

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В СИНТЕЗЕ N-АРИЛ-N'-АМИНОЭТИЛМОЧЕВИН

А.В. Калистратова¹

a.kalistratova@inbox.ru

М.С. Ощепков¹

maxim.os@mail.ru

М.С. Иванова¹

ivanova.ms.rcu@yandex.ru

Л.В. Коваленко¹

lkovalenko@muctr.ru

В.С. Болдырев²

boldyrev.v.s@bmstu.ru

¹РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Российская Федерация

²МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Рассмотрены способы синтеза N-арил-N'-аминоэтилмочевин, которые могут быть использованы в качестве исходных продуктов для получения соединений с оксаматными и оксамидными функциональными группами с потенциальной цитокининовой активностью. Из проведенных ранее исследований установлено, что при взаимодействии арилизоцианатов с этилендиамином основными продуктами реакции становятся симметричные бис(мочевины), в то время как выход целевых 2-аминоэтилмочевин составляет не более 10 %. Синтез с использованием защищенного по одной из аминогрупп этилендиамина также не позволяет получать N-арил-N'-(оксамоиламино)этилмочевины с хорошим выходом. Так, при использовании *Вос*-защиты выход целевых продуктов не превышает 13 %. Использована методология микроволнового синтеза в реакциях ацилирования и аминолита. В результате получены N-2-аминоэтил-N'-арилмочевины с различными заместителями в ароматическом ядре с хорошими выходами. Проведено сравнение аминолита этилендиамином N,N'-бис(арилкарбамоил)этилендиаминов, N-арилкарбамоилимидазолов и диарилмочевин в условиях микроволнового излучения. Без его использования реакции протекают с образованием следовых количеств целевых соединений. Далее из целевых N-арил-N'-аминоэтилмочевин получены структурные аналоги фи-

Ключевые слова

Арилзамещенные мочевины, микроволновое излучение, арилизоцианаты, оксалаты, оксаматы, оксамиды, карбамоилимидазолы

тоактивных соединений, в молекулах которых карбаматные и мочевинные группы заменены оксаматными

Поступила 04.12.2020

Принята 25.01.2021

© Автор(ы), 2021

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект РФФИ № 19-03-00492)

Введение. Арилзамещенные мочевины — большой класс соединений, проявляющих биологическую активность. Мочевинные функциональные группы входят в состав гербицидов и регуляторов роста растений [1–4]. Природные цитокинины, в число которых входит дифенилмочевина, и их синтетические аналоги используют для стимулирования цветения и плодоношения, сокращения потерь урожая, для улучшения всхожести семян и состояния рассады [5, 6]. Цитокинины повышают устойчивость растений к абиотическим стрессам и болезням, стимулируют деление клеток и индуцируют дифференцировку побегов, активируют рост и задерживают старение листьев, участвуют в формировании хлоропластов [3, 7].

В последние годы цитокинины находят применение в косметологии и медицине в качестве антивозрастных, противоопухолевых средств и средств для лечения нейродегенеративных заболеваний [3, 8].

При взаимодействии биологически активных веществ с биохимическими мишенями важную роль играют водородные связи. В частности, эмпирическое правило Липински [9], ограничивающее область поиска соединений с фармакологической и другими видами биологической активности, включает в себя четыре требования к их строению, два из которых относятся к водородным связям. Кроме предельного значения молекулярной массы, которая не должна превышать 500 Да, и оптимального сочетания определяющих биодоступность гидрофильных и липофильных структурных элементов со значением $\log P$ не более 5, претендующее на биологическую активность химическое соединение не должно иметь более пяти доноров и более 10 акцепторов водородных связей [9].

В составе многих веществ с фармакологической и пестицидной активностью хорошими донорами и акцепторами водородных связей являются функциональные группы азотсодержащих производных угольной кислоты, представленные амидными атомами водорода и карбонильными группами в карбаматных и мочевинных структурных элементах. В качестве примера можно назвать карбаматные агонисты ацетилхолина, используемые в качестве лекарственных средств и инсектицидов (карбахол, севин), и фитоактивные соединения с карбаматными и мочевинными функциональными группами (азулам, диурон, фенмедифам) [3].

Введение в молекулы известных биологически активных веществ дополнительных функциональных групп, участвующих в образовании водородных связей, может привести к появлению новых свойств или к повышению активности, присущей прототипу. Так, переход от регулятора роста растений «Картолин-2» с двумя карбаматными группами к его аналогу с карбаматной и мочевиной функциональными группами (**1**, рис. 1) привел к получению более эффективного регулятора роста растений, у которого антистрессовые свойства дополнились антидотной активностью [1, 4]. В отличие от регулятора «Картолин-2» новое соединение защищает обработанные им растения не только от неблагоприятных погодных факторов, но и от передозировки гербицидов. В качестве примера также можно привести соединение **2** (см. рис. 1), имеющее аналогичное строение. Это соединение с двумя мочевиными группами, одна из которых включена в пятичленный цикл, защищает растения от оксидативного стресса, вызванного присутствием в атмосфере озона [3].

