

Изомочевины: синтез, свойства и применение

А.А.Бакибаев, В.В.Штрыкова

Томский политехнический университет

634004 Томск, просп. Ленина, 30, факс (382–2) 21–9080

Обобщены данные по методам синтеза, химическим свойствам и областям применения изомочевин. Показаны перспективные пути использования изомочевин в органическом синтезе.

Библиография — 166 ссылок.

Оглавление

I. Введение	992
II. Методы синтеза изомочевин	992
III. Химические свойства	996
IV. Применение изомочевин	1000
V. Заключение	1000

I. Введение

Мочевины и изомочевины (*O*-функциональнозамещенные производные мочевины) — генетически связанные классы органических соединений. Это утверждение основано на том, что они могут быть получены из одних и тех же субстратов (карбодиимидов, цианамидов, органических цианатов), а также могут взаимно превращаться друг в друга.

Одним из перспективных направлений в химии мочевины является синтез на их основе различных классов органических соединений с предварительно активированной амидной группой. Такого рода переход от амидной к иминоэфирной группе уже дал превосходные результаты. Так, из амидов были получены имидаты,^{1,2} а из лактамов — лактимные эфиры,³ которые затем были использованы в новых ранее не реализуемых направлениях.

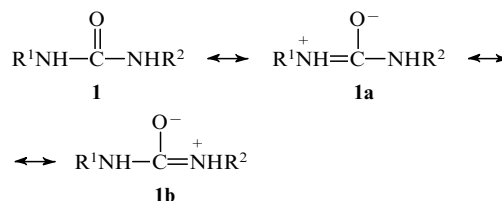
Обзорные работы по химии изомочевин практически отсутствуют, если не считать работу⁴, однако в ней изложение методов синтеза изомочевин носит, скорее, конспективный характер. Это послужило причиной написания настоящего обзора, где собраны сведения по методам синтеза, химическим свойствам и применению изомочевин.

II. Методы синтеза изомочевин

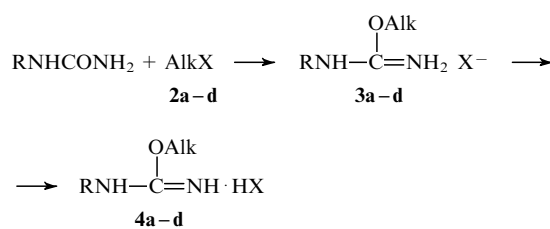
1. Синтезы на основе мочевины

Имеющая место в мочевинах **1** делокализация π -электронов во фрагментах $R^1N-C=O$ и $R^2N-C=O$ обуславливает их

слабую основность. Структура основного состояния мочевины может быть выражена в виде гибрида резонансных форм **1**, **1a**, **1b**.



Тем не менее среди множества реакций, в которые склонны вступать мочевины, наиболее характерными являются реакции нуклеофильной атаки атома кислорода или атома азота мочевины **1** электрофильными или нейтральными реагентами, причем в этих реакциях наиболее вероятными реакционноспособными частицами выступают резонансные формы **1a** и **1b**. Одним из конкретных примеров нуклеофильной атаки атома кислорода мочевины является реакция прямого *O*-алкилирования мочевины различными алкилирующими реагентами **2a–d**. Изомочевины **4a–d**, по-видимому, образуются через промежуточные изоурониевые интермедиаты **3a–d**.



$R = H, Alk, Ar$;

$X = AlkSO_4^-$ (**a**), $NaSO_3^-$ (**b**), I^- (**c**), $AlkSO_3^-$ (**d**)

А.А.Бакибаев. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории синтеза лекарственных веществ ТПУ. Телефон (382–2) 49–2861. Область научных интересов: химия мочевины, азотсодержащие соединения, биологически активные вещества.

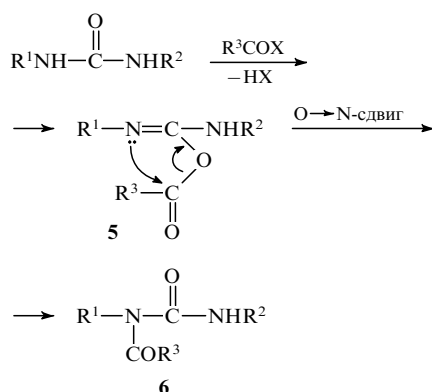
В.В.Штрыкова. Научный сотрудник той же лаборатории. Область научных интересов: химия мочевины, синтез биологически активных соединений.

Дата поступления 24 апреля 1995 г.

Реакцию *O*-алкилирования мочевины, как правило, проводят в нейтральных средах при невысоких температурах (до 100°C), поскольку алкилирующие реагенты $AlkX$ чрезвычайно реак-

ционнспособны. В качестве *O*-алкилирующих реагентов для мочевины обычно используют алкилсульфаты **2a**,⁵⁻⁷ алкилсульфонаты **2b**,⁵ алкилиодиды **2c**⁸ и арилалкилсульфонаты **2d**.⁵ *O*-Алкилизо мочевины **4a-d**, как правило, выделяют в виде соответствующих солей, но в отдельных случаях при осторожной нейтрализации можно получить и свободные основания. Изомочевины **4** с хорошо уходящими группами (AlkO^-) в основной среде склонны к легкому элиминированию.

Многие авторы считают,⁹⁻¹³ что реакции *N*-ацилирования мочевины протекают через первоначальный *O*-ацилированный интермедиат **5**.

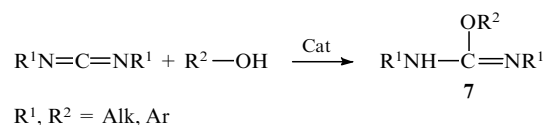


Однако до сих пор в классических реакциях ацилирования мочевины кинетически контролируемый аддукт **5** не был изолирован, а среди продуктов реакции найдены только *N*-ацилмочевины **6**.¹⁴⁻¹⁶ Образование *N*-ацилмочевины **6** происходит в результате внутримолекулярного, термодинамически более выгодного $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -сдвига (миграции) ацильной группы. Так, например, ацилирование *N*-метилмочевины хлористым ацетиллом дает *N*-метил-*N*-ацетилмочевину **6**,¹³ что согласуется с образованием *O*-ацетильного интермедиата **5**, хотя вторичный атом азота должен быть более нуклеофильным при прямой атаке ацилирующим реагентом.

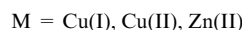
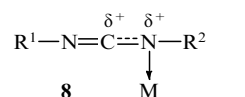
2. Синтезы на основе карбодимидов

Карбодимиды (КДИ) — один из наиболее важных типов ненасыщенных соединений с гетерокумулированной системой связей. Благодаря хорошо разработанным и надежным методам получения, КДИ нашли широкое применение, главным образом, в пептидном синтезе и для иммобилизации биомолекул.^{17,18} Родство КДИ и мочевины подчеркивает то обстоятельство, что мочевины являются одним из традиционных источников КДИ,¹⁷⁻²² а последние, в свою очередь, легко превращаются в мочевины. Карбодимиды получают из 1,3-дизамещенных мочевины дегидратацией под действием P_2O_5 (см.¹⁹), карбониллов металлов ($\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, $\text{W}(\text{CO})_6$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$)²⁰, трифенилфосфиндидбромида²¹ или трифенилфосфина²² в триэтиламин, хлорангидридов ароматических сульфокислот в условиях межфазного катализа²³ или взаимодействием *N*-алкилиденмочевины с PCl_5 (см.²⁴).

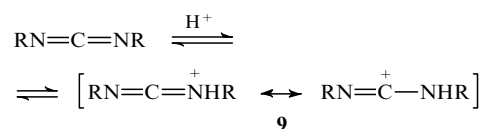
За счет своей сравнительной доступности и высокой реакционной способности в процессах с нуклеофильными реагентами КДИ оказались, пожалуй, основными синтонами для синтеза *O*-алкил(арил)изомочевины. Реакции КДИ со спиртами и некоторыми фенолами при использовании специфических катализаторов или алколюлятов спиртов в ходе синтеза *O*-алкил(арил)изомочевины не требуют даже нагревания.²⁵⁻³² Некаталитическое присоединение спиртов и фенолов к КДИ малоэффективно из-за пониженных нуклеофильных свойств этих реагентов.



