

НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 2,4,6,8-ТЕТРАМЕТИЛ-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3,3,0]ОКТАН-3,7-ДИОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОКСИЭТИЛЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРА «ЗЕЛЕННОЙ ХИМИИ»

© 2020 г. С. Ю. Паньшина^{a, b, *}, О. В. Пономаренко^c, А. А. Бакибаев^a, В. С. Мальков^a

^a ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 36
*e-mail: janim_svetatusik@mail.ru

^b ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30

^c Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева,
010008, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Сатбаева 2

Поступила в редакцию 14 июля 2020 г.

После доработки 20 июля 2020 г.

Принята к публикации 22 июля 2020 г.

Впервые разработан новый метод синтеза 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона с использованием оксиэтилендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) в качестве катализатора «зеленой химии» с удовлетворительным выходом в 62% и предложен химизм данного процесса, характеризующегося ступенчатым характером и частично подтвержденного методом ЯМР с проведением модельных процессов путей формирования вещества. Кроме того, изучено влияние среды и индивидуального действия ОЭДФ на компоненты реакции: 1,3-диметилмочевину, 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-он и 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион методами ЯМР ¹H и ¹³C в D₂O в нейтральных, подкисленных растворах (AcOH-d₄) и в растворах, содержащих один эквивалент ОЭДФ.

Ключевые слова: 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион, оксиэтилендифосфоновая кислота, ЯМР, катализатор, гидантоин, глиоксаль, 1,3-диметилмочевина, 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-он, зеленая химия.

DOI: 10.31857/S0514749220120034

В ряду бициклических бисмочевин 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-дион-3,7 (тетраметилгликольурил) **3** нашел применение в качестве малотоксичного коронарного транквилизатора [1]. Благодаря хорошей растворимости в воде и органических растворителях, устойчивости при хранении и химической инертности, отсутствию взаимодействия с компонентами пищи и другими лекарствами его широко используют в медицинской практике [2, 3].

В настоящее время известны 2 альтернативных пути синтеза тетраметилгликольурила **3**: метилированием гликольурила метилиодидом [4, 5], что с учетом низких температур (–60°C), длительной продолжительности реакции (до 21 ч) и невысоким выходом целевого продукта (40–50%) малоэффективно. Следующий метод заключается в конденсации 1,3-диметилмочевины **1** с глиоксалем **2** в присутствии кислотных катализаторов в течение 1 ч (согласно данным [6–8] выходы тетраметил-

гликольурилы **3** достигают 80–87%). Однако приведенные методы синтеза **3** имеют недостатки, среди которых можно выделить длительность времени ведения реакции в случае алкилирования, использование органических растворителей и агрессивных кислот, что в совокупности придает им экологически неблагоприятные условия для проведения этих процессов. Поиск новых синтетических стратегий для получения химических продуктов в последнее время определяется необходимостью учета экологичности проводимых химических процессов, и одним из важнейших путей решения данного вопроса является замена стехиометрических реакций каталитическими [9].

Сравнительно недавно в ряде работ [10–12] установлено, что 1-оксиэтилендифосфоновая кислота (ОЭДФ) показала себя в качестве удобного катализатора «зеленой химии» в реакциях образования дигидропиримидонов 3-х компонентной реакцией карбонильных соединений с активной метиленовой группой, мочевиной и альдегидами как в традиционных условиях [10, 11], так и в условиях микроволнового синтеза [12]. Однако до сих пор нам не известны примеры использования ОЭДФ в качестве катализатора в реакциях 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной, тем более для промышленно выпускаемых химических веществ.

Учитывая вышесказанное, мы впервые осуществили реакцию конденсации 1,3-диметилмочевины **1** с глиоксалем **2** в воде для получения тетраметилгликольурилы **3** в присутствии ОЭДФ в качестве катализатора «зеленой химии» [9] (схема 1).

Нами установлено, что реакция получения тетраметилгликольурилы **3** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора (схема 1) протекает в течение 2 ч с выходом целевого продукта **3**, дости-

гающим 62%. В процессе синтеза вещества **3**, по результатам ЯМР, показано, что промежуточным продуктом данной реакции является 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-он **4**, траектория образования которого представлена выше (схема 2). Моноциклический полупродукт **4** в данных условиях образуется преимущественно при комнатной температуре (как и в присутствии минеральной кислоты HCl, pH 4–7 [13]), а бициклизация глиоксаля **2** до целевого продукта **3** достигается при повышении температуры реакционной смеси до 60–80°C (схема 2). Для изучения особенностей каталитического действия ОЭДФ в синтезе тетраметилгликольурилы **3**, мы провели данную реакцию при комнатной температуре с поэтапным добавлением реагентов, а ход процесса контролировали методами ЯМР.

Известно [14, 15], что в водных растворах глиоксаль **2** существует в виде различных гидратных форм, а в сильно разбавленных водных растворах преобладает бисгемдиол глиоксаля **2a** (схема 2).

