

О. А. Онучина<sup>1</sup>, С. А. Зайцев<sup>1</sup>, В. И. Левина<sup>1</sup>, Н. Б. Григорьев<sup>1</sup>,  
В. В. Чернышев<sup>2</sup>, В. Г. Граник<sup>1</sup>

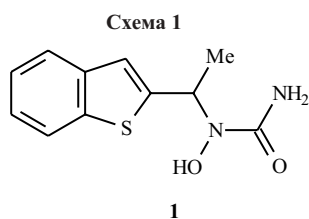
## АЦИЛЬНАЯ МИГРАЦИЯ В ПРОЦЕССЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОКСИМОЧЕВИНЫ

<sup>1</sup> ФГУП Государственный научный центр по антибиотикам, Москва;

<sup>2</sup> Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова

Проведено алкилирование *N*-ацетокси-*N*-(бензофуран-2-ил)мочевины в присутствии гидрида натрия. Показано, что при этом происходит миграция ацетильной группы с образованием производных *O*-ацетилизомочевины. Определены кинетические параметры процесса гидролиза *O*-ацетилизомочевин в щелочной и кислой средах.

Ранее нами было проведено исследование [1] возможности синтеза ряда “гибридных” соединений, сочетающих в своей структуре группировки, характерные для ингибиторов липоксигеназ с фрагментами, способными выступать в качестве доноров оксида азота, и показано, что эти вещества обладают элементами бронхолитического и противоязвенного действия. В продолжение этой работы казалось интересным осуществить синтез соединений с подобной направленностью фармакологического действия на основе известного ингибитора биосинтеза лейкотриенов (для лечения бронхиальной астмы) – zileutона (1) (схема 1) [2].



С этой целью планировалось синтезировать ряд *O*-алкильных и арил(гетарил)алкильных производных zileutона для последующего изучения их биологической активности. В качестве гетарильной группы выбран фуроксансодержащий фрагмент, поскольку хорошо известно, что производные фуроксана являются высокоактивными донорами оксида азота [3].

Взаимодействие 1 с хлористым ацетилом приводит к продукту *O*-ацилирования по гидроксильной группе гидросиламинного фрагмента (2), не затрагивая первичной аминогруппы мочевиновой части молекулы. Далее мы намеривались провести *O*-алкилирование по уреидной части молекул (3а), с последующей перегруппировкой в 3, и

затем гидролизовать *O*-ацетильную группу для получения соответствующего производного гидросимочевины.

Отметим, что среди замещенных гидросиламинов обнаружено большое количество соединений, проявляющих значимую NO-донорную активность, и синтез веществ типа 3, представлялся целесообразным с биологической точки зрения (схема 2) [3].

Алкилирование 2 алкил- и арилалкилгалогенидами в присутствии гидрида натрия протекает однако необычно — по атому кислорода гидросиламинного фрагмента с миграцией ацетильной группы и образованием производных *O*-ацетилизомочевины 4. Структура образующихся соединений подтверждена тем, что как при гидролизе 4, так и при алкилировании 1 галогеналкилами в присутствии триэтиламина образуются одни и те же продукты 5, данными ИК-, ЯМР- и масс-спектров, а также результатами рентгеноструктурного анализа (РСА) (схема 3).

В ИК-спектре 2 полоса поглощения ацетильной карбонильной группы наблюдается при  $1792\text{ см}^{-1}$ . В ацетилпроизводных изомочевины 4 эта полоса сдвигается в область  $1710 - 1720\text{ см}^{-1}$ . Спектры ПМР в данном случае не слишком показательны, так как наблюдаемые сигналы могут принадлежать как 3а, так и 4. Однако, то что протоны метиленовых групп в спектрах 4б, в и 5б, в проявляются в виде двух дублетных сигналов с константой спин-спинового взаимодействия 12–13 Гц свидетельствует больше в пользу 4, так как в этом случае они ближе расположены к асимметрическому центру.

