

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»**

На правах рукописи

Ховренко Елена Владиславовна

**Новые методы получения биологически активных производных
мочевин и аминокислот с использованием глубоких эвтектических
растворителей**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., профессор
Филимонов Виктор Дмитриевич

Томск – 2026

Содержание

Введение.....	3
Глава 1. Методы синтеза гидантоинов и карбамоиламинокислот.....	8
1.1 Гидантоины и методы их синтеза.....	8
1.2 Методы получения гидантоинов	9
1.2.1 Реакция Бухерера-Бергса.....	9
1.2.3. Синтез Уреха или Рида	12
1.2.4. Синтез гидантоинов по Бильцу	12
1.3 Методы получения карбамоиламинокислот	19
Глава 2. Новые методы синтеза фенитоинов и карбамоиламинокислот с использованием DES.....	26
2.1 Новый метод синтеза фенитоинов и тиофенитоинов с использованием DES-подобных эвтектических смесей на основе мочевины и тиомочевины с КОН... 26	26
2.2 Новый метод синтеза карбамоиламинокислот с использованием эвтектических смесей мочевины/ КОН	36
2.3 Квантово-химическое моделирование реакций карбамоилирования аминокислот действием мочевины.....	54
2.4 Некоторые физико-химические свойства и строение эвтектических смесей на основе мочевины и оснований	60
Глава 3. Новая реакция карбамоиламинокислот и синтез новых карбоксипроизводных фенитоина	80
Глава 4. Экспериментальная часть.....	94
Выводы	110
Список сокращений и условных обозначений.....	112
Список литературы	113
Приложение А Строение димеров, вычисленных методом R2Scan.....	125
Приложение Б Параметры МД	131
Приложение В ЯМР-спектры полученных соединений	137

Введение

Современные тенденции синтеза лекарственных соединений требуют использования зеленых методов и технологий, а также создание молекул с повышенной биодоступностью. Данная диссертация направлена на исследование и практическую реализацию указанных условий в ряду гидантоинов и карбамоиламинокислот, которые являются важными классами биологически активных соединений – антиконвульсанты, противовирусные, противовоспалительные и другие средства.

Традиционные методы их получения не всегда отвечают критериям зеленой химии и реализуются исключительно в растворах. Почти неизвестны методы их синтеза без растворителей (free-solvent процессы) или с использованием глубоких эвтектических растворителей (deep eutectic solvents, DES). В то же время, относительно недавно появившиеся в арсенале химии DES, показали множество полезных свойств и применений в самых разных областях. Однако в синтезах гидантоинов и карбамоиламинокислот DES не применялись, и характеристики протекающих в таких средах реакций неизвестны. Вообще неизвестно, могут ли комбинации исходных компонентов – мочевины, тиомочевины, аминокислоты, цианаты щелочных металлов, 1,2-дикетоны и щелочи образовывать DES или эвтектические смеси, сходные с DES. Если же такие смеси образуются, то встает новый вопрос – отличается ли реакционная способность этих компонентов в эвтектиках от активности в традиционных растворах.

Гидантоины, в частности, фенитоин и его производные обладают важными биологически активными свойствами, но, в то же время, они, как правило, плохо растворимы в воде и, следовательно, имеют пониженную биодоступность. Поэтому получение новых производных гидантоинов, несущих гидрофильные карбоксильные группы, представляется актуальной задачей.

Из изложенного вытекают следующие **цели настоящего исследования**

1. Получение ранее неописанных жидких эвтектических смесей, включающих различные комбинации мочевины, тиомочевины, аминокислот, цианата калия, бензила и его производных, гидроксидов щелочных металлов и органических оснований.

2. Определение физико-химических свойств и строения полученных эвтектических смесей экспериментальными и теоретическими методами.

3. Разработка новых эффективных и зелёных методов синтеза 5,5-диарилгидантоинов, тиогидантоинов и карбамоиламинокислот с использованием полученных жидких эвтектических смесей мочевины и тиомочевины в отсутствие растворителей.

4. Определение механизмов реакций образования карбамоиламинокислот в жидких эвтектических смесях с участием мочевины.

5. Синтез ранее неизвестных и потенциально водорастворимых 5,5-диарил-3-карбоксихидантоинов из карбамоиламинокислот.

Научная новизна:

1. Впервые показано, что смеси мочевины, тиомочевины и КОН, а также мочевины, аминокислот и КОН способны в определенных соотношениях образовывать жидкие эвтектические смеси. Определены физико-химические свойства данных смесей. Экспериментальными и теоретическими методами (DSC-TGA-DTA, DFT, молекулярная динамика и др.) установлено, что эти смеси по некоторым свойствам сходны с классическими глубокими эвтектическими растворителями.

2. Установлено, что указанные эвтектики образуются только с КОН, но не с другими гидроксидами – LiOH, NaOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂. Методом DFT R2SCAN-3c проведено моделирование комплексов мочевины с LiOH, NaOH, КОН, RbOH, CsOH и показано, что КОН обладает повышенным сродством к мочеvine сравнительно с другими гидроксидами щелочных металлов (КОН > NaOH > RbOH > CsOH > LiOH). Причина столь необычной зависимости, не связанной с силой оснований, состоит в наименьшей разнице энергий НОМО щелочей с LUMO мочевины для КОН.

3. Показано, что в полученных DES-подобных смесях КОН с мочевиной или тиомочевиной, последние обладают повышенной реакционной способностью сравнительно с классическими растворами, быстро, и селективно реагируют с бензилом и его производными, давая 5,5-диарилгидантоины и тиогидантоин соответственно. В трехкомпонентных эвтектических смесях мочевины, КОН и аминокислот при 90°C происходит карбамоилирование аминокислот с сохранением конфигурации.

4. Впервые показано, что эвтектическая смесь мочевины, аланина и ароматических аминов образует при нагревании N-арилгидантоины. Ранее эти соединения получали из *трет*-бутиловых эфиров аминокислот и арилизоцианатов.

5. Предложены и подтверждены независимыми методами V3Lyp/G aug-cc-pvdz D4, wb97xd/6-311g(d,p) и R2SCAN-3c возможные механизмы исследованных реакций мочевины с аминокислотами. В случае реакции с аминокислотами непосредственно действующим реагентом выступает мочевина, но не цианат калия, как в реакциях в растворителях.

6. Впервые показано, что карбамоиламинокислоты способны реагировать с бензилом в присутствии щелочей с образованием ранее неизвестных 5,5-диарил-3-(карбоксиалкил)гидантоинов и предложен общий метод синтеза последних.

Практическая значимость:

1. Разработан новый эффективный вариант получения фенитоинов и тиофенитоина по реакции жидких эвтектических смесей мочевины или тиомочевины и КОН с бензилами без растворителей, с высокими выходами и чистотой.

2. Разработан новый общий способ карбамоилирования аминокислот алифатического, ароматического и гетероциклического строения действием эвтектик мочевины и КОН. Найдены приемы (снижение давления, ступенчатое добавление мочевины), позволяющие существенно сократить время реакции. Метод может быть реализован с разовыми загрузками

аминокислот вплоть до 100 г, что показано для получения субстанции препарата Карбаглу из глутаминовой кислоты.

3. Получен ряд ранее неизвестных гидантоинов с карбоксильными группами, которые в солевой форме хорошо растворимы в воде и могут обладать повышенной биодоступностью.

4. Метод синтеза N-арилгидантоинов с использованием эвтектической смеси мочевины, аланина и ароматических аминов существенно экономичней известного метода по реакции *трет*-бутиловых эфиров аминокислот и арилизоцианатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Три типа ранее неизвестных жидких эвтектических смесей – мочевины и КОН; тиомочевина и КОН; мочевины, аминокислоты и КОН, их получение, физико-химические свойства и строение.

2. Теории, объясняющие уникальную способность КОН образовывать жидкие эвтектики с мочевиной в отличие от других гидроксидов щелочных металлов.

3. Более высокая реакционная способность мочевины в эвтектических смесях с КОН в реакциях с бензилом и аминокислотами в сравнении с реакциями в растворах.

4. Новый метод селективного синтеза фенитоинов и тиофенитоина с использованием реакций эвтектических смесей КОН, мочевины и тиомочевины с бензилом и его производными.

5. Новый метод карбамоилирования аминокислот в эвтектических смесях аминокислот, мочевины и КОН без использования цианата калия и вероятный механизм данной реакции.

6. Новая реакция карбамоиламинокислот с бензилом и новый метод синтеза карбоксигидантоинов.

7. Два примера новой трехкомпонентной реакции смеси мочевины, аланина и ароматических аминов с образованием N-арилгидантоинов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, 8 материалов докладов на конференциях различного уровня и получено 3 патента на изобретение.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Отдельные части работы докладывались и обсуждались на 4 специализированных конференциях всероссийского и международного уровня: Химия и химическая технология в XXI веке: Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, Томск (2021, 2022, 2023 гг); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва (2022, 2023, 2025 гг), VII международная конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов», г. Екатеринбург- Пермь (2023 г), Всероссийский Конгресс «KOST-2025» по химии гетероциклических соединений.

В ходе работы применялись общепринятые техники синтеза и контроля реакций с использованием стандартного лабораторного оборудования. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК, ГХ-МС.

Работа выполнялась при поддержке следующих грантов: Проект ГЗ «Наука» № FSWW-2023-0008 и Приоритет-2030.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 123 страницах, содержит 26 рисунков, 40 схем, 20 таблиц и 3 приложения, состоит из введения, литературного обзора (гл.1), обсуждения результатов (гл.2 и 3), экспериментальной части (гл.4), выводов и списка литературы (82 ссылки).

Благодарности. Автор выражает благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Филимонову В.Д. за всестороннюю помощь и внимание к работе. Также автор выражает благодарность к.х.н. Штрыковой В.В., к.х.н. Бондареву А.А. и коллективу НОЦ Кижнера ТПУ за помощь в выполнении экспериментов и интерпретации данных.

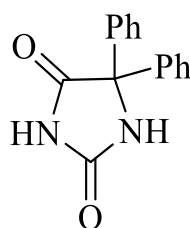
Глава 1. Методы синтеза гидантоинов и карбамоиламинокислот

1.1 Гидантоины и методы их синтеза

Гидантоины – важнейшие пятичленные гетероциклические соединения, обладающие многообразной биологической активностью.

Самым известным биологически активным представителем гидантоинового ряда является фенитоин и его водорастворимая форма – фосфенитоин.

Фенитоин или 5,5-дифенилгидантоин был впервые синтезирован Бильцем в начале 1900-х годов в результате реакции бензила с мочевиной [1].



1

Противосудорожные и антиаритмические свойства этого соединения побудили Pfizer коммерциализировать его в 1951 году в виде натриевой соли под названием дилантин. Он также используется и в качестве миорелаксанта. Хотя механизм действия фенитоина неясен, он, вероятно, действует на потенциалзависимые натриевые каналы нейронов и отток кальция из нейронов, что приводит к повышению нормального судорожного порога и ингибированию судорожной активности. Однако его использование в качестве противоэпилептического препарата ограничено из-за многочисленных побочных эффектов. Его водорастворимое пролекарство, фосфенитоин, продавалось в натриевой форме компанией Erfa в 2000 году, а затем компанией Pfizer в 2013 году под названием Cerebux [2].

Помимо противосудорожной активности гидантоины обладают противораковой, противовоспалительной, противокашлевой, антибактериальной активностью. А также могут быть использованы при лечении заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем [3].

Растворимость лекарственного вещества в воде является важной характеристикой, поскольку от этого напрямую зависит его биодоступность. Известно лишь одно водорастворимое производное фенитоина – фосфенитоин, который также, как и фенитоин имеет побочные эффекты. Поэтому разработка новых водорастворимых производных 5,5-дифенилгидантоинов является актуальной задачей.

1.2 Методы получения гидантоинов

Известны три основных метода синтеза гидантоинов: реакция Бюхерера-Бергса, синтез Уреха или Рида, реакция Бильца. Данные методы до сих пор широко используются, частично видоизменяясь в связи с достижениями органического синтеза.

1.2.1 Реакция Бюхерера-Бергса

Реакция Бюхерера-Бергса заключается во взаимодействии карбонильных соединений, цианида калия или натрия и карбоната аммония.

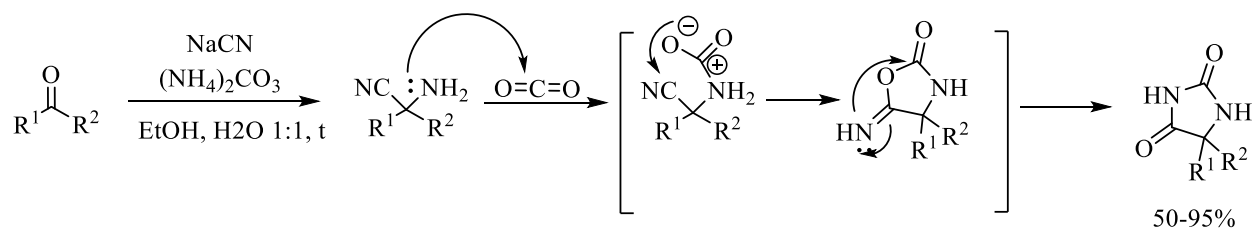


Схема 1 – Реакция Бюхерера-Бергса

Обычно данную реакцию проводят в водном этаноле при кипячении с обратным холодильником в течение нескольких часов. В присутствии карбоната аммония карбонильное соединение образует иминный промежуточный продукт, в котором цианид реагирует с получением аминонитрила. Последующее карбамоилирование диоксидом углерода, полученным из $(NH_4)_2CO_3$, и циклизация с последующей перегруппировкой пятичленного кольца дают целевой гидантоин (схема 1). Эта реакция является ценным методом получения различных 5- и 5,5-дизамещенных гидантоинов. Интересно, что применение таких гидантоинов обеспечивает доступ к четвертичным неприродным аминокислотам или аналогам природных. Затем четвертичные аминокислоты могут быть использованы в биоактивных

аналогах пептидов для индукции специфической вторичной структуры. Более того, разделение смеси гидантоинов может дать энантиоочищенные аминокислоты [4]. Были изучены варианты метода Бухерера-Бергса, и был расширен набор реагентов, используемых в реакции. Монтань и соавторы предложили генерировать иминный промежуточный продукт добавлением литийорганического соединения или реагентов Гриньяра либо к метиленазиридинам, либо к нитрилам [5, 6]. Эта процедура позволяет расширить спектр 5,5-дизамещенных гидантоинов. Другой вариант реакции был разработан Мюрреем и коллегами, в котором аминонитрилы были получены в результате катализируемой $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ реакции жидкого аммиака с кетонами при минус $78\text{ }^\circ\text{C}$ в CH_2Cl_2 с последующим добавлением цианистого водорода [7]. Введение газообразного диоксида углерода в присутствии $\text{N,N}'$ -диизопропилэтиламина дает гидантоины. Известно, что использование органического растворителя вместо смеси этанола и воды может обеспечить лучшую растворимость реагентов; однако эта процедура потребовала использования кислоты Льюиса на основе галлия и газообразного CO_2 в строго безводных условиях, что является недостатком метода. В работе [8] авторы разработали энантиоселективный синтез α , β -диаминоацетонитрилов, которые использовали в реакции Бухерера-Бергса без потери энантиоочищенности. Также были описаны улучшения в отношении времени реакции, выхода и экологически безопасных условий. Сообщалось о катализируемой реакции Бухерера-Бергса, в которой наночастицы Fe_3O_4 использовались в качестве многократной (до четырех раз) кислоты Льюиса для ускорения, как образования аминонитрила, так и стадий добавления диоксида углерода [9]. Катализатор и короткое время реакции являются очевидными преимуществами этого метода. Микроволновая технология также позволила сократить время реакции [10]. Авторы сравнили термический нагрев и микроволновое облучение для синтеза нескольких 5,5-дизамещенных гидантоинов, при этом микроволновая процедура обеспечивает получение желаемых соединений в течение нескольких минут реакции с вдвое более

высокими выходами по сравнению с термическими условиями. Не так давно стало известно об усовершенствовании реакции Бухерера-Бергса с использованием технологии непрерывного потока, что сократило время реакции [11].

Известен всего один пример получения производных гидантоина с использованием глубокого эвтектического растворителя (deep eutectic solvents, DES) на основе диметилмочевины (DMU) и L-винной кислоты (L-(+)-ТА) (схема 2). Данный подход позволил избежать использование токсичных цианидов и синтезировать широкий ряд гидантоинов в одну стадию с хорошими выходами [12].

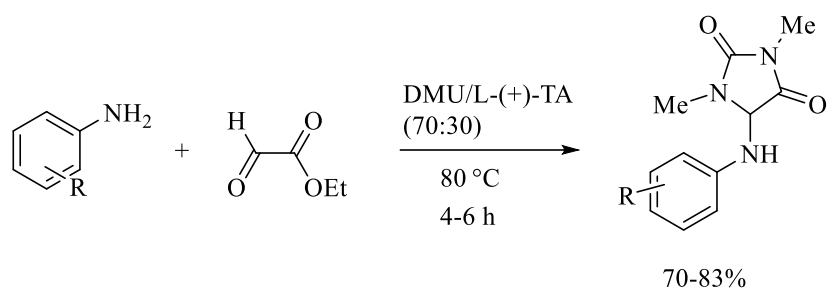


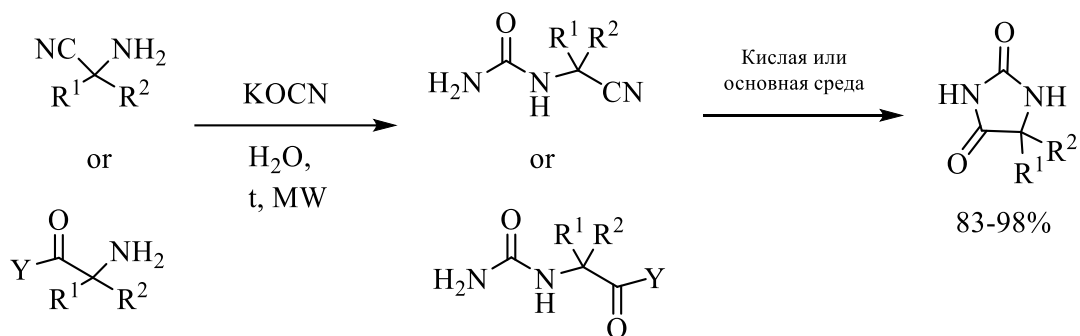
Схема 2 – Получение гидантоинов с использованием глубокого эвтектического растворителя

Глубокие эвтектические растворители (DES) - жидкость, обычно состоящая из двух или трех дешевых и безопасных компонентов, которые способны к самоассоциации, часто посредством водородных связей, для образования эвтектической смеси с температурой плавления ниже, чем у отдельных компонентов. DES демонстрируют физико-химические свойства, аналогичные свойствам традиционно используемых ионных жидкостей при этом они намного дешевле и экологичнее [13]. Благодаря этим замечательным преимуществам DES в настоящее время вызывают растущий интерес во многих областях исследований.

Несмотря на то, что метод Бухерера-Бергса позволяет получить широкий ряд гидантоинов, он является трудозатратным (включает несколько стадий) и требует и использование дорогостоящих реагентов в некоторых модификациях.

1.2.3. Синтез Уреха или Рида

Синтез Уреха или Рида – это реакция между производными аминов или аминокислот и изоцианатом калия или натрия с образованием уреидопроизводного, которое затем циклизуется в кислых условиях (схема 3) [14].



Y=OH, OMe, O_tBu, NH₂

Схема 3 –Получение гидантоинов методом Уреха/Рида

Изоцианаты – токсичные соединения, поэтому были разработаны более экологичные и безопасные подходы, в частности на основе производных аминокислот [15, 16]. Используя аминоксиды, Кюни и коллеги успешно синтезировали энантиомерно чистые гидантоины с применением трифосгена [17].

Аминоксиды применялись в работе [18] с использованием трифторметансульфонового ангидрида. В то же время другие авторы [19] описали метод, основанный на использовании уреидоксидов в сходных условиях для этапа циклизации по реакции Рида-Уреха.

Реакция гидроксидов метилового эфира α-аминоксидов с карбаматами для получения замещенных гидантоинов была недавно разработана Гиллом и его коллегами [20]. Однако эти синтезы все еще требуют дорогостоящих реагентов и предварительной функционализации аминоксидов.

1.2.4. Синтез гидантоинов по Бильцу

Синтез гидантоинов по Бильцу представляет собой взаимодействие мочевины с бензилом в основных условиях (схема 4).

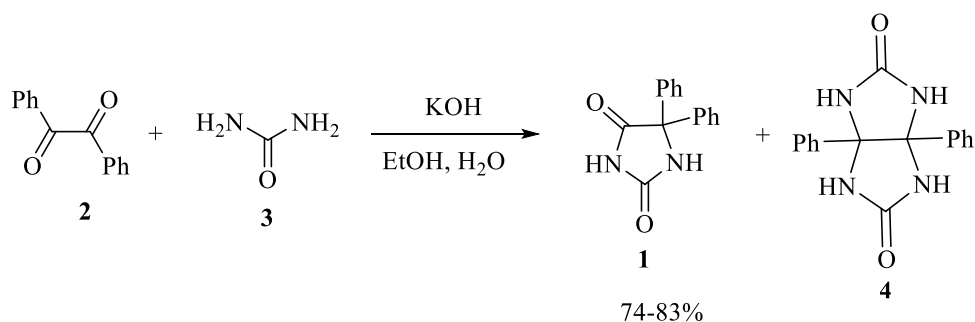


Схема 4 – Получение фенитоинов методом Бильца

В последнее время в первоначальную процедуру синтеза гидантоинов по Бильцу было внесено много изменений, таких как использование гетерогенных катализаторов [21, 22], микроволновое облучение или обработка ультразвуком [23], [24]. Были также разработаны процедуры проведения данного синтеза без растворителей (solvent free) в условиях механоактивации реакционной смеси [25]. Данные альтернативные процедуры имеют преимущества, заключающиеся в получении производных фенитоина с высокими выходами в течение непродолжительного времени с соблюдением экологичности. В литературе описано несколько вариантов механизма реакции бензила с мочевиной.

Так, по мнению ряда авторов [26], механизм реакции заключается в конденсации мочевины с бензилом путем нуклеофильной атаки на карбонильный углерод, в результате чего образуется интермедиат **5**, последующая внутримолекулярная перегруппировка которого приводит к гидантоину **1** (схема 5).

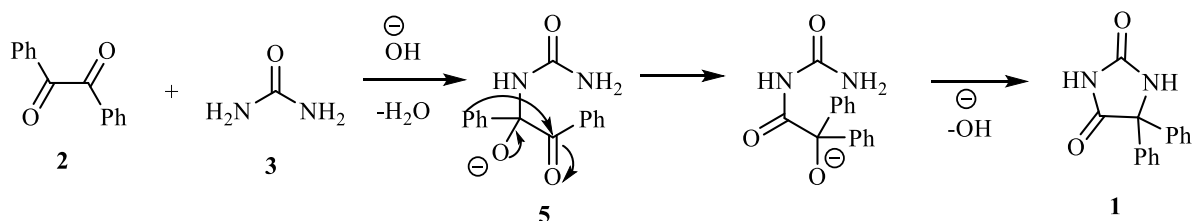


Схема 5 – Механизм реакции Бильца

Однако существует и другая версия преобразования интермедиата **5** в гидантоин, которая заключается в образовании диола с последующей перегруппировкой (схема 6).

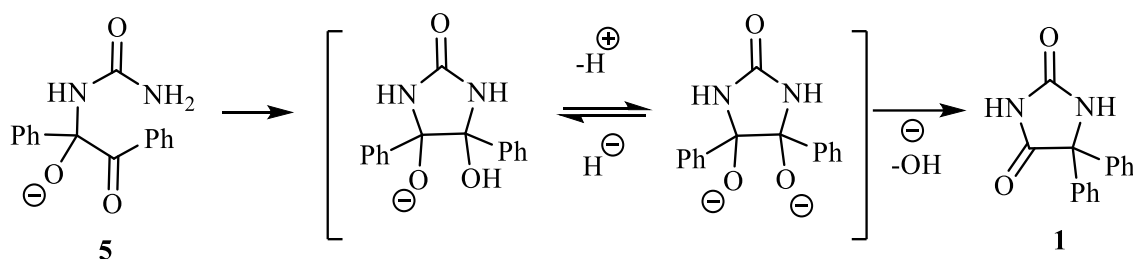


Схема 6 – Механизм реакции Бильца через образование промежуточного диола

Батлер и Лейтч в 1977 году подробно изучили кинетику и механизм реакции бензила с мочевиной и метилмочевиной [27]. Авторы предполагают, что образование гидантоина идёт через промежуточный диол **6**, который превращается в азометин **7** с последующей перегруппировкой фенильного аниона с образованием фенитоина **1** (схема 7).

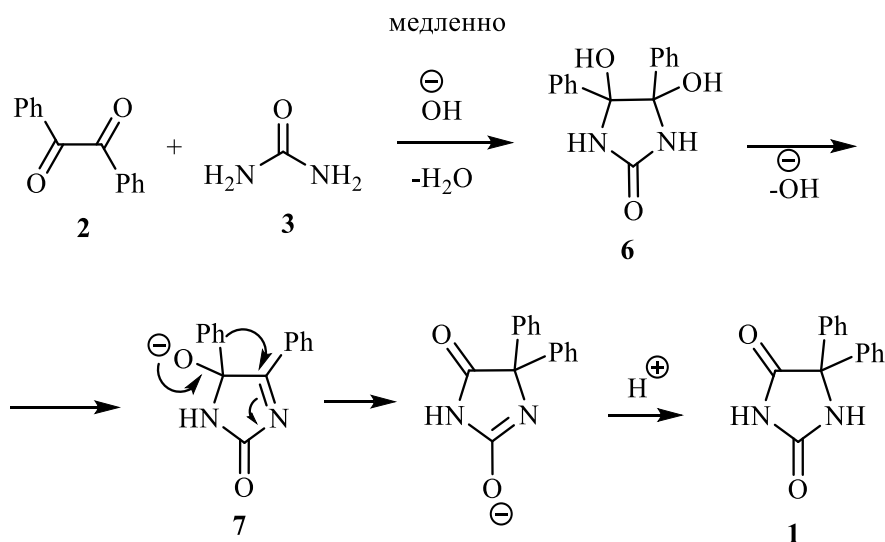


Схема 7 – Механизм реакции Бильца через образование промежуточного диола **6** и циклического азометина **7**

Швенкер и др. в 1992 подтвердили механизм, предложенный Батлером и впервые препаративно выделили промежуточный диол **6** [28].

В 2010 году Ли и его коллеги предложили механизм (схема 8), включающий конденсацию мочевины с бензилом путем нуклеофильной атаки на карбонильный углерод, что приводит к образованию соединения **8**, которое затем может конденсироваться со второй молекулой мочевины с образованием гликолурила **4**. Образование гидантоина **1** проходит через

внутримолекулярную перегруппировку в промежуточном соединении **7**, в которой арил претерпевает 1,2-сдвиг [29].

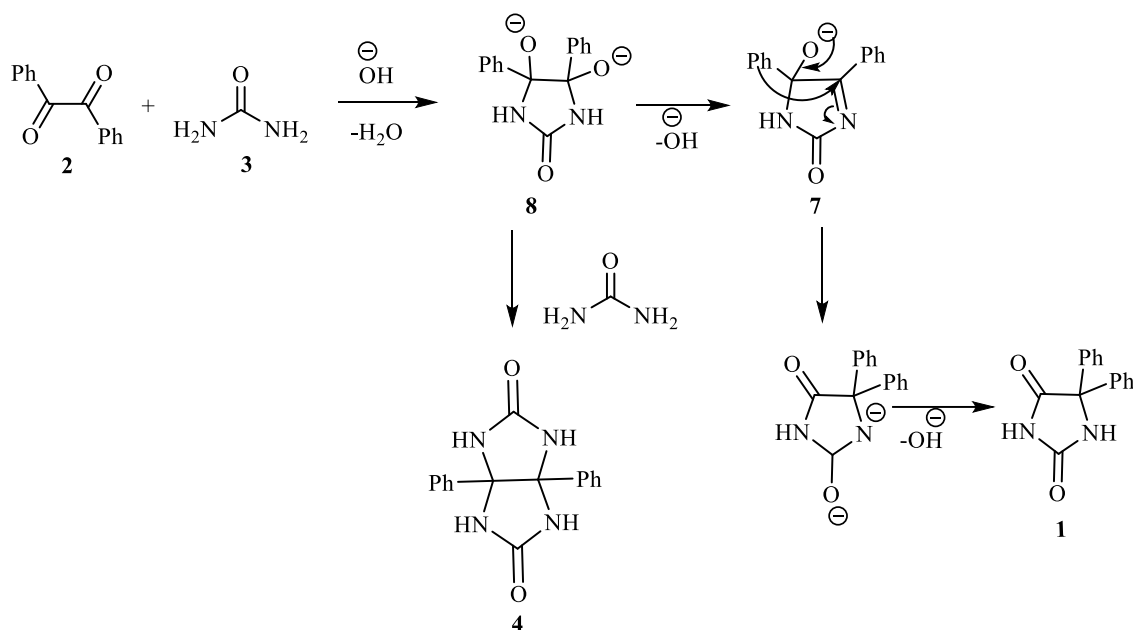


Схема 8 – Механизм реакции Бильца с образованием гликолурила и фенитоина

Однако в работе [30] было показано, что при взаимодействии бензила с фенилмочевинной в системе ДМСО/КОН образуется не циклический гидантоин, а линейная N,N' -дизамещенная мочевины (схема 9). Авторы предполагают, что механизм данной реакции включает образование промежуточного азометина **10**. Далее происходит нуклеофильная атака OH^- группой по карбонильному атому углерода с образованием соединения **11**. В азометине **11** происходит внутримолекулярная перегруппировка фенила с образованием уреидокислоты **12**. На последней стадии происходит декарбоксилирование **12**, что приводит к образованию N,N' -дибензгидрилфенилмочевины **13**.

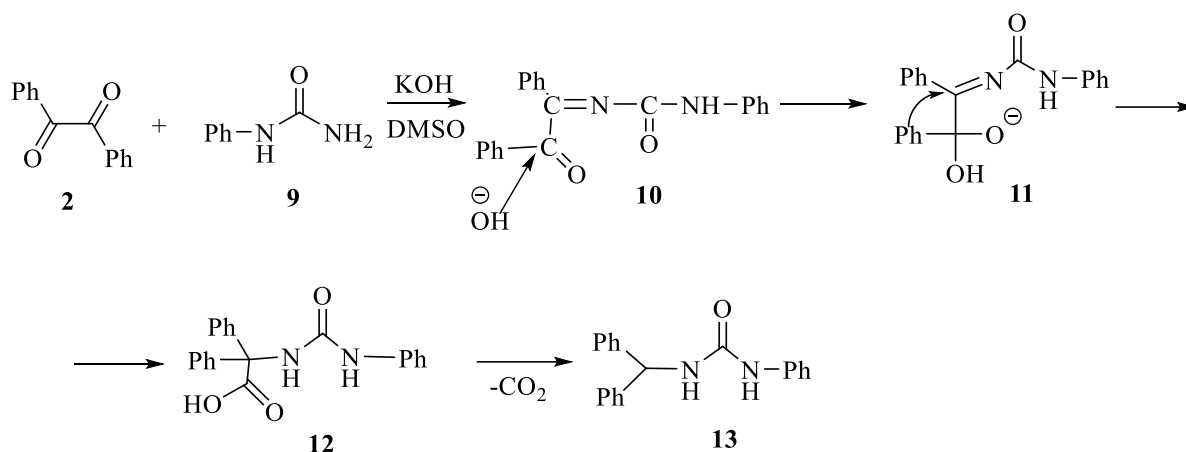
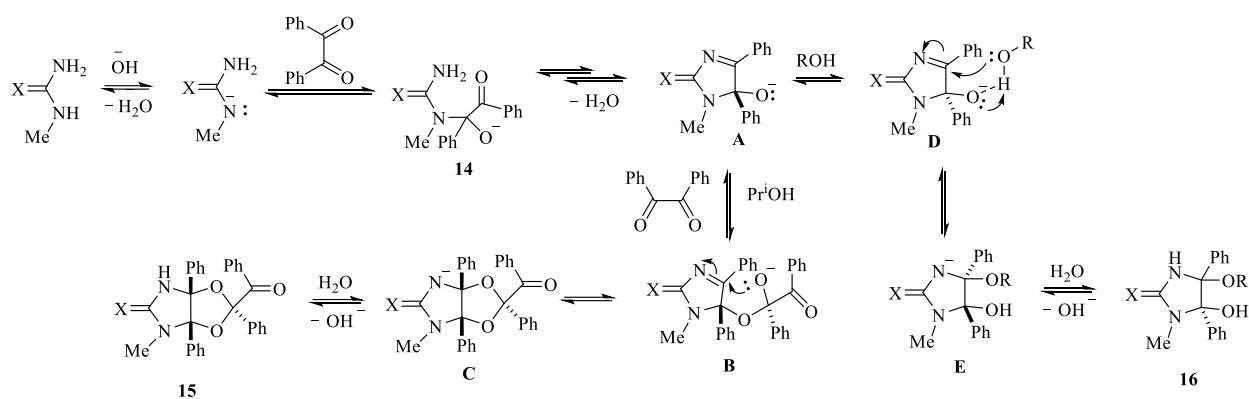


Схема 9 – Механизм реакции бензила с фенилмочевиной в суперосновных условиях с образованием N-бензгидрилфенилмочевины

Интерес к механизму реакции Бильца до сих пор не утихает. Недавно, например, А.Н. Кравченко и коллеги изучали данный механизм на примере метилмочевины, метилтиомочевины и бензила. Им удалось обнаружить новый продукт реакции - $(2S^*,3aR^*,6aS^*)$ -пергидро-3аН-[1,3]диоксоло[4,5-d]имидазол. Реакцию проводили среде MeOH/KOH, EtOH/KOH и *i*-PrOH/KOH. В случае, если средой был MeOH/KOH или EtOH/KOH, получены соответствующие эфиры, которые далее ни во что не превращались, поскольку выпадали в осадок в реакционной массе. Однако в случае *i*-PrOH/KOH образование эфиров не наблюдалось, но удалось обнаружить диоксолоимидазол. Авторы предложили вероятный механизм реакции бензила с метилмочевиной и с метилтиомочевиной. На первой стадии происходит образование аниона мочевины, который вступает в реакцию с бензилом с образованием промежуточного аминспирта **14**. Далее происходит циклизация с образованием продукта **A**, который атакует карбонильную группу бензила с образованием промежуточного продукта **B**, который селективно циклизуется в аддукт **C**. Дальнейшее протонирование приводит к кеталам **15**. Аналогичным образом могут быть образованы соединения **16**. Вследствие возникновения водородной связи между интермедиатом **A** и молекулой спирта образуется интермедиат **D** с последующим образованием аниона **E**, протонирование которого завершает этот путь (схема 10) [31].



X=O, S

Схема 10 – Механизм реакции метилмочевины и метилтиомочевины с бензилом в щелочной среде с образованием кеталей **15**

Недавно Эрнандес и коллеги подробно исследовали механизм реакции получения фенитоина с помощью механоактивации. Им удалось наблюдать и изолировать недоказанные ранее промежуточные продукты, такие как диол **6** и имидазолон **17**, а также обнаружить кеталь **18**. Промежуточные продукты **6** и **17** ранее были предложены для обычного синтеза, но их было трудно или невозможно выделить из раствора. Авторы провели мониторинг в реальном времени. Для этого бензил **2**, мочевины **3** и KOH (0.75 или 0.5 экв.) перемешивали в течение 60 мин с последующим гашением реакционной смеси. Анализ сырой смеси методом ЯМР-спектроскопии показал непрореагировавшие исходные реагенты и следы **1** и **4**. Что еще более важно, диол **6** был обнаружен как основной компонент смеси вместе с незначительными количествами продуктов **17** и **18** (Схема 11). Авторы предположили, что и диол **6**, и имидазолон **17** связаны с соответствующими промежуточными продуктами **H** и **I**. Идентификация **6** и **17** была подтверждена после их независимого синтеза. В то же время кеталь **18** был выделен из механохимической реакционной смеси. Независимо было показано, что **17** реагирует с бензилом и KOH, давая **18**. Наблюдение и последующее выделение диола **6** и имидазолона **17** особенно актуальны, поскольку они соответствуют промежуточным продуктам, первоначально предложенным для образования фенитоина в растворе, но выделение которых

оказалось затруднительным (для **6**) или невозможным (для **17**) [26, 27, 28]. Независимо синтезированные диол **6** или 1,5-дигидро-2H-имидазол-2-он **17** были измельчены с КОН и легко перегруппировались в **1**, тем самым подтверждая их вероятную промежуточную роль в реакции. Образование **17** из диола **6** было дополнительно подтверждено путем мониторинга спонтанной дегидратации **6** в растворе с помощью ЯМР-спектроскопии.

Наблюдение следов **17** в сырой смеси (схема 11) указывает на то, что калиевая соль фенитоина **J** могла образоваться через промежуточный продукт **I**, хотя присутствие **I** не было обнаружено во время мониторинга реакционной массы методом КР (in situ Raman monitoring). Фактически, ожидается, что образование **J** из диола **6** через дегидратацию и необратимую [1,2]-внутримолекулярную миграцию фенила будет происходить быстро, как ранее было продемонстрировано для аналогичной перегруппировки бензиловой кислоты [32].

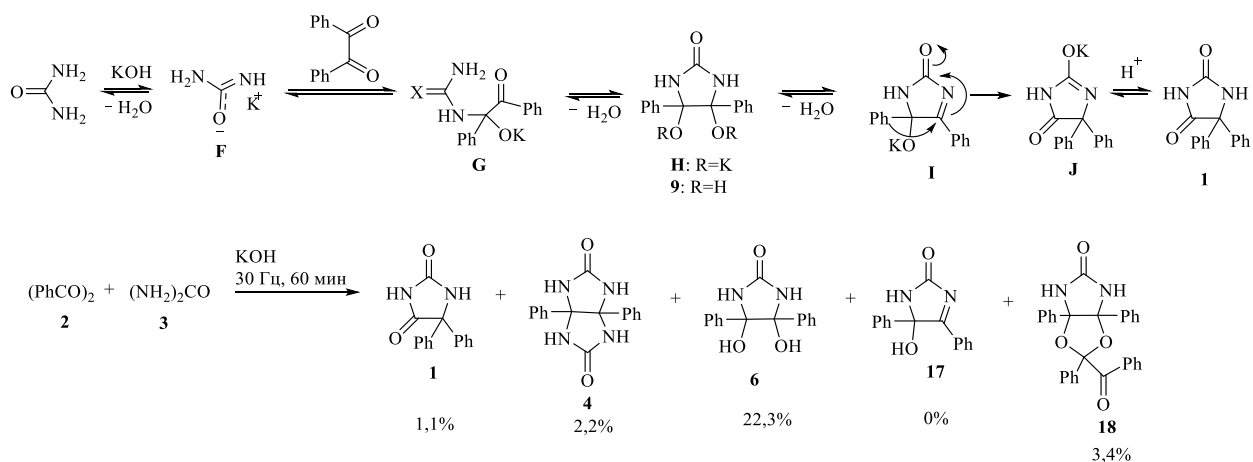


Схема 11 – Механизм реакции получения фенитоина

Таким образом, механизм реакции Бильца, несмотря на многолетние исследования, до сих пор остается предметом дискуссии, а, например, стадия циклизации в имидазольное кольцо до сих пор окончательно не доказана.

Несмотря на существование нескольких методов получения гидантоинов, метод Бильца представляет особый интерес, поскольку реакция между мочевиной и бензилами может протекать по нескольким маршрутам с образованием не только 5,5-дифенилгидантоинов и дифенилгликолурила, но и

производного бензгидрилмочевины и пергидродиксоимидазолов. Вопрос о селективном получении этих продуктов остаётся открытым.

Кроме того, еще не найден экологичный, простой, нетрудозатратный метод, который бы позволил селективно получать 5,5-дифенилгидантоины с высокими выходами.

1.3 Методы получения карбамоиламинокислот

N-карбамоиламинокислоты или уреидоаминокислоты (УАК) – это органические соединения, содержащие как карбоксильную (-COOH), так и уреидную (-NH-CO-NH₂) функциональные группы. В настоящее время активно обсуждаются методы получения и модификации данных соединений. Это связано с тем, что карбамоиламинокислоты способны проявлять различную биологическую активность. Так, уреидокарбоновые кислоты участвуют в противомикробной терапии, используются в профилактике гипераммониемии (препарат Карбоглу), являются полезными промежуточными продуктами в гетероциклической и пептидной химии [33, 34, 35, 36].

В структуре карбамоиламинокислот имеется два реакционных центра для осуществления модификации: карбоксильная группа, способная образовывать соли, и, тем самым, придавать биологически активным веществам водорастворимые свойства, и уреидная группа, позволяющая ввести в молекулу новые функциональные биологически активные фармакофоры.

Ниже приведены несколько примеров использования производных УАК в органическом синтезе.

При взаимодействии метилового эфира *N*-карбамоилглицина с производными малоновой кислоты в POCl₃ получены 5-замещенные производные барбитуровой кислоты (схема 12). Производные барбитуровой кислоты, широко известные как барбитураты, занимают особое место в фармацевтической химии благодаря их биологической активности. Они

проявляют спотворное, седативное, противосудорожное, антимикробное, анестезирующее и противоопухолевое свойства [34].

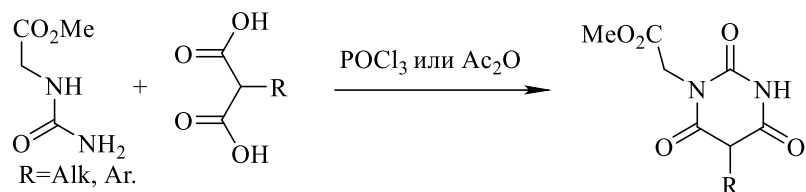


Схема 12 – Получение барбитуровой кислоты

Карбамоиламинокислоты являются также важными промежуточными продуктами в гидантоиназном синтезе аминокислот с заданной конфигурацией (схема 13). При химическом синтезе аминокислот в основном образуется смесь D- и L-стереоизомеров. Рацемическая смесь является оптически неактивной и требует разделения стереоизомеров. Для этого применяют дистереоизомерную кристаллизацию, которая является наиболее затратным этапом производства аминокислот, и зачастую дает только 50% желаемых энантиомеров. Кроме того, реакции требуют жестких условий таких как высокая температура и узкий диапазон pH. Химиико-ферментативный или полный биокаталитический синтез решает эти проблемы, обеспечивая чистоту оптического соединения и его 100% выход, а также производство как природных, так и неприродных соединений с экологической чистотой и мягкими условиями реакции.

Гидролиз 5-монозамещенных производных гидантоина до соответствующих аминокислот может катализироваться множеством микробных ферментных систем. Катализ инициирует разрыв циклической амидной связи в положении (2) гидантоинового кольца, что приводит к раскрытию кольца гидантоина. Полученная N-карбамоиламинокислота затем гидролизуется до соответствующей аминокислоты либо ферментативно, либо химически. В зависимости от стереоспецифичности ферментов, участвующих в этих двух реакциях, конечный продукт представляет собой D- или L-энантиомер.

Данным методом были получены такие аминокислоты, как L-триптофан, L-фенилаланин, L-о-бензилсерин, п-хлорфенилаланин, п-фторфенилаланин, п-нитрофенилаланин и другие [35].

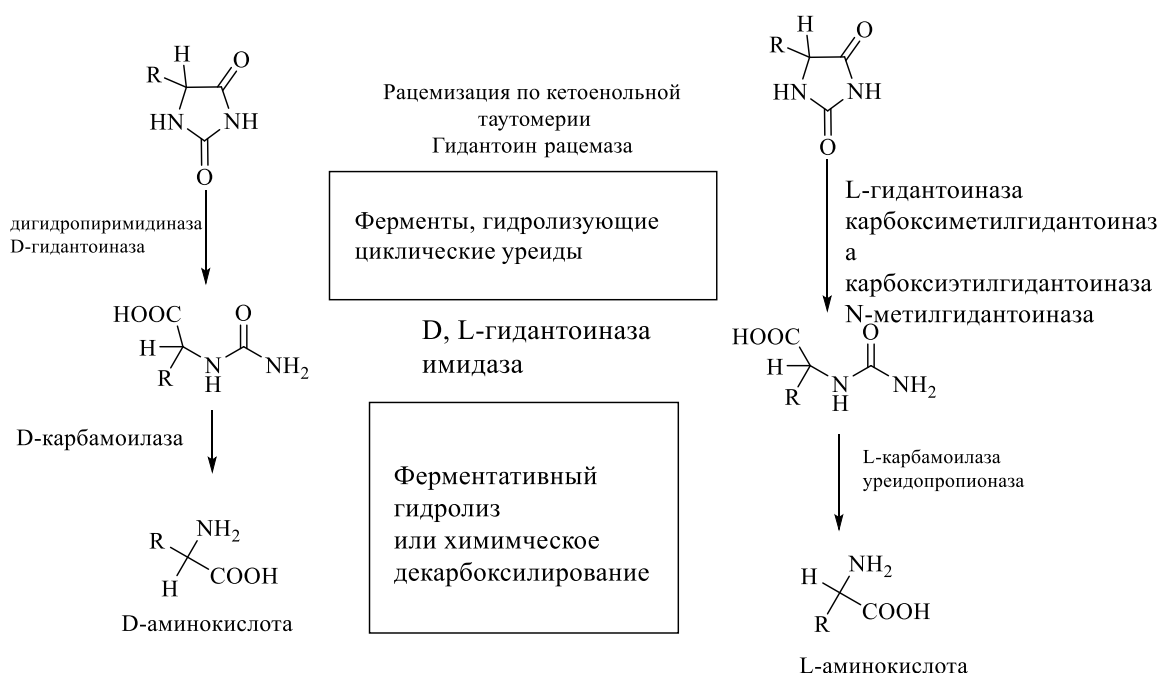


Схема 13 – Гидролиз 5-монозамещенных производных гидантоина до аминокислот

Карбамоиламинокислоты используются для синтеза *N*-карбоксиянгидридов α -аминокислот, которые в свою очередь являются ключевыми мономерами синтетических полипептидов. Полипептиды, полученные полимеризацией с раскрытием кольца *N*-карбоксиянгидридов α -аминокислот, представляют собой новые биоматериалы, которые привлекают все большее внимание из-за их различных биомедицинских применений, включая транспорт лекарственных веществ, генную терапию, тканевую инженерию и регенеративную медицину. В отличие от традиционных биоразлагаемых полимеров, таких как алифатические полиэфиры и поликарбонаты, полипептиды по своей сути функциональны, они демонстрируют превосходную устойчивость к гидролизу и склонны к быстрому биоразложению *in vivo* под действием определенных ферментов. Полимеризация с раскрытием кольца из *N*-карбоксиянгидридов α -аминокислот – это наиболее простой и практичный подход для

крупномасштабного производства полипептидов с высокой молекулярной массой [36].

Впервые карбамоиламинокислоты были синтезированы Харрисом в начале XX века взаимодействием хлоргидрата этилового эфира глицина с цианатом калия (схема 14). При этом получающийся в результате данной реакции этиловый эфир N-карбамоилглицина не выделяли в чистом виде, а подвергали циклизации с образованием гидантоина [37].

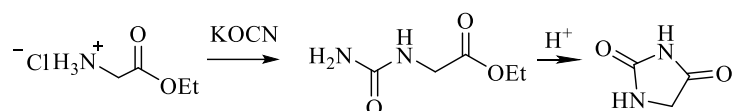


Схема 14 – Синтез карбамоиламинокислот взаимодействием хлоргидрата этилового эфира глицина с цианатом калия

На сегодняшний день существует три основных метода получения карбамоиламинокислот:

1. Цианатный метод.

Самый простой и экономичный способ получения N-карбамоиламинокислот (УАК) – реакция аминокислоты с водным раствором цианата калия или натрия [38, 39]. Большинство исследователей проводили реакцию при pH 5–6, что, вероятно, не является оптимальным, так как N-карбамоилирование конкурирует с гидролизом цианата и образованием мочевины (схема 15). Это может существенно осложнять очистку продукта, особенно если УАК хорошо растворима в воде.

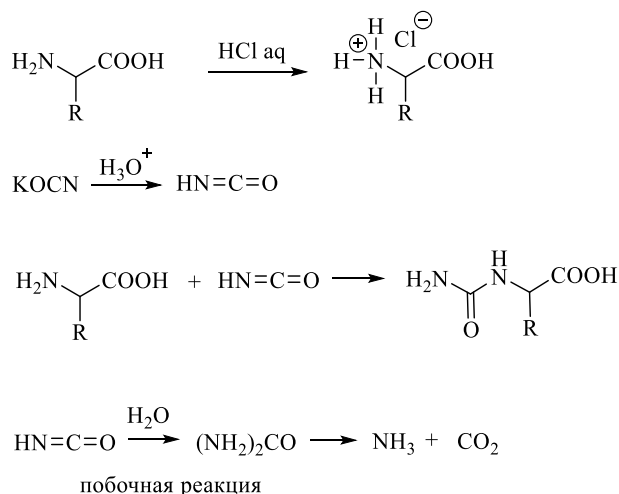


Схема 15 – Цианатный метод получения карбамоиламинокислот

В работе Тайлада и др. было исследовано влияние рН на реакционную способность цианата, поскольку, как было показано скорости реакции сильно зависят от рН [40]. На примерах глицина, L-аланина, β-аланина, L-фенилаланина, L-валина, L-лейцина, DL-метионина, N-три-фторацетил-L-лизина и L-треонина авторами были выявлены оптимальные условия селективного образования УАК: рН 7-8, 50°C, 1.5-2-кратный избыток цианата, продолжительность реакции 10-24 ч. В данных условиях концентрации аммиака и углекислого газа остаются низкими и образование побочных продуктов ограничено, а гидролиз уреидокислот происходит настолько медленно, что этим процессом можно пренебречь.

При взаимодействии сложных эфиров аминокислот и алкилизотиоцианатов также образуются производные алкилкарбамоиламинокислот.

А.Н. Кравченко и др. была оптимизирована методика реакции аминокислот с KOCN с учетом данных по кинетике N-карбамоилирования, принципиальное отличие которой заключается в порционном введении KOCN в раствор аминокислоты в воде или водном изопропиловом спирте при 80-90°C. Дальнейшее интенсивное нагревание до кипения и выдерживание реакционной массы в течение 20-30 мин приводит к УАК с выходами 60-94%. В применяющихся ранее методиках KOCN вводили за один прием, и при продолжительности реакции 48 ч выходы составляли всего 43-61%. Кроме того, в этих условиях N-карбамоилирование сопровождалось конкурентными процессами гидролиза цианат-иона [41].

2. *Взаимодействие аминокислот с мочевиной.*

Как показано в обзоре [41], реакция карбамоилирования аминокислот с использованием мочевины известна давно, но в настоящее время практически не применяется. Основное внимание исследователей сосредоточено на цианатах, которые характеризуется высокой реакционной способностью, мягкими условиями проведения и лучшими выходами целевых продуктов.

Однако опубликована работа [42], в которой найдены условия эффективного использования мочевины в сочетании с микроволновой

активацией. Этот подход имеет достоинства, но имеет и недостаток – трудность масштабирования синтеза с использованием микроволнового оборудования. При этом мочевины остаётся привлекательным реагентом, благодаря своей экологичности и дешевизне, что сохраняет актуальность её применения в определённых условиях. Известен метод получения УАК нагреванием аминокислоты и мочевины в присутствии щелочи при 110-140°C (схема 16). При этом необходимо очищать полученные карбамоиламинокислоты путем многократной перекристаллизации. Выходы близки к полученным цианатным методом [41].

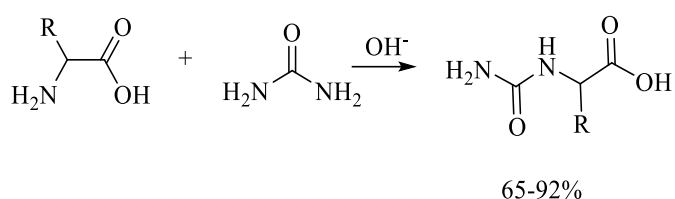


Схема 16 – Схема реакции карбамоилирования аминокислот мочевиной

За последние 10 лет не было найдено новых исследований по данной реакции, хотя данный метод является более экологичным и дешевым.

Ниже приведена таблица для наглядного сравнения изоцианатного метода получения УАК и получения УАК из мочевины и аминокислот (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Сравнение известных методов получения карбамоиламинокислот

Карбамоиламинокислота	KOCN, 1 N HCl H ₂ O Комн. ⁴³ ; кипячение ⁴⁴ ; 80 °C, MW ⁴⁵		Urea, H ₂ O, MW ⁴²	
	Время	Выход, %	Время, мин	Выход, %
Карбамоилглицин	12 ч ⁴³ 20 мин ⁴⁴	68 ³⁹ 98 ⁴⁰	-	-
Карбамоилаланин	1 ч ⁴⁵	86 ⁴⁵	4	75
Карбамоилилейцин	12 ч ³⁹ , 1 h ⁴⁵	53 ⁴³ , 78 ⁴⁵	4	92
Карбамоилпролин	1 ч ⁴⁵	68 ⁴⁵	7	78
Карбамоилфенилглицин	-	-	5	92
Карбамоилтриптофан	4 ч ⁴⁶	90 ⁴⁶	6	90
Карбамоилтирозин	12 ч ⁴³	80 ⁴³	4	82
Карбамоилглутаминовая кислота	12 ч ⁴³	18 ⁴³	4	65

3. **Расщепление гидантоинов и их аналогов.** Уреидокислоты могут быть также получены расщеплением соответствующих 5-замещенных гидантоинов и родственных гетероциклов химическими или биохимическими методами (схема 17).

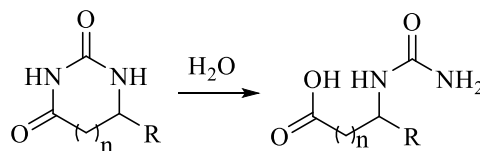


Схема 17 – Реакция расщепления гидантоинов до уреидокислот

Самый простой метод расщепления гетероциклов – щелочной гидролиз, который обычно проводят при нагревании водными растворами NaOH или Ba(OH)₂. Данный подход применяется для синтеза уреидокислот, в которых асимметричный атом углерода сохраняет конфигурацию хирального центра исходного гидантоина. В остальных случаях используют препаративное биохимическое расщепление циклических соединений под действием микроорганизмов или ферментов. Обычно для каталитического гидролиза гидантоинового кольца используют стереоселективный фермент гидантоиназу [47].

Таким образом, основным методом получения УАК является изоцианатный метод. Этот подход позволяет получить УАК с алифатической цепью с хорошими выходами. Однако стоит отметить, что реакция аминокислот с гетероциклическими или ароматическими заместителями в реакции с изоцианатами протекает значительно сложнее, что приводит к снижению выхода УАК в этих случаях.

В случае эффективного использования мочевины необходимы жесткие условия – микроволновое облучение, что ограничивает применение данного метода.

Поэтому существует необходимость в разработке более простого и универсального метода получения карбамоиламинокислот.

Глава 2. Новые методы синтеза фенитоинов и карбамоиламинокислот с использованием DES

Целью исследования является создание новых, более эффективных и экологически безопасных методов синтеза биологически активных соединений, таких как гидантоины и карбамоиламинокислоты. Эти вещества имеют большое значение для фармацевтической промышленности, так как могут служить основой для разработки лекарств.

Традиционные методы синтеза таких соединений, как показано выше, имеют ряд недостатков и ограничений.

В ходе наших исследования было обнаружено, что при взаимодействии мочевины, аминокислот и некоторых щелочей образуются жидкие эвтектические смеси – системы с температурой плавления ниже, чем у каждого из компонентов, похожие на так называемые deep eutectic solvents (DES). Наша работа в основном и направлена на использование таких DES в новых синтезах целевых биологически активных веществ в рядах гидантоинов и аминокислот.

2.1 Новый метод синтеза фенитоинов и тиофенитоинов с использованием DES-подобных эвтектических смесей на основе мочевины и тиомочевины с КОН [48]

Существует много методов синтеза фенитоина **1** и тиофенитоина **19**, однако наиболее эффективной считается реакция мочевины или тиомочевины с бензилом в щелочной среде (см. главу 1). Этот синтез также может быть осуществлен в различных вариантах с растворителем и без растворителя (Схема 18).

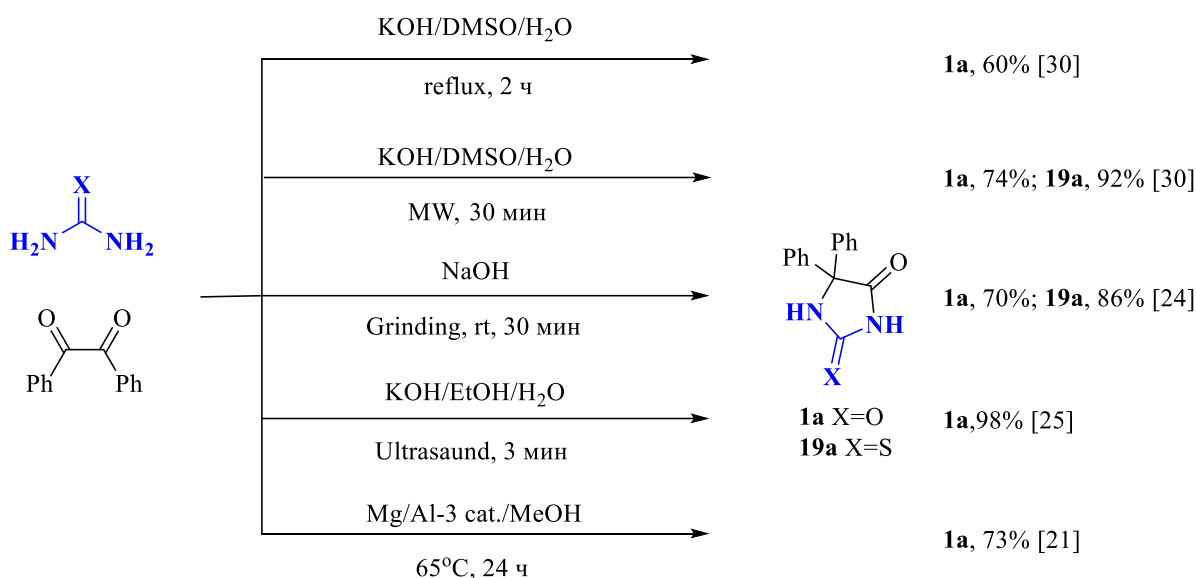


Схема 18 – Примеры получения фенитоина и тиофенитоина по реакции Бильца

Мы нашли, что при смешении мочевины или тиомочевины и KOH образуются относительно устойчивые DES-подобные эвтектические смеси с пониженными температурами плавления вплоть до комнатных или отрицательных температур в зависимости от соотношения реагентов. Получение и характеристики таких DES описаны в разделе 2.4. Важно здесь еще отметить, что другие гидроксиды щелочных металлов LiOH, NaOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂ не образуют такие эвтектики.

Наиболее важным в контексте главных целей настоящего исследования является то, что при прибавлении бензила к этим жидким DES быстро протекает реакция Бильца с образованием фенитоина **1a** (схема 19, таблица 2.1.)

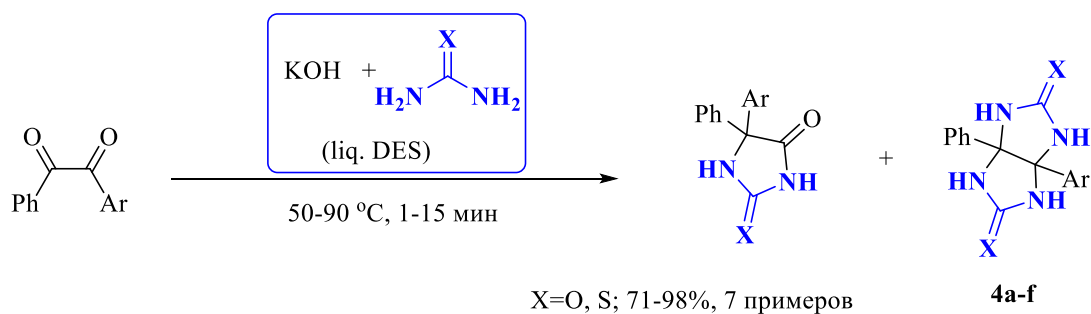


Схема 19 – Новый метод получения фенитоинов реакций Бильца с использованием DES

Отличием обнаруженной реакции от традиционных вариантов ее проведения в растворителях является не только высокая скорость и выход, но и повышенная селективность, т.к. побочный дифенилгликолурил **4a** либо вообще не фиксируется в продуктах, либо присутствует там в минимальных количествах.

В опубликованных работах по получению фенитоина по реакции Бильца из мочевины и бензила не всегда указывается содержание побочного дифенилгликолурила. Поэтому мы провели сравнительный эксперимент по осуществлению этой реакции в метаноле при 90°C и соотношении мочевины:KOH:бензил = 16.67:5.55:0.5, аналогичных соотношению в реакциях исследуемых DES (схема 20).

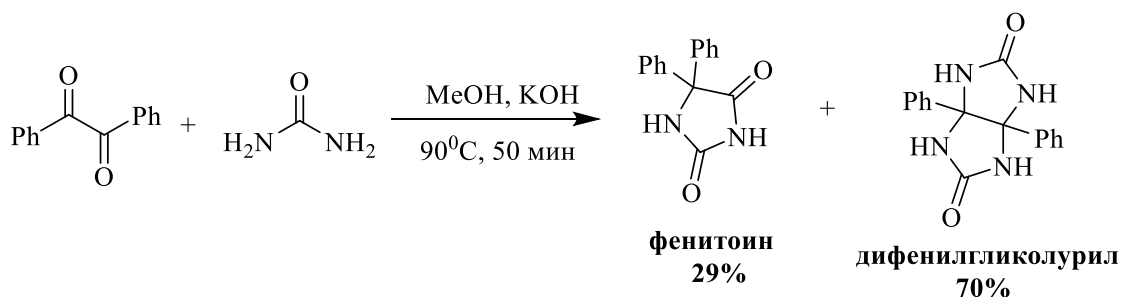


Схема 20 – Получение фенитоина по реакции Бильца в метаноле при 90°C и соотношении мочевины:KOH:бензил = 16.67:5.55:0.5

Основным продуктом реакции оказался дифенилгликолурил (ЯМР-спектры Приложение В, рис. В.15, В.16) (выход 70%), а время реакции составило 50 минут.

К достоинствам метода относится и предельная простота выделения продукта. В ходе реакции первоначально жидкая DES-подобная реакционная масса постепенно превращается в твердую кристаллическую субстанцию (рис. 2.1), из которой целевой продукт выделяется путем промывки водой и подкисления осадка HCl.

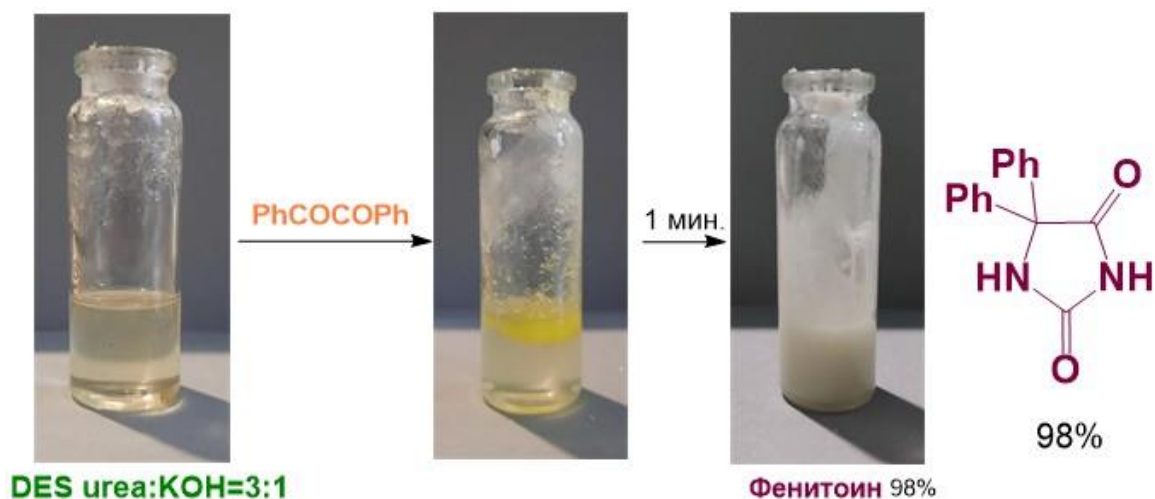


Рисунок 2.1 – Превращение жидкой DES-подобной системы мочевины/КОН в твердый продукт после реакции с бензилом

Из таблицы 2.1 следует, что скорость реакции сильно зависит от состава системы мочевины/КОН и замедляется со снижением количества мочевины к КОН.

Таблица 2.1 – Оптимизация метода получения фенитоина **1a** в DES в сравнении с данными работы [32]

Условия реакции			
Urea:KOH:benzil, моль	Т, °С	Время, мин	Выход, %
3:1:0.1	90	2	98
2:1:0.1	90	3	91
1:1:0.1	90	3	76
1:1:0.1	50	10	88
1:2:0.1	90	5	65
1:3:0.1	90	40	90
1:2:1:1(H ₂ O) [32]	комн.	90	60

После определения оптимальных условий для получения фенитоина **1a** было показано, что и некоторые производные бензила PhCOCOPh в тех же условиях образуют соответствующие производные фенитоина **1b-f** (ЯМР-спектры Приложение В, рис. В.5-В.14) также за короткое время и с высокими выходами (схема 21).