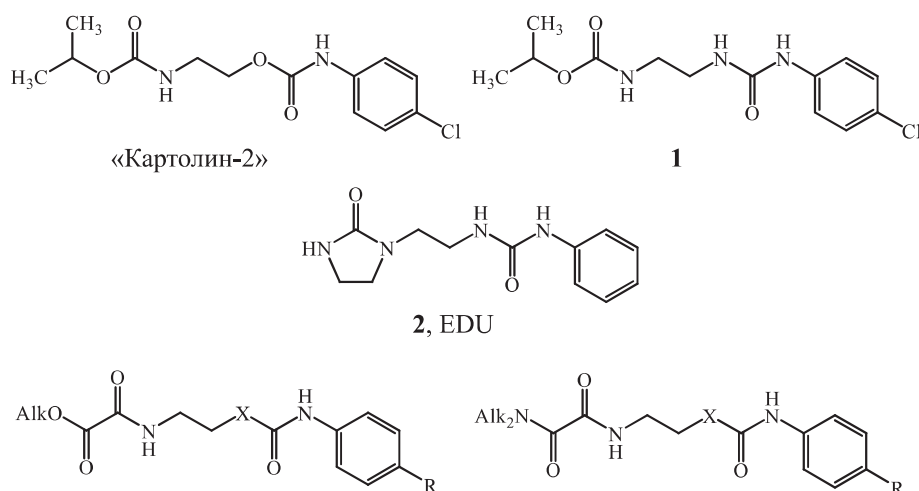


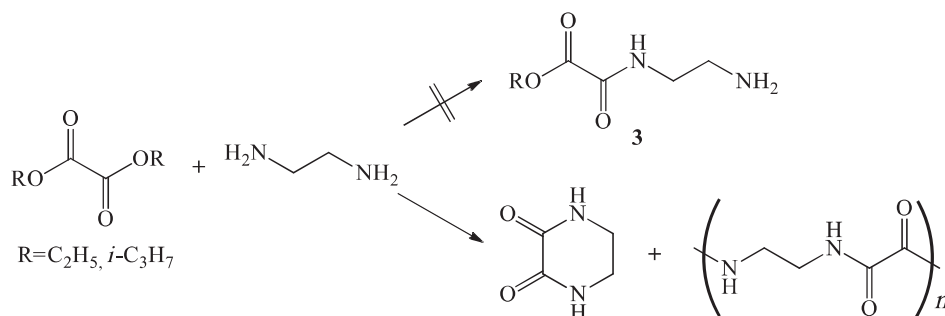
Рис. 1. Структурные формулы регуляторов роста растений

В соответствии с изложенным представляет интерес изучение свойств структурных аналогов бифункциональных соединений с этиленовым спейсером, в состав которых входит еще одна карбонильная группа, выполняющая роль акцептора водородной связи. В работе предполагалось получение структурных аналогов фитоактивных соединений, в молекулах которых карбаматные и мочевиные группы заменены оксаматными и оксамидными.

Результаты и их обсуждение. Изучение литературных данных по эфирам и амидам щавелевой кислоты показало, что крайне скудный объем

проведенных в этом направлении синтетических исследований не может быть использован в качестве отправной точки для получения бифункциональных соединений с потенциальной биологической активностью.

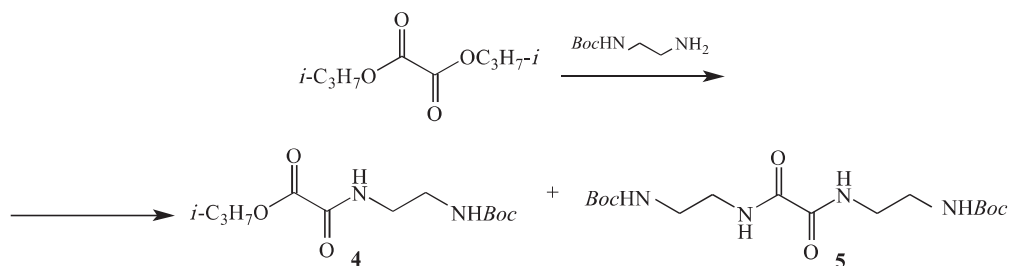
В частности, предполагалось, что в качестве исходного продукта для получения целевых соединений можно использовать N-аминоэтилзамещенный оксамат **3**:



Однако оказалось, что даже диизопропиловый эфир щавелевой кислоты с пониженной по сравнению с диметилowym и диэтиловым эфиром ацилирующей способностью реагирует с этилендиамином с образованием продуктов циклизации, в числе которых высокоплавкий пиперазин-2,3-дион, и продуктов поликонденсации.

Такое течение реакции ацилирования эфирами щавелевой кислоты даже взятого в избытке этилендиамина свидетельствует о том, что в первичном продукте моноацилирования — O-изопропил-N-2-аминоэтил-оксамате (**3**), несмотря на электронодонорный эффект образовавшейся амидной группы, сохраняется высокая ацилирующая способность сложноэфирной группы при высокой нуклеофильности первичной аминогруппы в аминоэтильном структурном элементе.

С выходом до 90 % может быть получен третбутоксикарбонилированный этилендиамин. Его взаимодействие с диизопропилоксалатом в спирте при охлаждении протекает с образованием O-изопропил-N-2-третбутоксикарбониламиноэтилоксамата (**4**):



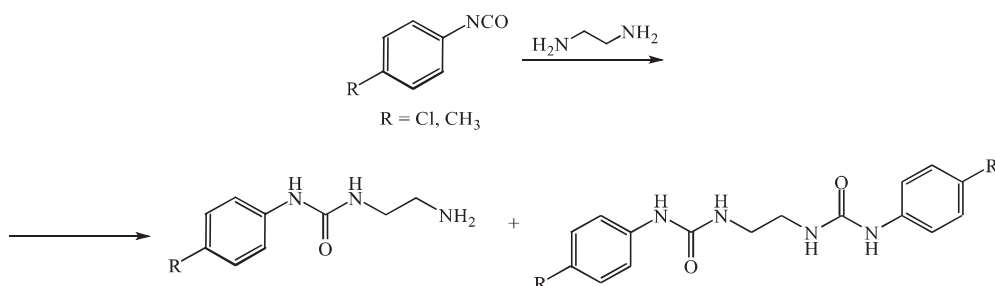
Однако и в этом случае, несмотря на трехкратный избыток диизопропилоксалата по отношению к монотретбутоксикарбонилэтилендиамину и интенсивное охлаждение реакционной массы, реакция сопровождается образованием значительного количества побочного продукта N,N'-бис(2-третбутоксикарбониламиноэтил)оксиамида (5).

Разделить продукты моно- и диамидирования диизопропилоксалата кристаллизацией или хроматографированием не удастся. При хроматографировании на силикагеле *Вос*-защита снимается и образующиеся при этом аминокпроизводные и диоксид углерода нарушают сорбционный процесс. Тем не менее сделана попытка обработки трифторуксусной кислотой в дихлорметане смеси продуктов моно- и диамидирования диизопропилоксалата *Вос*-замещенным этилендиамином с последующим добавлением к реакционной массе триэтиламина и фенилизоцианата. Предполагалось, что при этом будет получена смесь продуктов реакции, из которой удастся выделить *O*-изопропил-N-2-фенилуридоэтилоксамат кристаллизацией или хроматографированием.