Нами установлено, что при добавлении ОЭДФ к глиоксалу **2** моментально в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C аналита появились нехарактерные для исходных веществ пики: химический сдвиг δ 4.48 м.д. в спектре ЯМР ^1H (рис. 1), 176.6 и 165.6 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C (рис. 2), которые в дальнейшем ходе реакции исчезают. Для объяснения наблюдаемых изменений предположим, что начальная стадия включает процесс исчерпывающей гидратации глиоксаля **2** в воде с образованием бисгемдиола **2a** (ЯМР спектры **2a**, дополнительные материалы), и затем ОЭДФ из-за склонности последней к образованию гидратов [16] связывает одну молекулу воды с формированием промежуточного комплекса **A** (схема 2, рис. 1, 2), стабилизирующийся за счет возникновения развитой системы водородных связей. Мы полагаем, что химический сдвиг

Схема 1.

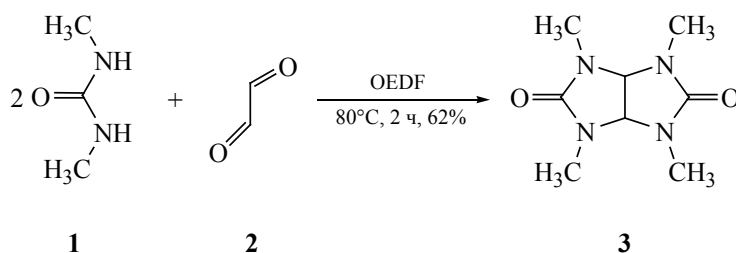
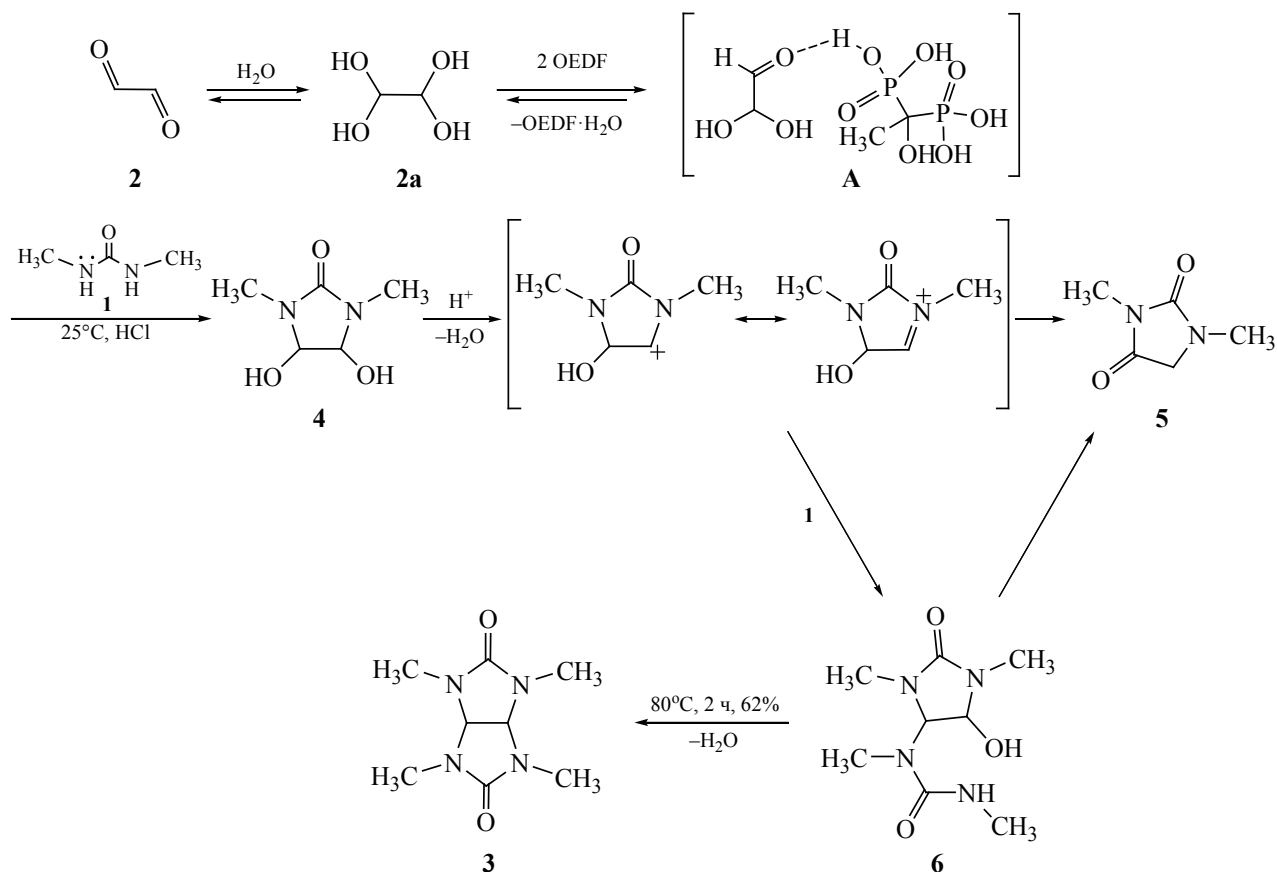


Схема 2.