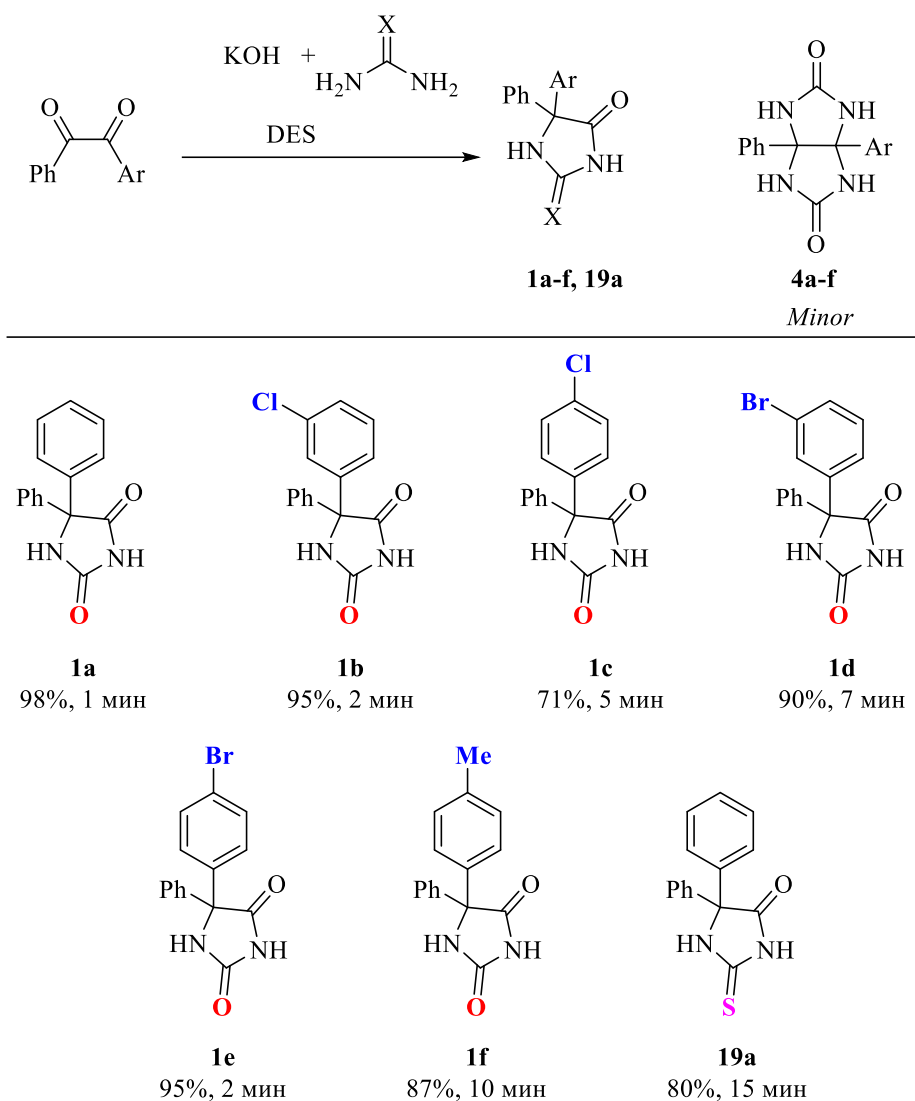


Схема 21 – Получение фенитоинов в оптимальных условиях при 90°C и соотношении мочевины:KOH:бензил = 16.67:5.55:0.5

Помимо мочевины, интересным реагентом в реакции Бильца является тиомочевина, поскольку тиогидантоины также обладают различной биоактивностью.

Мы впервые проверили возможность использования тиомочевины в смеси с гидроксидом калия для образования DES-подобных систем. Оказалось, что тиомочевина и KOH образуют в молярном соотношении 1:2 жидкий DES, который реагирует с бензилом, давая тиофенитоин **19a** (ЯМР-спектры Приложение В, рис. В.3, В.4) с хорошим выходом (схема 21).

Представляло важность понять, могут ли другие производные мочевины образовывать подобные DES с KOH. Для этого мы исследовали ряд

замещенных мочеви́н (метилмочевина, диметилмочевина, фенилмочевина, дифенилмочевина, циклогексилмочевина, $\text{PhCH}_2\text{NHCONHCH}_2\text{COCH}_3$, бензилоксопропилмочевина) и смогли получить жидкие эвтектики только с N-метилмочевинной при 90°C в течение 10-25 минут в соотношениях N-метилмочевина : KOH от 3:1 до 1:1. Данный DES в соотношении метилмочевина : KOH : бензил = 16.67:5.55:0.5 ммоль, как оказалось, также реагирует с бензилом, давая метилфенитоин (3-метил-5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион) **20** (ЯМР-спектры Приложение В, рис. В.17, В.18) с выходом 90% за 25 мин (схема 22).

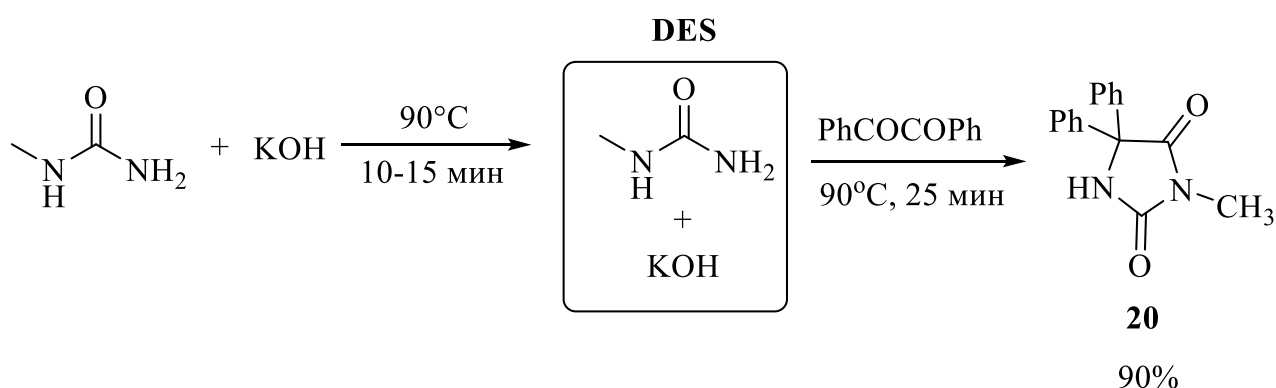


Схема 22 – Получение N-метилфенитона в DES метилмочевина/бензил в соотношении метилмочевина : KOH : бензил = 16.67:5.55:0.5 ммоль при 90°C

Примечательно, что в данном DES N-метилфенитоин **20** образуется существенно медленней в сравнении с мочевиной (25 мин и 2 мин соответственно).

Подводя итог, можно заключить, что разработанный новый метод получения фенитоинов с использованием бензилов и DES-подобных эвтектических смесей мочевины, тиомочевины и N-метилмочевины с KOH в отсутствие каких-либо иных добавок и растворителей обладает рядом полезных характеристик и может являться альтернативой известным методам синтеза фенитоинов. К достоинствам метода относится высокая скорость и селективность, дешевизна и нетоксичность реагентов, а также простота выделения продуктов. Ограничением метода является малый пока набор мочеви́н, способных давать эвтектики с KOH.

Нам было крайне интересно и важно понять причины обнаруженных эффектов в реакциях эвтектик мочевины и КОН. Безусловно, здесь играют роль разнообразные химические и физико-химические явления, и к настоящему моменту мы не можем исчерпывающе выявить и объяснить все из них.

Некоторые экспериментальные и теоретические результаты исследования строения и свойств этих новых сред приведены в разделе 2.4. Здесь пока можно высказать некоторые гипотезы и отметить следующие, доказанные в той или иной степени факты и их адекватные следствия.

Во-первых, в описанных выше реакциях DES-подобных эвтектических смесей мочевины с бензилами имеет место наивысшая концентрация реагирующих субстратов в сравнение с теми же реакциями в растворах.

Во-вторых, обнаруженные эвтектики ведут себя как среда и реагент одновременно, при этом происходят кардинальные фазовые изменения – по мере исчезновения мочевины в ходе реакции с бензилом жидкая эвтектика превращается в твердую субстанцию. В этом состоит их важное отличие от классических DES, которые подобно растворителям сохраняют свою структуру и свойства в ходе химических или физических процессов [49,50]. К тому же и нагревание эвтектик мочевины/КОН в отсутствие бензила приводит к их постепенному разрушению с выделением аммиака (давно известный процесс разложения мочевины под действием щелочей), но скорость этого разложения оказывается намного ниже, чем реакция мочевины с бензилом. По этим причинам мы полагаем, что для описания исследуемых эвтектик более уместен термин DES-подобные эвтектики.

Во-третьих, при смешении и быстром нагревании порошкообразных мочевины и КОН не наблюдается их перехода в жидкое состояние до температур ниже температур плавления мочевины 132 °С. Выше этой температуры образуются гетерогенные системы жидкость-твердое веществ. Формирование эвтектик мочевины/КОН происходит относительно медленно за 10-30 мин в температурном интервале 50-90 °С. Это является характерным

признаком получения многих DES, поскольку требуется время для формирования супрамолекулярных структур за счет образования и разрыва многочисленных водородных, ионных и других типов связей. Образование DES не сводится к простому снижению температуры плавления смеси компонентов, а представляет собой сложный процесс, зависящий от специфических межмолекулярных взаимодействий. Например, NaOH с более низкой температурой плавления (323 °С) по сравнению с KOH (410 °С) не образует эвтектику с мочевиной, несмотря на наши многочисленные попытки, что подчеркивает уникальность химических взаимодействий в случае мочевины и KOH.

Наконец, важным отличием полученных DES мочевины/KOH от обычных растворителей является повышенная вязкость (близкая к глицерину и выше). В то же время известно, что вязкость растворителя оказывает заметное влияние на скорости химических реакций в растворах. Часто повышение вязкости среды замедляет реакции за счет снижения коэффициентов диффузии реагентов (снижение энтропии). Однако известны и противоположные случаи ускорения реакций с повышением вязкости. Это объясняют «эффектом клетки», когда совместно сольватированные реагенты оказываются в выгодных для осуществления реакции положениях [51, 52]. Нельзя исключать, что эффект клетки играет важную роль и в показанных нами результатах, особенно в отношении повышенной селективности реакций DES мочевины/KOH с бензилами с образованием фенитоинов и с минимальным побочным образованием гликолурилов **4a-f**. Действительно, образование побочных гликолурилов формально является тримолекулярным процессом, в то время как образование фенитоина требует только двух реагирующих молекул, а сама перегруппировка интермедиата (схема 23) является внутримолекулярной и потому мало зависящей от вязкости раствора.

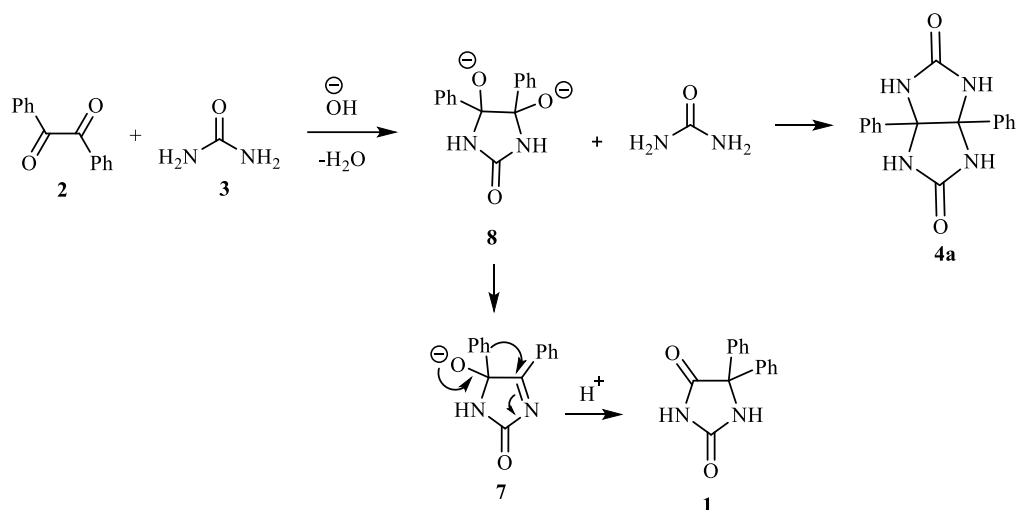


Схема 23 – Механизм образования фенитоина и фенилгликолурила

Конечно, нельзя исключать и действие других факторов, например, относительно высокой полярности исследуемых DES (раздел 2.4).

Принципиально важным оказалось понять, могут ли органические основания в DES на основе мочевины играть ту же роль, что KOH. Для этого мы впервые получили DES из мочевины и 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

DBU приобрел большое значение в органическом синтезе благодаря своей интересной способности катализировать органические реакции в довольно мягких условиях. DBU может работать в качестве катализатора, обеспечивая простоту эксперимента за счет уменьшения количества побочных продуктов. Кроме того, это соединение является экологически чистым благодаря своей хорошей биоразлагаемости. DBU успешно используется для широкого спектра органических реакций, включая обычные химические модификации, циклизацию, элиминирование, этерификацию, реакции конденсации, многокомпонентные реакции и т.д. Хотя DBU традиционно считается ненуклеофильным основанием, есть несколько статей, в которых показано, что DBU действует как лучший катализатор нуклеофильного основания по сравнению с другими аналогичными органическими основаниями [25].

Нами было обнаружено, что при смешении мочевины и DBU в соотношениях 4:1 – 1:3 и нагревании от 100 до 110°C образуется устойчивая

прозрачная жидкость. Данная смесь имеет температуру плавления ниже -30°C . Кроме того, данный DES имел очень высокую вязкость и стекловидную структуру. В зависимости от соотношений и компонентов время образования DES составляла от 1 до 6 часов.

Мы также нашли, что DBU в отличие от KOH образует эвтектические смеси (схема 24) и с производными мочевины (метилмочевина, диметилмочевина, бензилацетилмочевина, фенилмочевина, дифенилмочевина).

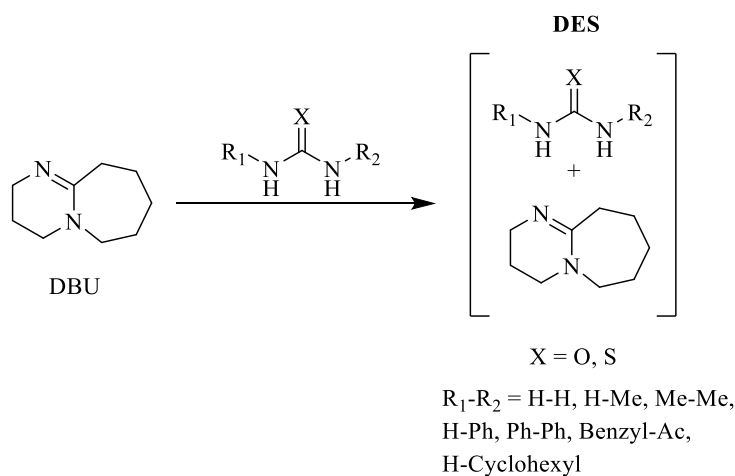


Схема 24 – Образование DES из производных мочевины и DBU

Оказалось, что при добавлении бензила в смесь мочевины и DBU при 90°C за 24 ч происходит реакция с образованием 3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-д]имидазол-2,5(1H,3H)-диона (дифенилгликолурил) с выходом 77%. (схема 25). При этом образование фенитоина вообще не наблюдалось.

Следовательно, DBU в отличие от KOH обеспечивает принципиально иное направление реакции мочевины с бензилом.

Мы показали, что результаты обнаруженной реакции сильно зависят от соотношения мочевины:DBU. Так, дифенилгликолурил образуется только при четырехкратном избытке мочевины по отношению DBU. Однако с другими производными мочевины: тиомочевина в соотношении 3:1 и 1:1, метилмочевина в соотношении 4:1 и 3:1, диметилмочевина в соотношении 3:1, фенил- и дифенилмочевина в соотношении 5:1, 3:1, 1:1 и 1:2, бензилмочевина

в соотношении 3:1 и 1:1, бензилацетилмочевина в соотношении 3:1 и 1:1, циклогексилмочевина в соотношении 3:1 – данная реакция не происходит.

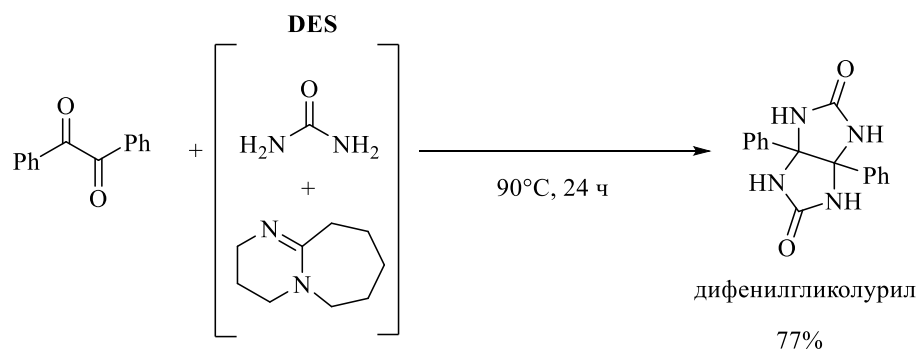


Схема 25 – Получение фенилгликолурила в реакции бензила с мочевиной в DES мочевина/DBU

Таким образом были впервые получены DES на основе мочевины и DBU. Было показано, что DBU может образовывать большее число эвтектических смесей с производными мочевины, чем KOH. Переход от DES мочевина/KOH к DES мочевина/DBU в реакции с бензилом приводит к коренному изменению маршрута реакции. Другими словами, природа основания в DES на основе мочевины позволяет регулировать региоселективность реакции с бензилом.

Специальными экспериментами мы также показали, что нагревание бензила с DBU при 90-100 °C не вызывает бензиловой перегруппировки.

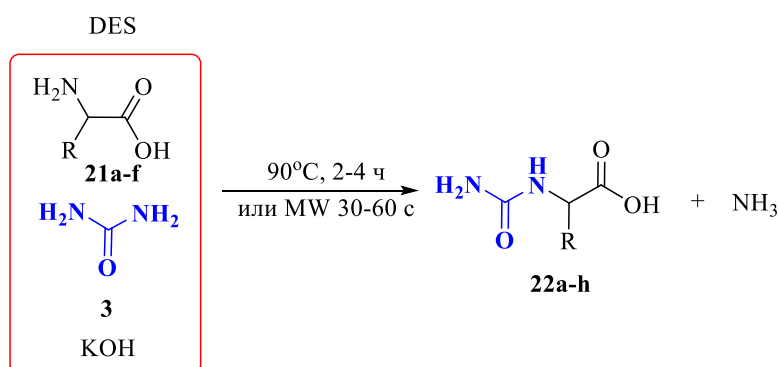
2.2 Новый метод синтеза карбамоиламинокислот с использованием эвтектических смесей мочевина/ KOH [53, 54, 55]

Как показано в литературном обзоре, основным способом получения карбамоиламинокислот является цианатный метод. Несмотря на высокую эффективность, метод имеет ряд недостатков: в некоторых случаях длительное время проведения синтеза и не всегда высокие выходы, чувствительность к pH и образование побочных продуктов, которые усложняют выделение и очистку карбамоиламинокислот. Кроме того, данный метод имеет ограничения на использование аминокислот. Например, для ароматических или гетероциклических аминокислот (фенилглицин, фенилаланин, тирозин, триптофан, пролин) выход соответствующих

карбамоиламинокислот оказывается недостаточно высоким. Наконец, цианаты металлов обладают хотя и не выраженными, но токсичными свойствами.

Учитывая практическую важность карбамоиламинокислот, разработка новых методов их получения с использованием мочевины, которая является очевидно более дешевым и зеленым реагентом, чем цианаты, представляется актуальной задачей.

Применение каких-либо DES для получения карбамоиламинокислот ранее не было известно. Первоначально мы пытались провести реакцию аланина с заранее полученными DES мочевины/КОН (раздел 2.1) при 90°C. Карбамоилирование происходило, но довольно медленно – за 10 ч не достигалась полная конверсия аланина. Однако одновременное смешивание всех трех компонентов мочевины/КОН/аминокислота в определенных соотношениях при 90°C приводило к разжижению и гомогенизации реакционной массы и последующей реакции карбамоилирования (схема 26, таблица 2.2). Важно отметить, что, как и в случае системы мочевины/гидроксиды щелочных(щелочноземельных) металлов (см. выше) тройной DES с аминокислотами получается только с КОН, но не LiOH, NaOH, Ba(OH)₂ и Ca(OH)₂. С этими гидроксидами разжижение смесей не происходит, и реакция карбамоилирования не идет.



R= H (a), CH₃ (b), CH₂-(CH₃)₂ (c), 4-OH-CH₂-C₆H₄ (d), C₆H₅ (e), 1H-idole-3-CH₂ (f), proline (g) HOOC-CH₂CH₂ (h)

Схема 26 – Новый метод получения карбамоиламинокислот в DES
аминокислота/мочевина/КОН

Оказалось, что соотношение реагентов (аминокислота : мочевины : КОН) и природа аминокислот сильно влияют, как на сам процесс образования жидких эвтектик, так и на результат реакции карбамоилирования (таблица 2.2). Так, при соотношениях аминокислота : мочевины : КОН =1:1:2 и 1:1:3 жидкий DES не образовывался ни с одной из исследованных аминокислот **21a-h**, и карбамоилирования не происходило. При соотношении 1:3:3 жидкие эвтектики получались со всеми аминокислотами кроме аргинина, гистидина и лизина, но выходы продуктов оказывались низкими за приемлемое время, что связано с неполной конверсией аминокислот. Таким образом для каждой аминокислоты потребовалось найти индивидуальные условия образования DES для оптимального протекания карбамоилирования (рис. 2.2).

Таблица 2.2 – Влияние соотношения реагентов на результаты реакции карбамоилирования при температуре 90°C

Аминокислота	Соотношения аминокислота:мочевина:КОН, моль, выход %, (время, ч).							
	1:2:2	1:3:1	1:3:2	1:2:3	1:3:3	1:4:3	1:4:4	1:3:4
Gly 21a	20 (4)	a	98 (3,5)	28 (3)	50 (4)	a	a	a
Ala 21b	a	98 (4)	65 (1,5)	8 (3)	25 (5)	a	a	a
Leu 21c	a	95 (4)	70 (2)	25 (3)	25 (5)	a	a	a
Tyr 21d	a	45 (3)	93 (2,5)	47 (4)	5 (2)	a	a	a
Phg 21e	a	50 (3)	95 (2)	35 (3)	5 (7)	a	a	a
Trp 21f	a	90 (3)	58 (2)	37 (4)	10 (5)	a	a	a
Pro 21g	a	98 (5)	60 (4)	20 (3)	10 (2)	a	a	a
Glu 21h	a	a	a	a	10 (5)	90 (4)	15 (4)	8 (4)

a – не образуется жидкая эвтектика и реакция карбамоилирования не идёт

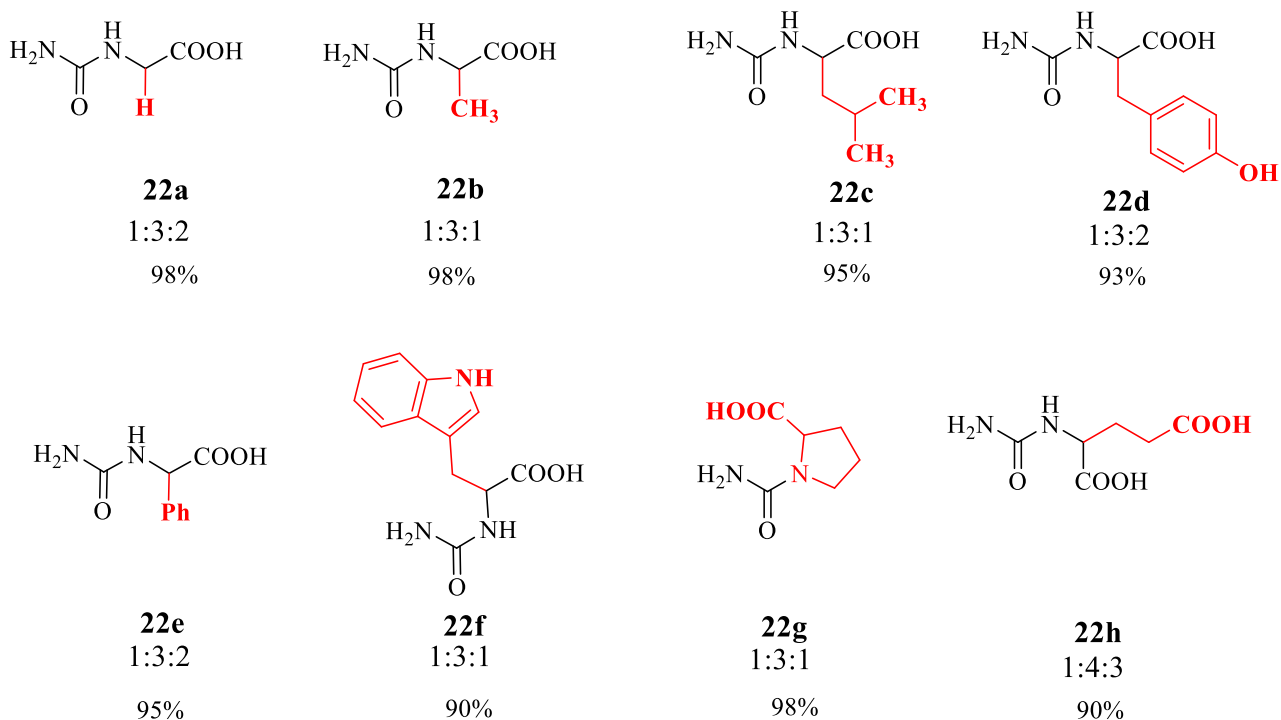


Рисунок 2.2 – Оптимальные соотношения реагентов и выходы продуктов
22a-22h

Для проведения реакции была подобрана оптимальная температура реакции – 90°C. При температуре ниже 90°C не происходило разжижения некоторых реакционных масс, а при более высоких температурах наблюдалось частичное разложение аминокислот.

Структуры полученных соединений доказаны методом ЯМР-спектроскопии Приложение В, рис. В.21-В.36.

Интересно, что аргинин, гистидин и лизин, не образуют жидкие эвтектики в смесях с мочевиной и КОН, и реакции карбамоилирования указанных кислот не происходят.

Реакция карбамоилирования в DES на основе аминокислоты, мочевины и гидроксида калия в некоторых случаях внешне схожа с реакцией DES мочевины/КОН с бензолом, описанной ранее (раздел 2.1), в которой наблюдается переход из жидкой фазы в твердую с формированием гетерогенной смеси по мере расходования мочевины. Однако в большинстве случаев реакции с бензолом и аминокислотами внешне существенно различаются. В реакциях с аминокислотами такой переход наблюдается

только для тирозина и триптофана, где также формируется твердая фаза. Для глицина, аланина, лейцина, глутаминовой кислоты, пролина и фенилглицина реакционная масса остается жидкой и после завершения реакции. Образующиеся продукты – твердые карбамоиламинокислоты (для тирозина и триптофана) или жидкие фазы для остальных аминокислот легко выделяются после промывки водой и подкисления HCl и не требуют дополнительной очистки (чистота по ЯМР и ВЭЖХ выше 98%). В то же время, обращает на себя внимание намного более низкая скорость карбамоилирования (час и более) в сравнении с реакцией с бензилами (1-15 мин). Это, конечно, является следствием того, что в последнем случае реакция не сопровождается разрушением скелета мочевины.

Важно понять, сохраняется ли конфигурация аминокислот в результате карбамоилирования данным методом. Мы не смогли получить из карбамоиламинокислот **22a-h** кристаллы, пригодные для РСА анализа. Однако определили удельные углы оптического вращения для некоторых образцов. Поскольку известно, что удельные углы оптического вращения аминокислот и даже их знак зависят от растворителя, мы подобрали растворитель, в котором растворяются, как исходные аминокислоты, так и карбамоиламинокислоты **22a-h**, таким растворителем оказался нашатырный спирт. Кроме того, мы определили удельные углы оптического вращения некоторых уреидокислот, полученных известным цианатным методом. В табл. 2.3 приведены найденные удельные углы вращения образцов.

Таблица 2.3 – Угол оптического вращения $[\alpha]$ исходных L-аминокислот и карбамоиламинокислот в различных растворителях при 20 °С

Соединение	Растворитель		
	Муравьиная кислота, 99.7%	Нашатырный спирт, 25%	5% раствор DBU в воде
L-Аланин (21b)	18,82	3,5	3,8
Карбамоилаланин (22b)	3,48	15,46	23,25

Продолжение таблицы 2.3

Карбамоилаланин ^a (22b)	-	15,59	15,2
L-Лейцин (21c)	Не растворяется	7,2	Не растворяется
Карбамоиллейцин (22c)	Не растворяется	2	Не растворяется
Карбамоиллейцин ^a (22c)	-	1.9	Не растворяется
L-Глутаминовая кислота (21h)	35,51	10,4	Не растворяется
Карбамоилглутаминовая кислота (22h)	-8,65	25,5	Не растворяется
L-Триптофан (21f)	Не растворяется	Не растворяется	1,64
Карбамоилтриптофан (22f)	Не растворяется	Не растворяется	-1,84
L-Пролин (21g)	-80,85	-101.2	Не растворяется
Карбамоилпролин (22g)	-101,90	-76.7	Не растворяется
L-Тирозин (21d)	Не растворяется	Не растворяется	0,14
Карбамоилтирозин (22d)	Не растворяется	Не растворяется	0,22

^a карбамоламинокислоты полученные изоцианатным методом

Поскольку знаки удельных углов оптического вращения соединений **22a-h** не меняются в сравнении с исходными аминокислотами, можно полагать, что изменения конфигурации аминокислот не происходит. Тот же вывод был сделан в работе [42]. Кроме того, величины $[\alpha]$ практически не меняются в сравнении продуктами, полученными цинатным методом.

Реакция карбамоилирования сопровождается выделением аммиака. Мы предположили, что принудительное удаление аммиака может ускорить исследуемую реакцию. Оказалось, что, действительно, понижение давления над реакционной массой заметно сокращает время реакции на примере аланина, не снижая выход продукта **22b** (рис 2.3, таблица 2.4).

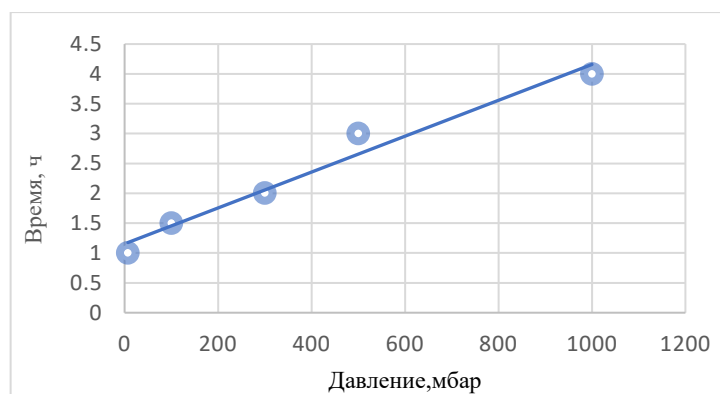


Рисунок 2.3 – График зависимости времени реакции карбамоилирования аланина от давления (аланин:мочевина:KOH=1:3:1)

Таблица 2.4 – Зависимость времени реакции карбамоилирования аланина от давления (аланин:мочевина:KOH=1:3:1)

Давление, мбар	Время, ч	Выход, %
1000	4	98
500	3	97
300	2	98
100	1,5	98
7	1	98

Использование микроволнового облучения в синтезе карамоиламиноксилот с использованием DES по схеме 24 ожидаемо привело к ускорению реакции. В табл. 2.5 мы приводим оптимальные результаты карбамоилирования аминокислот разработанным методом в сравнении с опубликованными данными [42-46].

Таблица 2.5 – Сравнение условий и выходов (%) получения карамоиламиноксилот **22a-h** различными методами.

Продукты	90°C ^a	90°C MW 800 W ^a	90°C 7 mbar ^a	KOCN ^{b-f}	Мочевина, H ₂ O MW ^f (мин)
Gly 22a	98 (3,5 ч)	97 (40 с)	98 (1.5 ч)	68 (12 ч) ^b 98 (20 мин) ^c	
Ala 22b	98 (4 ч)	98 (30 с)	98 (1 ч)	86 (1 ч) ^d	75 (4)
Leu 22c	95 (4 ч)	95 (55 с)	95 (2 ч)	53 (12 ч) ^b , 78 (1 ч) ^d	92 (4)
Tyr 22d	93 (2.5 ч)	93 (35 с)	93 (1 ч 40 мин)	80 (12 ч) ^b	82 (4)
Phg 22e	95 (2 ч)	95 (20 с)	95 (40 мин)		92 (5)
Trp 22f	90 (3 ч)	90 (40 с)	91 (2 ч 10 мин)	90 (4 ч) ^e	90 (6)
Pro 22g	98 (5 ч)	97 (60 с)	97 (2 ч 45 мин)	68 (1 ч) ^d	78 (7)
Glu 22h	90 (4 ч)	85 (50 с)	85 (2 ч)	18 (12 ч) ^b	65 (4)

^a Данный метод при оптимальных соотношениях компонентов, указанных на рисунке 2.2, ^b rt [43], ^c 100 °С [44], ^d 80 °С, MW [45], ^f [42], ^e [46]

Как видно из полученных данных, в большинстве случаев разработанный нами метод обеспечивает более высокие выходы карбамоиламинокислот **22a-h** за более короткое время, а также демонстрирует применимость для алифатических, ароматических и гетероциклических аминокислот.

Достоинством разработанного варианта карбамоилирования является также возможность масштабирования. Приведенные в табл. 2.5 результаты были получены с использованием (1 ммоль) аминокислот. С теми же выходами мы получили карбамоиламинокислоты **22a-22g** из 5 г соответствующих аминокислот. Исследование масштабирования метода получения карбамоилглутаминовой кислоты **22h** (субстрат препарата Карбаглу или Карглумовая кислота) проведено вплоть до разовых загрузок глутаминовой кислоты в 100 г (табл. 2.6)

Таблица 2.6 – Результаты масштабирования синтеза Карбаглу **22h** при соотношении Glu:мочевина:KOH = 1:4:3 и температуре 90 °С

Загрузка Glu, г	Время реакции, ч	Выход, %
1	4.0	90
5	4.5	90
10	5.0	90
15	5.5	88
20	6.0	87
25	6.3	87
30	6.5	85
40	7.0	85
50	7.5	83
60	8.0	83
70	8.3	82
80	8.5	81
90	8.8	81
100	9.0	81

Выше показано что скорость удаления аммиака играет критически важную роль в карбамоилировании. На этом основании можно полагать, что заметное снижение скорости карбамоилирования глутаминовой кислоты при высоких загрузках, вероятно, связано с замедлением скорости удаления

аммиака из реакционной массы из-за относительного снижения удельной поверхности реакционной массы к ее объему в плоскодонном цилиндрическом реакторе.

Полученные данные по масштабированию процесса карбамоилирования разработанным методом представляют важность для создания будущих промышленных технологий и выбора оптимального реактора, в первую очередь, для субстанции препарата Карбаглу **22h**, производство которой в России отсутствует.

Мы нашли и еще один прием, позволяющий двукратно сократить время карбамоилирования в изученных DES. В ходе экспериментов установлено, что добавление дополнительного количества мочевины тремя порциями (1 эквивалент мочевины к DES аланин:мочевина:KOH в соотношении 1:3:1) с интервалом в 20 минут после начала реакции ускоряет её протекание.

Таблица 2.7 – Сравнение времени реакции и выходов продуктов карбамоилирования с дополнительным добавлением мочевины в DES аланин:мочевина:KOH (1:3:1) при 90 °C

Продукты	Одноразовая загрузка мочевины	Порционное прибавление мочевины
	Выход, % (время)	
Gly 22a	98 (3.5 ч)	97 (2 ч)
Ala 22b	98 (4 ч)	98 (2 ч)
Leu 22c	95 (4 ч)	96 (2 ч)
Tyr 22d	93 (2.5 ч)	92 (1,5 ч)
Phg 22e	95 (2 ч)	95 (1 ч)
Trp 22f	90 (3 ч)	91 (1,5 ч)
Pro 22g	98 (5 ч)	96 (2,5 ч)
Glu 22h	85 (4 ч)	82 (2 ч)

Эти эксперименты имеют не только препаративное значение. Они дают некоторые косвенные указания и на возможный механизм карбамоилирования аминокислот в эвтектических смесях аминокислота\мочевина\KOH.

В настоящее время принято, что истинным реагентом карбамоилирования аминокислот с использованием мочевины и щелочей в растворах является изоцианат $\text{MN}=\text{C}=\text{O}$, образующийся при разложении мочевины [43] (схема 27).

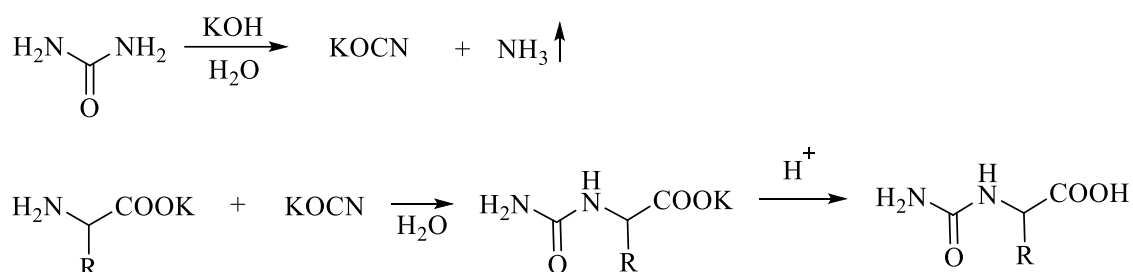


Схема 27 – Вероятный механизм карбамоилирования аминокислот мочевиной в присутствии KOH

Для подтверждения аналогичного пути реакции в эвтектиках аминокислота\мочевина\KOH мы провели ряд экспериментов, но ни один из них, к нашему удивлению, не подтвердил предположение об участии KNCO в карбамоилировании. Так, выяснилось, что сам KNCO не образует жидких эвтектических смесей ни с KOH, ни с мочевиной, что понятно, поскольку он не может быть донором Н-связей, необходимых, как известно, для формирования структур DES. К тому же, KNCO практически не растворяется в жидких эвтектиках мочевины\KOH и аминокислота\мочевина\KOH. В то же время, как многократно нами показано, реакция карбамоилирования начинается и завершается в жидкой фазе, а для тех аминокислот (аргинин, гистидин и лизин), которые не образуют жидких эвтектик, не происходит и их карбамоилирования. Другими словами, наличие жидкой фазы компонентов является необходимым условием протекания исследуемой реакции.

Нагревание DES мочевины/KOH (3:1) при 90°C в течение 14.5 ч, естественно, приводит к исчезновению жидкой фазы и конечному образованию KNCO, что подтверждено данными ИК (2090 cm^{-1}) и ЯМР ^{13}C (128.7 м.д.) (рис. А.1, Приложение А). Но этот процесс оказывается существенно более медленным, чем реакции карбамоилирования аминокислот, которые завершаются за 1-5 ч (табл. 2.5 и 2.7).

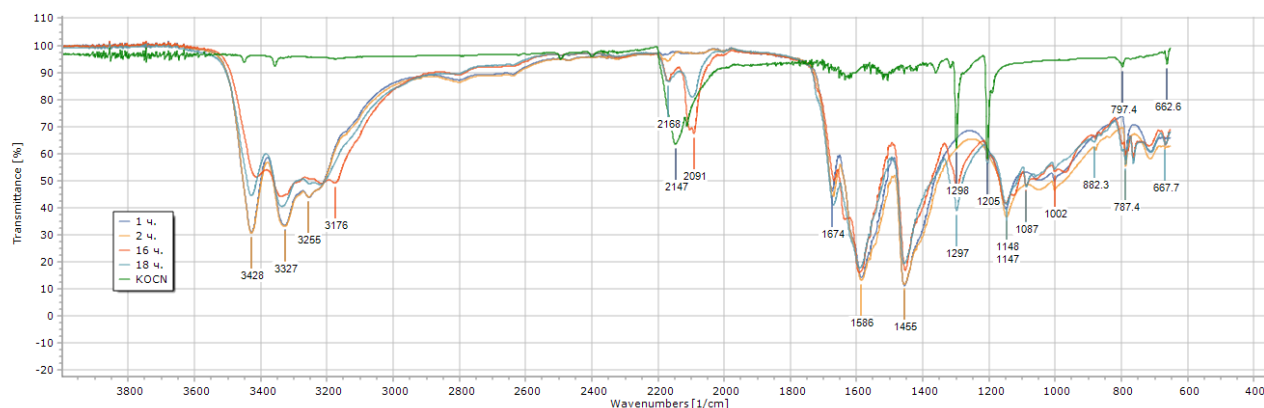


Рисунок 2.4 – ИК-спектры нагревания DES мочевина:KOH = 3:1 в течение 18 часов

Но спектр ИК жидкой реакционной массы аланин/мочевина/KOH (1:3:1) нагретой при 90°C в течении двух часов (примерное время полупревращения аланина) показывает отсутствие полосы поглощения KNCO при 2090 см⁻¹ (рис. 2.5).

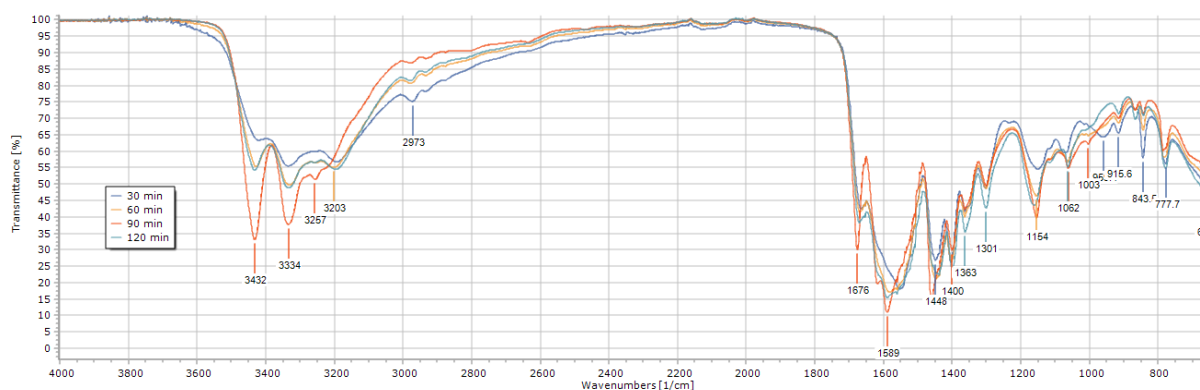


Рисунок 2.5 – Мониторинг реакционной смеси аланин:мочевина:KOH = 1:3:1 в течении двух часов

Сильное увеличение скорости карбамоилирования при порционном прибавлении мочевины хорошо объясняется допущением, что истинным реагентом карбамоилирования выступает сама мочевина, но не цианат калия. Действительно, мочевина в DES аланин/мочевина/KOH играет двойную роль. С одной стороны, это расходуемый реагент, но в то же время, мочевина обеспечивает образование и само существование жидкой фазы, в которой проходит реакция.

Наше объяснение эффекта порционного прибавления мочевины сводится к тому, что дополнительное прибавление мочевины компенсирует ее

расход на реакцию в начальный период и восстанавливает оптимальное соотношение компонентов в DES. Подтверждением данной модели может служить тот факт, что карбамоилирование успешно проходит лишь в средах с избытком мочевины по отношению к аминокислоте и KOH, и в целом, реакция очень чувствительна к соотношению компонентов (см. табл. 2.2).

Таким образом, совокупность полученных данных указывает, скорее, на прямое участие мочевины в карбамоилировании без предварительного распада до цианата. Конечно, можно возразить, что приведенные результаты не противоречат и такому предположению: цианат в эвтектике аминокислота/мочевина/KOH образуется и очень быстро *in situ* реагирует с аминокислотой. Однако это противоречит известным данным о том, что реакция KNCO с аминокислотами протекает совсем не мгновенно. Согласно результатам, приведенным в табл. 2.5, время этой реакции в зависимости от аминокислоты и условий лежит в диапазоне 20 мин-12 ч, т.е. сопоставимо с временем исследуемой реакции.

Все сказанное заставляет нас рассмотреть альтернативный маршрут карбамоилирования аминокислот без участия цианата калия. Исходя из известных химических свойств мочевины и аминокислот, первым актом реакции может являться обычное нуклеофильное присоединение аниона аминокислоты $RCH(NH^-)COOH$ (или дианиона $RCH(NH^-)COO^-$) по $C=O$ связи мочевины (реакция Ad_N типа) с последующим распадом тетраэдрического интермедиата, как показано на схеме 28.

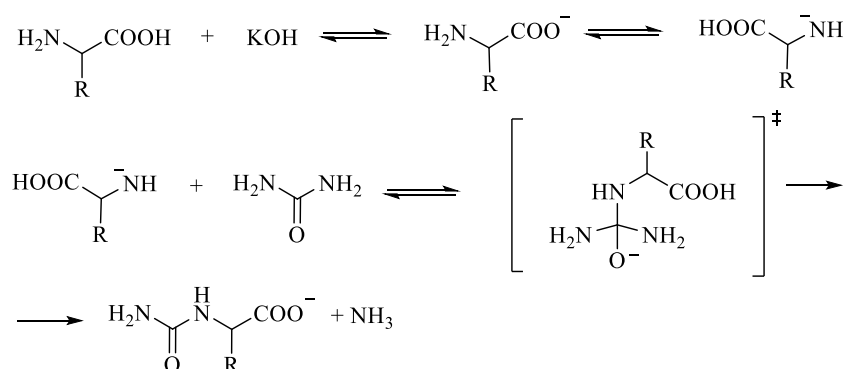


Схема 28 – Возможный механизм реакции карбамоилирования аминокислот мочевиной без промежуточного образования цианата

Результаты квантово-химических расчетов DFT подтверждают термодинамическую и кинетическую возможность протекания реакции по данному маршруту и детализируют вероятный механизм реакции. Эти расчеты приведены в разделе 2.3, чтобы не загромождать материал данного раздела. Важно подчеркнуть, мы не утверждаем, что предлагаемый путь карбамоилирования является единственным маршрутом этой реакции, но он, согласно экспериментальным и теоретическим данным, оказывается весьма вероятным.

Мы пытались также в найденных для мочевины условиях провести реакцию тиокарбамоилирования аминокислот. Как сказано в предыдущем разделе, нагревание тиомочевины с гидроксидом калия в определенных соотношениях образует вязкую жидкость, обладающую свойствами, схожими с глубокими эвтектическими растворителями.

Однако при добавлении аминокислот (глицина, аланина, лейцина, триптофана, тирозина, фенилглицина, пролина, глутаминовой кислоты) в данную DES-подобную массу при 90 °С не было зафиксировано образования ожидаемых продуктов тиокарбамоилирования. Аминокислоты остаются неизменными, а сама реакция сопровождается выделением не аммиака, а сернистых соединений. Возможно, это связано с тем, что при температуре ниже 180 °С продукт изомеризации тиомочевины – тиогуанидиновая кислота **24** разлагается на сероуглерод и карбодиимид **25** (схема 29) [56-59], которые не вступают в реакцию с аминокислотами.

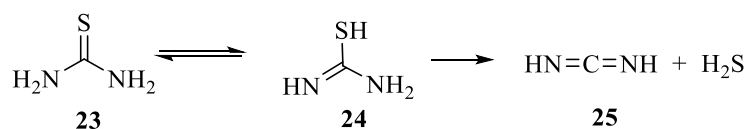


Схема 29 – Разложение тиомочевины

Аналогичные результаты получились при одновременном смешении перечисленных аминокислот, тиомочевины и КОН.

Еще одним примером неудачной попытки карбамоилирования в исследуемых эвтектиках является карбамоилирование L-3,5-диодтирозина

21j. Эта аминокислота привлекает внимание, благодаря важной роли в биохимических процессах как предшественник гормона щитовидной железы, и находит самостоятельное применение в качестве антитероидного препарата. Соединение **21j** применяется также в синтезах биологически активных веществ [58, 59], поэтому получение его карбамоилпроизводного представляет интерес для создания новых биологически активных соединений, в чем оказались заинтересованы и некоторые организации медицинского профиля.

Наши попытки получения **21j** известными методами иодированием тирозина **21d** иодом или иодидами в присутствии хлорамина-Т [62], перекиси водорода [60] или ДМСО [61] оказались неудачными. Поэтому мы решили получить его иодированием тирозина с помощью 2,4,6,8-тетраиод-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона (тетраиодгликолурил), который был получен ранее в нашей лаборатории и, как показано, обладает суперэлектрофильными свойствами и способен легко иодировать широкий ряд ароматических соединений в растворах [63-65].

Было найдено, что тетраиодгликолурил в количествах 0.55 эквивалента дииодирует L-тирозин **21d** при растирании реагентов с добавкой каталитических количеств уксусной кислоты при 20 °С в течении 10-15 мин с выходом 94% (схема 30) [66]

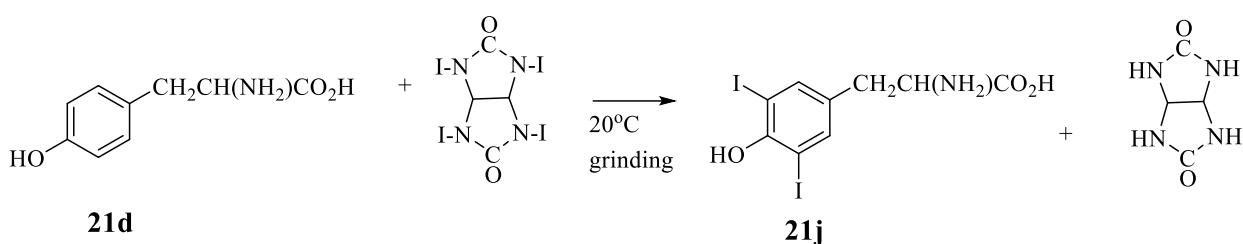


Схема 30 – Иодирование тирозина тетраиодгликолурилом при растирании при 20 °С

Предлагаемая реакция не сопровождается образованием побочных продуктов и смолообразованием, как во многих методах иодирования в растворах [60-62]. Полученный дииодтирозин **21j** обладает по данным ЯМР ¹H чистотой свыше 98% и не требует для большинства применений хроматографической очистки или дополнительной перекристаллизации.

Выделяющийся в ходе реакции 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион (гликолурил), благодаря очень низкой растворимости, легко отделяется от целевого продукта и может быть использован повторно для получения исходного тетраидгликолурила по методу работы [63].

Однако, к сожалению, карбамоилирование дииодтирозина **21j** в DES дииодтирозин:мочевина:KOH=1:3:1; 1:3:2; 1:4:2 при 90 °C в течение 4 часов привели к трудно идентифицируемой и неразделяемой смеси продуктов в том числе и продуктов деиодирования. Возможно, деиодирование и служит причиной побочных процессов. Таким образом, описанный выше новый подход карбамоилирования аминокислот с использованием DES оказался не применим для карбамоилирования дииодтирозина **21j**, также, как и для аргинина, гистидина и лизина, хотя и по разным причинам.

Судя по данным обзора [41], аргинин, гистидин и лизин не карбамоилируются цианатным методом. Мы не встречали в литературе обсуждения этого обстоятельства. Можно полагать, что существуют некие общие причины отрицательных результатов с перечисленными аминокислотами в известных условиях и в условиях, изучаемых нами. Одна из возможных причин кроется в том, что аргинин, гистидин и лизин имеют наивысшие изоэлектрические точки pI сравнительно с другими аминокислотами (10.76, 7.59 и 9.74) и обладают наивысшей основностью [67]. Это приводит к относительному снижению степени кислотной диссоциации данных аминокислот под действием KOH и, следовательно, к понижению концентрации N-нуклеофильных анионов, являющихся реагентами карбамоилирования по схеме 28.

После получения описанных выше результатов реакций аминокислот в эвтектиках мочевины и KOH было важно определить, насколько общим является предложенный метод карбамоилирования, применим ли он для других первичных аминов и, в первую очередь - эфиров аминокислот ?

Как показано в литературном обзоре, хлоргидрат этилового эфира глицина карбамоилируются действием цианата калия. Оказалось, что 1

эквивалент гидрохлорида метилового эфира аланина $\text{Cl-NH}_3^+\text{CHMeCOOH}$ не растворяется в эвтектике мочевины/КОН в соотношениях 5:2 и 3:1 при 90°C и перемешивании в течение 30 мин. При более длительном нагревании (4 ч) наблюдалось интенсивное выделение аммиака. Затем реакционные массы растворяли в воде и экстрагировали различными растворителями, однако в экстрактах не обнаружилось какие-либо органические продукты. Оставшийся после экстракции водный раствор представлял из себя сложную смесь из непрореагировавшей мочевины, КОН, КСl и других неидентифицированных солевых соединений. Не найден даже ожидаемый продукт нейтрализации – метиловый эфир аланина.

Тот же результат получен и с метиловым эфиром глицина.

Таким образом, карбамоилирования метиловых эфиров аминокислот в данных условиях не происходит, а имеет место только разложение исходных субстратов. Эти, негативные для синтеза результаты, в то же время, имеют важное значение для лучшего понимания механизма карбамоилирования аминокислот. Во-первых, как уже говорилось, эфиры аминокислот карбамоилируются цианатом калия, и, следовательно, отсутствие этой реакции в наших условиях подтверждает, что цианат образуется очень медленно. Во-вторых, схема 28 предусматривает отщепление аммиака от тетраэдрических интермедиатов за счет содействия COOH группы, поэтому отрицательный результат с эфирами аминокислот, в которых COOH группа отсутствует, кажется не удивительным и не противоречащим предлагаемому механизму.

Представляет интерес и практическую важность проверить, пригоден ли разработанный нами метод для карбамоилирования ароматических аминов, тем более что в работе [68] было показано, что некоторые водорастворимые первичные алифатические амины подвергаются карбамоилированию при длительном нагревании их водных растворов с избытком мочевины.

Мы провели эту часть исследования на примере анилина **26a** и 4-хлоранилина **26b**. Оказалось, что оба производных **26a,b** в количествах 0.66

моль не растворяются в свежеприготовленных эвтектиках мочевины/КОН 3:1 (отношение анилинов **26a,b** к мочеvine составляло 1:3 эквивалента). Эти суспензии перемешивали при 90°C в течение 3 ч, реакционные массы разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Из экстрактов выделили фенил- и 4-хлорфенилмочевину **27a,b** с пренебрежимо малыми выходами около 2%. Т.е., как и в случае эфиров аминокислот, ароматические амины практически не вступают в карбамоилирование в изучаемых условиях. При этом хорошо известно, что реакции изоцианатов с аминами в растворах являются наиболее распространенным методом синтеза арилмочевин [69]. Причиной таких результатов может быть, как плохая растворимость данных аминов в жидких эвтектиках мочевины/КОН, так и отсутствие в их структуре карбоксильных групп.

Таким образом, исследованные реакции новых эвтектических смесей мочевины дали, как новые синтетически полезные результаты, так и поставили дополнительные вопросы, касающиеся механизмов реакции.

В связи с этим, мы решили провести реакцию между мочевиной, анилином и аланином при повышенных температурах. Реакцию осуществляли при 180 °C в условиях термического разложения мочевины до изоциановой кислоты. Смесь анилина (**26a**), мочевины и аланина в мольном соотношении 1:3:1 нагревали при 180 °C в течение 4 ч. После завершения реакции (контроль ГХ-МС по анилину) реакционную массу разбавляли водой, а образовавшийся гидантоин (**29a**) выделяли фильтрованием с выходом 60%.

Аналогичные результаты получены в реакции мочевины с 4-хлоранилином (**26b**) и аланином в мольном соотношении 1:3:1 при 180°C в течение 2 ч. В результате были выделены гидантоин (**29b**) с выходом 70% (Схема 31). Строение соединений **29a,b** подтверждено спектрами ЯМР и температурами плавления (см. Приложение В, рис.В.37-40).

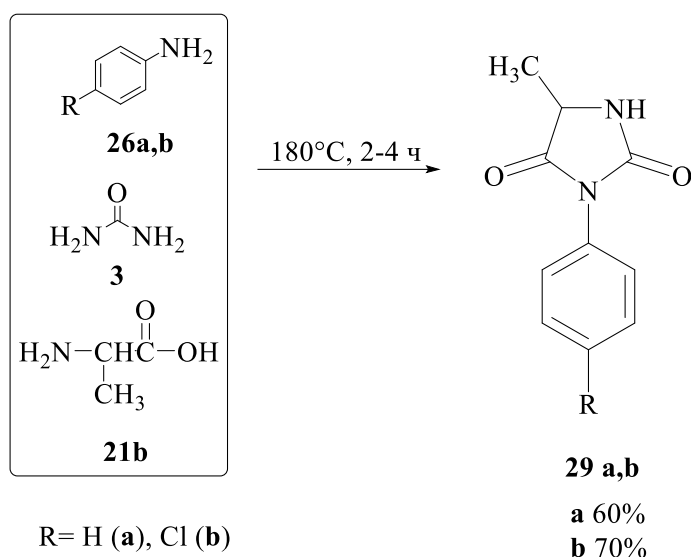


Схема 31 – Трёхкомпонентная реакция получения арилгидантоинов из аланина, мочевины и анилинов при 180°C

Данный результат еще раз показывает принципиальные отличия направлений реакций в эвтектиках мочевины/КОН от реакций с участием изоцианатов. Но более важной, нам кажется, практическая ценность нового метода синтеза гидантоинов **29a,b**, поскольку они сами проявляют биологически активные свойства, а также используется в получении других биологически активных веществ [70]. Ранее гидантоин **29b** получали по реакции 4-хлорфенилизотиоцианата и *трет*-бутилового эфира аланина [70]. Очевидно, что его получение по схеме 31 выглядит более простым и дешевым, поскольку исключает стадии синтеза *трет*-бутилового эфира аланина и 4-хлорфенилизотиоцианата.

По результатам данного раздела диссертации мы приходим к следующим основным заключениям.

- При смешении в определенных соотношениях аминокислот, мочевины и КОН образуются ранее неописанные жидкие эвтектические смеси.
- Нагревание этих смесей приводит к образованию ряда карбамоиламинокислот с высокими, как правило, выходами. Это является новым подходом к получению данного типа соединений, который обладает конкурентными преимуществами перед известными методами

- Найдены синтетические приемы (снижение давления, ступенчатое прибавление мочевины), ускоряющими реакцию. Предложенный способ позволяет использовать большие разовые загрузки аминокислот вплоть до 100 г.
- Полученные экспериментальные результаты указывают на то, что истинным реагентом карбамоилирования является мочевина, но не продукт ее разложения –цианат калия. Предложен возможный механизм реакции карбамоилирования в эвтектиках аминокислота/мочевина/ КОН.
- Предложенный метод имеет ограничения и неприменим для карбамоилирования диiodтирозина, сильноосновных аргинина, гистидина и лизина, а также эфиров аминокислот и анилинов.
- Трехкомпонентная реакция мочевины, 4-хлоранилина и аланина приводит к образованию 3-(4-хлорфенил)-5-метилимидазолидин-2,4-диона с высоким выходом и может служить новым методом получения этого ценного продукта

2.3 Квантово-химическое моделирование реакций карбамоилирования аминокислот действием мочевины

Для количественной оценки возможности карбамоилирования аминокислот действием DES мочевина/аминокислота/КОН без участия изоцианата калия мы провели моделирование маршрутов некоторых реакций на примере глицина и аланина методом DFT B3LYP/G aug-cc-pvdz D4 и wb97xd/6-311g(d,p), которые хорошо моделируют дисперсионные и нековалентные взаимодействия, в том числе, водородные связи. Поскольку реакция протекает в сильнощелочной среде (КОН), можно полагать, что все процессы начинаются с ионизации компонентов смеси. Для аминокислот эта ионизация должна приводить к равновесному набору анионных интермедиатов, например: $\text{H}_2\text{NCH(R)COO}^-$, $^-\text{HNCH(R)COOH}$ и, не исключено - дианиона $^-\text{HNCH(R)COO}^-$. Каждый из них, являясь N-нуклеофилом, способен к нуклеофильной атаке на C=O связь мочевины с последующим расщеплением получающихся тетраэдрических интермедиатов, т.е. по реакции

присоединения-отщепления, характерных для превращений многих производных карбоновых кислот RCOX.

Принудительное удаление аммиака из сферы реакции сильно ускоряет ее, как показано выше. Данный факт дает основания полагать, что именно эта стадия является лимитирующей в цепочке превращений. Мы вычислили термодинамику распада тетраэдрических интермедиатов $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}(\text{O}^-)\text{NHCHR}\text{COOH}$ A (R=H, CH₃) по схеме 32.

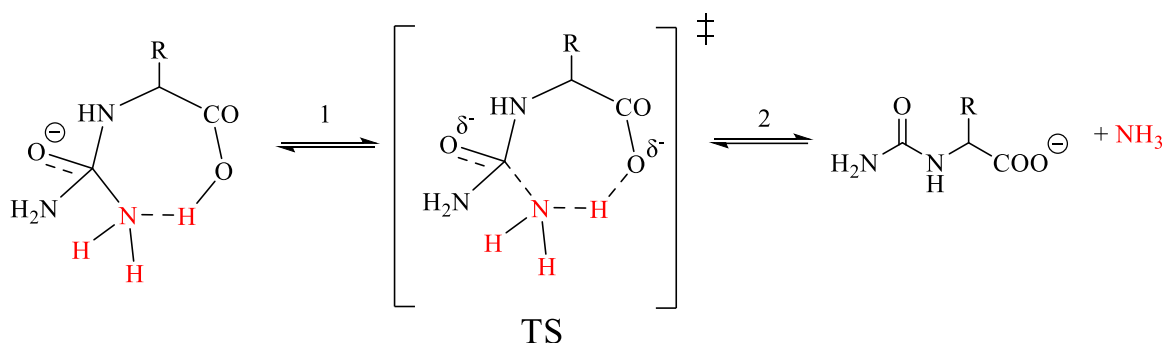


Схема 32 – Распад тетраэдрического интермедиата с выделением аммиака и образование уреидокислот

Все оптимизированные реагенты и интермедиаты на схеме 32 имеют стационарный характер, а переходные состояния TS показывают одну мнимую частоту колебаний около 250 см⁻¹. В табл. 2.8 приведены полученные термодинамические параметры реакций 1 и 2 по схеме 32.

Таблица 2.8 – Вычисленные методами B3Lyp/G aug-cc-pvdz D4 и wb97xd/6-311g(d,p) термодинамические характеристики реакций 1, 2 (схема 32) в газовой фазе и в воде (приближение CPCM), ккал/мол

Параметр (реакция)	R=H	R=Me
$\Delta\text{H}^\#$ (1)	1.13 (H ₂ O 5.52) ^a 2.67 (H ₂ O -2.83) ^b	1.17 (H ₂ O 4.90) ^a 2.47 (H ₂ O -2.17) ^b
$\Delta\text{G}^\#$ (1)	1.03 (H ₂ O 6.28) ^a 2.06 (H ₂ O -3.24) ^b	1.11 (H ₂ O 5.66) ^a 2.20 (H ₂ O -2.65) ^b
ΔH (2)	-26.25 (H ₂ O -27.99) ^a -24.22 (H ₂ O -31.38) ^b	-26.90 (H ₂ O -29.65) ^a -25.16 (H ₂ O -32.05) ^b
ΔG (2)	-38.99 (H ₂ O -47.49) ^a -37.76 (H ₂ O -44.94) ^b	-39.44 (H ₂ O -42.79) ^a -38.41 (H ₂ O -45.23) ^b

^a метод aug-cc-pvdz D4; ^b метод wb97xd/6-311g(d,p)

Распад интермедиатов **A** с выделением NH_3 (очень хорошая уходящая группа) по реакциям 1 и 2 оказывается термодинамически выгодным, особенно по свободной энергии (увеличение энтропии для реакции 2). В структуре интермедиатов $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}(\text{O}^-)\text{CH}(\text{R})\text{COOH}$ имеет место согласно расчетам стабилизирующее внутримолекулярное связывание по типу водородной связи между COOH группой и одной из NH_2 групп с дистанцией 1.554 Å, как показано на рисунке 2.6.

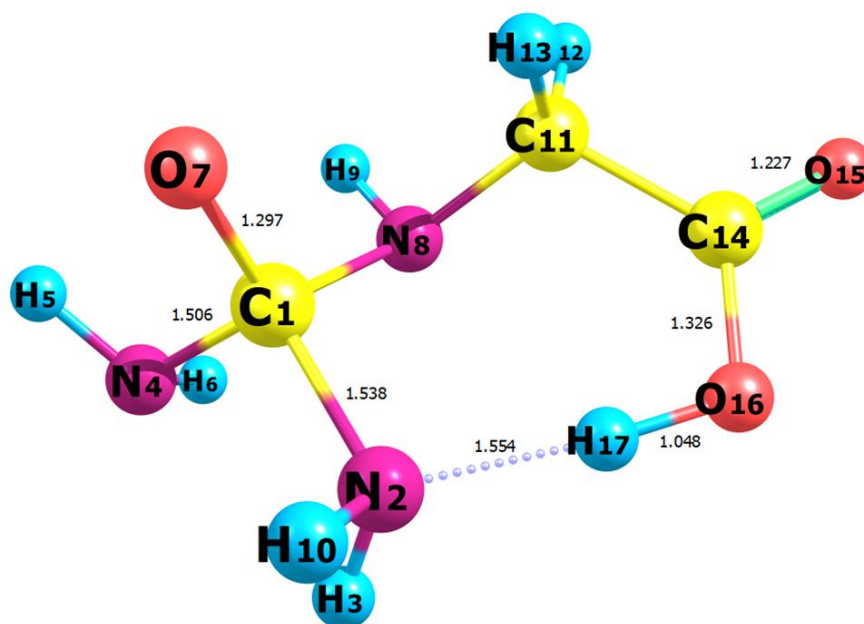


Рисунок 2.6 – Строение тетраэдрического интермедиата присоединения аниона глицина к мочеvine **A**, вычисленное методом B3LYP/G aug-cc-pvdz D4

Обращает на себя внимание, что уже в данном интермедиате связь C1-N2 (1.538 Å), т.е. связь с уходящим атомом азота, оказывается заметно длиннее связи C1-N4 (1.506 Å).

В переходных состояниях данной реакции (TS) происходит синхронный процесс разрыва связи C-NH₂ и перенос протона от COOH группы к NH₂. В качестве примера, на рис. 2.7 приведено TS реакции отщепления HN_3 от тетраэдрического интермедиата присоединения глицина к C=O группе мочевины $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{O}^-)\text{NHCH}_2\text{COOH}$ с одной мнимой частотой -253.3 cm^{-1} . Как видно из рисунка, в TS происходит отрыв атома N2 от C1 (C1-N2 1.823 Å), отрыв протона H17 от O16 и переход его к атому N2 (короткая связь N2-H17 1.081 Å). Связь атома C1 с остающейся группой NH₂ (C1-N4), а также связи

C1-O7 и C1-N8 укорачиваются до 1.466, 1.258 и 1.476 Å соответственно, приближаясь к параметрам карбамидной группы $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{NH}-$. Переход протона Н17 от атома О16 к N2 сопровождается выравниванием длин связи C14-O16 (1.279 Å) и C14-O15 (1.249 Å), т.е. формированием карбоксилатной группы COO^- .

