

Химия уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот

А.Н.Кравченко, И.Е.Чикунов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (495) 135 – 5328

Проведен сравнительный анализ методов получения и рассмотрены химические превращения уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот. Показаны новые возможности использования уреидокарбоновых кислот в синтезе хиральных, диастереомерных и энантимерно чистых *N*-карбоксиалкилгликолюрилов.

Библиография — 129 ссылок.

Оглавление

I. Введение	217
II. Синтез уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот	217
III. Химические превращения уреидокарбоновых кислот	223

I. Введение

В настоящее время в литературе широко обсуждаются методы получения и химические превращения уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот (в дальнейшем уреидокислоты и уреидодикислоты). Интерес к этим соединениям вызван тем, что они проявляют разнообразную физиологическую активность.^{1–7} Так, простейший представитель уреидокислот — *N*-карбамоилглицин — при исследовании на мышах показал седативный, антигипоксический и антиконвульсантный эффекты.² *N*-Карбамоил-β-аланин связывает белок PEP2 в клетках дрожжей *Pichia pastoris*, является переносчиком пептида в ооцитах *Xenopus laevis* и обладает антидиабетическими свойствами.³ *N*-Карбамоил-γ-аминомасляная кислота проявляет свойства слабого антагониста GABA (GABA — γ-аминомасляная кислота),⁴ а *N*^δ-метил-*N*^δ-нитрозо-(*S*)-цитруллин описан⁵ как противоопухолевый агент. Известно,^{6,7} что *N,N'*-карбонилбис(метионин) используется для создания аналогов инсулина. Кроме того, уреидо(ди)кислоты являются перспективными строительными блоками в синтезе различных биологически активных гетероциклических соединений.

Целью настоящего обзора является систематизация способов получения и химических превращений уреидокислот и уреидодикислот. Рассмотрены реакции ахиральных, рацемических и оптически чистых уреидокислот с α-дикарбонильными соединениями и 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами в синтезах потенциальных биологически активных производных гликолюрилов, содержащих *N*-карбоксиалкильные группы.

А.Н.Кравченко. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН. Телефон: (495)135 – 8817, e-mail: kani@ioc.ac.ru

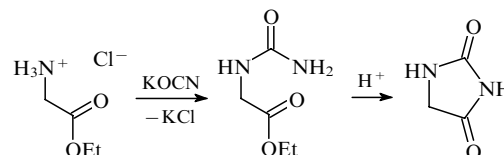
И.Е.Чикунов. Аспирант той же лаборатории. Телефон: (495)135 – 8817.

Область научных интересов авторов: химия биологически активных гетероциклических соединений.

Дата поступления 30 марта 2005 г.

II. Синтез уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот

Первые синтезы уреидокислот, описанные Харрисом⁸ в начале XX века, были основаны на реакции хлоргидрата этилового эфира глицина с цианатом калия (аналогично первому синтезу мочевины из изоцианата аммония⁹). Продукт реакции — этиловый эфир уреидоуксусной кислоты (*N*-карбамоилглицина) — не выделяли в чистом виде, а подвергали циклизации с образованием гидантоина.



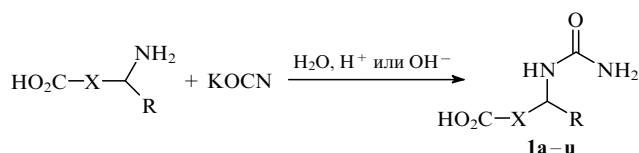
В настоящее время разработаны различные способы синтеза уреидокислот, из которых можно выделить три основные:

- 1) реакции аминокислот с KOCN (цианатный метод);
- 2) взаимодействие аминокислот с мочевиной;
- 3) расщепление 5-замещенных имидазолидин-2,4-дионов (гидантоинов) и родственных соединений.

Некоторые представители этого класса соединений были получены другими путями, с использованием оригинальных методик. В отдельный раздел выделены методы синтеза уреилендикарбоновых кислот.

1. Цианатный метод синтеза уреидокарбоновых кислот

Цианатным методом синтезирован большой ряд уреидокислот. Реакции *N*-карбамоилирования проведены с ахиральными, рацемическими и оптически активными (*S*)- и (*R*)-аминокислотами (табл. 1). Взаимодействие KOCN с аминокислотами проводят в водных растворах без катализа либо в присутствии щелочи или кислоты при температурах от 20 до 100°C, продолжительность реакции колеблется от 20 мин до 48 ч. Выходы уреидокислот **1a–u** составляют 40–67% (см. табл. 1).



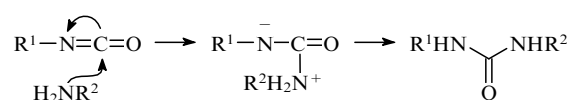
R = H, X = (CH₂)_n; n = 0 (**a**), 1 (**b**), 2 (**c**), 3 (**d**); R = H, X = CH₂NHC(O) (**e**); X отсутствует: R = Me (**f**), Et (**g**), Prⁿ (**h**), Prⁱ (**i**), Buⁱ (**j**), Bu^s (**k**), CH₂SH (**l**), (CH₂)₂SMe (**m**), CH₂CO₂H (**n**), CH₂C(O)NH₂ (**o**), (CH₂)₂CO₂H (**p**), (CH₂)₂C(O)NH₂ (**q**), CH(OH)Me (**r**), Bn (**s**), CH₂C₆H₄OH-4 (**t**), (CH₂)₃NHC(O)NH₂ (**u**).

При использовании в качестве исходных соединений эфиров аминокислот и алкилизотиоцианатов также образуются производные уреидокислот. В обоих случаях реакция идет по механизму,³³ аналогичному механизму получения мочевины из цианата аммония.^{9,28}

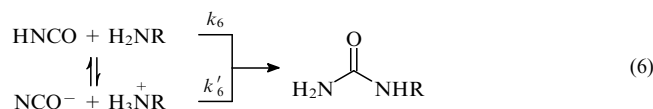
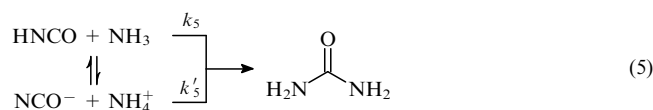
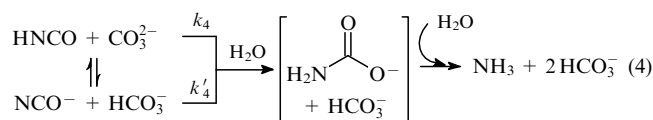
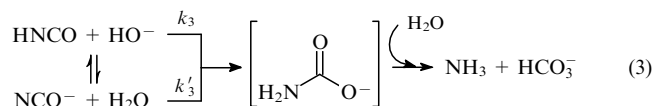
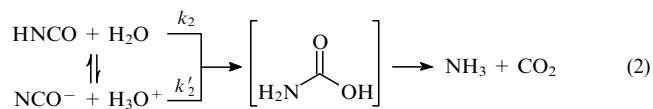
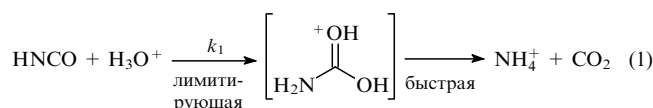
Таблица 1. Получение уреидокислот цианатным методом.

Исходная аминокислота	Условия синтеза	Уреидокислота 1	Ссылки
Gly	H ₂ O, 100°C; HCl	a	10, 11
	H ₂ O, KOH	a	12
	H ₂ O, Δ, 20 мин; HCl, pH 3	a	13, 14
β-Ala	H ₂ O, Δ, 20 мин; HCl, pH 3	b	13–15
GABA	H ₂ O, 20°C, 22 ч; 6 M AcOH	c	16
	H ₂ O, Δ, 20 мин; HCl, pH 2, –20°C, 7 ч	c	14, 17, 18
	H ₂ O, Δ, 4 ч; HCl, pH 2	c	19
δ-APA	H ₂ O, Δ, 20 мин; HCl, 7 ч	d	10, 14, 20
Gly-Gly	H ₂ O, Δ, 30 мин; HCl, 20°C, 7 ч	e	10, 14
N-MeAla	H ₂ O, 40°C	f	21
Ala	H ₂ O, Δ	f	11, 22
	HCl, H ₂ O, Δ, 20 мин, pH 3	f	13
	H ₂ O, 50°C, 15 ч, pH 7.5	f	15
Ala·HCl	H ₂ O, 60°C, 4 ч	f	23
α-ABA	H ₂ O, 20°C, 60 ч	g	19
nor-Val	H ₂ O, 20°C, 48 ч, pH 2	h	19, 24
Val	H ₂ O, 50°C, 15 ч, pH 7.5	i	15
	H ₂ O, 60°C, 4 ч	i	11
	H ₂ O, 20°C, 48 ч, pH 2	i	19
Leu	H ₂ O, 20°C, 72 ч, pH 2	j	19
Leu·HCl	H ₂ O, 60°C, 4 ч или 50°C, 18 ч; pH 7.5	j	15
Ile	H ₂ O	k	25
Cys	KOH, H ₂ O ^a	l	26
Met	H ₂ O, Δ, 30 мин	m	15
Asp	1 M KOH, H ₂ O ^b	n	27, 28
	H ₂ O, Δ	n	27, 28
Asn	H ₂ O, Δ ^c	o	29, 30
Glu	KOH, H ₂ O	p	12
Gln	H ₂ O, 20°C, 40 ч; HCl, pH 2, 5–7 ч	q	31
Thr	H ₂ O, 50°C, pH 8	r	15
Phe	H ₂ O, Δ, 4 ч; pH 2	s	23
Phe·HCl	H ₂ O, 60°C, 4 ч	s	23
	H ₂ O, 50°C, 15 ч, pH 7	s	15
Tyr	H ₂ O, Δ	t	30
Cit	H ₂ O, Δ ^d	u	32

Примечание. Здесь и далее δ-APA — δ-аминопентановая кислота, α-ABA — α-аминомасляная кислота; ^a в реакции использовали также NaOCN и NaOH; ^b вместо KOCN использовали фульминовую кислоту; ^c происходит частичная рацемизация аминокислоты; ^d в реакции использовали HNCO.