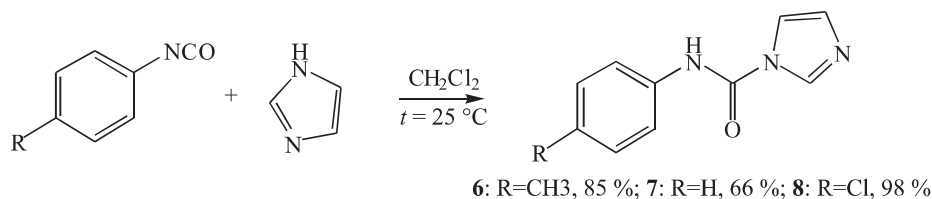
После проведения реакции образовалась смесь высокоплавких веществ, выделение из которой индивидуальных соединений оказалось неразрешимой задачей. При этом нельзя исключить и возможность усложнения состава реакционной массы вследствие превращения аминокпроизводных с участием в реакциях аминолиза аммонийных групп с трифтороацетатным противоионом [10].

Исследовалась также возможность получения целевых бифункциональных соединений с изменением порядка введения заместителей по атомам азота в молекуле этилендиамина. В частности, получение N-2-фенилуридоэтилоксаматов может проводиться по реакции соответствующих диалкилоксалатов с N-2-аминоэтил-N'-арилмочевинами. В этом случае ключевыми исходными соединениями становятся аминоэтилзамещенные мочевины, синтез которых из арилизоцианатов и этилендиамина осложнен участием в реакции с изоцианатом второй аминогруппы. В соответствии с этим взаимодействие этилендиамина с 4-хлорфенилизоцианатом проводилось при пятикратном избытке этилендиамина в ацетонитриле при температуре $-10...-5$ °C. При этом выход целевого продукта — N-2-аминоэтил-N'-4-хлорфенилмочевины — составил всего 10 %. В этом случае основным продуктом реакции становится N,N'-бис(4-хлорфенил)мочевина. Использование в реакции с этилендиамином менее реакционноспособного 4-метилфенилизоцианата и понижение температуры до -70 °C не привели к заметному повышению выхода аминоэтилзамещен-

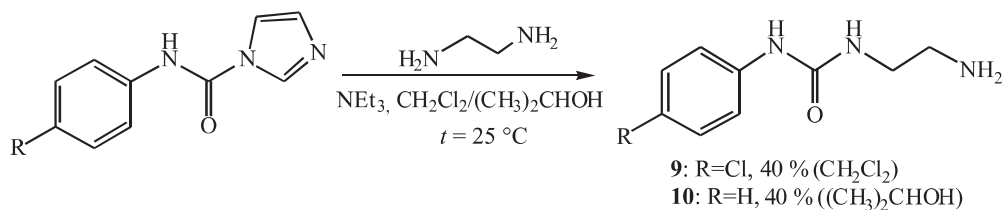
ной мочевины. Реакция по приведенной ниже схеме приводит к получению целевых аминоэтилзамещенных мочевины с выходом около 10 %:



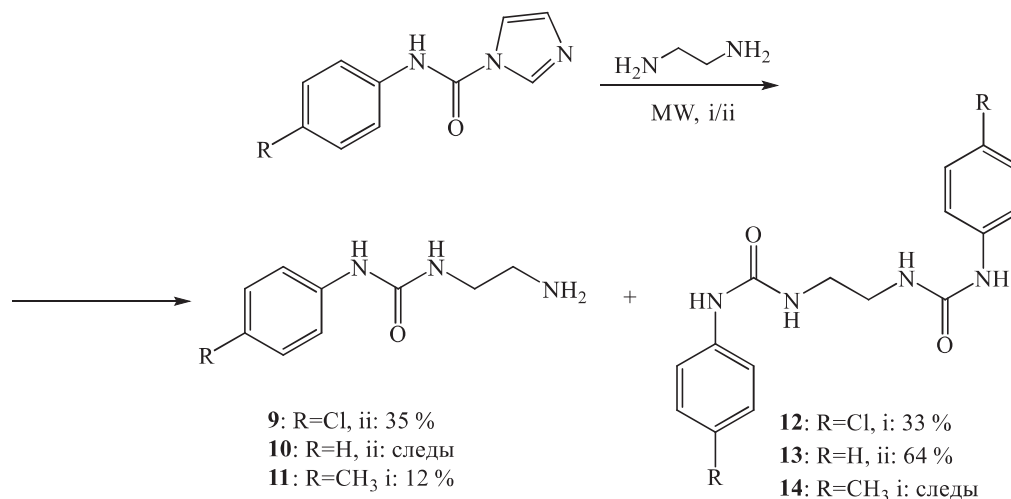
В качестве исходных продуктов для синтеза N-арилкарбамоилзамещенных этилендиаминами могут быть использованы N-арилкарбамоилимидазолы (**6**, **7**, **8**). Эти соединения отличаются пониженной по сравнению с арилизотиоцианатами реакционной способностью, что позволяло рассчитывать на более высокий выход N-арилкарбамоилэтилендиаминами в их реакциях с этилендиаминном. Эти соединения получены способом, описанным в [11, 12], в соответствии со схемой:



Реакция *n*-толилизотиоцианата с имидазолом с использованием хлористого метилена в качестве растворителя приводит к образованию N-(*n*-толилкарбамоил)имидазола (**8**) с выходом после перекристаллизации 85 %. Взаимодействие суспензии этого соединения с этилендиаминном в водной среде в соответствии с представленным в [13] способом не привело к образованию продукта ацилирования этилендиамина даже в течение 5 сут. Попытка провести реакцию [N-(арил)карбамоил]имидазолов с этилендиаминном с растворением реагентов в хлористом метилена и изопропанолем (метод А) при эквимолярном соотношении реагентов привела к получению целевых соединений **9** и **10** с небольшими выходами:



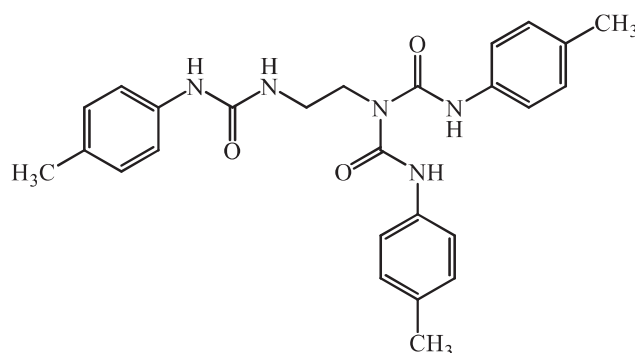
Авторы настоящей работы предположили, что процесс можно интенсифицировать путем воздействия на реакцию смесь микроволнового излучения (метод Б). Для этого было проведено несколько экспериментов по переамидированию исходных N-арилкарбамоилимидазолов в микроволновом реакторе с использованием избытка этилендиамина:



Условия реакции i: температура 120 °С, мощность излучения 150 Вт, время реакции 60 мин, семикратный избыток этилендиамина; условия реакции ii: температура 60 °С, мощность излучения 150 Вт, время реакции 40 мин, 15-кратный избыток этилендиамина, триэтиламин использован в качестве катализатора.