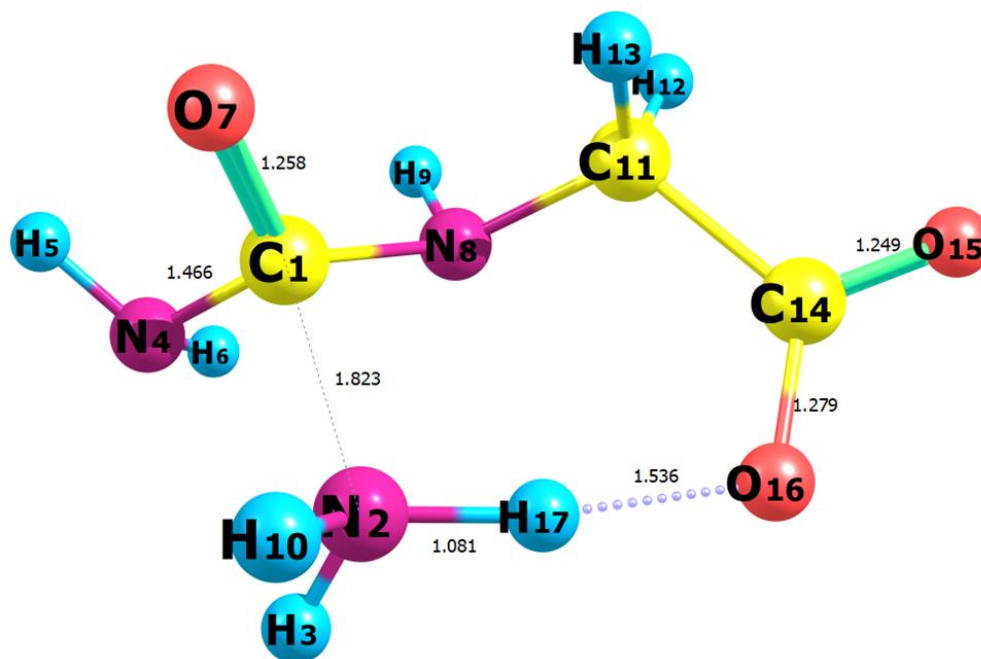


Рисунок 2.7 – Переходное состояние реакции отщепления NH_3 от тетраэдрического аддукта аниона глицина и мочевины $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{O}^-)\text{NHCH}_2\text{COOH}$

Энергетический порог при этом согласно обоим расчетным методам оказывается очень низким 1-2 ккал/мол (см. значения ΔH^\ddagger и ΔG^\ddagger в табл. 2.7) и очень схож для глицина и аланина.

Данные расчеты проведены в приближении изолированных молекул и не учитывают влияние среды. При оценке эффектов среды в реакциях исследуемых DES мы столкнулись с некоторыми неопределенностями. Действительно, существующие континуальные методы вычислений влияний растворителей исходят из полярности растворителей, но полярность изучаемых эвтектик пока не известна. Другим, возможно более важным фактором, является повышенная вязкость эвтектик, а влияние вязкости растворителей в обычных квантово-химических расчетах, насколько нам

известно, не учитывается. Тем не менее, мы провели вычисление энтальпии и свободной энергии реакций 1, 2 и в максимально полярной среде (воде) в приближении CPCM. В этом случае энергетический барьер для TS несколько повышается по методу aug-cc-pvdz D4. Это представляется вполне ожидаемым, поскольку объем TS и делокализация в нем отрицательного заряда выше, чем у интермедиатов А, что должно снижать энергию сольватации. Метод же wb97xd/6-311g(d,p)/CPCM явно переоценивает сольватацию TS, снижая его энергию до нереалистичных значений.

В целом, проведенные расчеты стадии 2 методами aug-cc-pvdz D4 и wb97xd/6-311g(d,p) показывают согласующиеся между собой результаты, как в неполярной, так и в полярной средах. Также оба эти метода дают близкие значения энергий стадии 1 в неполярных условиях, однако метод wb97xd/6-311g(d,p) дает нереалистично низкие энергии переходных состояний в полярной водной среде.

Таким образом, результаты проведенных квантово-химических расчетов двумя независимыми методами подтверждают, как термодинамическую, так и кинетическую возможность непосредственного участия мочевины в карбамоилировании аминокислот. При этом решающую роль играет содействие COOH групп в отщеплении NH₃ от тетраэдрических интермедиатов (NH₂)₂C(O⁻)NHCHR⁺COOH за счет внутримолекулярного переноса протона (рисунки 2.6, 2.7). Из этого нетрудно заключить, что при отсутствии COOH группы в тетраэдрических интермедиатах типа А аммиак не будет отщепляться с такой легкостью. Наши неудачные или малоудачные попытки карбамоилирования эфира аминокислот и анилинов в эвтектиках мочевины/КОН (раздел 2.2) косвенно подтверждают данное заключение. Иными словами, аминокислоты за счет наличия COOH групп представляют собой особый тип первичных аминов, легко подвергающихся карбамоилированию действием мочевины в эвтектиках мочевины/КОН.

Предлагаемый маршрут реакции и механизм с участием мочевины предложен впервые, чтобы объяснить экспериментальные результаты, и

выглядит необычно, поскольку ранее в качестве реагента карбамоилирования аминокислот рассматривались лишь цианаты $MN=C=O$ и изоциановая кислота $HNC=O$, как показано в литературном обзоре. Мы отдаем себе отчет, что приведенный механизм требует специальных экспериментальных и теоретических исследований, что выходит за рамки целей настоящей диссертации.

Среди возникающих вопросов по предлагаемому механизму напрашивается тот, почему мы рассматриваем в качестве ключевого тетраэдрического интермедиата на маршруте реакции **A**, а не очевидно более термодинамически выгодный изомер $(H_2N)_2C(OH)CH(R)COO^-$ **B**, не несущий свободной карбоксильной функции и не обеспечивающий, тем самым, предполагаемый механизм отщепления аммиака? Однако расчеты методом B3Lyp/G aug-cc-pvdz D4 интермедиатов **B** из мочевины и глицина показали, что разница в энергиях между изомерными анионами **A** и **B** невелика и составляет всего 4-5 ккал/мол (схема 33). Причина состоит в показанной выше стабилизации **A** за счет внутримолекулярной H-связи $COOH...NH_2$ (рис. 2.7).

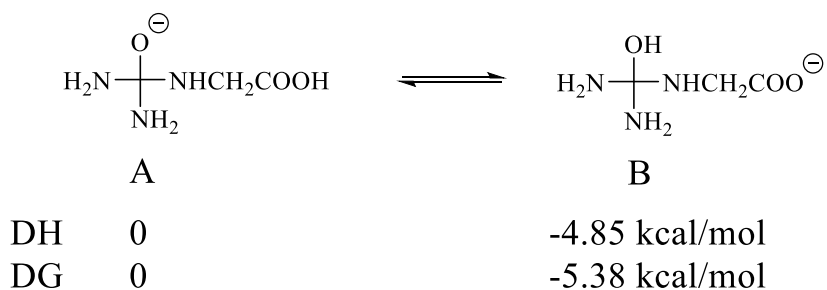


Схема 33 – Разница в энтальпии и свободной энергии между изомерными анионами **A** и **B** по методу B3Lyp/G aug-cc-pvdz D4

Отсюда следует, что интермедиат **A** может существовать в равновесии в ощутимых концентрациях. На этом примере хотим еще раз подчеркнуть, что в исследованной системе реагентов аминокислота/мочевина/КОН, конечно, должно протекать много кислотно-основных взаимодействий с образованием многих ионизированных структур, одни из которых участвуют в образовании конечных продуктов реакции, а другие существуют в лишь в динамическом равновесии.

Таким образом, приведенные теоретические результаты предсказывают высокую вероятность непосредственного участия мочевины в карбамоилировании аминокислот без их предварительного разложения до цианатов.

Дополнительные результаты квантово-химических исследований методами молекулярной динамики обсуждаются в разделе 2.4.

2.4 Некоторые физико-химические свойства и строение эвтектических смесей на основе мочевины и оснований

Как следует из разделов 2.1-2.3, ранее не описанные жидкие эвтектические смеси (DES-подобные смеси) на основе мочевины, тиомочевины, аминокислот и КОН оказались пригодными для проведения ряда полезных в препаративном отношении реакций, а сами реакции показали некоторые необычные характеристики в сравнении с их осуществлением в растворах (высокая скорость и селективность). Установлено также, что данные смеси играют роль, как среды, так и реагентов, при этом химические превращения часто сопровождаются фазовыми изменениями реакционных масс.

Мочевина и аминокислоты являются компонентами некоторых известных DES [71], однако комбинации мочевины (тиомочевины), аминокислот и КОН в литературе не описаны.

Очевидно, что для лучшего понимания изучаемых процессов необходимо исследовать строение и некоторые физико-химические свойства указанных эвтектических смесей.

Мы получили гомогенные смеси мочевины с КОН в молярных соотношениях от 5:1 до 1:10 и тиомочевины с КОН в соотношениях от 1:1 до 1:7. Оказалось, что температуры плавления (замерзания) этих смесей сильно зависят от соотношения компонентов (рис. 2.8 и 2.9).

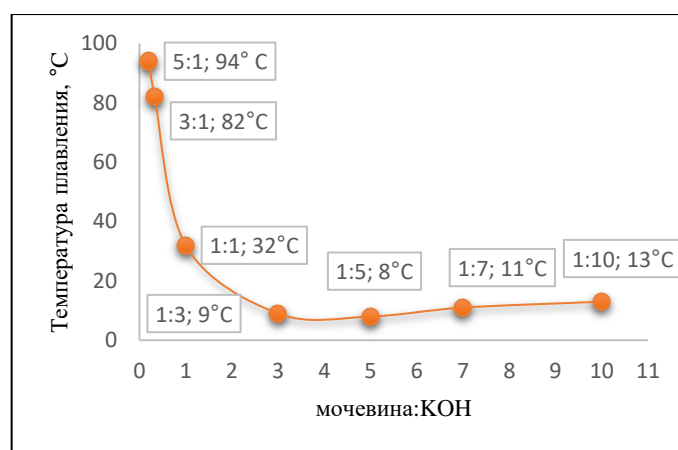


Рисунок 2.8 – Температура плавления (замерзания) смеси мочеви́на:КОН в зависимости от молярного соотношения компонентов

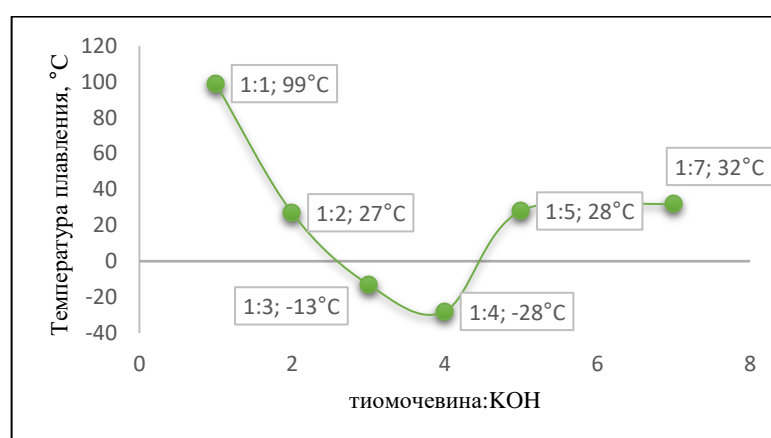


Рисунок 2.9 – Температура плавления (замерзания) смеси тиомочеви́на:КОН в зависимости от молярного соотношения компонентов

Полученные зависимости очень похожи на фазовые диаграммы в типичных DES [72]. Смеси мочеви́на:КОН становятся жидкими при комнатной температуре в соотношениях от 1:3 до 1:10, смеси тиомочеви́на:КОН более легкоплавки, и смесь в соотношении 1:4 остается жидкой вплоть до -28°C . Чем больше КОН и меньше мочевины, тем ниже температура плавления DES.

Жидкие смеси мочевины с КОН (в соотношении 1:3) могут храниться при комнатной температуре без видимых изменений в течение 24 часов. Однако они постепенно разлагаются с выделением аммиака, и выделение аммиака становится более заметным с повышением температуры. На рисунках 2.10-2.12 приведены результаты DSC-TGA-DTA чистой мочевины (рис. 2.10)

и эвтектических смесей мочевина:KOH в молярных соотношениях 5:1, 1:1 и 3:1 (рис. 2.11-2.13)

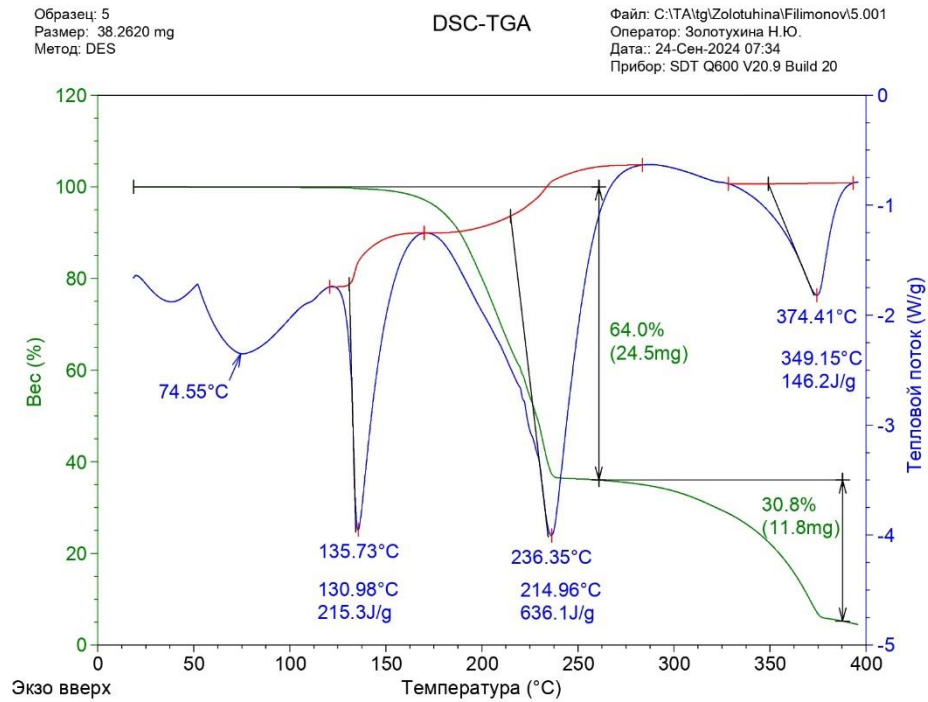


Рисунок 2.10 – Результаты DSC-TGA-DTA мочевины

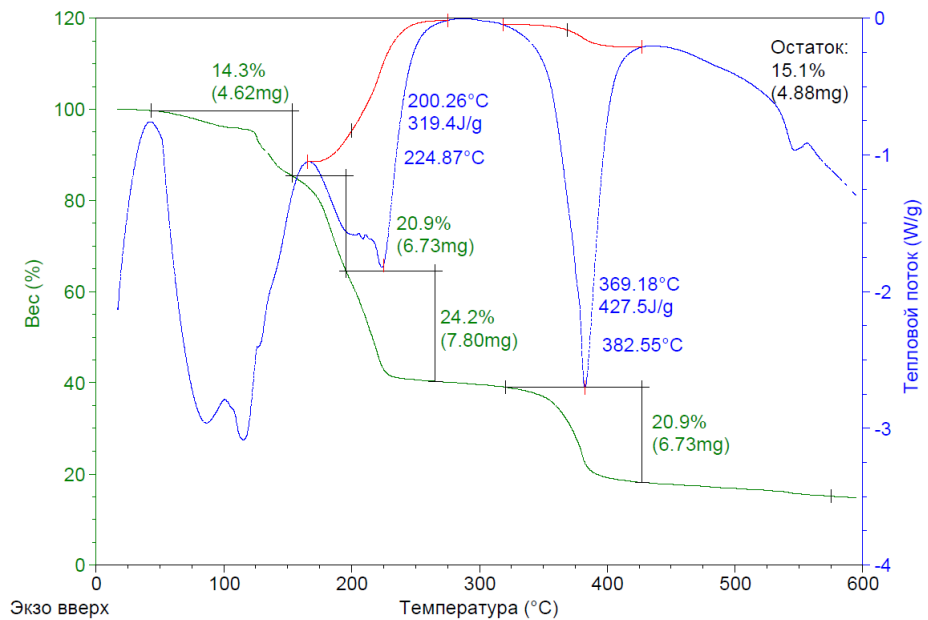


Рисунок 2.11 – Результаты DSC-TGA-DTA смеси мочевина:KOH = 5:1

Один эндотермический пик (90°C), отсутствие пика мочевины (135°C), что подтверждает сильное взаимодействие компонентов.

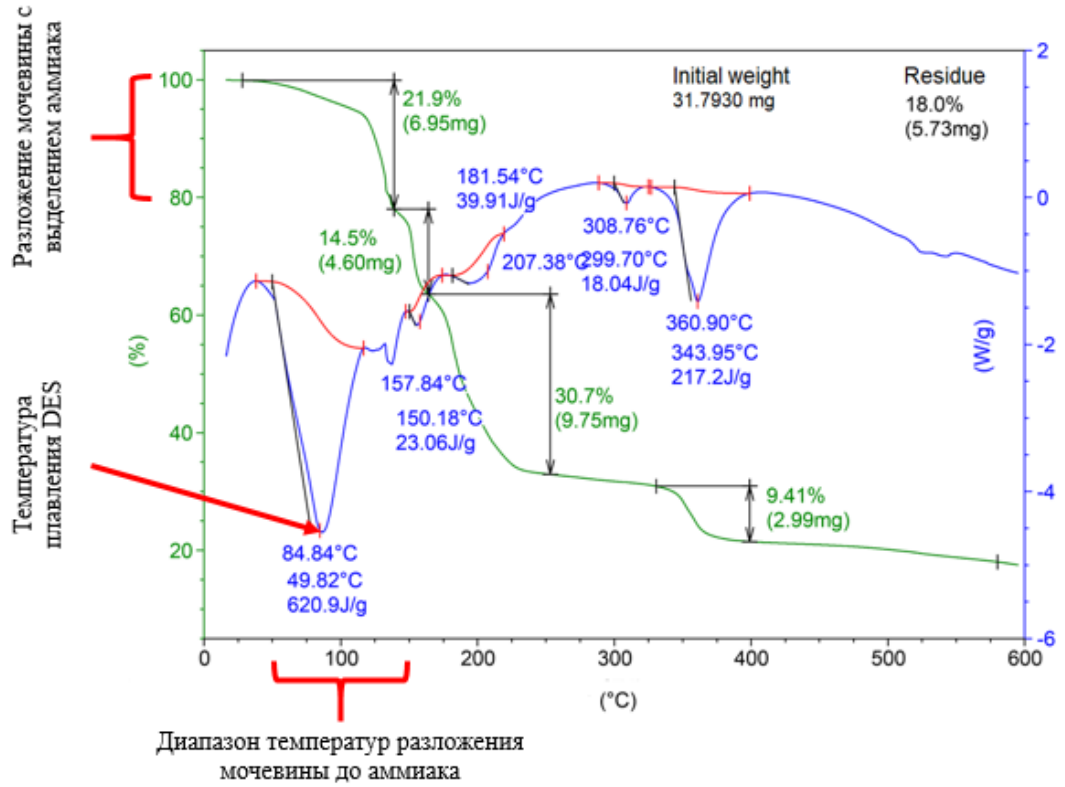


Рисунок 2.12 – Результаты DSC-TGA-DTA смеси мочевины:KOH = 3:1

Отсутствие индивидуальных пиков мочевины, смесь ведет себя как единое целое.

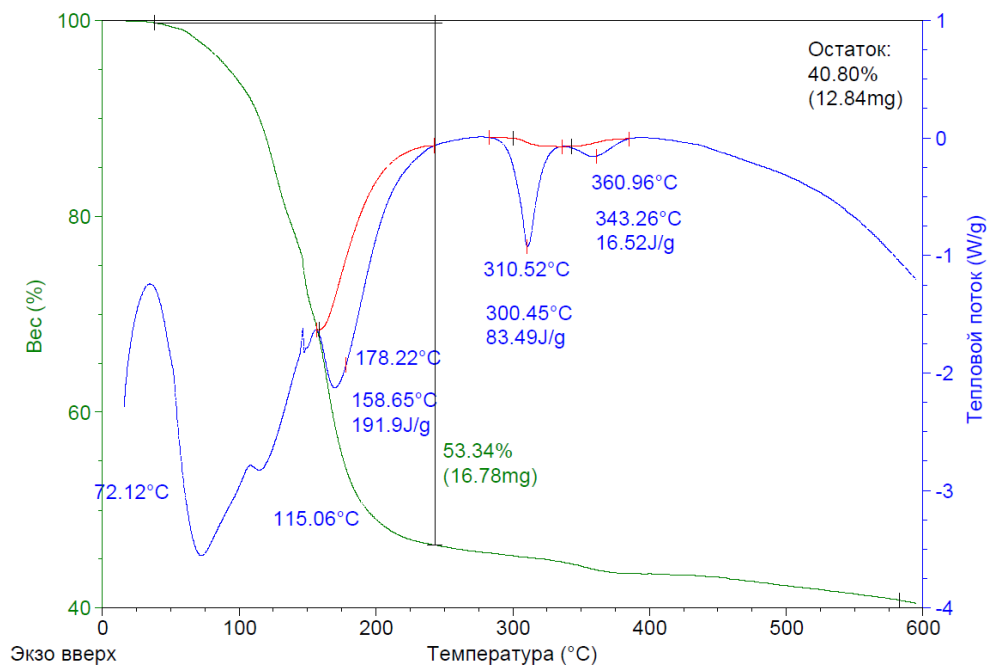


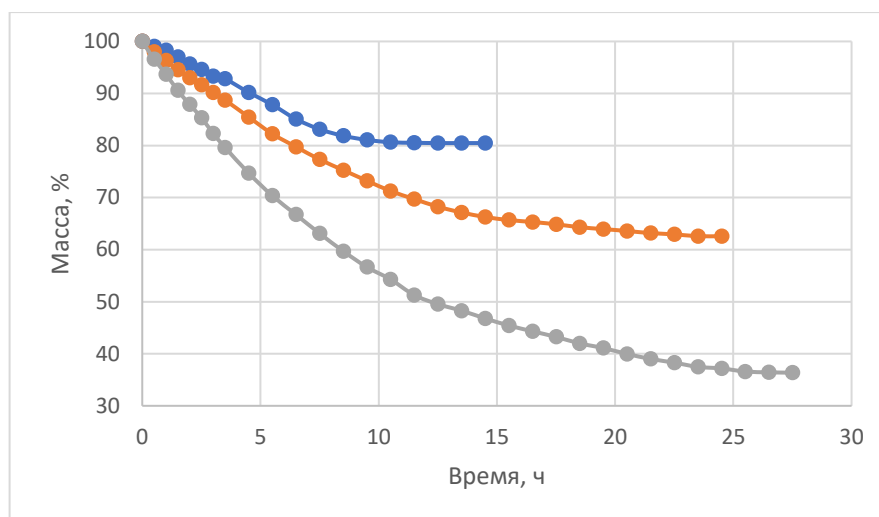
Рисунок 2.13 – Результаты DSC-TGA-DTA смеси мочевины:KOH = 1:1

Один эндотермический пик плавления, отсутствие пиков мочевины, подтверждает DES-поведение.

Сравнение рис. 2.10 и 2.11-2.13 свидетельствует о том, что смеси мочевины:KOH начинают заметно разлагаться с потерей аммиака при гораздо более низких температурах (начиная примерно с 60°C), чем разложение мочевины (около 150 °C), т.е. имеет место ожидаемое ускорение разложения мочевины действиями щелочей. Потеря массы при 150°C составляет 22% от веса образца и соответствует выделению одного эквивалента аммиака. Первый эндотермический пик отвечает температуре плавления смеси при этом отсутствует пик при 74.55°C, как у мочевины. В смесях полностью отсутствует пик при 236.35°C, который в случае мочевины связан с разложением и выделением изоциановой кислоты HNCO , судя по соответствующей потере массы. Понятно, что в присутствии KOH изоциановая кислота не образуется. Вместо нее должен получаться изоцианат калия, который не летит при исследуемых температурах и не дает потери массы, и соответствующего теплового эффекта.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при термическом разложении смеси мочевины:KOH отсутствуют индивидуальные тепловые эффекты, характерные для чистой мочевины. Следовательно, в этой смеси имеют место достаточно сильные взаимодействия между компонентами, и данная смесь при нагревании ведет себя как единое целое.

Доказанная потеря аммиака в смесях мочевины:KOH говорит и о том, что при нагревании постепенно меняется состав данных смесей. Мы измерили потери масс некоторых эвтектических смесей мочевины:KOH в изотермических условиях при 90°C (рис. 2.14) и установили следующее. Избыток мочевины стабилизирует DES, в то время как избыток KOH приводит к более быстрому разложению (активация разложения мочевины щелочами). А DES на основе тиомочевины и KOH является менее стабильным, чем DES из мочевины и KOH.



- смесь мочевины/КОН=3:1
- смесь мочевины/КОН=1:3
- смесь тиомочевины/КОН=3:1

Рисунок 2.14 – Зависимость потери массы DES от времени при 90°C

Конечно, продуктом разложения смеси мочевины:КОН, кроме аммиака будет изоцианат калия KNCO . Это показано спектрами ИК (2168-2061 см^{-1} , рис 2.4, раздел 2.2.) и ЯМР реакционных смесей¹. В спектрах ЯМР ^{13}C в D_2O продуктов нагревания смеси мочевины:КОН=3:1 при 90°C в течение 18 ч видны сигналы $\text{C}=\text{O}$ групп оставшейся мочевины (162.75 м.д.), изоцианата (128.67 м.д.) и сигнал 158.3 м.д., отвечающий, вероятно, биурету. Но наиболее важным из этих результатов является, тот факт, что обсуждаемые процессы разложения мочевины идут гораздо медленней, чем исследованные нами в тех же условиях реакции данных смесей с бензилом (раздел 2.1) и с аминокислотами (раздел 2.2).

Мы также определили плотности эвтектических смесей мочевины и КОН. В таблице 2.9 приведены значения плотностей этих систем в зависимости от соотношения компонентов.

¹ Чуть отвлекаясь, хотелось бы отметить, один нюанс в исследованиях DES методами ЯМР в растворах. Данный метод широко используется в химии DES, однако не всегда учитывается, что при растворении DES их специфические супрамолекулярные структуры исчезают, и регистрируются лишь сигналы составляющих DES компонентов. Эта особенность не всегда оговаривается и учитывается в публикациях.

Таблица 2.9 – значения плотностей эвтектик мочевины и КОН при 20°C.

мочевина:КОН, моль	Плотность, г/см ³
4:1	1.35
3:1	1.33
2:1	1.28
1:1	1.26

Наблюдаемая зависимость плотности DES на основе мочевины и КОН от состава отражает сложные изменения в структуре и межмолекулярных взаимодействиях системы. В частности, с увеличением молярной доли мочевины плотность DES возрастает, что указывает на переход от эвтектической структуры с относительно рыхлой упаковкой молекул к более компактной конфигурации. При молярном соотношении мочевины:КОН 1:1 плотность жидкой фазы составляет 1.26 г/см³, что ниже плотности как мочевины (1.32 г/см³), так и КОН (2.04 г/см³). Это явление может быть приписано положительному избыточному молярному объему (positive excess molar volume), наблюдаемому в некоторых DES и ионных жидкостях, где формирование обширной сети водородных связей и ион-дипольных взаимодействий приводит к расширению объема смеси и, следовательно, к снижению плотности по сравнению с идеальной аддитивной моделью. Похожие эффекты описаны в литературе для различных DES, где избыточный молярный объем варьируется в зависимости от состава и может достигать положительных значений до 1.2 см³/моль, указывая на неидеальное поведение при смешивании [72].

При увеличении соотношения до 4:1 (более высокое содержание мочевины) плотность DES превышает значение для чистой мочевины, что свидетельствует о сдвиге к отрицательному избыточному молярному объему или усилению плотности упаковки. Это согласуется с общими тенденциями в DES, где повышенное количество водородных связей уменьшает свободные пространства между молекулами, приводя к росту плотности по сравнению с индивидуальными компонентами [73]. В литературе отмечается, что плотность DES часто выше, чем у чистых составляющих, особенно при

отклонении от эвтектической точки, из-за оптимизации межмолекулярных взаимодействий [71]. Такие изменения зависят от молярного соотношения НВА (в данном случае КОН как акцептор водородных связей) и НВД (мочевина как донор), как показано в обзорах физико-химических свойств DES, где плотность варьируется с изменением НВД и соотношения компонентов [73].

В целом, эти закономерности подчеркивают роль эвтектического эффекта, водородных связей и ионных взаимодействий в определении термодинамических свойств DES, что совпадает с экспериментальными данными для многих DES и теоретическими моделями, такими как теория Prigogine–Flory–Patterson для предсказания избыточных объемов [74].

Для жидкой эвтектики мочевина/КОН 1:1 количественно определена также гидрофильность методом «расплывающейся капли» по измерению краевого контактного угла смачивания θ на стеклянной поверхности (рис. 2.15) в сравнении с водой. Благодаря повышенной вязкости данной эвтектики, наименьшее значение контактного угла достигается довольно медленно. Получены следующие значения контактного угла θ в зависимости от времени после нанесения капли: 30 сек 84.7° , 60 сек 60.7° , 90 сек 29.9° .

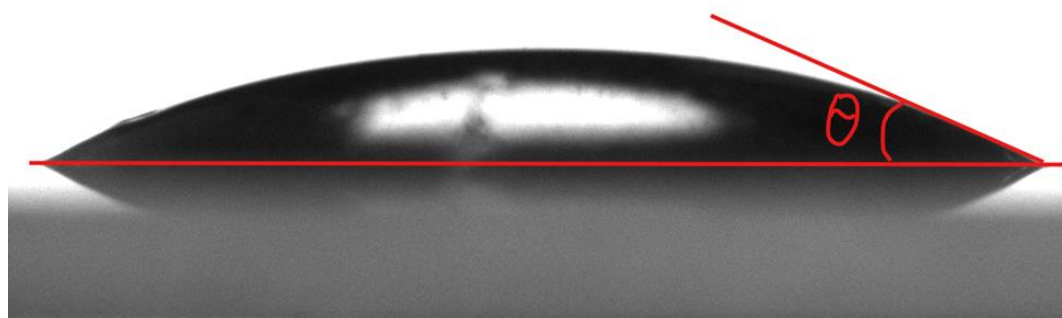


Рисунок 2.15 – Контактный угол θ между DES и стеклом через 90 секунд после нанесения капли

Для воды измеренная величина контактного угла θ составляет 43.0° , т.е. исследуемая жидкая эвтектика мочевина/КОН 1:1 характеризуется высокой гидрофильностью, что косвенно указывает и на высокую полярность. Эти

результаты согласуются с вычисленным строением кластеров мочевины/КОН (рис. 2.16), состоящих из полярных компонентов и некоторого количества свободной воды на периферии кластеров.

Наиболее интригующим нас обстоятельством является то, что описанные выше гомогенные эвтектики образуются лишь с КОН. Использование других гидроксидов металлов в смеси с мочевиной или тиомочевиной, а именно LiOH, NaOH, Ba(OH)₂, Ca(OH)₂, не привело к образованию гомогенных жидких смесей при самых разных соотношениях, хотя обычные кислотно-основные взаимодействия мочевины должны проходить со всеми щелочами.

В попытках найти главный признак КОН, отличающий его от остальных щелочей и позволяющий образовывать жидкие эвтектики, мы сравнили известные физические и термодинамические свойства LiOH, NaOH и КОН (таблица 2.10)

Таблица 2.10 – Физические и термодинамические свойства LiOH, NaOH, КОН [75]

Свойства	LiOH	NaOH	КОН
Т.пл., °С	462	323	410
Т.кипения., °С	924	1388	1327
Плотность, г/см ³	2,54	2,13	2,04
Теплоемкость, Дж/моль·К	49,6	59,5	65,87
Энтальпия, кДж/моль	-229	-425,8	-425,8
Энергия Гиббса, кДж/моль	-441,5	-379,7	-380,2
Энтропия, Дж/моль·К	42,8	64,4	79,32
Энергия кристаллической решетки, кДж/моль	1021	887	789

Из приведенных данных наиболее важным, на наш взгляд, отличительным признаком КОН является наименьшая энергия кристаллической решетки 789 Кдж/моль. Действительно, образование жидких эвтектик с участием твердых щелочей есть, по сути, разрушение их

кристаллической решетки. Чем меньше эта энергия, тем более энергетически выгодным будет переход щелочей из твердого в жидкое состояние.

Другой вероятной причиной может быть повышенная гигроскопичность КОН (известно, что КОН часто используется для осушки растворителей). За счет гигроскопичности реактив, с которым мы работали, может содержать повышенные в сравнении с LiOH и NaOH количества влаги. Мы пытались проверить этот фактор для чего порошкообразный КОН и мочевины сушили в вакууме при 60°C в течение 2 суток до постоянной массы, а затем смешивали обработанные образцы с мочевиной в разных соотношениях. Однако, не заметили разницы в образовании эвтектик в сравнении с исходными образцами. Понятно, что указанная обработка КОН не может полностью его осушить и для этого требуются специальные методы. Поэтому мы использовали метод «от обратного», т.е. добавляли 2-5% воды к реактивному LiOH и установили, что и обводненный таким образом LiOH не образует жидких эвтектик с мочевиной. Это заставляет полагать, что остаточная влага не является главной причиной отличий поведения КОН в контакте с мочевиной от других щелочей.

Мы попытались найти и дополнительные структурные факторы, отличающие КОН от других щелочей с использованием молекулярной динамики (МД), которая часто используется при изучении DES. Были построены кластеры, состоящие из 40 молекул мочевины и 10 молекул LiOH, NaOH, КОН, RbOH и CsOH и проведены вычисления молекулярной динамики современным полуэмпирическим методом ХТВ2 в программе ORCA 6.0.1. Для сравнения был обчислен молекулярной динамикой и кластер из 40 молекул мочевины. Расчет проводился при давлении 1 атм и температурах от 200 до 700 К с шагом 50 К. Первоначально выполнялась оптимизация стартовых геометрий (3 варианта) методом ХТВ, затем проводилось моделирование методом МД в течение 100000 точек с шагом 0.5 фемтосекунд.

Для наглядности на рис 2.16, 2.17 показаны оптимизированные структуры кластеров из 40 молекул мочевины и 10 молекул КОН и LiOH. Мы

рассматриваем данный кластер с КОН как приближенную модель исследуемых эвтектических смесей. Кластеры представляют собой единую сеть, в которой все составляющие ее индивидуальные молекулы связаны между собой множественными водородными связями и координационными контактами $M^+ \cdots O=C(NH_2)_2$. Расчеты предсказывают также образование 2-3 молекул свободной воды, соединенных Н-связями с общей сетью и находящихся на периферии кластеров.

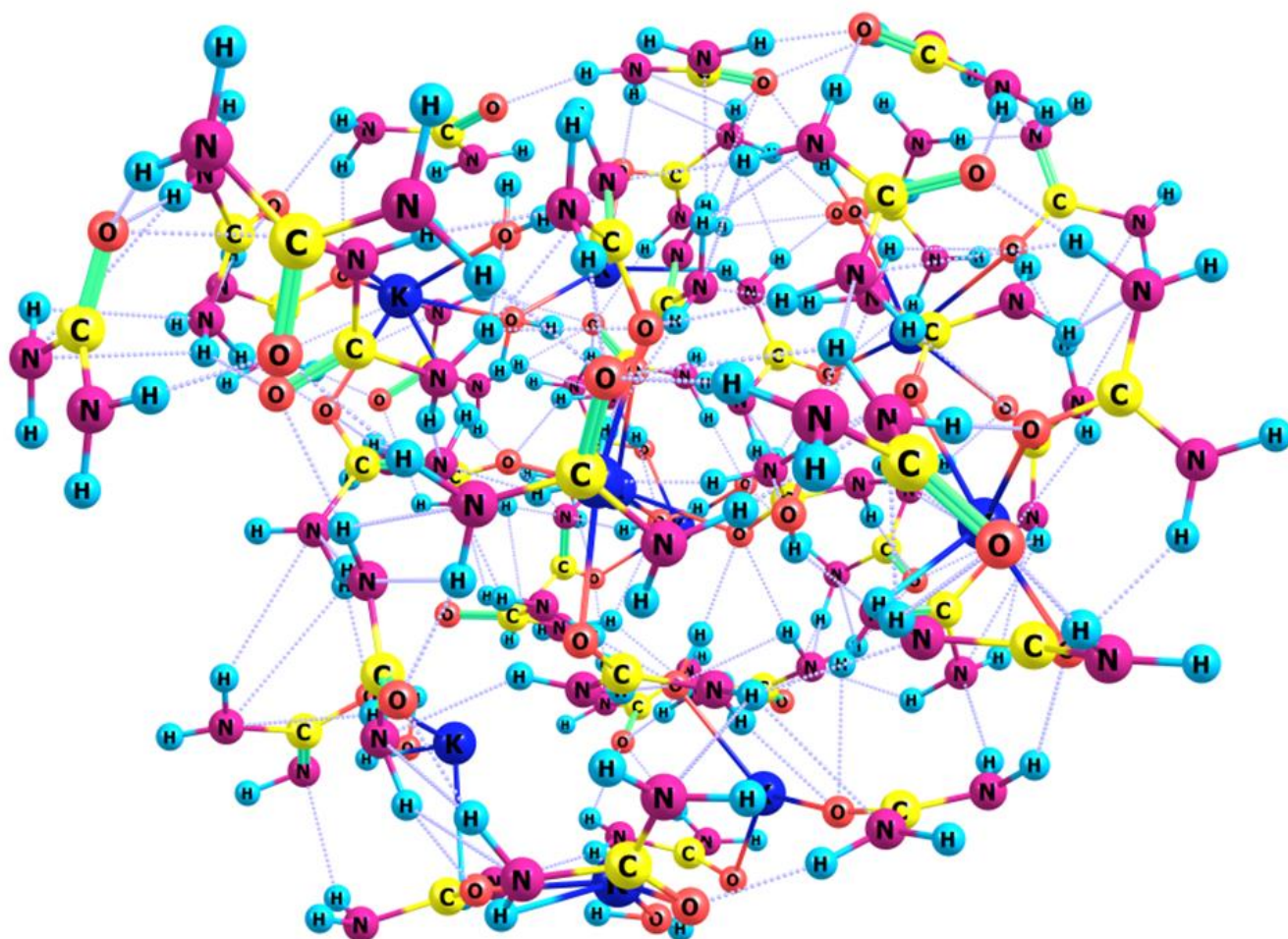


Рисунок 2.16 – Кластер из 40 молекул мочевины и 10 молекул КОН

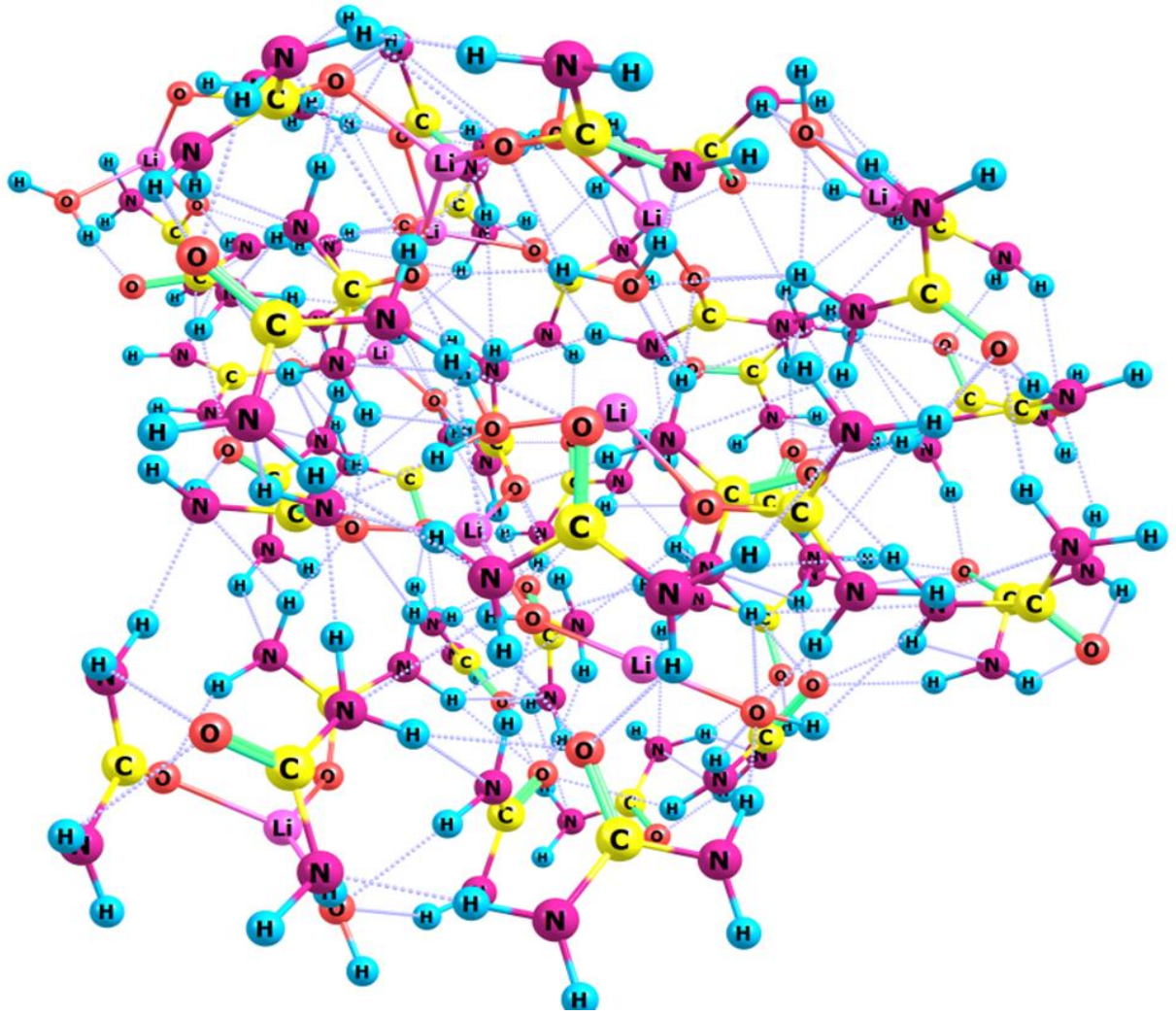


Рисунок 2.17 – Кластер из 40 молекул мочевины и 10 молекул LiOH

На рис. Б.1-Б.5, Приложение Б приведены в качестве примера некоторые из вычисленных траекторий.

Результаты вычислений некоторых параметров МД траекторий приведены в табл. 2.11, более детальные данные см. в Приложении Б, табл. Б.1-Б.7. Также были получены температурные зависимости некоторых величин и приведен диапазон их изменений для 200 и 700К; например, коэффициент диффузии 5.0 - 16.0 в табл. 2.11 обозначает крайние значения этого показателя при 200 и 700К.

Таблица 2.11 – Суммарные результаты вычислений траекторий молекулярной динамики кластеров из 40 молекул мочевины и 10 молекул щелочей методом ХТВ2

Параметр	мочевина	Li	Na	K	Rb	Cs
Ионный радиус, Å	(H) 0.38	0.76	0.98	1.33	1.49	1.65
Число контактов атомов M с N и O ^a		3.75 - 3.95	3.8 - 4.6	5.5 - 6.2	1.6 - 2.4	1.9 - 2.4
Средние расстояния M-X, Å ^b		1.92 - 1.96	2.14 - 2.21	2.56 - 2.60	2.70 - 2.80	2.94 - 3.06
Количество водородных связей на один атом водорода ^c	0.37-0.24	0.37-0.24	0.36-0.24	0.35-0.26	0.07-0.06	0.02-0.02
Средние длины H-связей ^c	1.86-1.85	1.81 - 1.81	1.82 - 1.82	1.84 - 1.83	1.81 - 1.80	1.76 - 1.80
Коэффициенты диффузии * 10 ⁻⁹ , м ² .с ^d	5.0 - 11.0	4.0 - 14.0	5.0 - 14.0	5.0 - 16.0	20.0 - 45.0	9.0 - 27.0
Коэффициенты диффузии для (H), м ² /с. ^d	5.0 - 11.0	4.0 - 14.0	5.0 - 14.0	5.0 - 16.0	20.0 - 50.0	13.0 - 37.0
Коэффициенты диффузии для (M), м ² /с. ^d		2.0 - 8.0	3.0 - 8.0	3.0 - 16.0	8.0 - 24.0	5.0 - 27.0
Коэффициенты диффузии при 300К, м ² /с ^d	C: 4.5 H: 4.9 O: 4.5 N: 4.7	C: 6.4 H: 6.8 O: 6.1 N: 6.7 Li: 4.2	C: 7.5 H: 7.9 O: 7.0 N: 7.9 Na: 5.2	C: 15.2 H: 15.6 O: 15.4 N: 15.5 K: 15.8	C: 11.9 H: 37.5 O: 31.9 N: 21.5 Rb: 12.3	C: 6.0 H: 24.1 O: 22.5 N: 11.4 Cs: 21.3
w ^e (NH ₂ CONH ₂), %	100	52.55	51.44	49.8	67.89	72.55
w ^e (H ₂ O), %	0	18.04	15.83	18.88	4.59	1.87
w ^e (NH ₂ CONH), %	0	9.76	10.63	11.59	3.78	1.65
w ^e (OH), %	0	0.31	1.06	0.32	3.06	4.56

^a Число ближайших контактов атома металла с кислородом или азотом, для которых дистанция меньше сумм Ван-дер-Ваальсовых радиусов; ^b средняя длина ближайших контактов атома металла с кислородом или азотом, для которых дистанция меньше сумм Ван-дер-Ваальсовых радиусов; ^c ввиду множественного числа контактов атомов водорода в кластерах, похожих по расстояниям на водородные связи H---X, учитывались только контакты, отвечающие критериям IUPAC для истинных H-связей (длина менее 2 Å и углы H---X-Z более 130°) [76]; ^d коэффициенты диффузии вычислялись из величины среднего квадратичного смещения (MSD = сумма квадратов смещений по трем координатам) за время моделирования τ по формуле

Эйнштейна ($D = \text{MSD}(\tau) / 6\tau$); ° после обработки траекторий (координат атомов) проводился поиск в системе отдельных молекул на каждой точке траектории и вычислялись их средние мольные доли (w) на всем интервале моделирования

На основании анализа результатов моделирования методом МД можно сделать следующие выводы. Общей характеристикой для всех изученных кластеров является то, что с возрастанием температуры от 200 до 700К увеличивается число контактов атомов М с N и O, а также коэффициентов диффузии, т.е. расчеты правильно предсказывают переход в жидкое состояние (расплавление при 426.85 °С) для всех смесей мочевины со щелочами. Кластеры мало отличаются друг от друга характеристиками водородных связей. Наиболее важно, что кластер мочевины с КОН показывает выраженные отличия от кластеров с другими щелочами по следующим параметрам.

- Максимальное число контактов К с N и O (5.5-6.2).
- Большие коэффициенты диффузии при повышенной температуре (16.0) сравнительно с Li и Na, т.е. более «жидкое» состояние для КОН.
- Значительно более высокие коэффициенты диффузии при 300К, а именно при этой температуре многие смеси мочевины/КОН, как показано выше, переходят в жидкое состояние. Следовательно, моделирование кластера мочевины/КОН методом МД корректно отражает экспериментальные данные.
- Кроме того, коэффициенты диффузии для H, C, N, O, K оказываются практически одинаковы (15.2-15.8). Это говорит о том, что в диффузии участвуют целостные молекулы $(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_n \cdot \text{KOH}_m$. В то время как коэффициенты диффузии атомов, составляющих кластеры LiOH, NaOH, CsOH и RbOH, сильно различаются, предсказывая, что диффузия в этих случаях должна сопровождаться разрывом химических связей.
- Очевидно, что в жидком состоянии кластеров мочевины/КОН при 300К не может не проходить обычная кислотно-основная реакция $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CO} + \text{KOH} \leftrightarrow \text{H}_2\text{NCONH}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{K}^+$. В то же время, «замороженное» состояние кластеров с LiOH и NaOH с низкой диффузией элементов должно тормозить

эти процессы. В полном соответствии с данными положениями моделирование МД предсказывает для кластера мочевины/КОН наивысшую мольную долю аниона H_2NCONH^- и H_2O (11.59 и 18.88 %), и пониженное содержание мочевины (49.8 %) сравнительно с кластерами Li и Na. Отметим, что обсуждаемые кислотно-основные взаимодействия играют решающую роль в реакции эвтектик мочевины и КОН с бензилами (раздел. 2.1).

Таким образом, МД моделирование наглядно предсказывает, что именно КОН будет обеспечивать наиболее легкий переход в жидкое состояние в смесях с мочевиной, что мы и наблюдаем экспериментально. Теперь становится ясней, что причина этого кроется не только в малой прочности кристаллической решетки КОН (табл. 2.10), но и в самой структуре жидких смесей с мочевиной - повышенное число контактов К и подвижность всех компонентов системы (высокие коэффициенты диффузии).

Результаты расчетов МД с RbOH и CsOH требуют отдельного обсуждения, поскольку они несколько противоречивы. С одной стороны, эти кластеры показывают самые высокие коэффициенты диффузии, т.е. предсказывается их наиболее жидкое состояние. В то же время, в них в наименьшей степени реализуются кислотно-основные равновесия (наименьшие величины w 3.78 и 1.65% для H_2NCONH^-), что странно, поскольку RbOH и CsOH самые сильные основания. Дополнительные вопросы вызывает и аномально малое количество Н-связей на один атом водорода. Как бы то ни было, включение в табл. 2.11 RbOH и CsOH, по крайней мере, позволяют заключить, что легкость образования жидких эвтектик мочевины со щелочами не определяется размерами щелочного металла, как можно было бы подумать, сравнивая только LiOH, NaOH и КОН.

Из общих соображений, образование эвтектических смесей между веществами А и В должно происходить, если взаимодействие А-В оказывается энергетически выгодней, чем А-А и В-В.

Исходя из данного постулата, мы провели расчеты методом DFT R2Scan, позволяющим вычислять «тяжелые» атомы, структуры комплексов двух

молекул мочевины (рис. А.2, Приложение А), двух молекул щелочей (рис. А.3-А.7, Приложение А) и комплексы мочевины с LiOH, NaOH, KOH, RbOH и CsOH (рис. А.8-А.12, Приложение А). На рис. 2.17-2.18 приведены полученные в результате оптимизации структуры комплексов мочевины с LiOH и KOH с указанием наиболее коротких контактов, обеспечивающих межмолекулярное притяжение. Бросается в глаза, что комплекс мочевины-LiOH оказывается связанным с мочевиной только через один короткий контакт $\text{H}_2\text{NCONH}_2 \cdots \text{O}(\text{H})\text{Li}$ (1.703 Å), в то время как KOH и остальные щелочи предсказывают симметричное связывание группы OH с обеими NH_2 группами мочевины. При этом контакты с KOH наиболее коротки (KOH 1.787 и 1.787 Å; NaOH 1.816 и 1.846 Å; RbOH 1.828 и 1.834 Å; CsOH 1.844 и 1.871 Å).

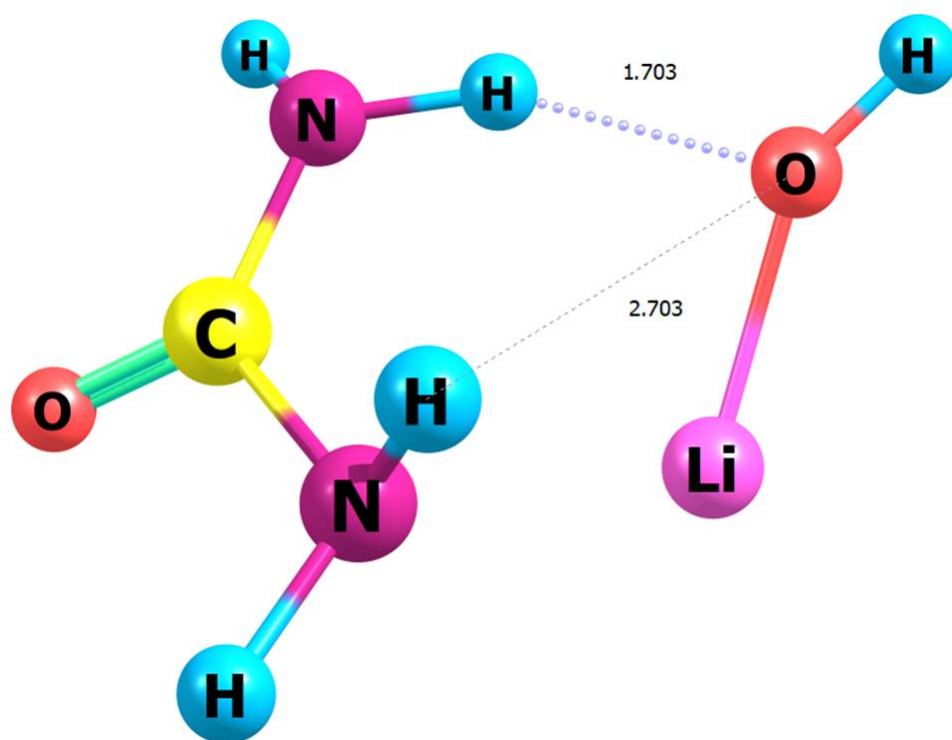


Рисунок 2.17 – Строение комплекса мочевины-LiOH, вычисленное методом R2Scan

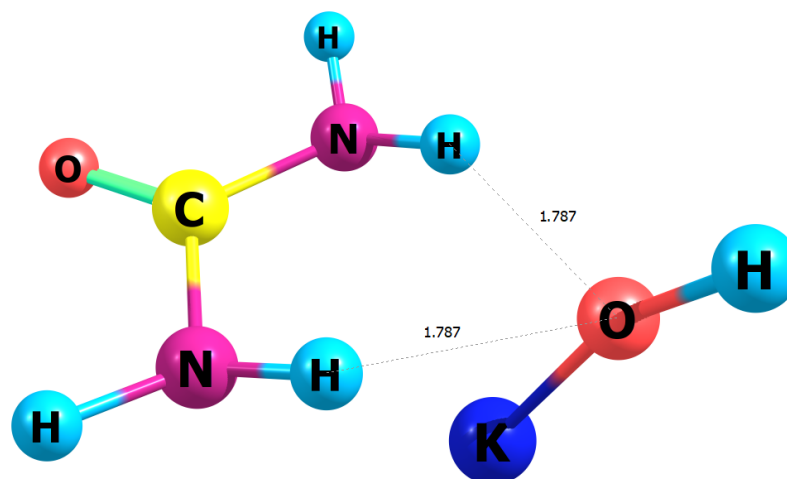
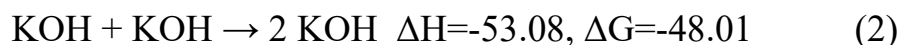
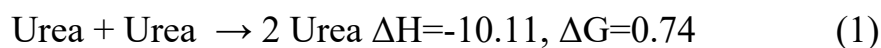


Рисунок 2.18 – Строение комплекса мочевины-КОН, вычисленное методом R2Scan

Тем же методом R2Scan вычислены энтальпии и свободные энергии в ккал/мол попарных взаимодействий мочевины, LiOH, NaOH, ROH, RbOH и CsOH (уравнения 1-12).

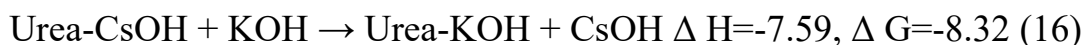
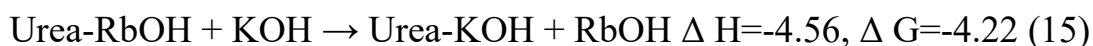
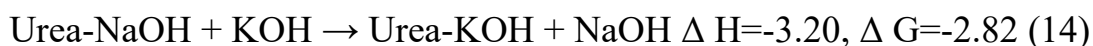
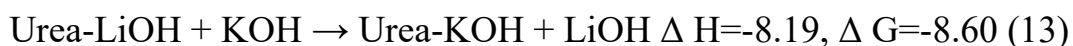


Полученные данные предсказывают, что выигрыш в энергии ассоциации щелочей падает в следующем ряду: LiOH \approx NaOH > KOH > RbOH > CsOH (уравнения 2-6), что совпадает с падением прочностей кристаллических решеток LiOH > NaOH > KOH. Вычисленная энергия взаимодействия двух молекул мочевины (уравнение 1) существенно ниже, чем энергия димеризации щелочей, что согласуется с тем, что и энергия кристаллической решетки

мочевины 99.43 кДж/моль [77] почти на порядок ниже энергий кристаллической решетки щелочей (табл. 2.10). Из этого следует, что разрушение кристаллической решетки мочевины щелочами представляется термодинамически выгодным процессом.

Взаимодействие КОН с мочевиной (уравнение 7) является наиболее выгодным термодинамически процессом среди других щелочей.

Важным для выявления особенных свойств КОН являются результаты вычислений термодинамики изодесмических реакций (13-16), которые показывают, что вытеснение едким кали других щелочей из комплексов с мочевиной термодинамически возможно и дают количественную оценку относительной устойчивости этих комплексов. Согласно этим уравнениям прочность комплексов щелочей с мочевиной падает в ряду: КОН > NaOH > RbOH > CsOH > LiOH, что, в общем, согласуется и с описанными выше геометрическими параметрами их структур.



Таким образом, даже наипростейшая модель взаимодействия щелочей с мочевиной без учета окружения (кластеры) предсказывает большее сродство КОН к мочевины в сравнении с другими щелочами, что влияет и на результаты вычислений МД для кластерных моделей.

Первопричину этому следует искать в электронном строении мочевины и щелочей. В табл. 2.12 приведены вычисленные энергии их граничных МО.

Таблица 2.12 – Вычисленные методом R2Scan энергии HOMO и LUMO, эВ

Орбиталь	Мочевина	LiOH	NaOH	KOH	RbOH	CsOH
HOMO	-6.20	-4.72	-3.63	-2.80	-3.349	-3.74
LUMO	0.46	-0.624	-1.23	-0.98	-0.79	-0.58

Величины энергий молекулярных орбиталей мочевины и щелочей показывают, что, наименьшая разница в энергиях (энергетический gap) между LUMO мочевины и НОМО щелочей в эВ характерен именно для КОН (3.27), а для LiOH его значение наибольшее 5.20 (табл. 2.12).

Разница Δ LUMO-НОМО для мочевины и щелочей $\text{KOH} < \text{RbOH} < \text{NaOH} < \text{CsOH} < \text{LiOH}$ совпадает с вышеприведенным порядком изменения прочностей комплексов за исключением смены мест NaOH и RbOH (таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Разница Δ НОМО-LUMO и Δ LUMO-НОМО для мочевины и щелочей, эВ

Комплекс мочевины с:	Δ НОМО-LUMO	Δ LUMO-НОМО
КОН	5.22	3.27
LiOH	5.58	5.20
NaOH	4.97	4.09
RbOH	5.41	3.81
CsOH	5.62	4.20

Энергетическая щель между НОМО мочевины и LUMO КОН (Δ НОМО-LUMO) так же относительно самая узкая (кроме выпадающего значения для NaOH). Однако, барьеры для орбитального перекрывания НОМО мочевины LUMO щелочей выше, чем для обратного процесса. На этом основании можно полагать, что основной вклад во взаимодействие мочевины со щелочами вносит орбитальное перекрывание LUMO-НОМО, т.е. щелочи выступают донорами электрона, как и должно быть при образовании Н-связей.

Проведенные расчеты геометрического строения, термодинамики и энергий граничных орбиталей в межмолекулярных взаимодействиях мочевины со щелочами согласовано и количественно объясняют наибольшую легкость перехода в жидкое состояние смесей мочевины и КОН. Интересно, что эти, впервые обнаруженные зависимости, не коррелируют с обычными кислотно-основными характеристиками щелочей, но совпадают с выводами исследований молекулярной динамики кластеров мочевины и щелочей.

Таким образом, комплекс проведенных экспериментальных и теоретических исследований смесей мочевины и КОН указывает на то, что эти смеси обладают всеми известными признаками deep eutectic solvents (DES) в отличие от смесей мочевины с LiOH и NaOH:

- ✓ наличие доноров и акцепторов Н-связей;
- ✓ экспериментальные характеристики фазовых диаграмм плавления;
- ✓ результаты DSC-TGA-DTA для смесей мочевины с КОН, показывающие, что при нагревании они ведут себя как единая структура с отсутствием тепловых эффектов индивидуальных компонентов
- ✓ характерные для DES закономерности изменений плотностей смесей мочевины с КОН;
- ✓ результаты вычислений молекулярной динамики кластеров из 40 молекул мочевины и 10 молекул щелочей, предсказывающими наибольшую легкость перехода в жидкое состояние с КОН сравнительно с другими щелочами;
- ✓ результаты вычислений DFT термодинамики комплексов мочевины со щелочами, показывающими наибольшую энергетическую выгодность для комплексов с КОН;
- ✓ разница в энергиях граничных молекулярных орбиталей мочевины и КОН оказывается наименьшей в сравнении с другими щелочами, что, вероятно, и является первопричиной перечисленных выше фактов и обнаруженных закономерностей.

Вместе с тем, полученные эвтектические смеси мочевины с КОН нельзя отнести ни к одному из 5 типов известных DES [72] по следующим причинам. Данные смеси не являются стабильными и медленно разлагаются с выделением аммиака, образованием изоцианата калия (раздел. 2.2) и переходом из жидкого в твердое состояние. Реакции, проходящие в данных смесях, сопровождаются теми же фазовыми изменениями.

Глава 3. Новая реакция карбамоиламинокислот и синтез новых карбоксипроизводных фенитоина [78]

Поскольку, как показано в главе 1, гидантоины проявляют многообразную биологическую активность, получение их новых производных является актуальной задачей. Особенно это касается водорастворимых производных, поскольку известные гидантоины в большинстве своем плохо растворимы в воде, что снижает их биодоступность. Повышение водорастворимости и биодоступности гидантоинов может быть достигнуто путем введения в их структуру карбоксильных групп.

Мы предлагаем новый подход к получению карбоксигидантоинов из доступных карбамоиламинокислот (см. главу 2) и бензила по реакции Бильца (Схема 34).

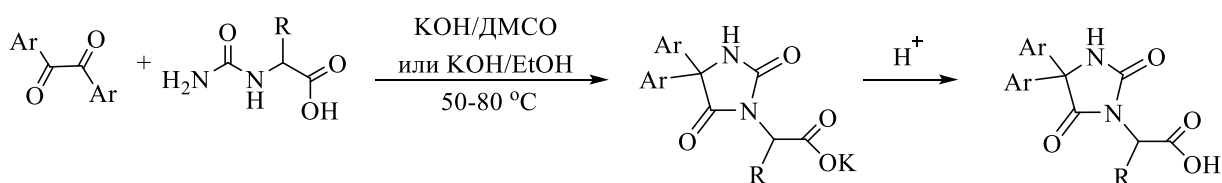


Схема 34 – Получение ранее неизвестных карбоксигидантоинов реакцией бензила с карбамоиламинокислотами в щелочной среде

Карбамоиламинокислоты в данной реакции ранее не исследовались, и нельзя было априори полагать, что превращение пойдет в нужном направлении, поскольку замещенные мочевины в реакции Бильца кроме гидантоинов могут давать и продукты линейного строения (см., например, работу [30], в которой реакция фенилмочевины с бензилом давала 1-(бензгидрил)-2-фенилмочевину). К тому же, нельзя было исключать и возможные реакции декарбоксилирования в ходе планируемых превращений в основных средах.

Первоначально мы пытались провести реакцию по схеме 34 с использованием DES, однако оказалось, что карбамоиламинокислоты не образуют жидких эвтектических смесей с KOH и бензилом. Поэтому мы исследовали данное превращение в классических условиях в растворах ДМСО и этанола с использованием KOH.

Оказалось, что карбамоилглицин гладко реагирует с бензилом в присутствии КОН, образуя ранее неизвестный 5,5-дифенилгидантоин с карбоксильной группой **31a** с хорошим выходом (схема 35). Структура соединения **31a** доказана методом ЯМР–спектроскопии (Приложение В, рис. В.41, В.42).

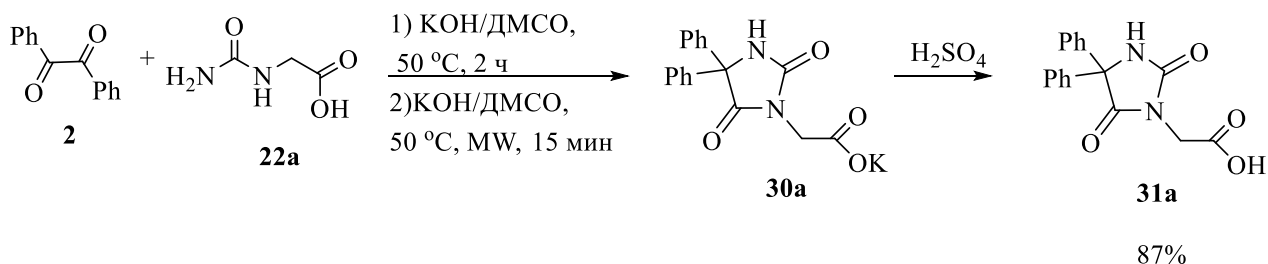
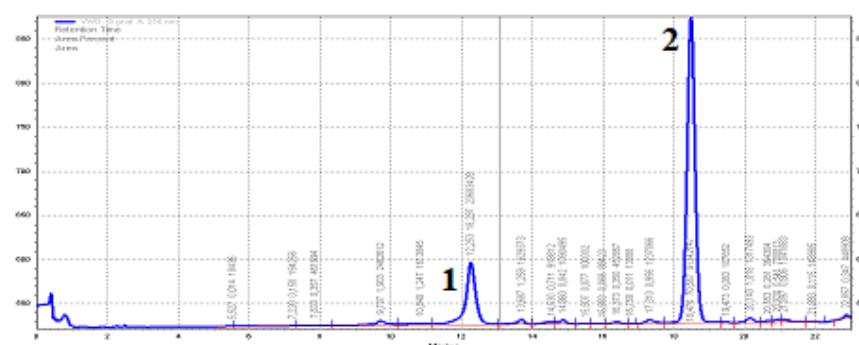


Схема 35 – Реакция бензила с карбамоилглицином в щелочной среде при 50°C

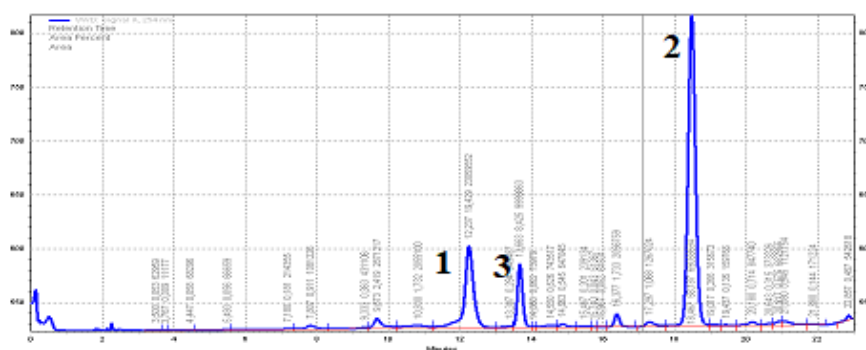
Мы исследовали динамику этого процесса методом ВЭЖХ с тем, чтобы зафиксировать образующиеся промежуточные соединения.

Реакцию проводили при комнатной температуре и контролировали методом ВЭЖХ. Для этого пробу из реакционной массы подкисляли серной кислотой и снимали хроматограммы через определенные промежутки времени (0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2,5 ч, 8 ч), которые изображены на рисунках 3.1 и 3.2.

