R.M., Benoit-Vical F., Mercereau-Puijalon O., Menard D. *Nature*. **2014**, 505, 50–55. doi 10.1038/nature12876
9. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3161–3164. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.010
 10. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 18923–18929. doi 10.1039/c9ra02950h
 11. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules*. **2020**, 25, 1874. doi 10.3390/molecules25081874
 12. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джемилева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
 13. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *Докл. Акад. наук*. **2020**, 491, 93–100. doi 10.31857/S2686953520040044
 14. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *New J. Chem.* **2021**, 45, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e

Urea and Thiourea Derivatives in the Synthesis of Hexaoxazadispiroalkane Carboxamides

N. N. Makhmudiyarova* and I. R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

*e-mail: natali-mnn@mail.ru

Received May 25, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 12, 2022

An efficient method for the synthesis of di(6,7,13,14,18,19-hexaoxa-16-azadispiro[4.2.4^{8,75}]nonadecan-16-yl)-methane(thi)ones and *N*-substituted hexaoxaazadispiroalkanecarboxamides by the reaction of 3,6-di(spiroalkane)-substituted heptaoxacycloundecanes with thiourea and urea derivatives (urea, 1,1-dimethylurea, 1-phenylurea, 1-allylurea) with the participation of Sm(NO₃)₃·6H₂O as a catalyst.

Keywords: catalysis, recycling, thiourea, substituted ureas, heptaoxadispiroalkane carboxyamides, cyclic azatriperoxides