Как оказалось, в случае использования микроволнового излучения основным продуктом реакции становится бис(мочевинный) продукт ацилирования по обеим аминогруппам этилендиамина. В случае с переамидированием N-(*n*-толил)карбамоилимидазола при использовании семикратного избытка этилендиамина в течение 1 ч и при температуре 120 °С анализ реакционной массы методом хромато-масс-спектрометрии показал наличие в смеси соединения с $[M + H]^+ = 126$, предположительно соответствующего комплексу *n*-толуидина с водой, соединения с $[M + H]^+ = 194$, относящегося к целевому производному мочевины **11**, и соединения с $[M + H]^+ = 458$ в качестве основного продукта, который предположительно можно соотнести со структурой соединения **15** (рис. 2).

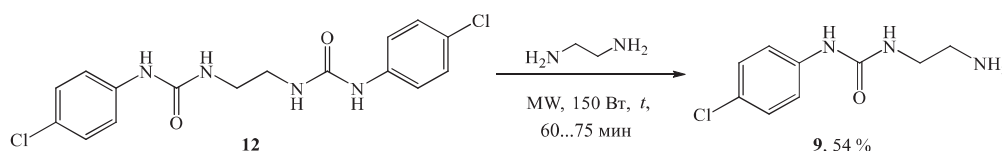
Легкость образования этиленбис(мочевины) делает ее привлекательной в качестве исходного соединения для переамидирования. В связи с этим проведено несколько реакций по взаимодействию N,N'-бис(4-хлор-



15, M = 459,55 г/моль

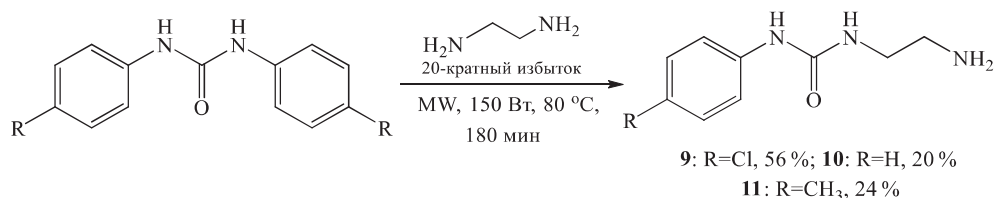
Рис. 2. Предположительное строение продукта 15 реакции по приведенной ниже схеме для соединения 12

фенилкарбамоил)этилендиамина (12) с этилендиамином в микроволновом реакторе (метод В) [14]:



Реакцию аминолиза проводили при температуре около 70 °С и микроволновом излучении мощностью 150 Вт. При этом продукт аминолиза, представляющий собой монозамещенный этилендиамин, удалось выделить с выходом 54 %. Повышение температуры до 120 °С приводит к разложению исходного бис(мочевинного) соединения 12 с образованием соответствующего *p*-хлоранилина и имидазолидинона.

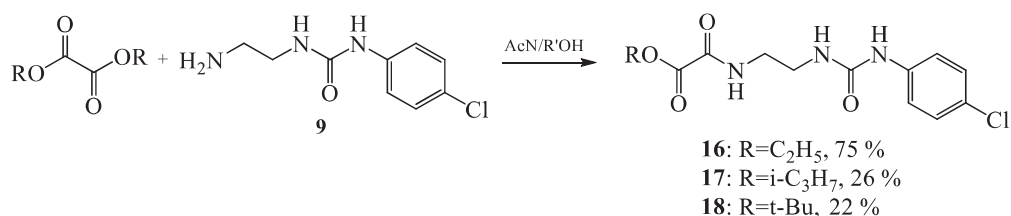
Для получения 2-аминоэтилзамещенных арилмочевин также использовались реакции аминолиза этилендиамином диарилмочевин (метод Г):



Однако и этот способ не привел к значимому повышению выхода продукта монозамещения этилендиамина.

Далее для синтеза *N*-арил-(*N'*-алкоксикарбамоилэтил)мочевин предложена и реализована реакция ацилирования полученных *N*-2-аминоэтил-*N'*-

арилмочевин диалкиловыми эфирами щавелевой кислоты в соответствии со схемой:



Соединения **16–18** являются оксаматными аналогами регулятора роста растений «Картолин-2» и ранее синтезированных N-алкоксикарбониламиноэтилмочевин [1, 4] и потенциально могут обладать рост-регуляторной активностью.

Экспериментальная часть. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H и ¹³C регистрировали на приборах *Bruker Avance* и *Varian Mercury Plus* с частотой 400,13 МГц (d₆-ДМСО, внутренний стандарт — остаточный сигнал протона растворителя с химическим сдвигом δ = 2,50 м.д.). Контроль за реакцией осуществляли методом ТСХ на пластинках *Merck TLC Silica gel 60 F254* (размер 10 × 20 см), в качестве элюента использовали смесь хлороформ-метанол (4:1, об/об), визуализацию хроматографических зон проводили под УФ-лампой с последующей окраской в парах йода. Хромато-масс-спектрометрический анализ осуществляли на приборе *Thermo Fisher Scientific Surveyor MSQ* с колонкой для высокоэффективной жидкостной хроматографии *Phenomenex Onyx Monolith C18 25 × 4.6 mm* (*Phenomenex*, США). В качестве подвижной фазы применяли двухкомпонентную смесь 0,1 % масс. раствора муравьиной кислоты и ацетонитрила (растворитель 100 % ДМСО, градиентное элюирование, скорость потока 1,5 мл/мин, температура 25 °С, применяемый тип ионизации при атмосферном давлении — электроспрей). Для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения использовали реактор *CEM DU 9369* (*CEM Corporation*).