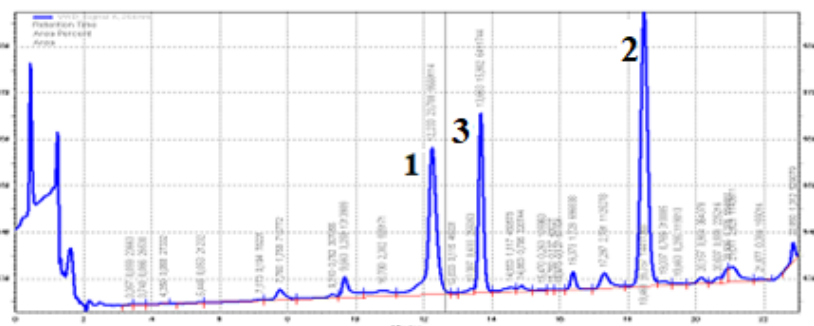
0,5 часа



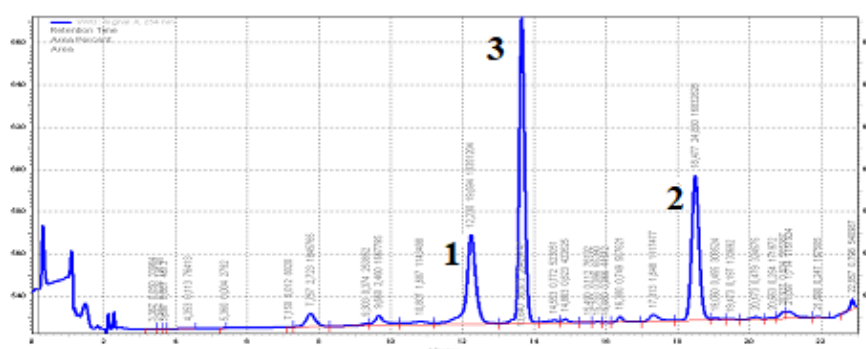
1 час



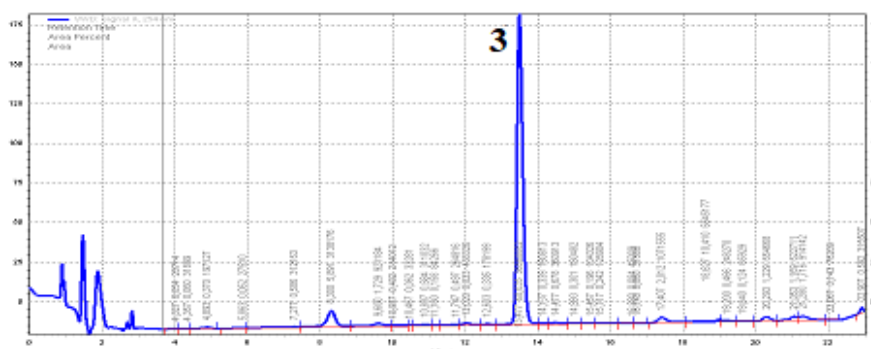
1,5 часа



2,5 часа



8 часов

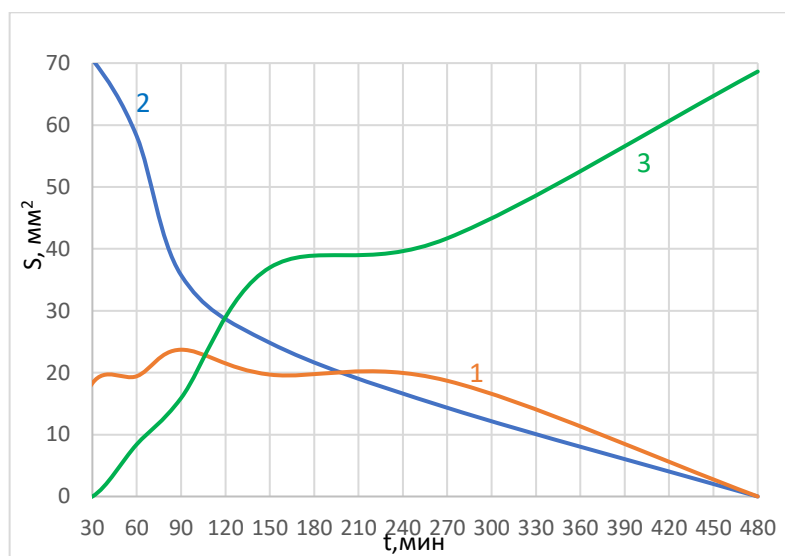


1 – промежуточный продукт **32a**; 2 – бензил **2**; 3 – целевой продукт **31a**.

Рисунок 3.1 – ВЭЖХ-контроль реакции бензила с карбамоилглицином в среде ДМСО при комнатной температуре

На хроматограмме, снятой через 0,5 часа, видно два пика 1 – первый промежуточный продукт реакции и 2 – бензил. Через 1 час наблюдается

появление нового пика 3, отвечающего целевому продукту **31a**. Через 1.5 часа площадь пика 3 продолжает увеличиваться, при этом уменьшаются площади пиков 1 и 2. Исчезновение пиков 1 и 2 происходит через 8 ч.



1-промежуточный продукт **32a**; 2-бензил **2**; 3-целевой продукт **31a**.

Рисунок 3.2 – График зависимости площади пиков 1-3 от времени

Данный график (рис. 3.2.) наглядно показывает, что через 1.5 часа концентрация промежуточного продукта была максимальной.

Для установления структуры промежуточного продукта брали пробу из реакционной смеси в момент его максимального содержания. Смесь, содержащая промежуточный продукт, была проанализирована методом ЯМР-спектроскопии ^1H (рис. 3.3.) и ^{13}C (рис.3.4.).

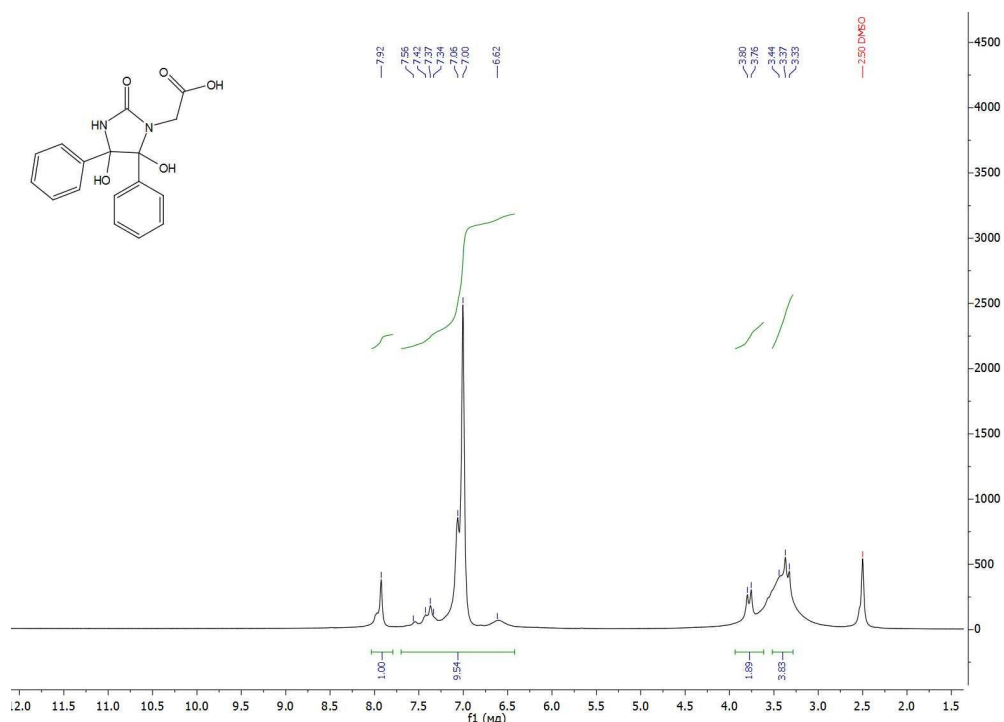


Рисунок 3.3 – ^1H ЯМР-спектр соединения **32a**

^1H ЯМР: Основные сигналы включают -NH протон (7.92 м.д.), ароматические протоны (7.56-6.62 м.д.), -OH протоны (3.8-3.76 и 3.44-3.33 м.д.) и растворитель ДМСО- d_6 (2.5 м.д.).

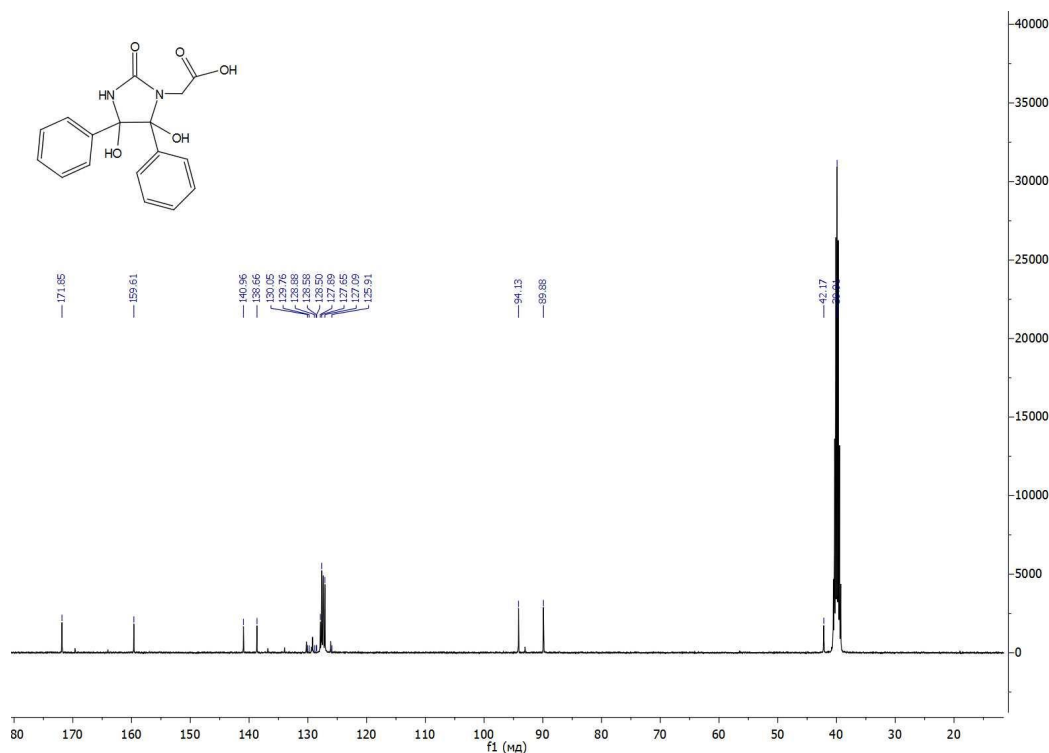


Рисунок 3.4 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **32a**

^{13}C ЯМР: Основные пики включают карбоксильный углерод (171.85 м.д.), углероды имидозалидинового кольца (159.61 м.д. для C=O, 94.13 и 89.88 м.д.), ароматические углероды (125.91-140.96 м.д.) и растворитель ДМСО- d_6 (42.17 м.д.).

м.д. для C-OH), углероды фенильного кольца (140.96–125.91 м.д.) и метиленовый углерод (42.17 м.д.).

Результаты доказывают, что промежуточным продуктом реакции бензила с карбамоилглицином в щелочной среде является диол **32a** (схема 36).

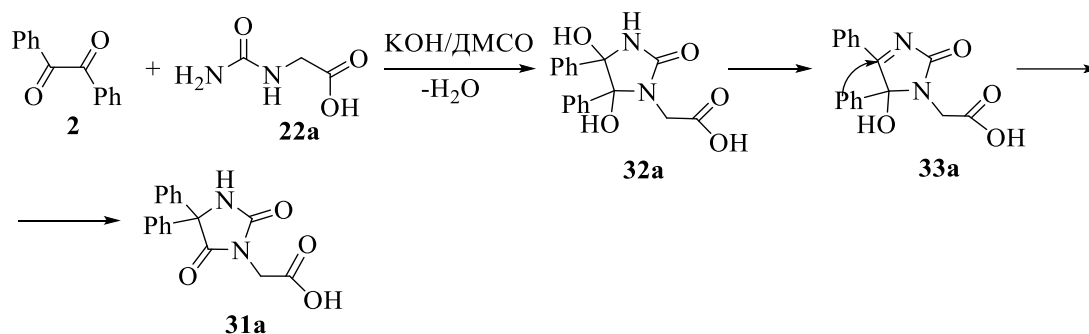
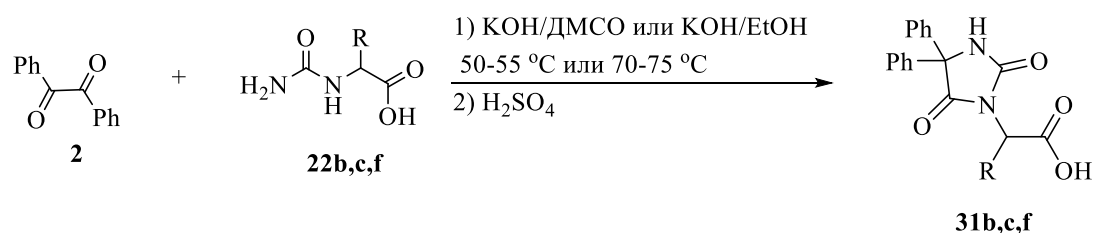


Схема 36 – Реакция бензила с карбамоилглицином в щелочной среде с промежуточным образованием диола **32a**

Образование промежуточных диолов, сходных с **32**, предполагалось ранее в синтезах 5,5-дифенилгидантоинов [27, 28, 29, 32].

В этаноле карбоксифенитоин **31a** образуется также с высоким выходом 85% за 3.5 ч.

При использовании карбамоилаланина, карбамоиллейцина и карбамоилтриптофана в реакции с бензилом в щелочных условиях были получены соответствующий карбоксифенитоины **31bc,f** с хорошими выходами (схема 37) (ЯМР-спектры рис. В.45-В.48 и В.57, В.58, Приложение В).



R = CH₃ (**b**), CH₂-(CH₃)₂ (**c**), 1H-indole-3-CH₂ (**f**)

Схема 37 – Реакция бензила с карбамоилаланином, карбамоиллейцином и карбамоилтриптофаном в щелочных условиях

Реакцию бензила с карбамоилаланином **22b** и карбамоиллейцином **22c** осуществляли в различных условиях: варьировались растворители,

температуры, методы активации реакционной смеси. В таблице 3.1 приведены условия и полученные результаты в реакции с карбамоилаланином, а в таблице 3.2 с карбамоиллейцином. Реакция бензила с карбамоилтриптофаном **22f** проходила в среде этанола, при температуре 80 °С в течение двух часов, выход продукта **31f** составил 91%.

Таблица 3.1 – Взаимодействие бензила с N-карбамоилаланином в щелочной среде.

Метод	Растворитель	Т, °С	Время	Выход, %
1	ДМСО	20	7 ч	62
2	ДМСО	55	45 мин	69
3	ДМСО	55, MW	23 мин	76
4	C ₂ H ₅ ОН	60	3 ч	55
5	C ₂ H ₅ ОН	75	2 ч	59
6	C ₂ H ₅ ОН	75, MW	2 ч	54

Таблица 3.2 – Взаимодействие бензила с карбамоиллейцином в щелочной среде.

Метод	Растворитель	Т, °С	Время	Выход %
1	ДМСО	50-55	2,5 ч	80
2	ДМСО	50-55, MW	20 мин	85

Реакция карбамоилтирозина **22d** с бензилом при 50-55 °С показала отличия от вышеприведенных результатов с производными глицина, аланина, лейцина и триптофана (схема 38, таблица 3.3). Во-первых, образование соединения **31d** происходит более медленно. Но главное, выход этого продукта оказывается более низким из-за побочного образования бензофенона **35**.

Таблица 3.3 – Результаты реакции карбамоилтирозина с бензилом в щелочной среде при 50-55 °С.

Методы	Растворители	Время, ч	Выход, %	
			31d	35
1	EtOH	7	68	22
2	EtOH (MW)	1,5	58	30
3	ДМСО	6	35	50
4	ДМСО (MW)	1	33	53

Реакцию бензила с карбамоилтирозином в щелочной среде при 50-55 °С контролировали методом ВЭЖХ.

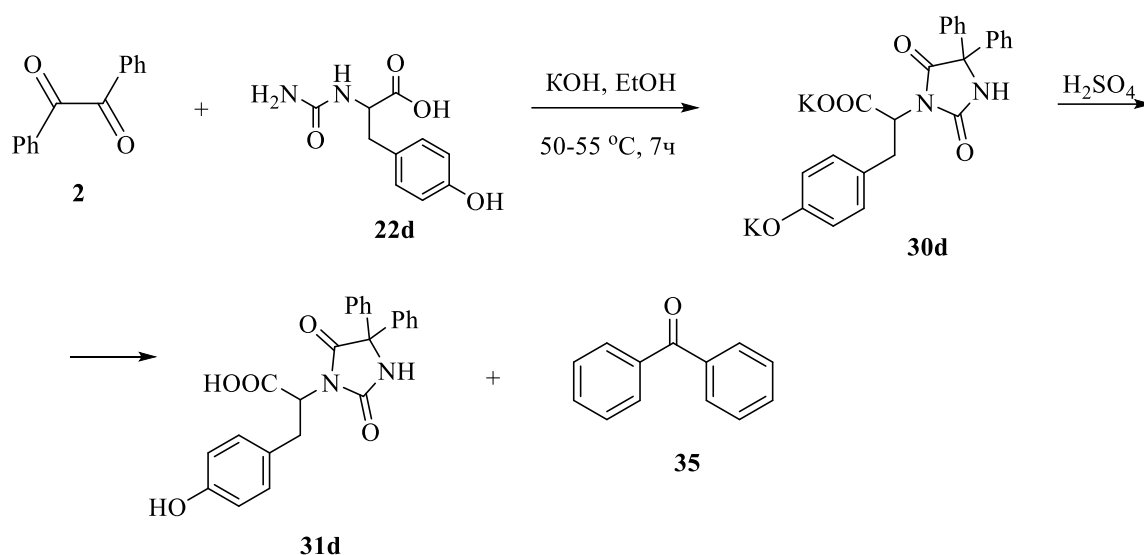


Схема 38 – Реакция бензила с карбоамилтирозином в щелочной среде с образованием побочного бензофенона **8**

В качестве примера приведена хроматограмма реакционной массы для метода 1 (рисунок 3.5). Как видно из хроматограммы, через 1,5 часа исходный бензил **2** еще присутствует в реакционной смеси, однако уже начали образовываться бензофенон **35** и гидантоин **31d**. Данные продукты были выделены и идентифицированы методом ЯМР-спектроскопии (Приложение В, рис. В.49-В.52).

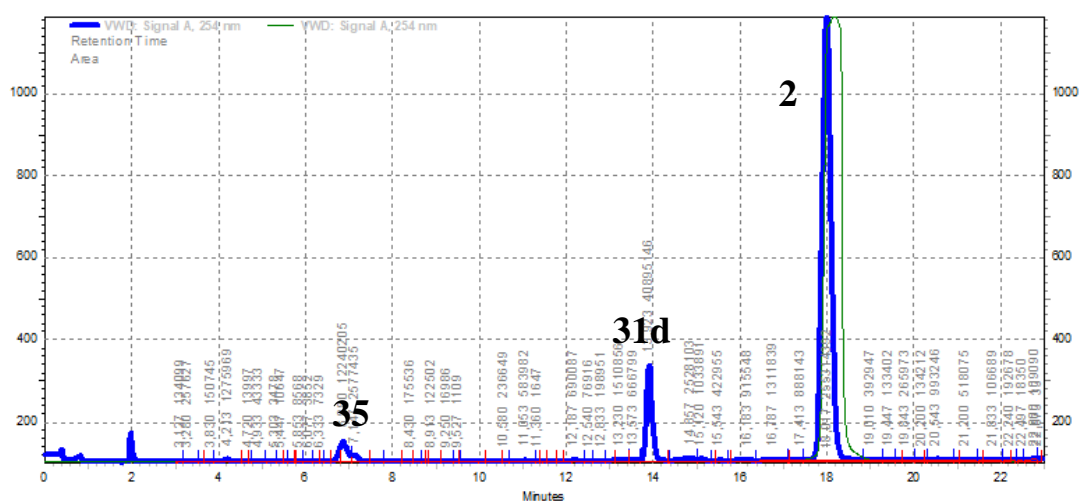


Рисунок 3.5 – Хроматограмма реакции бензила с карбоамилтирозином в среде KOH/EtOH при 50-55 °C в течение 1,5 часов

На хроматограмме, снятой через 7,5 часов, отсутствует сигнал бензила **2**, поэтому можно сделать вывод, что реакция завершилась (рисунок 3.6).

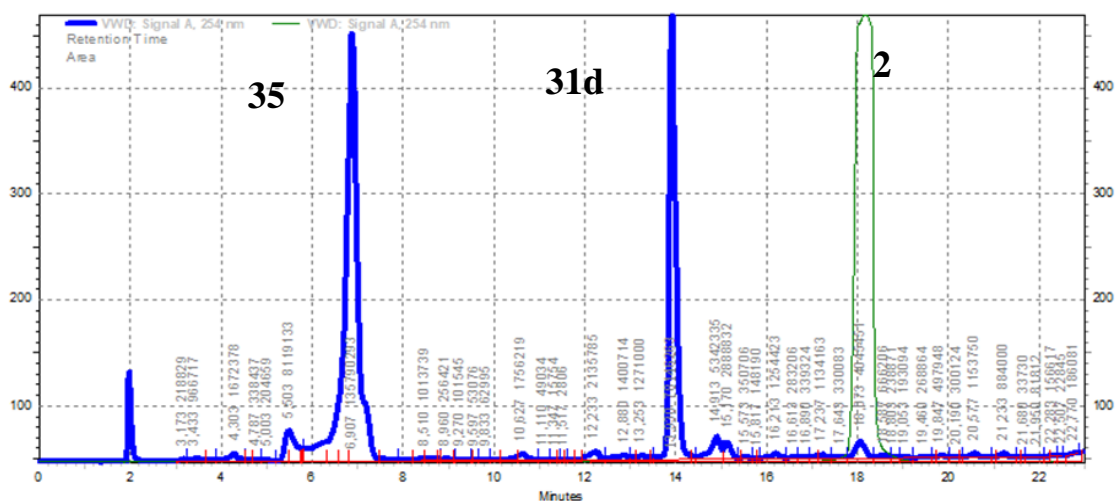


Рисунок 3.6 – Хроматограмма реакции бензила с карбамоилтирозином в среде КОН/EtOH при 50-55 °С в течение 7,5 часов

Было обнаружено, что в среде КОН/EtOH при нагревании до 50-55 °С выход целевого гидантоина **31d** максимальный. Использование микроволнового облучения в данных условиях сократило время реакции с 7 часов до 1,5 часа, при этом выход целевого продукта **31d** уменьшился с 68% до 58%, а выход побочного бензофенона **35** увеличился с 22 до 30%. Возможно, это связано с тем, что «бензиловая перегруппировка» под действием микроволн протекает значительно быстрее, чем реакция между карбамоилтирозином и бензилом. Использование в качестве растворителя ДМСО приводит к низким выходам целевого гидантоина **31d** и более высоким выходам побочного бензофенона **35**. Вероятно, это связано с суперосновными свойствами среды КОН/ДМСО, что ускоряет процесс «бензиловой перегруппировки» и способствует легкому отщеплению карбоксильной группы от бензиловой кислоты **37** с образованием бензофенона **35** (схема 39).

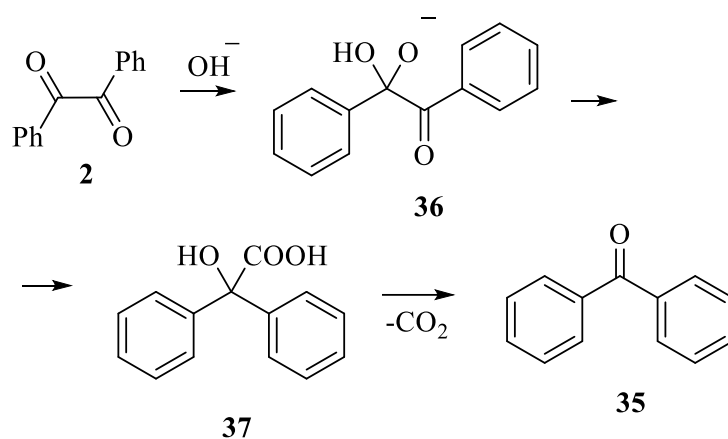


Схема 39 – Реакция бензильной перегруппировки с декарбоксилированием бензильной кислоты до бензофенона **8**

Реакцию карбамоилфенилглицина **22e** с бензилом проводили при 50-55°C в присутствии NaOH, либо KOH (схема 40). Оказалось, что и в этом случае реакция идет медленно и дает кроме ожидаемого карбоксигидантоина **31e** ранее неизвестный продукт конденсации линейного строения **38** (2-(3-(карбокси(фенил)метил)уреидо)-2,2-дифенилуксусная кислота) как показано на схеме 40. При этом продукта **38** оказывается существенно больше, чем гидантоина **31e** (таблица 3.5), поэтому его нельзя в данном случае считать побочным продуктом.

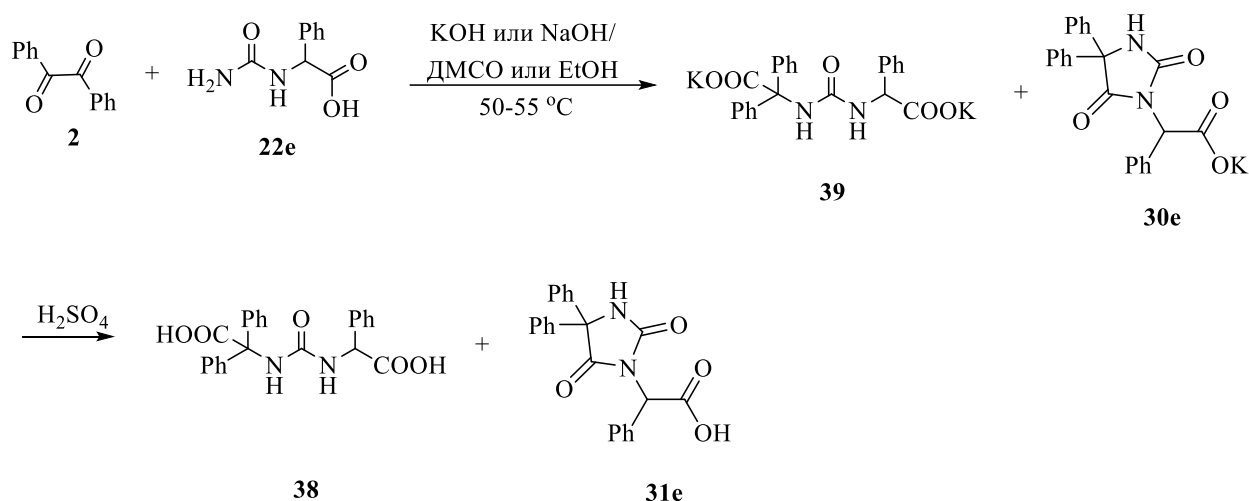


Схема 40 – Реакция бензила с карбамоилфенилглицином в щелочной среде

Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ до исчезновения пика бензила.

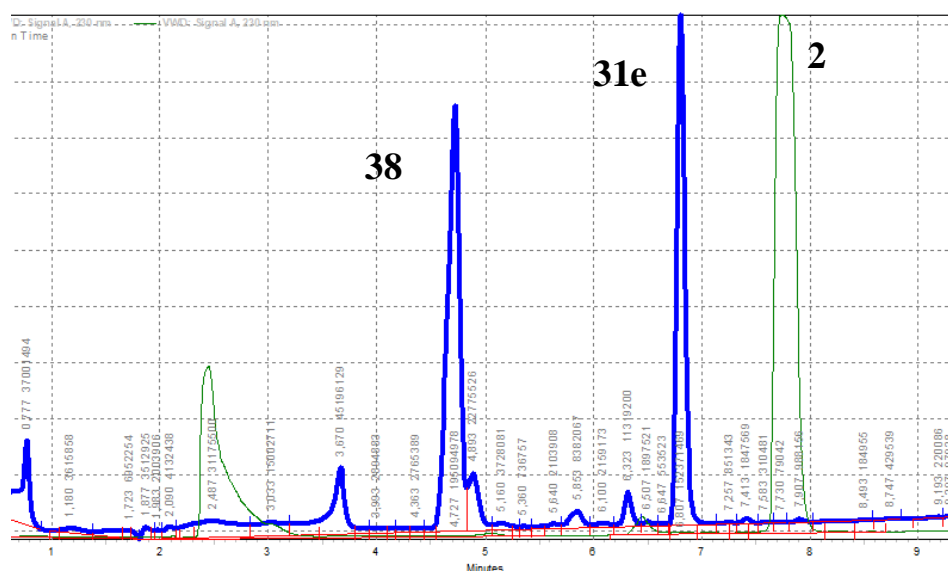


Рисунок 3.7 – Хроматограмма реакционной смеси (метод 4, табл. 2.6)

На рисунке 3.7 приведен пример хроматограммы реакции карбамоилфенилглицина с бензилом в среде КОН/EtOH при 50-55°C в течение 10 часов (метод 4). Бензил **3** полностью прореагировал через 10 часов с начала реакции, и в реакционной массе зафиксированы два конечных продукта **38** и **31e**. Каждый продукт был индивидуально выделен из реакционной смеси и их структуры доказаны методом ЯМР–спектроскопии (Приложение В, рис.В.53, В.54 и рис. В.55, В.56).

В таблице 3.4 приведено влияние условий на время реакции и соотношение продуктов **31e** и **38**.

Таблица 3.4 – Результаты реакции бензила (0,5 ммоль) с карбамоилфенилглицином (0,5 ммоль) в щелочной среде при 50-55°C

Метод	Условия реакции	Время	Выход, %	
			31e	38
1	1.5 ммоль КОН, 3 мл H ₂ O, ДМСО	3 ч	11	80
2	3 ммоль КОН, 3 мл H ₂ O, ДМСО	6 ч	8	82
3	1.5 ммоль КОН, ДМСО, MW	2 ч	36	55
4	1.5 ммоль КОН, EtOH	10 ч	30	62
5	1.5 ммоль КОН, EtOH, MW	8 ч	31	60
6	1,5 ммоль NaOH, EtOH, MW	3 ч	19	70
7	3 ммоль NaOH, EtOH	7 ч	16	74

Было обнаружено, что увеличение количества щелочи уменьшает выход целевого продукта **31e** и увеличивает выход продукта **38** (методы 2,5,7 и методы 1,3,4,5,6). Использование NaOH сокращает время реакции с 8 часов (метод 5) до 3 часов (метод 6). Однако выход целевого продукта **31e** не увеличивается.

При проведении реакции в качестве растворителя использовали ДМСО и этанол. В обоих случаях наблюдалась полная гомогенизация реакционной массы. Однако в ДМСО реакция проходила за 3 часа (метод 3), а в этаноле за 8 часов (метод 5). При разбавлении реакционной массы водой наблюдалось уменьшение выхода целевого продукта **31e** (метод 1 и 3).

Использование микроволнового облучения уменьшает время реакции и увеличивает выход целевого продукта **31e**.

Таким образом на примерах шести карбамоильных производных аминокислот впервые показано, что эти соединения способны вступать в реакцию с бензилом с образованием ранее неизвестных производных гидантоина, несущих карбоксильные группы. Предложенный синтетический подход существенно расширяет круг доступных структур столь важных биологически активных веществ как гидантоины.

Обобщенные данные по синтезу гидантоинов **31a-f** в оптимальных для каждой кислоты условиях приведены в таблице 3.5. Из этих данных следует, что исследуемые карбамоиламинокислоты можно разбить на три группы. К первой относятся производные глицина, аланина, лейцина и триптофана (**22a-c, f**), которые реагируют относительно быстро и селективно дают соответствующие гидантоины **31**. Карбамоилтирозин **22d** реагирует гораздо медленней и образует, кроме гидантоина **31d**, ощутимые количества продукта бензиловой перегруппировки – бензофенона **35**. К третьей группе можно отнести карбамоилфенилглицин **22e**, который дает преимущественно линейное производное мочевины - 2-(3-(карбокси(фенил)метил)уреидо)-2,2-дифенилуксусную кислоту **38**.

Таблица 3.5 – Оптимальные для получения карбоксигидантоинов условия реакции бензила с карбамоиламинокислотами **22a-f**

Субстрат	Условия реакции	Время	Выход %		
			31	35	38
Gly 22a	КОН/ДМСО, 50-55 °С	2 ч	87	а	а
Ala 22b	КОН/ДМСО, 50-55 °С, MW	23 мин	76	а	а
Leu 22c	КОН/ДМСО, 50-55 °С, MW	20 мин	85	а	а
Tyr 22d	2 ммоль КОН/EtOH, 50-55 °С	7 ч	68	22	а
Phg 22e	1.5 ммоль КОН, ДМСО, MW, 50-55 °С	2 ч	36	а	55
Trp 22f	5 ммоль КОН, EtOH, 75-80 °С	2 ч	91	а	а

а – продукты не обнаружены

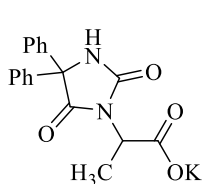
В случаях реакции бензила с **22a-c** использовали 2 мл 1.2М водного раствора КОН.

Мы не можем пока рационально связать обнаруженные закономерности со структурами исследуемых карбамоиламинокислот. Очевидно, что этот вопрос требует дальнейших специальных исследований.

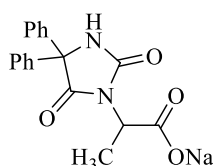
Оказалось, что, несмотря на наличие карбоксильной группы в гидантоинах **31a-f**, они неважно растворимы в воде. Так 1 г образцов не растворялся полностью в 1 л воды при комнатной температуре.

Мы получили калиевые и натровые соли из карбоксигидантоинов **31b,c**. Для этого растворяли 0.25 ммоль КОН или 0.25 ммоль NaOH в 2 мл этилового спирта при температуре 70 °С. К спиртовым растворам добавляли 0.25 ммоль **31b,c**. Выпавшие осадки отфильтровывали и промывали этанолом.

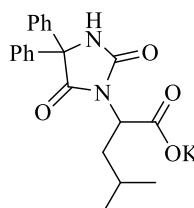
В результате были получены калиевая и натриевая соли **30b,c**, **34b,c**, которые оказались хорошо растворимыми в воде (табл. 3.6).



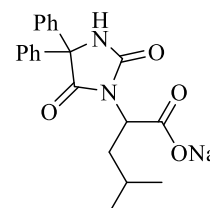
30b



34b



30c



34c

Таблица 3.6 – Характеристики полученных веществ **30b,c** и **34b,c**

Соединение	T _{пл} , °C	Выход, %	Растворимость в воде
30b	320-323	69	1 г в 5 мл
34b	303-305	88	1 г в 8 мл
30c	280–282	98	1 г в 40 мл
34c	350	96	1 г в 30 мл

Структуры полученных продуктов доказаны методом ЯМР-спектроскопии (Приложение В).

Хотя наше изначальное предположение, что синтезированные гидантоины с карбоксильной группой **31a-f** будут обладать водорастворимостью не оправдалось, натриевые и калиевые соли этих кислот оказались хорошо растворимыми в воде и потому перспективны для создания лекарственных форм. Кроме того, само наличие карбоксильных групп дает хорошие возможности дальнейших фармакологически полезных модификаций.

Глава 4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на приборе Bruker AVANCE III HD (рабочая частота ^1H - 400 МГц, ^{13}C - 100 МГц). Температуры плавления полученных соединений были установлены с помощью прибора METTLER TOLEDO MP 50. ИК-спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 630 в твердых образцах (область 800-4000 см⁻¹). Оборудование для проведения органического синтеза - микроволновый реактор SEM на базе модуля Discover labmate, с частотой излучения 2455 МГц и бытовая микроволновая печь (800 Вт). Оптическое вращение определялось на автоматическом поляриметре ATAGO POL 1/2. DSC/TGA/DTA анализ проводился на термоанализаторе SDT Q600.

Контроль за ходом и окончанием реакций производился методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1220 Infinity II LC System и методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. Обнаружение пятен проводилось с помощью УФ-лампы с длиной волны 254 нм. Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890A GC System с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ) газ-носитель - гелий, колонка HP-5MS UI (30 m X 0,25 mm), 1-3 мин: 70°C, 3-17 мин: 70 - 280°C (15°C/мин), 17-22 мин: 280°C. Водородный показатель (pH) DES измерялся с помощью потенциометрического pH-метра TAN-1. Контактный угол смачивания DES измерялся с помощью анализатора формы капель (DSA 20).

Расчёты

Квантово-химические расчёты проводились с использованием методов aug-cc-pVDZ D4, wB97XD/6-311G(d,p) [79], полуэмпирического метода ХТВ2 [80], R2Scan [81] в программном обеспечении ORCA 6.0.1.

Общая методика приготовления DES-подобных смесей

Мочевину и КОН загружали в плоскодонную колбу в соотношении от 5:1 до 1:10 и нагревали от 50 до 90°C при перемешивании в течение 10-15

минут до получения прозрачной жидкости. Аналогичным образом, DES был получен из тиомочевины и КОН в соотношениях от 1:1 до 1:7.

DES мочевины:КОН=3:1. $T_{пл} = 82\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O) δ 162.69.

DES тиомочевина:КОН=1:2. $T_{пл} = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O) δ 181.57.

Общая методика получения фенитоинов (1a-f) и тиофенитоина (19a)

Во флакон с плоским дном загружали 16,67 ммоль мочевины или 16,45 ммоль тиомочевины и 5,55 ммоль (или 3,29 ммоль для тиомочевины) КОН, помещали магнитную мешалку и перемешивали при 90°C до образования прозрачной жидкости. К полученному DES добавляли 0,5 ммоль бензила и перемешивали при 90°C до полной конверсии бензила. Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ (ацетонитрил/вода). Затем в реакционную массу добавляли воду (10 мл), полученный раствор охлаждали до 5°C и отфильтровывали следовые количества гликолурилов. Фильтрат подкисляли концентрированной HCl до нейтрального pH. Полученные фенитоины отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме при 60°C .

5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (1a). Выход: 98%. $T_{пл} = 290\text{-}292\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $295\text{-}299\text{ }^{\circ}\text{C}$ [24]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 11.15 с (1H, NH-1), 9.36 с (1H, NH-3), 7.38 с (10H, Ar-H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 175.29 (C=O), 156.47 (C=O), 140.38 (C Ar), 128.98, 128.50, 127.05 (CH Ar), 70.67 (C-5).

5,5-дифенил-2-тиоимидазолидин-4-он (19a). Выход: 95%. $T_{пл} = 234\text{-}236\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $238\text{-}240\text{ }^{\circ}\text{C}$ [25]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 12.20 с (1H, NH-1), 11.37 с (1H, NH-3), 7.50-7.25 м (10H, Ar-H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д.: 181.75 (C=S), 175.65 (C=O), 138.81 (C Ar), 129.24, 128.91, 127.03 (CH Ar), 73.41 (C-5).

5-(3-хлорфенил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1b). Выход: 95%.
 $T_{\text{пл}} = 218-220 \text{ }^\circ\text{C}$ (лит. 227-228 $^\circ\text{C}$ [51]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 11.24 с (1H, NH-1), 9.40 с (1H, NH-3), 7.60-7.25 м (9H, Ar-H + часть 3-Cl-C₆H₄), 7.25-6.99 м (1H, Ar-H - Cl-C₆H₄).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.76 (C=O), 156.30 (C=O), 142.51, 139.96 (C Ar и C 3-Cl-C₆H₄), 133.69, 131.02, 129.20, 128.62, 126.84, 125.78 (CH Ar двух колец, включая хлорзамещённое), 70.18 (C-5).

5-(4-хлорфенил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1c). Выход: 80%.
 $T_{\text{пл}} = 240-242 \text{ }^\circ\text{C}$ (лит. 243 $^\circ\text{C}$ [82]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 11.10 с (1H, NH-1), 9.28 с (1H, NH-3), 7.37-7.17 м (9H, Ar-H + 4-Cl-Ph).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 175.00 (C=O), 156.35 (C=O), 140.08, 139.23 (C Ar и C 4-Cl-Ph), 133.36, 129.43, 129.13, 127.79, 127.47, 126.97 (CH Ar двух колец), 70.20 (C-5).

5-(3-бромфенил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1d). Выход: 90%.
 $T_{\text{пл}} = 200-202 \text{ }^\circ\text{C}$ (лит. 209-210 $^\circ\text{C}$ [51]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 11.15 с (1H, NH-1), 9.31 с (1H, NH-3), 7.49 м (1H, Ar-H 3-Br-C₆H₄, $J = 7.1, 1.8$ Гц), 7.43 с (1H, Ar-H 3-Br-C₆H₄), 7.33-7.22 м (7H, прочие Ar-H + 3-Br-C₆H₄).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.75 (C=O), 156.29 (C=O), 142.72, 139.96 (C Ar и C 3-Br-C₆H₄), 131.29, 129.66, 129.21, 128.77, 126.91, 126.16 (CH Ar двух колец), 70.13 (C-5).

5-(4-бромфенил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1e). Выход: 95%.
 $T_{\text{пл}} = 232-234 \text{ }^\circ\text{C}$ (лит. 239 $^\circ\text{C}$ [51]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 11.11 с (1H, NH-1), 9.29 с (1H, NH-3), 7.26 м (9H, Ar-H + 4-Br-C₆H₄).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.95 (C=O), 156.37 (C=O), 140.02, 139.67 (C Ph и C 4-Br-C₆H₄), 131.95, 129.30, 129.13, 128.68, 126.98, 122.01 (CH Ar двух колец), 70.28 (C-5).

5-фенил-5-(п-толуол)имидазолидин-2,4-дион (1f). Выход: 87%. $T_{пл} = 219-220$ °C (лит.-223-225 °C [24]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 10.98 с (1H, NH-1), 9.18 с (1H, NH-3), 7.37-7.07 м (9H, Ar-H + p-Tol), 2.30-2.10 м (3H, CH₃ p-Tol).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 175.41 (C=O), 156.46 (C=O), 140.51, 137.82, 137.51 (C Ar и C p-Tol), 129.49, 128.92, 128.43, 127.04, 126.96 (CH Ar двух колец), 70.50 (C-5), 21.05 (CH₃ p-Tol).

3а,6а-дифенилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (4а). Выход 2%.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 7.83 с (4H, NH), 7.05 д (10H, Ar-H двух фенильных колец, $J = 8.3$ Гц).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 161.26 (C=O), 138.83 (C Ar), 128.19, 127.79, 127.50 (CH Ar), 82.25 (sp^3 -C, связанный с двумя кольцами).

Метод получения фенитоина (1а) в метаноле

В плоскодонную колбу помещали 16,67 ммоль мочевины, 0,5 ммоль бензила и 2 мл метанола. После полного растворения добавляли 5,55 ммоль КОН и магнитную мешалку, затем перемешивали до полного растворения. Колбу снабжали обратным холодильником и кипятили реакционную смесь до полного превращения бензила, контролируя ход реакции методом ВЭЖХ (ацетонитрил/вода). После завершения реакции добавляли 10 мл воды, охлаждали раствор до 5 °C и отфильтровывали образовавшийся гликолурил (выход 70%). Фильтрат подкисляли концентрированной HCl до нейтрального pH. Полученный фенитоин (выход 29%) отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме при 60 °C.

Метод получения метилфенитоина (20)

В плоскодонный флакон помещали 16,67 ммоль монометилмочевины и 5,55 ммоль КОН, добавляли магнитную мешалку, нагревали и перемешивали до образования DES. К полученному DES добавляли 0,5 ммоль бензила и перемешивали при 90 °C до полного превращения бензила, контролируя реакцию методом ВЭЖХ (ацетонитрил/вода). Затем добавляли 10 мл воды,

охлаждали раствор до 5 °С и подкисляли концентрированной HCl до нейтрального pH. Полученный N-метилфениитоин отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме при 60 °С.

3-метил-5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион (20). Выход 90%, $T_{\text{пл}} = 218-220$ °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 9.65 с (4H, 2NH), 7.37 с (10H, Ar-H двух фенильных колец), 2.93 с (3H, CH₃-3).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.78 (C=O), 155.99 (C=O), 140.12 (C Ar), 128.99, 128.61, 127.99, 127.13 (CH Ar двух фенильных колец), 69.69 (C-5), 24.98 (CH₃-3).

Общая методика получения карбамоиламинокислот (22a-h)

В плоскодонный флакон или пробирку со шлифом, снабжённые магнитной мешалкой, помещали 1 ммоль аминокислоты (**21a-h**) и:

для **21a, c, d** – 3 ммоль мочевины и 2 ммоль KOH;

для **21d-g** – 3 ммоль мочевины и 1 ммоль KOH;

для **21h** – 4 ммоль мочевины и 3 ммоль KOH.

Смесь подвергали одному из следующих процессов:

1. Перемешивали при 90 °С в течение 10-15 минут до образования прозрачной жидкости и выдерживали при заданной температуре до полной конверсии аминокислоты **21a-h** (контроль методом ТСХ, элюент: уксусная кислота : н-бутанол : вода = 6:2:2).

2. Перемешивали в бытовой микроволновой печи при мощности 800 Вт в течение 20-60 секунд до полной конверсии аминокислоты (контроль методом ТСХ, элюент: уксусная кислота : н-бутанол : вода = 6:2:2).

3. В случае синтеза в вакууме, к пробирке со шлифом подключали вакуум-станцию и проводили реакцию при 90 °С и давлении 7 мбар до полной конверсии аминокислоты (контроль методом ТСХ, элюент: уксусная кислота : н-бутанол : вода = 6:2:2).

По завершении реакции в реакционную смесь добавляли 5 мл воды, охлаждали до 0-5 °С и подкисляли 50%-ной серной кислотой до pH 1-2 до

выпадения осадка. Полученную суспензию выдерживали при 0-5 °С в течение 10-12 часов до полного осаждения продукта. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой (2 × 5 мл) и сушили в вакууме при 50 °С до постоянной массы.

Выходы продуктов представлены в главе 2, раздел 2.2, таблица 2.5.

Способ получения карбамоиламинокислот (22a-h) с последовательным введением мочевины

В плоскодонный флакон или пробирку со шлифом, снабжённые магнитной мешалкой, помещали 1 ммоль аминокислоты (**21a-h**) и:

для **21a, c, d** – 3 ммоль мочевины и 2 ммоль КОН;

для **21d-g** – 3 ммоль мочевины и 1 ммоль КОН;

для **21h** – 4 ммоль мочевины и 3 ммоль КОН.

Смесь перемешивали при 90 °С в течение 10-15 минут до образования прозрачной жидкости. Затем тремя порциями с интервалом 20 минут добавляли мочевины (общее количество 1 ммоль) и выдерживали при заданной температуре до полной конверсии аминокислоты **21a-h**, контролируя реакцию методом ТСХ (элюент: уксусная кислота : н-бутанол : вода = 6:2:2). После завершения реакции в реакционную смесь добавляли 5 мл воды, охлаждали до 0-5 °С и подкисляли 50%-ной серной кислотой до pH 1-2 до выпадения осадка. Суспензию выдерживали при 0-5 °С в течение 10-12 часов до полного осаждения продукта. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой (2 × 5 мл) и сушили в вакууме при 50 °С до постоянной массы.

Выходы продуктов представлены в главе 2, раздел 2.2, таблица 2.5.

Карбамоилглицин (22a). $T_{\text{пл}} = 172-173$ °С (лит. 173-175 [44]).

¹H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 12.50 с (1H, COOH), 6.18 с (1H, NH), 5.68 с (2H, NH₂), 3.65 д (2H, CH₂, $J = 5.2$).

¹³C ЯМР спектр, δ, м.д.: 173.07, 159.14, 41.86.

L-Карбамоилаланин (22b). $T_{\text{пл}} = 180-185$ °С (лит. 177 °С [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 12.51 с (1H, COOH), 6.25 д (1H, NH, $J = 7.6$), 5.60 с (2H, NH $_2$), 4.05 п (1H, CH, $J = 7.2$), 1.21 д (3H, CH $_3$, $J = 7.2$).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 175.75, 158.63, 48.40, 18.77.

L-Карбамоиллейцин (22c). $T_{\text{пл}} = 218\text{-}220$ °C (лит. 217°C [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 12.45 с (1H, COOH), 6.19 д (1H, NH, $J = 8.4$), 5.57 с (2H, NH $_2$), 4.06 тд (1H, CH, $J = 8.8, 5.7$), 1.64 септ (1H, CH, $J = 6.68$), 1.35-1.49 м (2H, CH $_2$), 0.89 д (3H, CH $_3$, $J = 6.6$), 0.86 д (3H, CH $_3$, $J = 6.5$).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 175.81, 158.85, 51.18, 41.49, 24.77, 23.32, 22.03.

L-Карбамоилтирозин (22d). $T_{\text{пл}} = 256\text{-}261$ °C (лит. 218°C [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 10.39 с (1H, COOH), 9.28 с (1H, OH), 7.87 с (1H, NH), 6.96 д (2H, C $_6$ H $_4$, $J = 6.2$), 6.64 д (2H, C $_6$ H $_4$, $J = 6.3$), 4.23 с (1H, CH), 3.36 с (2H, NH $_2$), 2.80 с (2H, CH $_2$).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 175.78, 157.65, 156.57, 131.15, 125.90, 115.33, 59.11, 36.02.

Карбамоилфенилглицин (22e). $T_{\text{пл}} = 177\text{-}180$ °C (лит. 194°C [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 12.84 с (1H, COOH), 7.30-7.44 м (5H, C $_6$ H $_5$), 6.81 д (1H, NH, $J = 7.9$), 5.73 с (2H, NH $_2$), 5.17 д (1H, CH, $J = 7.9$).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.37, 158.28, 139.06, 128.99, 128.20, 127.54, 57.13.

L-Карбамоилтриптофан (22f). $T_{\text{пл}} = 180\text{-}185$ °C (лит. 198°C [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 12.58 с (1H, COOH), 10.89 д (1H, NH индол, $J = 2.5$), 7.53 д (1H, индол, $J = 7.9$), 7.35 д (1H, индол, $J = 8.0$), 6.74-7.26 м (4H, индол), 6.16 д (1H, NH, $J = 8.0$), 5.67 с (2H, NH $_2$), 4.40 тд (1H, CH, $J = 7.3, 5.2$), 3.00-3.18 м (2H, CH $_2$).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.93, 158.71, 136.52, 127.92, 124.05, 121.35, 118.82, 111.77, 110.17, 53.66, 28.33.

L-карбамоилпролин (22g). $T_{пл} = 203^{\circ}\text{C}$ (лит. 203°C [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 12.46 с (1H, COOH), 5.92 с (2H, NH₂), 4.14 дд (1H, CH, $J = 8.2, 2.6$), 3.32 дт (1H, NCH₂, $J = 9.5, 6.0$), 3.24 дт (1H, NCH₂, $J = 9.5, 7.1$), 1.65-2.20 м (4H, 2CH₂).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.98, 157.81, 58.85, 46.48, 29.73, 24.60.

L-Карбамоилглутаминовая кислота (22h). $T_{пл} = 165-170^{\circ}\text{C}$ (лит. 151°C [42]).

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 12.39 с (2H, 2COOH), 6.28 д (1H, NH, $J = 8.1$), 5.63 с (2H, NH₂), 4.06 к (1H, CH, $J = 8.0$), 2.07-2.36 м (2H, CH₂), 1.91 дк (1H, CH₂, $J = 13.1, 7.6$), 1.69 дк (1H, CH₂, $J = 14.3, 8.4$).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.86, 174.27, 158.88, 52.03, 30.40, 27.77.

Определение оптического угла вращения L-аминокислот и карбамоиламинокислот

Удельное оптическое вращение ($[\alpha]_D^{20}$) соединений определялось на автоматическом компактном поляриметре АТАГО POL-1/2) при температуре 20°C с использованием лампы натрия ($\lambda = 589$ нм). Прибор обеспечивает стабильные измерения за 12 с и автоматически рассчитывает удельное оптическое вращение на основе наблюдаемого угла вращения (α), концентрации раствора (c) и длины оптического пути (l). Для измерений использовали кварцевую поляриметрическую кювету объёмом 10 мл с длиной оптического пути 1 дм.

Растворы готовили путём растворения 0,5 г вещества в выбранном растворителе (муравьиная кислота 99,7%, 25%-ный раствор аммиака или 5%-ный водный раствор 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU)) до общего объёма 10 мл, что обеспечивало концентрацию 0,05 г/мл.

Процедура измерения включала следующие этапы:

1. Калибровку прибора с использованием чистого растворителя в качестве базовой линии (нулевое вращение).

2. Заполнение кюветы раствором пробы (объём 10 мл) с избеганием пузырьков воздуха, которые могут исказить результаты.
3. Измерение угла вращения плоскости поляризации (α) в трёх параллельных определениях для каждого раствора (прибор автоматически делал расчет $[\alpha]_D^{20}$).
4. Рассчитывали среднее значение $[\alpha]_D^{20}$ (результаты в таблице 2.3., раздел 2.2).

После каждого измерения кювету тщательно промывали дистиллированной водой и используемым растворителем, а затем сушили перед следующим использованием, чтобы избежать загрязнения проб.

Метод получения L-3,5-диодтирозина (21j)

К смеси 1 г (5 ммоль) L-тирозина и 1,76 г (2,7 ммоль) тетраидогликолурила в агатовой ступке прибавляли 0,5 мл уксусной кислоты и растирали образовавшуюся пасту при комнатной температуре в течение 10-15 мин. Прибавляли 20 мл смеси этилацетата и дихлорметана в соотношении 3:1 по объему. Осадок отфильтровывали и высушивали.

Выход 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона (гликолурил) 0.12 г (99%), $T_{пл} = 349$ °C разл. (лит. 335 °C [63]).

Растворитель отгоняли в вакууме и получали 1.99 г L-3,5-диодтирозина **21j**.

L-3,5-диодтирозин (21j). Выход 94%, серый аморфный порошок, $T_{пл} = 217-221$ °C (лит. 222-225 °C [61]).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д: 10.5 (с, 1H, COOH) 8.2 (с, 2H, NH₂), 7.1 (с, 2H, C₆H₄), 4.2 (дд, $J=7.5$ Гц, 1H, CH), 3.1 (дд, $J=7.5$ Гц, 2H, CH₂).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д: 35.9, 55.3, 92.1, 132.5, 137.9, 140.8, 152.0, 174.5.

Синтез 1-арил-5-метилгидантоинов (29a,b) в трехкомпонентной реакции ариламинов с мочевиной и аланином

В плоскодонный флакон, оснащенный магнитной мешалкой, помещали 3 ммоль анилина **26a** (0,279 г) или 4-хлоранилина **26b** (0,383 г), 9 ммоль

мочевины (0,540 г) и 3 ммоль аланина **21b** (0,267 г). Реакционную смесь нагревали при 180 °С до полной конверсии ариламинов. Контроль реакции проводили методом ГХ-МС. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 5 мл воды. Образовавшийся осадок гидантоинов **29a,b** отфильтровывали; выходы составили 60 % и 70 % соответственно. Полученные продукты сушили в вакууме при 60 °С до постоянной массы.

5-метил-3-фенилмидазолидин-2,4-дион (29a). Выход 60%, бежевый аморфный порошок, $T_{пл} = 167-170$ °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 8.48 с (1H, NH), 7.47 т (2H, m-H Ph, $J = 7.6$ Гц), 7.41–7.33 м (2H, o-/p-H Ph), 4.27 кв (1H, CH-5, $J = 7.0$ Гц), 1.36 д (3H, CH₃-5, $J = 7.0$ Гц).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.56 (C=O), 155.84 (C=O), 132.71 (C Ar), 129.15, 128.15, 127.19 (CH Ar), 52.53 (C-5), 17.69 (CH₃-5).

3-(4-хлорфенил)-5-метилимидазолидин-2,4-дион (29b). Выход 70%, светло-бежевый аморфный порошок, $T_{пл} = 264-268$ °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 8.52 с (1H, NH), 7.55 д (2H, o-H 4-Cl-C₆H₄, $J = 8.4$ Гц), 7.42 д (2H, m-H 4-Cl-C₆H₄, $J = 8.5$ Гц), 4.26 кв (1H, CH-5, $J = 6.9$ Гц), 1.36 д (3H, CH₃-5, $J = 6.9$ Гц), 1.24 дд (1H).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 174.37 (C=O), 155.51 (C=O), 132.45, 131.63 (C 4-Cl-C₆H₄), 129.17, 128.76 (CH Ar), 52.57 (C-5), 17.58 (CH₃).

Измерение плотности DES мочевина/КОН

В круглодонную колбу помещали мочевины и КОН в молярном соотношении от 4:1 до 1:1, перемешивали и нагревали до 90 °С. Через 10-15 минут с помощью дозатора отбирали 1 мл нагретого DES и переливали в предварительно взвешенный пенициллиновый флакон объемом 10 мл. DES во флаконе охлаждали до комнатной температуры и взвешивали. Плотность DES рассчитывали по формуле:

$$\rho_{DES} = \frac{m_{DES}}{V_{DES}}$$

Массу DES определяли по формуле:

$m_{DES} = m_{\text{flacon}+DES} - m_{\text{flacon}}$, где $m_{\text{flacon}+DES}$ - масса флакона и DES, m_{flacon} - масса пустого флакона.

Измерение контактного угла смачивания DES (мочевина:KOH=1:1) с твёрдой поверхностью

В круглодонную колбу помещали мочевину и KOH в молярном соотношении 1:1, перемешивали и нагревали до 90 °С в течение 10-15 минут. Полученный DES охлаждали до комнатной температуры. Затем с помощью шприца объёмом 10 мкл отбирали DES и наносили три капли по 2 мкл на стеклянную поверхность размером 3 × 1 см². Контактный угол между DES и твёрдой поверхностью измеряли с помощью анализатора. Полученные значения (в градусах): 84.7, 60.7, 29.9.

Общая методика получения карбоксифенитоинов (31a-f)

В одногорлую колбу, снабжённую магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2 ммоль карбамоиламинокислоты (**22a-f**), 1 ммоль бензила и 2 мл ДМСО или 2 мл этанола. Затем добавляли:

для синтеза **31a-c** – 2 мл 1,2 М раствора KOH;

для синтеза **31f** – 5 ммоль кристаллического KOH;

для синтеза **31e** – 1,5 ммоль кристаллического KOH;

для синтеза **31d** – 2 ммоль кристаллического KOH.

Реакционную смесь перемешивали:

1. На магнитной мешалке при 50-55 °С (для синтеза **31a-e**) или 75-80 °С (для синтеза **31f**) до полной конверсии бензила, контролируя реакцию методом ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода) по исчезновению бензила.

2. Или в микроволновом реакторе при 50-55 °С (1,3 бар, 40 Вт) до полной конверсии бензила, контролируя реакцию методом ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода) по исчезновению бензила.

После завершения реакции смесь подкисляли 50%-ной серной кислотой до pH 1-2 и осаждали продукт добавлением воды. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (2 × 10 мл), перекристаллизовывали из водного этанола и сушили на воздухе.

2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил) уксусная кислота (31a). Выход 75%. $T_{пл} = 276-278$ °C.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 13.21 с (1H, COOH), 9.73 с (1H, NH-1 имидазолидинона), 7.50-7.21 м (10H, Ar-H двух фенильных колец), 4.17 с (2H, CH₂-уксусной группы).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.56 (C=O COOH), 169.14 (C=O имидазолидинона), 139.96 (C Ar), 128.98, 127.32 (CH Ar), 69.96 (C-4 имидазолидинона), 39.55 (CH₂-COOH).

2-(2,5-диоксо-4,4-дифенил-имидазолидин-1-ил)пропановая-кислота (31b). Выход 76%, белые кристаллы, $T_{пл} = 192-195$ °C.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 13.07 с (1H, COOH), 9.70 с (1H, NH-1), 7.59-7.20 м (10H, Ar-H двух фенильных колец), 4.79-4.55 м (1H, CH-пропановой цепи при N-1), 1.45-1.44 д (3H, CH₃-CH-COOH, $J = 3\text{H}$, 7.0 Гц).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.28 (C=O COOH), 171.22 (C=O-имидазолидинона), 155.06 (второй C=O-2/5), 140.04 (C Ar), 129.04, 128.70, 127.30 (CH Ar), 69.41 (C-4), 47.93 (CH-пропановой цепи), 14.90 (CH₃).

2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)-4-метилпентановая кислота (31c). Выход 80%, белые кристаллы, $T_{пл} = 232-238$ °C.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 13.12 с (1H, COOH), 9.72 с (1H, NH-1), 7.67-6.99 м (10H, Ar-H двух фенильных колец), 4.60 м (1H, CH при N-1), 1.93 м (2H, CH₂), 1.25 м (1H, CH), 0.79 т (6H, 2CH₃, $J = 7.7$ Гц).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.51 (C=O COOH), 171.09, 155.31 (C=O-2 и C=O-5), 140.07, 139.99 (C двух Ar), 129.02, 129.00, 128.71, 128.68, 127.27, 127.11 (CH Ar), 69.48 (C-4), 50.85 (CH), 36.50 (CH₂), 25.15 (CH), 23.38, 21.24 (2CH₃).

2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота (31d). Выход: 68%, светло-бежевые кристаллы, $T_{пл} = 247-248^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 9.43 с (1H, COOH), 9.26 с (1H, NH-1), 7.68-6.44 м (14H, Ar-H: 10H 2Ar + 4H 4-HO-C₆H₄), 4.82 дд (1H, CH при N-1, $J = 11.4, 5.5$ Гц), 3.22 д (2H, CH₂, $J = 4.9$ Гц).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.34 (C=O COOH), 170.54 (C=O), 156.42, 155.04 (C=O-2/5), 140.37, 139.29 (C Ar), 130.36, 128.77, 127.30 (CH 2Ar), 115.53 (CH Ar 4-HO- C₆H₄), 69.49 (C-4), 53.69 (CH- α), 32.87 (CH₂).

2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)-2-фенилуксусная кислота (31e). Выход 36%, белые кристаллы, $T_{пл} = 254-255^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 9.84 с (1H, NH-), 7.45–7.25 м (15H, Ar-H трёх Ph).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.09 (C=O COOH), 169.22 (C=O-2), 154.99 (C=O-4), 139.94 (C Ar), 139.86 (C Ar), 135.51 (C Ar), 129.51 (CH Ar), 129.07 (CH Ar), 128.78 (CH Ar), 128.75 (CH Ar), 128.58 (CH Ar), 128.50 (CH Ar), 127.23 (CH Ar), 127.07 (CH Ar), 69.61 (C-4), 56.10 (C Ph-COOH).

2-(3-(карбоксо(фенил)метил)уреидо)-2,2-дифенилуксусная кислота (38). Выход 80%, белые кристаллы, $T_{пл} = 199-200^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 10.75 с (1H, NH), 8.38 с (1H, NH), 7.96–6.76 м (15H Ar-H), 5.08 с (1H, CH Ph).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 175.09 (C=O COOH), 174.68 (C=O COOH), 167.76 (C=O), 157.98 (C=O), 144.09 (C Ar), 136.50 (C Ar), 133.34 (C Ar), 131.21 (CH Ar), 129.71 (CH Ar), 129.32 (CH Ar), 129.11 (CH Ar), 129.05 (CH Ar), 128.95 (CH Ar), 128.70 (CH Ar), 128.61 (CH Ar), 128.41 (CH Ar), 128.13 (CH Ar), 127.71 (CH Ar), 127.54 (CH Ar), 127.15 (CH Ar), 126.79 (CH Ar), 80.74 (C (Ph)₂), 61.64 (CH Ph).

2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)-3-(1H-индол-3-ил)пропановая кислота (31f). Выход 91 %, белые кристаллы, $T_{пл} = 132-135$ °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 10.81 с (1H, NH-индола), 9.41 с (1H, NH-1 имидазолидинона), 7.49 д (1H, Ar-H индола, $J = 7.9$ Гц), 7.36–7.17 м (10H, 2Ar-H), 7.08–6.87 м (4H, остальные индольные протоны), 4.96 дд (1H, CH, соединяющий индол и N-1, $J = 11.8, 4.4$ Гц), 3.65–3.43 м (2H, CH_2).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 173.32 (C=O COOH), 155.19 (C=O-2 и 5), 141.65, 140.28, 139.48, 136.53 (C индола и двух Ar), 128.75, 127.25 (CH Ar), 123.93, 121.39, 118.86, 118.64, 111.79, 109.91 (CH индольного кольца), 69.46 (C-4), 53.17 (CH), 31.18 (CH_2).

Общая методика получения солей 30b,c и 34b,c

В плоскодонную колбу помещали 0,25 ммоль NaOH или 0,25 ммоль KOH и растворяли в 2 мл этанола при 70 °С. К полученному спиртовому раствору щелочи добавляли 0,25 ммоль соединений 31b,c. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом.

Натриевая соль 2-(2,5-диоксо-4,4-дифенил-имидазолидин-1-ил)пропановой кислоты (34b). Выход 88%, белые кристаллы, $T_{пл} = 303-305$ °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 9.18 с (1H, NH-3), 7.45–7.30 м (10H, Ar-H двух Ph), 4.15–4.10 м (1H, CH), 1.45–1.44 д (3H, CH_3).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 173.28 (COO^-), 171.22 (C=O-2), 155.06 (C=O-4), 140.04 (C Ar), 129.04 (CH Ar), 128.70 (CH Ar), 127.30 (CH Ar), 69.41 (C-4), 47.93 (CH), 14.90 (CH_3).

Калиевая соль 2-(2,5-диоксо-4,4-дифенил-имидазолидин-1-ил)пропановой кислоты (30b). Выход 69%, белые кристаллы, $T_{пл} = 320-323$ °С.

Натриевая соль 2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)-4-метилпентановой кислоты (34c). Выход 96%, белые кристаллы, $T_{пл} = 350$ °С.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д.: 9.24 с (1H, NH-3), 7.38-7.25 м (10H, Ar-H двух Ph), 4.15 дд (1H, CH, $J = 12.0, 4.0$ Hz), 2.27–1.67 м (2H, CH₂), 1.34–1.06 м (1H, CH), 0.75 д (6H, 2CH₃, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д.: 174.10 (COO⁻), 172.10 (C=O-2), 156.82 (C=O-4), 141.17 (C Ar), 140.98 (C Ar), 128.64 (CH Ar), 128.23 (CH Ar), 128.20 (CH Ar), 127.83 (CH Ar), 127.47 (CH Ar), 68.83 (C-4), 54.20 (CH), 37.48 (CH₂), 25.97 (CH), 23.76 (CH₃), 21.52 (CH₃).

Калиевая соль 2-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)-4-метилпентановой кислоты (30с). Выход 98%, белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 280\text{-}282^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д.: 9.22 с (1H, NH-3), 7.57–7.18 м (10H, Ar-H двух Ph), 4.10 дд (1H, CH, $J = 12.0, 4.0$ Hz), 2.21–1.81 м (2H, CH₂), 1.31–1.10 м (1H, CH), 0.74 д (6H, 2CH₃, 6.6 Hz).