Для определения пространственного строения молекул 4в и 5в был использован метод порошковой дифракции [4]. На рис. 1 и 2 представлены молекулы соедине-

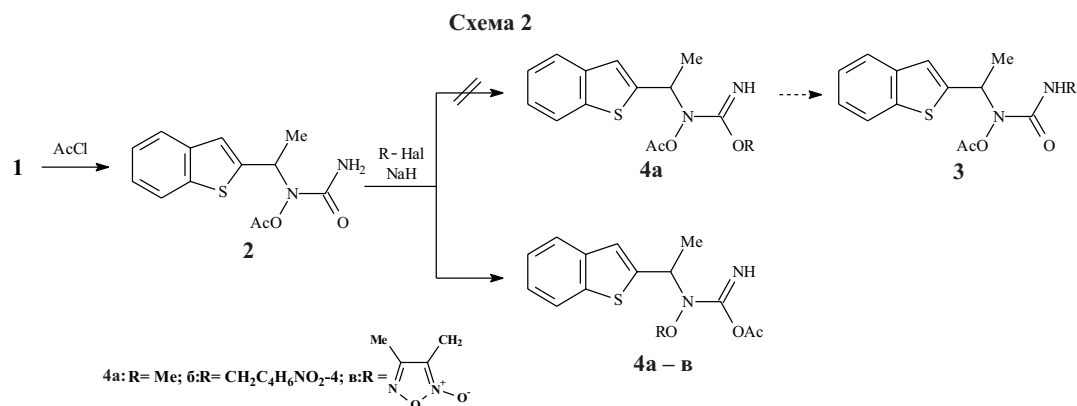
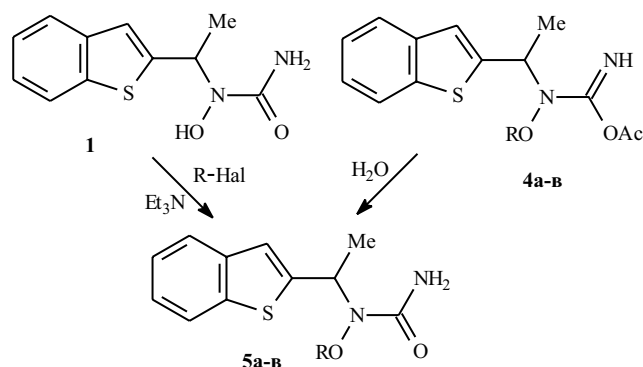


Схема 3



ний **4в** и **5в**, полученные по итогам определения и уточнения их структур из рентгеновских порошковых данных. Основные кристаллографические характеристики приведены в табл. 1. Детальное описание эксперимента РСА порошков, решения и уточнения кристаллических и молекулярных структур **4в** и **5в**, а также координаты атомов будут приведены позднее в отдельной публикации.

Механизм протекающего процесса представлен на схеме 4.

Проблема омыления сложных эфиров в щелочной и кислой средах, протекающего через тетраэдрическое переходное состояние, подробно обсуждена в литературе (см. например [5, 6]). Данные по гидролизу *O*-ацетилизомочевин заметно более ограничены, и поскольку в настоящем исследовании разработан новый подход к синтезу алкил- и арилалкилпроизводных *O*-ацетилизомочевин, которые могут представить интерес для биологического изучения, одной из необходимых стадий синтеза является процесс *O*-деацетилирования, мы решили рассмотреть его здесь более подробно.

Методом, примененным для изучения этой реакции омыления, была выбрана полярография на примере гидролиза **4в**. Данный выбор обусловлен тем, что из всех пар соединений **4** и **5**, только **4в** и **5в** различаются полярографически.

Определение констант скорости реакции гидролиза проводилось в щелочных и кислых растворах. Концентрация **4в** в обоих случаях составляла  $8 \cdot 10^{-4}$  М. Интервалы температур, при которых наблюдалась кинетика ре-

акции, были выбраны, исходя из удобства проведения эксперимента, с тем, чтобы время полураспада составляло не менее 20 мин, а вынужденное изменение температуры во время отбора проб не вносило существенный вклад в скорость процесса. В щелочном растворе (0,01 н. NaOH, 94,5 % этилового спирта) реакция проводилась при 4, 15 и 25 °С; в кислом растворе (2,27 н. HCl, 76 % этилового спирта) — при 30, 40 и 50 °С.