Общая методика синтеза N-(арилкарбамоил)имидазолов [11]. В круглодонной колбе с магнитной мешалкой при комнатной температуре смешивают раствор 0,34 г (5,0 ммоль) имидазола в 5 мл метиленхлорида и 5,0 ммоль соответствующего изоцианата. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. Выпавший осадок отделяют фильтрованием, промывают на фильтре метиленхлоридом и кристаллизуют из метиленхлорида.

***N*-(4-метилфенилкарбамоил)имидазол (6) [11].** Выход 85 % (0,854 г), $T_{пл} = 138...140$ °С. Спектр ЯМР 1H (δ_H , м.д., J , Гц): 2,24 (с, 3H, \underline{CH}_3); 7,01...7,03 (м, 2H, $\underline{CH}-\underline{CH}$); 7,09 (д, 2H, $\underline{CH}_3-C-\underline{CH}_{аром}$, $^3J = 8,4$); 7,32 (д, 2H, $\underline{CH}_{аром}-C-NH$, $^3J = 8,4$); 7,66 (с, 1H, $N-\underline{CH}-N$); 8,51 (с, 1H, $C(O)-\underline{NH}-C$).

***N*-фенилкарбамоилимидазол (7).** Выход 66 % (0,617 г), $T_{пл} = 100...102$ °С. Спектр ЯМР 1H (d_6 -ДМСО, δ , м.д., J , Гц): 6,96 (т, 1H, $C-\underline{CH}-\underline{CH}-\underline{CH}$, $J = 7,6$); 7,01 (с, 2H, $\underline{CH}-\underline{CH}$); 7,27 (д, 2H, $C-\underline{CH}-\underline{CH}-\underline{CH}$, $J = 8,4$); 7,45 (д, 2H, $C-\underline{CH}-\underline{CH}-\underline{CH}$, $J = 7,6$); 7,62 (с, 2H, $N-\underline{CH}-N$, $J = 7,6$); 8,58 (с, 1H, $C(O)-\underline{NH}$). ВЭЖХ-МС $[M + H]^+$ найдено 188,09; вычислено 188,08 [12].

***N*-(4-хлорфенилкарбамоил)имидазол (8).** Выход 98 % (1,083 г), $T_{пл} = 133...135$ °С по данным из [11] 189 °С. Спектр ЯМР 1H (d_6 -ДМСО, δ м.д., J , Гц): 7,02 (с, 2H, $\underline{CH}-\underline{CH}$); 7,34 (д, 2H, $Cl-C-\underline{CH}_{аром}$, $J = 7,6$); 7,47 (д, 2H, $\underline{CH}_{аром}-C-NH$, $J = 8,8$); 7,66 (с, 1H, $N-\underline{CH}-N$); 8,87 (с, 1H, $C(O)-\underline{NH}-C$).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), (d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 115,6 ($CO-N-\underline{CH}-\underline{CH}$); 122,1 ($CO-N-\underline{CH}-\underline{CH}$); 125,9 ($Cl-C-\underline{CH}_{аром}$); 129,1 ($\underline{CH}_{аром}-\underline{C}-NH$); 135,5 ($N-\underline{CH}-N$); 138,9 ($\underline{CH}_{аром}-\underline{C}-NH$); 140,2 ($HN-\underline{C}-\underline{CH}$); 152,7 ($NH-\underline{C}(O)-N$). ВЭЖХ-МС $[M + H]^+$ найдено 221,99; вычислено 222,04.

Синтез *N*-(2-аминоэтил)-*N'*-(арил)мочевин реакцией переамидирования. Метод А. В круглодонной колбе с магнитной мешалкой к раствору 0,108 г (1,8 ммоль) этилендиамина и 0,18 г триэтиламина в 0,5 мл хлористого метилена (или изопропилового спирта) при интенсивном перемешивании прибавляют в течение 15 мин раствор (1,8 ммоль) *N*-(арилкарбамоил)имидазола в 16 мл хлористого метилена. Образовавшийся в реакционной смеси белый осадок отфильтровывают. Маточный раствор упаривают, остаток кристаллизуют из ацетонитрила, получая целевую *N*-(2-аминоэтил)-*N'*-арилмочевину.

Метод Б. В снабженной септой пробирке для микроволнового реактора объемом 10 мл смешивают 2 ммоль ариламинокарбонилимидазола и 0,8 г (13,4 ммоль) этилендиамина. Реакцию проводят при температуре 120 °С и микроволновом излучении мощностью 150 Вт в течение 60 мин. Из реакционной смеси отгоняют избыток этилендиамина в вакууме при 20 мм рт. ст., к остатку прибавляют 5 мл изопропанола и отфильтровывают нерастворившуюся компоненту. Фильтрат упаривают на роторном испарителе, полученный осадок кристаллизуют из изопропанола. Нерастворимый в ацетонитриле осадок представляет собой *N,N'*-бис-арилэтилендиамин, образовавшийся в результате дизамещения этилендиамина *N*-(4-хлорфенилкарбамоил)имидазолом.

Метод В. В снабженной сеттой пробирке для микроволнового реактора объемом 10 мл смешивают 1,2 ммоль N,N'-бисарилэтилендиамина и 1,67 г (27,8 ммоль) этилендиамина в присутствии 0,1 г триэтиламина. Реакция протекает при перемешивании в течение 1 ч при температуре до 70 °С, мощность микроволнового излучения составляет 150 Вт. Из реакционной смеси в вакууме около 20 мм рт. ст. отгоняют избыток этилендиамина, к остатку прибавляют ацетонитрил, фильтрованием отделяют осадок, представляющий собой непрореагировавшее исходное соединение. После отгонки ацетонитрила из фильтрата кристаллизацией из хлороформа выделяют целевую N-(2-аминоэтил)-N'-арилмочевину.