при δ 4.48 м.д. в спектре ЯМР ^1H (рис. 1) соответствует протону $\text{CH}(\text{OH})_2$ бисгемдиольного фрагмента комплекса **A**, а два сигнала 176.6 и 165.6 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C (рис. 2) соответствуют карбонильной $\text{C}=\text{O}$ группе комплекса **A**, и их парность может объясняться таутомерными равновесиями бисгемдиольного фрагмента.

Было установлено, что в спектрах ЯМР ^1H при добавлении эквимолярного количества 1,3-диметилмочевины **1** в полученную смесь пик при δ 4.48 м.д. начинает убывать, а пики при δ 4.86 и 2.65 м.д., относящиеся соответственно к сигналам $\text{CH}-\text{CH}-$ и CH_3- протонов 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-она **4**, увеличиваются. Это наблюдение, очевидно, связано с нуклеофильной атакой мочевины **1**, активированной ОЭДФ $\text{C}=\text{O}$ -группы (как показано на схеме 2), что в дальнейшем приводит к конденсации и циклизации с образованием промежуточного соединения **4**, которое может при недостатке мочевины **1** в кислых условиях частично претерпевать перегруппировку

до гидантоина **5** [17], но в изученных условиях протекает преимущественная бициклизация его до тетраметилгликольурилы **3** после добавления еще одного моля 1,3-диметилмочевины **1**.

По истечении часа после исчезновения пика при δ 4.48 м.д., когда химические сдвиги при δ 4.86 и 2.65 м.д. достигают максимальной интенсивности, в реакционную ампулу внесли второй эквивалент 1,3-диметилмочевины **1**, что позволило отследить ступенчатость процесса получения тетраметилгликольурилы **3**. В спектральной картине ^1H появились низкоинтенсивные пики при δ 4.91 и 2.62 м.д., природа которых изначально не ясна. Образование пиков в области δ 5.08 и 2.77 м.д. (характерных протонам $\text{CH}-\text{CH}$ и CH_3 тетраметилгликольурилы **3**) при комнатной температуре не наблюдалось, только после нагревания реакционной ампулы до 60°C данные сигналы были зарегистрированы в спектре ПМР. При дальнейшем нагревании реакционной ампулы до 80°C , интенсивность последних начала стремительно уве-

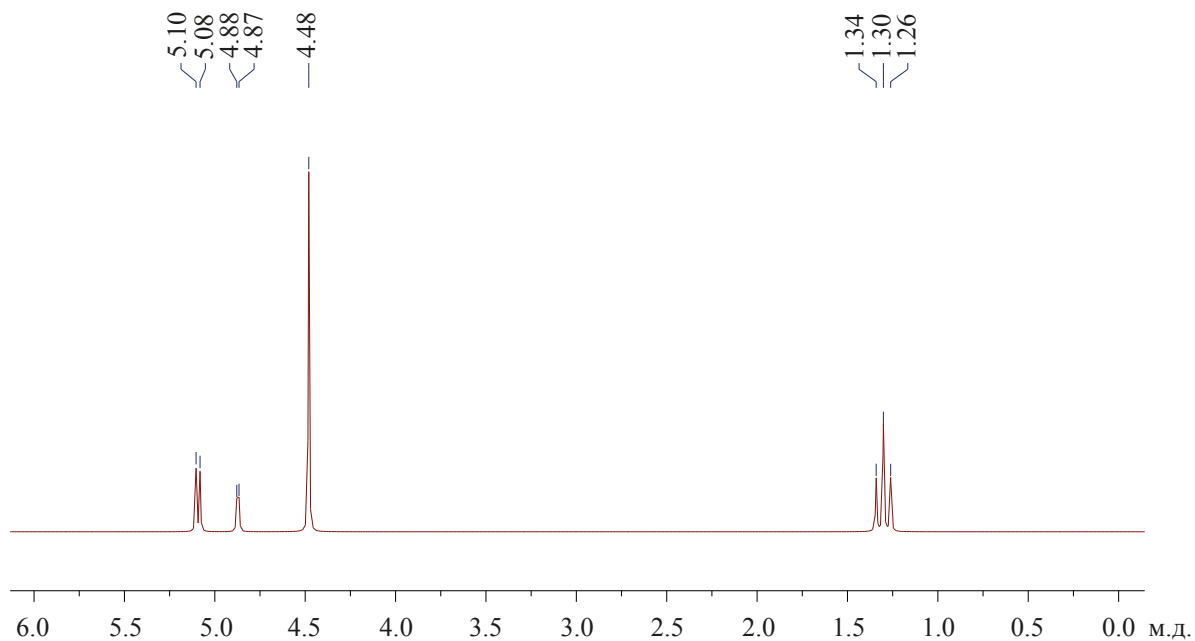


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H комплекса **A** на основе глиоксаля **2** и ОЭДФ.