Механизм и кинетика реакции аминокислоты с цианат-анионом детально рассматривается в работе¹⁵. Авторы предложили кинетическую модель N-карбамоилирования в диапазоне pH 2–13 при температурах ~40–50°C. В водных растворах KOCN образует изоциановую кислоту, которая подвергается гидролизу или нуклеофильному присоединению аминов, т.е. может протекать несколько параллельных процессов. В настоящее время считается, что взаимодействия цианат-иона с водой (реакции 1–3), аммиаком (реакция 5) и алкиламинами (реакция 6) включают электрофильную (протонную) или нуклеофильную (OH[–]) атаку изоциановой кислоты с образованием карбаматов или производных мочевины (в случае N-нуклеофилов). Кроме того, анион CO₃^{2–} сильно катализирует гидролиз HNCO (реакция 4). За каждой медленной стадией (константы скорости которых обозначены как k₁–k₄) следует быстрое разложение карбаматов (или карбаминовой кислоты) до NH₃ и CO₂. Следует отметить, что мочевины гораздо более стабильны, чем карбаматы. На основании расчетных и экспериментальных данных показано,¹⁵ что все реакции имеют первый порядок по каждому из реагентов.



На примерах глицина, L-аланина, β-аланина, L-фенилаланина, L-валина, L-лейцина, DL-метионина, N^ε-трифторацетил-L-лизина и L-треонина выявлены оптимальные условия селективного образования уреидокислот: pH 7–8, 50°C, 1.5–2-кратный избыток цианата, продолжительность реакции 10–24 ч. В данных условиях концентрации NH₃ и CO₂ остаются низкими и образование карбаматов и мочевины ограничено, а гидролиз уреидокислот происходит настолько медленно, что этим процессом можно пренебречь. Следовательно, основными продуктами являются именно уреидокислоты. Полученные результаты кинетических иссле-

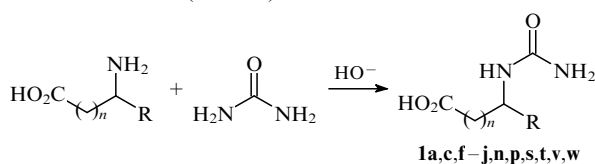
дований использованы для препаративных синтезов соответствующих уреидокислот (выходы 40–80%).

Важный вклад в развитие цианатного метода внесен одним из авторов данного обзора (см. работы^{13,14}). Была оптимизирована методика реакции аминокислот с KOCN с учетом данных¹⁵ по кинетике *N*-карбамоилирования. Ее принципиальное отличие 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 уреидокислотам **1a–u** с выходами 60–94%. В применяющихся ранее методиках KOCN вводили за один прием, и при продолжительности реакции 48 ч выходы составляли всего 43–61%.²⁴ Кроме того, в этих условиях *N*-карбамоилирование сопровождалось конкурентными процессами гидролиза цианат-иона.

Во многих исследованиях^{11–15, 17–27, 29, 31, 32} сообщается, что в ходе превращения оптически активных аминокислот в уреидокислоты асимметрический атом углерода не затрагивается. Однако в работе³⁰ наблюдали частичную рацемизацию (*R*)- и (*S*)-аспарагиновых кислот в реакции с цианатом калия в присутствии щелочи. Авторы не смогли объяснить такой результат.

2. Реакции аминокислот с мочевиной

Некоторые уреидокислоты были получены реакцией аминокислот с мочевиной (табл. 2).



$n = 0$: R = (CH₂)₄NH₂ (**v**), CH₂Ind (Ind — индол-3-ил) (**w**).

Таблица 2. Получение уреидокислот реакцией аминокислот с мочевиной.

Уреидокислота 1	Условия синтеза	Ссылки
a	H ₂ O, NaOH, 110°C, 2 ч; 140°C	34
	H ₂ O, Ba(OH) ₂	21, 35
c	110–112°C, 1 ч	36
	HCl, H ₂ O, Δ, 15 ч	19
f	H ₂ O, Ba(OH) ₂	35
g	HCl, H ₂ O, Δ, 15 ч	19
i	H ₂ O, Ba(OH) ₂	35
	H ₂ O, Na ₂ CO ₃	12
j	HCl, H ₂ O, Δ, 15 ч	19, 35
n	H ₂ O, Ba(OH) ₂	37
p	H ₂ O, Ba(OH) ₂	35
s	HCl, H ₂ O, Δ, 15 ч	19
	H ₂ O, Ba(OH) ₂	35
t	H ₂ O, Ba(OH) ₂	35
v ^a	H ₂ O, Na ₂ CO ₃	12
w ^b	H ₂ O, Ba(OH) ₂	38

^a Исходная аминокислота — Lys; ^b исходная аминокислота — Trp.

Реакции проводят в двух вариантах: либо длительное (до 15 ч) кипячение подкисленного водного раствора реагентов, либо нагревание в присутствии щелочи при 110–140°C (см. табл. 2). В обоих случаях требуется очистка уреидокислот путем нескольких перекристаллизаций. Выходы в этом варианте сопоставимы с выходами при использовании

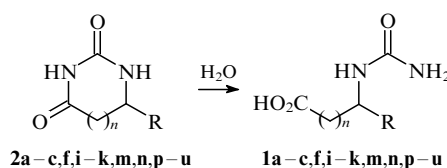
цианатного метода. Однако преимущество последнего состоит в осаждении продукта из реакционной смеси, поэтому для получения чистых индивидуальных соединений достаточно одной перекристаллизации из подходящего растворителя.

Известна одна работа³⁹, в которой уреидокислоты **1a,j** получали реакциями Gly и Leu с нитромочевинной.

В целом способ синтеза уреидокислот с использованием мочевины менее распространен, чем цианатный метод.

3. Расщепление гидантоинов и родственных им соединений

Практически любую уреидокислоту можно получить расщеплением соответствующего 5-замещенного гидантоина или аналогичных ему соединений. Для этих целей используют как химические, так и биохимические процессы (табл. 3).



Наиболее простой способ расщепления гетероциклов **2** — щелочной гидролиз. В таких условиях из соответствующих ахиральных соединений — гидантоина (**2a**),⁴⁰ дигидроурацила (**2b**),⁴² [1,3]дiazепан-2,4-диона (**2c**)⁴⁴ — получены уреидокислоты **1a–c**, а из хиральных субстратов — 5-метилгидантоина (**2f**),⁴⁵ 5-[2-(метилтио)этил]гидантоина (**2m**),⁵¹ 2,6-диоксогексагидропиримидин-4-карбоновой кислоты (**2n**),²⁵ 5-бензилгидантоина (**2s**), 5-(4-гидроксibenзил)-гидантоина (**2t**)³⁰ и [3-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)пропил]мочевины (**2u**)³² — соединения **1f,m,n,s–u**. Как правило, для гидролиза применяют водный NaOH или Ba(OH)₂ при нагревании. Этот подход можно использовать только в тех случаях, когда необходимо получить уреидокислоты, асимметрический атом углерода в которых сохраняет конфигурацию хирального центра исходного гидантоина.

Наиболее часто используется биохимическое раскрытие циклических соединений **2** под действием микроорганизмов или выделенных ферментов, причем эти методы являются препаративными.

Известны биохимические методы гидролитического расщепления гидантоина (**2a**), дигидроурацила (**2b**), 5-метилгидантоина (**2f**), 5-изопропилгидантоина (**2i**) и 5-изобутилгидантоина (**2j**) под действием *Pseudomonas* sp. AJ-11220 в буфере Tris–HCl.⁴¹ Гидантоины **2f**, **2i**, а также 5-втор-бутилгидантоин (**2k**), 5-[2-(метилтио)этил]гидантоин (**2m**), 5-бензилгидантоин (**2s**), 5-(4-гидроксibenзил)гидантоин (**2t**) под действием гидантоин-гидролизующих ферментов в присутствии различных неорганических солей (30°C, 20 ч) превращаются в соответствующие *N*-карбамоил-α-аминокислоты **1** с различной степенью энантиомерной чистоты.⁴⁶ Имобилизованные клетки *Agromyces*, *Chromobacterium* или *Cellulomonas* в дрожжевом экстракте за 20 ч расщепляют тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1,3-дион (**2y**)⁵³ и 5-метилгидантоин (**2f**).¹⁸ DL-Гидантоиназа бактерий *Bacillus stearothermophilus* NS_{1122A} в фосфатном буфере (pH 7.0) при 60°C расщепляет гидантоины **2f,j,k**.⁴⁸ Гидантоины **2f–m,s**, (5-меркаптометил)тиогидантоин (**2z**) и 5-(1-гидроксиэтил)-гидантоин (**2r**) с высокими химическими и оптическими выходами образуют уреидокислоты под действием D-гидантоиназы при 50°C (pH 8.5).⁴⁹ Дигидроурацил **2b** расщепляется дигидропиримидиназой EC 3.5.2.2 *P. putida* DSM 84,⁴³ 5-метилгидантоин (**2f**) — анаэробными бактериями *P. anaerobius* при 50°C,⁴⁷ 5-изопропилгидантоин (**2i**) — бактериями *Hansenula* sp.,^{48,50} 5-(4-гидроксibenзил)-

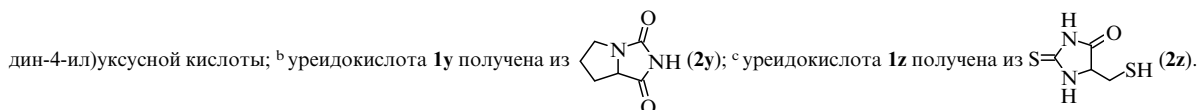
Таблица 3. Синтез уреидокислот расщеплением гидантоинов 2.