^{13}C ЯМР спектр (100 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д.: 174.15 (COO⁻), 170.93 (C=O-2), 156.94 (C=O-4), 141.26 (C Ar), 141.03 (C Ar), 128.62 (CH Ar), 128.19 (CH Ar), 128.16 (CH Ar), 127.87 (CH Ar), 127.51 (CH Ar), 68.79 (C-4), 54.51 (CH), 37.63 (CH₂), 26.02 (CH), 23.80 (CH₃), 21.57 (CH₃).

Получение промежуточного продукта - 2-(4,5-дигидрокси-2-оксо-4,5-дифенилимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты (32а)

В одnogорлую колбу помещали магнитную мешалку, затем добавляли 2 ммоль N-карбамоилглицина, 1 ммоль бензила, 2 мл ДМСО и 2 мл 1,2 М раствора КОН. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 90 минут, контролируя ход реакции методом ВЭЖХ до начала уменьшения концентрации промежуточного продукта. Затем в реакционную смесь добавляли разбавленную серную кислоту и воду для осаждения промежуточного продукта. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), очищали от остатков бензила гексаном и перекристаллизовывали из этанола.

2-(4,5-дигидрокси-2-оксо-4,5-дифенилимидазолидин-1-ил)уксусная кислота (32а). $T_{\text{пл}} = 204\text{-}206^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 7.92 с (1H, NH), 7.70–6.42 м (10H, Ar-H двух Ph), 3.78 д (2H, CH_2 , $J = 17.2$ Hz), 3.44 (s, 1H, OH), 3.33 (s, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 171.85 (C=O COOH), 159.61 (C=O), 140.96 (C Ar), 138.66 (C Ar), 136.80 (C Ar), 133.97 (CH Ar), 130.25 (CH Ar), 129.37 (CH Ar), 127.40 (CH Ar), 127.09 (CH Ar), 126.10 (CH Ar), 94.13 (C-4/5 OH), 89.88 (C-4/5 OH), 42.17 (CH_2).

Выводы

1. Получены и исследованы эвтектические смеси мочевины и тиомочевины с КОН, а также мочевины, КОН и аминокислот, обладающие свойствами DES. Определены физико-химические свойства этих смесей (температуры плавления, плотность, термическая стабильность). Комплексом экспериментальных и теоретических методов исследовано их строение.

2. Установлено, что мочевина в эвтектиках с КОН обладает повышенной реакционной способностью в реакциях с бензилами и аминокислотами в сравнении с теми же реакциями в растворах.

3. Разработан высокоэффективный метод синтеза фенитоина, его 4-замещённых аналогов и тиофенитоина из бензила в DES мочевина(тиомочевина)/КОН. Реакция проходит очень быстро и селективно с почти количественными выходами продуктов, которые легко выделяются и не требуют дополнительной очистки.

4. Разработан препаративный метод карбамоилирования L-аминокислот мочевиной в эвтектике аминокислота/мочевина/КОН без использования цианата калия. Метод позволяет получать чистые N-карбамоил-L-аминокислоты с сохранением конфигурации и с выходами 85–98 %. На примере субстрата препарата Карбаглю **4h** показано, что метод реализуем вплоть до разовой загрузки в реактор 100 г глутаминовой кислоты.

5. Квантово-химическими расчётами двумя независимыми методами (B3LYP/aug-cc-pvdz D4 и wB97XD/6-311G(d,p)) подтверждена как термодинамическая, так и кинетическая возможность непосредственного участия мочевины в карбамоилировании аминокислот без предварительного образования цианата калия. Предположено, что решающую роль в лёгком отщеплении аммиака от тетраэдрического интермедиата присоединения N-нуклеофилов аминокислот к C=O группе мочевины играет внутримолекулярный перенос протона от карбоксильной группы остатка аминокислоты.

6. Методами молекулярной динамики в сочетании с полуэмпирическими методами ХТВ2 и DFT R2SCAN-3с впервые исследовано строение кластеров из 40 молекул мочевины и 10 молекул щелочей (LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH), а также бимолекулярных комплексов мочевины и щелочей. Выявлены параметры, объясняющие уникальное свойство KOH образовывать жидкие эвтектики с мочевиной в отличие от других щелочей. Первопричина повышенного сродства KOH к мочеvine состоит в наименьшей разнице энергий НОМО щелочей с LUMO мочевины для KOH.

7. Впервые показано, что карбамоиламинокислоты способны вступать в реакцию с бензилом при катализе основаниями, давая ряд ранее неизвестных 5,5-диарил-3-карбоксихидантоинов. Их солевые формы обладают высокой растворимостью в воде, что открывает перспективы их применения в качестве потенциальных лекарственных кандидатов и пролекарств.

8. На примере двух ароматических аминов показано, что нагревание смесей мочевины и аминокислот при 150-180°C приводит к N-арилгидантоинам, что существенно упрощает и удешевляет известные методы получения данных соединений с использованием арилизоцианатов и эфиров аминокислот.

Список сокращений и условных обозначений

DES (deep eutectic solvents) – глубокий эвтектический растворитель

УАК – уреидоаминокислоты или *N*-карбамоиламинокислоты

ДМСО – диметилсульфоксид

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ИК – инфракрасная спектроскопия

ТГА – термогравиметрический анализ

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

ТСХ – тонкослойная хроматография

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

DFT (density functional theory) – теория функционала плотности

Список литературы

1. Biltz, H. Constitution of the Products of the Interaction of Substituted Carbamides on Benzil and Certain New Methods for the Preparation of 5,5-Diphenylhydantoin // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1908. – Т. 41. – С. 1379-1393.
2. Konnert, L. Recent Advances in the Synthesis of Hydantoins: The State of the Art of a Valuable Scaffold / L. Konnert, F. Lamaty, J. Martinez, E. Colacino // *Chemical Reviews*. – 2017. – Т. 117, № 23. – С. 13757-13809. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00022.
3. Cho, S. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry / S. Cho, S. Kim, D. Shin // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – № 164. – С. 517-545. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.007.
4. Ohishi, T. Enantioselective Synthesis of D- and L- α -Methylcysteine with Hydantoinase / T. Ohishi, H. Nanba, M. Sugawara, M. Izumida, T. Honda, K. Mori, S. Yanagisawa, M. Ueda, N. Nagashima, K. Inoue // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – № 48. – С. 3437-3440. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.03.058.
5. Montagne, C. Rapid Generation of Molecular Complexity Using Sequenced Multi-Component Reactions. One-Pot Synthesis of 5,5'-Disubstituted Hydantoins from Methyleneaziridines / C. Montagne, J. J. Shiers, M. Shipman // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – № 47. – С. 9207-9209. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.10.117.
6. Montagne, C. Modified Bucherer-Bergs Reaction for the One-Pot Synthesis of 5,5'-Disubstituted Hydantoins from Nitriles and Organometallic Reagents / C. Montagne, M. Shipman // *Synlett*. – 2006. – № 17. – С. 2203-2206. – DOI: 10.1055/s-2006-950426.
7. Murray, R. G. One-Pot Synthesis of 5-Substituted Hydantoins / R. G. Murray, D. M. Whitehead, F. Le Strat, S. J. Conway // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2008. – № 6. – С. 988-991. – DOI: 10.1039/B717006G.
8. Kondo, M. Catalytic Enantioselective Reaction of α -Aminoacetonitriles Using Chiral Bis(imidazoline) Palladium Catalysts / M. Kondo, T. Nishi, T.

- Hatanaka, Y. Funahashi, S. Nakamura // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – № 54. – C. 8198-8202. – DOI: 10.1002/anie.201502081.
9. Safari, J. One-Pot Synthesis of 5,5-Disubstituted Hydantoin Derivatives Using Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles as a Reusable Heterogeneous Catalyst / J. Safari, L. A. Javadian // *Comptes Rendus Chimie*. – 2013. – № 16. – C. 1165-1171. – DOI: 10.1016/j.crci.2013.03.010.
10. Faghihi, K. Facile Synthesis of Hydantoin Derivatives under Microwave Irradiation / K. Faghihi, K. Zamani, A. Mobinikhaledi // *Turkish Journal of Chemistry*. – 2004. – № 28. – C. 345-350.
11. Monteiro, J. L. Continuous Synthesis of Hydantoins: Intensifying the Bucherer-Bergs Reaction / J. L. Monteiro, B. Pieber, A. G. Correa, C. O. Kappe // *Synlett*. – 2015. – № 27. – C. 83-87. – DOI: 10.1055/s-0035-1560577.
12. Kotha, S. A multicomponent approach for the synthesis of hydantoins and thiohydantoins using a deep eutectic solvent / S. Kotha, N. K. Gupta, V. R. Aswar // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2019. – T. 14, № 12. – C. 2097-2102. – DOI: 10.1002/asia.201900289.
13. Zhang, Q. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications / Q. Zhang, K. Vigier, S. Royera, F. Jérôme // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – № 41. – C. 7108-7146. – DOI: 10.1039/C2CS35178A.
14. Urech, F. Ueber Lacturaminsäure und Lactylharnstoff // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1873. – № 165. – C. 99-103.
15. Bogolubsky, A. V. An Old Story in the Parallel Synthesis World: An Approach to Hydantoin Libraries / A. V. Bogolubsky, Y. S. Moroz, O. Savych, S. Pipko, A. Konovets, M. Platonov, O. V. Vasylychenko, V. V. Hurmach, O. O. Grygorenko // *ACS Combinatorial Science*. – 2018. – T. 20, № 1. – C. 35-43. – DOI: 10.1021/acscombsci.7b00146.
16. Dumbris, S. M. Preparation of Hydantoins by Catalytic Oxidative Carbonylation of α -Amino Amides / S. M. Dumbris, D. J. Diaz, L. McElwee-White // *Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – № 74. – C. 8862-8865. – DOI: 10.1021/jo901750x.

17. Zhang, D. Synthesis of Hydantoins from Enantiomerically Pure α -Amino Amides without Epimerization / D. Zhang, X. Xing, G. D. Cuny // *Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – № 71. – C. 1750-1753. – DOI: 10.1021/jo052231e.
18. Liu, H. Synthesis of highly substituted imidazolidine-2,4-diones (hydantoins) through double activation of Boc-protected dipeptidyl compounds / H. Liu, Z. Yang, Z. Pan // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 22. – C. 5902-5905. – DOI: 10.1021/ol502900j.
19. Chen, Y. Enantioselective synthesis of 3,5-disubstituted thiohydantoins and hydantoins / Y. Chen, L. Su, X. Yang, W. Pan, H. Fang // *Tetrahedron*. – 2015. – T. 71, № 49. – C. 9234-9239. – DOI: 10.1016/j.tet.2015.10.028.
20. Tanwar, D. K. Simple one-pot synthesis of substituted hydantoins from carbamates / D. K. Tanwar, A. Ratan, M. S. Gill // *Synlett*. – 2017. – T. 28, № 17. – C. 2285–2290. – DOI: 10.1055/s-0036-1588468.
21. Sachdev, D. One Step Liquid Phase Heterogeneous Synthesis of Phenytoin over MgAl Calcined Hydrotalcites / D. Sachdev, A. Dubey // *Catalysis Communications*. – 2010. – № 11. – C. 1063-1067. – DOI: 10.1016/j.catcom.2010.04.015.
22. Tang, Y. One-Step Liquid-Phase Heterogeneous Synthesis of Phenytoin Using Modified Calcium Oxide as a Solid Basic Catalyst / Y. Tang, Q. Cheng, S. Wang, J. Zhang // *Chemical Engineering Journal*. – 2014. – № 145. – C. 1501-1506. – DOI: 10.1016/j.cej.2014.01.036.
23. Gbaguidi, F. A. A High Yield Synthesis of Phenytoin and Related Compounds Using Microwave Activation / F. A. Gbaguidi, S. S. D. Kpoviessi, C. N. Kapanda, G. G. Muccioli, D. M. Lambert, G. C. Accrombessi, M. Moudachirou, J. H. Poupaert // *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. – 2011. – № 5. – C. 168-175.
24. Safari, J. Ultrasound-Enhanced Green Synthesis of 5,5-Diphenylhydantoin Derivatives Using Symmetrical or Unsymmetrical Benzils / J. Safari, N. M. Arani, A. R. Isfahani // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2010. – № 28. – C. 255-258. – DOI: 10.1002/cjoc.201090057.

25. Hashmi, I. A. Synthesis of Hydantoins, Thiohydantoins, and Glycoyamidines under Solvent-Free Conditions / I. A. Hashmi, A. Aslam, S. K. Ali, V. Ahmed, F. I. Ali // *Synthetic Communications*. – 2010. – № 40. – C. 2869-2874. – DOI: 10.1080/00397910903318633.
26. Dunnivant, W. R. Molecular Rearrangements. The Base-catalyzed Condensation of Benzil with Urea / W. R. Dunnivant, F. L. James // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – № 78. – C. 2740-2743. – DOI: 10.1021/ja01593a028.
27. Butler, A. R. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 2. Reaction with benzil, 4,4'-dimethylbenzil, and 4,4'-dimethoxybenzil / A. R. Butler, E. Leitch // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1977. – № 2. – C. 1972-1976. – DOI: 10.1039/P29770001972.
28. Schwenker, G. Studien zum Reaktionsmechanismus der Hydantoin-Synthese nach Biltz, 1. Mitt.: Nachweis der Zwischenstufen der Hydantoin-Synthese nach Biltz / G. Schwenker, H. Guo, S. Bernhart // *Archiv der Pharmazie*. – 1992. – № 325. – C. 779-783. – DOI: 10.1002/ardp.19923251208.
29. Li, J. T. Synthesis of glycoluril catalyzed by potassium hydroxide under ultrasound irradiation / J. T. Li, X. R. Liu, M. X. Sun // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2010. – № 17. – C. 55-57. – DOI: 10.1016/j.ultsonch.2009.06.013.
30. Muccioli, G. G. Versatile Access to Benzhydryl-Phenylureas through an Unexpected Rearrangement during Microwave-Enhanced Synthesis of Hydantoins / G. G. Muccioli, J. Wouters, J. H. Poupaert, B. Norberg, W. Poppitz, G. K. E. Scriba, D. M. Lambert // *Organic Letters*. – 2003. – № 5. – C. 3599-3602. – DOI: 10.1021/ol035174f.
31. Baranov, V. V. New aspects of reactions of methyl (thio)ureas with benzil / V. V. Baranov, T. N. Vol'khina, Yu. V. Nelyubina, A. N. Kravchenko // *Mendeleev Communications*. – 2021. – T. 31. № 5. – C. 673-676. – DOI: 10.1016/j.mencom.2021.09.027.

32. Puccetti, F. Mechanistic Insights on the Mechanosynthesis of Phenytoin, a WHO Essential Medicine / F. Puccetti, S. Lukin, K. Užarević, E. Colacino, I. Halasz, C. Bolm // ChemRxiv. – 2021. – Preprint. – DOI: 10.26434/chemrxiv.14761437.v1.
33. Häberle, J. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision / J. Häberle, N. Boddaert, A. Burlina, A. Chakrapani, M. Dixon, M. Huemer, D. Karall, D. Martinelli, P. S. Crespo, R. Santer, A. Servais, V. Valayannopoulos, M. Lindner, V. Rubio, C. Dionisi-Vici // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2012. – T. 7. № 32. – DOI: 10.1186/1750-1172-7-32.
34. Huq, M. E. The synthesis of new barbiturate esters derivatives as intravenous anesthetics: a new dimension of anesthesia route part-IV / M. E. Huq, A. Sarker // International Journal of Molecular Biology: Open Access. – 2019. – № 4. – C. 96-104. – DOI: 10.15406/ijmboa.2019.04.00100.
35. Clemente-Jiménez, J. Optically pure alpha-amino acids production by the “Hydantoinase Process” / J. Clemente-Jiménez, S. Martínez-Rodríguez, F. Martínez-Rodríguez, J. Heras-Vázquez // Recent Patents on Biotechnology. – 2008. – № 2. – C. 35-46. – DOI: 10.2174/187220808783330900.
36. Deng, C. Functional polypeptide and hybrid materials: Precision synthesis via α -amino acid N-carboxyanhydride polymerization and emerging biomedical applications / C. Deng, J. Wu, R. Cheng, F. Meng, H. A. Klok, Z. Zhong // Progress in Polymer Science. – 2014. – № 39. – C. 330-364. – DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2013.10.008.
37. Harries, C. Ueber das Hydantoin und Isomerien bei den Methylhydantoinen / C. Harries, M. Weiss // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1903. – № 327. – C. 355-384.
38. Smyth, D. G. Carbamylation of Amino and Tyrosine Hydroxyl Groups // Journal of Biological Chemistry. – 1967. – № 242. – C. 1579-1591.
39. Williams, A. Urea synthesis from amines and cyanic acid: kinetic evidence for a zwitterionic intermediate / A. Williams, W. P. Jencks // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1974. – № 15. – C. 1753-1759. – DOI: 10.1039/P29740001753.

40. Taillades, J. A pH-dependent cyanate reactivity model: application to preparative N-carbamoylation of amino acids / J. Taillades, L. Boiteau, I. Beuzelin, O. Lagrille, J.-P. Biron, W. Vayaboury, O. Vandenabeele-Trambouze, O. Giani, A. Commeyras // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 2001. – № 7. – С. 1247-1254. – DOI: 10.1039/B009469K.
41. Кравченко, А. Н. Химия уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот / А. Н. Кравченко, И. Е. Чикунов // *Успехи химии*. – 2006. – № 3. – С. 217-234.
42. Verardo, G. Rapid and Efficient Microwave-Assisted Synthesis of N-Carbamoyl-L-amino Acids / G. Verardo, P. Geatti, P. Strazzolini // *Synthetic Communications*. – 2007. – № 11. – С. 1833–1844. – DOI: 10.1080/00397910701316029.
43. Tiwari, L. A practically simple, catalyst free and scalable synthesis of N-substituted ureas in water / L. Tiwari, V. Kumar, B. Kumar, D. Mahajan // *RSC Advances*. – 2018. – Т. 8, № 38. – С. 21585–21595. – DOI: 10.1039/C8RA03829A.
44. Kravchenko, A. Synthesis of 2-Monofunctionalized 2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones / A. Kravchenko, E. Maksareva, P. Belyakov, A. Sigachev, K. Chegaev, K. Lyssenko, O. Lebedev, N. Makhova // *Russian Chemical Bulletin*. – 2003. – Т. 52, № 1. – С. 192-197. – DOI: 10.1023/A:1022412809479.
45. De Luca, L. Microwave-Assisted Synthesis of N-Monosubstituted Urea Derivatives / L. De Luca, A. Porcheddu, G. Giacomelli, I. Murgia // *Synlett*. – 2010. – № 16. – С. 2439-2442. – DOI: 10.1055/s-0030-1258549.
46. Sasmal, S. A urea-modified tryptophan based in situ reducing and stabilizing agent for the fabrication of gold nanoparticles as a Suzuki–Miyaura cross-coupling catalyst in water / S. Sasmal, M. Debnath, S. K. Nandi, D. Halder // *Nanoscale Advances*. – 2019. – № 1. – С. 1380-1386. – DOI: 10.1039/C8NA00308B.
47. Heras-Vazquez, F. Optically Pure α -Amino Acids Production by the “Hydantoinase Process” / F. Heras-Vazquez, J. Clemente-Jimenez, S. Martinez-

Rodriguez, F. Rodriguez-Vico // *Recent Patents on Biotechnology*. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 35-46. – DOI: 10.2174/187220808783330900.

48. Khovrenko E. V., Baula V. Yu., Shtrykova V. V., Kuksenok V. Yu., Filimonov V. D. A novel facile approach to obtain phenytoin and thiophenytoin using new deep eutectic solvent-like mixtures of urea, thiourea, and KOH // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2024. – Т. 60, № 1/2. – С. 103-106. – DOI: 10.1007/s10593-024-03300-8.

49. Hansen B. B., Spittle S., Chen B., Poe D., Zhang Y., Klein J. M., Horton A., Adhikari L., Zelovich T., Liu G., Moore E. M., Thyagu M., Davies B. H., Achebeita M., Trostle K. A., McClennen A. J., Epstein M. J. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications // *Chemical Reviews*. – 2021. – Т. 121, № 3. – С. 1232-1285. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00385.

50. Omar K. M., Sadeghi R. Physicochemical Properties of Deep Eutectic Solvents: A Review // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – Т. 360. – С. 08e590eed-37aa-4703-ae98-fa682d580cfd. – DOI: Not provided.

51. Barry J. T., Berg D. J., Tyler D. R. Radical Cage Effects: Comparison of Solvent Bulk Viscosity and Microviscosity in Predicting the Recombination Efficiencies of Radical Cage Pairs // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – Т. 138, № 30. – С. 9389-9392. – DOI: 10.1021/jacs.6b05432.

52. Augusto F. A., de Souza G. A., de Souza Júnior S. P., Khalid M., Baader W. J. Solvent Cage Effects: Basis of a General Mechanism for Efficient Chemiluminescence // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Т. 78, № 8. – С. 3605-3612. – DOI: 10.1021/jo400159c.

53. Ховренко Е. В., Сеник В. С., Филимонов В. Д., Штрыкова В. В., Баула В. Ю. Способ получения N-карбамоил-L-глутаминовой кислоты // Патент Российской Федерации. – 2025. – № 2841838. – МПК C07C 273/18 (2006.01), C07C 275/16 (2006.01). – Заявл. 28.02.2025, № 2025104670. – Оpubл. 17.06.2025, Бюл. № 17.

54. Ховренко Е. В., Сеник В. С., Филимонов В. Д., Штрыкова В. В., Баула В. Ю. Способ получения N-карбамоил-L-глутаминовой кислоты // Патент

Российской Федерации. – 2025. – № 2853292. – МПК C07C 273/18 (2006.01), C07C 275/16 (2006.01). – Заявл. 29.05.2025, № 2025114492. – Оpubл. 22.12.2025, Бюл. № 36.

55. Khovrenko, E.V., Shagzhaeva, D.D., Shtrykova, V.V., Bondarev A.A., Filimonov V.D. New Deep Eutectic Solvents Based on Urea and Amino Acids in Efficient Syntheses of N-Carbamoylamino Acids // Russ J Gen Chem – 2026 – Т. 96. – DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363225606295>

56. Wang, Z.D. Theoretical Study on the Thermal Decomposition of Thiourea / Z.D. Wang, M. Yoshida, B. George // Computational and Theoretical Chemistry. – 2013. – № 1017. – С. 91-98. – DOI: [10.1016/j.comptc.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.05.007).

57. Stradella, L. A Study of the Thermal Decomposition of Urea, of Related Compounds and Thiourea Using DSC and TG-EGA / L. Stradella, M. Argentero // Thermochimica Acta. – 1993. – № 219. – С. 315-323.

58. Timchenko, V.P. Kinetics of Thermal Decomposition of Thiourea / V.P. Timchenko, A.L. Novozhilov, O.A. Slepysheva // Russian Journal of General Chemistry. – 2004. – № 74. – С. 1046-1050.

59. Melton, J. W. Certain 5-(substituted phenyl)-5-phenylhydantoins / J. W. Melton, H. R. Henze // Journal of the American Chemical Society. – 1947. – № 69. – С. 2018-2020. – DOI: [10.1021/ja01200a052](https://doi.org/10.1021/ja01200a052).

60. Xua, X. Synthesis and biological evaluation of novel 2,3-disubstituted quinazolin-4(3H)-ones as anti-inflammatory and antioxidant agents / X. Xua, R. Ge, L. Li, J. Wang, X. Lu, S. Xue, X. Chen, Z. Li, J. Bian // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Т. 143. – С. 1325-1344. – DOI: [10.1016/j.ejmech.2017.10.031](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.031).

61. Puratchikody, A. Synthesis and biological evaluation of novel pyrano[3,2-c]carbazole derivatives as anti-tumor agents inducing apoptosis via tubulin polymerization inhibition / A. Puratchikody, A. Umamaheswari, N. Irfan, S. Sinha, S. L. Manju, M. Ramanan, G. Ramamoorthy, M. Doble // New Journal of Chemistry. – 2019. – Т. 43, № 2. – С. 834-846. – DOI: [10.1039/C8NJ04385J](https://doi.org/10.1039/C8NJ04385J).

62. Mourier, G. On the structure of N-alkylated amino acid residues in peptides as studied by carbon-13 nuclear magnetic resonance / G. Mourier, L. Moroder, A. Previero // *Zeitschrift für Naturforschung B.* – 1984. – Т. 39. – С. 101-104. – DOI: 10.1515/znb-1984-0119.
63. Chaikovski, V. K. A simple approach to the synthesis of 2-aryl-4(3H)-quinazolinones / V. K. Chaikovski, V. D. Filimonov, A. Yu. Yagovkin, T. S. Kharlova // *Tetrahedron Letters.* – 2000. – Т. 41, № 48. – С. 9101-9104. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01624-5.
64. Чайковский В.К., Функ А.А., Филимонов В.Д., Петранко Т.В., Кец Т.С. Легкое иодирование ароматических соединений, имеющих электроноакцепторные заместители. Генерация трииодониевого катиона в системе тетра-N-иодогликолурил-иод-серная кислота // *Журнал органической химии.* – 2008. – Т. 44. – С. 941-942. – DOI: 10.1134/S1070428008060251.
65. Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Яговкин А.Ю., Огородников В.Д. Реакция 1,3-дииод-5,5-диметилгидантоина с ароматическими соединениями – мягкий и удобный реагент для иодирования ароматических соединений // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2001. – С. 2302-2306. – DOI: 10.1023/A:1015015419563.
66. Filimonova I. L., Krasnokutskaya E. A., Khovrenko E. V., Pakhomov E. A. Simple synthesis of L-3,5-diiodotyrosine by free solvent iodination of L-tyrosine with 2,4,6,8-tetraiodoglycoluril // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2022. – Т. 58, № 11. – С. 1259-1262. – DOI: 10.31857/S0514749222110180.
67. Ленинджер, А. Л. Основы биохимии / А. Л. Ленинджер, Д. Л. Нельсон, М. М. Кокс ; пер. с англ. – 8-е изд. – Нью-Йорк : W.H. Freeman and Company, 2021. – 1296 с.
68. Guerrero-Alburquerque, N. Ureido Functionalization through Amine-Urea Transamidation under Mild Reaction Conditions / N. Guerrero-Alburquerque, S. Zhao, D. Rentsch, M. M. Koebel, M. Lattuada, W. J. Malfait // *Polymers.* – 2021. – Т. 13, № 10. – С. 1583. – DOI: 10.3390/polym13101583.

69. Vishnyakova, T. P. Substituted Ureas. Methods of Synthesis and Applications / T. P. Vishnyakova, I. A. Golubeva, E. V. Glebova // *Russian Chemical Reviews*. – 1985. – T. 54, № 3. – C. 249-261. – URL: <https://www.russchemrev.org/RCR3022pdf>
70. Liu, Y.; Zhou, F.; Ding, K.; Xue, D.; Zhu, Z.; Li, C.; Li, F.; Xu, Y.; Xu, F.; Le, Z.; Zhao, S.; Tao, H. Structure-Activity Relationship Studies of Hydantoin-Cored Ligands for Smoothed Receptor / Y. Liu, F. Zhou, K. Ding, D. Xue, Z. Zhu, C. Li, F. Li, Y. Xu, F. Xu, Z. Le, S. Zhao, H. Tao // *ChemistryOpen*. – 2021. – № 10. – C. 1049-1060. – DOI: 10.1002/open.202100216.
71. Ferreira, C., Sarraguça, M. A Comprehensive Review on Deep Eutectic Solvents and Its Use to Extract Bioactive Compounds of Pharmaceutical Interest / C. Ferreira, M. Sarraguça // *Pharmaceuticals*. – 2024. – T. 17, № 1. – C. 124. – DOI: 10.3390/ph17010124.
72. Wang, Y. Thermodynamic Study of Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents with Water and Methanol / Y. Wang, C. Ma, C. Liu, X. Lu, X. Feng, X. Ji // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2020. – T. 65, № 5. – C. 2446-2457. – DOI: 10.1021/acs.jced.9b01113.
73. Ijardar, S. P. Revisiting the Physicochemical Properties and Applications of Deep Eutectic Solvents / S. P. Ijardar, V. Singh, R. L. Gardas // *Molecules*. – 2022. – T. 27, № 4. – C. 1368. – DOI: 10.3390/molecules27041368.
74. Haghbakhsh, R. Excess volumes of mixtures consisting of deep eutectic solvents by the Prigogine–Flory–Patterson theory / R. Haghbakhsh, S. Raeissi // *Journal of Molecular Liquids*. – 2018. – T. 272. – C. 731-737. – DOI: 10.1016/j.molliq.2018.09.111.
75. Lide, D. R. CRC Handbook of Chemistry and Physics / D. R. Lide (Editor-in-Chief) // 88th Edition. – Boca Raton: CRC Press, 2007–2008. – C. 12-27. – ISBN: 978-0849304880
76. Arunan, E. Definition of the hydrogen bond / E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt

// Pure and Applied Chemistry. – 2011. – Т. 83, № 8. – С. 1637-1641. – DOI: 10.1351/PAC-REC-10-01-02.

77. Faghih, S. Phase Transition Enthalpy Measurements of Organic Compounds / S. Faghih // J. Phys. Rev. – 2020. – Т. 45, № 3. – С. 033101. – DOI: 10.1063/5.0004109.

78. Штрыкова В. В., Ховренко Е. В., Филимонов В. Д.; ФГАОУ ВО НИ ТПУ. (2,5-диоксо-4,4-диарилимидазолидин-1-ил)карбоновые кислоты, их соли и способы их получения // Патент Российской Федерации. – 2023. – № 2794719. – МПК C07D 233/72 (2023.02), A61K 31/4166 (2023.02). – Заявл. 18.05.2022, № 2022113281/04. – Опубл. 24.04.2023, Бюл. № 12.

79. Chai, J.-D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections / J.-D. Chai, M. Head-Gordon // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2008. – Т. 10. – С. 6615-6620. – DOI: 10.1039/B810189B.

80. Bannwarth, C. GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions / C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme // J. Chem. Theory Comput. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 1652-1671. – DOI: 10.1021/acs.jctc.8b01176.

81. Grimme, S. r²SCAN-3c: A “Swiss army knife” composite electronic-structure method / S. Grimme, A. Hansen, S. Ehlert, J.-M. Mewes // J. Chem. Phys. – 2021. – Т. 154, № 6. – С. 064103. – DOI: 10.1063/5.0040021.

82. Henze, H. R. Method for obtaining hydantoins: пат. США 2409754, 194

Строение димеров, вычисленных методом R2Scan

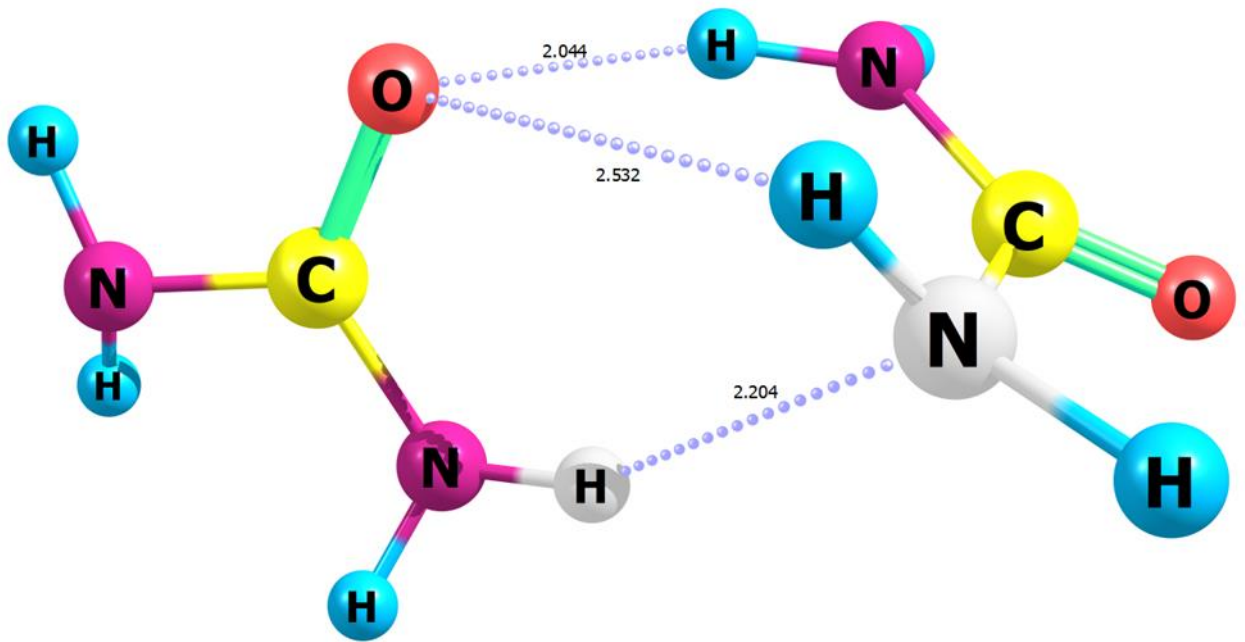


Рисунок А.2 – Строение димера мочевины, вычисленное методом R2Scan

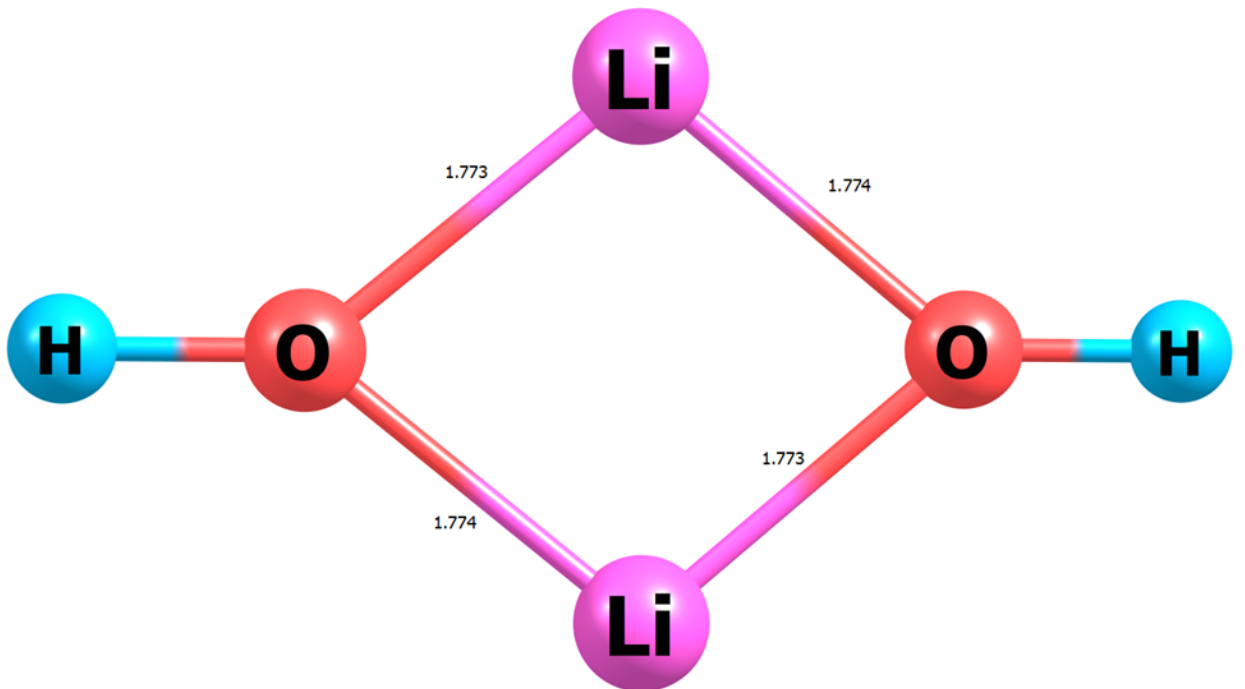


Рисунок А.3 – Строение димера LiOH, вычисленное методом R2Scan

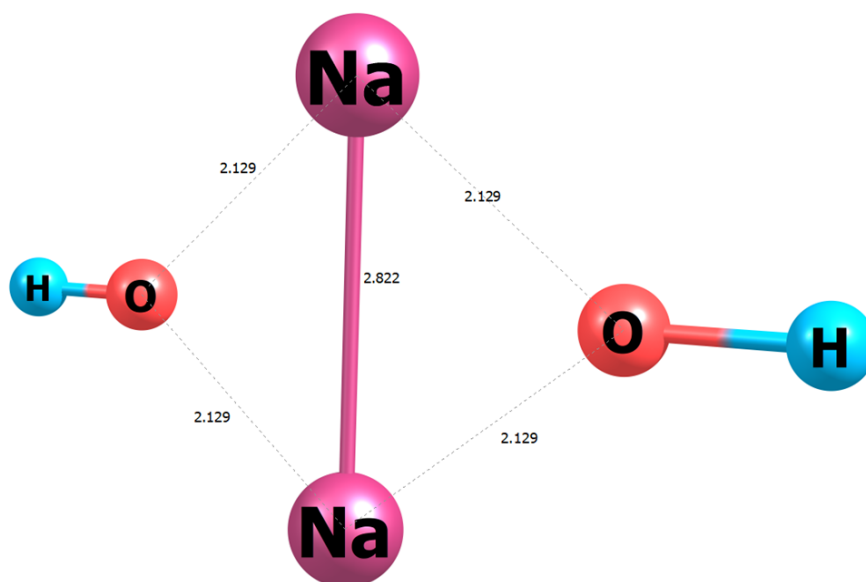


Рисунок А.4 – Строение димера NaOH, вычисленное методом R2Scan

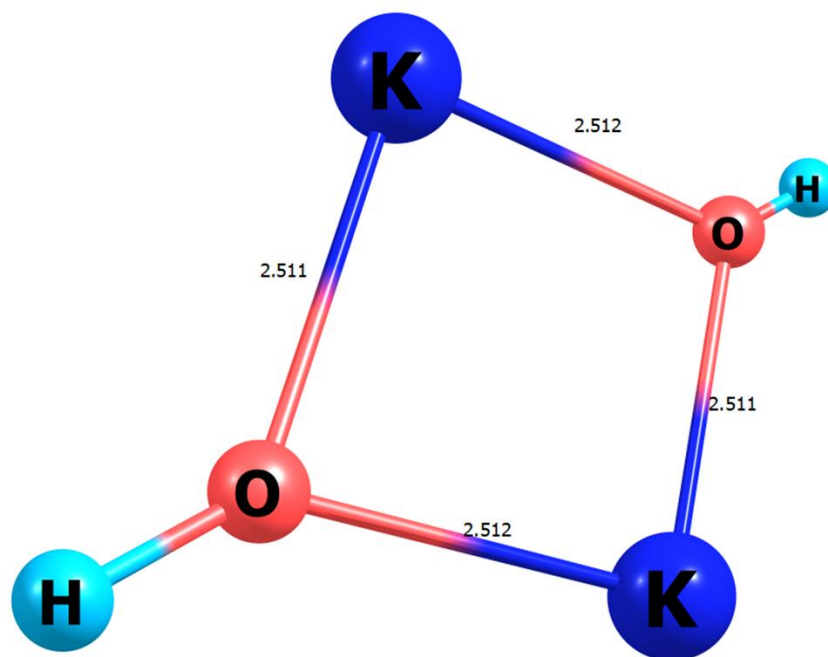


Рисунок А.5 – Строение димера KOH, вычисленное методом R2Scan

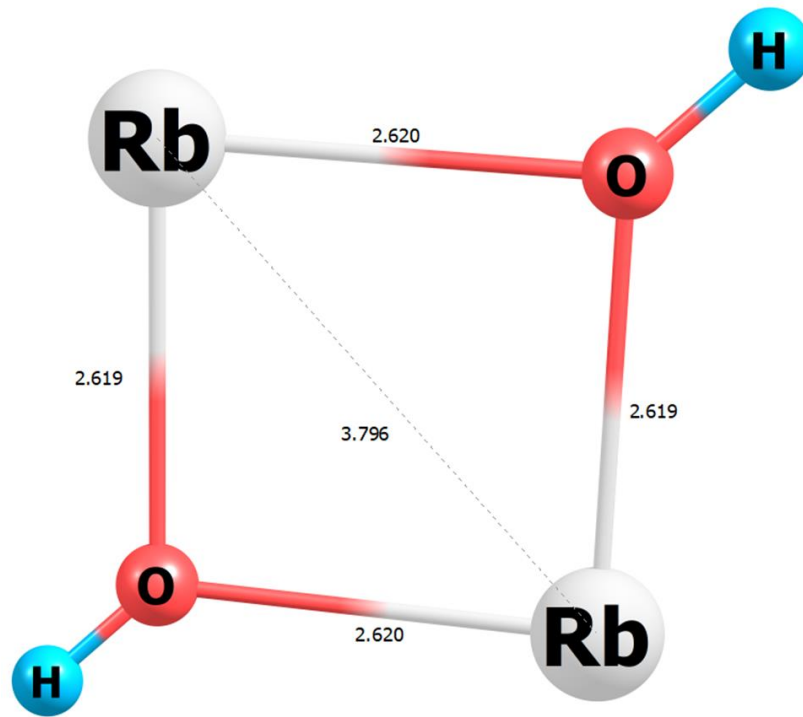


Рисунок А.6 – Строение димера RbOH, вычисленное методом R2Scan

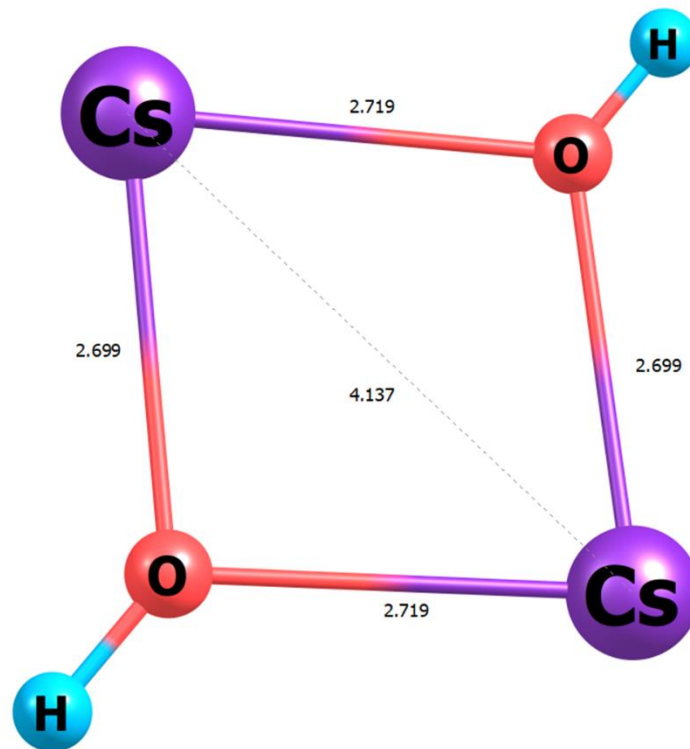


Рисунок А.7 – Строение димера CsOH, вычисленное методом R2Scan

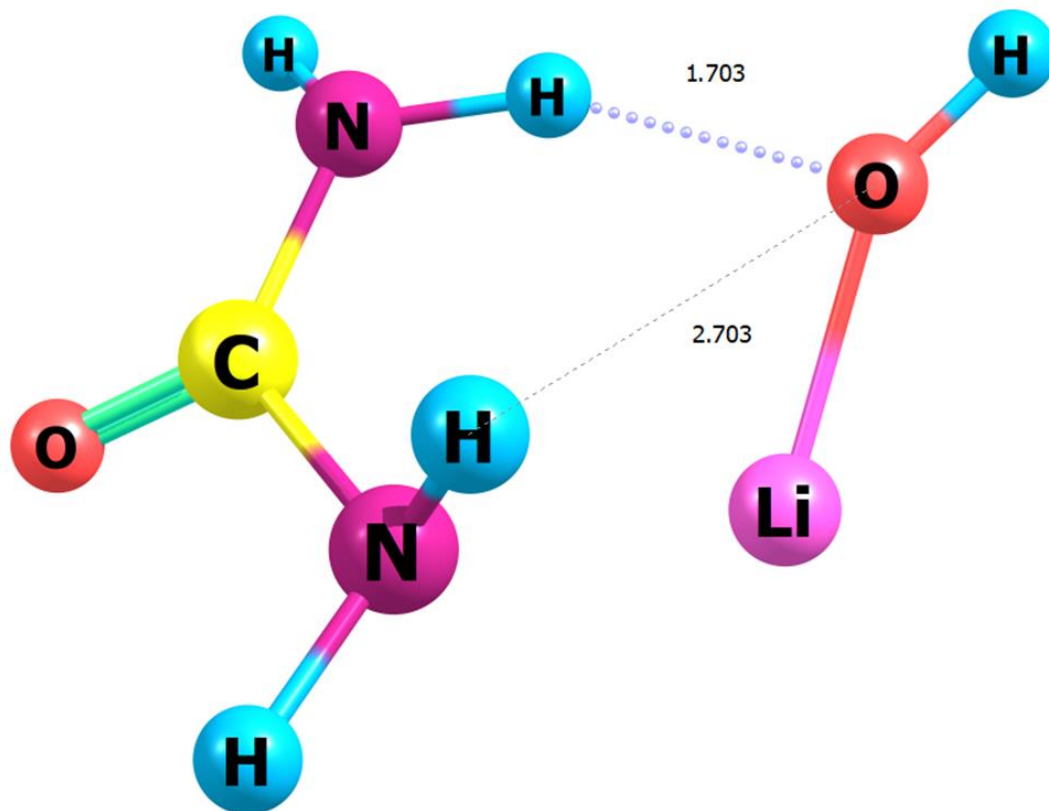


Рисунок А.8 – Строение комплекса мочевины-LiOH, вычисленное методом R2Scan

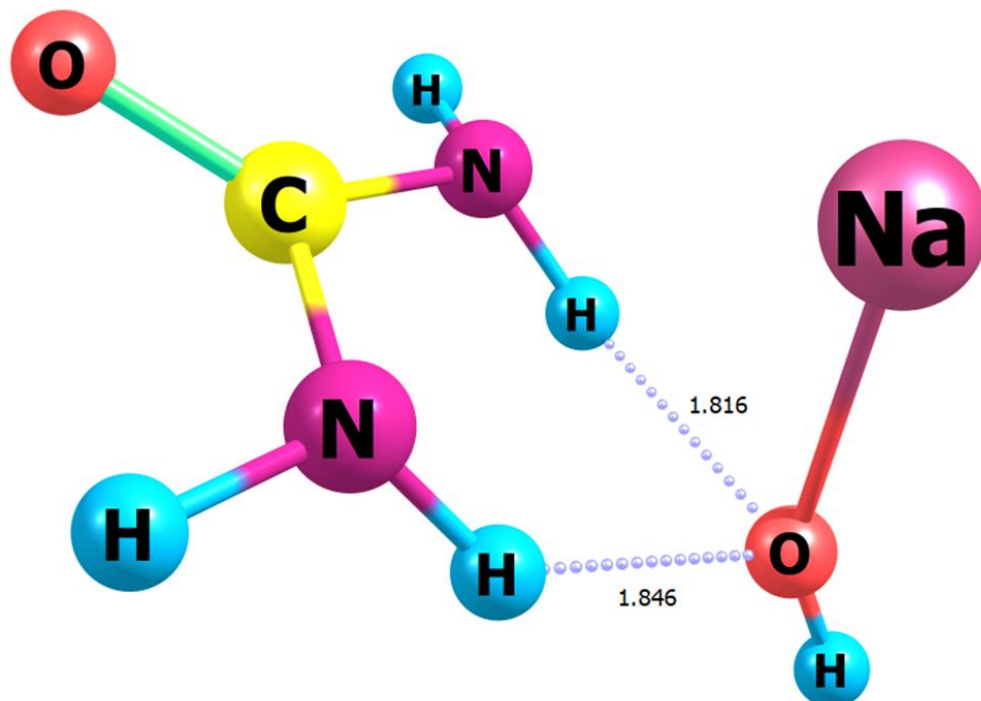


Рисунок А.9 – Строение комплекса мочевины-NaOH, вычисленное методом R2Scan

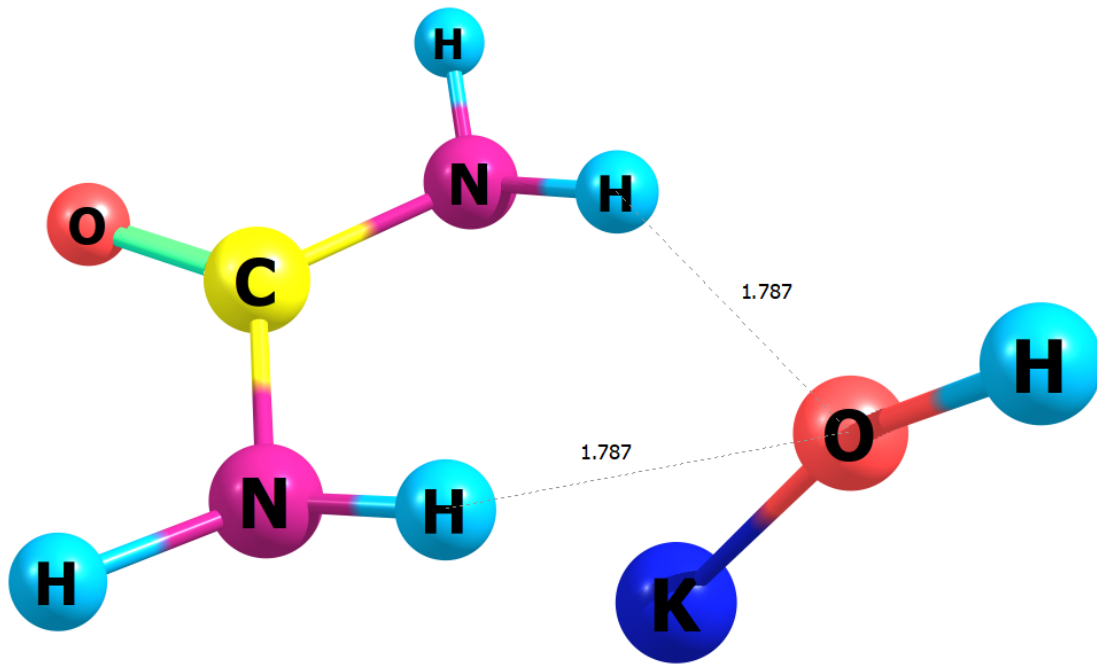


Рисунок А.10 – Строение комплекса мочевина-KOH, вычисленное методом R2Scan

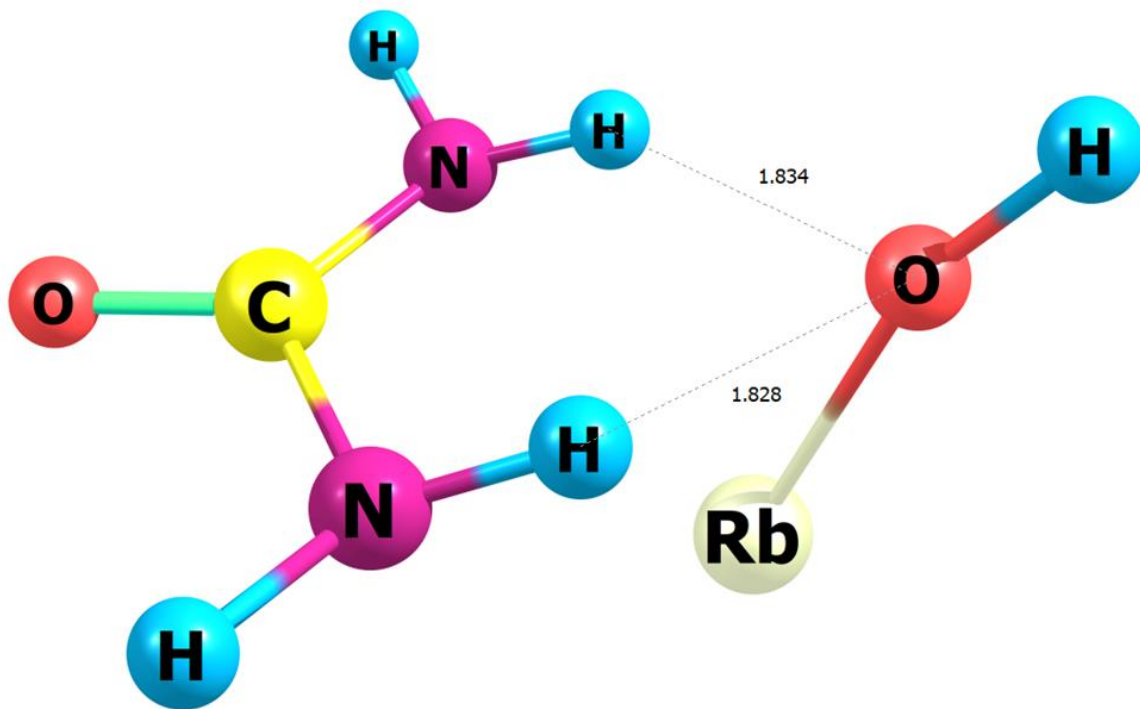


Рисунок А.11 – Строение комплекса мочевина-RbOH, вычисленное методом R2Scan

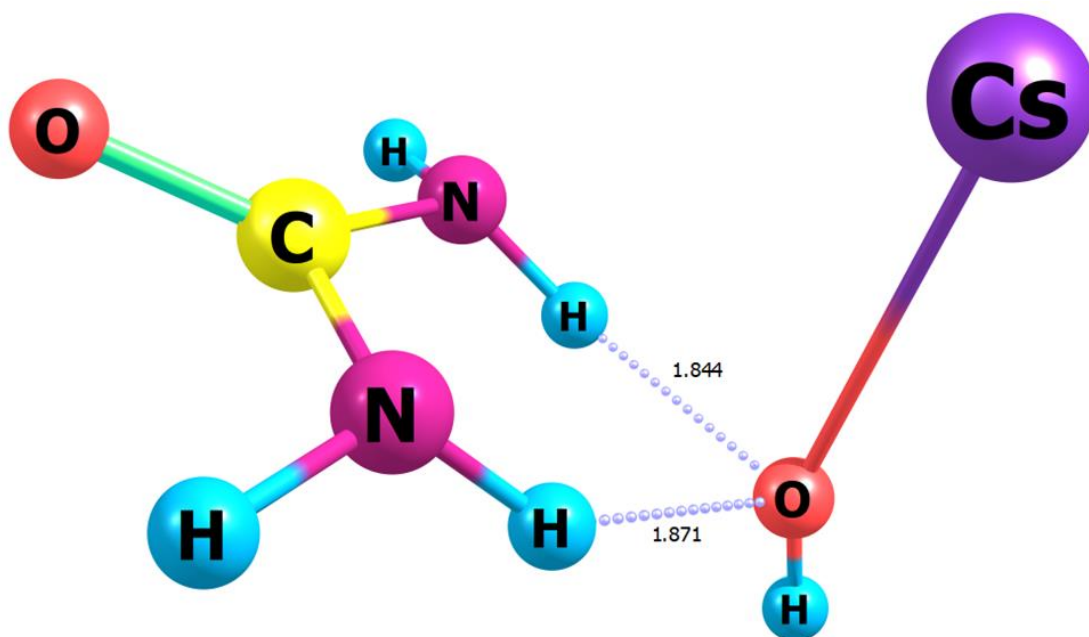


Рисунок А.12 – Строение комплекса мочевина- CsOH , вычисленное методом R2Scan

Приложение Б Параметры МД

Таблица Б.1 – Сравнение параметров водородной связи в кластерах при 300К: 40 молекул мочевины + 10 щелочи

Щелочь	Длина водородной связи d, Å	Угол водородной связи, °	Количество водородных связей на один атом водорода
- *	1.855 ± 0.184	160.9 ± 20.6	0.33 ± 0.09
LiOH	1.812 ± 0.250	160.6 ± 21.0	0.33 ± 0.08
NaOH	1.818 ± 0.239	160.5 ± 20.9	0.32 ± 0.09
KOH	1.812 ± 0.250	160.6 ± 21.0	0.33 ± 0.08
RbOH	1.794 ± 0.324	148.2 ± 33.3	0.04 ± 0.06
CsOH	1.790 ± 0.348	150.9 ± 29.0	0.04 ± 0.04

* - только мочевины

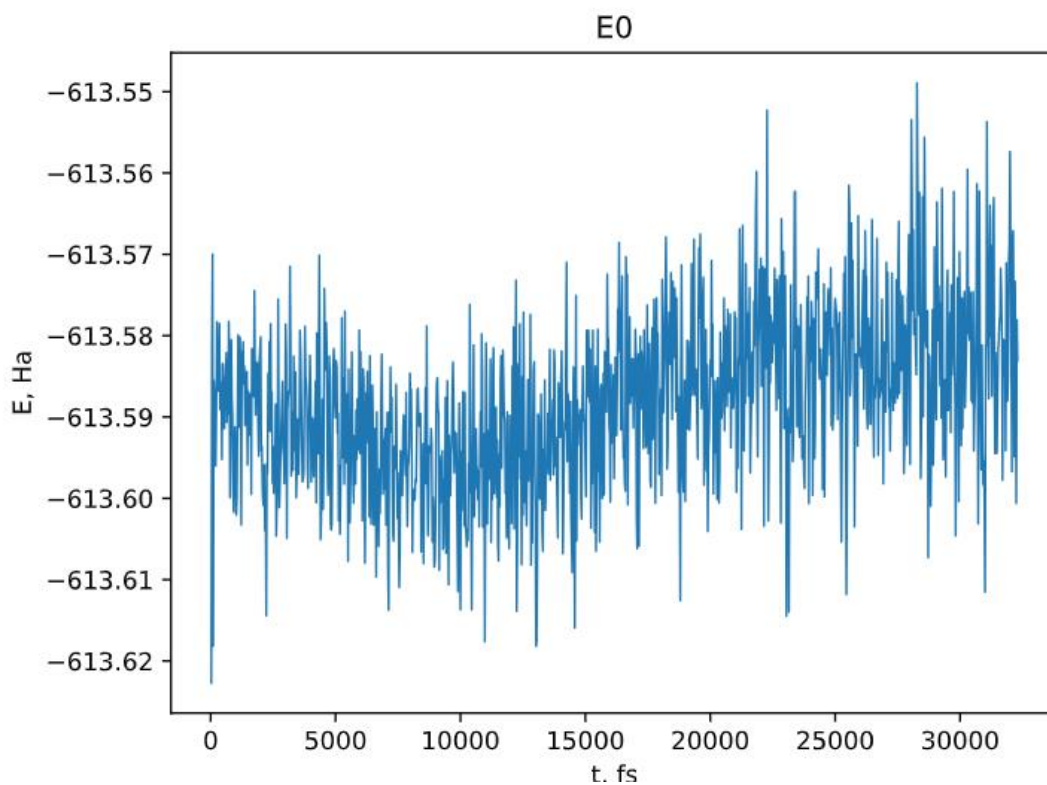


Рисунок Б.1 – Среднее значение $E_0 = -613,588072 \pm 0,0369$ для кластера из 40 молекул мочевины и 10 KOH

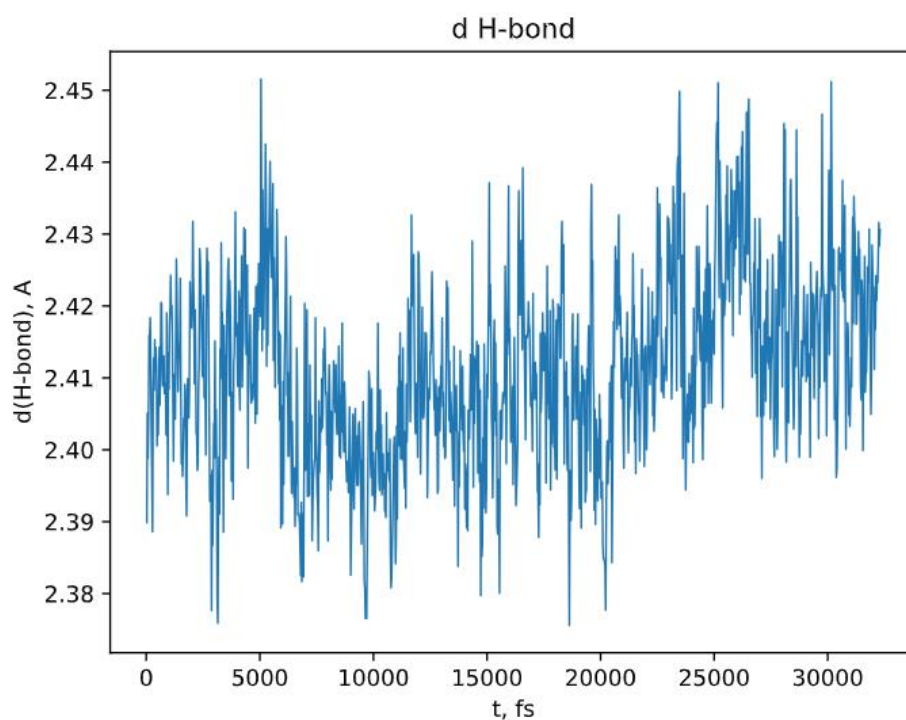


Рисунок Б.2 – Средние расстояния водородных связей \AA для кластера из 40 молекул мочевины и 10 молекул КОН

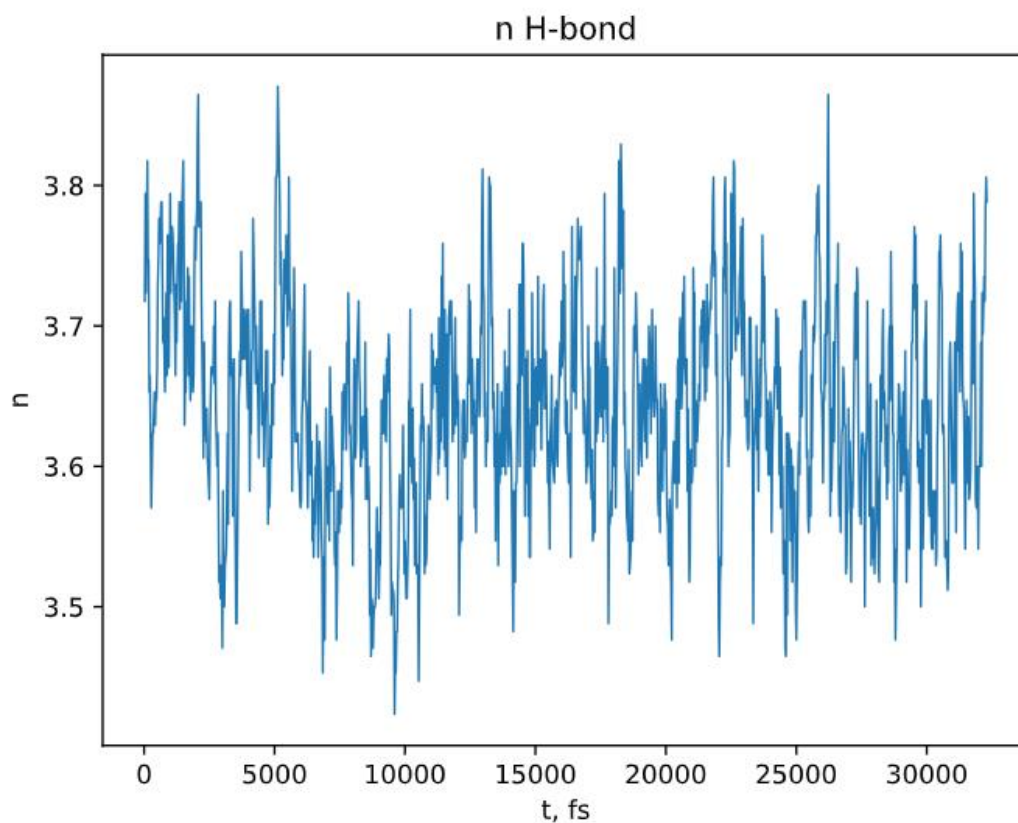


Рисунок Б.3 – Среднее число водородных связей $n = 3,64 \pm 0,22$ для кластера из 40 молекул мочевины и 10 молекул КОН

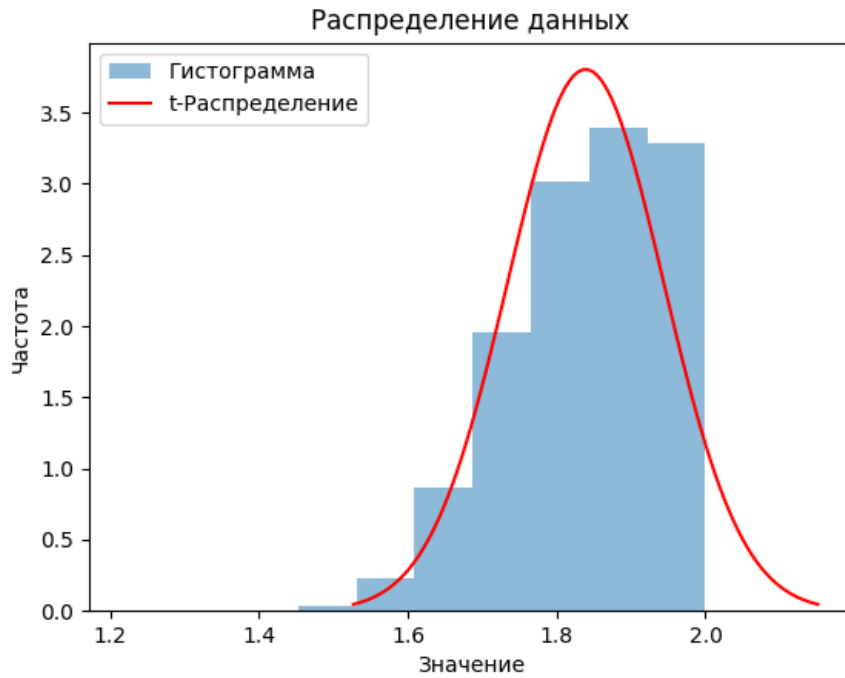


Рисунок Б.4 – Распределение по длинам водородной связи в кластере с 40 мочевины и 10 КОН при 300К

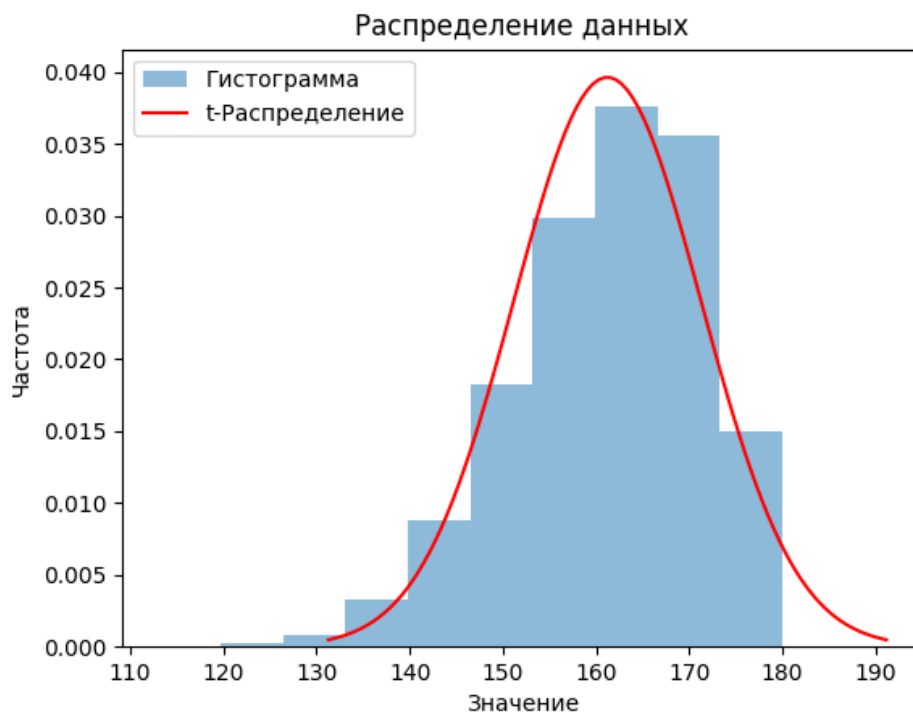


Рисунок Б.5 – Распределение по углу водородной связи в кластере с 40 мочевины и 10 КОН при 300К