Относительно невысокая нуклеофильность спиртов (фенолов), с одной стороны, и известная склонность КДИ к спонтанной или инициируемой полимеризации³³ в ходе синтеза изомочевины **7**, с другой, легко преодолевается использованием ряда синтетических приемов, направленных на повышение электрофильности гетерокумуленового фрагмента КДИ к реакциям с нуклеофильными реагентами. В этой части обзора мы приводим лишь те работы, которые появились позднее обзоров^{34,35}, где обобщены реакции с участием КДИ, в том числе и реакции КДИ со спиртами. Чаще всего взаимодействие КДИ со спиртами (фенолами) катализируется солями меди (CuCl , CuCl_2 , Cu_2O) или Zn^{2+} (см.³⁶⁻⁴¹). Каталитическое действие ионов металлов, по-видимому, заключается в образовании координационного комплекса КДИ с ионом металла (через иминный атом азота).

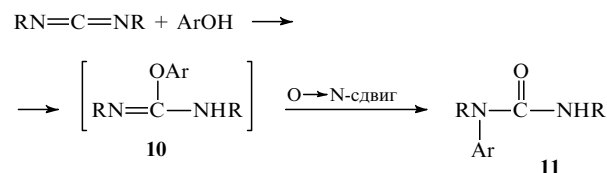


Формирование координационного комплекса **8** приводит к повышению электрофильности центрального атома углерода КДИ. Другим методом активации КДИ в реакциях с нуклеофильными реагентами, в том числе и со спиртами, является использование протонодонорных соединений.^{42,43} В результате протонирования КДИ образуются электрофильные частицы **9**.



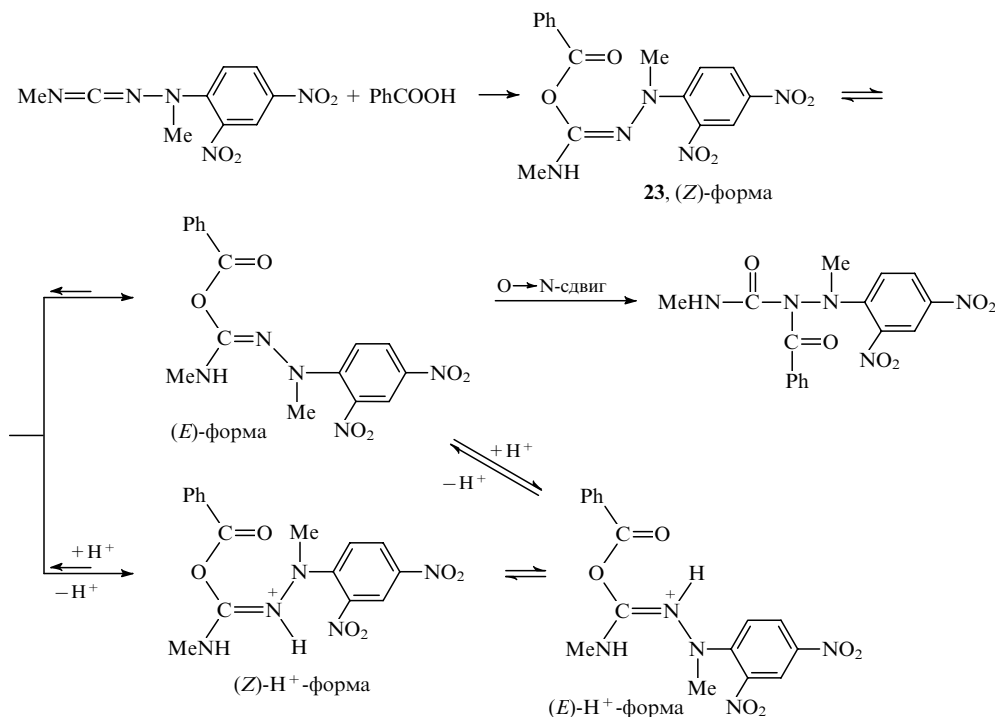
Предварительная *N*-функционализация КДИ электроноакцепторными группами (ацильными, сульфокислыми, фосфорильными) существенно облегчает последующее нуклеофильное присоединение.⁴⁴

Переходя к некоторым особенностям реакций КДИ со спиртами (фенолами), прежде всего отметим, что взаимодействие КДИ со спиртами дает соответствующие изомочевины **7**, а аналогичные реакции с фенолами идут неоднозначно. Обычные фенолы с КДИ в большинстве случаев образуют *N*-арилмочевины **11**,⁴⁵⁻⁴⁸ причем многие авторы склонны считать, что эти реакции протекают через промежуточный *O*-арильный интермедиат **10**, хотя надежных доказательств этому нет.



Непрямым доводом в пользу существования интермедиатов **10** может служить тот факт, что фенолы с выраженными кислотными свойствами образуют с КДИ стабильные

Схема 2



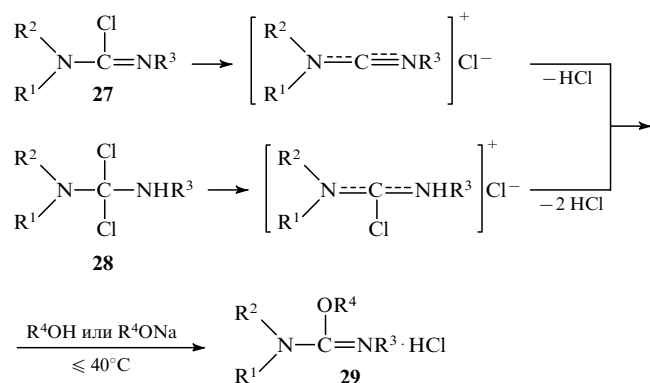
Сравнительно недавно удалось синтезировать и выделить устойчивую *O*-ацилизомочевину **23** (схема 2).^{76, 77}

Устойчивость *O*-ацилизомочевин **23** приписывают (*Z*)-конфигурации относительно связи C=N, тогда как (*E*)-изомер претерпевает спонтанный O → N-сдвиг ацильной группы.

Любопытным примером внутримолекулярной стабилизации *O*-ацилизомочевин является синтез 1,2-дигидро-2-имино-3,1,4-Н-бензоксазолин-4-она (**24**), который в присутствии кислот или оснований может превращаться в хиназолиндион **26** через мочевины **25**.⁷⁸

3. Синтезы на основе хлорформамидинов

Моно- и дихлорформамидины **27**, **28** могут быть легко синтезированы из соответствующих КДИ и сухого HCl,^{17, 18, 33, 34} а иногда их получают обработкой *N,N,N'*-тризамещенных мочевины PCl₅ (см.⁴). Хлорформамидины **27**, **28** как высококорреакционные соединения в диссоциативных реакциях гладко замещают хлор-анион на алкоксидные анионы, давая с высоким выходом *O*-алкилизомочевин **29**.^{79–82}



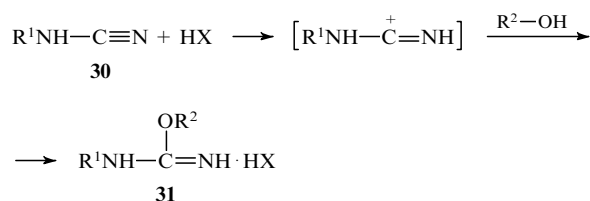
$\text{R}^1-\text{R}^4 = \text{Alk, Ar}$

Несмотря на простоту образования изомочевин **29**, методы их синтеза на основе хлорформамидинов не полу-

чили широкого распространения в препаративной химии, что, очевидно, связано с большей доступностью КДИ и мочевины, хотя в некоторых случаях (для тризамещенных изомочевин) хлорформамидины предпочтительнее.