Наблюдение за кинетикой процесса велось методом отбора проб с помощью полярографического метода, который основывался на электрохимическом восстановлении фуросанового цикла [7, 8].

В качестве электролита для детектирования изменения концентрации исходного соединения в процессе реакции **4в** были выбраны водно-спиртовые ацетатные растворы определенного состава (табл. 2 и 3), в которых для **4в** в переменном-токовом режиме наблюдается пик при потенциале  $-1,0$  В (насыщенный каломельный электрод), отсутствующий на полярограммах **5в**, по которому и проводилось определение **4в**. Одновременное присутствие **5в** в количестве, превышающем эквимолярное в несколько раз, не мешает определению. Зависимость высоты волны от концентрации определяемого вещества оказалась прямо пропорциональной. При этом ошибка определения концентрации стандартного раствора по калибровочному графику составляла  $\pm 3$  %. Отбираемая в ходе перегруппировки проба (0,25 мл) вводилась в растворы для полярографирования, состав которых приведен в табл. 2 и 3. Суммарная концентрация **4в** и **5в** в полярографируемом растворе составляла  $4 \cdot 10^{-5}$  М.

Полярографическое наблюдение роста концентрации конечного продукта реакции **5в** было невозможно вследствие наложения пиков последующего восстановления продуктов электрохимической реакции фуросанового цикла **4в** с первым пиком восстановления **5в**.

Благодаря пропорциональности высот волн и концентраций полученные величины высот волн непосредственно использовались для графического определения констант скорости реакции, рассматриваемой как квази-мономолекулярная. Величины термодинамических функций, приведенные в табл. 4, рассчитывались по уравнению Эйринга [9].

Вероятные схемы процесса гидролиза в щелочной и кислой средах представлены на схеме 5.

Рассмотрение возможных переходных состояний, реализуемых при гидролизе в щелочных и кислотных условиях (А и Б, соответственно), указывает на то, что комплекс Б стерически более затруднен. Если при этом

Таблица 1  
Основные кристаллографические параметры для **4в** и **5в**.

Параметр	Соединение	
	<b>4в</b>	<b>5в</b>
Брутто-формула	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
Сингония	Триклинная	Моноклиная
Пространственная группа	P-1	P-2 <sub>1</sub> /с
<i>a</i> , Å	7,628(3)	8,222 (4)
<i>b</i> , Å	18,089(9)	10,769 (7)
<i>c</i> , Å	7,487(4)	19,024 (11)
$\alpha$ , °	99,70(3)	90
$\beta$ , °	116,69(4)	92,01 (2)
$\gamma$ , °	86,73(3)	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	909,6(5)	1683 (1)
<i>Z</i>	2	4

Таблица 2  
Состав раствора для полярографического определения **4в** в 0,01 н. водно-спиртовом растворе NaOH

Водный ацетатный буферный раствор pH = 3,8 утроенной концентрации (144 мл/л ледяной уксусной кислоты, 12 г/л NaOH)	0,2 мл
1,5 М раствор LiCl в этиловом спирте-ректификате (95 %)	1 мл
Этиловый спирт-ректификат (95 %)	До 5 мл
Концентрация этилового спирта	91 %
pH	5,3 – 5,4
Потенциалы пиков <b>3в</b> (насыщенный каломельный электрод)	-1,0 В; -1,22 В