Таблица Б.2 – Параметры водородной связи в кластерах: 40 мочевины

<i>T, K</i>	<i>Длина водородной связи d, Å</i>	<i>Угол водородной связи, °</i>	<i>Количество водородных связей на один атом водорода</i>
200	1.859 ± 0.175	161.2 ± 20.1	0.37 ± 0.08
250	1.860 ± 0.177	160.1 ± 20.2	0.35 ± 0.08
300	1.855 ± 0.184	160.9 ± 20.6	0.33 ± 0.09
350	1.854 ± 0.188	160.3 ± 20.5	0.32 ± 0.10
400	1.849 ± 0.194	160.5 ± 20.9	0.32 ± 0.09
450	1.849 ± 0.198	159.6 ± 21.1	0.29 ± 0.10
500	1.851 ± 0.197	159.2 ± 21.8	0.28 ± 0.10
550	1.849 ± 0.203	159.0 ± 21.9	0.26 ± 0.10
600	1.846 ± 0.206	158.8 ± 22.1	0.25 ± 0.11
650	1.846 ± 0.207	158.4 ± 22.5	0.24 ± 0.10
700	1.848 ± 0.206	158.1 ± 22.7	0.24 ± 0.11

Таблица Б.3 – Параметры водородной связи в кластерах: 40 мочевины + 10 LiOH

<i>T, K</i>	<i>Длина водородной связи d, Å</i>	<i>Угол водородной связи, °</i>	<i>Количество водородных связей на один атом водорода</i>
200	1.809 ± 0.250	161.5 ± 20.0	0.37 ± 0.07
250	1.808 ± 0.259	160.6 ± 20.7	0.36 ± 0.07
300	1.812 ± 0.250	160.6 ± 21.0	0.33 ± 0.08
350	1.806 ± 0.251	160.8 ± 21.1	0.33 ± 0.08
400	1.816 ± 0.248	159.5 ± 22.0	0.31 ± 0.08
450	1.812 ± 0.250	159.5 ± 22.3	0.30 ± 0.09
500	1.810 ± 0.257	158.8 ± 23.1	0.28 ± 0.09
550	1.805 ± 0.266	158.7 ± 23.3	0.29 ± 0.08
600	1.808 ± 0.259	158.3 ± 23.7	0.27 ± 0.10
650	1.806 ± 0.265	158.4 ± 23.3	0.27 ± 0.09
700	1.807 ± 0.264	157.0 ± 25.4	0.24 ± 0.10

Таблица Б.4 – Параметры водородной связи в кластерах: 40 мочевины + 10 NaOH

<i>T, K</i>	<i>Длина водородной связи d, Å</i>	<i>Угол водородной связи, °</i>	<i>Количество водородных связей на один атом водорода</i>
200	1.820 ± 0.240	161.7 ± 19.5	0.36 ± 0.08
250	1.828 ± 0.230	161.7 ± 19.8	0.33 ± 0.08
300	1.818 ± 0.239	160.5 ± 20.9	0.32 ± 0.09
350	1.824 ± 0.238	160.8 ± 20.9	0.31 ± 0.09
400	1.831 ± 0.230	160.0 ± 21.5	0.29 ± 0.10
450	1.837 ± 0.223	159.5 ± 21.8	0.27 ± 0.10
500	1.828 ± 0.239	158.8 ± 22.8	0.25 ± 0.12
550	1.829 ± 0.235	158.9 ± 22.7	0.25 ± 0.10
600	1.821 ± 0.246	157.9 ± 23.8	0.25 ± 0.10
650	1.825 ± 0.244	157.7 ± 24.1	0.23 ± 0.12
700	1.820 ± 0.253	158.8 ± 22.5	0.24 ± 0.10

Таблица Б.5 – Параметры водородной связи в кластерах: 40 мочевины + 10 KOH

<i>T, K</i>	<i>Длина водородной связи d, Å</i>	<i>Угол водородной связи, °</i>	<i>Количество водородных связей на один атом водорода</i>
200	1.841 ± 0.212	162.5 ± 19.1	0.35 ± 0.08
250	1.836 ± 0.208	162.7 ± 18.7	0.34 ± 0.07
300	1.834 ± 0.219	162.3 ± 18.9	0.33 ± 0.08
350	1.838 ± 0.212	161.4 ± 19.6	0.33 ± 0.09
400	1.831 ± 0.224	161.2 ± 19.6	0.31 ± 0.10
450	1.836 ± 0.220	160.8 ± 20.4	0.31 ± 0.10
500	1.833 ± 0.231	160.4 ± 20.4	0.29 ± 0.11
550	1.841 ± 0.212	159.7 ± 20.9	0.28 ± 0.12
600	1.831 ± 0.230	159.4 ± 22.0	0.28 ± 0.11
650	1.831 ± 0.240	158.9 ± 22.4	0.26 ± 0.12
700	1.827 ± 0.234	159.8 ± 21.3	0.26 ± 0.12

Таблица Б.6 – Параметры водородной связи в кластерах: 40 мочевины + 10 RbOH

Т, К	Длина водородной связи d, А	Угол водородной связи, °	Количество водородных связей на один атом водорода
200	1.808 ± 0.302	147.1 ± 39.6	0.07 ± 0.07
250	1.772 ± 0.339	149.7 ± 35.8	0.04 ± 0.04
300	1.794 ± 0.324	148.2 ± 33.3	0.04 ± 0.06
350	1.807 ± 0.309	145.2 ± 41.2	0.07 ± 0.07
400	1.772 ± 0.365	149.7 ± 32.4	0.04 ± 0.04
450	1.776 ± 0.354	148.8 ± 33.8	0.05 ± 0.04
500	1.753 ± 0.366	150.1 ± 34.2	0.05 ± 0.06
550	1.802 ± 0.319	146.0 ± 40.0	0.05 ± 0.06
600	1.763 ± 0.363	148.8 ± 35.1	0.03 ± 0.04
650	1.761 ± 0.366	150.9 ± 35.3	0.04 ± 0.05
700	1.801 ± 0.330	141.6 ± 46.3	0.06 ± 0.06

Таблица Б.7 – Параметры водородной связи в кластерах: 40 мочевины + 10 CsOH

Т, К	Длина водородной связи d, А	Угол водородной связи, °	Количество водородных связей на один атом водорода
200	1.764 ± 0.383	155.0 ± 26.7	0.02 ± 0.02
250	1.868 ± 0.227	159.1 ± 19.0	0.01 ± 0.02
300	1.790 ± 0.348	150.9 ± 29.0	0.04 ± 0.04
350	1.767 ± 0.351	149.5 ± 31.9	0.02 ± 0.02
400	1.796 ± 0.329	147.1 ± 38.4	0.06 ± 0.06
450	1.860 ± 0.269	147.3 ± 25.9	0.02 ± 0.02
500	1.740 ± 0.371	149.4 ± 30.1	0.03 ± 0.03
550	1.822 ± 0.340	155.1 ± 17.7	0.01 ± 0.01
600	1.781 ± 0.331	149.1 ± 35.4	0.04 ± 0.04
650	1.822 ± 0.336	145.2 ± 35.9	0.02 ± 0.02
700	1.801 ± 0.289	146.1 ± 37.5	0.02 ± 0.02

Приложение В

ЯМР-спектры полученных соединений

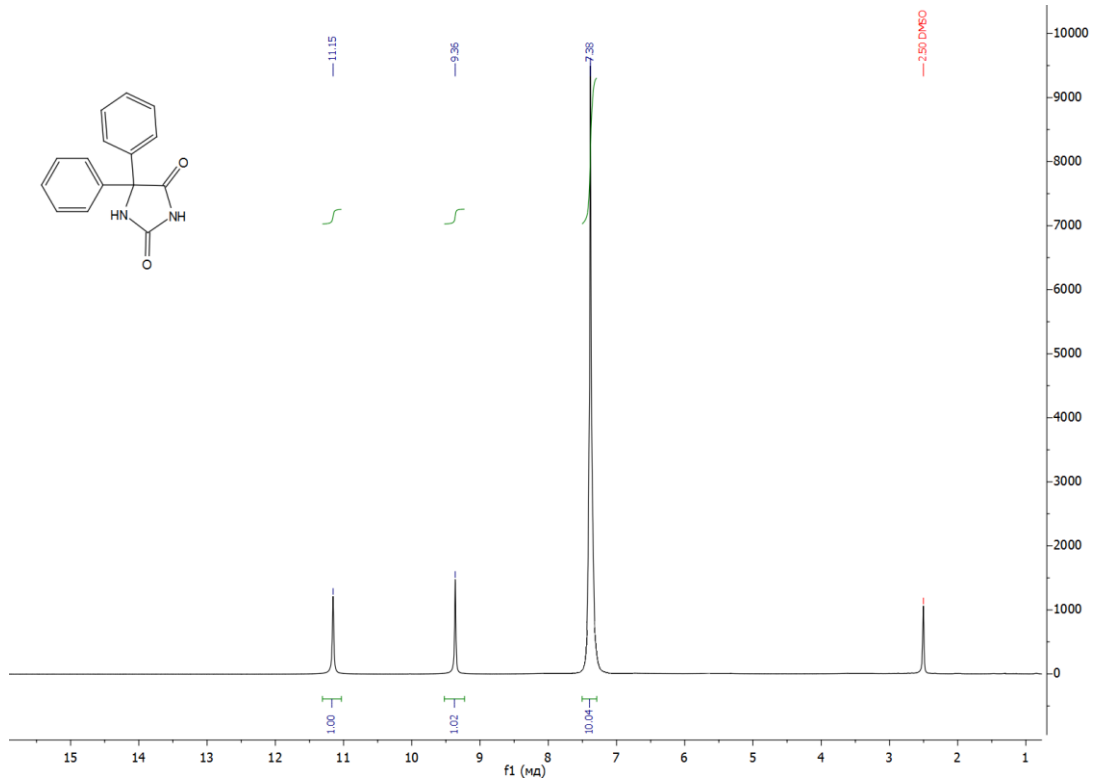


Рисунок В.1 – ^1H ЯМР-спектр соединения **1a**

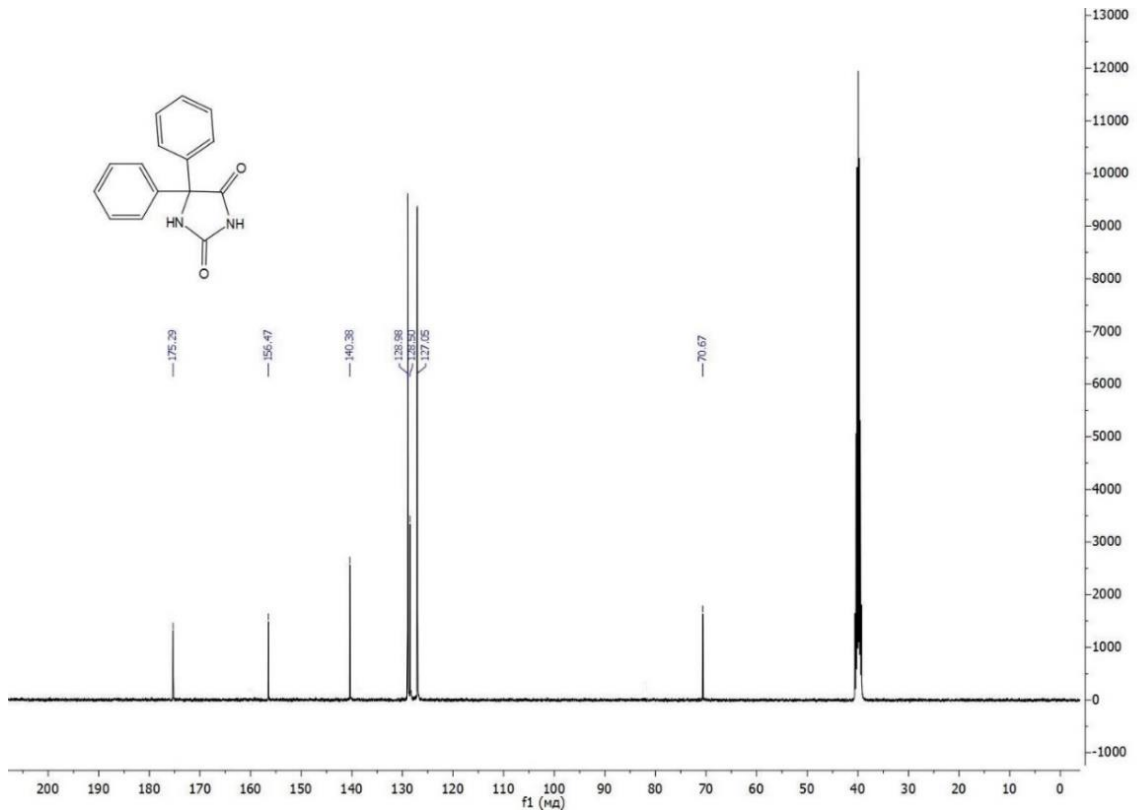
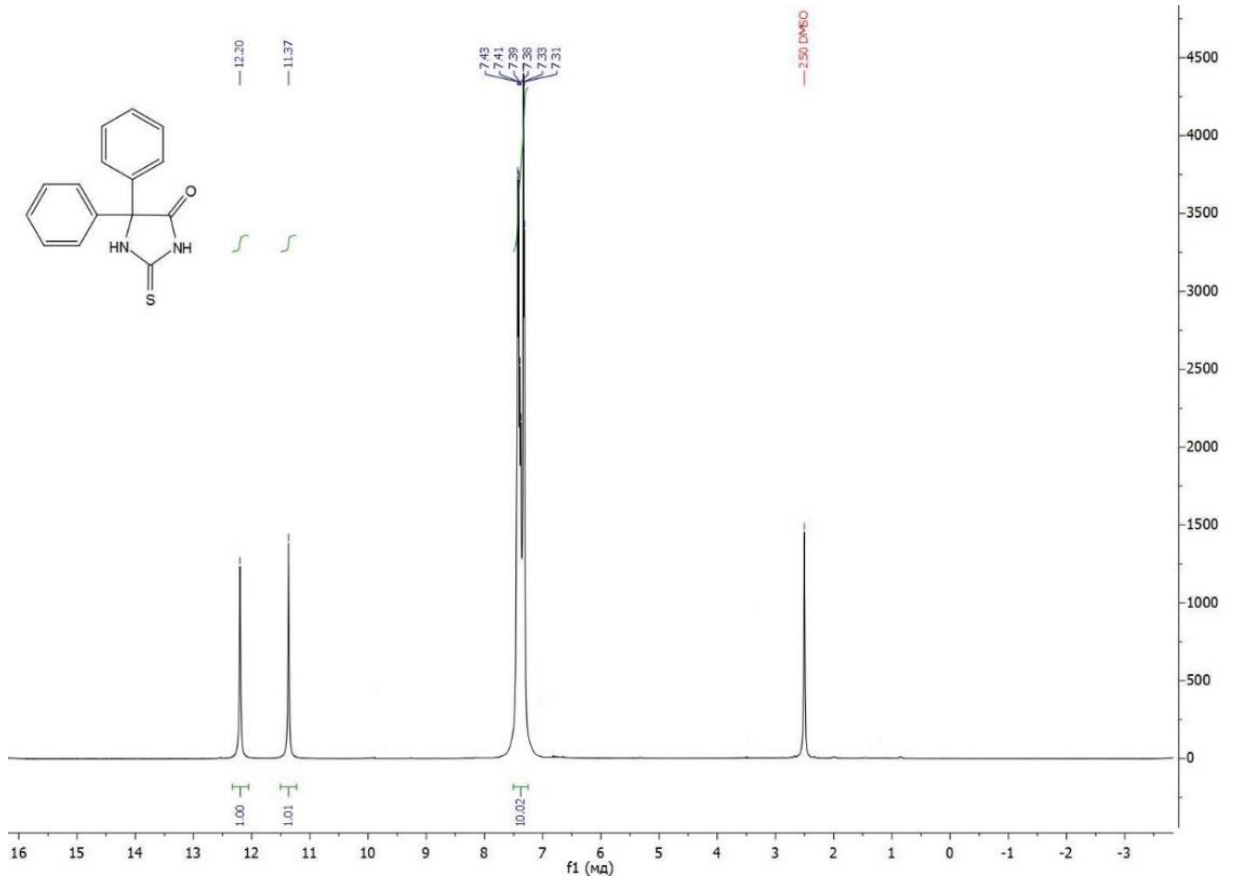
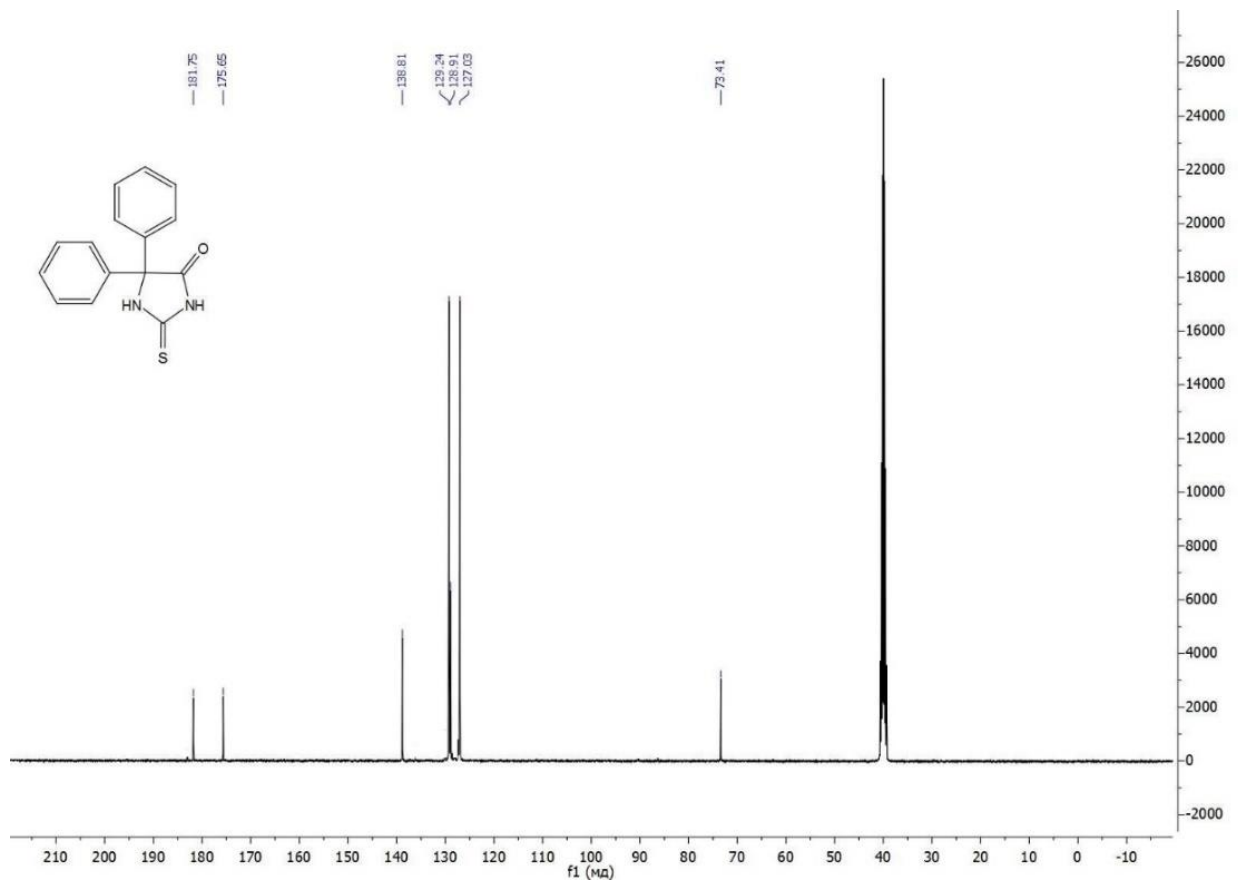
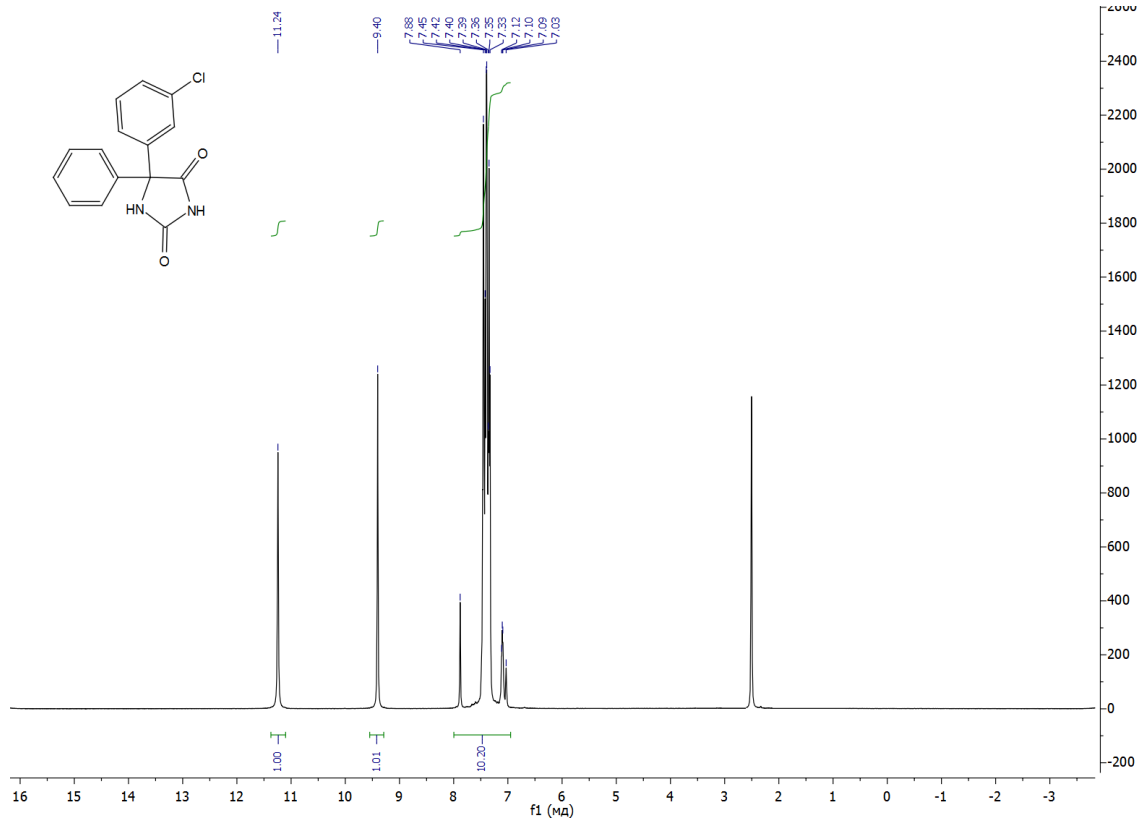
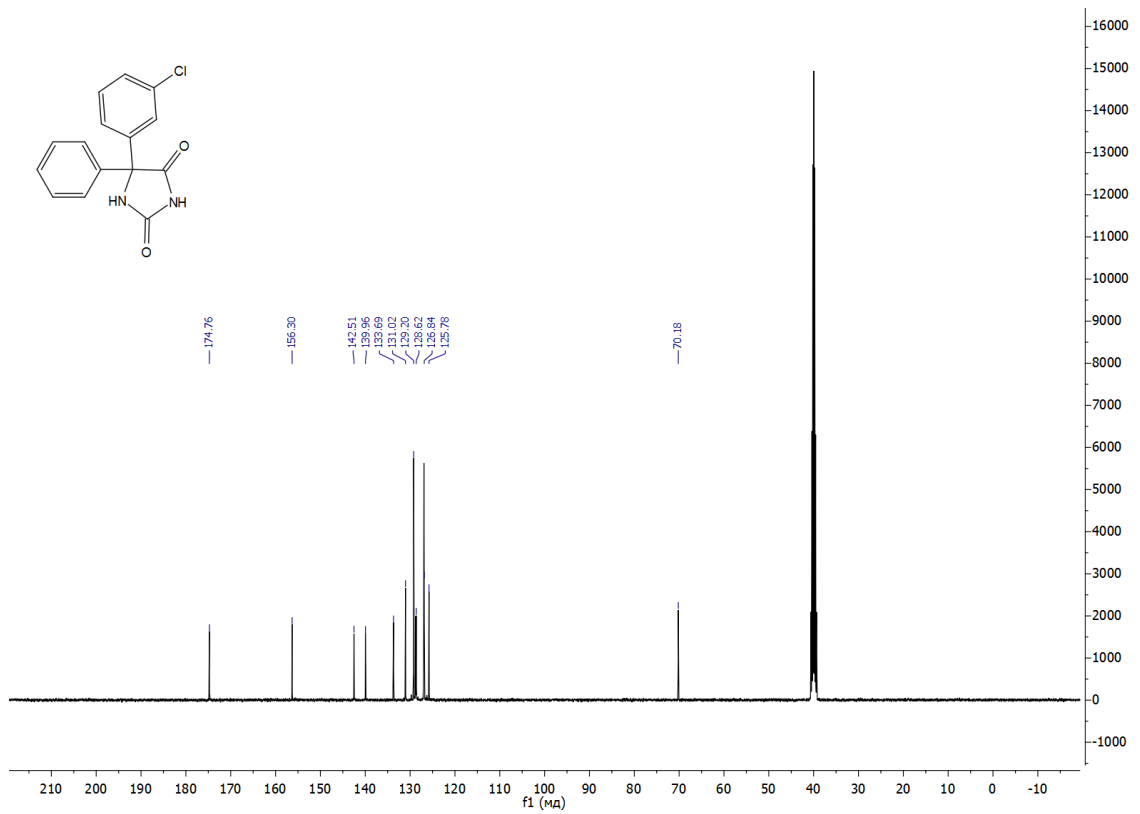
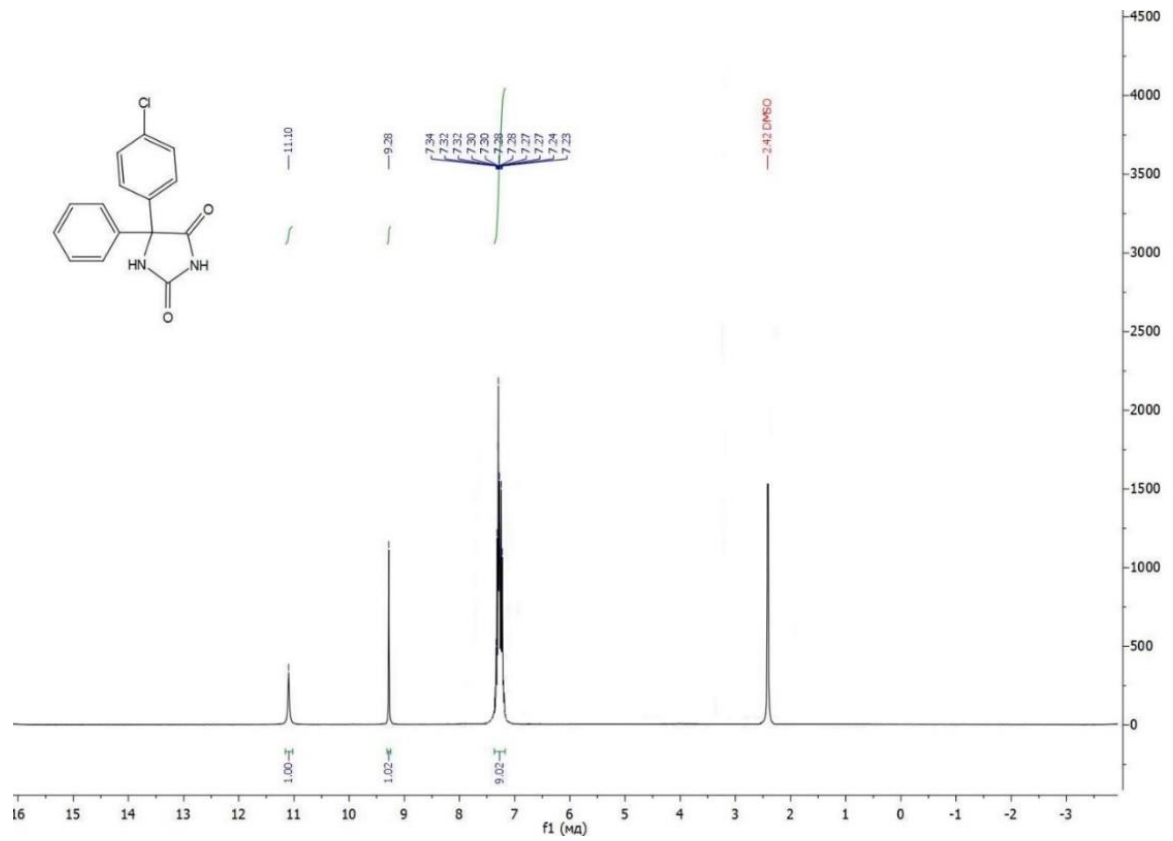
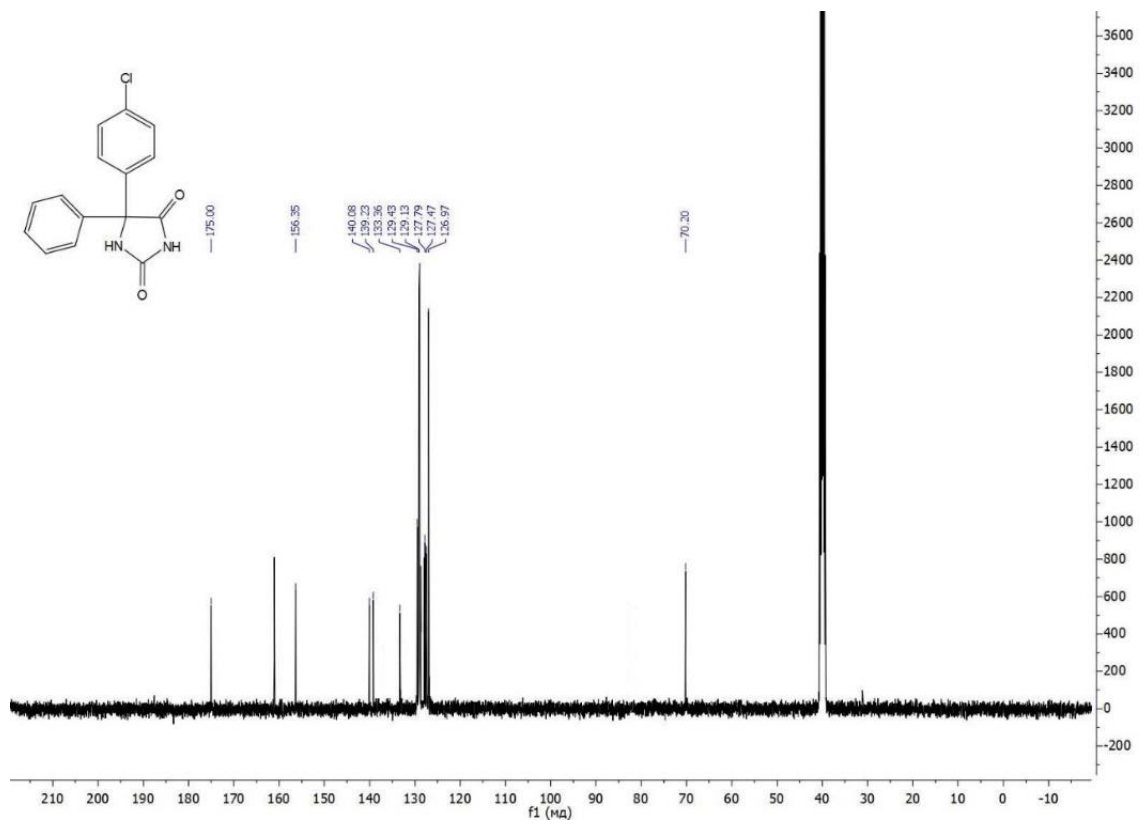
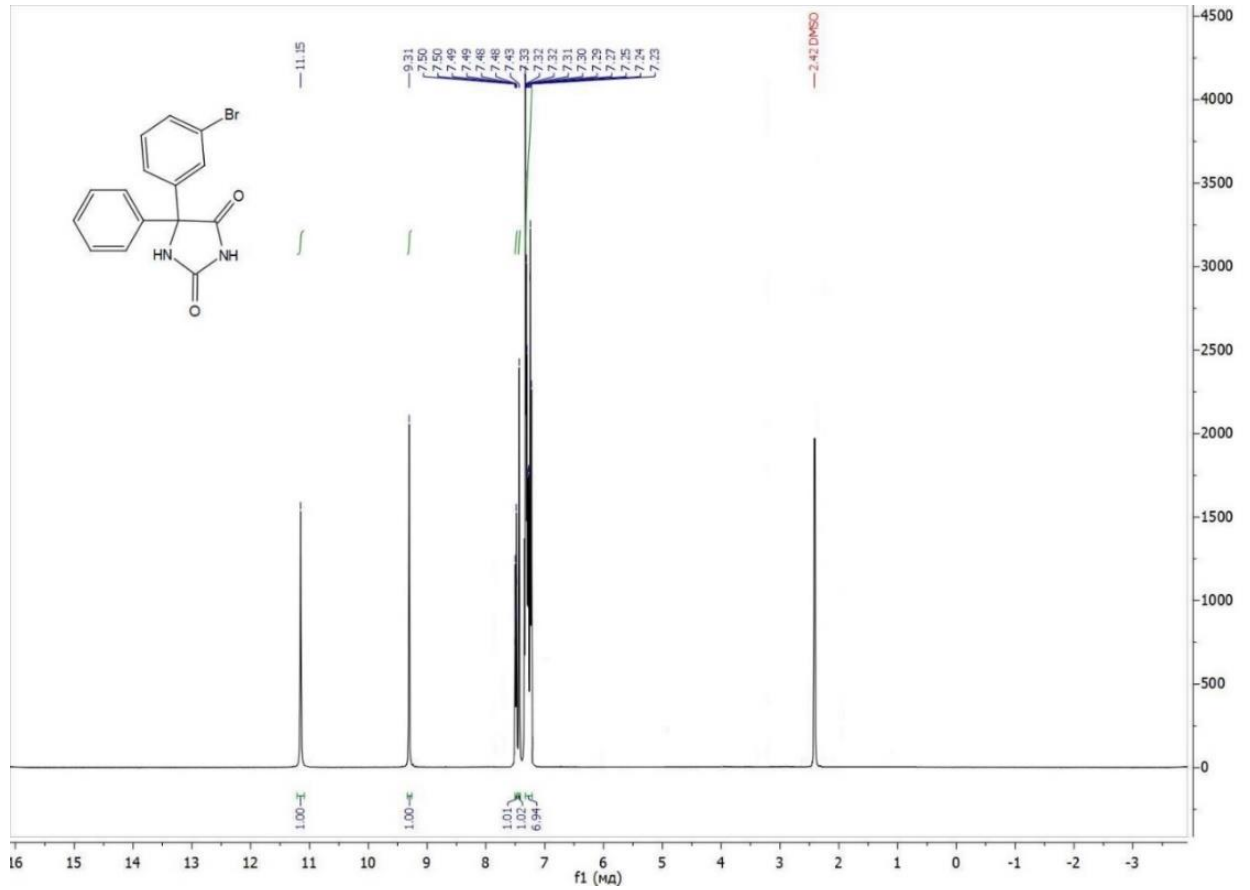
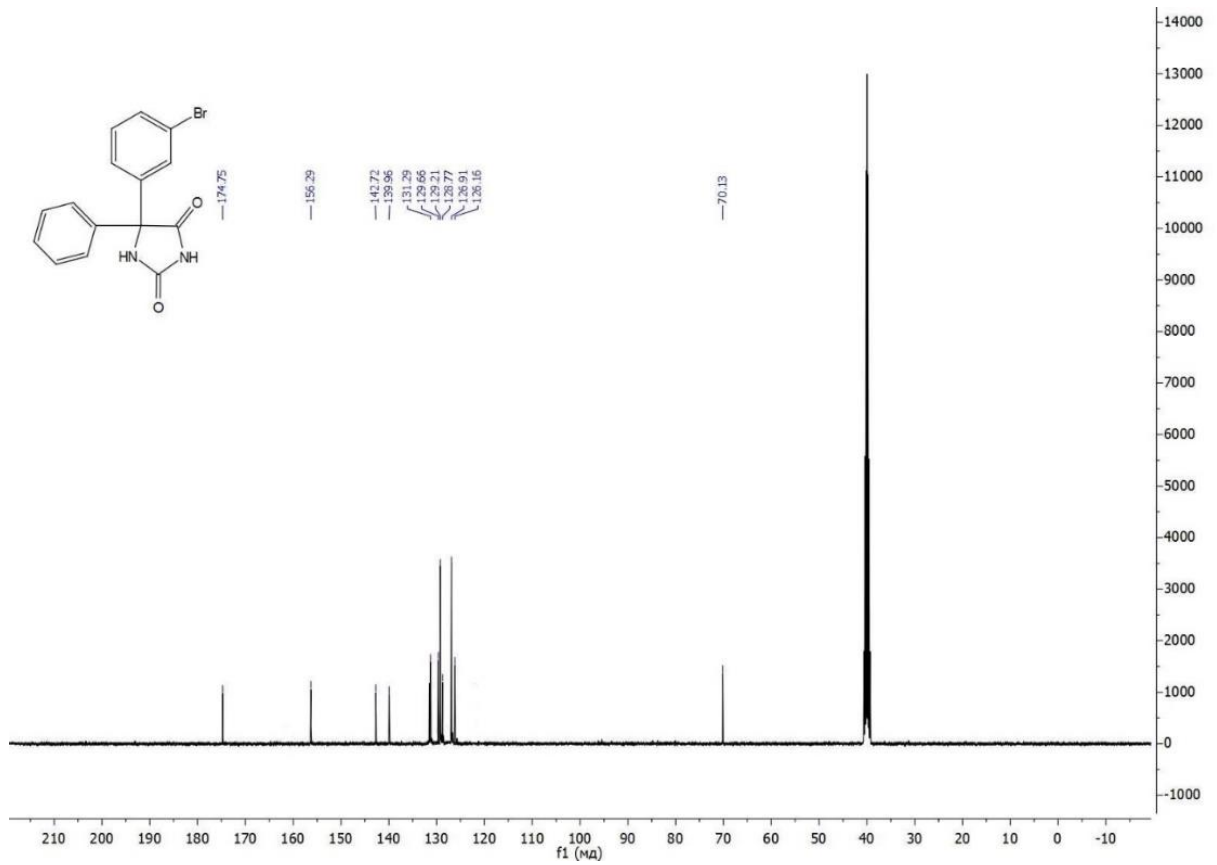


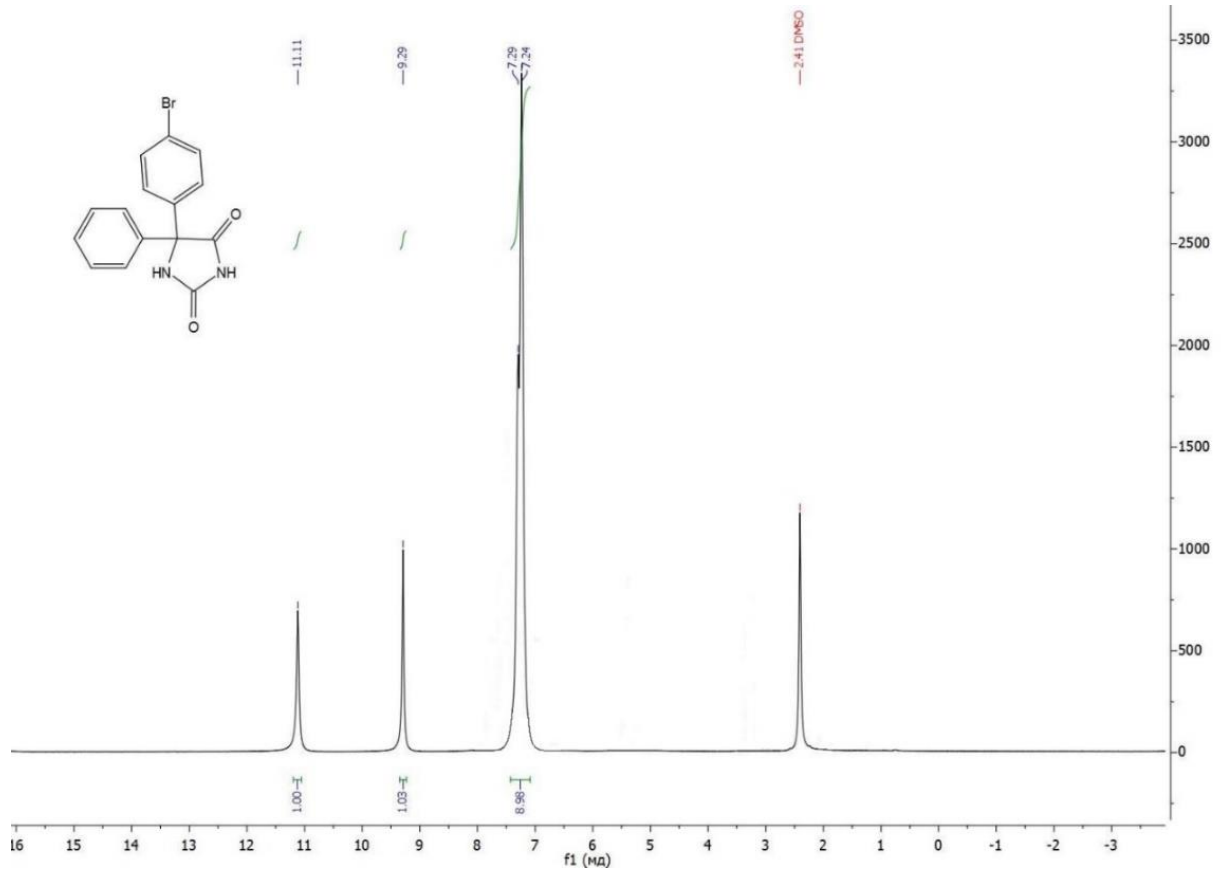
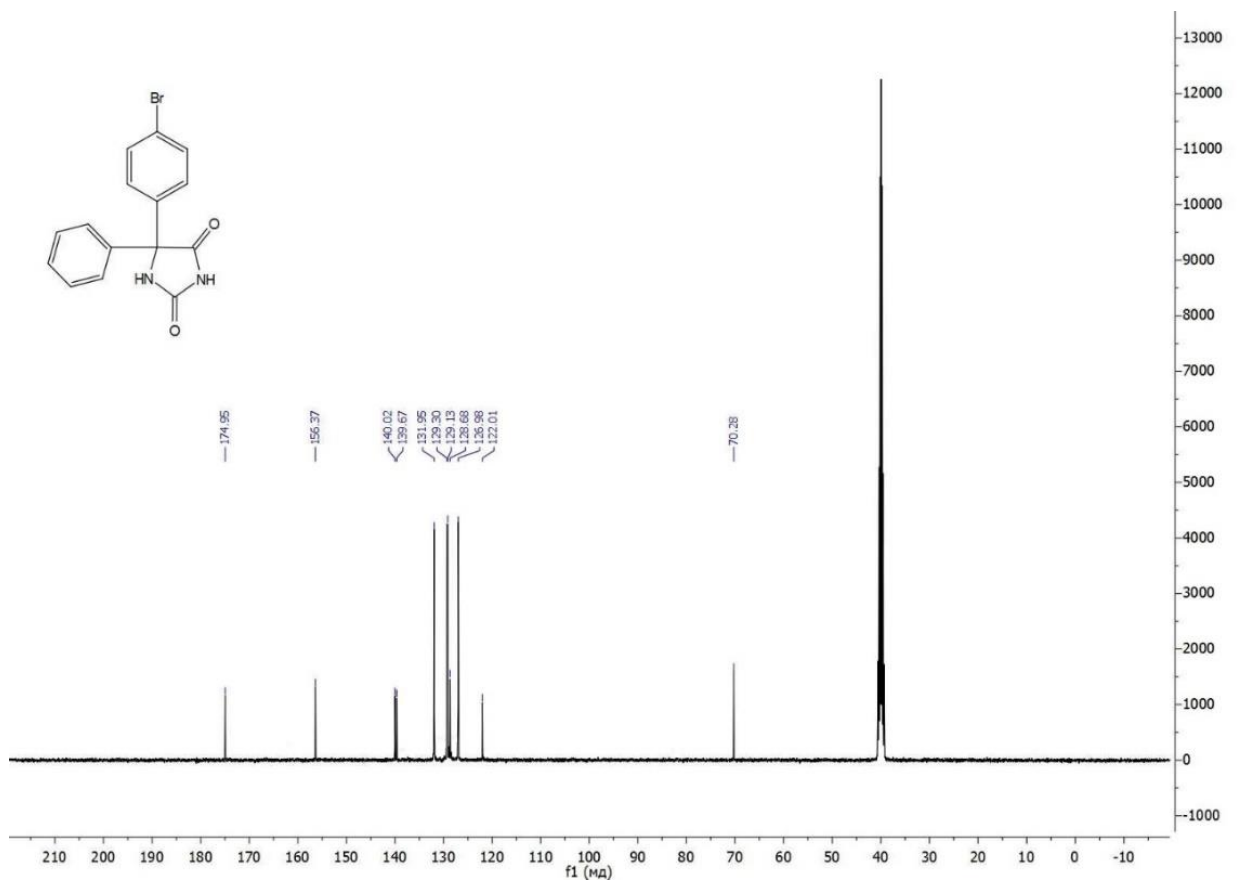
Рисунок В.2 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **1a**

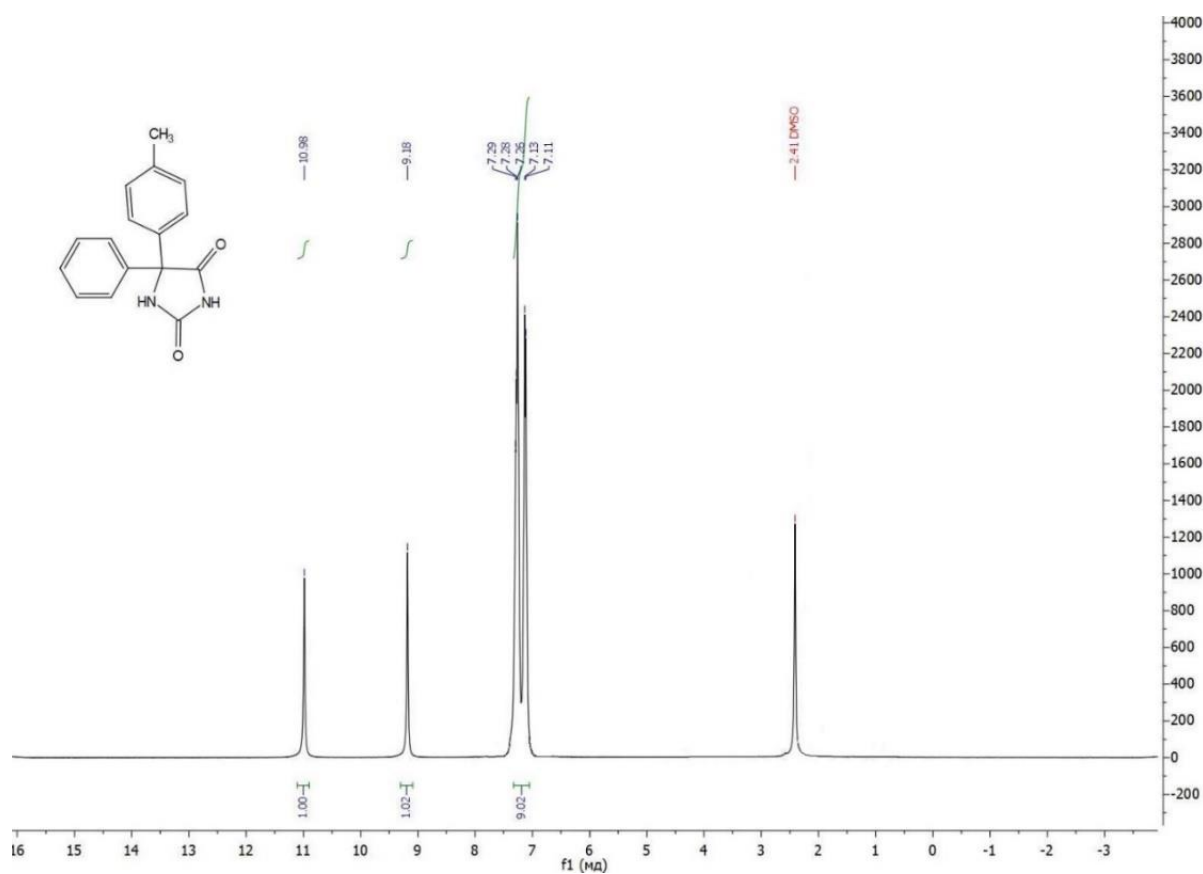
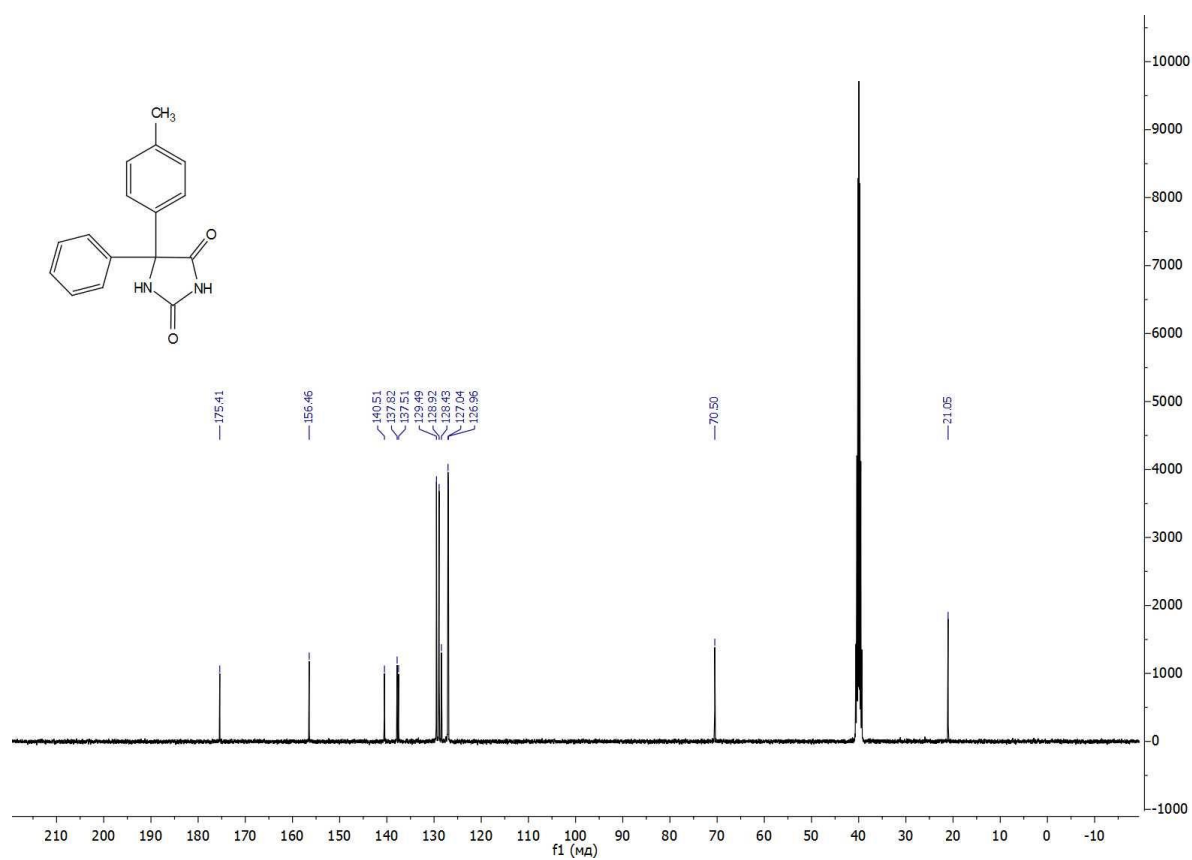
Рисунок В.3 – ^1H ЯМР-спектр соединения 19аРисунок В.4 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 19а

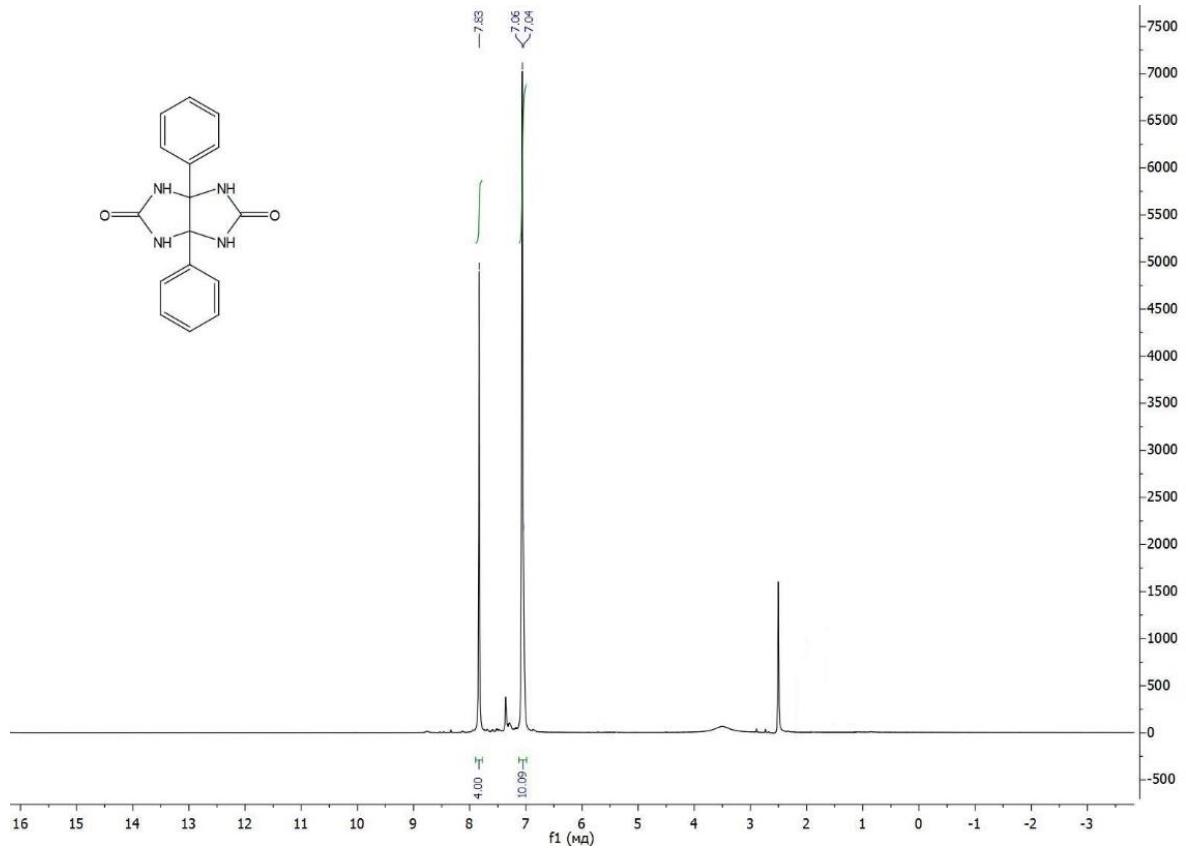
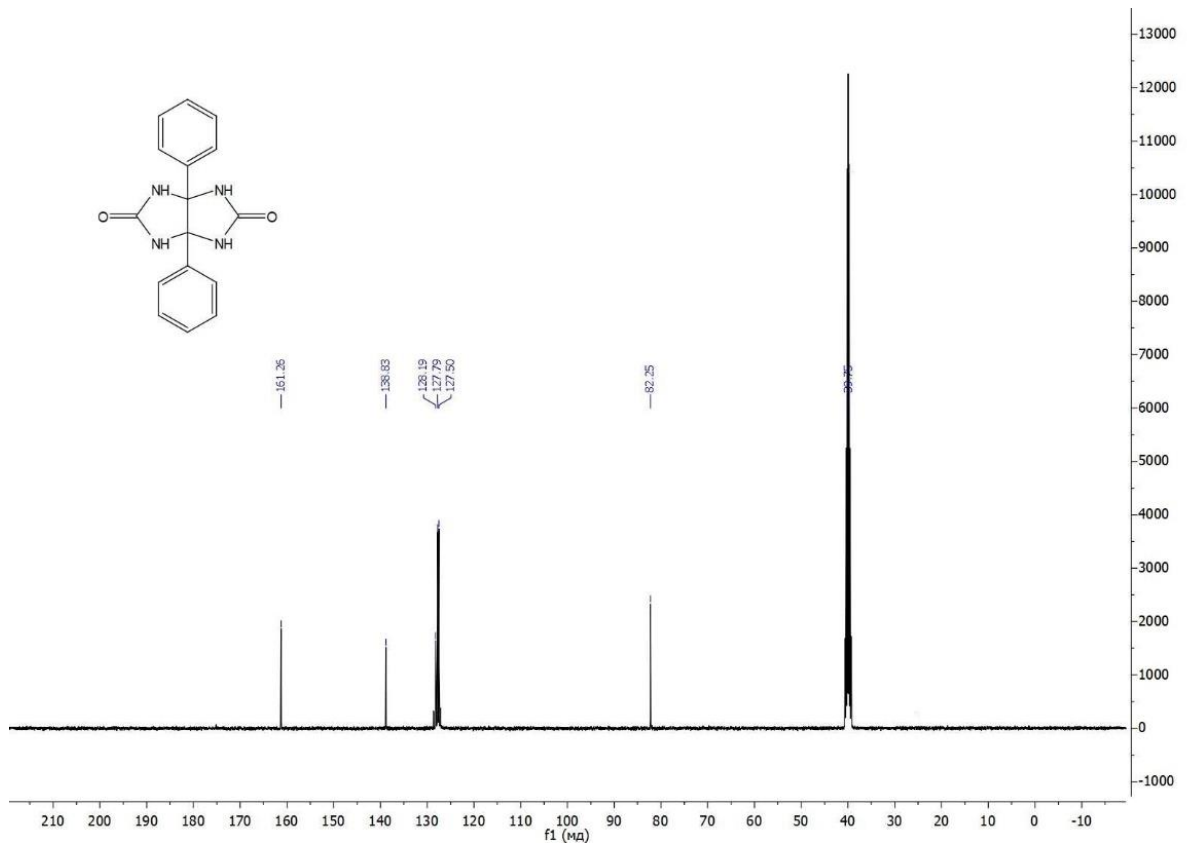
ЯМР спектры соединения **1b**Рисунок В.5 – ¹H ЯМР-спектр соединения **1b**Рисунок В.6 – ¹³C ЯМР-спектр соединения **1b**

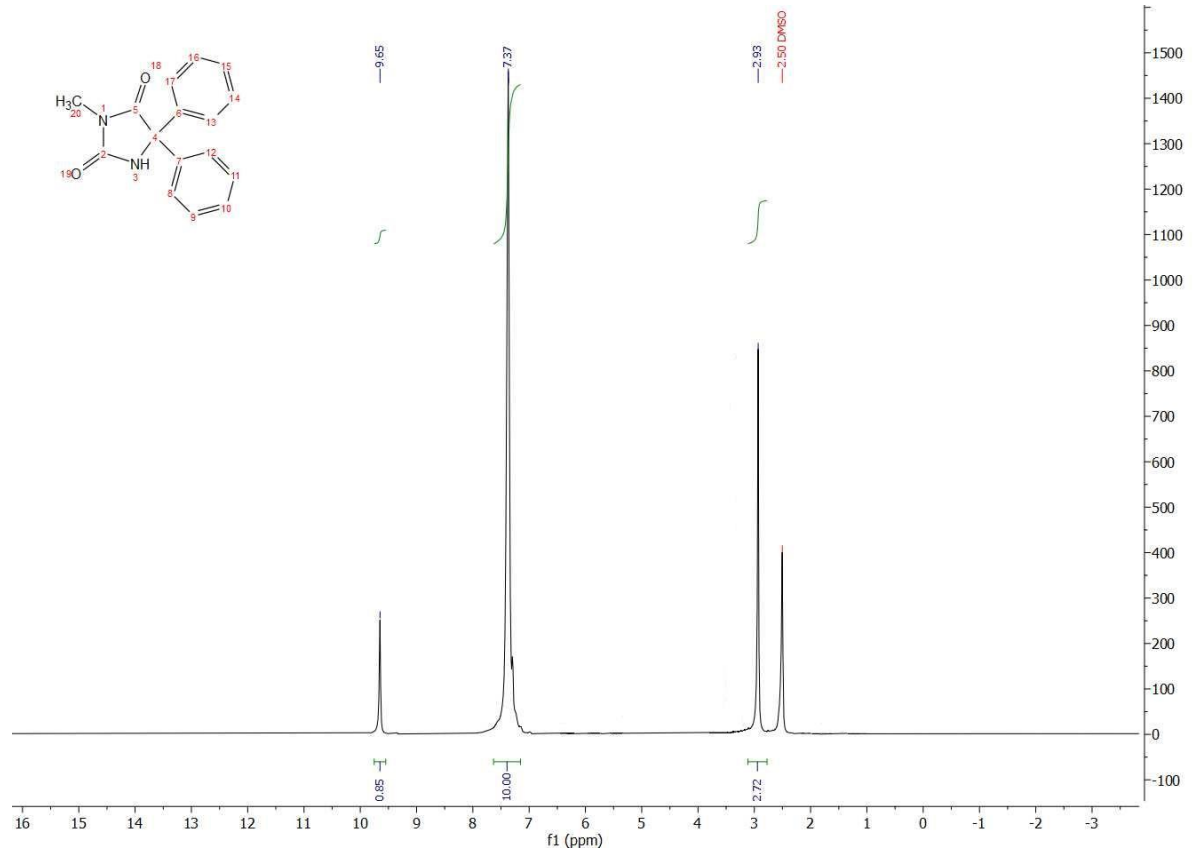
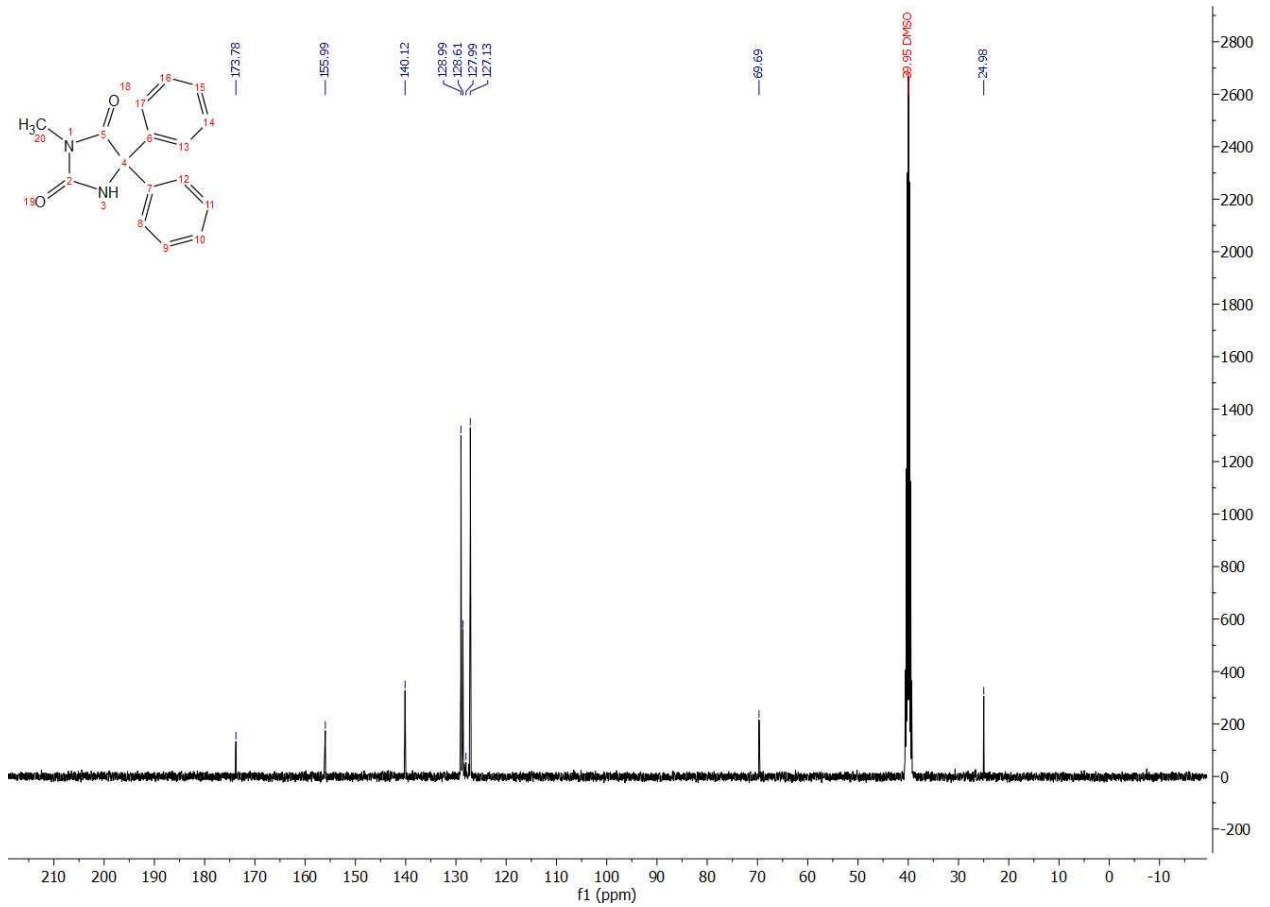
Рисунок В.7 – ^1H ЯМР-спектр соединения 1сРисунок В.8 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 1с

Рисунок В.9 – ^1H ЯМР-спектр соединения **1d**Рисунок В.10 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **1d**

Рисунок В.11 – ^1H ЯМР-спектр соединения **1e**Рисунок В.12 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **1e**

Рисунок В.13 – ^1H ЯМР-спектр соединения **1f**Рисунок В.14 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **1f**