4. Синтезы на основе цианамидов

Родство мочевины и цианамидов **30** можно увидеть на примере их взаимного превращения: при дегидратации *N*-замещенных мочевины в основных средах образуются цианамиды **30**, а обратная реакция дает мочевины.⁸² Цианамиды можно рассматривать также как таутомерную форму КДИ, а последнее, как мы отмечали выше, находится в «генетической» близости с мочевиной. Следовательно, цианамиды **30** склонны к таким же реакциям присоединения, что и КДИ. Как и ожидалось, цианамиды **30** со спиртами в присутствии кислот образуют изомочевин **31** со свободной иминной группой.^{83–88}

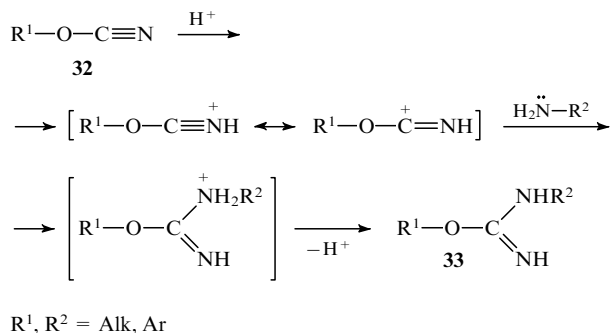


В качестве протонного катализатора используют как минеральные, так и органические кислоты, а изомочевин **31** выделяют соответственно в виде галогенидов, сернокислых, фосфорнокислых, углекислых, азотнокислых солей или в виде алифатических и ароматических карбоксилатов.^{83–88} Для биохимических исследований из соответствующего цианамиды и метанола в присутствии хлористого водорода получена ¹⁴C-меченая *O*-метилизомочевина.⁸⁹

5. Синтезы на основе органических цианатов

Рассмотренные выше методы синтеза изомочевин базировались на первоначальной атаке нуклеофилами-спиртами

(алкоголятами) электрофильного углерода субстратов, образование же изомочевин из органических цианатов **32** основано на атаке субстрата нуклеофилом аминной природы.



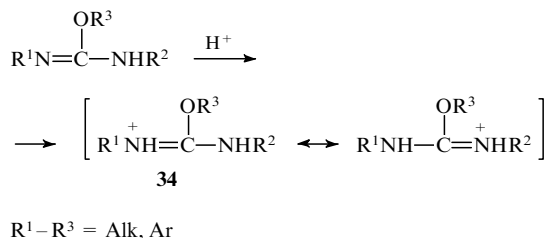
Реакцию органических цианатов **32** с аминами или их солями, как правило, проводят в среде инертных органических растворителей при $-50 \div +150^\circ\text{C}$, а наилучшие выходы изомочевин **33** достигаются при эквимолярных соотношениях субстрата и реагента.^{90–93}

6. Другие методы синтеза изомочевин

В литературе приводится ряд примеров получения изомочевин,^{94–97} которые нельзя непосредственно отнести к рассмотренным выше методам синтеза. Однако анализ этих методов показал,^{94–97} что в них определенно подразумевается образование в качестве интермедиатов тех же самых частиц, превращение которых в изомочевины мы рассмотрели выше. Учитывая это обстоятельство и принимая во внимание то, что эти примеры получения изомочевин^{94–97} представляют единичные случаи, мы считаем, что они не требуют подробных комментариев.

III. Химические свойства

Изомочевины, характеризующиеся наличием иминоэфирной функции являются более сильными основаниями (значения pK_a изомочевин колеблются в пределах от 6 до 10), чем мочевины. Так, pK_a *O*-метилизомочевин составляет 9.80, тогда как pK_a изомерной *N*-метилмочевины — 0.82 (см.^{98,99}). Повышенная основность изомочевин может объясняться большей устойчивостью образующейся сопряженной кислоты вследствие резонанса катиона изоурония **34**, что вносит принципиальное отличие в химические свойства изомочевин и *N*-замещенных мочевины.

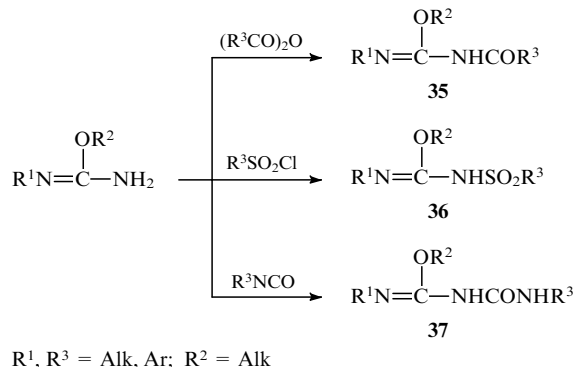


Как и следовало ожидать, изомочевины являются чрезвычайно реакционноспособными соединениями по отношению к нуклеофильным реагентам, однако их свободные основания сами служат хорошими нуклеофилами. Названные выше общие свойства изомочевин позволяют выделить некоторые характерные реакции, в которые склонны вступать изомочевины.

1. Реакции с участием нуклеофильного атома азота

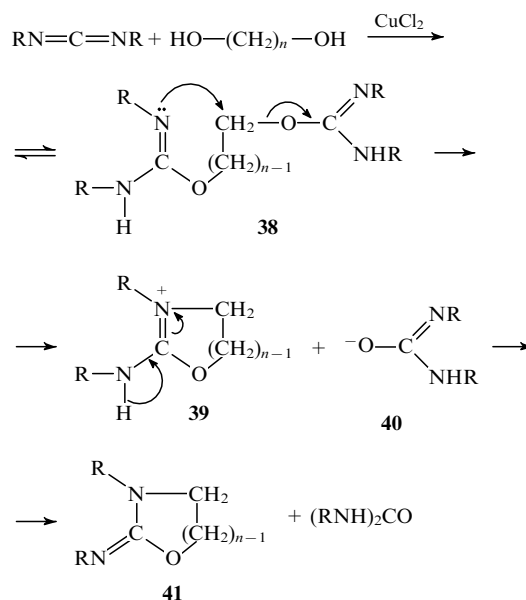
В синтетической практике из реакций изомочевин, протекающих с участием нуклеофильного атома азота, наиболее изучены процессы *N*-ацилирования (схема 3).^{100–106}

Схема 3



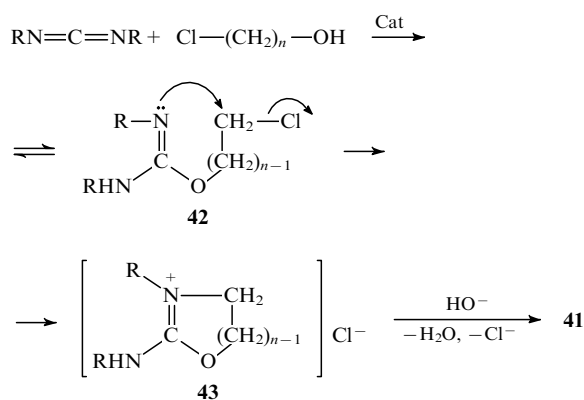
Известны примеры получения производных бисизомочевин из дихлорангидрида фталевой кислоты и соответствующих изомочевин.

N-Ацилизомочевины **35–37**, как правило, образуются гладко с высокими выходами, и процедура их выделения не требует создания особых условий. Ключевая стадия образования 1,3-оксазолидинов типа **41** состоит в нуклеофильной атаке метиленовой группы иминовым атомом азота. Так, взаимодействие гликолей с КДИ, катализируемое хлоридами меди,^{107,108} завершается циклизацией промежуточных бисизомочевин **38** путем внутримолекулярной нуклеофильной атаки иминовым атомом азота терминальной метиленовой группы и переноса протона в циклическом изоуронии **39** на сильноосновный анион **40**.