Метод Г. В снабженной сеттой пробирке для микроволнового реактора объемом 10 мл смешивают 1,4 ммоль N,N'-диарилмочевины и 2,38 г (45,2 ммоль) этилендиамина в присутствии 0,1 г триэтиламина. Реакцию проводят в течение 3 ч при температуре 80 °С и мощности микроволнового излучения 150 Вт. Из реакционной смеси в вакууме около 20 мм рт. ст. отгоняют избыток этилендиамина, к остатку прибавляют ацетонитрил, фильтрованием отделяют осадок, представляющий собой непрореагировавшее исходное соединение. После отгонки из фильтрата ацетонитрила кристаллизацией остатка из хлороформа выделяют целевую N-(2-аминоэтил)-N'-арилмочевину. В маточном растворе содержится *n*-толуидин [14], охарактеризованный данными спектра ЯМР ¹H (d₆-ДМСО, δ, м.д., J, Гц): 2,12 (с, 3H, CH₃); 3,47 (т, 2H, NH₂, J = 6,2); 6,48 (д, 2H, CH₃-C_{аром}-CH_{аром}, J = 8,1); 6,80 (д, 2H, CH_{аром}-C_{аром}-NH, J = 8,1).

N-(2-аминоэтил)-N'-(4-хлорфенил)мочевина (9). Выход 40 % (метод А), 35 % (метод Б), 54 % (метод В), 56 % (метод Г), T_{пл} = 138...140 °С. Спектр ЯМР ¹H (d₆-ДМСО, δ, м.д., J, Гц): 2,62–2,64 (м, 2H, CH₂-NH₂); 2,98–3,10 (м, 4H, NH₂, CH₂-NH); 6,33 (с, 1H, NH-CH₂); 7,23 (д, 2H, Cl-C_{аром}-CH_{аром}, J = 8,4); 7,40 (д, 2H, HN-C_{аром}-CH_{аром}, J = 8,4); 8,74 (с, 1H, C(O)-NH-C).

Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), (d₆-ДМСО, δ, м.д.): 40,8 (NH₂-CH₂); 41,2 (NH-CH₂); 119,4 (Cl-C_{аром}-CH_{аром}); 124,7 (Cl-C_{аром}); 128,9 (HN-C_{аром}-CH_{аром}); 140,2 (HN-C_{аром}-CH_{аром}); 155,8 (NH-C(O)-NH). ВЭЖХ-МС [M + H]⁺ найдено 214,15; вычислено 214,07.

N-(2-аминоэтил)-N'-фенилмочевина (10). Выход 40 % (метод А), следы (метод Б), 20 % (метод Г), T_{пл} = 108...110 °С (из ацетонитрила). Спектр ЯМР ¹H (d₆-ДМСО, δ, м.д., J, Гц): 2,61–2,64 (м, 2H, CH₂-NH₂); 2,98–3,08 (м, 4H, NH₂, CH₂-NH); 6,20–6,22 (м, 1H, NH-CH₂); 6,99 (т, 1H, C-CH_{аром}-CH_{аром}-CH_{аром}, J = 8,4); 7,19 (т, 2H, C-CH_{аром}-CH_{аром}, J = 7,6);

7,37 (д, 2H, C- $\underline{\text{C}}_{\text{аром}}$, $J = 7,6$); 8,49 (с, 1H, C(O)- $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-C}$). ВЭЖХ-МС: найдено 180,17 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено 180,10.

***N*-(2-аминоэтил)-*N'*-(*n*-толил)мочевина (11).** Выход 12 % (метод Б), 23 % (метод Г), $T_{\text{пл}} = 110...112$ °С (из изопропанола). Спектр ЯМР ^1H (d_6 -ДМСО, δ , м.д., J , Гц): 2,21 (с, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 2,60–2,63 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-NH}_2$); 3,03–3,08 (м, 4H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-NH}$); 6,23 (т, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2$); 7,05 (д, 2H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$); 7,25 (д, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}\text{-C}_{\text{аром}}\text{-NH}$); 8,43 (с, 1H, C- $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-C(O)}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), (d_6 -ДМСО δ , м.д.): 20,8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 42,1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-NH}_2$); 42,6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$); 118,1 ($\text{CH}_3\text{-C-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$); 129,5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}\text{-C-NH}$); 130,1 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{-CH}_{\text{аром}}$); 138,5 ($\text{CH}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{-NH}$); 154,4 ($\text{NH-}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$). ВЭЖХ-МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ найдено 194,06; вычислено 194,12.

***N,N'*-бис(4-хлорфенилкарбамоил)этилендиамин (12).** Выход 33 % (метод Б), $T_{\text{пл}} = 310...312$ °С. Спектр ЯМР ^1H (d_6 -ДМСО, δ , м.д., J , Гц): 3,18 (с, 4H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 6,32 (с, 2H, C(O)- $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2$); 7,27 (д, 4H, Cl- $\text{C}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$, $J = 8,4$); 7,41 (д, 4H, $\text{HN-}\text{C}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$, $J = 8,4$); 8,76 (с, 2H, C- $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-C(O)}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), (d_6 -ДМСО δ , м.д.): 119,6 (Cl- $\text{C}_{\text{аром}}\text{-CH}_{\text{аром}}$); 124,9 (Cl- $\text{C}_{\text{аром}}$); 128,9 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}\text{-CH}_{\text{аром}}$); 139,9 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}\text{-CH}_{\text{аром}}$); 155,7 (NH-C(O)-NH). ВЭЖХ-МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ найдено 366,99; вычислено 367,07.

***N,N'*-бис(фенилкарбамоил)этилендиамин (13).** Выход 64 % (метод Г), $T_{\text{пл}} = 290...292$ °С. Спектр ЯМР ^1H (d_6 -ДМСО, δ , м.д., J , Гц): 2,61–2,65 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-NH}_2$); 2,98–3,08 (м, 4H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2$, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-NH}$); 6,21 (с, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2$); 6,99 (т, 1H, C- $\text{CH}_{\text{аром}}\text{-CH}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$, $J = 8,4$); 7,19 (т, 2H, C- $\text{CH}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$, $J = 7,6$); 7,37 (д, 2H, C- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{аром}}$, $J = 7,6$); 8,49 (с, 1H, C(O)- $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{-C}$). ВЭЖХ-МС $[\text{M} + 1]^+$ найдено 299,34; вычислено 299,14.