Схема 4

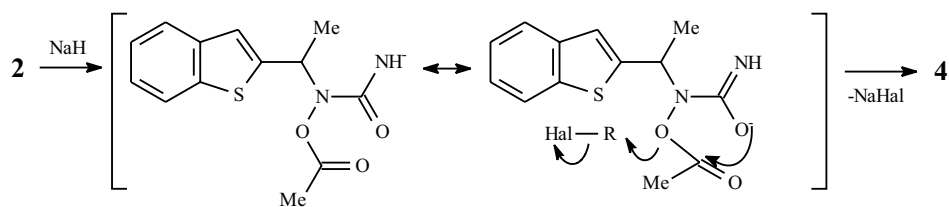
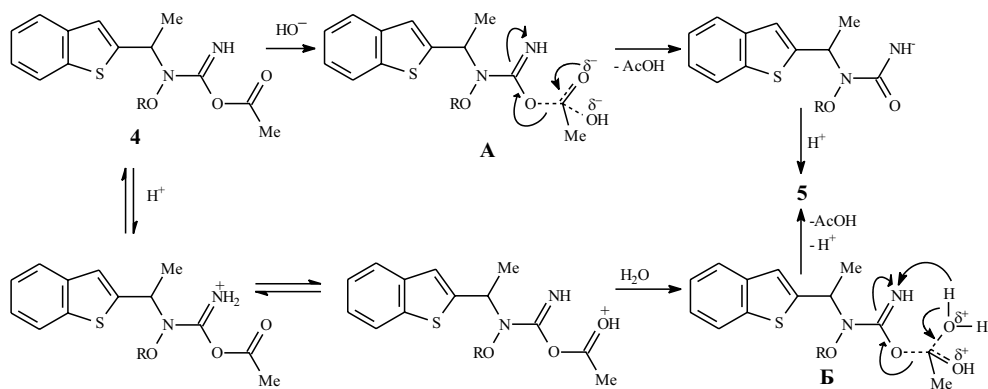


Схема 5



учесть, что именно этот активированный комплекс существенно в большей степени сольватируется водой и спиртом за счет ОН протонов, то понятно, что именно при образовании переходного состояния Б нарушается и упорядочение растворителя, что приводит к дополнительному увеличению отрицательного значения энтропии активации [10]. Все эти факторы, которые согласуются с экспериментальными данными (табл. 4), объясняют тот факт, что для дезацетилирования соединений **4** в кислой среде скорость процесса существенно ниже, чем в щелочных условиях.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на спектрометре “Bruker AC-300”, данные спектров приведены в табл. 5. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре “Waters ZQ-2000”, электроспрей, с вводом образца минуя хроматографическую колонку. ИК спектры сняты на спектрометре ФСМ-1201 в суспензии в вазелиновом масле. Вы-

ходы, температуры плавления, данные элементного анализа, ИК- и масс-спектров приведены в табл. 6. Полярографические измерения проводились на каплюющем ртутном электроде ( $m = 1,6$  мг/с,  $\tau = 2,2$  с) по трёхэлектродной схеме на полярографе ПУ-1 в режиме переменного-токовой полярографии. Полярограммы регистрировались с помощью двухкоординатного самописца марки “XY-Recorder 4103”. Электродом сравнения служила серебряная амальгамированная проволока (в растворе 0,3 М LiCl стабильно функционирующая как электрод II рода), а вспомогательным электродом — платиновая проволока. Полярографическая ячейка термостатировалась при температуре 25 °С. Для освобождения от кислорода перед снятием полярограмм растворы предварительно продувались аргоном.

**N-Ацетокси-N-[1-(бензотиофен-2-ил)этил]мочевина (2).** К суспензии 10,00 г (0,042 моль) **1** в 150 мл хлористо-

Таблица 4  
Кинетические и термодинамические параметры гидролиза **4в**

Параметр	Константы скорости ( $s^{-1}$ ) гидролиза <b>4в</b> и термодинамические параметры процесса	
	в щелочной среде	в кислой среде
Температура		
4 °С	$9,00 \times 10^{-5}$	—
15 °С	$2,73 \times 10^{-4}$	—
25 °С	$5,83 \times 10^{-4}$	—
30 °С	—	$3,83 \times 10^{-5}$
40 °С	—	$7,33 \times 10^{-5}$
50 °С	—	$1,55 \times 10^{-4}$
$\Delta G^\ddagger$ (ккал/моль)	22,5	23,0
$\Delta H^\ddagger$ (ккал/моль)	13,5	13,5
$\Delta S^\ddagger$ (кал/моль·К)	-21,0	-31,0

Таблица 3  
Состав раствора для полярографического определения **4в** в 2,27 н. водно-спиртовом растворе HCl