$\text{R} = \text{Alk, Ar}; n = 2, 3$

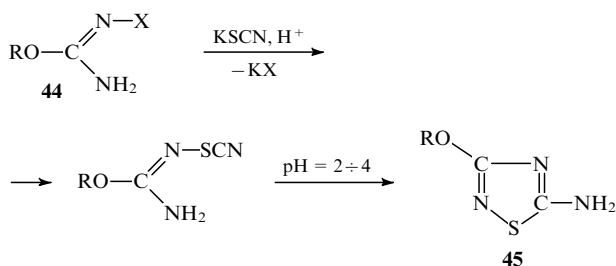
Циклогександиолы с КДИ дают соответствующие оксазолидины с *транс*-конфигурацией.¹⁰⁹ Установлено, что оксазолидины типа **41** образуются также при реакции КДИ с некоторыми галогеноспиртами.^{103,105}



R = Alk, Ar; n = 2, 3; Cat = CuCl₂ (см.¹⁰³), HBF₄ (см.¹⁰⁵)

Полагают, что гидрохлорид **43** образуется в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома хлора иминным азотом в изомочевине **42**, а последующее дегидрохлорирование в основной среде приводит к оксазолидинам **41**.¹¹⁰

Другой пример циклизации изомочевин показан в работе¹¹¹. Установлено, что изомочевины **44** с роданид-ионами под действием минеральных кислот образуют 3-алкокси(арокси)-5-амино-1,2,4-тиадиазолы **45**.

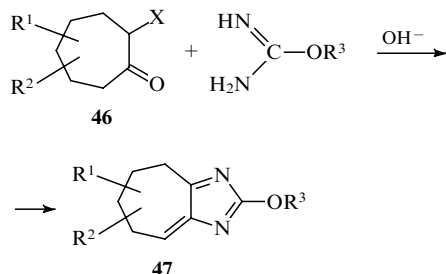


R = Alk, Ar;

X = Cl, Br, I

Тиадиазолы **45** оказались весьма устойчивыми соединениями, которые легко ацилируются и дают нитрозоамины, способные в кислой среде к азосочетанию.¹¹¹

При реакции производных 2-функциональнозамещенных тропонов **46** с изомочевинами или их солями в присутствии оснований образуются циклические производные 2-алкоксимидазола **47**.¹¹²

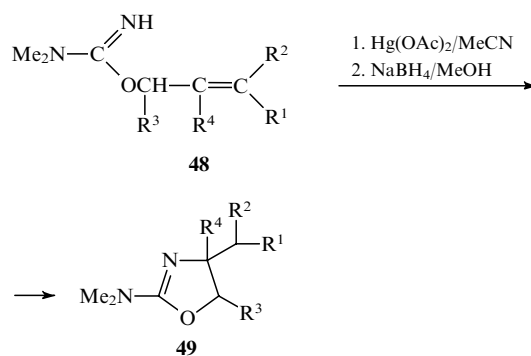


R¹ = R² = H, Alk, Ar, PhCH₂, Hal, OH, CN, NHY;

X = Br, Cl, AlkO, TsO;

R³ = Me, Et

Внутримолекулярная электрофильная циклизация алкильных 1,1-диметилизомочевин **48**, полученных из соответствующих спиртов и цианамидов, приводит к образованию производных оксазола **49**.¹¹³



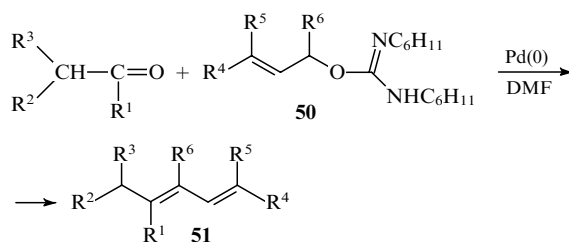
R¹–R⁴ = H, Ar, Alk

Синтезированы¹¹¹ малоустойчивые N-галогенизомочевины RO–C(=NX)–NH₂. Их относительная устойчивость, как оказалось, зависит от природы заместителя R (Me < Et < β-ClC₂H₄ < Ph < PhCH₂ ≪ cyclo-C₆H₁₁) и от галогена X (I < Br < Cl). Показано, что конденсация O-алкилизомочевин с цианамидом дает N-циано-O-алкилизомочевины и дициандиамида.¹¹⁴

2. Реакции, сопровождающиеся элиминированием O-алкильного(арильного) фрагмента

а. С-Алкилирование

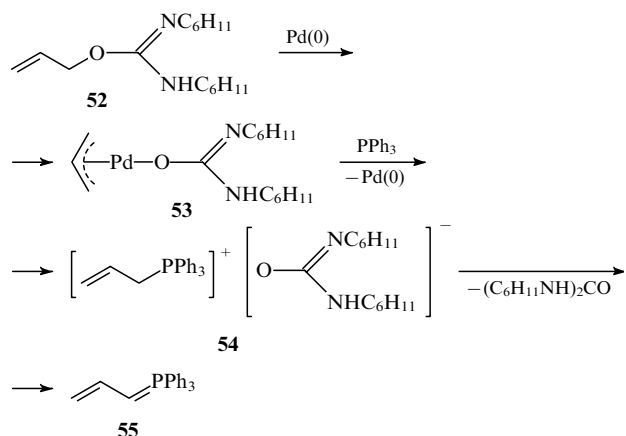
В литературе примеров С-алкилирования O-алкилизомочевинами немного. Сравнительно недавно разработан удобный метод синтеза алкенов с использованием 2-аллил-изомочевин **50** в качестве эффективного агента для прямого α-аллилирования кетонов и альдегидов в присутствии Pd(0) или с добавкой трифенилфосфина (для альдегидов).^{115, 116}



R¹ = H, Alk, Ph; R², R³ = H, Alk, Ph;

R⁴–R⁶ = H, Me, Pr, C₆H₁₁, Ph

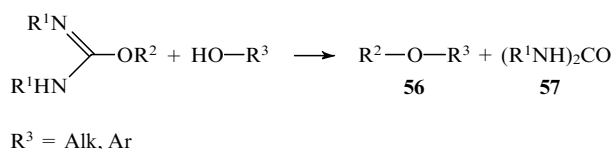
Предполагают, что в результате окислительного сочетания изомочевины **52** и Pd(0) образуется π-аллильный интермедиат **53**, который при использовании трифенилфосфина



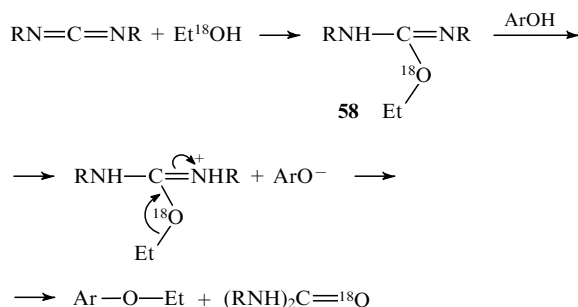
реагирует с последним как нуклеофил, давая фосфониевую соль **54**. Анион изомочевины в соединении **54** как сильное основание отщепляет α -протон, давая аллилидентрифенилфосфоран **55**, а последний уже используется в качестве аллилиденирующего реагента для бензальдегидов по типу реакции Виттига.

б. О-Алкилирование (арилирование)

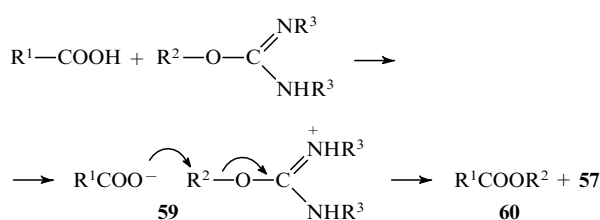
Изомочевины гладко реагируют со спиртами или фенолами, давая простые эфиры **56**; уходящими группами являются мочевины **57**.^{108, 117–119}



При взаимодействии ^{18}O -меченого этанола с КДИ установлено, что эфиры типа **56** образуются в результате атаки алкокси- или ароксид-анионов на алкильную группу промежуточных *O*-алкилизомочевин **58**.¹²⁰

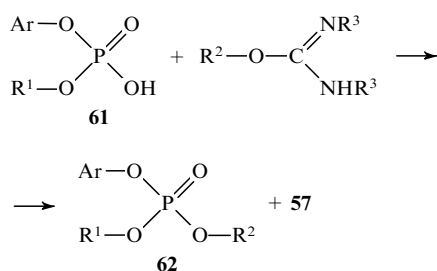


Из *O*-алкилизомочевин с карбоновыми кислотами с высокими выходами получают сложные эфиры **60**.^{121, 122}



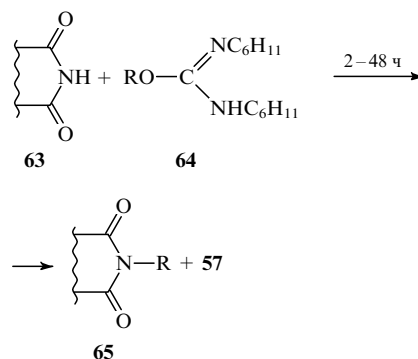
Существующие представления о механизмах реакций изомочевин с карбоновыми кислотами базируются на том, что первоначально происходит протонирование изомочевины (интермедиат **59**), которая затем атакуется по карбоксильной группе карбоксилат-анионом с образованием тетраэдрического интермедиата.