Заключение. Рассмотрены способы получения *N*-арил-*N'*-аминоэтилмочевин, которые могут быть использованы в качестве исходных продуктов для синтеза соединений с оксаматными и оксамидными функциональными группами с потенциальной цитокининовой активностью. Использована методология микроволнового синтеза в реакциях ацилирования и аминолиза, в результате чего получены *N*-2-аминоэтил-*N'*-арилмочевины с различными заместителями в ароматическом ядре с хорошими выходами. Проведено сравнение аминолиза этилендиамином *N,N'*-бис(арилкарбамоил)этилендиамина, *N*-арилкарбамоилимидазолов и диарилмочевин в условиях микроволнового излучения, без использования которого реакции протекают с образованием следовых количеств целевых соединений.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кочетков К.А., Коваленко Л.В., Калистратова А.В. и др. N-алкоксикарбониламиноэтил-N'-арилмочевины, проявляющие рост-регулирующую активность. Патент РФ 2632466. Заявл. 07.10.2016, опубл. 05.10.2017.
- [2] Шешенев А.Е., Болтухина Е.В., Чернышев В.П. и др. Способ получения регулятора роста растений N-(изопропоксикарбонил)-O-(4-хлорфенилкарбамоил)этанолamina. Патент РФ 2711231. Заявл. 20.08.2019, опубл. 15.01.2020.
- [3] Ощепков М.С., Калистратова А.В., Савельева Е.М. и др. Природные и синтетические цитокинины и их применение в биотехнологии, агрохимии и медицине. *Успехи химии*, 2020, т. 89, № 8, с. 787–810.
DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4921>
- [4] Kalistratova A.V., Kovalenko L.V., Oshchepkov M.S., et al. Biological activity of the novel plant growth regulators: N-alkoxycarbonylaminoethyl-N'-arylureas. *Bulg. J. Agric. Sci.*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 772–776.
- [5] Lomin S.N., Krivosheev D.M., Steklov M.Y., et al. Receptor properties and features of cytokinin signaling. *Acta Naturae*, 2012, vol. 4, no. 3, pp. 31–45.
- [6] Davies P.J. The plant hormones: their nature, occurrence, and functions. In: Davies P.J. (eds). *Plant Hormones*. Dordrecht, Springer, 2010, pp. 1–15.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-2686-7_1
- [7] Khan N.A., Nazar R., Iqbal N., et al. (eds). *Phytohormones and abiotic stress tolerance in plants*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25829-9>
- [8] Kalistratova A.V., Kovalenko L.V., Oshchepkov M.S., et al. Synthesis of new compounds in the series of aryl-substituted ureas with cytotoxic and antioxidant activity. *Mendeleev Commun.*, 2020, vol. 30, iss. 2, pp. 153–155.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.03.007>
- [9] Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.*, 2004, vol. 1, iss. 4, pp. 337–341.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- [10] Petyunin P.A., Choudry A.M. Synthesis of benzimidazole-2-carboxylic acid amides from o-phenylenediamine and oxamic acid esters. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1982, vol. 18, no. 5, pp. 519–521. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00526091>
- [11] Gajeles G., Lee S.H. Imidazole derivatives as thermal latent catalyst for thiol-Michael reaction thermosetting resins. *Eur. Polym. J.*, 2019, vol. 120, art. 109240.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109240>
- [12] Perveen S., Fatima N., Khan M.A., et al. Antidepressant activity of carbamates and urea derivatives. *Med. Chem. Res.*, 2012, vol. 21, no. 9, pp. 2709–2715.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9797-8>
- [13] Padiya K.J., Gavade S., Kardile B., et al. Unprecedented “in water” imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate. *Org. Lett.*, 2012, vol. 14, iss. 11, pp. 2814–2817. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol301009d>

[14] Wang T.C., Qiao J.X. Microwave-assisted transamidation of ureas. *Tetrahedron Letters*, 2016, vol. 57, iss. 18, pp. 1941–1943.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.103>

[15] Коваленко Л.В., Ощепков М.С., Кочетков К.А. и др. β-оксалиламинозамещенные О-этил-N-арилкарбаматы и N-этил-N'-арилмочевины, инкапсулированные в мицеллах сополимера винилмидазола и винилкапролактама. *ДАН*, 2017, т. 473, № 6, с. 669–672. DOI: <https://doi.org/10.7868/S086956521712009X>

Калистратова Антонида Владимировна — канд. хим. наук, доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева (Российская Федерация, 125047, Москва, Миусская пл., д. 9).

Ощепков Максим Сергеевич — канд. хим. наук, доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева (Российская Федерация, 125047, Москва, Миусская пл., д. 9).

Иванова Мария Сергеевна — аспирантка кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева (Российская Федерация, 125047, Москва, Миусская пл., д. 9).

Коваленко Леонид Владимирович — д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева (Российская Федерация, 125047, Москва, Миусская пл., д. 9).

Болдырев Вениамин Станиславович — канд. техн. наук, доцент кафедры «Химия» МГТУ им. Н.Э. Баумана, ведущий инженер инжинирингового центра «Автоматика и робототехника» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

Просьба ссылаться на эту статью следующим образом:

Калистратова А.В., Ощепков М.С., Иванова М.С. и др. Применение микроволнового излучения в синтезе N-арил-N'-аминоэтилмочевин. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки*, 2021, № 5 (98), с. 125–141.

DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2021-5-125-141>

MICROWAVE RADIATION APPLIED IN THE N-ARYL-N'-AMINOETHYLUREAS SYNTHESIS

A.V. Kalistratova¹

a.kalistratova@inbox.ru

M.S. Oshchepkov¹

maxim.os@mail.ru

M.S. Ivanova¹

ivanova.ms.rcu@yandex.ru

L.V. Kovalenko¹

lkovalenko@muctr.ru

V.S. Boldyrev²

boldyrev.v.s@bmstu.ru

¹D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia,
Moscow, Russian Federation

²Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

The paper considers methods for the N-aryl-N'-aminoethylureas synthesis. The methods can be used as base products for the preparation of potential cytokinin active compounds with oxamate and oxamide functional groups. The previous studies showed that upon the interaction between aryl isocyanates and ethylenediamine, symmetric bisureas become the main reaction products, while the yield of the target 2-aminoethylureas is no more than 10 %. The high yield of N-aryl-N'-(oxamoylamino)ethylurea is also not provided by using one group amino-protected ethylenediamine. Thus, when using *Boc*-protection, the yield of target products does not exceed 13 %. In this research, we used the methodology of microwave synthesis in acylation and aminolysis reactions. As a result, N-2-aminoethyl-N'-arylureas with various substituents in the aromatic ring were obtained in good yields. We compared the microwave radiation aminolysis of N,N'-bis(arylcarbamoylethyl)ethylenediamines, N-arylcarbamoylethylimidazoles and diarylureas with ethylenediamine under microwave conditions. Findings of research show that reactions without microwaves proceed with the formation of only trace amounts of the target compounds, which are used for synthesis of structural analogs of phytoactive compounds, in the molecules of which carbamate and urea groups are replaced by oxamate ones

Keywords

Aryl substituted ureas, microwave radiation, aryl isocyanates, oxalates, oxamates, oxamides, carbamoylethylimidazoles

Received 04.12.2020

Accepted 25.01.2021

© Author(s), 2021

This work is supported by grants from the Russian Foundation for Basic Research (RFBR project no. 19-03-00492)

REFERENCES

- [1] Kochetkov K.A., Kovalenko L.V., Kalistratova A.V., et al. N-alkoksikarbonilaminoetil-N'-arilmocheviny, proyavlyayushchie rost-reguliruyushchuyu aktivnost' [N-alcoxycarbonylaminoethyl-N'-aryl-urea showing growth-regulating activity]. Patent RU 2632466. Appl. 07.10.2016, publ. 05.10.2017 (in Russ.).
- [2] Sheshenev A.E., Boltukhina E.V., Chernyshev V.P., et al. Sposob polucheniya regulyatora rosta rasteniy N-(izopropoksikarbonil)-O-(4-khlorfenilkarbamoil)etanolamina [Method of producing a plant growth regulator of N-(isopropoxycarbonyl)-O-(4-chlorophenylcarbamoylethyl)ethanolamine]. Patent RU 2711231. Appl. 20.08.2019, publ. 15.01.2020 (in Russ.).

- [3] Oshchepkov M.S., Kalistratova A.V., Savelieva E.M., et al. Natural and synthetic cytokinins and their applications in biotechnology, agrochemistry and medicine. *Russ. Chem. Rev.*, 2020, vol. 89, no. 8, pp. 787–810. DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4921>
- [4] Kalistratova A.V., Kovalenko L.V., Oshchepkov M.S., et al. Biological activity of the novel plant growth regulators: N-alkoxycarbonylaminoethyl-N'-arylureas. *Bulg. J. Agric. Sci.*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 772–776.
- [5] Lomin S.N., Krivosheev D.M., Steklov M.Y., et al. Receptor properties and features of cytokinin signaling. *Acta Naturae*, 2012, vol. 4, no. 3, pp. 31–45.
- [6] Davies P.J. The plant hormones: their nature, occurrence, and functions. In: Davies P.J. (eds). *Plant Hormones*. Dordrecht, Springer, 2010, pp. 1–15. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-2686-7_1
- [7] Khan N.A., Nazar R., Iqbal N., et al. (eds). *Phytohormones and abiotic stress tolerance in plants*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25829-9>
- [8] Kalistratova A.V., Kovalenko L.V., Oshchepkov M.S., et al. Synthesis of new compounds in the series of aryl-substituted ureas with cytotoxic and antioxidant activity. *Mendeleev Commun.*, 2020, vol. 30, iss. 2, pp. 153–155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.03.007>
- [9] Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.*, 2004, vol. 1, iss. 4, pp. 337–341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- [10] Petyunin P.A., Choudry A.M. Synthesis of benzimidazole-2-carboxylic acid amides from o-phenylenediamine and oxamic acid esters. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1982, vol. 18, no. 5, pp. 519–521. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00526091>
- [11] Gajeles G., Lee S.H. Imidazole derivatives as thermal latent catalyst for thiol-Michael reaction thermosetting resins. *Eur. Polym. J.*, 2019, vol. 120, art. 109240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109240>
- [12] Perveen S., Fatima N., Khan M.A., et al. Antidepressant activity of carbamates and urea derivatives. *Med. Chem. Res.*, 2012, vol. 21, no. 9, pp. 2709–2715. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9797-8>
- [13] Padiya K.J., Gavade S., Kardile B., et al. Unprecedented “in water” imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate. *Org. Lett.*, 2012, vol. 14, iss. 11, pp. 2814–2817. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol301009d>
- [14] Wang T.C., Qiao J.X. Microwave-assisted transamidation of ureas. *Tetrahedron Letters*, 2016, vol. 57, iss. 18, pp. 1941–1943. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.103>
- [15] Kovalenko L.V., Kochetkov K.A., Oshchepkov M.S., et al. Oxalylamino substituted O-ethyl-N-aryl carbamates and P-N-ethyl-N'-aryl ureas, encapsulated in micelles copolymer of vinylcaprolactam and vinylimidazole. *Doklady Akademii nauk*, 2017, vol. 473, no. 6, pp. 669–672 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.7868/S086956521712009X>

Kalistratova A.V. — Cand. Sc. (Chem.), Assoc. Professor, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Miusskaya ploshchad 9, Moscow, 125047 Russian Federation).

Oshchepkov M.S. — Cand. Sc. (Chem.), Assoc. Professor, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Miusskaya ploshchad 9, Moscow, 125047 Russian Federation).

Ivanova M.S. — Post-Graduate Student, Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Miusskaya ploshchad 9, Moscow, 125047 Russian Federation).

Kovalenko L.V. — Dr. Sc. (Chem.), Professor, Head of Department of Chemistry and Technology of Biomedical Preparations, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Miusskaya ploshchad 9, Moscow, 125047 Russian Federation).

Boldyrev V.S. — Cand. Sc. (Eng.), Assoc. Professor, Department of Chemistry, Bauman Moscow State Technical University; Leading Engineer, Engineering Center Automation and Robotics, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

Please cite this article in English as:

Kalistratova A.V., Oshchepkov M.S., Ivanova M.S., et al. Microwave radiation applied in the N-aryl-N'-aminoethylureas synthesis. *Herald of the Bauman Moscow State Technical University, Series Natural Sciences*, 2021, no. 5 (98), pp. 125–141 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2021-5-125-141>