Соединения 1, 2	n	R	Химический метод		Биохимический метод	
			условия синтеза	ссылки	условия синтеза	ссылки
a	0	H	H ₂ O, Ba(OH) ₂ , Δ	40	<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
b	1	H	H ₂ O, NaOH, Δ	42	<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), различные растворители, 30°C, 2 ч	41
					Гидантоиназа (дигидропиримидиназа EC 3.5.2.2) <i>P. putida</i> DSM 84	43
c	2	H	H ₂ O, NaOH	44	—	
f	0	Me	0.6 N KOH, 70°C, 8 ч	45	Гидантоин-гидролизующий фермент, ATP, KCl, MgSO ₄ , 0.1 M Tris–HCl, 30°C, 20 ч	46
					Анаэробные бактерии <i>P. anaerobius</i> , 50°C	47
					Иммобилизованные клетки <i>Agromyces</i> , <i>Chromobacterium</i> или <i>Cellulomonas</i> , глюкоза, дрожжевой экстракт, 30°C, 20 ч	18
					DL-Гидантоиназа <i>Bacillus stearothermophilus</i> NS _{1122A} , фосфатный буфер (pH 7.0), 60°C, 30 мин	48
					<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
					D-Гидантоиназа 1, H ₂ O, 50°C, 22.8 ч, pH 8.5	49
i	0	Pr ⁱ	—		<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
					D-Гидантоиназа 2, H ₂ O, 50°C, 43.7 ч, pH 8.5	49
					<i>Hansenula</i> sp. Tris-буфер, 32°C, 24 ч	48, 50
					Гидантоин-гидролизующий фермент, ATP, KCl, MgSO ₄ , 0.1M Tris–HCl, 30°C, 20 ч	46
					<i>Bacillus brevis</i> AJ-12299, 0.1 M Tris–HCl (pH 7), 30°C, 24 ч	46
j	0	Bu ⁱ	—		DL-Гидантоиназа <i>Bacillus stearothermophilus</i> NS _{1122A} , фосфатный буфер (pH 7.0), 60°C, 30 мин	48
					<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), различные растворители, 30°C, 2 ч	41
					D-Гидантоиназа 2, H ₂ O, 50°C, 18 ч, pH 8.5	49
k	0	Bu ^s	—		Гидантоин-гидролизующий фермент, ATP, KCl, MgSO ₄ , 0.1 M Tris–HCl, 30°C, 20 ч	46
					DL-Гидантоиназа <i>Bacillus stearothermophilus</i> NS _{1122A} , фосфатный буфер (pH 7.0), 60°C, 30 мин	48
					D-Гидантоиназа 2, H ₂ O, 50°C, 41 ч, pH 8.5	49
m	0	C ₂ H ₄ SMc	NaOH, H ₂ O, 80–120°C, < 2 ч	51	Гидантоин-гидролизующий фермент, ATP, KCl, MgSO ₄ , 0.1 M Tris–HCl, 30°C, 20 ч	46
					D-Гидантоиназа 1, H ₂ O, 50°C, 12.7 ч, pH 8.5	49
n	1	CO ₂ H	NaOH, H ₂ O, 25°C, pH варьируется	25	—	
n ^a	0	CH ₂ CO ₂ H	—		<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
p	0	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	—		<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
r	0	CH(OH)Me	—		D-Гидантоиназа 1, H ₂ O, 50°C, 21 ч, pH 8.5	49
s	0	Bn	KOH, H ₂ O	30	Гидантоин-гидролизующий фермент, ATP, KCl, MgSO ₄ , 0.1 M Tris–HCl, 30°C, 20 ч	46
					<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч; <i>Flavobacterium</i> sp. AJ-3912, буфер Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
					DL-Гидантоиназа <i>Bacillus stearothermophilus</i> NS _{1122A} , фосфатный буфер (pH 7.0), 60°C, 30 мин	48
					D-Гидантоиназа 1, H ₂ O, 50°C, 39.2 ч, pH 8.5	49
t	0	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-4	KOH, H ₂ O	30	Гидантоин-гидролизующий фермент, ATP, KCl, MgSO ₄ , 0.1 M Tris–HCl, 30°C, 20 ч	46
					<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
					<i>Flavobacterium</i> sp. AJ-3912, Tris–HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	52
u	0	(CH ₂) ₃ NHC(O)NH ₂	NaOH, H ₂ O	32	<i>Agrobacterium radiobacter</i> , 40°C, 24 ч, 6 бар или 1 атм, 40°C, 24 ч	32

Таблица 3 (окончание).

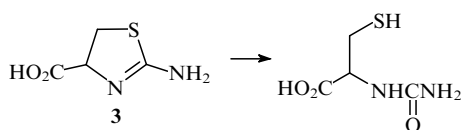
Соединения 1, 2	R	Химический метод		Биохимический метод	
		условия синтеза	ссылки	условия синтеза	ссылки
w		—		<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris – HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
x	CH ₂ C ₆ H ₃ (OH) ₂ -3,4	—		<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris – HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч	41
y ^b	—	—		<i>Agromyces</i> , <i>Chromobacterium</i> или <i>Cellulomonas</i> , фосфатный буфер, 30°C, 20 ч	53
z ^c	—	—		<i>Pseudomonas</i> sp. AJ-11220, буфер Tris – HCl (pH 8.5), 30°C, 2 ч D-Гидантоиназа 1, H ₂ O, 50°C, 16.6 ч, pH 8.5	41 49

Примечание. Tris — трис(гидроксиметил)аминометан; АТФ — аденозинтрифосфат. ^a Уреидокислота **1n** получена из (2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)уксусной кислоты; ^b уреидокислота **1y** получена из (2y); ^c уреидокислота **1z** получена из S-гидантоина (**2z**).

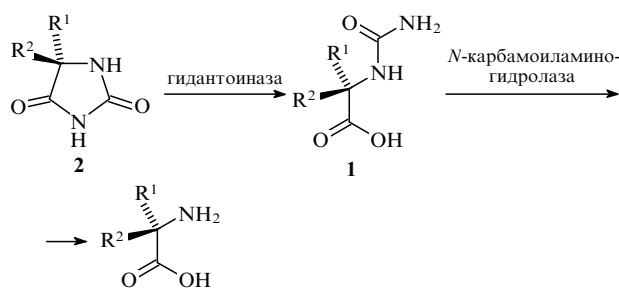


гидантоин (**2t**) — бактериями *Flavobacterium* sp. AJ-3912,⁵² а [3-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)пропил]мочевина (**2u**) — бактериями *Agrobacterium radiobacter*.³²

Аналогично гидантоинам происходит расщепление цикла в (+)-2-амино-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоте (**3**). Это превращение осуществляют либо биохимическим путем,⁵⁴ либо щелочным гидролизом, в результате чего образуется *N*-карбамоилцистеин.⁵⁵



Производные гидантоинов **2** являются предшественниками замещенных α-аминокислот и пировиноградной кислоты.^{56–59} Биохимическое расщепление оптически активных гидантоинов протекает через уреидокислоты и используется для получения энантиомерно чистых аминокислот.^{60–65}

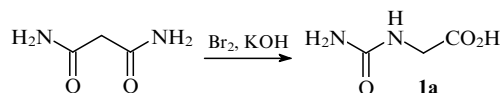


R¹, R² = H, Alk, Ar.

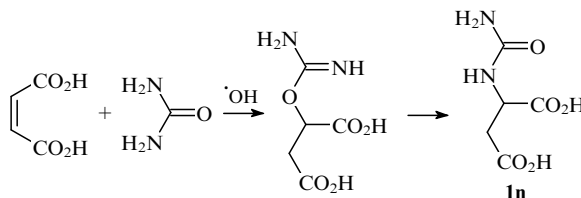
Этим способом могут быть получены как природные, так и синтетические аминокислоты с заданной абсолютной конфигурацией.

4. Другие методы получения уреидокарбоновых и уреидодикарбоновых кислот

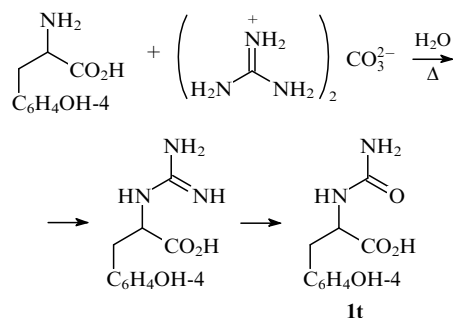
Примеры получения уреидокислот по нетрадиционным методикам немногочисленны. Так, описан синтез *N*-карбамоилглицина (**1a**) нагреванием водного раствора диамида малоновой кислоты с бромом в щелочной среде.