Фосфаты **61** и *O*-алкилизомочевины легко дают соответствующие эфиры **62**.¹²³



в. N-Алкилирование

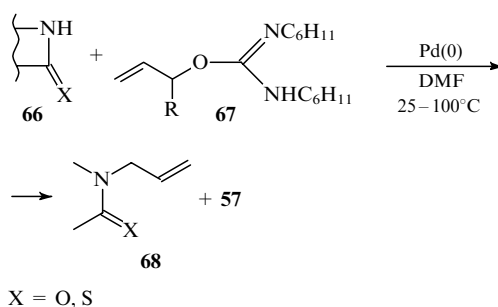
Сравнительно недавно найдено,^{124, 125} что кипячение в ДМФ циклических имидов **63** с *O*-алкилдициклогексизомочевинами **64** позволяет синтезировать *N*-алкилимиды **65** с хорошими выходами.



$\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}, (\pm)\text{-sec-Bu}, (\pm)\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{CHMe}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}$

По мнению авторов, реакция протекает по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму с 98%-ной инверсией конфигурации. Это подтверждает реакция ((*R*)-(-)-1-метилгептил)производного изомочевины **64** с фталимидом, приводящая к ((+)-1-метилгептил)-фталимиду, который обработкой гидразингидратом превращен в ((*S*)-(+)-1-метилгептил)амин.

В работе¹²⁶ осуществлено прямое *N*-аллилирование амидов, тиоамидов и некоторых лактамов **66** с использованием *O*-аллилизомочевин **67**, катализируемое $\text{Pd}(0)$.

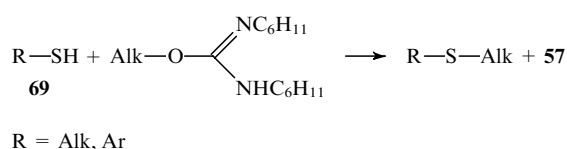


Выходы *N*-аллилпроизводных **68** находятся в пределах 27–87%.

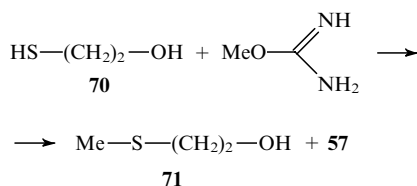
При аллилировании некоторых гетероциклических аминов (тимина, тимидина, уридина) с помощью *O*-алкилизомочевин установлено, что в этом случае происходит исключительно *N*-алкилирование азагетероциклов, а изомерные *O*-алкильные производные не обнаружены даже в следовых количествах.^{127, 128}

г. S-Алкилирование

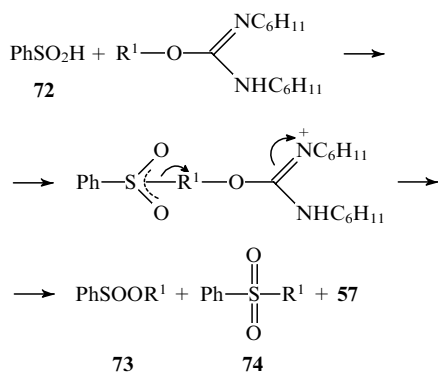
В ряде работ^{129, 130} показано, что *O*-алкилизомочевины служат превосходными *S*-алкилирующими реагентами для меркаптанов и тиофенолов **69**.



Любопытно, что реакция *O*-метилизомочевины с 1,2-тиоспиртом **70** дает селективно *S*-метилованный продукт **71**.¹³⁰



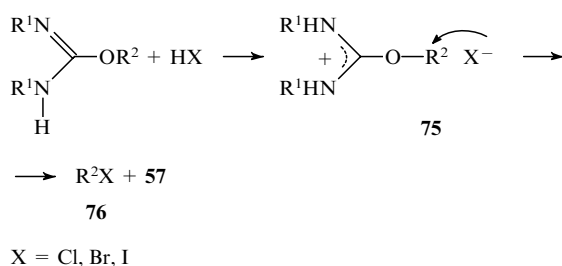
Взаимодействие *O*-алкилциклогексизомочевин с бензолсульфиновой кислотой (72) приводит к преимущественному образованию сульфатов 73 (продукт *O*-алкилирования), хотя наблюдают также образование в заметных количествах сульфонов 74 (продукт *S*-алкилирования).¹³¹



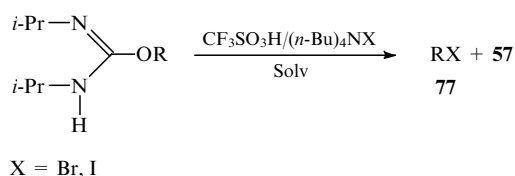
Общий выход продуктов алкилирования составил 60–90%, а соотношение сульфатов 73 и сульфонов 74, определенное по данным спектроскопии ПМР, зависит от природы радикала R и используемого растворителя, причем разветвленные радикалы R вызывают практически 100%-ное образование сульфатов 73.

д. Синтез алкилгалогенидов

Нуклеофильное замещение в протонированной мочеине 75 при нагревании с гидрогалогенидами, когда уходящей группой служат нейтральные мочеины 57 и образуются алкилгалогениды 76, известно давно.^{132–135}

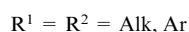
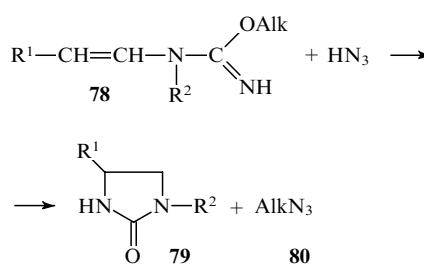


Поскольку традиционные методы получения алкилгалогенидов 76, особенно бромидов, часто сопровождаются образованием недостаточно чистых целевых продуктов, то в работе¹³⁶ предложена эффективная модификация этой реакции, позволяющая синтезировать наряду с обычными ненасыщенными алкилгалогенидами 77 с выходами 57–90%.



Использование трифторметансульфоновой кислоты вместо традиционных гидрогалогенидов позволило точно контролировать количество кислоты и устранить нуклеофильную конкуренцию между добавляемым галогенидом и остатком кислоты. Кинетическое исследование показало, что эта реакция имеет первый порядок, и ее скорость зависит от концентрации соли *O*-алкилизомочевин 75. Установлено, что реакционная способность изомочевин, в зависимости от радикала, понижается в следующем порядке: аллильные = пропаргильные = бензильные > первичные > вторичные. Хотя реакция нуклеофильного замещения в гексаметилфосфортриамиде и диметилформамиде протекает лучше, но в препаративном отношении более удобно использовать дихлорметан или хлороформ.

В работе¹³⁷ показано, что реакция *O*-алкил-*N*-алкенилизомочевин 78 с азотистоводородной кислотой приводит не к ожидаемым аминотетразолам, как в случае иминоэфиров,¹ а к *N*-алкилимидазолидин-2-онам 79 и алкилазидам 80.