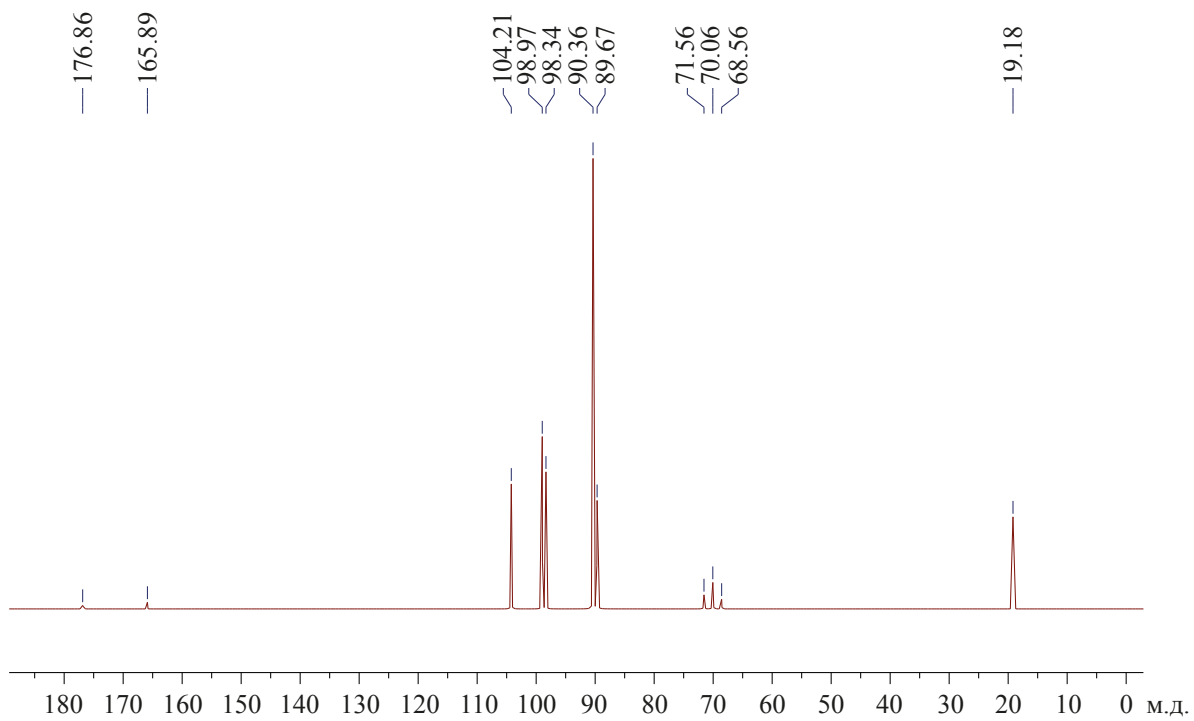


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C комплекса **A** на основе глиоксаля **2** и ОЭДФ.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР для соединений **1**, **3**, **4** в различных условиях.

Функциональные группы	Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J , Гц)			Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м.д.		
	Условия анализа (концентрация 0.625 ммоль/10 мл)					
	D_2O pH 7	D_2O , AcOH- d_4 pH 2	D_2O , ОЭДФ 1:1	D_2O pH 7	D_2O , AcOH- d_4 pH 2	D_2O , ОЭДФ 1:1
Соединение 1						
CH_3	2.55 д (6H, J 7.0)	2.56 д (6H, J 7.0)	2.44 д (6H, J 7.2)	26.4	26.2	26.6
NH	5.75 уш.с (2H)	–	6.72, 6.85, 6.98 т.д. (2H, J 7.2)	–	–	–
C=O	–	–	–	162.1	161.8	162.0
Соединение 3						
CH_3	2.78 с (12H)	2.77 с (12H)	2.77 с (12H)	29.8	29.7	29.8
CH–CH	5.08 с (2H)	5.06 с (2H)	5.06 с (2H)	72.8	72.7	72.7
C=O	–	–	–	161.0	160.9	160.9
Соединение 4						
CH_3	2.69 с (6H)	2.65 с (6H)	2.65 с (6H)	26.7	26.6	26.8
CH–CH ^a	4.89 с (2H)	4.85 с (1H), 4.66 с (1H)	4.87 с (2H)	85.6 79.9	85.5 79.8	85.7 80.0
OH	–	–	–	–	–	–
C=O	–	–	–	159.9	159.8	159.9

^a Транс-, цис-формы 1,3-диметилдигидроксиимидазолидин-2-она **4** [21, 22].