N-Карбамоиласпарагиновая кислота (**1n**) получена взаимодействием малеиновой кислоты с водным раствором мочевины при 60°C или в условиях индуцированной пламенем радикальной реакции. В последнем случае соединение **1n** является результатом термической перегруппировки амидиноксиантарной кислоты.⁶⁷

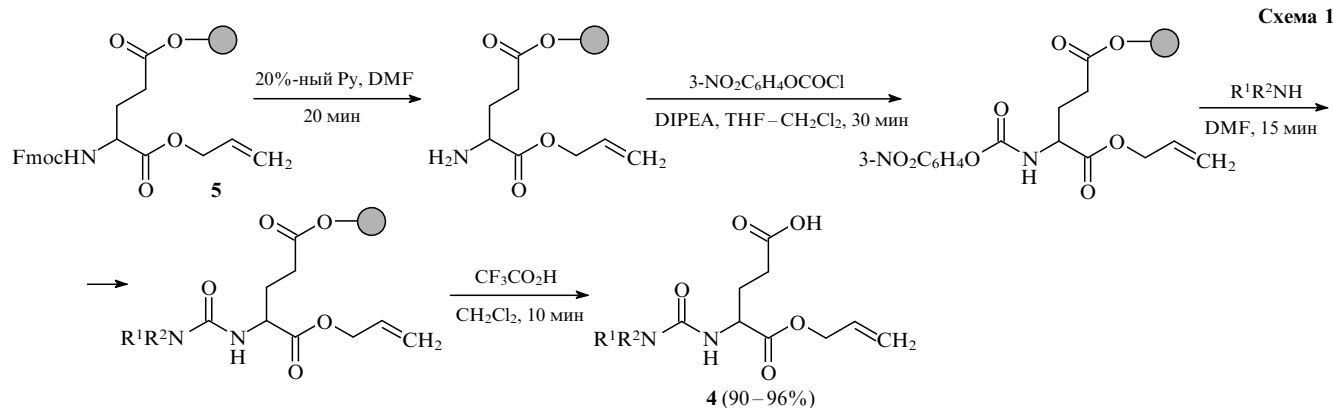


Уреидокислоту **1t** синтезировали из тирозина под действием карбоната гуанидина.³⁵ Гуанидиновый фрагмент в условиях реакции превращается в уреидный.



В последнее время в химии аминокислот широко распространены твердофазные синтезы. В работе⁶⁸ описано получение производных моноаллилового эфира уреидодикарбоновой кислоты **4**. В качестве исходного соединения использовали закрепленную на полистирольной подложке защищенную аминокислоту **5**. Последовательность превращений представлена на схеме 1.

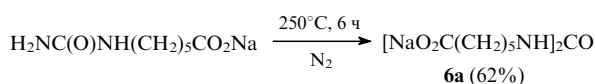
Таким образом, из разработанных методов синтеза уреидокислот наиболее рациональный предложен авторами работ^{13, 14}.



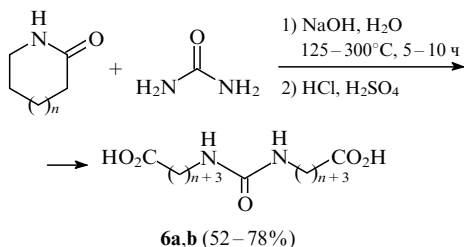
$R^1, R^2 = \text{Alk, Het}$; Fmoc — 9-флуоренилметилоксикарбонил, $\bullet$ — полимер, DIPEA — *N,N*-диизопропилэтиламин.

5. Синтез уреилендикарбоновых кислот

Простейший способ получения симметричных уреилендикарбоновых кислот — термическое разложение солей уреидокислот при 125–300°C в атмосфере азота под давлением. Например, этим методом синтезировали динатриевую соль 6,6'-уреилендигексановой кислоты (**6a**).⁶⁹



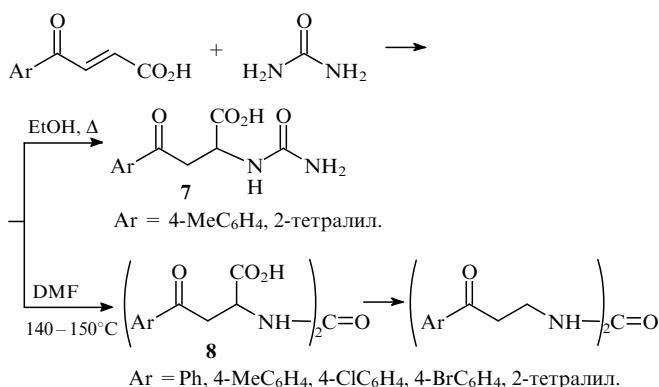
Другой вариант синтеза симметричных уреидодикислот заключается во взаимодействии лактамов с мочевиной. Так, соединения **6a,b** получают выдерживанием в автоклаве щелочного раствора реагентов с последующим подкислением реакционной смеси.⁷⁰



$n = 2$ (**a**), 4 (**b**).

Запатентован⁷¹ аналогичный способ получения уреилендикарбоновых кислот $[\text{HO}_2\text{C(CH}_2)_m\text{NH}]_2\text{CO}$ ($m = 3-5, 11$) с использованием вместо лактама избытка ω -аминокислоты. Очистку продуктов проводят с помощью анионообменной хроматографии.

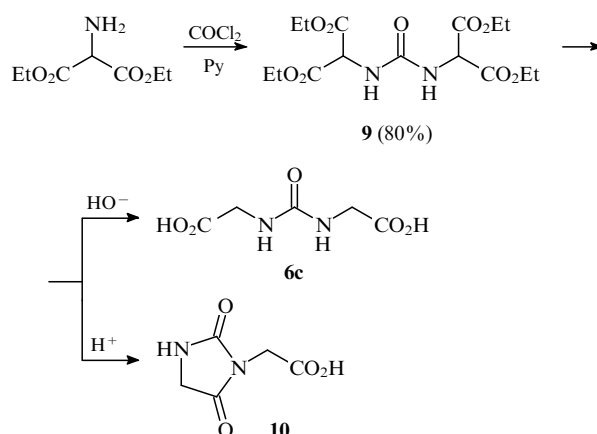
При взаимодействии β -ароилакриловых кислот с мочевиной в зависимости от условий реакции образуются различные соединения.



Так, в кипящем этаноле получают уреидокислоты **7**, в то время как в ДМФА — уреидодикислоты **8**, которые легко декарбоксилируются.⁷²

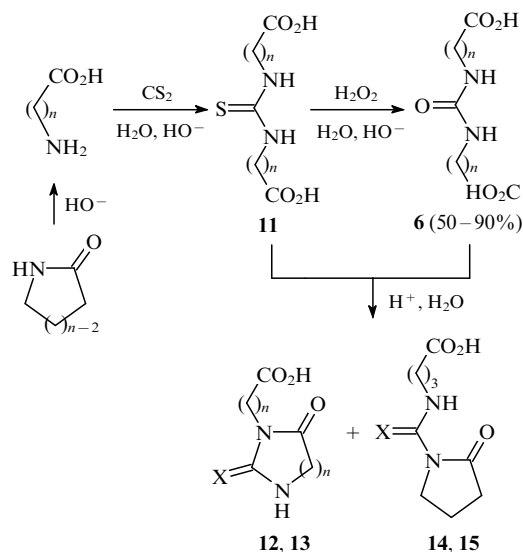
Для синтеза уреидодикислот применяют также реакции производных аминокислот с COCl_2 , CS_2 , 1,1'-карбонилдиимидазолом, 1,1'-карбонилди(бензотриазолом) и др.

Так, при действии COCl_2 на диэтил(амино)малонат в присутствии пиридина образуется производное мочевины **9**, омыление которого щелочью приводит к уреидодикислоте **6c**, а кислотой — к гидантоиноуксусной кислоте **10**.⁷³



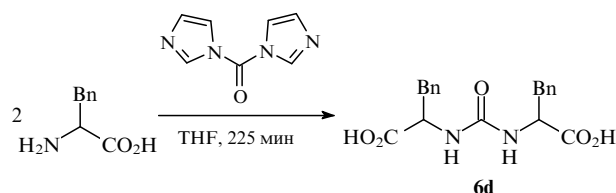
В работе⁷⁴ обработкой этилового эфира фенилаланина сероуглеродом в бензоле был получен эфир 1,1'-карбонилди(фенилаланина).

В реакциях аминокислот и их производных с CS_2 первоначально образующиеся тиомочевинны **11** окисляют пероксидом водорода (или гипохлоритом натрия) до соответствующих уреидодикислот **6**.⁷⁵ В кислой среде первые циклизуются в карбоксиалкилтиогидантоины **12**, а вторые — в их кислородные аналоги **13**. В некоторых случаях (при $n = 3$) в качестве побочных продуктов образуются *N*-замещенные лактамы **14**, **15**. Эти синтезы можно осуществлять, исходя из лактамов.⁷⁶ Существенными недостатками метода являются применение токсичного легковоспламеняющегося CS_2 и большая продолжительность синтеза (до 12 ч). Использование COS вместо сероводорода позволяет исключить стадию окисления тиомочевинны, при этом выходы уреидодикислот **6** составляют ~90%.⁷⁷



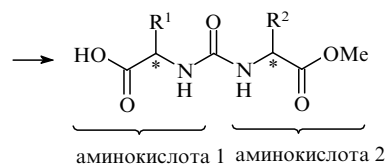
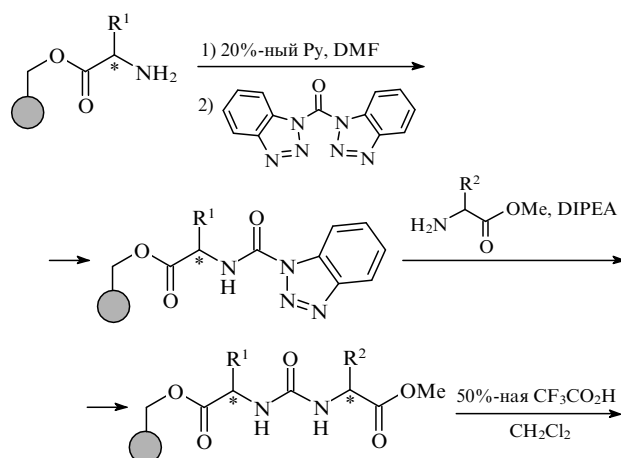
$n = 3-5$; $X = S$ (**12, 14**), O (**13, 15**).

Уреидодикислота **6d** гладко получается из фенилаланина под действием 1,1'-карбонилдиимидазола.⁷⁸



Наиболее перспективный способ получения уреидодикислот — твердофазный синтез, позволяющий получать как симметричные, так и несимметричные производные. Большинство методик разработано для получения 1,3,3-тризамещенных мочевины на полистирольной подложке (см., например,^{79, 80}).