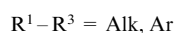
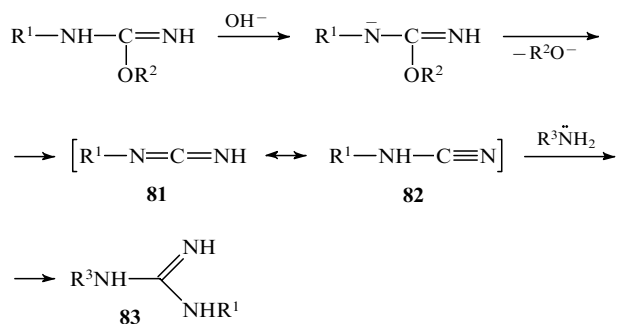


Авторы¹³⁷ предполагают, что в азотистоводородной соли изомочевин 78 происходит гетеролитический разрыв связи O–Alk с нуклеофильным замещением азид-анионом. Остаток изомочевин гетероциклизуется в соединение 79, по-видимому, путем внутримолекулярного электрофильного присоединения по двойной связи.

В ряде случаев,^{125, 136} при нагревании *O*-алкилизомочевин наблюдали образование *N*-замещенных мочеин 57, получающихся при элиминировании олефина из *O*-алкилизомочевин.

3. Реакции, сопровождающиеся элиминированием алкоксильного фрагмента

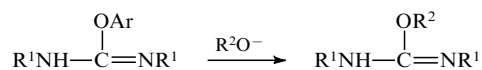
Из реакций данного типа наиболее известны реакции изомочевин с аминами, приводящие к гуанидинам.^{83, 138}



Полагают, что первоначально образуются КДИ 81 путем *B*-элиминирования, который затем таутомеризуется в цианамид 82. Цианамид подвергается нуклеофильной атаке амином.

В *O*-арилизомочевинах иногда имеет место обмен арил-оксигруппы на алкоксигруппу, который протекает при нагревании в присутствии алкоксид-иона R^2O^- по механизму,

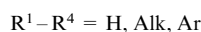
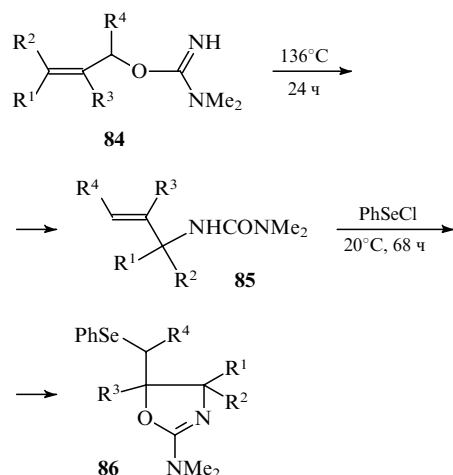
включающему процесс, сходный с элиминированием — при соединением.⁴



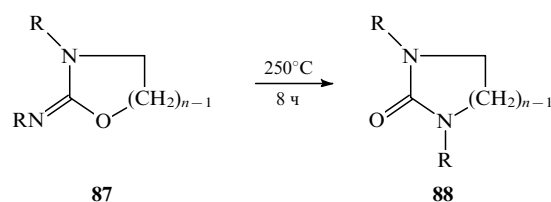
Установлено, что *N*-алкил- и *O*-арилизоомочевин при восстановлении водородом над Pd образуют соответствующие алканы и арены,^{139–141} следовательно, эти реакции можно рассматривать как общий метод восстановления спиртов и фенолов до углеводородов. *N*-Ацилизоомочевин в сильноосновной среде дают *N*-ацилцианамиды,¹⁴² а высокотемпературная обработка изомочевин (250–300°C) приводит к образованию изоцианатов.¹⁴³

4. Другие реакции

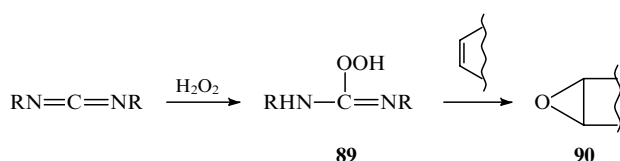
Изомеризация изомочевин **84** при кипячении в ксилоле приводит к образованию *N*-замещенных мочевины **85**, которые под действием PhSeCl в хлороформе в присутствии силикагеля превращаются в оксазолины **86**.¹¹³



Изоомочевин **87** при нагревании до 250°C перегруппировываются в циклические мочевины **88**.¹⁴⁴



Взаимодействие КДИ с пероксидом водорода приводит к пероксикарбосимидовым кислотам **89**, которые оказываются эффективными реагентами для окисления алкенов и особенно аренов в соответствующие оксиды **90**.¹⁴⁵



IV. Применение изомочевин

Основными областями применения изомочевин являются сельское хозяйство, медицина и биохимия. Несколько в меньшей степени изомочевин используются в полимерной и аналитической химии.

Так, изомочевин обладают высокой гербицидной активностью,^{146–148} используются в качестве регуляторов роста растений,^{146–153} способствуют ускорению роста шерсти, повышению мясной и молочной продуктивности животных, улучшению усвояемости кормов.¹⁵⁴

Исследование биологически активных свойств *O*-алкилизоомочевин позволило установить их стимулирующее действие на гладкие мышцы.¹⁵⁵ Некоторые изомочевин используются в качестве противовоспалительных лекарственных средств.¹⁵⁶ Отдельные изомочевин обладают противораковым действием.¹⁵⁷ Изомочевин, связанные с пуриновыми или пиримидиновыми основаниями и содержащие маркированные флуоресцирующие группы, применяются для обнаружения дезоксирибонуклеиновых, рибонуклеиновых кислот и их фрагментов.¹⁵⁸

Изоомочевин используют для синтеза вспомогательных средств для крашения текстиля и полимеров,¹⁵⁹ для синтеза сополимеров с заданной формой волокон.^{60–63}

Выраженные основные свойства изомочевин позволили на их базе синтезировать большое количество окрашенных координационных соединений и изучить их свойства.^{160–166}

V. Заключение

К сожалению, в последнее время в области разработки общих методов получения изомочевин новых работ не появилось. Однако более интенсивное исследование химических свойств изомочевин сулит важные результаты как в синтетическом плане, так и в теоретическом. В этом контексте один из перспективных путей — исследование реакций изомочевин с различными аминопроизводными, которые содержат в себе скрытый потенциал для построения новых гетероциклических систем. Анализ литературных данных показал, что не изучены реакции изомочевин с металлоорганическими соединениями, особенно с реактивом Гриньяра. Например, возможность присоединения реагента Гриньяра по связи C=N или прямого замещения алкоксильной группы изомочевин на алкильный остаток может привести к интересным результатам, как это было показано для иминоэфиров.

Достаточно богатый выбор и доступность синтонов для получения разнообразных изомочевин, на наш взгляд, далеко не в полной мере востребован для нужд медицины, биохимии и прочих целей.

Литература

1. R. Roger, D.G. Nelson. *Chem. Rev.*, **61**, 179 (1961)
2. В кн. *Общая органическая химия. Т.3.* (Под ред. Д.Бартона, В.Д.Оллинса). Химия, Москва, 1982. С.586
3. Р.Г.Глушков, В.Г.Граник. *Успехи химии*, **38**, 1989, (1969)
4. А.Ф.Хегарти. В кн. *Общая органическая химия. Т.4.* (Под ред. Д.Бартона, В.Д.Оллинса). Химия, Москва, 1983. С.573
5. J.W. Janus. *J. Chem. Soc.*, 3551 (1956)
6. P. Werner. *J. Chem. Soc.*, 105; 927 (1914)
7. D.J. Brown, E. Hoerger. *J. Appl. Chem.*, **4**, 283 (1954)
8. К.Д.Неницеску. В кн. *Органическая химия*. Иностран. лит., Москва, 1962. С.817
9. J. Kavalek, J. Jirman, V. Sterba. *Sb. Ved. Pr., Vys. Sk. Chemicko-technol. Pardubice*, **50**, 79 (1987)
10. J. Kavalek, J. Novak, V. Sterba. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **47**, 2702 (1982)
11. J. Kavalek, J. Jirman, V. Sterba. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **50**, 766 (1985)
12. R.F. Pratt, T.S. Bruce. *Biochemistry*, **10**, 3178 (1971)

