

УДК 547.743.1

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЕСАМОЛА С 1-(3,3-ДИЭТОКСИПРОПИЛ)МОЧЕВИНАМИ. СИНТЕЗ ДИАРИЛПРОПАНОВ

© 2019 г. А. В. Смолобочкин\*, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик

ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова», ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова 8

\*e-mail: smolobochkin@iopc.ru

Поступила в редакцию 16 мая 2018 г.

После доработки 26 мая 2018 г.

Принята к публикации 22 июля 2018 г.

Разработан эффективный метод синтеза диарилпропанов, содержащих в своем составе фрагмент мочевины, на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с сесамолом. Структура продуктов доказана спектральными данными.

**Ключевые слова:** сесамол, 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевины, диарилпропаны, мочевины, ацетали.

**DOI:** 10.1134/S0514749219030170

В последние несколько десятилетий бурно развивается химия фенолсодержащих соединений [1–5]. Особое внимание уделяется диарилпропанам, содержащим в своём составе два фенольных фрагмента. Соединения этого класса являются ингибиторами рецептора CCR2b (C–C рецептор хемокина) [6], обладают противовоспалительной [7], антипролиферативной [8], противораковой [9] и анти-ВИЧ активностью [10], а также являются антагонистами рецептора эстрогенов (ER $\alpha$ ) [11], модуляторами рецепторов стероидных гормонов [12]. Производные диарилметана, содержащие в своём составе два фрагмента сесамола проявляют противовирусную активность [13, 14].

Ранее нами был предложен новый метод синтеза 2-арилпирролидинов на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(4,4-диэтоксипропил)мочевин с различными фенолами [1, 15–17]. Следует отметить, что ключевым моментом для протекания этой реакции и формирования новой связи C–N является наличие NH-фрагмента в молекуле мочевины.

Мы предположили, что наличие второго заместителя у атома азота в 1-(3,3-диэтоксипропил)-3,3-ди(арил,алкил)мочевинах будет препятствовать их

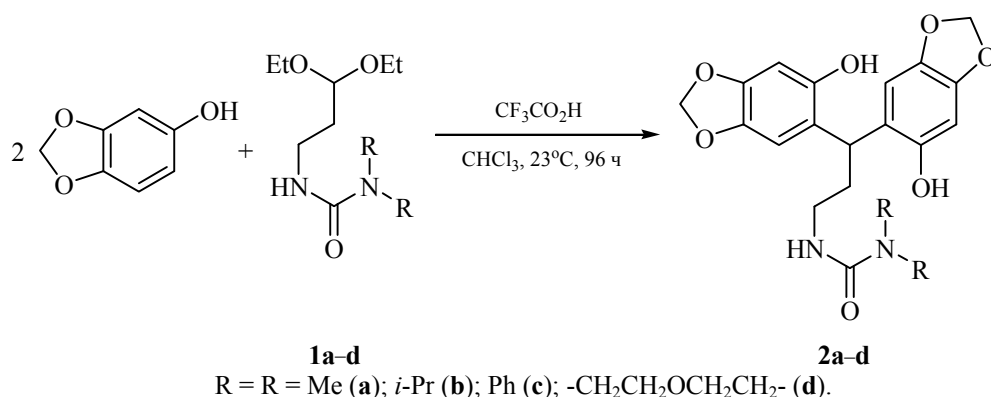
внутримолекулярной циклизации, и реакция будет приводить к образованию исключительно ациклических мочевины. В качестве фенольной компоненты нами был выбран сесамол, известный своей антиоксидантной активностью [18, 19] и входящий в состав лекарственного средства пароксетин (паксил), используемого для лечения депрессивных расстройств [20–22].

С этой целью были синтезированы ацетали **1** по ранее описанным методикам [23].

Было осуществлено взаимодействие 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин **1a–d** с сесамолом при соотношении 1:2 в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре. Основными продуктами этой реакции оказались новые диарилпропаны **2a–d**, содержащие в своем составе фрагменты мочевины. Продукты **2a–d** были получены с выходами, превышающими 80%. Замещение происходит в четвертое положение сесамола, что подтверждается данными <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии (схема 1).

Таким образом, в результате проведенных исследований реакции сесамола с 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевинами были получены новые функционализированные производные

Схема 1.