личиваться. По окончании процесса бициклизации наблюдалось исчезновение пиков при δ 4.86 и 2.65 м.д., соответствующих протонам соединения **4**, и наибольшей интенсивности достигают химические сдвиги протонов тетраметилгликольурилы **3** (δ 5.06 и 2.77 м.д.). Таким образом, можно сделать вывод, что данная реакция получения тетраметилгликольурилы **3** имеет ступенчатый характер поэтапной конденсации мочевины **1** с глиоксалем **2**.

В ходе дальнейших исследований мы обнаружили, что 3-х дневная выдержка реакционной смеси в ампуле при комнатной температуре приводит к исчезновению сигналов при δ 4.91 и 2.67 м.д. спектре ЯМР ^1H , а в реакционной смеси появляются химические сдвиги низкой интенсивности 1,3-диметилгидантоина **5** (два синглета CH_3 -групп

при δ 2.74 и 2.75 м.д., и синглет CH_2 -группы при δ 3.83 м.д.) и 1,3-диметилмочевины **1** (дублет метильной группы при δ 2.40 м.д.). Таким образом, на основании данных ЯМР-спектроскопии мы склонны утверждать, что химические сигналы при δ 4.91 и 2.67 м.д. соответствуют протонам CH–CH и CH_3 и сигналам моноцикла **6** с линейным уреидным фрагментом (схема 2), преобразование которого, вероятно, связано с более термодинамически выгодным солеобразованием 1,3-диметилмочевины **1** и ОЭДФ. В пользу вероятности такого взаимодействия свидетельствуют результаты анализа ЯМР модельных смесей, которые рассмотрены ниже (см. таблицу, дополнительные материалы).

С целью выяснения условий протекания реакции образования тетраметилгликольурилы **3** и отдельного влияния ОЭДФ на компоненты **1**, **3**, **4**

изучаемой реакции мы провели модельный эксперимент методами ЯМР ^1H и ^{13}C в D_2O в нейтральных, подкисленных растворах [дейтерированной уксусной кислотой ($\text{AcOH-}d_4$)] и в растворах, содержащих один эквивалент ОЭДФ. Результаты анализа ЯМР для 1,3-диметилмочевины **1** как исходного компонента синтеза, 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-она **4**, промежуточного моноциклического соединения и тетраметилгликольурилы **3** приведены в таблице.

Данные эксперименты позволили сравнить влияние органической кислоты ($\text{AcOH-}d_4$) и фосфорорганической кислоты (ОЭДФ) на химические сдвиги веществ **1**, **3**, **4**.

В спектре ЯМР ^1H (см. таблицу) водного раствора 1,3-диметилмочевины **1** присутствуют низкоинтенсивные уширенные сигналы для NH-групп, что закономерно объясняется взаимодействиями и протонобменными процессами с молекулами D_2O , а в кислой среде сигналы NH-групп полностью отсутствуют. В спектре ЯМР 1,3-диметилмочевины **1** и 1 экв ОЭДФ показано наличие прямого взаимодействия – комплексообразования. Так, в спектрах ЯМР ^1H наблюдается экранирование CH_3 -групп мочевины на +0.15 м.д. (см. таблицу), а CH_3 -группы ОЭДФ на +0.13 м.д., относительно сигналов индивидуальных веществ в D_2O (дополнительные материалы). Химические сдвиги аминогрупп присутствуют в виде низкоинтенсивного триплета дублетов с J 7.2 Гц (в области δ 6.72–6.98 м.д., см. таблицу, дополнительные материалы), который свидетельствует о наличии катиона типа NH^+ [18]. Известно [19], что сам карбамид, являясь слабым основанием, склонен к комплексообразованию с органическими кислотами, причем их состав зависит от кислотности последних [20], а 1,3-диметилмочевина **1** тем более склонна к таким процессам благодаря ее более выраженным основным свойствам. Кроме того, отметим, что ОЭДФ комплексообразующее соединение [16] и от карбоновых кислот отличается некоторыми стереохимическими особенностями, а именно, тетраэдрическим строением фосфорильной группы, что в конечном итоге определяет различие валентных углов и длин связей по сравнению с карбоксильной группой в органических кислотах. Кроме того, полярность связи фосфор–кислород в фосфорильной группе выше полярности связи углерод–кислород

в карбонильной группе, что приводит к более высокой нуклеофильности атома фосфора.

В спектрах ЯМР ^{13}C комплекса 1,3-диметилмочевины **1** и ОЭДФ наблюдаются незначительные отклонения химических сдвигов в подкисленных растворах и в присутствии ОЭДФ, что указывает на то, что атомы углерода реагентов прямым образом в комплексообразовании не участвуют.