Водный раствор 3,4 н NaOH	0,18 мл
Раствор уксусной кислоты (1:10) в этиловом спирте-ректификате (95 %)	0,26 мл
2 М водный раствор ацетата натрия	0,03 мл
1,5 М раствор LiCl в этиловом спирте-ректификате (95 %)	1 мл
Этиловый спирт-ректификат (95 %)	До 5 мл
Концентрация этилового спирта	91 %
pH	5,6 – 5,8
Потенциалы пиков 3в (насыщенный каломельный электрод)	-1,0 В; -1,24 В

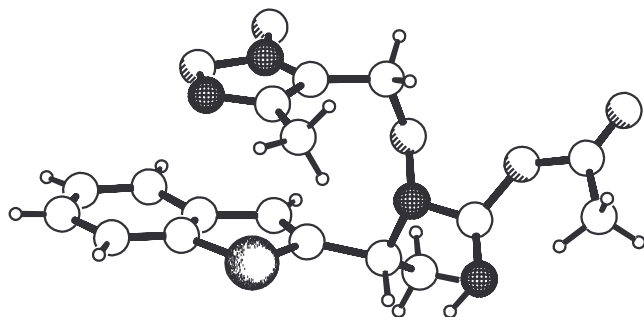


Рис. 1. Строение молекулы **4в** по результатам порошкового РСА.

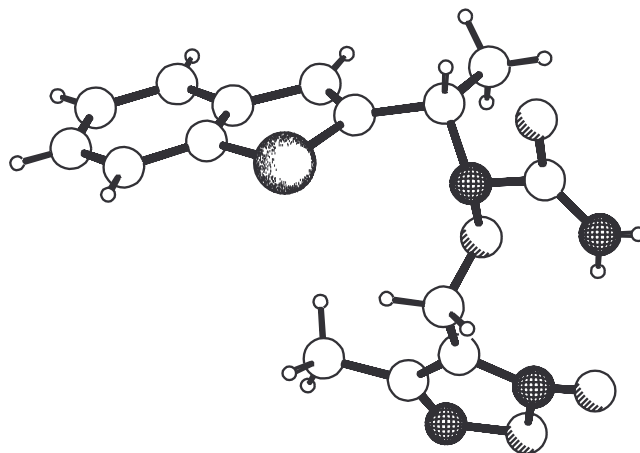


Рис. 2. Строение молекулы **5в** по результатам порошкового РСА.

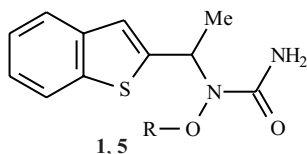
го метилена приливают 11,8 мл (0,085 моль) триэтиламина и в течение 5 мин прибавляют 3,3 мл (0,047 моль) хлористого ацетила при температуре 20 – 25 °С. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 3 ч, приливают 60 мл воды и отделяют нижний слой. Раствор сушат 10 г карбоната калия в течение 3–5 мин, фильтруют и отгоняют растворитель в вакууме до объёма 15 мл. Твёрдый продукт отфильтровывают, промывают 5 мл этилацетата и сушат. Получают 8,48 г (72 %) **2** пригодного для дальнейших превращений. Т. пл. 134 – 136 °С (этилацетат).

**О-Ацетил-N-[1-(бензотиофен-2-ил)этил]-N-метоксиизомочевина (4а).** К раствору 2,00 г (7,19 ммоль) **2** в 30 мл сухого тетрагидрофурана при температуре 18 – 22 °С прибавляют 0,26 г (8,63 ммоль) 80 % суспензии гидроксида натрия в вазелиновом масле. После раство-

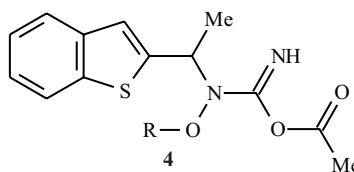
рения гидроксида натрия приливают раствор 0,47 мл (7,55 ммоль) иодистого метила в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и нейтрализуют 10 % раствором HCl в метаноле. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 20 мл хлороформа, промывают 15 мл 10 % водного раствора тиосульфата натрия и 15 мл воды, сушат карбонатом калия, растворитель отгоняют в вакууме. Полученный маслообразный продукт очищают хроматографически (силикагель, хлороформ). Получают 0,91 г (43 %) **3а**, т. пл. 103 – 105 °С.