13. R.F.Pratt, T.S.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2823 (1972)
14. R.W.Stoughton, L.H.Dickson, F.O.Garth. *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 408 (1939)
15. R.W.Stoughton. *J. Org. Chem.*, **2**, 514 (1938)
16. H.M.Marsden, K.Yasufuku, J.M.Shreeve. *Inorg. Chem.*, **22**, 1202 (1983)
17. M.Mikolajczuk, P.Kielbasinsky. *Tetrahedron*, **37**, 233 (1981)
18. A.Williams, I.T.Ibrahim. *Chem. Rev.*, **81**, 589 (1981)
19. C.L.Stevens, G.H.Signal, A.B.Ash. *J. Org. Chem.*, **32**, 2895 (1967)
20. H.Ulrich, B.Tucher, A.A.R.Sayigh. *Tetrahedron Lett.*, 1731, (1967)
21. H.J.Bestmaun, J.Lienert, L.Mott. *Liebigs Ann. Chem.*, **718**, 24 (1968)
22. R.Appel, R.Klenstuck, K.D.Zikhn. *Chem. Ber.*, **104**, 1335 (1971)
23. M.Jaszay Zsuzsa. I.Petnehafer, L.Toke, B.Szayani. *Magy. Kem. Foly.*, **94**, 246 (1988)
24. В.И.Горбатенко, Ю.И.Матвеев, Л.И.Самарай. В кн. *XV Украинская республиканская конф. по органической химии. (Тез.докл.)*. Ужгород, 1986. С.54
25. J.Goerdeler, H.Lochmann. *Chem. Ber.*, **110**, 2996 (1977)
26. J.Goerdeler, R.Losch. *Chem. Ber.*, **113**, 79 (1980)
27. T.Kodama, K.Uchida, K.Hisada, S.Shiohara. *Yuki Godei Kadaku Kyokaishi*, **75**, 493 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 12620 (1968)
28. W.Aumuller. *Angew. Chem.*, **75**, 857 (1963)
29. R.T.Markiw, E.S.Canellakis. *J. Org. Chem.*, **34**, 3707 (1969)
30. H.Tsutsumi, Y.Kawai, Y.Ichido. *Chem. Lett.*, **6**, 629 (1978)
31. Пат. 74108070 Япония; *Chem. Abstr.*, **82**, 112066 (1975)
32. Пат. 2423482 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **82**, 162978 (1975)
33. H.G.Khorana. *Chem. Rev.*, **53**, 145, (1953)
34. Б.В.Бочаров. *Успехи химии*, **34**, 488 (1965)
35. В.А.Панкратов. *Успехи химии*, **62**, 1185 (1993)
36. E.Schmidt, F.Moosmuller. *Liebigs Ann. Chem.*, **597**, 235 (1956)
37. E.Schmidt, W.Carls. *Liebigs Ann. Chem.*, **639**, 24 (1961)
38. S.E.Forman, C.A.Erickson, H.Adleman. *J. Org. Chem.*, **28**, 2653 (1973)
39. E.Dabritz. *Angew. Chem.*, **78**, 483 (1966)
40. L.J.Mathias. *Synthesis*, 561 (1979)
41. E.Vowinkel, I.Buthe. *Chem. Ber.*, **107**, 1353 (1974)
42. J.G.Moffart, H.G.Khorana. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3741 (1957)
43. K.Hartke, M.Radau. *Arch. Pharm.*, **305**, 654 (1972)
44. М.В.Вовк, Л.В.Самарай. *Успехи химии*, **61**, 548 (1992)
45. Пат. 3793297 США; *Chem. Abstr.*, **81**, 24532 (1974)
46. A.D.Hawtrey. *Tetrahedron Lett.*, 6103 (1966)
47. P.H.Batelaan, W.Heerma, G.Tadema. *Proc. K. Ned. Akad. Wet., Ser. B*, **72**, 132 (1969)
48. M.Moreno-Manas. *An. Quim.*, **56**, 175 (1969)
49. F.H.C.Stewart. *Aust. J. Chem.*, **21**, 477 (1968)
50. E.Vowinkel, C.Wolf. *Chem. Ber.*, **107**, 907 (1974)
51. K.L.Carraway, D.E.Kochlaund. *Biochim. Biophys. Acta*, **160**, 272 (1968)
52. J.Knovacs, L.Kisfaludy, M.G.Capriani. *Tetrahedron*, **25**, 2555 (1969)
53. J.Knovacs, L.Kisfaludy, M.G.Capriani. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 183 (1967)
54. M.Allan, R.Y.Moir. *Can. J. Chem.*, **41**, 252 (1963)
55. P.A.Colombo, M.Moreno-Manas. *Chem. Commun.*, 229 (1967)
56. M.Radau, H.Hartke. *Arch. Pharm.*, **305**, 702 (1972)
57. E.Vowinkel, J.Bartel. *Chem. Ber.*, **107**, 1221 (1974)
58. H.Gross, L.Bilk. *Tetrahedron*, **24**, 6935 (1968)
59. H.Jeschkeit. *Z. Chem.*, **9**, 111 (1969)
60. Пат. 2654725 США; *Chem. Abstr.*, p1063 (1954)
61. Пат. 2655493 США; *Chem. Abstr.*, q1064 (1954)
62. D.J.Lyman, N.Sadri. *Makromol. Chem.*, **67**, 1 (1963)
63. Y.Iwakura, R.Tsuzuki, K.Noguchi. *Makromol. Chem.*, **98**, 21 (1966)
64. I.T.Ibrahim, A.Williams. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7420
65. I.T.Ibrahim, A.Williams. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 25 (1980)
66. Д.Ф.Миронова, Г.Ф.Дворко. *Укр. хим. журн.*, **33**, 602 (1967)
67. Д.Ф.Миронова, Г.Ф.Дворко, Т.Н.Скуратовская. *Укр. хим. журн.*, **35**, 726 (1969)
68. Д.Ф.Миронова, Г.Ф.Дворко, Т.Н.Скуратовская. *Укр. хим. журн.*, **36**, 190 (1970)
69. Д.Г.Кнорре, О.А.Миргородская. *Докл. АН СССР*, **186**, 340 (1969)
70. Д.Ф.Миронова, Г.Ф.Дворко. *Укр. хим. журн.*, **41**, 840 (1975)
71. E.L.Smith, J.G.Moffat, H.G.Khorana. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6204 (1958)
72. W.Konig, R.Geiger. *Chem. Ber.*, **103**, 788 (1970)
73. W.Konig, R.Geiger. *Chem. Ber.*, **103**, 2024 (1970)
74. Y.Iwakura, K.Noguchi, T.Utsunomija. *J. Polym. Sci., Part B*, **6**, 517 (1968)
75. Пат. 205518 Япония; *Chem. Abstr.*, **99**, 72034 (1963)
76. A.F.Hegarty, M.T.McCormack, G.Ferguson, P.J.Roberts. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2015 (1977)
77. A.F.Hegarty, M.T.McCormack, K.Brady. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 867 (1980)
78. K.Lampert, G.Doleschall. *Tetrahedron Lett.*, 781 (1963)
79. Пат. 1219020 ФРГ; *РЖХим.*, 13Н103 (1968)
80. Пат. 1138039 ФРГ; *РЖХим.*, 8Н446 (1964)
81. Пат. 1914363 США; *РЖХим.*, 12О370 (1970)
82. Т.П.Вишнякова, И.А.Голубева, Е.В.Глебова. *Успехи химии*, **54**, 429 (1985)
83. S.Basterfield, F.B.S.Rodman, J.W.Tomecko. *Can. J. Res.*, **17**, 390 (1939)
84. Пат. 1194313 США; *Chem. Abstr.*, 44946 (1973)
85. J.Bello. *Biochim. Biophys. Acta.*, **18**, 448 (1955)
86. Пат. 2849306 США; *РЖХим.*, 22Н99П (1960)
87. Заявка 61-180760 Япония; *РЖХим.*, 19О9П (1987)
88. M.W.Partridge, H.A.Terner. *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 103 (1953)
89. F.Jurba, A.Leismann. *Angew. Chem.*, **65**, 535 (1953)
90. Пат. 1248637 ФРГ; *РЖХим.*, 13Н237П (1969)
91. Пат. 1248638 ФРГ; *РЖХим.*, 14Н87 (1969)
92. Т.Хоппнер, Н.Г.Швейм. *Arch. Pharm.*, **369**, 493 (1993)
93. *Farbenfabriken Bayer A.-G. Neth. Appl.*, **6**, 406 (1964)
94. H.Brederech, S.Gerhard, H.Porkert. *Chem. Ber.*, **103**, 245 (1970)
95. F.H.Curd, D.G.Davey, D.N.Richardson, R.de B.Ashworth. *Chem. Ber.*, **103**, 1739 (1970)
96. H.Brederech, G.Simchen, H.Porkert. *Chem. Ber.*, **103**, 245 (1970)
97. K.Brostrom, S.Ekman, L.Kagedal, S.Akerstrom. *Acta Chem. Scand.*, **28**, 102 (1974)
98. N.F.Hall. *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 3047 (1930)
99. C.A.L.Filgueiras, J.E.Huhey. *J. Org. Chem.*, **41**, 49 (1976)
100. S.Basterfield, M.S. Whelen. *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 3177 (1927)
101. S.Basterfield, E.C.Powell. *Can. J. Res.*, **1**, 261 (1929)
102. E.H.Cox, S.M.Raymoud. *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 300 (1941)
103. F.Kurzer. *J. Chem. Soc.*, 3360 (1953)
104. J.Goerdeler, J.Vitt. *Chem. Ber.*, **92**, 2563 (1959)
105. Заявка 57-88159 Япония; *РЖХим.*, 13О64П (1983)
106. Пат. 604259 Британия; *Chem. Abstr.*, 1061h (1949)
107. Пат. 1182202 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **62**, 3944g (1965)
108. E.Schmidt, E.Dabritz, K.Thulke, E.Grassman. *Liebigs Ann. Chem.*, **685**, 161 (1965)
109. E.Vowinkel, P.Gleichenhagen. *Tetrahedron Lett.*, 139 (1974)
110. M.Radau, K.Hartke. *Arch. Pharm.*, **305**, 665 (1972)
111. J.Goerdeler, F.Bechlars. *Chem. Ber.*, **88**, 843 (1955)
112. Пат. 17930 Япония; *РЖХим.*, 1Н432П (1968)
113. P.M.Giuliano, T.T.Duong, T.W.Deisenroth, W.G.McMahon, W.J.Boyko. *Synthesis*, 86 (1991)
114. К.Кэнтаро, О.Кейдзиро. *J. Soc. Org. Synth. Chem. Jpn.*, **24**, 955 (1966); *РЖХим.*, 14Ж162 (1966)
115. I.Yochio, T.Masanori, T.Masaaki, O.Shin-ichi, H.Harukichi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 885 (1986)
116. Y.Inoue, M.Toyofuku, H.Hashimoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1279 (1986)
117. E.Vorwinkel. *Angew. Chem.*, **75**, 377 (1963)
118. E.Vowinkel. *Chem. Ber.*, **99**, 42 (1966)
119. E.Vowinkel. *Chem. Ber.*, **99**, 1479 (1966)
120. F.L.Bach. *J. Org. Chem.*, **30**, 1300 (1965)
121. E.Vowinkel. *Chem. Ber.*, **100**, 16 (1967)
122. H.Auterhoff, R.Ostmeier. *Arch. Pharm.*, **308**, 739 (1975)
123. J.Calderon, J.A.Medrano. *An. Quim.*, **71**, 711 (1975); *Chem. Abstr.*, **84**, 159091 (1976)
124. Y.Inoue, M.Tahuchi, M.Toyofuku, H.Hashimoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 3021 (1984)
125. Y.Inoue, M.Tahuchi, H.Hashimoto. *Synthesis*, 332 (1986)
126. Y.Inoue, M.Taguchi, H.Hashimoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 2721 (1985)
127. R.T.Markiro, E.S.Canellakis. *Tetrahedron Lett.*, 657 (1968)
128. R.T.Markiro, E.S.Canellakis. *J. Org. Chem.*, **34**, 3707 (1969)