Таким образом, флуктуационные изменения сигналов NH-групп в спектрах ЯМР ^1H подкисленных растворов указывает на склонность мочевины **1** к солеобразованию, а в присутствии **1** эквивалента ОЭДФ 1,3-диметилмочевина **1** образует комплекс (см. таблицу, дополнительные материалы).

В спектрах ЯМР ^1H подкисленных растворов **4** в D_2O имеется два пика СН–СН протонов (δ 4.85 и 4.66 м.д., см. таблицу). Казалось бы, что неэквивалентность СН–СН протонов должна благоприятствовать перегруппировке вещества **4** в гидантоин **5**, однако добавление эквивалента ОЭДФ к 1,3-диметилдигидросимидазолидин-2-ону **4** не вызвало появления дополнительных пиков в спектрах ЯМР ^1H (см. таблицу). Очевидно, что присутствие ОЭДФ ингибирует или, по крайней мере, не вызывает данную перегруппировку и направляет реакцию в сторону бициклизации глиоксаля **2** до тетраметилгликольурилы **3**.

Установлено (см. таблицу), что подкисление среды $\text{AcOH-}d_4$ и ОЭДФ не влияет на характер химических сдвигов тетраметилгликольурилы **3** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C в D_2O . Для того, чтобы установить наличие прямого влияния ОЭДФ на мексикар **3**, мы провели отдельный эксперимент, когда водную смесь тетраметилгликольурилы **3** и ОЭДФ в соотношении 1:1 кипятили в течение недели, и, в соответствии с данными анализа ЯМР, никакого взаимодействия реагентов не было обнаружено. Полученные данные спектров ЯМР этого процесса подтверждают ранее установленный факт, что мексикар **3** обладает высокой стабильностью и химической инертностью [2]. Отдельно следует отметить, что, по результатам анализа методами ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C , во всех проведенных экспериментах ОЭДФ в растворе остается неизменной и после регенерации может использоваться повторно, а это

убедительно показано на самостоятельных синтезах с применением регенерированной ОЭДФ.

Таким образом, нами впервые разработан новый экологически благоприятный метод синтеза тетраметилгликольурила **3** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора «зеленой химии» с удовлетворительным выходом. Хотя предложенный метод не выглядит выигрышным с позиции длительности проведения процесса в сравнении с методом [8], он имеет безусловные преимущества, состоящие в использовании регенерируемого катализатора, не вызывающего коррозионного действия [23] и соответствующего принципам зеленой химии.

Предложен химизм образования тетраметилгликольурила **3** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора, где по результатам ЯМР (рис. 1, 2) постулируется промежуточное формирование комплекса на основе глиоксаля **2** и ОЭДФ (схема 2, комплекс **A**). Химизм реакции имеет ступенчатый характер и частично подтвержден методом ЯМР с проведением модельных процессов путей формирования тетраметилгликольурила **3**.

Кроме того, изучено влияние среды и индивидуального действия ОЭДФ на компоненты реакции **1**, **3**, **4** методами ЯМР ^1H и ^{13}C в D_2O в нейтральных, подкисленных растворах ($\text{AcOH}-d_4$) и в растворах, содержащих один эквивалент ОЭДФ, в ходе которых показано, что поведение ОЭДФ в отношении веществ **1**, **3**, **4** отличается от свойств типичной карбоновой кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР для веществ **1**, **2**, **3**, **4**, **5** и ОЭДФ записывали на спектрометре «Bruker Avance III HD» (Bruker Corporation, Германия) с рабочей частотой 400 и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно, в растворах D_2O (δ 4.70 м.д.) и $\text{DMSO}-d_6$ (δ 2.50, 39.5 м.д.)

Модельный эксперимент для веществ **1**, **3**, **4**, записывали в растворах D_2O (δ 4.70 м.д.) с концентрацией 0.625 ммоль/10 мл растворителя. Количество сканов для ^1H и ^{13}C – 64 и 1000 соответственно, погрешность измерения спектров ЯМР $\pm 0.5\%$. Подкисляющий компонент (до pH 2) – дейтерированная уксусная кислота ($\text{AcOH}-d_4$).

Реакционный процесс синтеза **3** и его динамика с участием **1**, **2**, **4**, **5** и ОЭДФ регистрировался в D_2O (4.70 м.д.) в течение 3 ч при температурах 20–80°C и концентрацией веществ: 0.1 ммоль в 0.5 мл растворителя.

Отдельно спектры ЯМР для веществ **1**, **2**, **3**, **4**, **5** были зарегистрированы в растворителе $\text{DMSO}-d_6$ (дополнительные материалы).

Элементный анализ соединений **3**, **4** выполнен на элементном анализаторе CHNS-O Euro EA3000 (EuroVector, S.p.A.). Температуры плавления определены на приборе Buchi. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластине Silufol UV-254 (элюент PhH–EtOH, 8:2), визуализация в парах йода и УФ свете (254 нм).