#### Спектры ПМР соединений **1, 2, 4 и 5**

Таблица 5



**1:** R=H; **2:** R=Ac; **5а:** R=Me;  
**5б:** R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4;  
**5в:** R=(4-метилфуросан-3-ил)метил;



**4а:** R=Me; **4б:** R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4;  
**4в:** R=(4-метилфуросан-3-ил)метил;

Соединение	δ м.д. (J, Гц)									
	CHMe	CHMe	NH <sub>2</sub>	=NH	OH	3-CH	4-7-CH	MeCO	R	
<b>1</b>	1,56 д J = 6,9	5,59 кв J = 6,9	6,25 с	–	9,14	7,22 с	7,2 – 7,4 м; 7,7 – 7,9 м	–	–	
<b>2</b>	1,55 д J = 6,9	5,71 кв J = 6,9	6,65 с	–	–	7,28 с	7,3 – 7,4 м; 7,7 – 7,9 м	2,12 с	–	
<b>4а</b>	1,69 д J = 7,0	5,63 кв J = 7,0	–	9,65 с	–	7,38 с	7,3 – 7,4 м; 7,8 – 7,9 м	2,25 с	3,64 с	
<b>4б</b>	1,70 д J = 7,0	5,66 кв J = 7,0	–	9,87 с	–	7,37 с	7,3 – 7,4 м; 7,7 – 7,9 м	2,19 с	4,94 д и 5,04 д, J = 11,8 (CH <sub>2</sub> ); 7,64 д, J = 8,7 (2'-CH); 8,17 д, J = 8,7 (3'-CH)	
<b>4в</b>	1,67 д J = 7,0	5,60 кв J = 7,0	–	9,88 с	–	7,39 с	7,3 – 7,4 м; 7,8 – 7,9 м	2,20 с	2,30 с (Me); 4,74 д и 4,80 д, J = 12,8 (CH <sub>2</sub> )	
<b>5а</b>	1,60 д J = 7,0	5,51 кв J = 7,0	6,66 с	–	–	7,31 с	7,3 – 7,4 м; 7,8 – 7,9 м	–	3,57 с	
<b>5б</b>	1,60 д J = 7,0	5,56 кв J = 7,0	6,83 с	–	–	7,30 с	7,2 – 7,4 м; 7,7 – 7,9 м	–	4,84 д и 4,96 д, J = 11,8 (CH <sub>2</sub> ); 7,60 д, J = 8,7 (2'-CH); 8,13 д, J = 8,7 (3'-CH)	
<b>5в</b>	1,59 д J = 6,9	5,49 кв J = 6,9	6,70 с	–	–	7,25 с	7,3 – 7,4 м; 7,7 – 7,9 м	–	2,28 с (Me); 4,59 д и 4,68 д, J = 12,9 (CH <sub>2</sub> )	

Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа, масс- и ИК-спектров соединений 2, 4 и 5.

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Масс-спектр, $m/z$ [M + Na] <sup>+</sup>	ИК-спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup>
			С	Н	N		С	Н	N		
2	72	134 – 136	56,15	5,22	10,18	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	56,10	5,07	10,07	301	1792 (MeC=O) 1659 (H <sub>2</sub> NC=O)
4а	43	103 – 105	57,71	5,65	9,62	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	57,52	5,52	9,58	315	1710 (C=O) 1694 (C=N)
4б	31	102 – 105	58,45	4,75	10,07	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	58,10	4,63	10,16	436	1714 (C=O) 1699 (C=N)
4в	40	137 – 139	52,20	4,99	14,35	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	52,30	4,65	14,35	413	1717 (C=O) 1703 (C=N)
5а	60 (А) 55 (Б)	161 – 162*	57,64	5,88	11,08	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	57,58	5,64	11,19	273	1668 (C=O)
5б	30 (А) 40 (Б)	119 – 121	58,11	4,72	11,26	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	58,21	4,61	11,31	394	1692 (C=O)
5в	50 (А) 40 (Б)	130 – 132	51,41	4,67	16,13	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	51,72	4,63	16,08	371	1695 (C=O)