Недавно 1,1'-карбонилди(бензотриазол) был успешно использован⁸¹ в твердофазном синтезе несимметричных уреидодикислот **16a–g**, содержащих два разных аминокислотных остатка (табл. 4). Для очистки продуктов от примеси бензотриазола предложена его экстракция боратым буферным раствором (рН 9.2). Уреидодикислоты **16a–g** образуются с хорошими выходами и высокой степенью оптической чистоты (см. табл. 4).



16a–g (70–100%)

$R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OBu}^t$ (**a**); $R^1 = \text{Pr}^i$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OBu}^t$ (**b**);
 $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{SMe}$, $R^2 = \text{Bu}^t$ (**c**); $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHNO}_2$ (**d**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ind}$ (**e**);
 $R^1 = \text{CH}_2\text{Ind}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Im}$ (**f**); $R^1 = \text{CH}_2\text{Im}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$ (**g**);
 $\text{Im} = 3$ -трипилимидазол-5-ил.

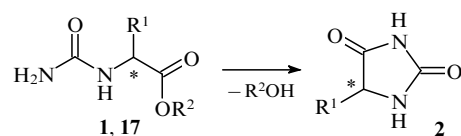
Таблица 4. Несимметричные уреидодикислоты **16a–g**.⁸¹

Соединение 16	Аминокислота 1	Аминокислота 2	<i>ee</i> , %
a	Phe	Ser(Bu ^t)	95
b	Val	Ser(Bu ^t)	74
c	Met	Leu	80
d	Gln	Arg(NO ₂)	97
e	Gly	Trp	71
f	Trp	His(Trt)	79
g	His(Trt)	Glu(OMe)	91

III. Химические превращения уреидокарбоновых кислот

1. Механизм циклизации уреидокарбоновых кислот в гидантоины

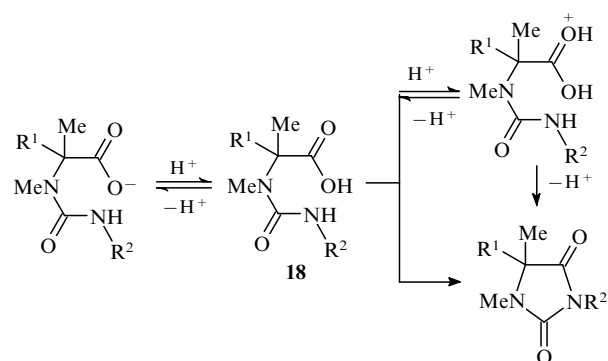
Несмотря на невысокую реакционную способность уреидокарбоновых кислот, известно достаточно примеров их химических превращений с участием аминогруппы. Наибольшее количество работ посвящено циклизации уреидокарбоновых кислот **1** и их эфиров **17** в гидантоины **2**.^{11, 28, 60, 61, 82–91}



$R^1 = \text{Alk, Ar, Het, ArAlk}$; $R^2 = \text{H}$ (**1**), Alk (**17**).

Реакцию обычно проводят в кислой, реже в щелочной среде; в большинстве случаев процесс протекает без рацемизации.

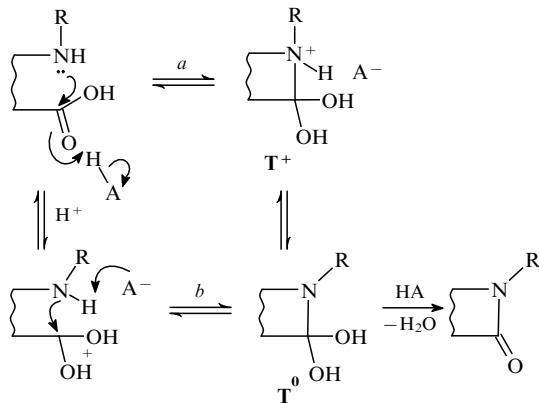
На примере *N*-замещенных уреидокарбоновых кислот **18** подробно изучены^{11, 84} кинетика и механизм циклизации уреидокарбоновых кислот в гидантоины.



$R^1 = \text{H, Me}$; $R^2 = \text{Me, Ph}$.

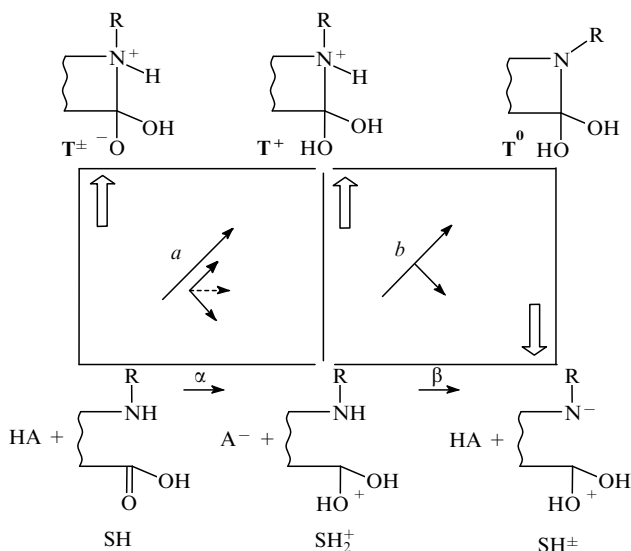
Эта реакция протекает в условиях общего кислотно-основного катализа и включает атаку мочевиного атома азота на атом углерода карбоксильной группы.⁸⁴

Подробный анализ механизма конденсации в кислых условиях не позволяет сделать однозначного выбора между общим кислотным катализом (путь *a*) и кинетически эквивалентным специфическим катализом (путь *b*).⁸⁴



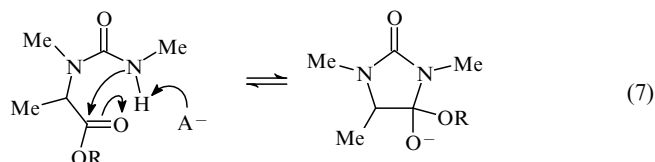
HA — кислота; R = Me, Ph.

Скорость циклизации уреидокислот в условиях общего кислотного катализа слишком велика для ее точного определения, поэтому измерения проводились для соответствующих сложных эфиров, реакция которых примерно в 30 раз медленнее, вероятно, из-за больших стерических затруднений, создаваемых OEt-группой при образовании тетраэдрических интермедиатов T^+ и T^0 . Ожидаемое изменение структуры переходного состояния при замыкании цикла в условиях общего кислотного катализа, если *N*-метильную группу в уреидном фрагменте заменить на *N*-фенильную, можно отразить на диаграмме с использованием реакционных координат Мура О'Феррала–Дженкса.⁹² В работе⁸⁴ альтернативные пути *a* и *b* представлены в виде парной диаграммы, из которой следует, что лимитирующей стадией этих процессов является образование тетраэдрического интермедиата T^+ .



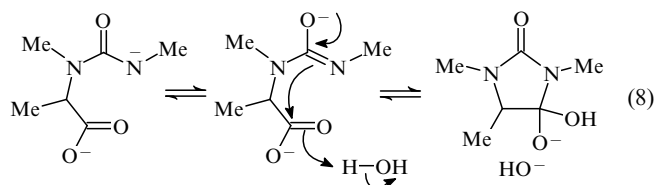
R = Ph.

Предполагают, что в условиях общего основного катализа лимитирующей стадией является первоначальное образование имидазолидинового цикла по реакции (7).

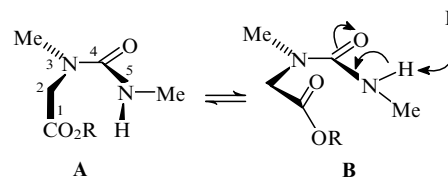


R = H, Et.

Таким образом, при общем основном или кислотном катализе предполагаемые механизмы циклизации включают нуклеофильную атаку sp^2 -гибридизованной NH-группы с образованием связи C–N и депротонирование либо как синхронную реакцию (реакция (7)), либо как отдельную стадию (путь *a*). При основном катализе депротонирование мочевины не может быть отдельной, лимитирующей стадией, поскольку для этого требуется, чтобы репротонирование уреидо-аниона происходило медленнее, чем нуклеофильное присоединение N^- к группе CO_2R . Хотя последняя реакция является весьма быстрой, репротонирование уреидо-аниона должно происходить со скоростью как минимум в 100 раз большей. Механизмы, включающие образование иминольного таутомера мочевины (реакция (8)), можно также исключить.



Циклизация в условиях как общего основного, так и кислотного катализа характеризуется значительным влиянием стереоэлектронных факторов. В конформации **A** основного состояния только атом C(1) может находиться вне плоскости, определяемой уреидо-группой, так что образование связи между атомами C(1) и N(5) практически невозможно. Для того чтобы эти атомы могли образовать связь, должно происходить вращение вокруг связи C(2)–N(3) и вокруг одной из мочевиных C–N-связей. Очевидно, что наиболее эффективным является вращение вокруг связи C(4)–N(5) (переход **A** $\rightleftharpoons$ **B**), так как при этом нарушается π -сопряжение и становится доступной частично локализованная неподеленная пара электронов атома азота, который должен действовать как нуклеофил.



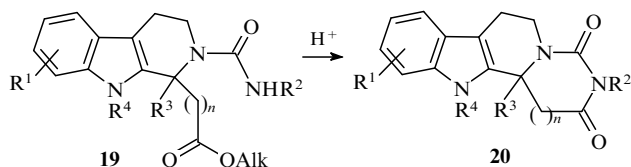
Вероятно, в обоих рассмотренных выше механизмах реализуется именно конформация **B**. Общий основной катализ частично восстанавливает потерянную делокализацию в переходном состоянии для последующего присоединения к группе CO_2R . В условиях кислотного катализа частично протонированная группа CO_2R электрофильна и может реагировать без дополнительной активации.

Авторами работы¹¹ показано, что кинетика процесса имеет первый порядок по уреидокислоте и реакция значительно ускоряется при уменьшении pH. Циклизация уреидокислот протекает легче при увеличении объема заместителя в аминокислотном фрагменте и росте его гидрофобности.