1,3-Диметилмочевина (1) (хч). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.51 с (6H, CH_3), 6.12 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.8 (CH_3), 160.8 (C=O).

Синтез 2,4,6,8-тетраметилтетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-диона (3) (тетраметилгликольурил). К водному раствору 8.8 г (100 ммоль) 1,3-диметилмочевины **1** и 7.3 г 40%-ного водного раствора глиоксаля **2** (50 ммоль) прибавляли при перемешивании 20.6 г (100 ммоль) ОЭДФ. Нагревали до 80°C и выдерживали реакционную смесь в течение двух часов. Контроль реакции вели методом ТСХ. По завершении реакции растворитель отгоняли, оставшуюся реакционную массу обрабатывали 20% раствором NaOH до pH 9 и экстрагировали продукт **3** хлористым метиленом. Выход 6.1 г (62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 228°C (CH_2Cl_2) (т.пл. 228°C [3]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.78 с (12H, CH_3), 5.02 с (2H, CHCH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.5 (CH_3), 72.0 (CH), 159.1 (C=O). Найдено, %: C 48.44; H 7.15; N 28.25; O 16.16. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 48.47; H 7.12; N 28.26; O 16.14. *M* 198.22.

Синтез 1,3-диметилдигидроксиимидазолидин-2-она (4). Вещество **4** – рацемат, синтезировано по методикам [24, 25]. Выход 5.1 г (70%), кристаллы белого, светло-бежевого цвета, т.пл. 131°C (*цис*-), 145°C (*транс*-) [21]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.65 с (6H, CH_3), 4.50 с (2H, CHCH), 6.24 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.2 (CH_3), 86.1 (CH), 158.3 (C=O). Найдено, %: C 41.14; H 6.88; N 19.13; O 32.85. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 41.09; H 6.90; N 19.17; O 32.84. *M* 146.14.

Синтез 1,3-диметилгидантоина (5). Вещество синтезировано по методике [26]. Выход 5.1 г (80%), светло-желтые гигроскопичные кристаллы, т.пл. 40°C [26]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.74 с [3H, CON(CH₃)CH₂], 2.75 с [3H, CON(CH₃)CO], 3.83 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.6 [CON(CH₃)CO], 29.0 [CON(CH₃)CH₂], 51.8 (CH₂), 158.5 (NCON), 173.7 (CH₂CON). Найдено, %: С 41.14; Н 6.88; N 19.13; О 32.85. С₅H₈N₂O₂. Вычислено, %: С 46.87; Н 6.29; N 21.86; О 24.97. *M* 128.13.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2012**.
2. Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А., Сурушкина С.Ю., Турсунова К.Б. *Ж. Неврол. Психиат. им. С.С. Корсакова*. **2012**, *112*, 40–44.
3. Шилина Н.Н., Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Лемперт Б.А. *Тер. арх.* **2013**, *85*, 29–34.
4. Суворова Л.И., Ереско В.А., Епишина Л.В., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Повстяной М.Б., Крылов В.Д., Короткова Г.В., Лапшина Л.В., Кулик А.Ф. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1979**, *6*, 1306–1313. [Suvorova L.I., Eres'ko V.A., Epishina L.V., Lebedev O.V., Khmel'nitskii L.I., Novikov S.S., Povstyanoi M.B., Krylov V.D., Korotkova G.V., Lapshina L.V., Kulik A.F. *Russ. Chem. Bull.* **1979**, *28*, 1222–1227.] doi 10.1007/BF00947390
5. Nowikow S.S., Chmelnizkij L.I., Lebedew O.W., Jepischina geb. Jerschowa L.W., Krylow W.D., Lapshina L.W., Fridman A.L., Surkow W.D., Benjasch W.I., Filatowa geb. Jermischkina W.W., Merkulowa geb. Andreewa A.A., Sawadje W.A. Пат. 2237732 (**1972**). Герм. С.А. **1973**, *79*, 42581.
6. Nematollahi J., Ketchman R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2378–2380. doi 10.1021/jo01044a055
7. Nowikow S.S., Chmelnizkij L.I., Lebedew O.W., Jepischina geb. Jerschowa L.W., Krylow W.D., Lapshina L.W., Fridman A.L., Surkow W.D., Benjasch W.I., Filatowa geb. Jermischkina W.W., Merkulowa geb. Andreewa A.A., Sawadje W.A. Пат. 2349769 (**1973**). Герм. С.А. **1974**, *81*, 25670.
8. Новиков С.С., Хмельницкий Л.И., Лебедев О.В., Епишина Л.В., Крылов В.Д., Лапшина Л.В., Фридман А.Л., Срибная Л.Л., Сурков В.Д., Беньяш В.И., Филатова В.В., Муркулова А.А., Завадьё В.А. А.С. 491619 (**1975**). СССР. Б.И. **1976**, № 42.
9. Белецкая И.П., Кустов Л.М. *Усп. хим.* **2010**, *79*, 493–515. [Beletskaya I.P., Kustov L.M. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 441–461.] doi 10.1070/RC2010v079n06ABEH004137
10. Pansuriya A.M., Savant M.M., Bhuvu C.V., Singh J., Naliapara Y.T. *Arkivoc.* **2009**, *7*, 79–85. doi 10.3998/ark.5550190.0010.707
11. Vilapara K.V., Gami S.P., Gadara Sh.A., Naliapara Y.T. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 11235–11238. doi 10.1002/slct.201902997
12. Savant M.M., Pansuriya A.M., Bhuvu C.V., Kapuriya N.P., Naliapara Y.T. *Catal. Lett.* **2009**, *132*, 281–284. doi 10.1007/s10562-009-0112-y
13. Petersen H. *Textilveredlung.* **1968**, *2*, 51–62.
14. Guette J.P., Mattioda G., Metivier B. *Actual. Chim.* **1982**, *5*, 23–31.
15. Whipple E.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7183–7186. doi 10.1021/ja00727a027
16. Логинова Л.П., Левин И.В., Матвеева А.Г., Писарева С.А., Нифантьев Е.Е. *Изв. АН. Сер. хим.* **2004**, *9*, 1919–1925. [Loginova L.P., Levin I.V., Matveeva A.G., Pisareva S.A., Nifant'ev E.E. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 2000–2007.] doi 10.1007/s11172-005-0062-5
17. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Беляков П.А., Ильин М.М., Лиссенко К.А., Даванков В.А., Лебедев О.В., Махова Н.Н. Тартаковский В.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, *58*, 390–399. [Kravchenko A.N., Sigachev A.S., Belyakov P.A., Ilyin M.M., Lyssenko K.A., Davankov V.A., Lebedev O.V., Makhova N.N. Tartakovsky V.A. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1264–1269.] doi 10.1007/s11172-009-0165-5
18. Сильверстейн Р., Вебетер Ф., Кимл Д. *Спектротрическая идентификация органических соединений*. М.: Лаборатория знаний, **2011**.
19. Smith A.E. *Acta. Crystallogr.* **1952**, *5*, 224–235. doi 10.1107/S0365110X52000629
20. Боховкин И.М., Боховкина Ю.И. *ЖОХ.* **1947**, *17*, 621–624.
21. Vail S., Barker R.H., Mannitt P.L. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2179–2182. doi 10.1021/jo01018a015
22. Grillon E., Gallo R., Pierrot M., Boiledau J., Wimmer E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *29*, 1015–1016. doi 10.1016/0040-4039(88)85322-X