Рисунок В.15 – ^1H ЯМР-спектр соединения 4aРисунок В.16 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 4a

Рисунок В.17 – ¹H ЯМР-спектр соединения 20Рисунок В.18 – ¹³C ЯМР-спектр соединения 20

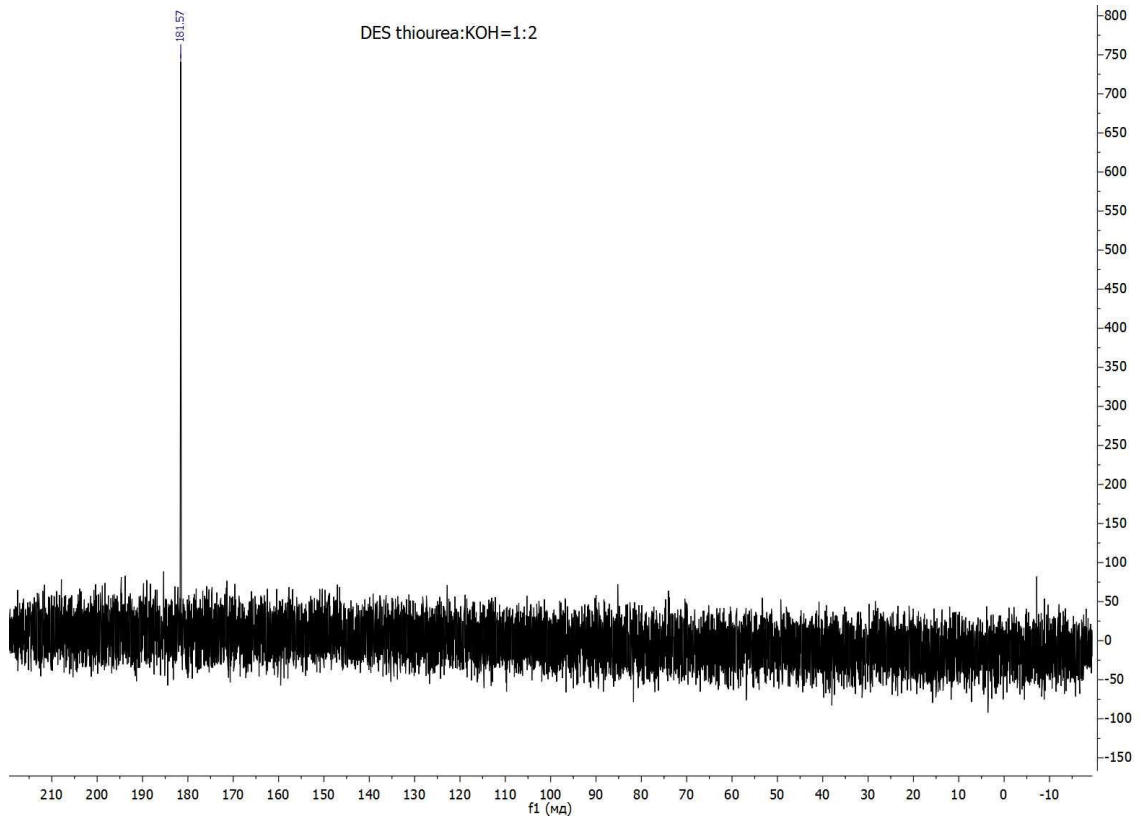


Рисунок В.19 – ^{13}C ЯМР-спектр DES мочевины:KOH=3:1 (растворитель D_2O)

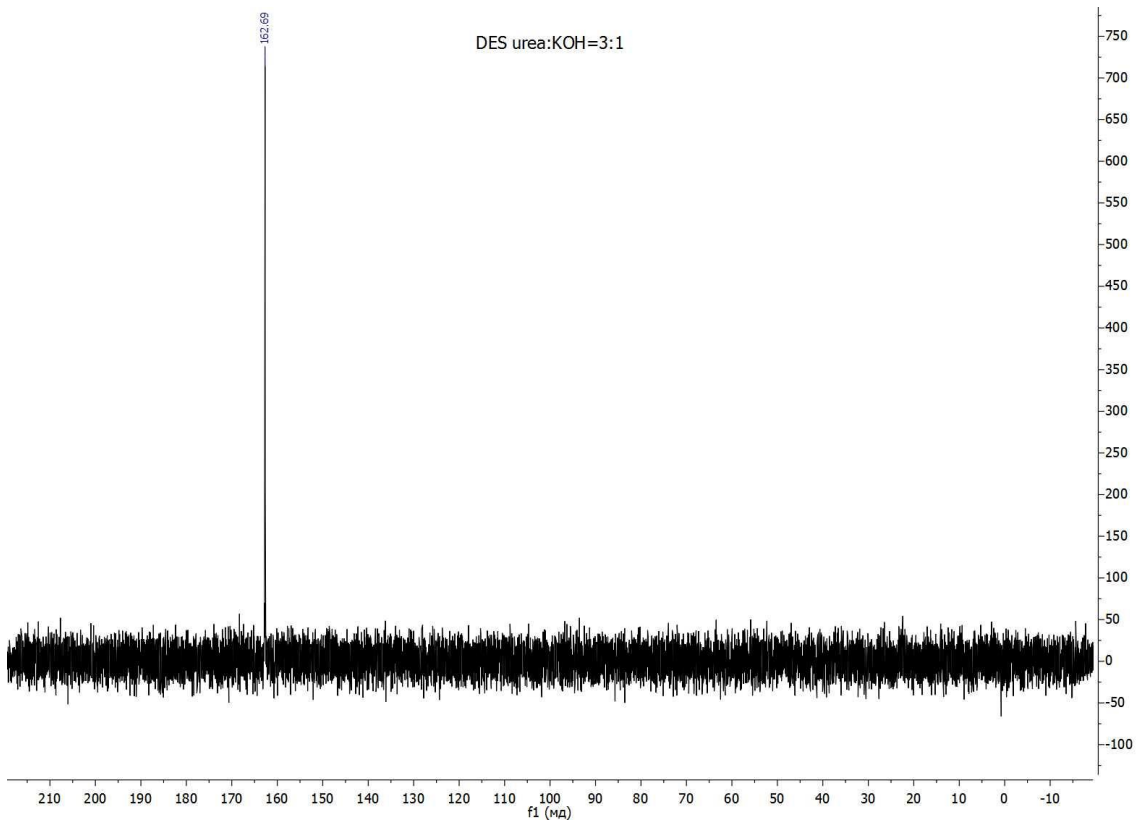
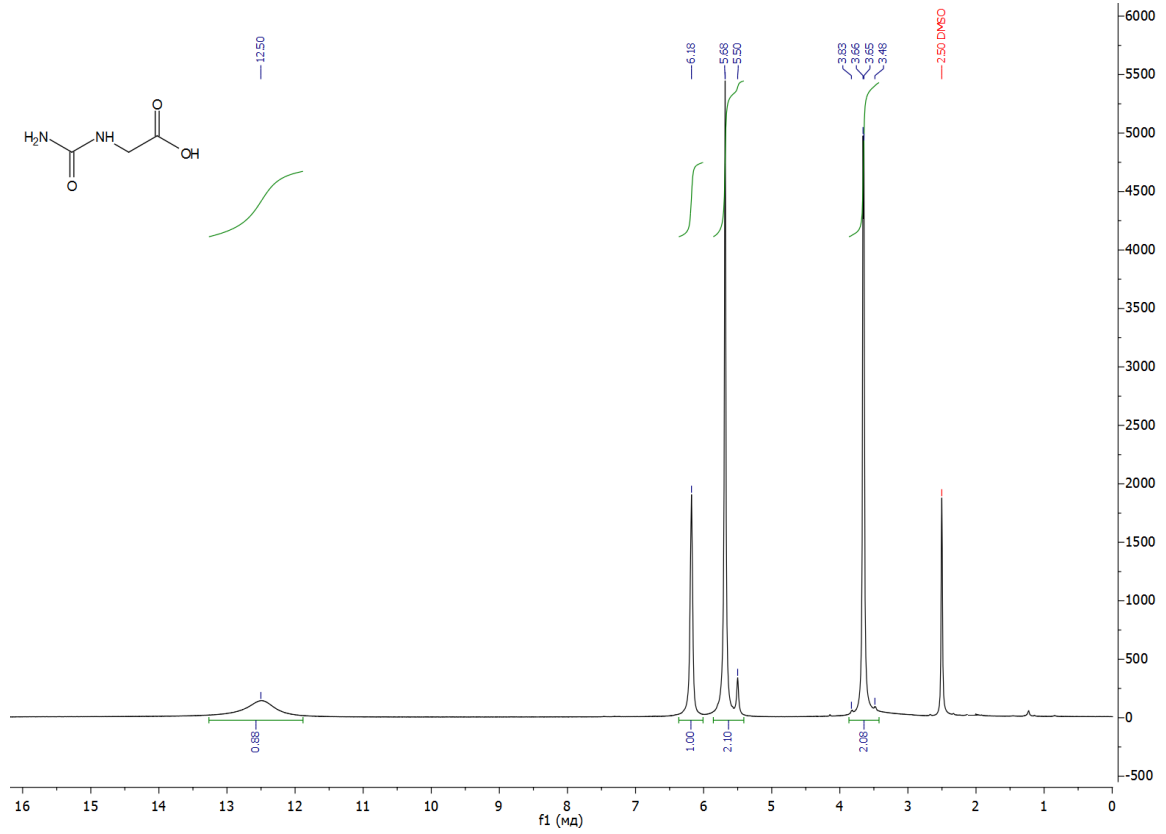
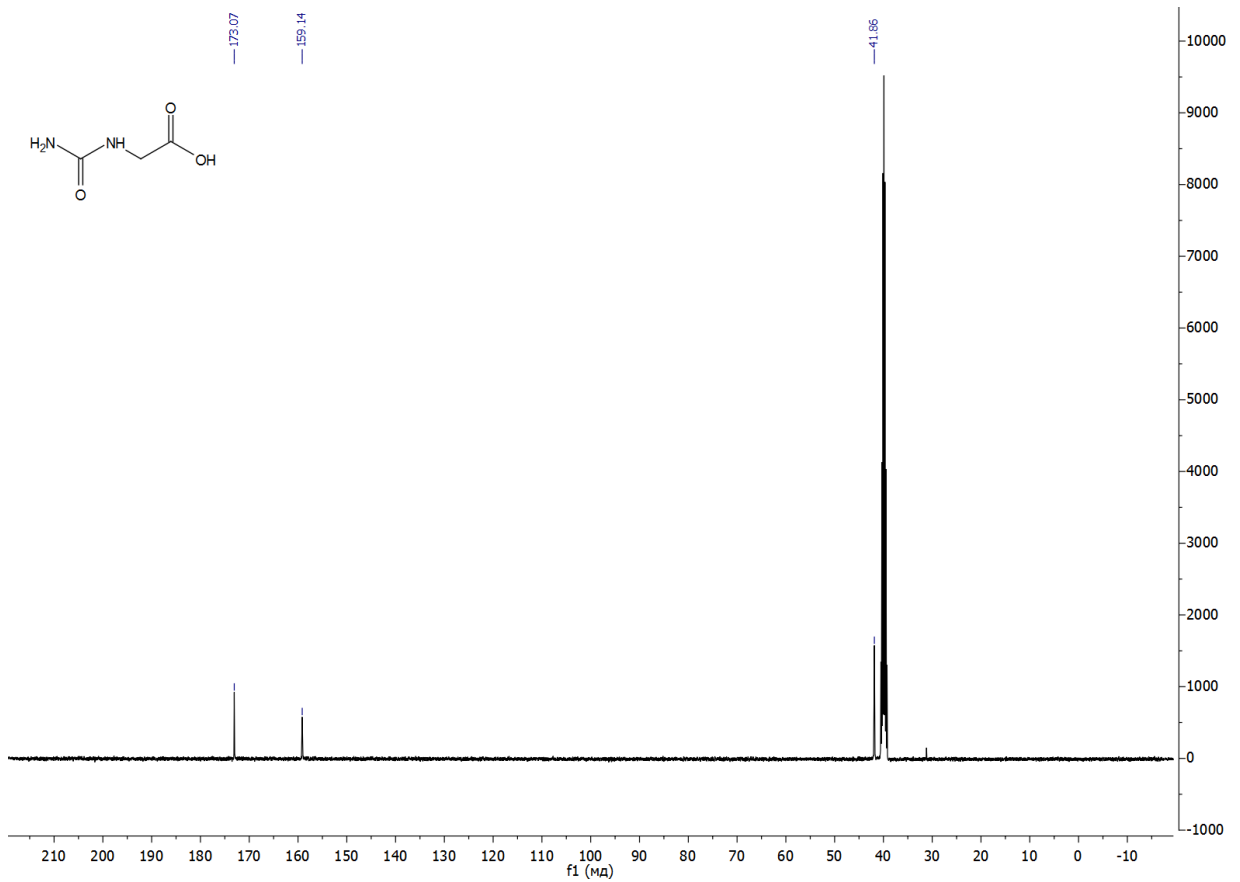
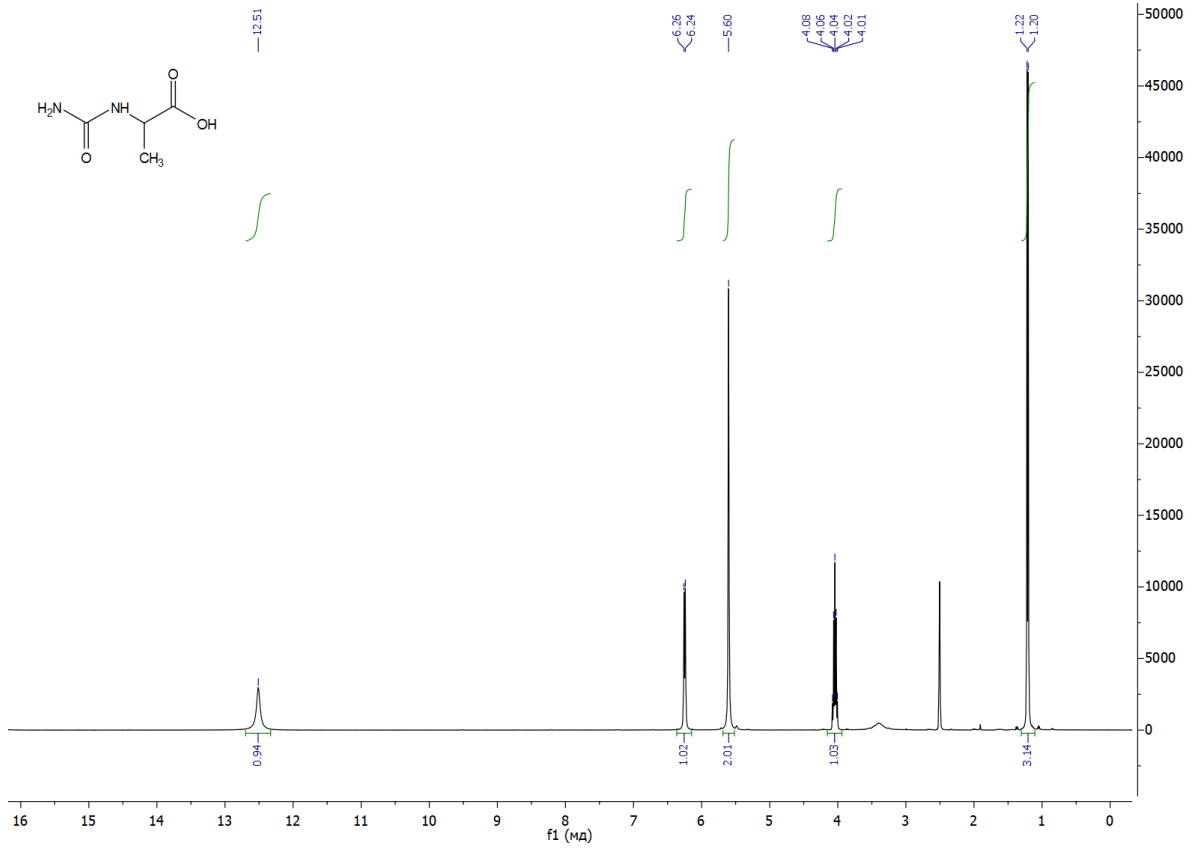
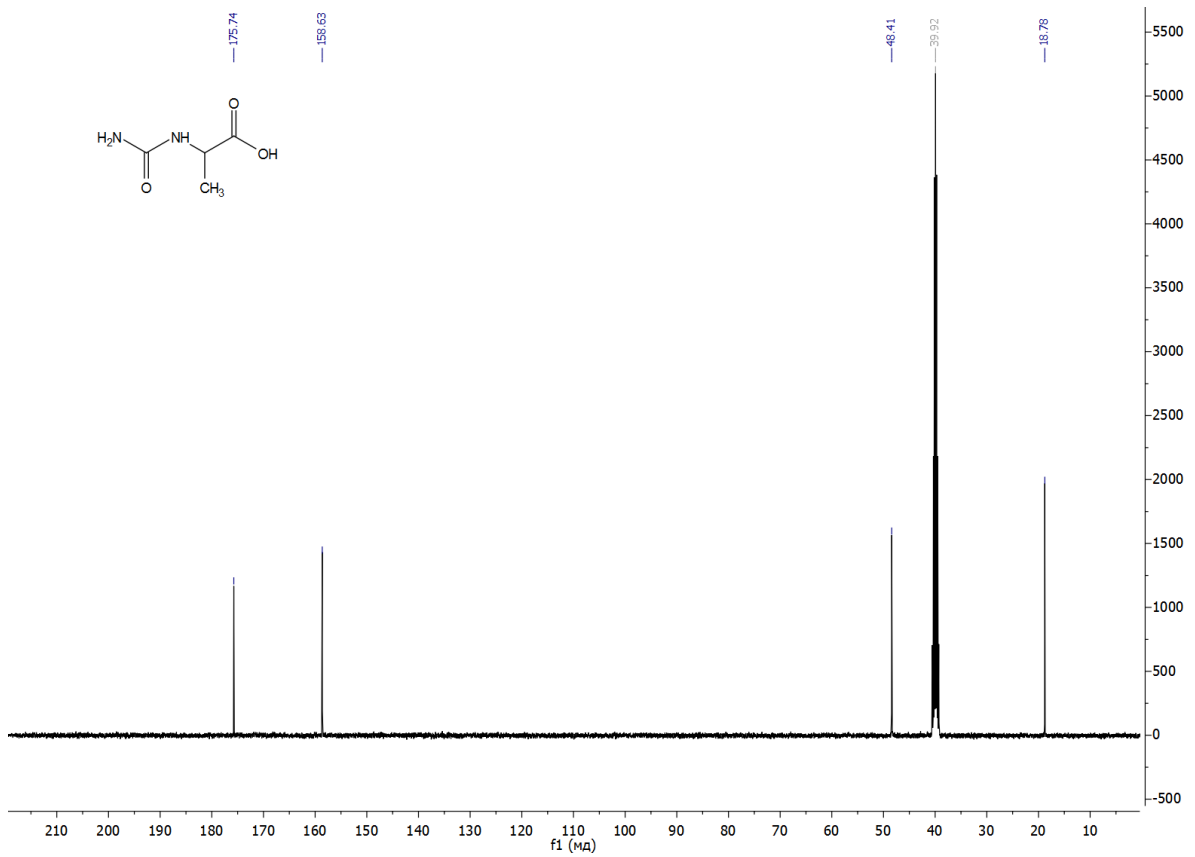
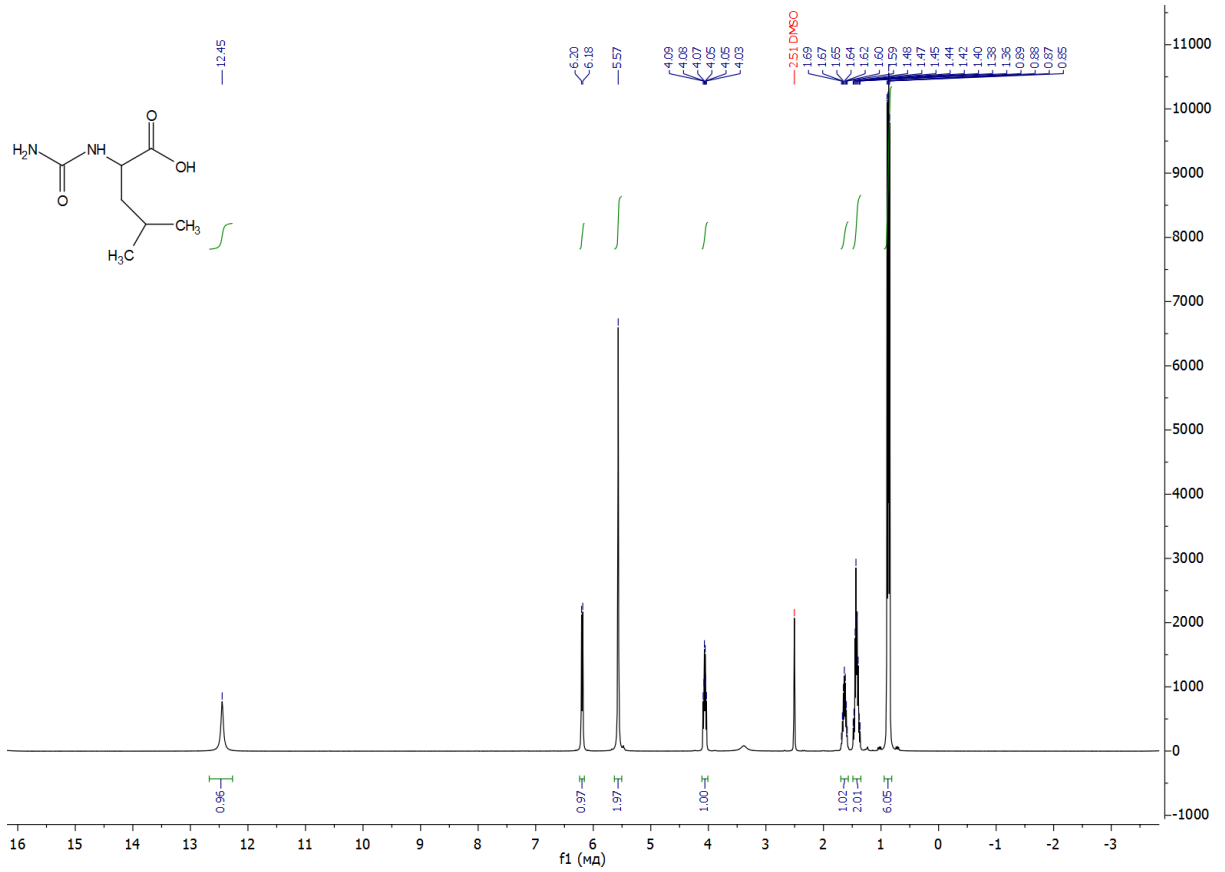
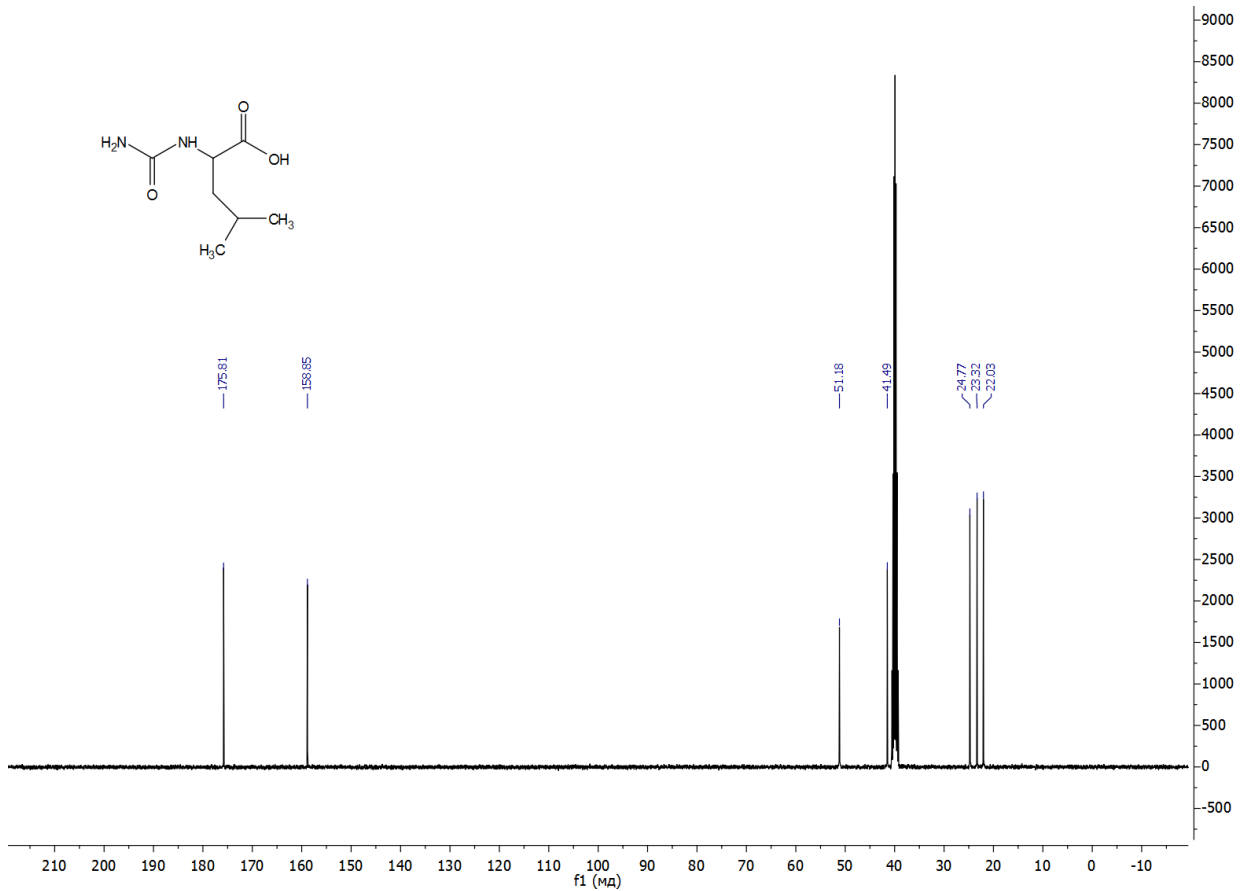
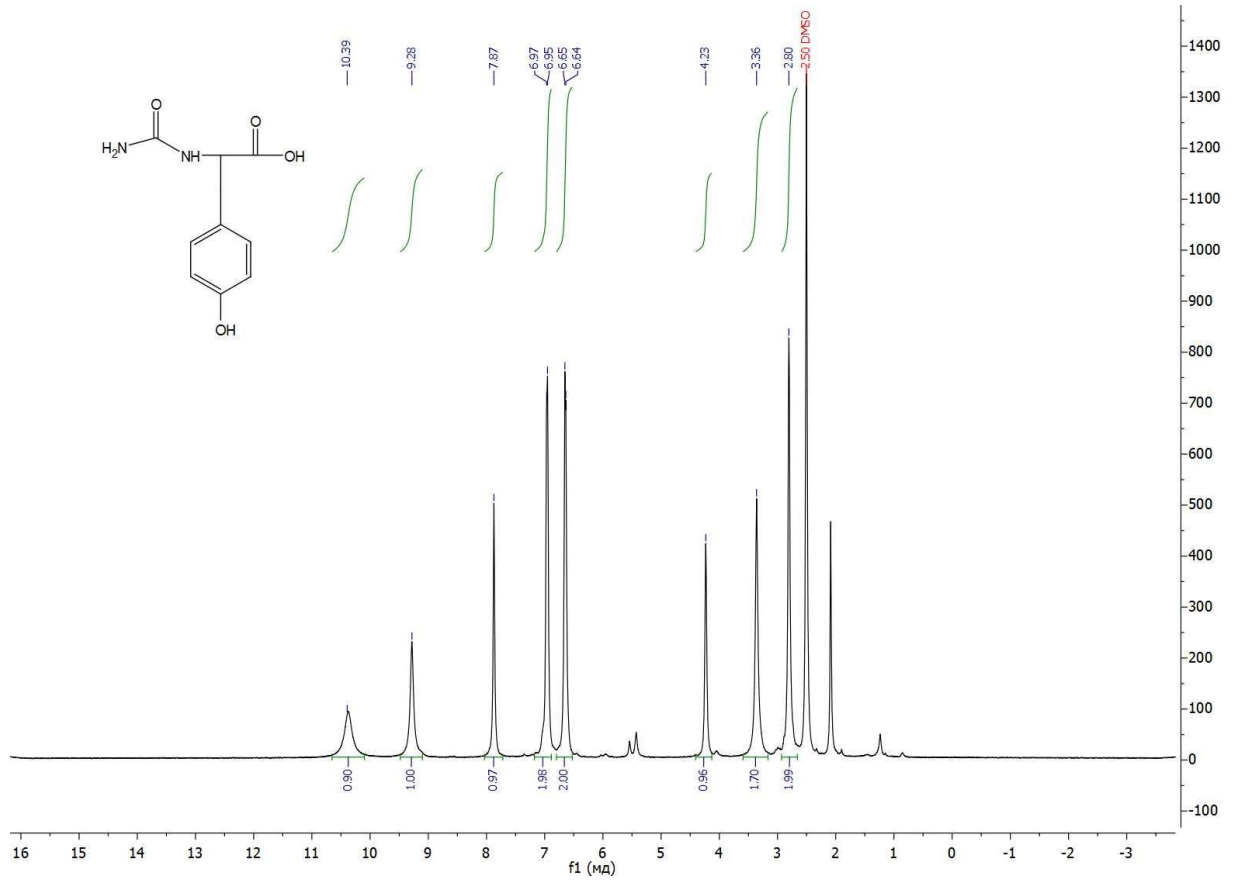
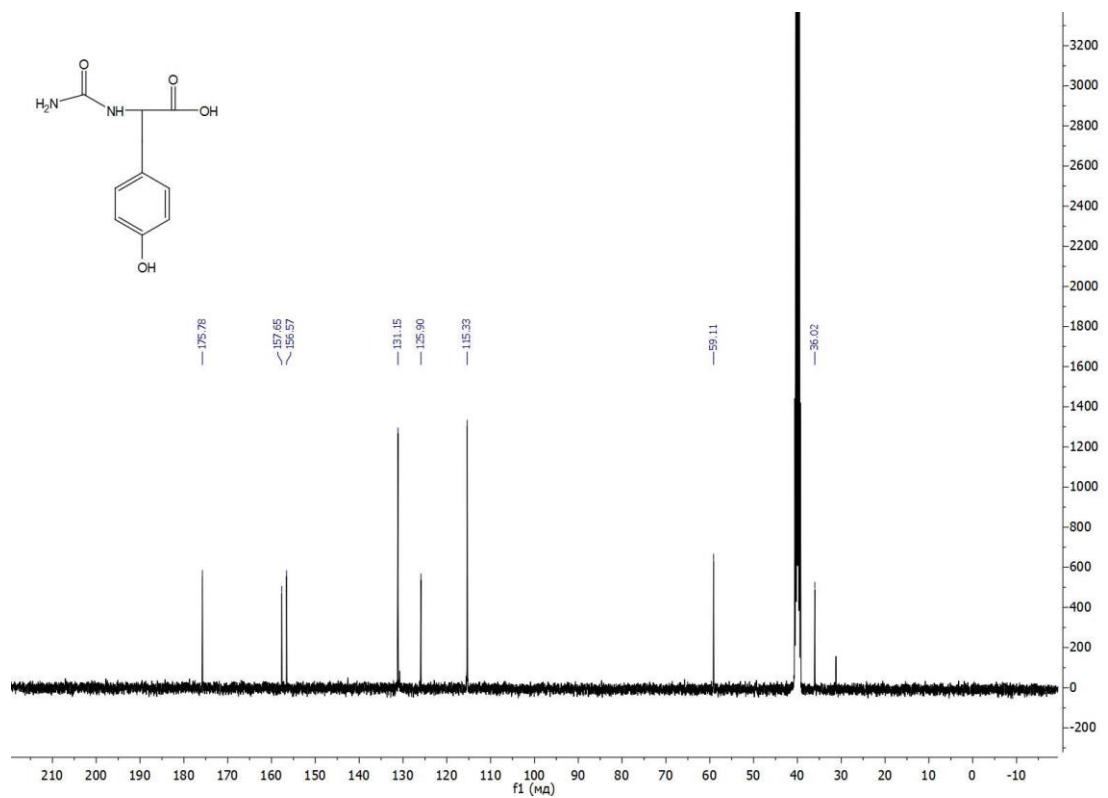


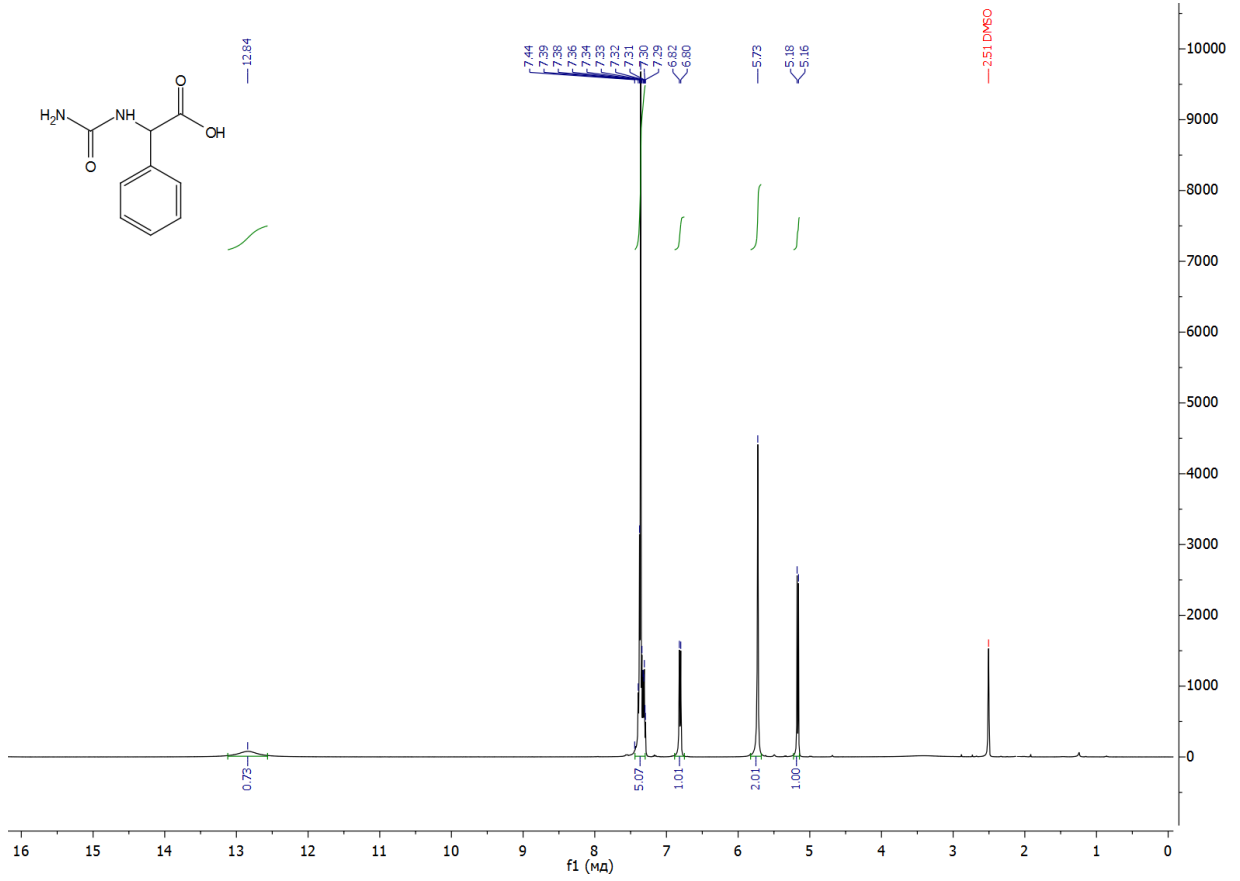
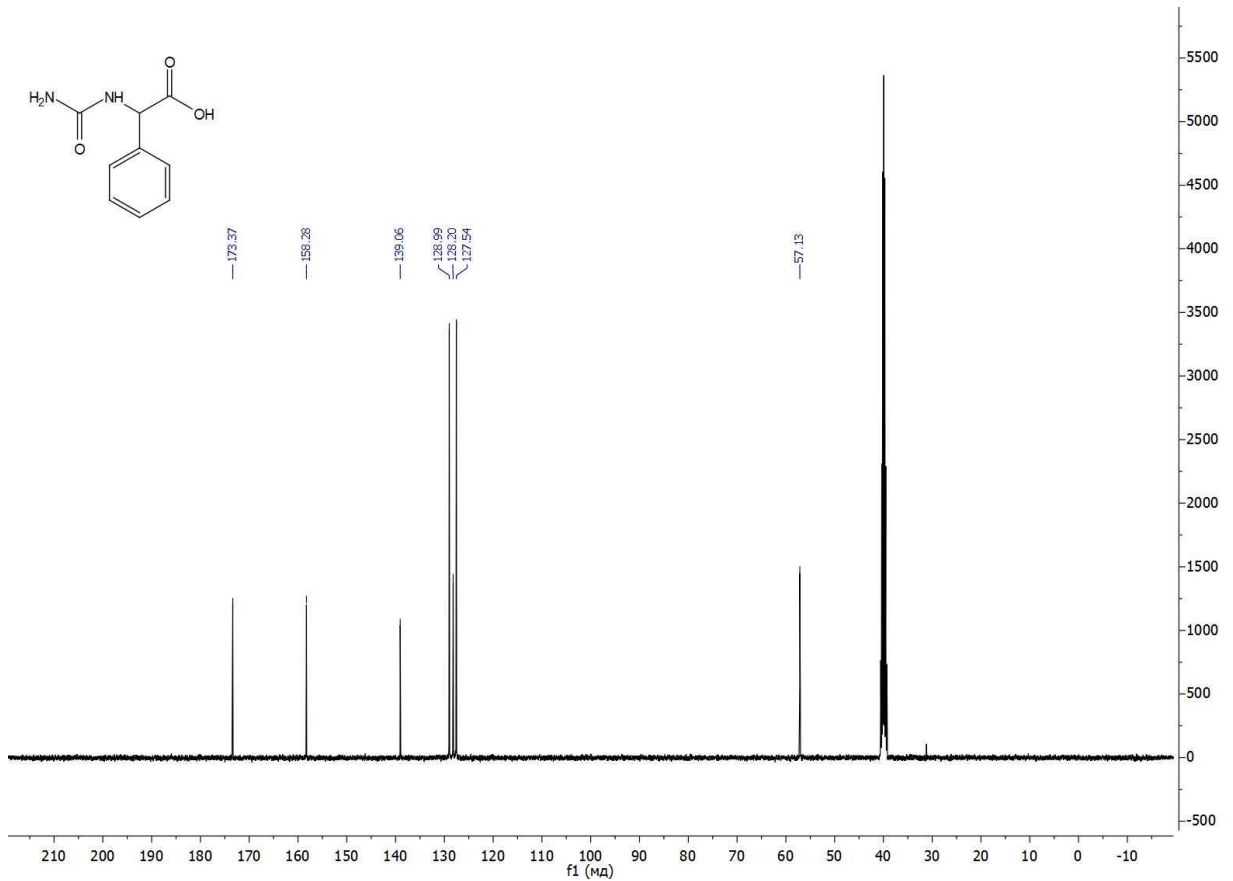
Рисунок В.20 – ^{13}C ЯМР-спектр DES тиомочевина:KOH=1:2(растворитель D_2O)

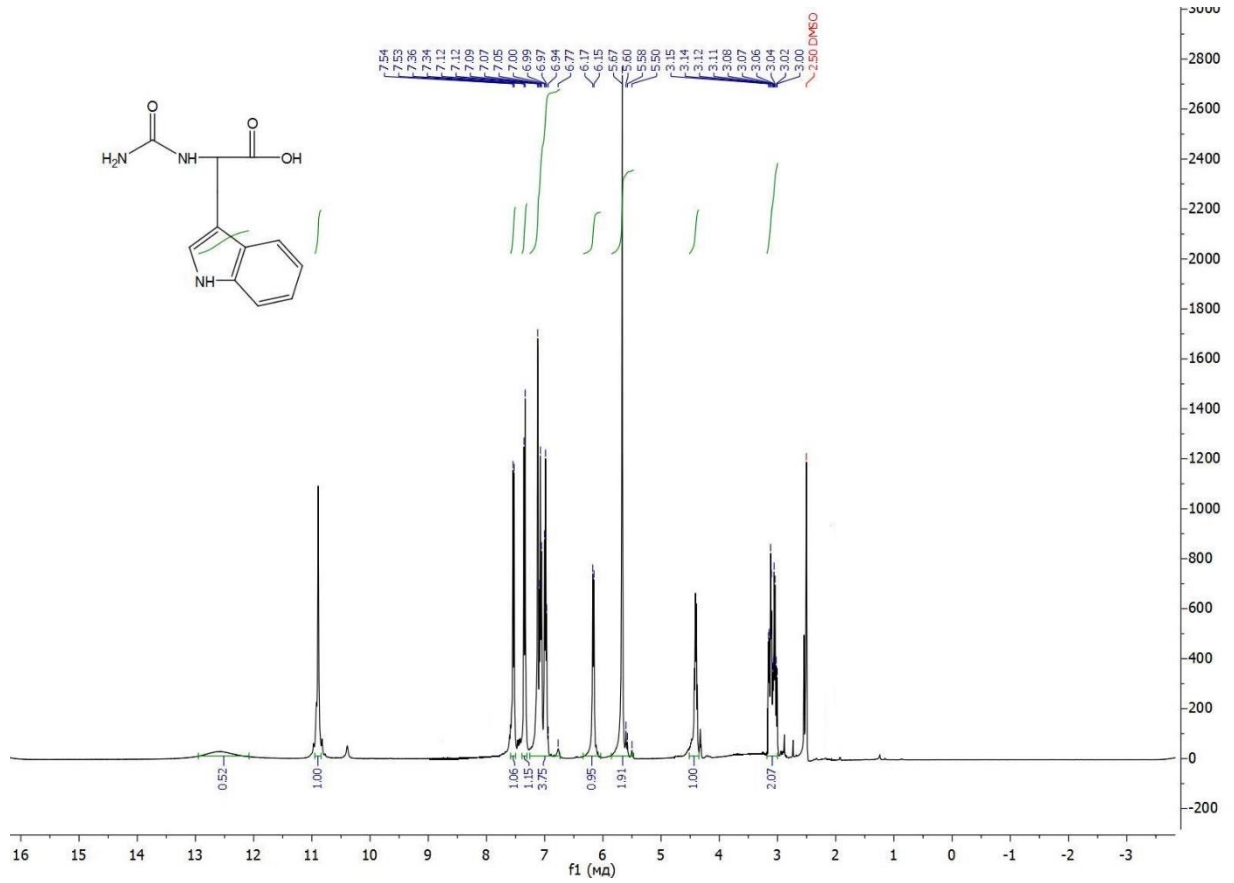
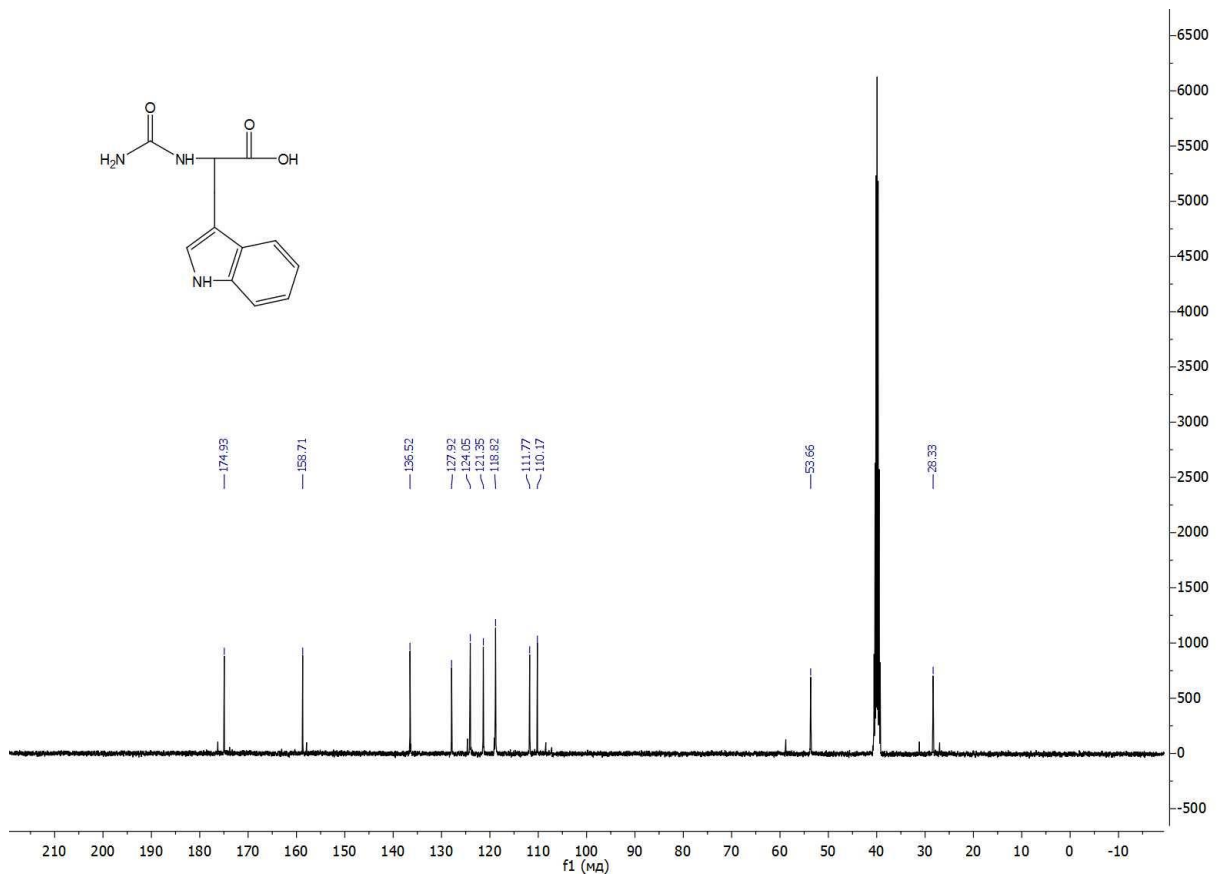
Рисунок В.21 – ^1H ЯМР-спектр соединения 22аРисунок В.22 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 22а

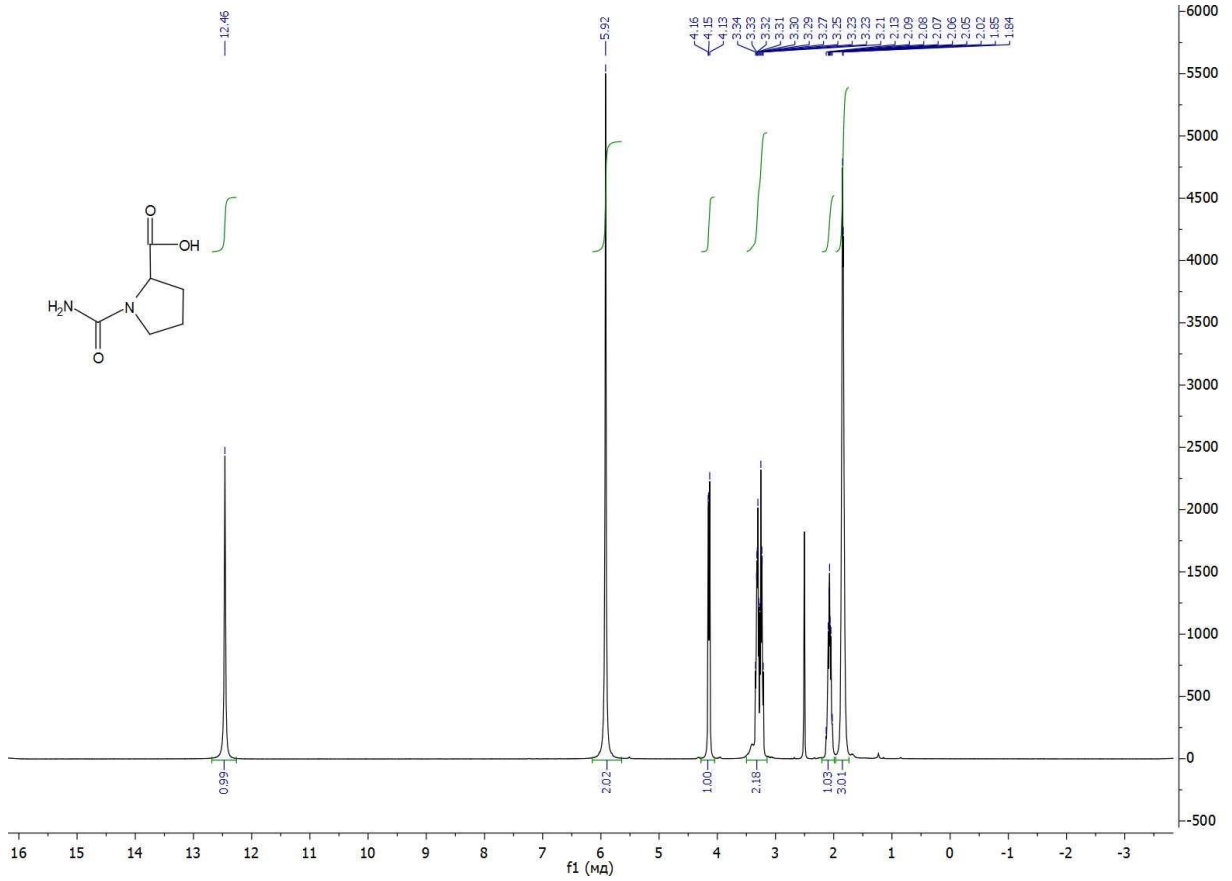
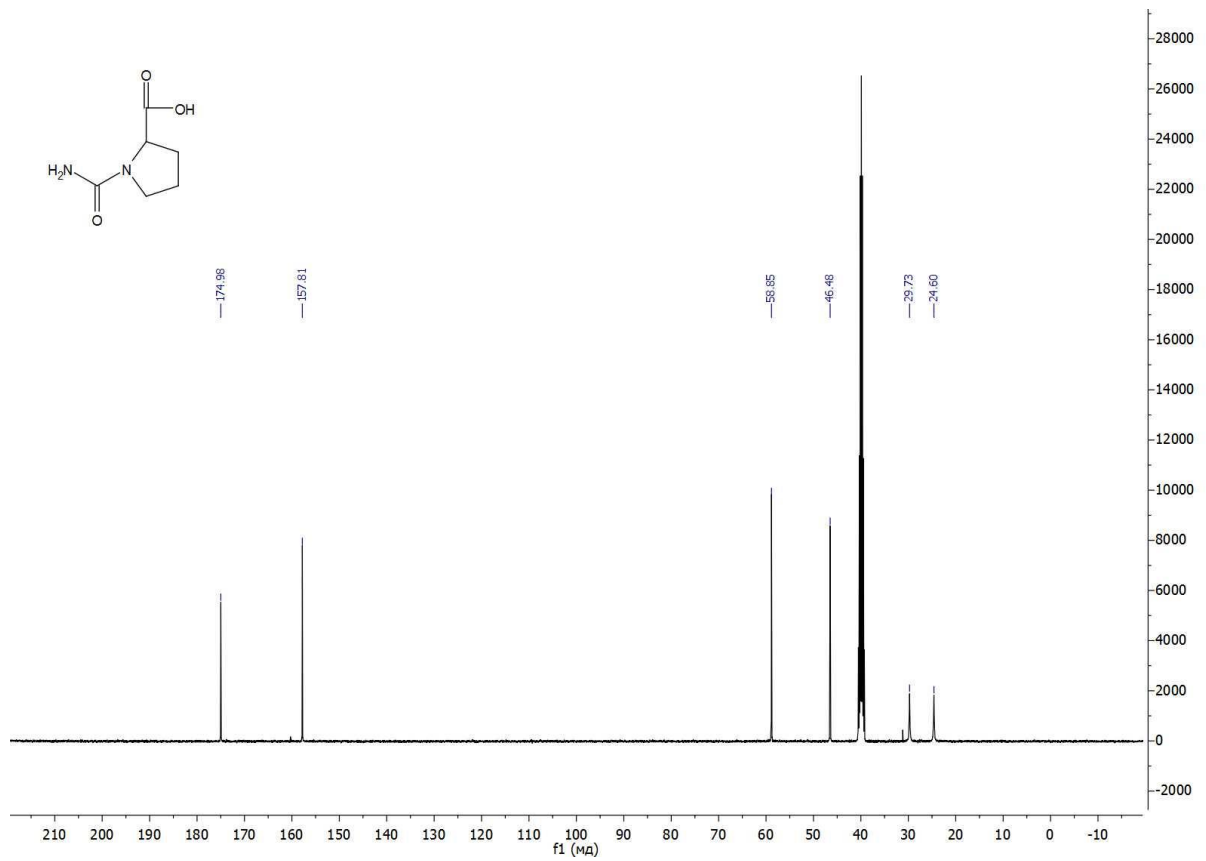
Рисунок В.23 – ^1H ЯМР-спектр соединения **22b**Рисунок В.24 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **22b**

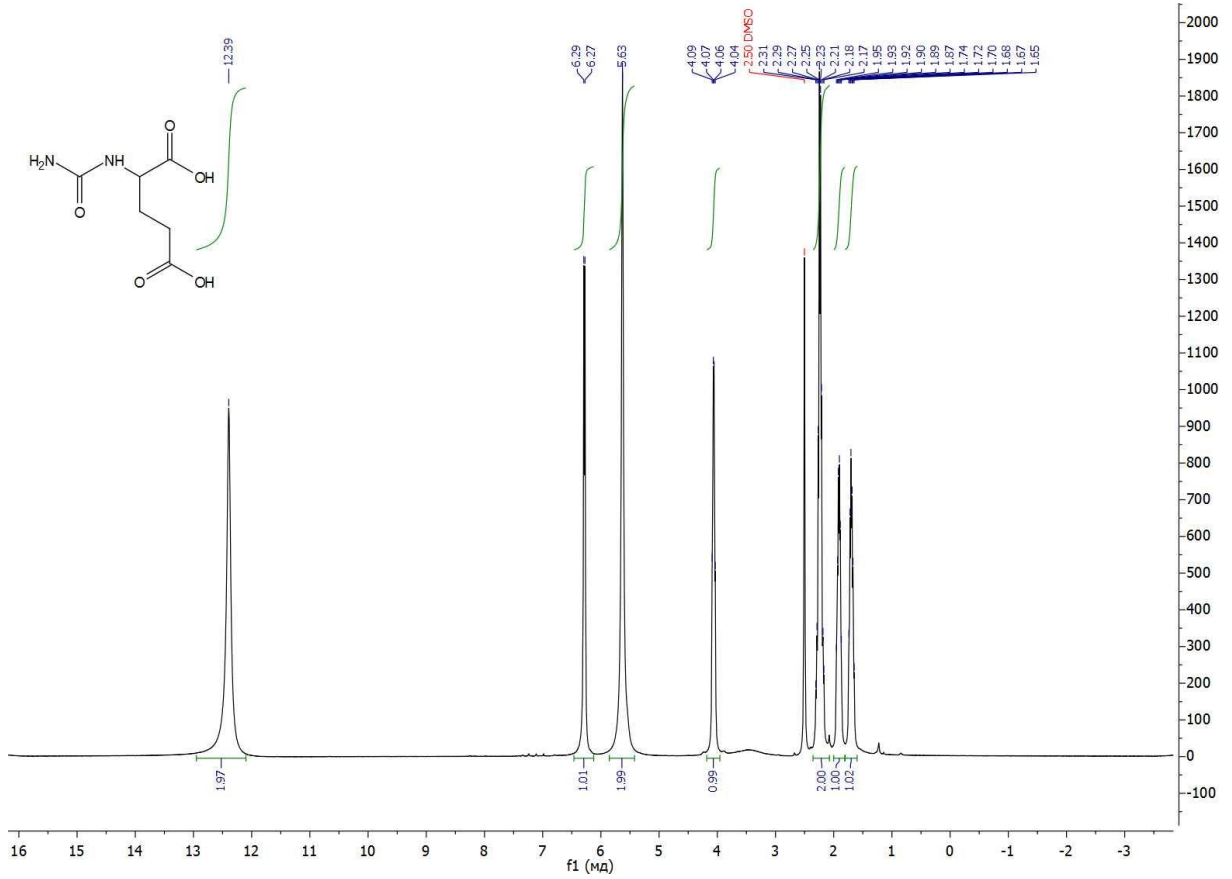
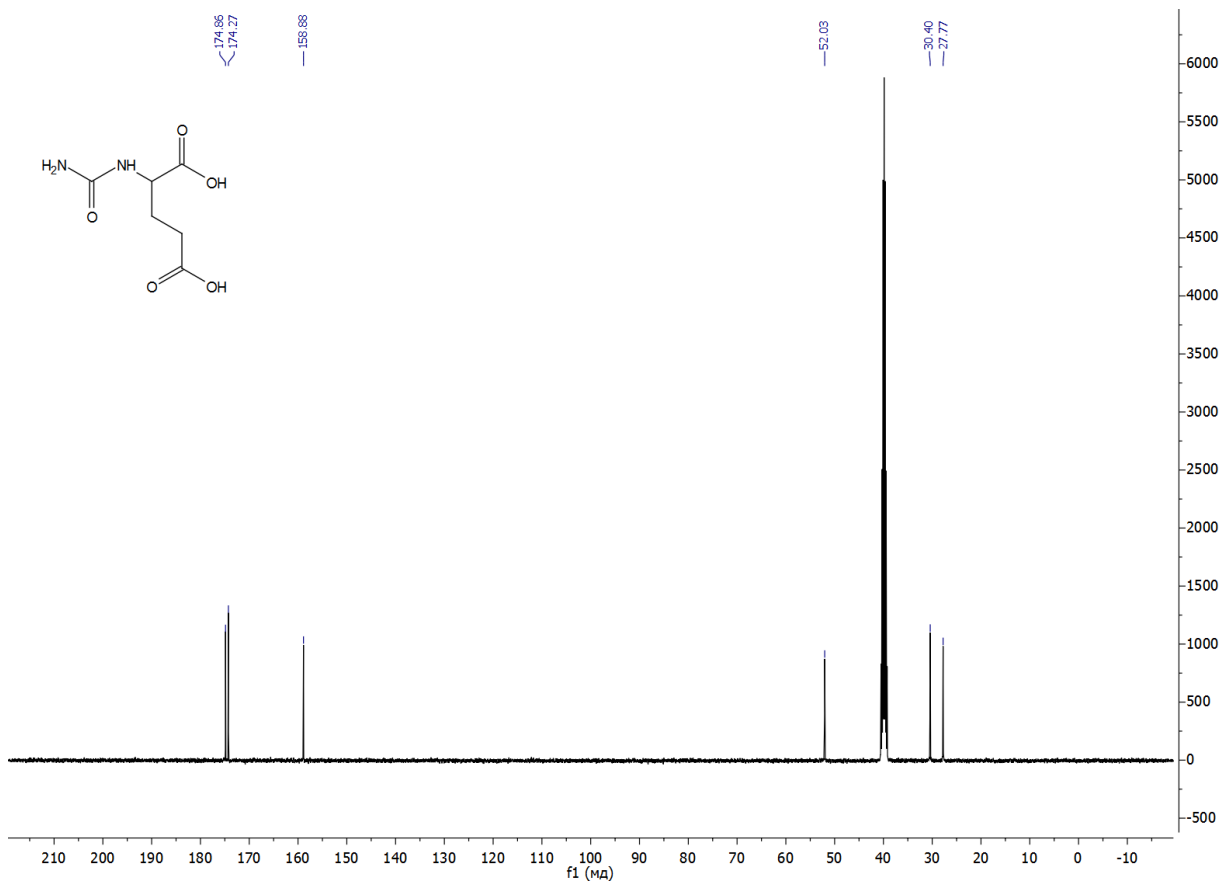
Рисунок В.25 – ^1H ЯМР-спектр соединения 22сРисунок В.26 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 22с

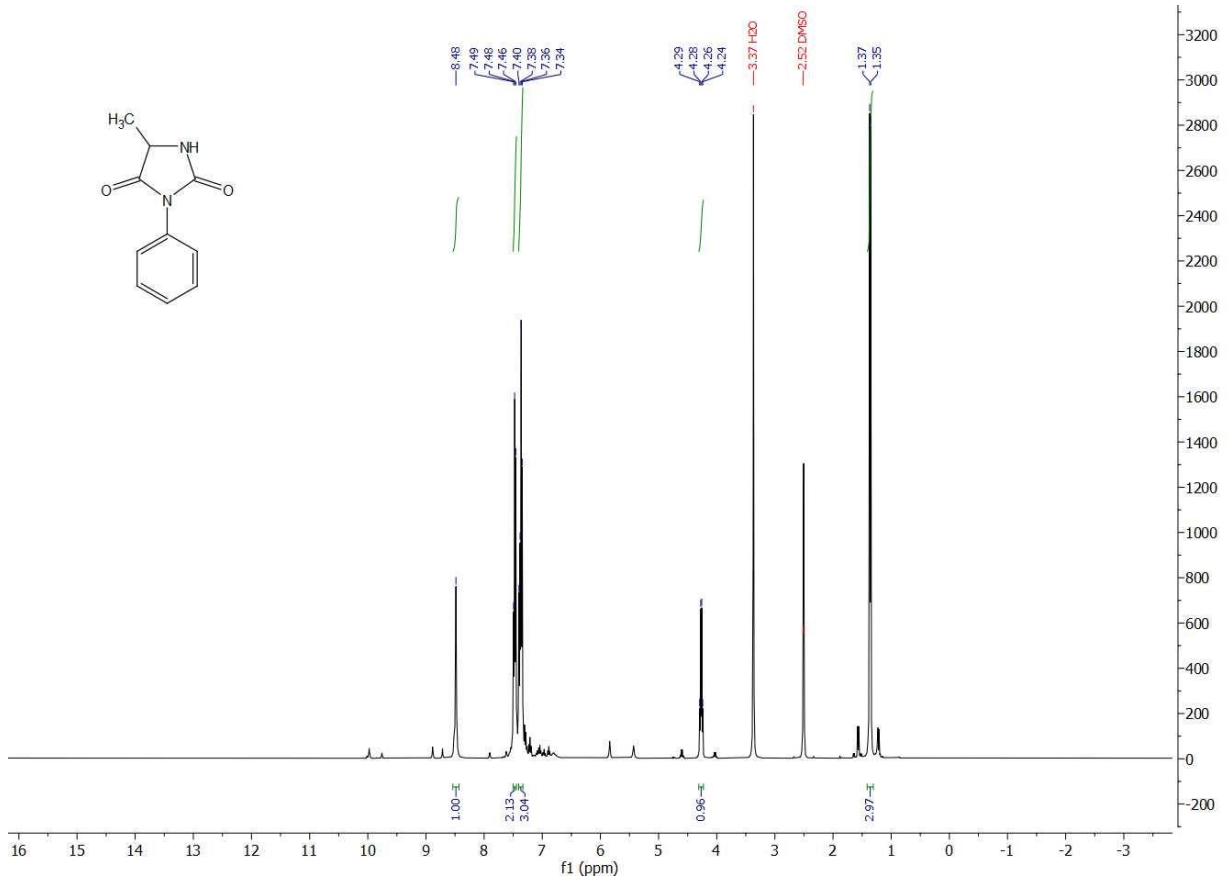
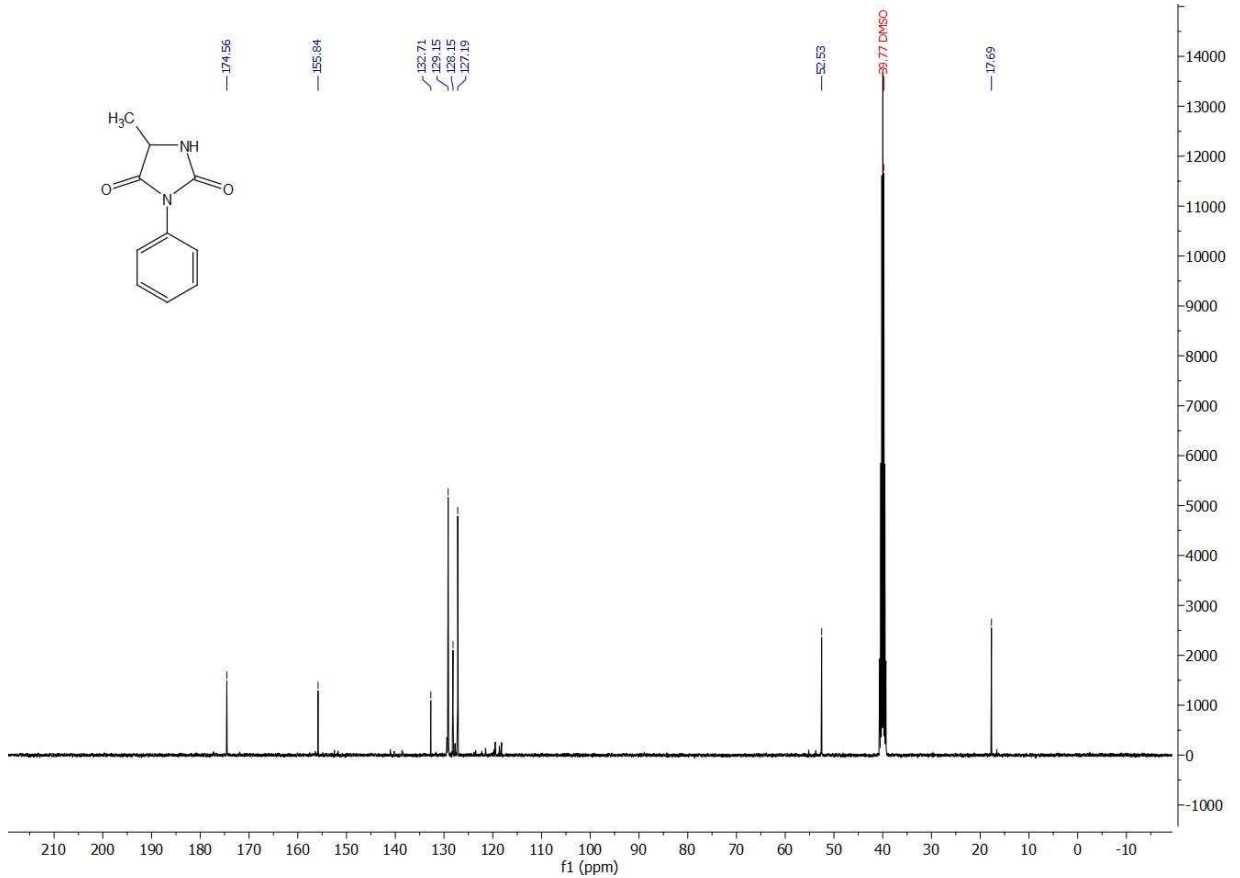
Рисунок В.27 – ^1H ЯМР-спектр соединения 22dРисунок В.28 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 22d