2. Реакции производных уреидокарбоновых кислот

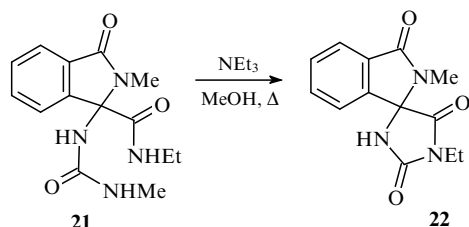
Циклизация уреидокислот привлекает внимание исследователей как метод получения различных гетероциклических соединений, содержащих фрагмент мочевины. Гидантоины также могут быть использованы для синтеза ациклических уреидопроизводных.

Внутримолекулярная циклизация 3-карбамоилтетрагидро- β -карболинов **19** при нагревании в кислой среде приводит к тетрациклическим производным **20**, применяемым как антигипоксические и психотропные агенты.⁸⁵

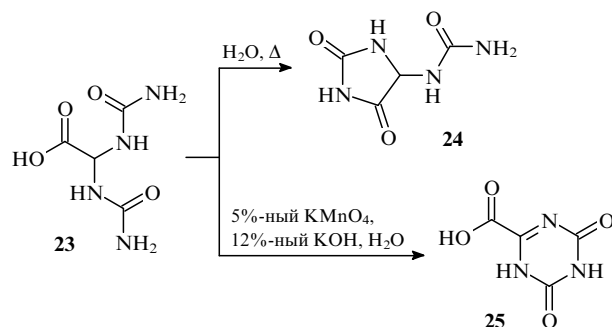


$R^1 = \text{H, Hal, Alk}$; $R^2 = \text{H, Alk, Ph}$; $R^3 = \text{H, Alk}$;
 $R^4 = \text{H, Alk}$; $n = 0, 1$.

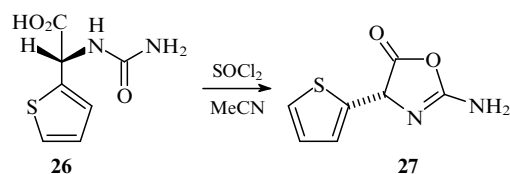
Амид уреидокислоты **21** в метаноле при нагревании в присутствии триэтиламина образует спирогидантоин **22**.⁸⁶



Исходя из диуреидоуксусной кислоты **23** синтезирован аллантаин (**24**),⁸⁷ который ускоряет заживление ран. При окислении соединения **23** образуется 1,4,5,6-тетрагидро-4,6-диоксо-1,3,5-триазин-2-карбоновая кислота (**25**).⁸⁸



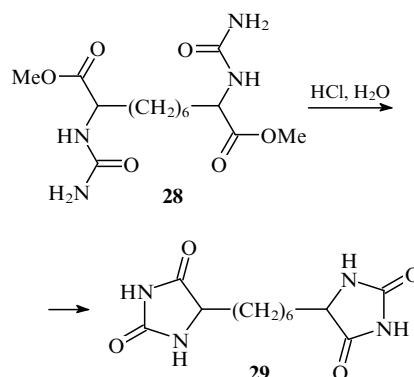
Следует отметить, что (*S*)-(2-тиенил)уреидоуксусная кислота (**26**) под действием тионилхлорида циклизуется в (*S*)-2-амино-4-(2-тиенил)-4*H*-оксазол-5-он (**27**), а не в соответствующий гидантоин.⁸⁹



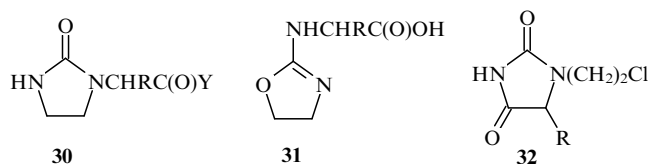
Кислотно-катализируемая циклизация *N*-карбамоил-2,2-дифениламиноуксусной кислоты в водном метиловом спирте приводит к 5,5-дифенилгидантоину.¹¹ Последний известен

под названием дифенин как антиконвульсанный и антиаритмический препарат.^{93–97}

Из диметилового эфира 2,9-диуреидодекандиовой кислоты (**28**) в присутствии HCl синтезирован соответствующий 4,4'-гексаметилендигидантоин (**29**).⁹⁰

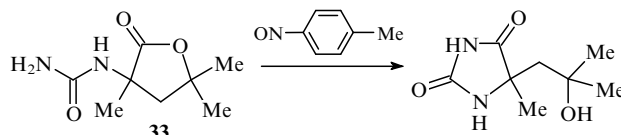


Внутримолекулярная циклизация *N*-(2-хлорэтилкарбамоил)производных глицина, валина и фенилаланина $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCHRC}(\text{O})\text{X}$ ($R = \text{H, Pr}^i, \text{Bn}$; $X = \text{OH, OAlk, NH}_2$) в зависимости от заместителя *R* и от условий реакции приводит к имидазолидам **30**, оксазолинам **31** или гидантоинам **32**.⁹⁸

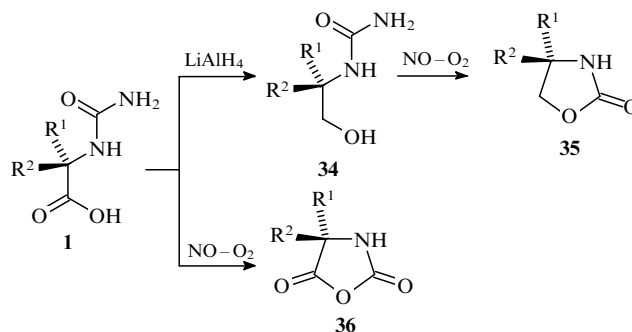


$Y = \text{OH, NH}_2$.

Подобно уреидокислотам уреидолактон **33** под действием нитрозосоединений перегруппировывается в гидантоин.⁹¹



Уреидокислоты **1** могут быть исходными веществами в синтезе и других гетероциклических соединений. Так, описано⁹⁹ восстановление уреидокислот до уреидоспиртов **34**, последующее взаимодействие которых со смесью $\text{NO}-\text{O}_2$ в растворе либо на твердой фазе приводит к оксазолидинам **35**.

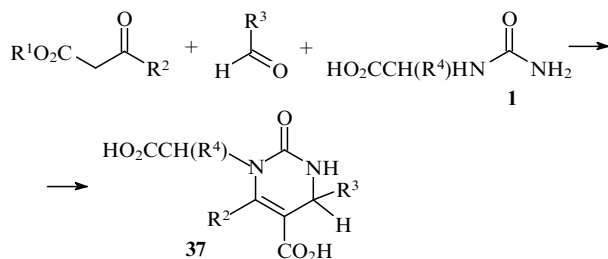


$R^1, R^2 = \text{H, Alk}$.

Непосредственное нитрозирование замещенных уреидокислот **1** ($R^1, R^2 \neq \text{H}$) приводит к *N*-карбоксиангидридам α -аминокислот (оксазолидин-2,5-дионам) **36**, которые могут

быть использованы в пептидном синтезе.¹⁰⁰ Процесс протекает без рацемизации, продукты образуются с количественными выходами как в растворе, так и на носителе.

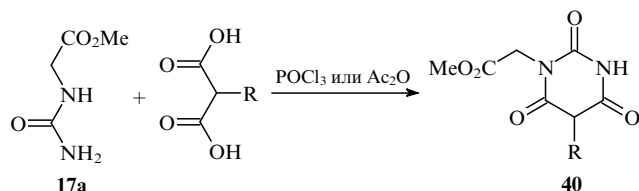
Трехкомпонентная конденсация в одном реакторе («one-pot») уреидокислот **1**, β-кетозфиров и альдегидов является весьма многообещающей в синтетическом плане, поскольку приводит к дигидропиримидинонам Биджинелли **37**.¹⁰¹ Производные **37** обладают антивирусной¹⁰² и антигипертензивной¹⁰³ активностью, а также блокируют кальциевые каналы в мембранах клеток.¹⁰⁴



$R^1, R^2, R^3, R^4 = \text{Alk, Ar.}$

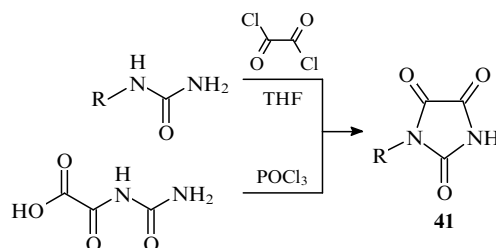
Оптимальным является твердофазный вариант этой реакции, например для производных GABA (схема 2). Продукты **38** образуются с хорошими выходами и легко бензилируются по периферийной карбоксильной группе в защищенные производные **39**.

Взаимодействием метилового эфира *N*-карбамоилглицина **17a** с производными малоновой кислоты в $POCl_3$ (или в As_2O_3) получены 5-замещенные производные барбитуровой кислоты **40**,¹⁰⁵ которые обладают выраженным седативным эффектом.¹⁰⁶ В общем виде реакции напоминают классический синтез барбитуровой кислоты¹⁰⁷ и ее *N*- (см.¹⁰⁸) и *C*(5)-замещенных аналогов (например, циклобарбитала¹⁰⁹).