23. Miao M., Wang J., Hu W. *Colloids Surf. A.* **2018**, *543*, 144–154. doi 10.1016/j.colsurfa.2018.01.056
24. Gazieva G.A., Kravchenko A.N., Chegaev K.Yu., Strelenko Yu.A., Lebedev O.V. *Mendeleev Commun.* **2000**, *10*, 28–29. doi 10.1070/MC2000v010n01ABEH001188
25. Kantouch A., Khalil E.M., El-Khatib E.M., Mowafi S. *Egypt. J. Chem.* **2007**, *50*, 699–708.
26. Nishino S., Shima H., Shimano T., Yoshimura K. Пат. 201010233 (**2010**). США.

A New Method for Synthesis of 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octan-3,7-dione Using Hydroxyethylene Diphosphic Acid as Catalyst for “Green Chemistry”

S. Yu. Panshina^{a, b, *}, O. V. Ponomarenko^c, A. A. Bakibaev^a, and V. S. Malkov^a

^a National Research Tomsk State University, 634050, Russia, Tomsk, pr. Lenina 36

*e-mail: janim_svetatusik@mail.ru

^b National Research Tomsk Polytechnic University, 634050, Russia, Tomsk, pr. Lenina 30

^c L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010008, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, ul. Satbaeva 2

Received July 14, 2020; revised July 20, 2020; accepted July 22, 2020

A new method for the synthesis of 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione using hydroxyethylene diphosphonic acid (HEDP) as a catalyst for “Green chemistry” with a satisfactory yield of 62% is developed. A stepwise chemism of this process is proposed, which is partially confirmed by the NMR method using model processes for the formation of substances. In addition, the influence of the environment and the individual action of HEDP on the reaction components: 1,3-dimethylurea, 1,3-dimethyldihydroxyimidazolidin-2-one and 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione by ¹H and ¹³C NMR in D₂O in neutral, acidified solutions (AcOH-*d*₄) and in solutions containing one equivalent of HEDP was studied.

Keywords: 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione, hydroxyethylene diphosphonic acid, NMR, catalyst, hydantoin, glyoxal, 1,3-dimethylurea, 1,3-dimethyldihydroxyimidazolidin-2-one, green chemistry