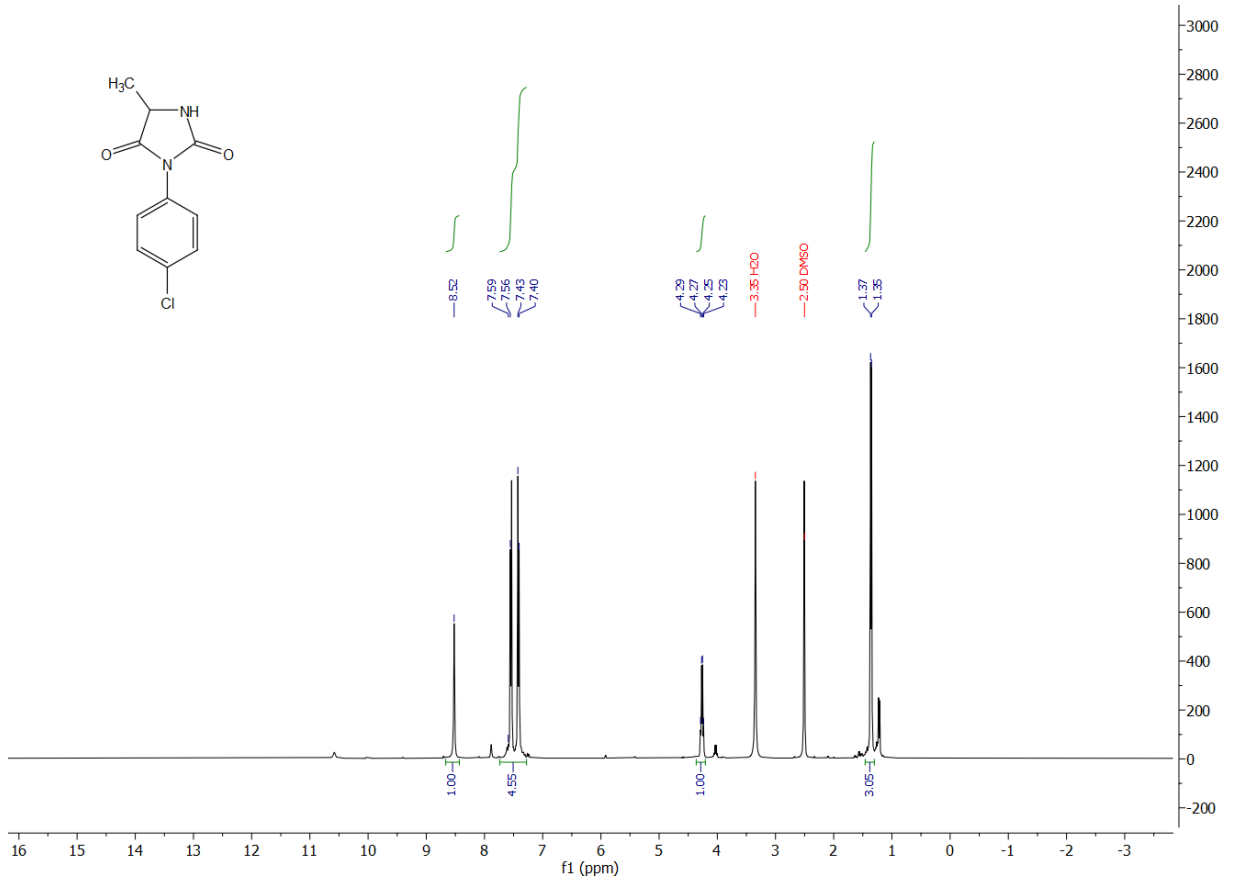
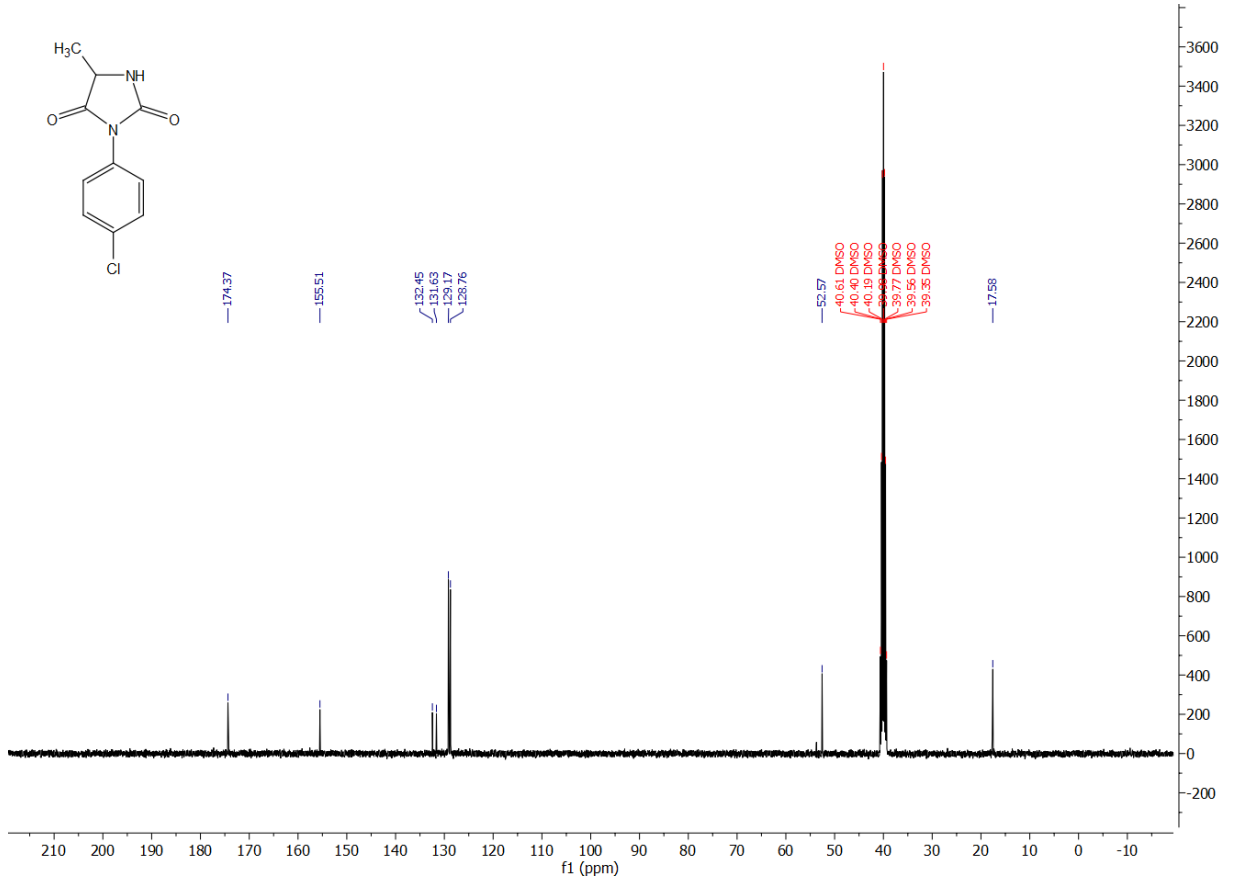
Рисунок В.29 – ^1H ЯМР-спектр соединения 22eРисунок В.30 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 22e

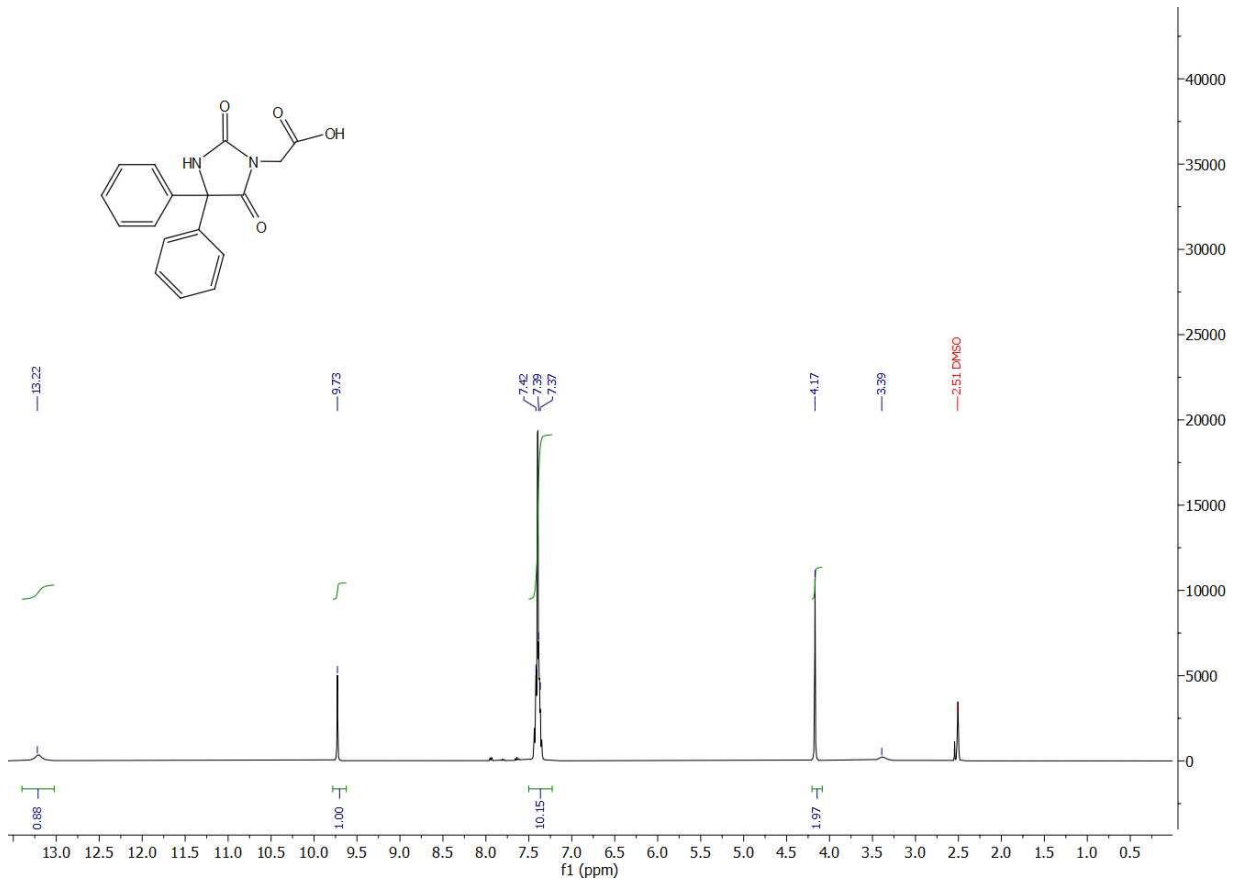
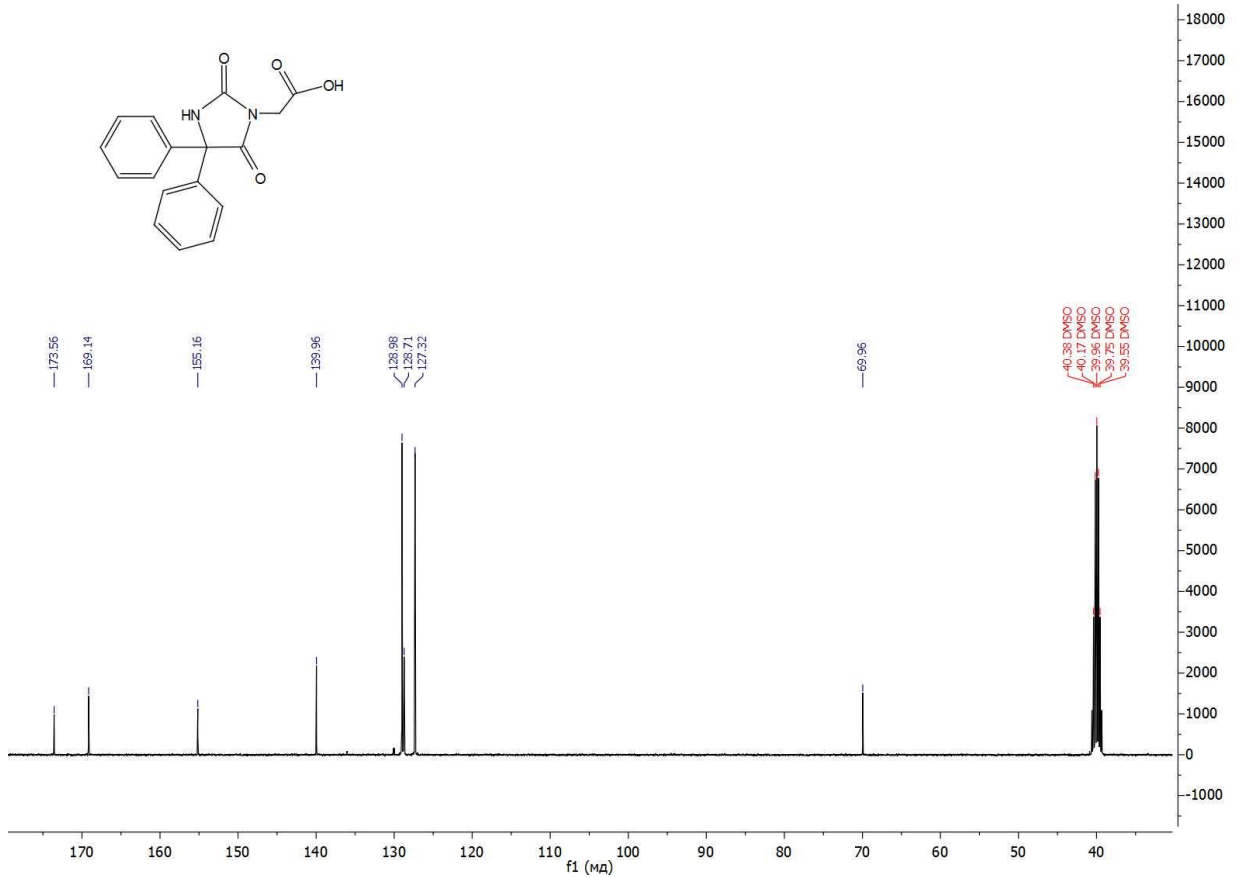
Рисунок В.31 – ^1H ЯМР-спектр соединения **22f**Рисунок В.32 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **22f**

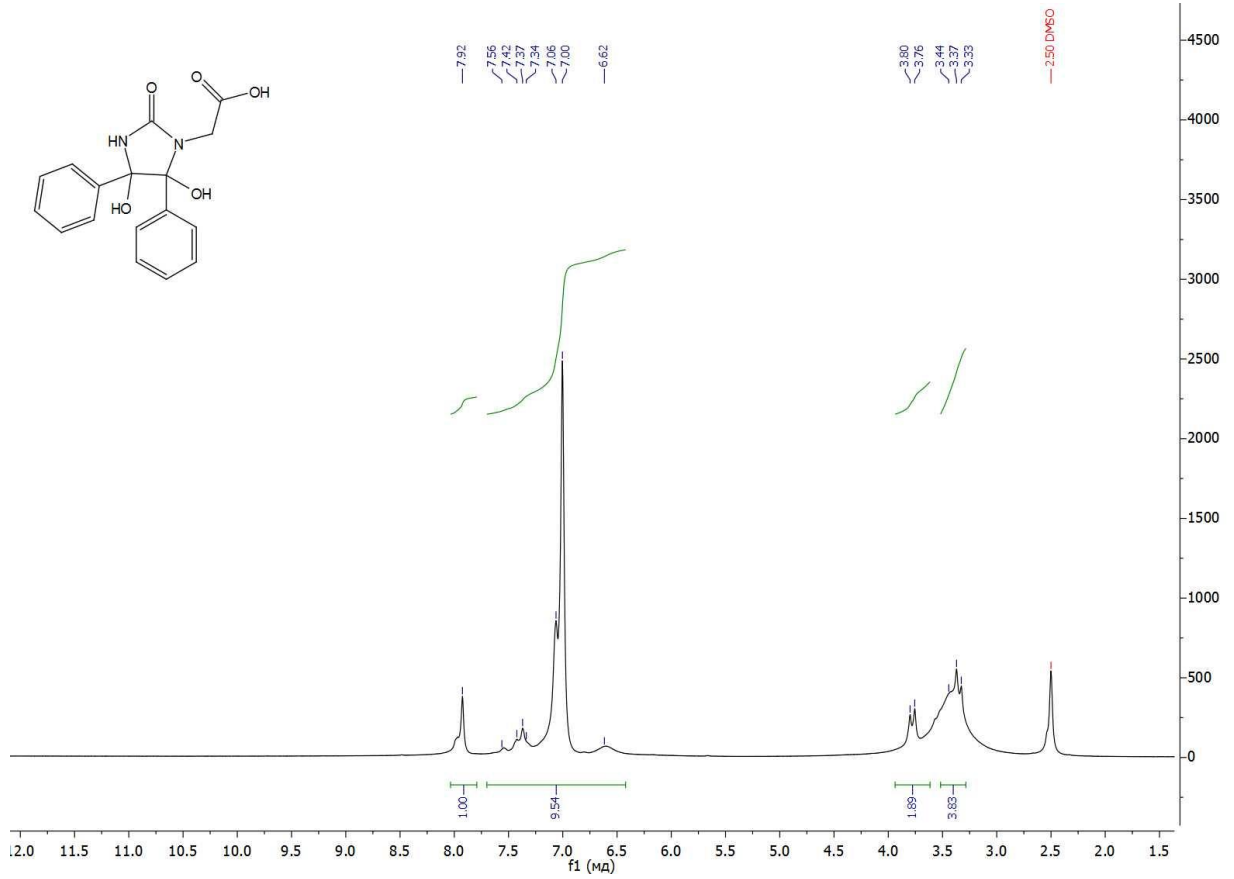
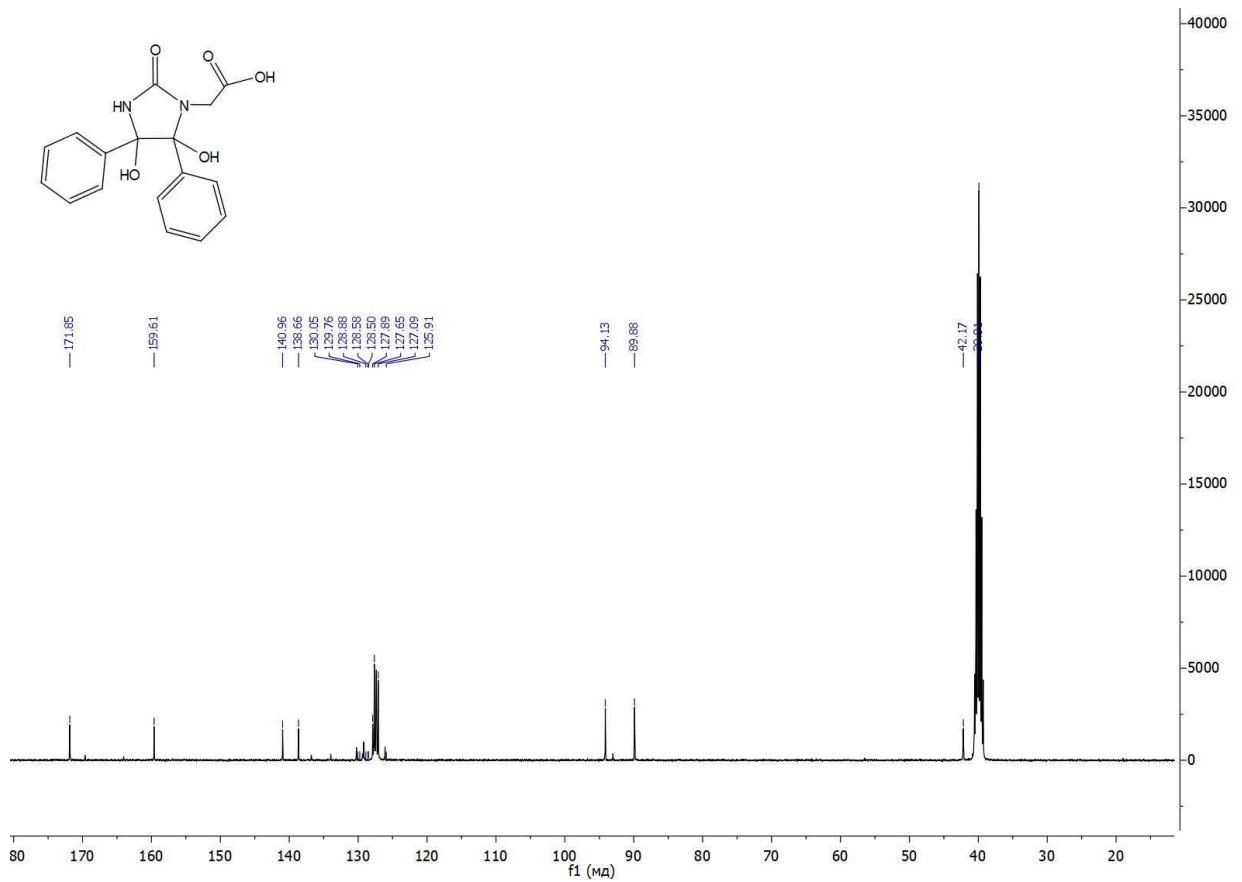
Рисунок В.33 – ^1H ЯМР-спектр соединения **22g**Рисунок В.34 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **22g**

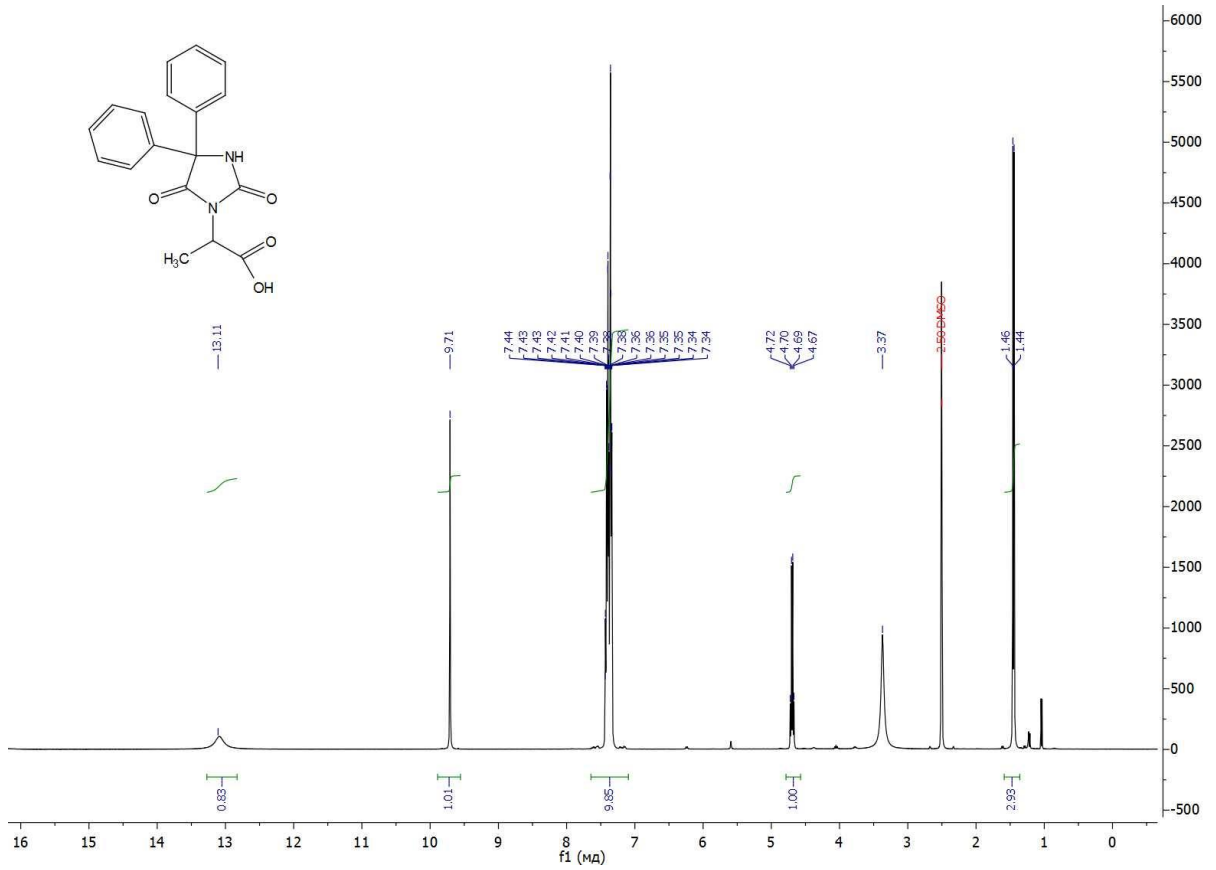
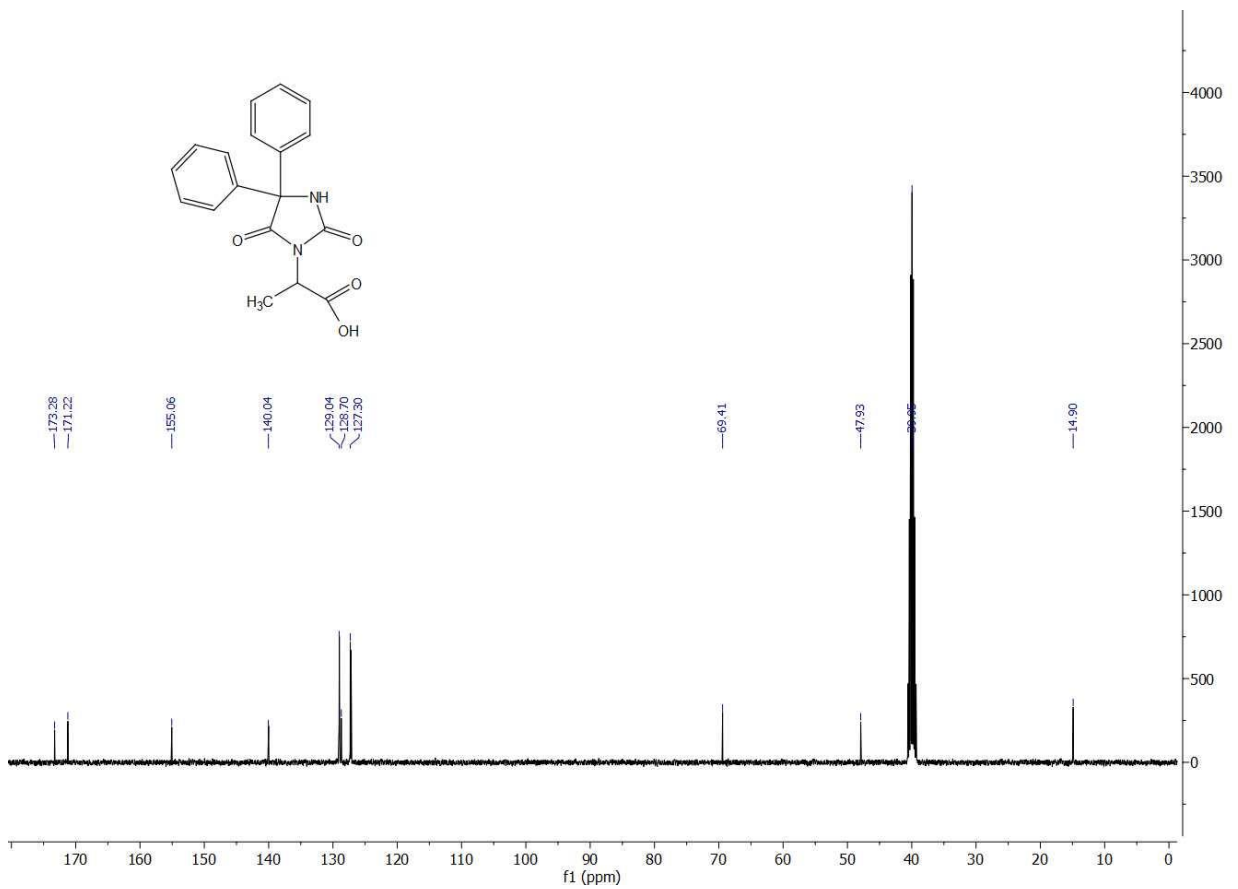
Рисунок В.35 – ^1H ЯМР-спектр соединения 22hРисунок В.36 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 22h

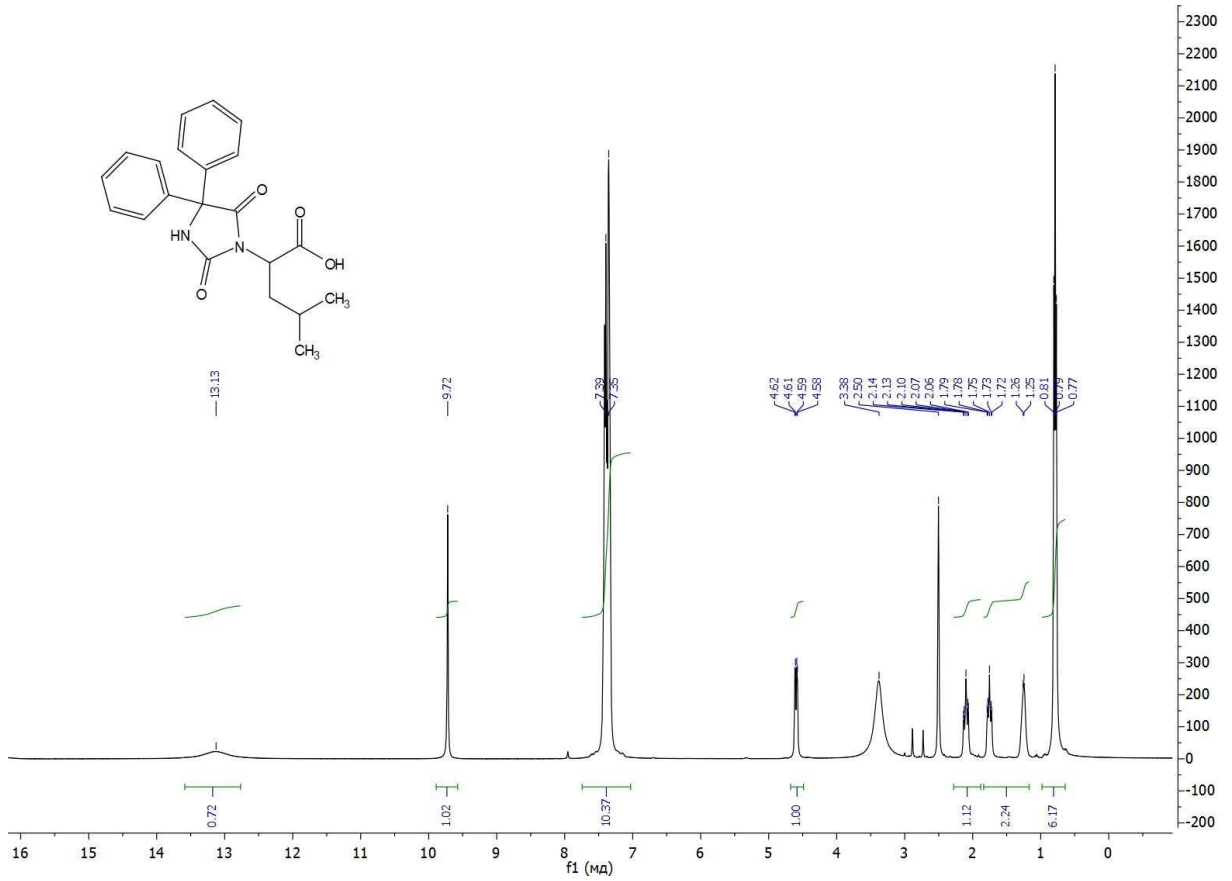
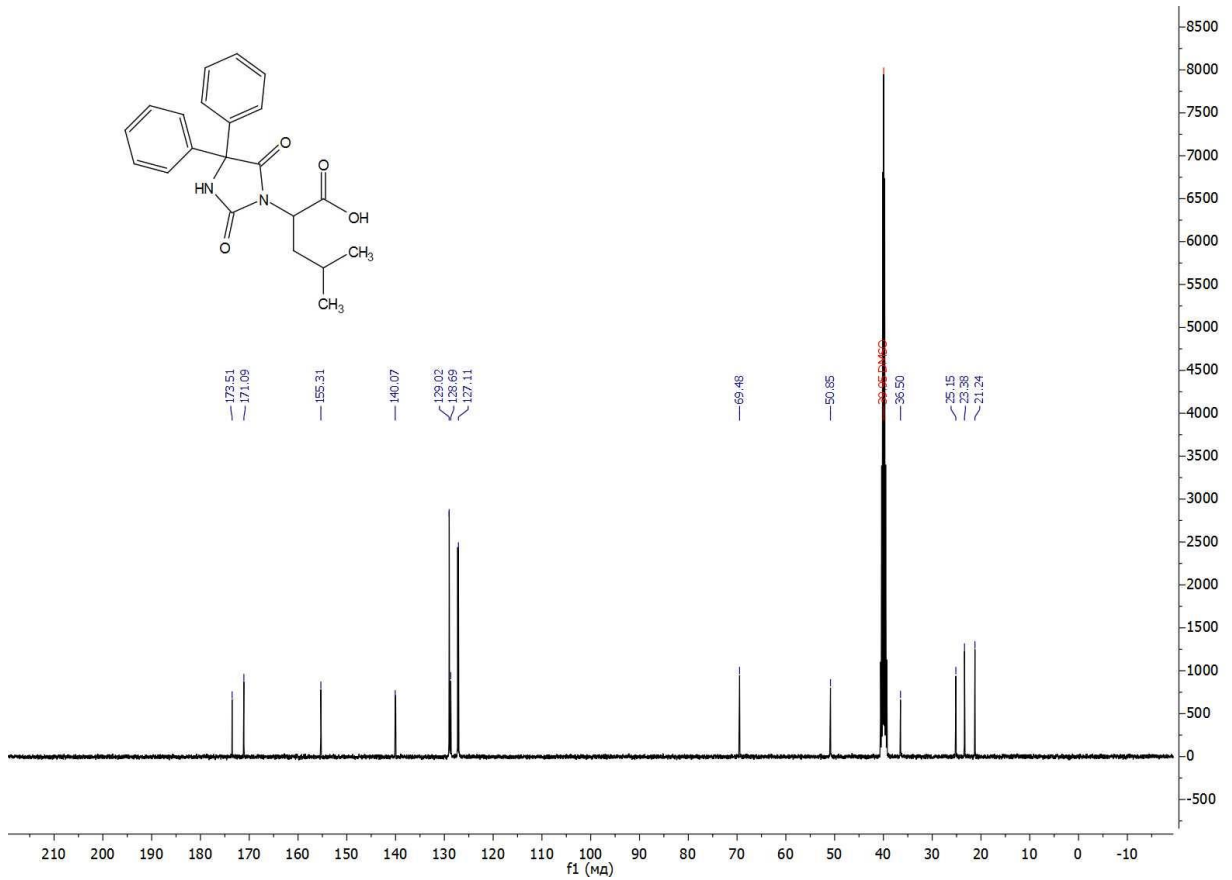
Рисунок В.37 – ^1H ЯМР-спектр соединения **29a**Рисунок В.38 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **29a**

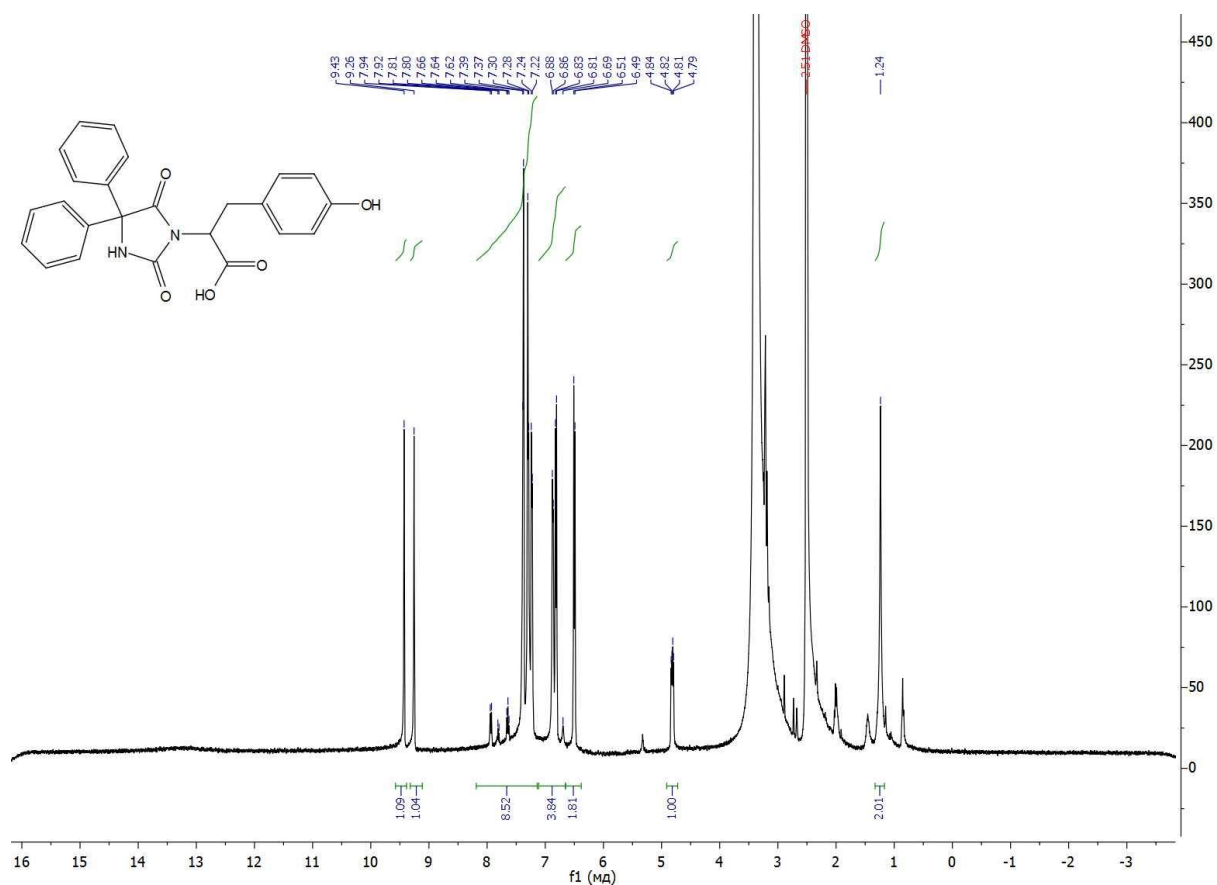
Рисунок В.39 – ^1H ЯМР-спектр соединения **29b**Рисунок В.40 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **29b**

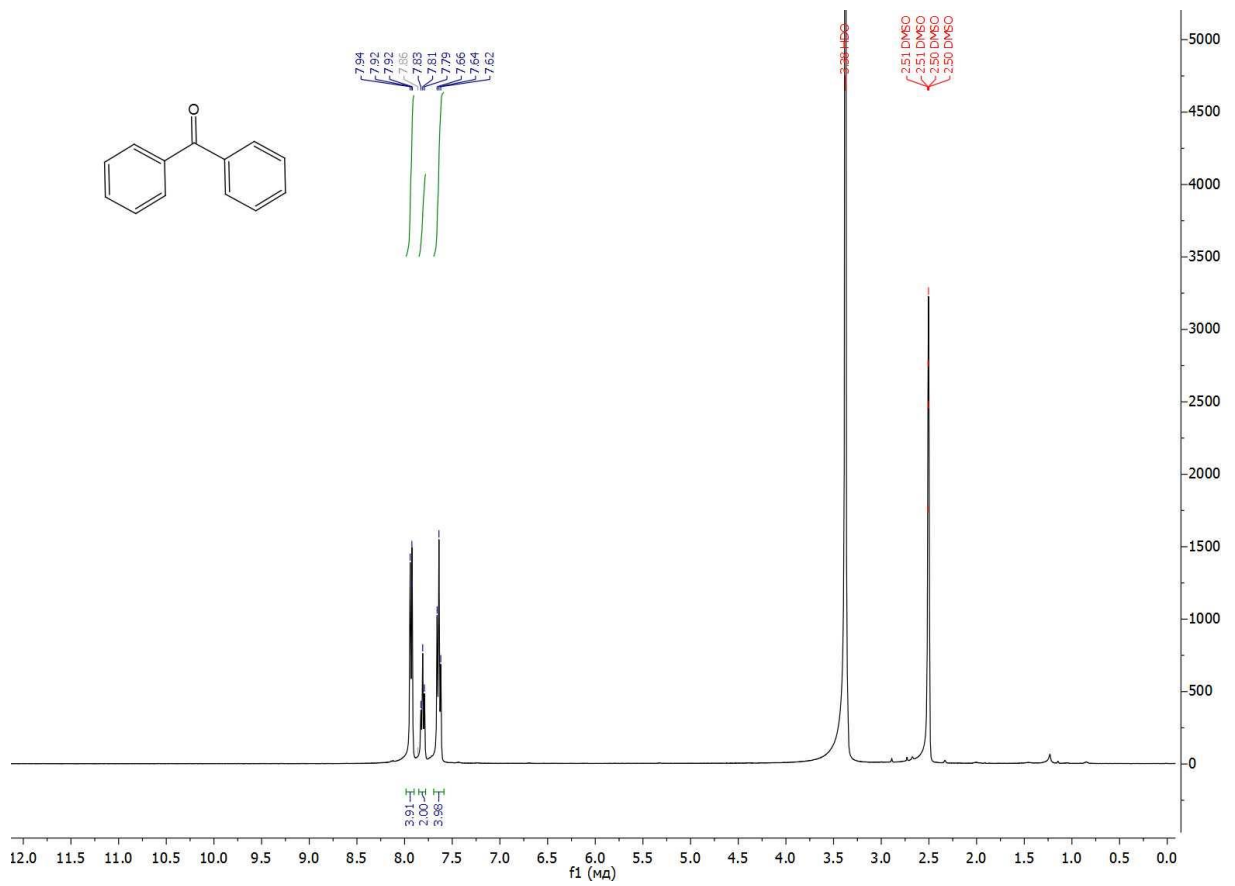
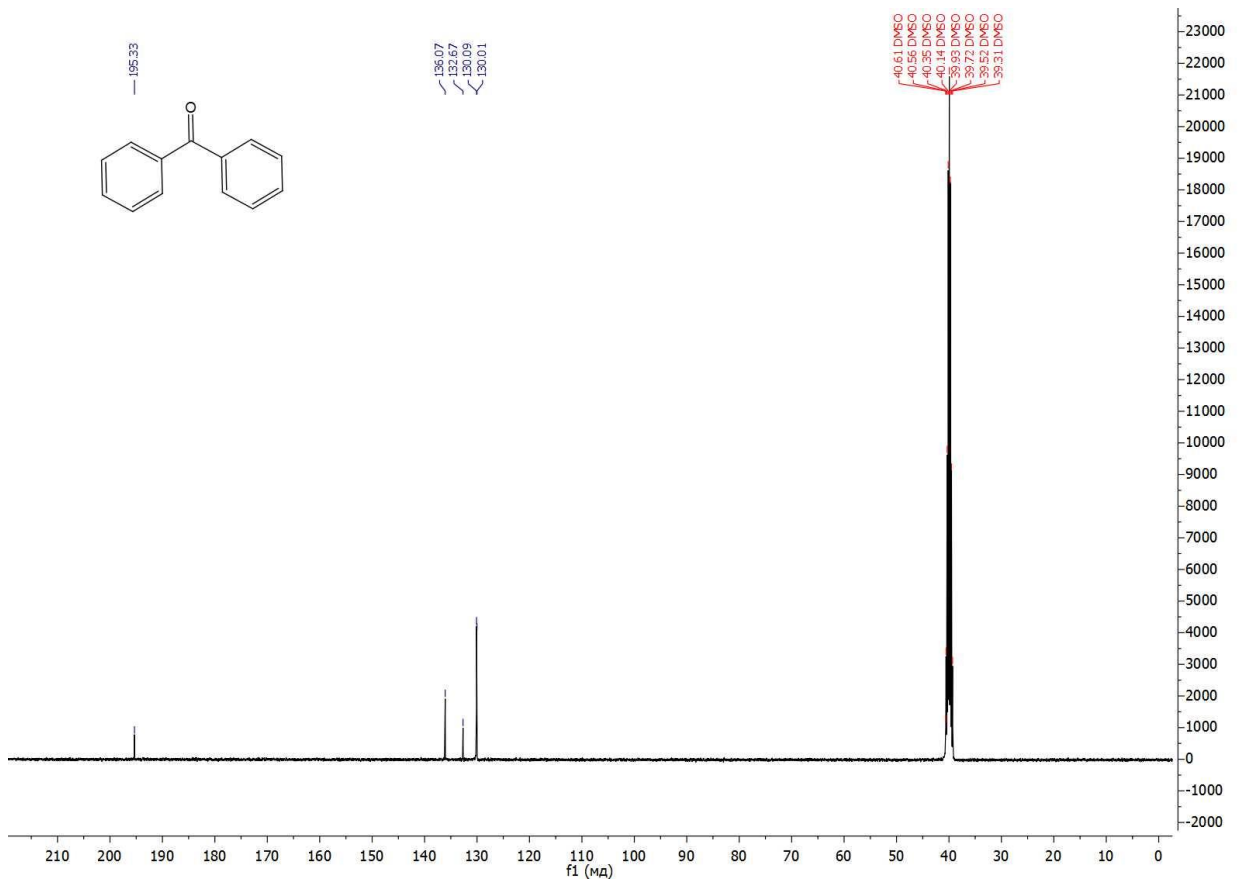
Рисунок В.41 – ^1H ЯМР-спектр соединения 31aРисунок В.42 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 31a

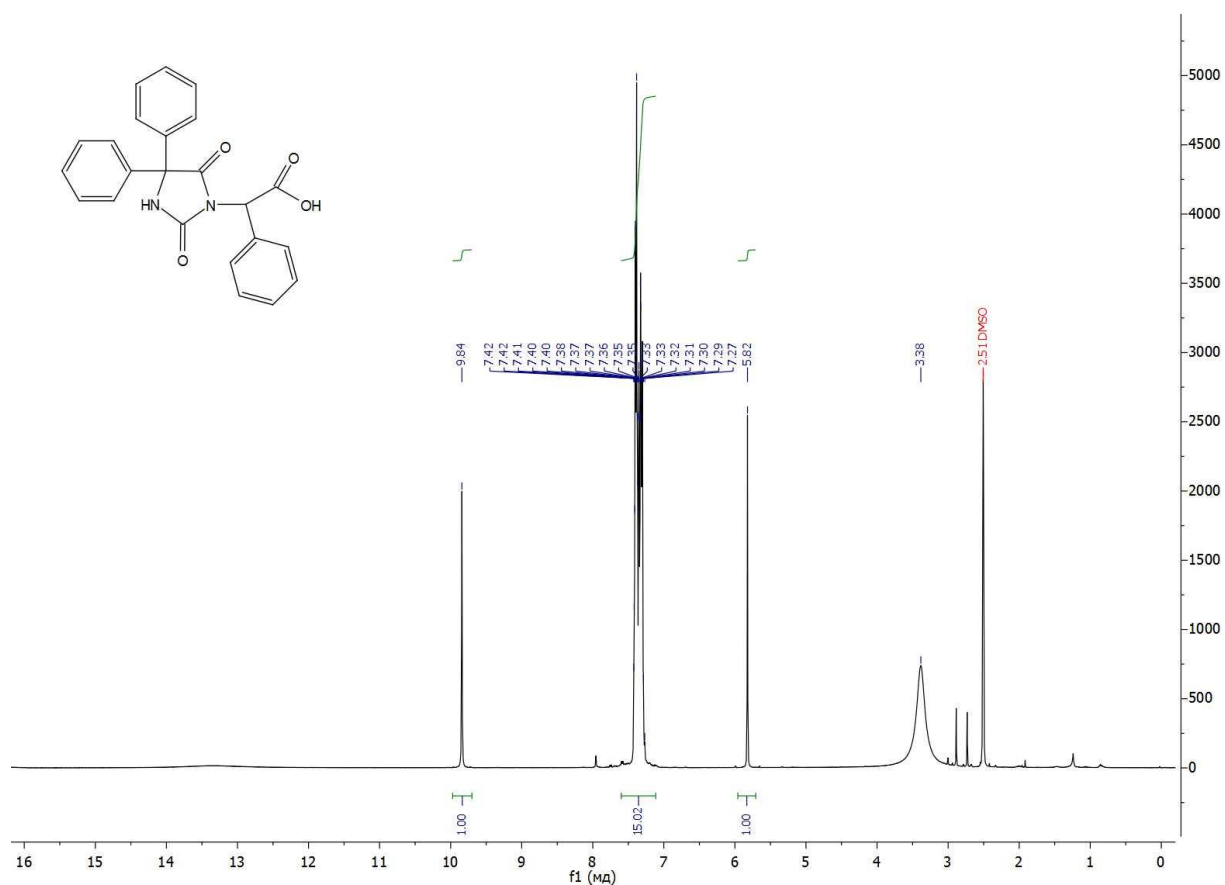
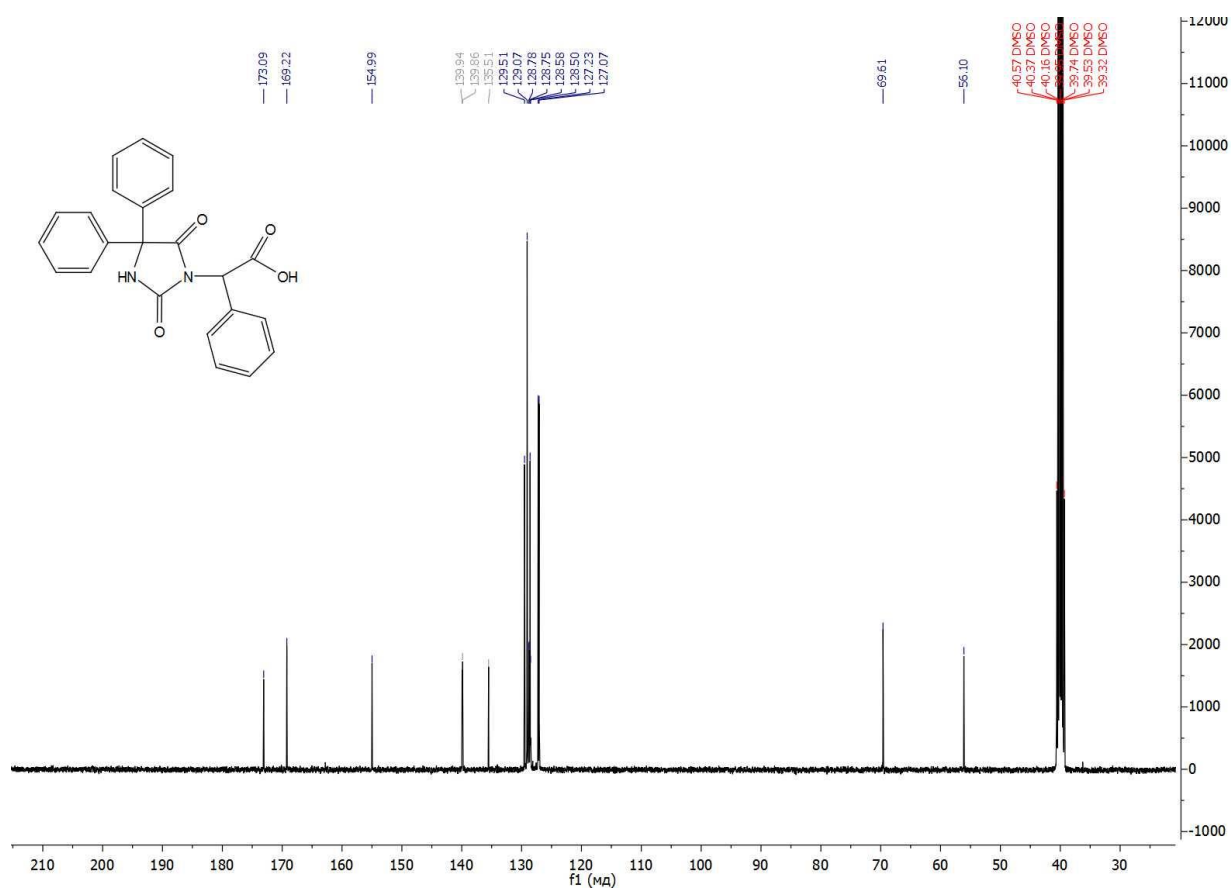
Рисунок В.43 – ^1H ЯМР-спектр соединения 32aРисунок В.44 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 32a

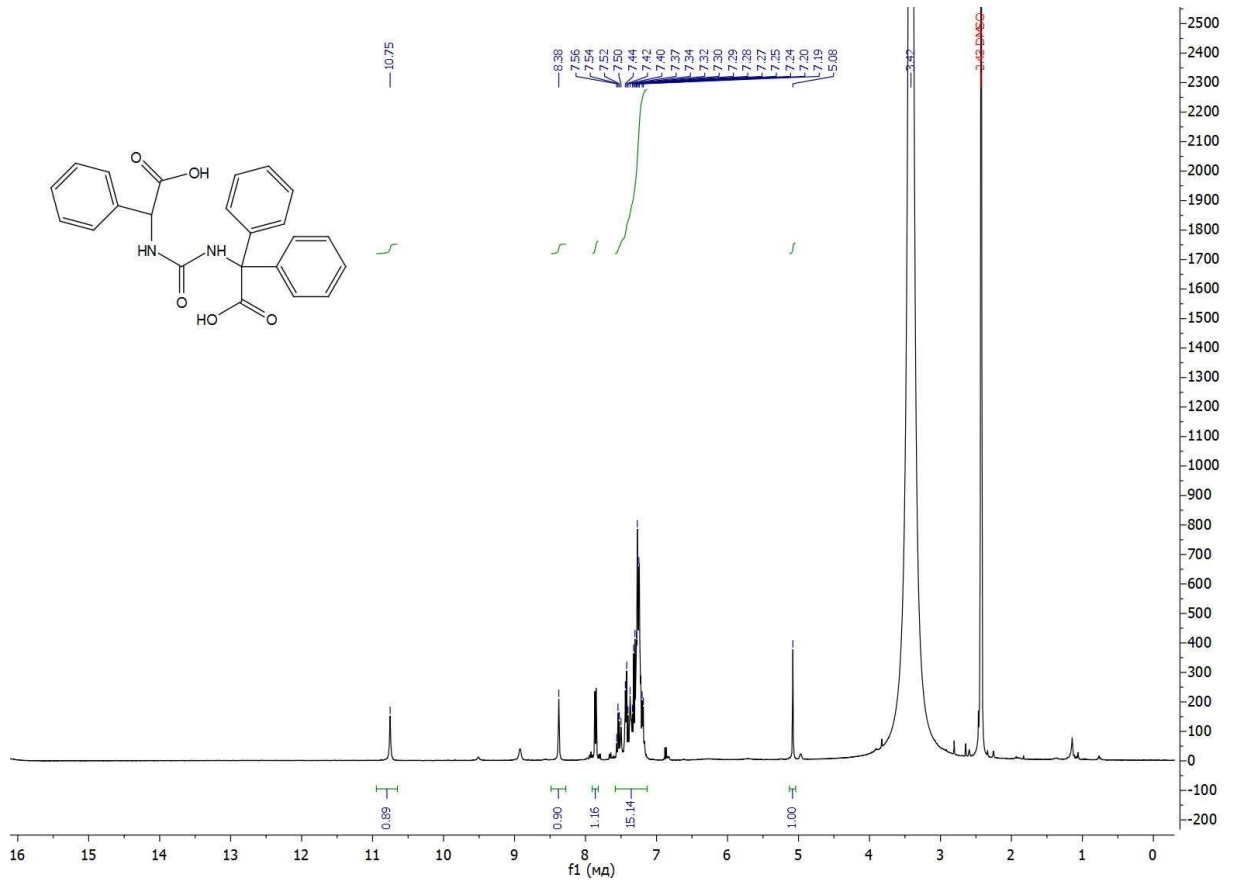
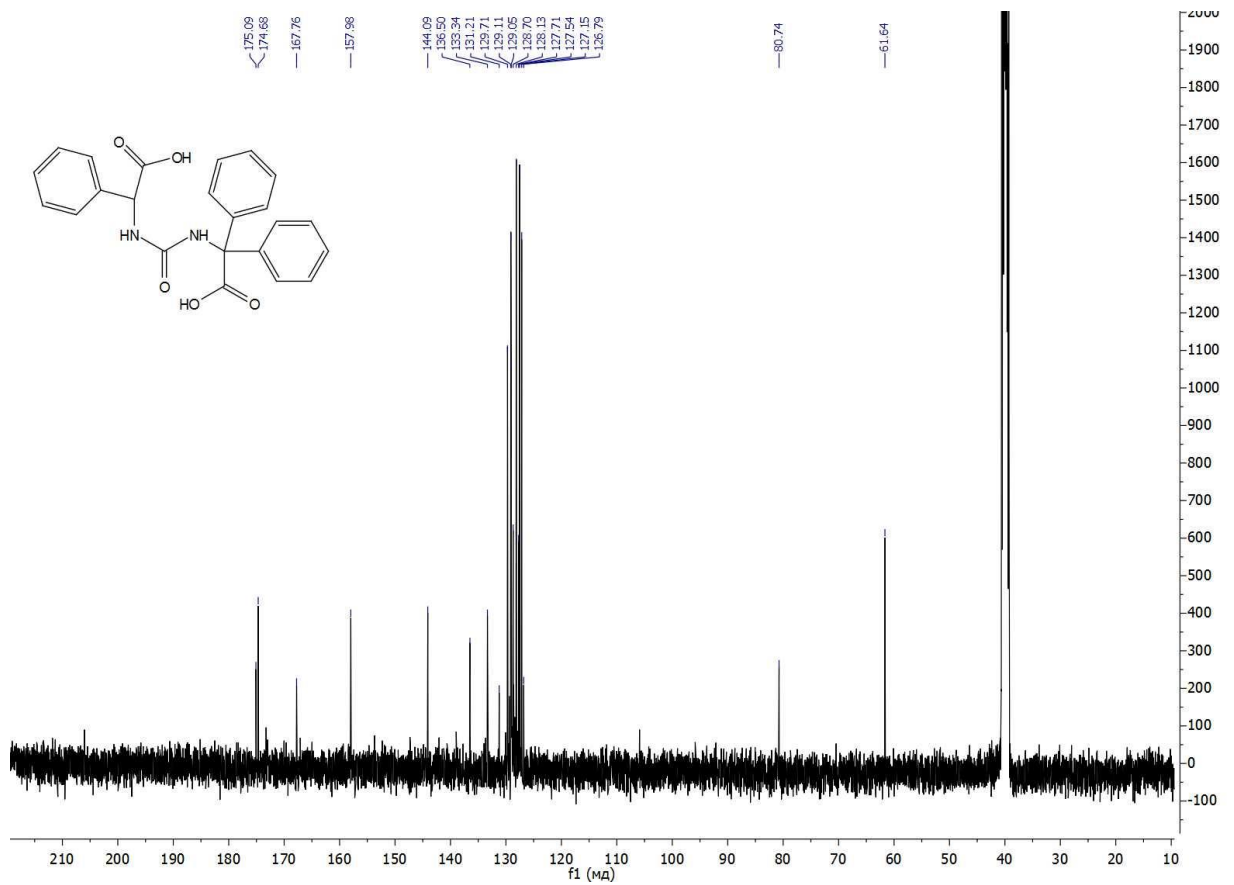
Рисунок В.45 – ^1H ЯМР-спектр соединения **31b**Рисунок В.46 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения **31b**

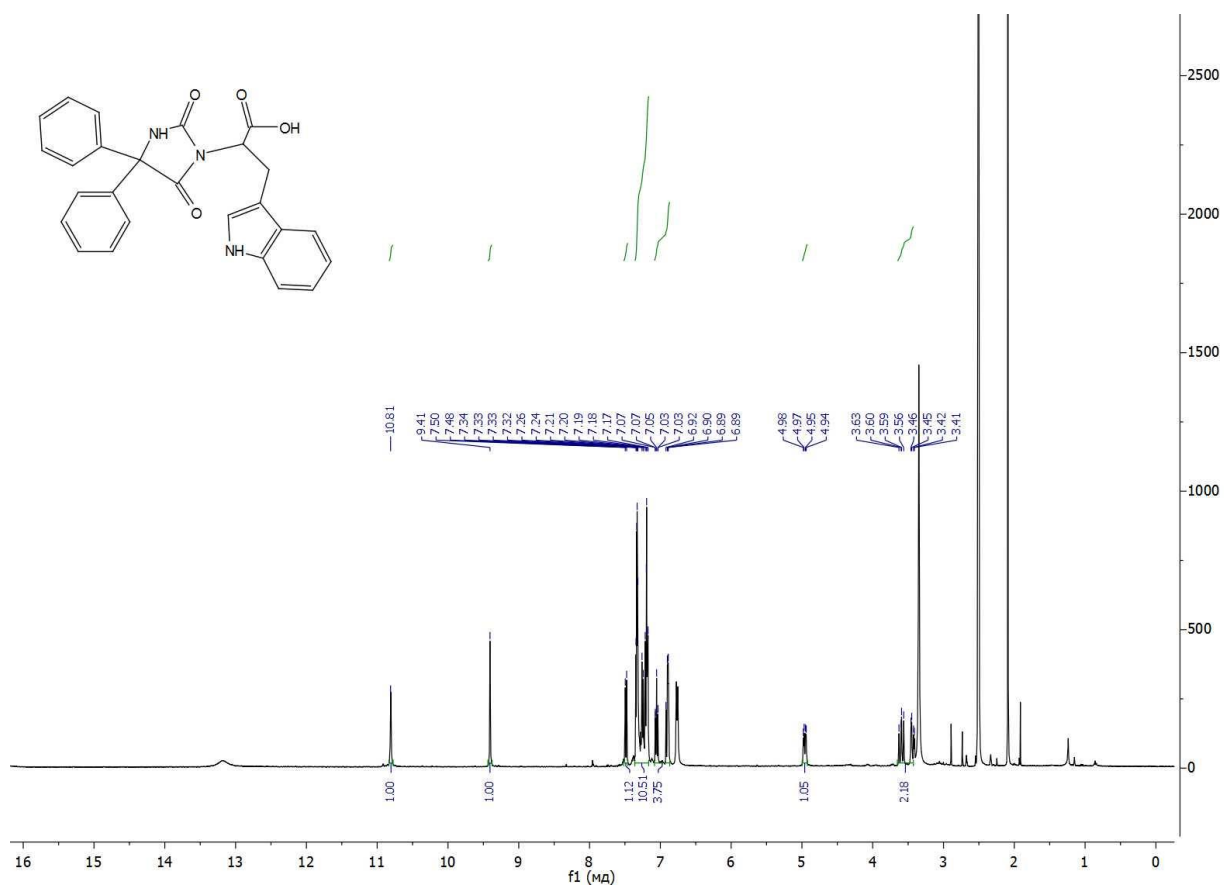
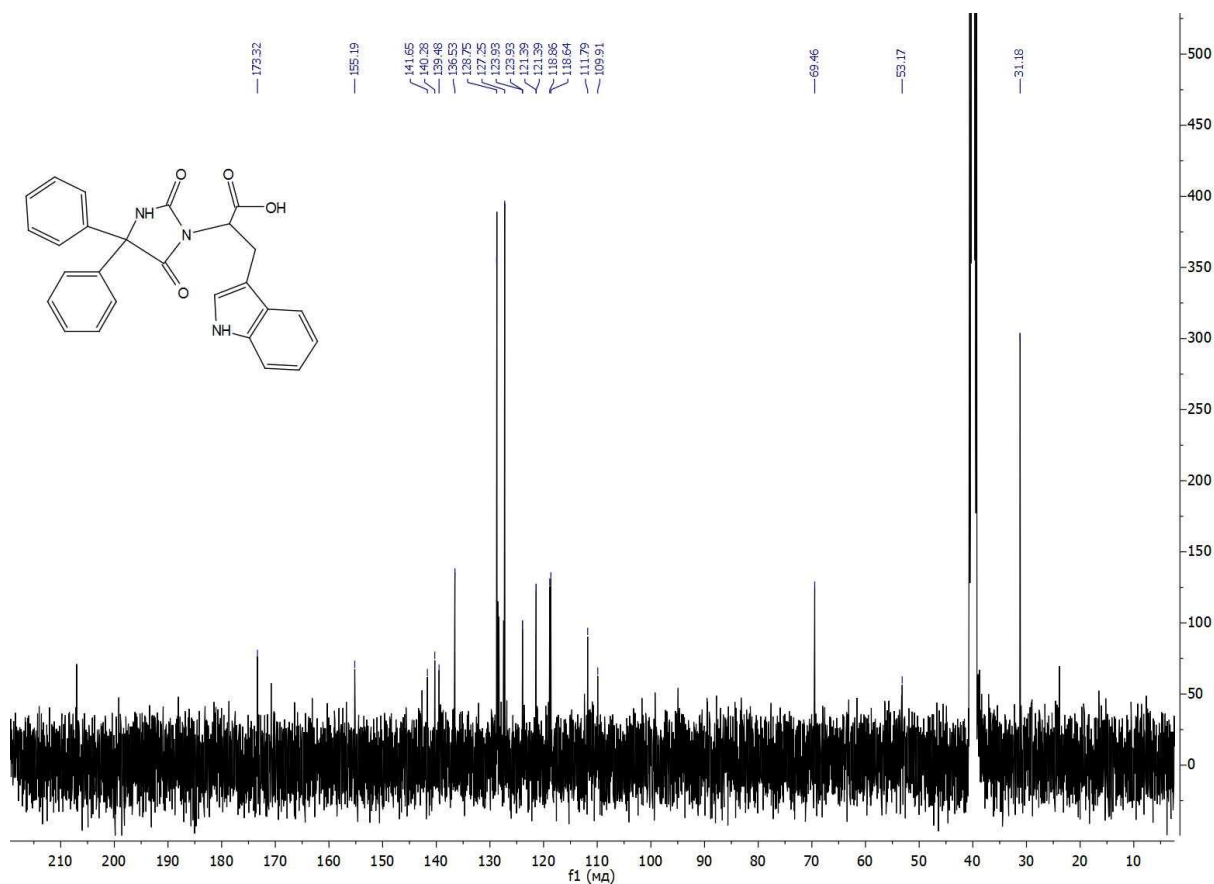
Рисунок В.47 – ^1H ЯМР-спектр соединения 31сРисунок В.48 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 31с

Рисунок В.49 – ^1H ЯМР-спектр соединения 31

Рисунок В.51 – ¹H ЯМР-спектр соединения 35Рисунок В.52 – ¹³C ЯМР-спектр соединения 35

Рисунок В.53 – ^1H ЯМР-спектр соединения 31eРисунок В.54 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 31e

Рисунок В.55 – ^1H ЯМР-спектр соединения 38Рисунок В.56 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 38

Рисунок В.57 – ^1H ЯМР-спектр соединения 31fРисунок В.58 – ^{13}C ЯМР-спектр соединения 31f