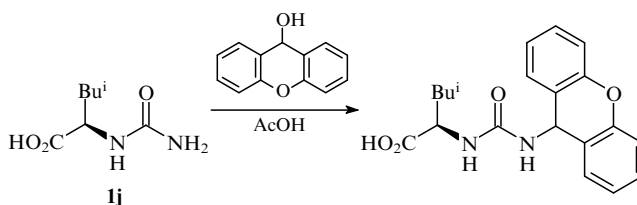
$R = \text{Alk, Ar.}$

Эфиры *N*-карбамоилглицина **17**, как и сама мочевины,¹¹⁰ при взаимодействии с оксалилхлоридом образуют соответствующие парабановые кислоты **41**.^{111, 112} Оксаломочевина в $POCl_3$ также циклизуется в парабановую кислоту.¹¹³



$R = H, CH_2CO_2Alk.$

Уреидокислоты **1** алкилируют по NH_2 -группе некоторыми спиртами; например, *N*-карбамоиллейцин (**1j**) реагирует с ксантен-9-олом в уксусной кислоте.¹¹⁴



Описано¹¹⁵ также ацилирование этилового эфира *N*-карбамоилглицина **17b** (см.¹¹⁶) бромангидридами замещенных карбоновых кислот (в приведенном ниже примере синтеза производного **42** происходит также элиминирование HBr).¹¹⁵

Соединение **17b** под действием фтора образует *N,N*-дифторпроизводное **43**.¹¹⁷

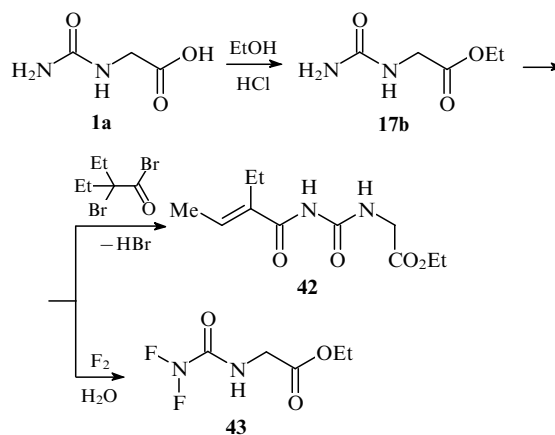
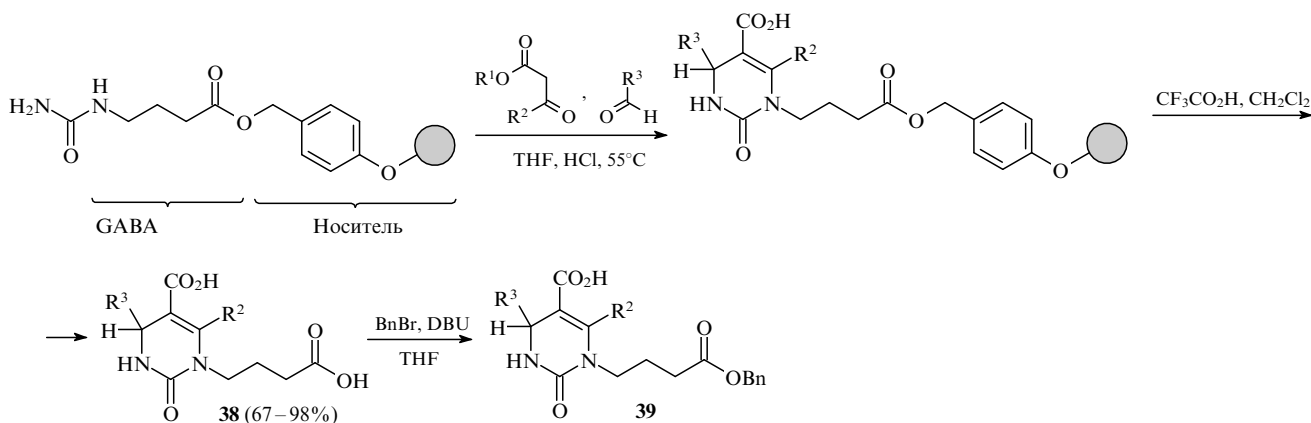
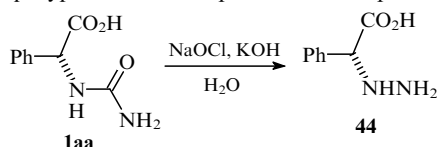


Схема 2

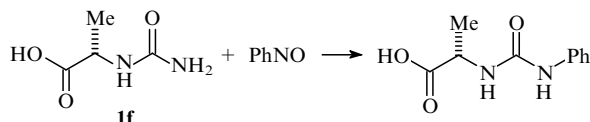


$R^1, R^2, R^3 = \text{Alk, Ar; DBU — диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.}$

Окисление уреидокислоты **1aa** гипохлоритом натрия приводит к соответствующему гидразину **44** с сохранением конфигурации асимметрического центра.¹¹⁸



Нитрит натрия в муравьиной кислоте нитрозирует уреидокислоты по NH-группе,¹³ так же как монометилмочевину (см.¹⁰⁷, стр. 373). Действие нитрозоаренов на уреидокислоты **1** позволяет вводить арильный заместитель в первичную аминогруппу.¹¹⁹

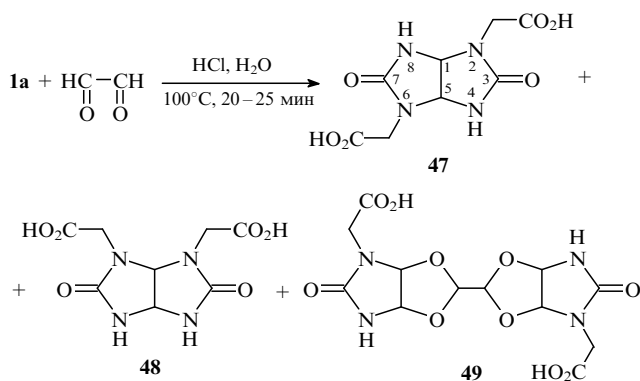
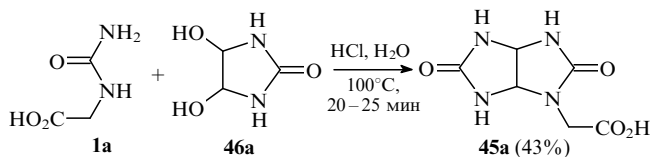


Электрохимическое окисление уреидодикислот и их тиоаналогов $[\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{NH}]\text{CX}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{S}; n = 3, 5$) со свинцовым катодом и PbO_2 -анодом в серной кислоте приводит к мочеvine и янтарной (при $n = 3$) или адипиновой ($n = 5$) кислоте.¹²⁰

3. Уреидокарбоновые кислоты в синтезе *N*-карбоксиалкильных производных гликольурилов

Первое сообщение¹²¹ о синтезе 2-моно- и 2,6-дикарбоксиалкилгликольурилов появилось в 1962 г. 2-(Карбоксиметил)-гликольурил (**45a**) получен взаимодействием *N*-карбамоилглицина (**1a**) с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оном (ДГИ) (**46a**). В случае конденсации *N*-карбамоилглицина (**1a**) с глиоксалем образуются региоизомеры: 2,6-бис(карбоксиметил)гликольурил (**47**) и 2,8-бис(карбоксиметил)гликольурил (**48**), однако из реакционной смеси был выделен только 2,8-изомер (выход 14%).

Авторами данного обзора недавно было показано,¹²² что реакция *N*-карбамоилглицина (**1a**) с глиоксалем приводит не только к бис(карбоксиалкил)гликольурилам **47** и **48**, но и к биспродукту **49**. Из реакционной смеси дробной кристаллизацией были выделены сначала биспродукт **49** (выход 20%), а затем смесь региоизомеров **47** и **48** в соотношении 1 : 1 (выход 12%).



С целью расширения круга синтезированных *N*-карбоксиалкилгликольурилов **45** и для поиска оптимальных усло-

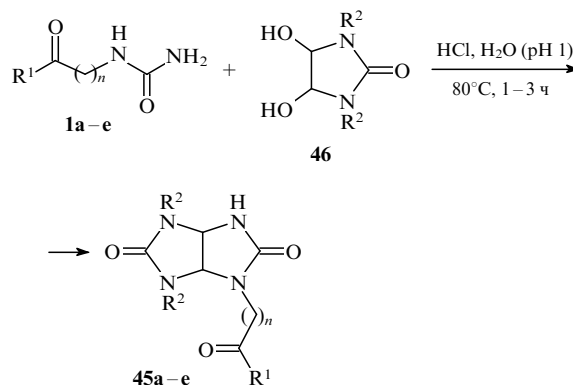
Таблица 5. Получение *N*-карбоксигликольурилов **45a–e**.¹²³

Соединения 1, 45	<i>n</i>	R^2	Время реакции, ч	Выход, %	Группа симметрии
a	1	H	3	68	C_{2v} , $Z = 8$
		Me	3	55	—
		Et	3	15	—
b	2	H	1	58	P_{21}/c , $Z = 4$ ($0.5 \text{ H}_2\text{O}$)
		Me	2	45	$P_{na}2_1$, $Z = 4$ (H_2O)
		Et	3	5	—
c	3	H	3	63	P_{21}/c , $Z = 8$
		Me	3	39	P_{21} , $Z = 2$
		Et	2	40	$Pbca$, $Z = 8$
d	4	H	1	52	—
e ^a	1	H	1	40	—

^a $\text{R}^1 = \text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, для остальных соединений $\text{R}^1 = \text{OH}$.

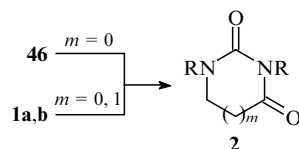
вий взаимодействия проведено систематическое исследование¹²³ реакций уреидокислот **1** с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оном **46** и его алкильными производными. Авторы исследовали зависимость выходов продуктов от продолжительности процесса, наличия заместителя у атомов азота производных ДГИ, а также от длины алкильного фрагмента в уреидокислотах **1a–e** (табл. 5).¹²³

Синтез гликольурилов **45a–e** проводили в водной HCl (pH 1–2) при 80°C (см. табл. 5).