129. E.Vowinkel, C.Wolf. *Chem. Ber.*, **107**, 496 (1974)
130. E.Vowinkel. *Synthesis*, 430 (1974)
131. P.Kielbasinski, R.Zurawinski, J.Drabowicz, M.Mikolaoczyk. *Tetrahedron*, **44**, 6687 (1988)
132. H.McKee. *Am. Chem. J.*, **26**, 209 (1901)
133. F.Cramer, K.Pawelzik, F.W.Lichtenthaler. *Chem. Ber.*, **91**, 1555 (1958)
134. R.Scheffold, E.Saladin. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 229 (1972)
135. L.J.Mathias. *Synthesis*, 561 (1979)
136. S.P.Collingwood, A.P.Davies, B.T.Golding. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4445 (1987)
137. А.Н.Смирнов, И.Ф.Спасская. *Журн. общ. химии*, **35**, 178 (1965)
138. A.F.Hegarty, C.N.Hegarty, F.L.Scott. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2054, (1973)
139. E.Vowinkel, C.Wolf. *Chem. Ber.*, **107**, 907, (1974)
140. E.Vowinkel, H.J.Baese. *Chem. Ber.*, **107**, 1213, (1974)
141. E.Vowinkel, J.Beuthe. *Chem. Ber.*, **107**, 1353, (1974)
142. G.S.Skinner, H.C.Vogt. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5440 (1955)
143. J.R.Robinson. *Can. J. Chem.*, **32**, 557 (1954)
144. E.Vowinkel, P.Gleichenhagen. *Tetrahedron Lett.*, 1369 (1974)
145. S. Krishnan, D.G.Kuhn, G.A.Hamilton. *Tetrahedron Lett.*, 1369 (1977)
146. Пат. 4452627 США; *РЖХим.*, 40434П (1985)
147. Пат. 4460404 США; *РЖХим.*, 160353П (1985)
148. Заявка 3504453 ФРГ; *РЖХим.*, 70512П (1987)
149. Пат. 646957 Швейцария; *РЖХим.*, 160351П (1985)
150. Заявка 3340771 ФРГ; *РЖХим.*, 40388П (1986)
151. Пат. 4599103 США; *РЖХим.*, 140435П (1987)
152. Пат. 4701535 США; *РЖХим.*, 190423П (1988)
153. Заявка 3634928 ФРГ; *РЖХим.*, 10418П (1989)
154. Заявка 3529247 ФРГ; *РЖХим.*, 16Н121П (1987)
155. Р. Барлоу. В кн. *Введение в химическую фармакологию*. Иностран. лит., Москва, 1959. С.424
156. Пат. 3705250 США; *РЖХим.*, 20Н232П (1973)
157. H.S.Rozenkranz, R.D.Pollak. *Cancer Res.*, **20**, 209 (1969)
158. Заявка 4213703 ФРГ; *РЖХим.*, 200109П (1994)
159. Пат. 956499 ФРГ; *Chem. Abstr.*, 44209 (1958)
160. R.L.Dutta, A.Syamal. *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 115 (1968)
161. R.L.Dutta, A.Syamal. *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 127 (1968)
162. R.L.Dutta, A.Syamal. *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 138 (1968)
163. R.L.Dutta, A.Syamal. *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 213 (1968)
164. R.L.Dutta, A.Syamal. *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 219 (1968)
165. R.L.Dutta, A.Syamal. *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 226 (1968)
166. J.R.Wasson, C.Trapp. *J. Phys. Chem.*, **73**, 3763 (1969)

ISOUREAS: SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATION

A.A.Bakibayev, V.V.Shtrykova

Tomsk Polytechnical University

30, Prosp. Lenina, 634004 Tomsk, Russian Federation, Fax +7(382-2)21-9080

Methods of synthesis, chemical properties and the range of isourea have been generalized. Perspective ways of the use of isourea in organic synthesis have been shown.

Bibliography — 166 references.

Received 24th April 1995