диарилпропана, содержащий помимо двух фрагментов сесамола фрагмент мочевины. К преимуществам метода можно отнести высокий выход целевых соединений, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов.

**3-(3,3-Диэтоксипропил)-1,1-диметилмочевина (1a).** К раствору 2.05 г (14 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амин и 2.83 г (28 ммоль) триэтиламина в 15 мл бензола прикапывали при охлаждении (5–7°C) 1.50 г (14 ммоль) *N,N*-диметилкарбомоил хлорид. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении 2 ч, осадок отфильтровывали, фильтрат упарили в вакууме, продукт получен в виде желтого масла. Выход 2.81 г (92%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.15 т (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.75–1.81 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.81 с (6H, CH<sub>3</sub>), 3.25–3.29 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.42–3.48 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.59–3.66 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.51 т (1H, CH, *J* 5.2 Гц), 5.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.27, 15.33, 33.47, 35.99, 36.92, 61.83, 102.98, 103.05, 158.56.

**3-(3,3-Диэтоксипропил)-1,1-диизопропилмочевина (1b).** Выход 3.34 г (87%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.11 т (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.13 д (12H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.73–1.78 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.23–3.29 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.39–3.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.54–3.61 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.70–3.79 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.47 т (1H, CH, *J* 5.2 Гц), 4.86 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.27, 21.28, 33.57, 36.45, 45.00, 61.81, 102.99, 157.19.

**3-(3,3-Диэтоксипропил)-1,1-дифенилмочевина (1c).** Выход 4.60 г (96%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.06 т (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.78–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.35–3.47 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.50–3.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.48 т (1H, CH, *J* 5.3 Гц), 5.14 т (1H, NH, *J* 4.5 Гц), 7.19 т (2H, CH<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 5.25 д (4H,

CH<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.33 т (4H, CH<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.17, 33.53, 36.78, 61.75, 102.42, 125.90, 127.41, 129.24, 143.05, 156.17.

***N*-(3,3-Диэтоксипропил)морфолин-4-карбоксамид (1d).** К раствору 0.98 г (11.3 ммоль) морфолина в 11 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 2.0 г (12.3 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 1.65 г (11.3 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амин и перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную массу экстрагировали водой (3×10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили в вакууме. Выход 2.14 г (73%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.19 т (6H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.77–1.92 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.26–3.39 м (6H, CH<sub>2</sub>), 3.45–3.54 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.62–3.70 м (6H, CH<sub>2</sub>), 4.56 т (1H, CH, *J* 5.1 Гц), 5.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.35, 15.39, 33.17, 36.87, 43.92, 62.05, 66.53, 103.20, 157.85.

**3-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропил)-1,1-диметилмочевина (2a).** К смеси 0.50 г (2.29 ммоль) 3-(3,3-диэтоксипропил)-1,1-диметилмочевины в 10 мл хлороформа добавляли 0.63 г (4.59 ммоль) сесамола и 0.26 г (2.29 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Выпавший осадок отфильтровали, высушили в вакууме (4 ч, 0.01 торр). Выход 0.82 г (83%), т.пл. 159–161°C. ИК спектр ν, см<sup>-1</sup>: 1637 (C=O), 2728, 3276 3386 (N-H, O-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.09 с (6H, CH<sub>3</sub>), 1.89–1.97 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.85–2.99 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.45 т (1H, CH, *J* 7.7 Гц), 5.85 уш.с (1H, NH), 5.87 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.9 Гц), 5.87 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.9 Гц), 6.39 с (2H, CH<sub>аром</sub>), 6.73 с (2H, CH<sub>аром</sub>), 8.96 с (2H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF): *m/z*: 403 [*M* + H]<sup>+</sup>, 425 [*M* + Na]<sup>+</sup>. Найдено,

%; С 59.89; Н 5.65; N 7.09.  $C_{20}H_{22}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 59.70; Н 5.51; N 6.96.