\* Лит. т. пл. 162 °С [11]

**O-Ацетил-N-[1-(бензотиофен-2-ил)этил]-N-[(4-нитробензил)окси]изомочевина (4б)** получают аналогично **3а** (исключая промывку тиосульфатом натрия).

**O-Ацетил-N-[1-(бензотиофен-2-ил)этил]-N-[(4-метилфуросан-3-ил)метокси]изомочевина (4в)**. Получают аналогично **3а** (исключая промывку тиосульфатом натрия) из **2** и 3-(бромметил)-4-метилфуросана.

**N-Алкокси-N-[1-(бензотиофен-2-ил)этил]мочевины (5).**

Метод А. К 2,00 г (8,47 ммоль) **1** и 8,90 ммоль галогеналкила в 30 мл тетрагидрофурана приливают раствор 1,02 г (25,4 ммоль) гидроксида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, нейтрализуют конц. соляной кислотой, отделяют верхний слой, сушат карбонатом калия. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме, полученный маслообразный продукт растирают с эфиром до кристаллизации (**5а**) или очищают методом колоночной хроматографии (**5б** и **5в**), элюент — хлороформ, и перекристаллизовывают из этанола.

Метод Б. К раствору 1 ммоль **4** в 5 мл тетрагидрофурана приливают раствор 140 мг (2,5 ммоль) гидроксида калия. Смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходного продукта, нейтрализуют конц. соляной кислотой, отделяют верхний слой, сушат карбонатом калия. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме, полученный маслообразный продукт

растирают с эфиром до кристаллизации. Собирают твёрдый продукт, перекристаллизовывают из этанола.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (контракт № 1/05).

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Онучина, С. А. Зайцев, А. П. Арзамасцев и др. *Хим.-фарм. журн.*, **40**(10), 11 – 16 (2006).
2. Пат. США 4873259; *Chem. Abstr.*, **110**, 57509s (1989).
3. В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев, *Оксид азота*, Вузовская книга, Москва (2004).
4. В. В. Чернышев, *Изв. РАН, Сер. хим.*, № 12, 2171–2190 (2001).
5. К. Ингольд, *Теоретические основы органической химии*, Мир, Москва (1973).
6. В. Хюккель, *Теоретические основы органической химии (в двух томах)*, пер. с нем., Иностранная литература, Москва (1955).
7. Э. С. Левин, З. И. Фодиман, З. И. Тодрес, *Электрохимия*, **2**(1), 175–183 (1966).
8. И. М. Сосонкин, А. Н. Дамаров, Л. А. Кузнецов и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 2, 281–286 (1989).
9. Г. Беккер, *Введение в электронную теорию органических реакций*, Мир, Москва (1977).
10. Т. Джилкрист, Р. Сторр, *Органические реакции и орбитальная симметрия*, Мир, Москва (1976), с. 35.
11. А. О. Stewart, Р. А. Bhatia, J. G. Martin, et al., *J. Med. Chem.*, **40**(13), 1955–1968 (1997).

Поступила 14.04.06

## ACYL MIGRATION DURING ALKYLATION OF ACETOXYUREA DERIVATIVES

O. A. Onuchina<sup>1</sup>, S. A. Zaitsev<sup>1</sup>, V. I. Levina<sup>1</sup>, N. B. Grigor'ev<sup>1</sup>, V. V. Chernyshev<sup>2</sup>, and V. G. Granik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center for Antibiotics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, Russia

The alkylation of N-acetoxy-N-(benzofuran-2-yl)urea is performed in the presence of sodium hydride. This process is accompanied by the migration of acetyl group with the formation of O-acetylisourea. The kinetic parameters of O-acetylisourea hydrolysis in basic and acidic media are determined.