**3-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропил)-1,1-диизопропилмочевина (2b).** Выход 0.91 г (87%), т.пл. 190–191°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1638 (C=O), 2725, 3252, 3379 (N-H, O-H). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.14 д (12H,  $CH_3$ ,  $J$  6.7 Гц), 1.87–1.98 м (2H,  $CH_2$ ), 2.85–2.97 м (2H,  $CH_2$ ), 3.61–3.74 м (2H, CH), 4.44 т (1H, CH,  $J$  7.7 Гц), 5.83 уш.с (1H, NH), 5.84 д (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.8 Гц), 5.84 д (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.8 Гц), 6.38 с (2H,  $CH_{аром}$ ), 6.69 с (2H,  $CH_{аром}$ ), 8.94 с (2H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF):  $m/z$  481 [ $M + Na$ ] $^+$ . Найдено, %: С 65.31; Н 5.96; N 13.65.  $C_{24}H_{30}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 62.87; Н 6.59; N 6.11.

**3-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропил)-1,1-дифенилмочевина (2c).** Выход 1.14 г (95%), т.пл. 212–213°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1638 (C=O), 2749, 3228, 3270, 3373 (N-H, O-H). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.06–2.14 м (2H,  $CH_2$ ), 3.22–3.31 м (2H,  $CH_2$ ), 4.43 т (1H,  $J$  7.3 Гц, CH), 4.82 т (1H,  $J$  6.3 Гц, NH), 5.83 д (2H,  $J$  15.7 Гц  $CH_2$ ), 5.83 д (2H,  $J$  15.7 Гц  $CH_2$ ), 5.87 д (2H,  $J$  15.7 Гц  $CH_2$ ), 6.45 с (2H,  $CH_{аром}$ ), 6.63 с (2H,  $CH_{аром}$ ), 7.20–7.31 м (5H,  $CH_{аром}$ ), 7.35–7.42 м (5H,  $CH_{аром}$ ). Масс-спектр (MALDI-TOF):  $m/z$  549 [ $M + Na$ ] $^+$ . Найдено, %: С 68.65; Н 5.12; N 5.23.  $C_{30}H_{26}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 68.43; Н 4.98; N 5.32.

**N-(3,3-Бис(6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропил)морфолин-4-карбоксамид (2d).** Выход 0.82 г (81%), т.пл. 178–179°C. ИК спектр  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1637 (C=O), 2794, 3283, 3387 (N-H, O-H). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.06–2.14 м (2H,  $CH_2$ ), 3.21–3.39 м (6H,  $CH_2$ ), 3.61–3.69 м (4H,  $CH_2$ ), 4.44 т (1H, CH,  $J$  7.3 Гц), 4.86 т (1H, NH,  $J$  6.2 Гц), 5.87 д (4H,  $CH_2$ ,  $J$  7.9 Гц), 5.87 д (4H,  $CH_2$ ,  $J$  7.9 Гц), 6.48 с (2H,  $CH_{аром}$ ), 6.65 с (2H,  $CH_{аром}$ ), 8.89 с (2H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF):  $m/z$  467 [ $M + Na$ ] $^+$ . Найдено, %: С 59.59; Н 5.27; N 6.54.  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ . Вычислено, %: С 59.45; Н 5.44; N 6.30.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в интервале 400–3600  $cm^{-1}$  в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1H$  записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ( $CDCl_3$ , ДМСО- $d_6$ ). Спектры ЯМР  $^{13}C$  записаны на спектрометре Bruker Avance 600 (150 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя ( $CDCl_3$ ). Масс-спектры МАЛДИ получены на масс-спектрометре

UltraFlex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) в линейном режиме. Лазер Nd:YAG,  $\lambda=266$  нм. Данные обрабатывались с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Фиксировались положительно заряженные ионы. Использовалась металлическая мишень. В качестве матрицы использовался 2,5-дигидроксибензойная кислота (DHB). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00206.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смолочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *ЖОХ*. **2015**, 85, 1217. [Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 1779.] doi 10.1134/S1070363215070361
2. Gazizov A.S., Kharitonova N.I., Smolobochkin A. V., Syakaev V. V., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 1845. doi 10.1007/s00706-015-1545-1
3. Смолочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 65, 1377. [Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Russ. Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 1377.] doi 10.1007/s11172-016-1465-1
4. Chugunova E., Akylbekov N., Shakirova L., Dobrynin A., Syakaev V., Latypov S., Bukharov S., Burilov A. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 6415. doi 10.1016/j.tet.2016.08.047
5. Багаутдинова Р.Х., Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Пудовик М.А., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р. *ЖОХ*. **2017**, 87, 1542. [Bagautdinova R.K., Kibardina L.K., Pudovik M.A., Burilov A.R., Trifonov A.V., Pudovik E.M.

- Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 2097.] doi 10.1134/S1070363217090298
- Imai M., Shiota T., Kataoka K., Tarby C.M., Moree W.J., Tsutsumi T., Sudo M., Ramirez-Weinhouse M.M., Comer D., Sun C.-M., Yamagami S., Tanaka H., Morita T., Hada T., Greene J., Barnum D., Saunders J., Myers P.L., Kato Y., Endo N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5407. doi 10.1016/j.bmcl.2004.08.008
  - Cardinal S., Paquet-Côté P.-A., Azelmat J., Bouchard C., Grenier D., Voyer N. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2043. doi 10.1016/j.bmc.2017.01.050
  - Pericherla K., Shirazi A.N., Kameshwara Rao V., Tiwari R.K., DaSilva N., McCaffrey K.T., Beni Y.A., González-Sarriás A., Seeram N.P., Parang K., Kumar A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5329. doi 10.1016/j.bmcl.2013.07.058
  - Chauthe S.K., Bharate S.B., Periyasamy G., Khanna A., Bhutani K.K., Mishra P.D., Singh I.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2251. doi 10.1016/j.bmcl.2012.01.089
  - Chauthe S.K., Bharate S.B., Sabde S., Mitra D., Bhutani K.K., Singh I.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2029. doi 10.1016/j.bmc.2010.01.023
  - Maruyama K., Nakamura M., Tomoshige S., Sugita K., Makishima M., Hashimoto Y., Ishikawa M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4031. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.067
  - Misawa T., Tanaka K., Demizu Y., Kurihara M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2590. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.066
  - Sumoto K., Mibu N., Yokomizo K., Uyeda M. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2002**, *50*, 298. doi 10.1248/cpb.50.298
  - Mibu N., Yokomizo K., Miyata T., Sumoto K. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1434. doi 10.1002/jhet.457
  - Gazizov A.S., Smolobochkin A. V., Voronina Y.K., Burirov A.R., Pudovik M.A. *Arkivoc.* **2014**, *iv*, 319. doi 10.3998/ark.5550190.p008.288
  - Gazizov A.S., Smolobochkin A. V., Voronina J.K., Burirov A.R., Pudovik M.A. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1215. doi 10.1080/00397911.2015.1011340
  - Gazizov A.S., Kharitonova N.I., Smolobochkin A.V., Syakaev V.V., Burirov A.R., Pudovik M.A. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*. doi 10.1007/s00706-015-1545-1
  - Kim J.Y., Choi D.S., Jung M.Y. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 3460. doi 10.1021/jf026056p
  - Fukuda Y., Nagata M., Osawa T., Namiki M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1986**, *63*, 1027. doi 10.1007/BF02673792
  - Wagstaff A.J., Cheer S.M., Matheson A.J., Ormrod D., Goa K.L. *Drugs*. **2002**, *62*, 655. doi 10.2165/00003495-200262040-00010
  - Lotke P. *Evid. Based. Med.* **2004**, *9*, 23. doi 10.1136/ebm.9.1.23
  - Fava M., Amsterdam J., Deltito J., Salzman C., Schwaller M., Dunner D. *Ann. Clin. Psychiatry.* **1998**, *10*, 145. doi 10.3109/10401239809147030
  - Газизов А.С., Смолобочкин А.В., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *ХТС.* **2014**, *5*, 769. [Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Burirov A.R., Pudovik M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *5*, 707.] doi 10.1007/s10593-014-1524-1

# Interaction of Sesamol with 1-(3,3-Diethoxypropyl)ureas. Synthesis of Diarylpropanes

A. V. Smolobochkin\*, A. S. Gazizov, A. R. Burilov, and M. A. Pudovik

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences,  
420088, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Akademika Arbuzova 8*

*\*e-mail: smolobochkin@iopc.ru*

Received May 16, 2018

Revised May 26, 2018

Accepted July 22, 2018

An effective method has been developed for the synthesis of diarylpropanes containing urea fragments based on the acid-catalyzed reaction of 1-(3,3-diethoxypropyl)urea with sesamol. The structure of the products is proved by spectral data.

**Keywords:** sesamol, 1-(3,3-diethoxypropyl)urea, diarylpropan, ureas, acetals