Выходы гликольурилов **45a–e** уменьшаются как при переходе от незамещенного ДГИ к его диалкилпроизводным, так и при удлинении карбоксиалкильной цепи в исходных уреидокислотах **1a–d**. Из-за большой продолжительности реакции гликольурилы **45d,e** синтезировали только из незамещенного ДГИ. Оптимальная продолжительность синтеза гликольурилов **45a–e** представлена в табл. 5.

В изученных реакциях протекают два побочных процесса: перегруппировка соединений **46** и циклизация уреидокислот **1a,b** в соответствующие гидантоины и их аналоги.



$m = 0$: $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$; $m = 1$, $\text{R} = \text{H}$.

Эти процессы приводят к снижению выходов целевых гликольурилов **45**. Наименее реакционноспособным в реакциях с алкилзамещенными ДГИ **46** ($\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}$) оказался *N*-карбамоил-β-аланин (**1b**), который в этих условиях практически весь циклизуется в дигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**2b**).

В работах^{123, 124} изучена также способность гликольурилов **45** к образованию конгломератов. Для этого исследовались гликольурилы **45a–e**, полученные кристаллизацией из H₂O, 30%-ного водного MeOH и чистого MeOH. Пригодные для рентгеноструктурных исследований кристаллы были получены из H₂O. Показано, что соединения **45b** (R² = H, Me), **45c** (R² = H, Et), **45d** (R² = H) кристаллизуются в виде рацематов в centrosymmetричных пространственных группах. 2-(Карбоксипропил)-6,8-диметилгликольурил **45c** (R² = Me) существует в виде смеси гомотипических кристаллов, различающихся только величиной оптического вращения. Для одного из них [α]_D = +21.92° (c (концентрация) = 1.31, H₂O), а для другого [α]_D = –18.68° (c = 0.38, H₂O). Другие физико-химические характеристики этих кристаллов одинаковы. Образование конгломератов при кристаллизации гликольурила **45c** (R² = Me) подтверждено данными PCA (пространственная группа P2₁) (рис. 1).¹²⁴

Для разделения рацемических *N*-карбоксиалкилгликольурилов **45**, не образующих конгломератов, была использована ВЭЖХ на хиральных фазах. Этим методом осуществлено успешное расщепление рацематов соединений **45a** (R² = H, Me) и **45b** (R² = H). Следует отметить, что наличие метильных заместителей (соединение **45a** (R² = Me)) увеличивает, а удаление карбоксильной группы от гетероцикла на одно метиленовое звено (соединение **45b** (R² = H)) уменьшает селективность разделения энантиомеров по сравнению с селективностью разделения энантиомеров глицина **45a** (R² = H).¹²³

Описано¹²⁵ получение функциональных производных 1,5-диарилзамещенных гликольурилов на основе бензильного эфира *N*-карбамоилглицина (**17c**) и диарилэтандионов. Авторы конденсировали α-дикетоны с эфиром **17c** в бензоле с азеотропной отгонкой воды. Последующее омыление сложнотермических групп в соединениях **50** приводит к замещенным гликольурилам **51**.

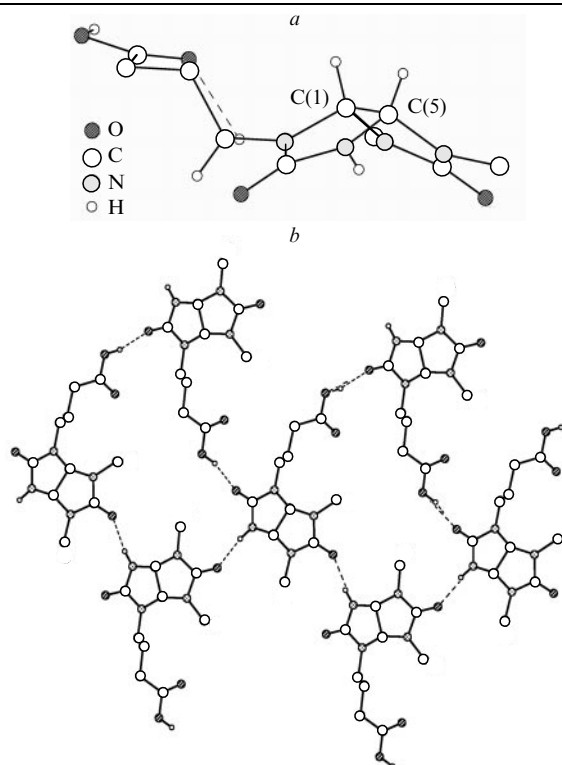
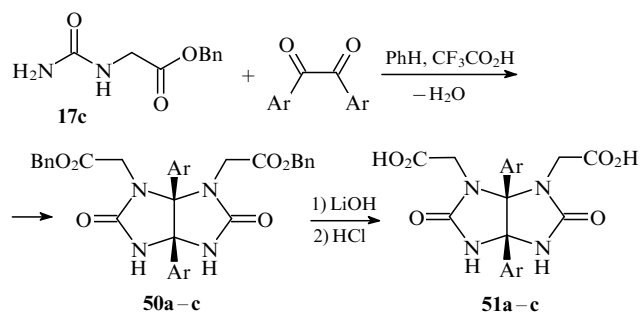
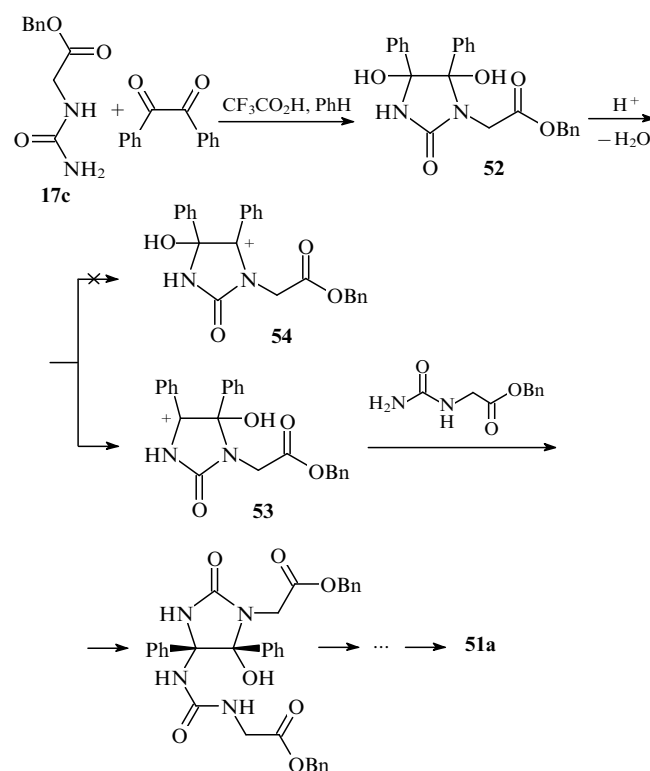


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **45c** (R² = Me) (a) и схема образования гомотипических гофрированных слоев в кристалле посредством водородных связей (b) (по данным PCA, протоны указаны выборочно).¹²⁴



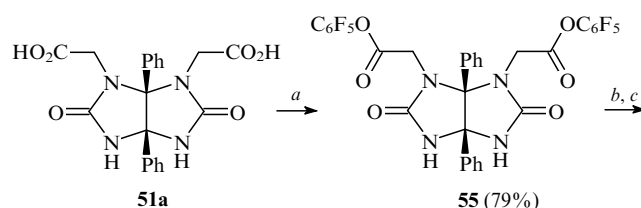
Ar = Ph (a), C₆H₄OCH₂CO₂Bn-4 (b), C₆H₄OCH₂CO₂Et-4 (c).

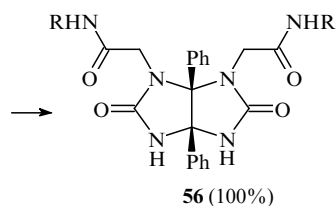
В результате таких реакций преимущественное образуется 2,8-изомер гликольурила **51** (для простоты 2,6-изомер на схеме не приведен). В случае Ar = Ph соотношение региоизомеров 2,8:2,6 = 8:1. Этот факт можно объяснить следующим механизмом реакции:



Первоначально в реакции получается производное 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **52**, которое после протонирования может генерировать карбокатионы **53** или **54**. По мнению авторов работы¹²⁵, именно более электрофильный катион **53** реагирует с более нуклеофильным атомом азота мочевинового фрагмента, что приводит к 2,8-изомеру гликольурила **51a**.

В этой же работе рассмотрена этерификация соединения **51a** (R = Ph) пентафторфенолом с образованием бис(пентафторфениловых) эфиров **55**. В результате реакции последних с аминами (в том числе с аминокислотами и анилинами) были получены производные **56**.





R = CH(CO₂H)Bu^s, CH(CO₂Bu^t)Bu^s;
 a — C₆F₅OH, EDC·MeI, DMAP; EDC — 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид; DMAP — 4-(диметиламино)пиридин;
 b — (H-Leu-OBu^t)·HCl; Et₃N, CH₂Cl₂, DMF; c — TFA.

Таким образом, *N*-карбоксиалкилгликольурилы можно получать конденсацией *N*-карбамоиламинокислот и их эфиров как с ДГИ, так и с α-дикарбонильными соединениями.

4. Стереоселективные синтезы *N*-карбоксиалкилгликольурилов

В 2001 г. появилось первое сообщение¹³ одного из авторов данного обзора о диастереоселективности взаимодействия ДГИ с (*S*)-*N*-карбамоил-α-аланином (**1f**). Диастереомеры (1*R*,5*S*)- и (1*S*,5*R*)-2-(3,7-диоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]окт-2-ил)пропионовой кислоты (**45f**) образуются (по данным спектроскопии ЯМР ¹H) в соотношении 5 : 2.

В дальнейшем были исследованы диастереоселективные реакции ДГИ с оптически активными *N*-карбамоильными производными аминокислот: (*S*)-норвалина (**1h**), (*S*)-α-аминомасляной кислоты (**1g**), (*S*)- и (*R*)-метионина (**1m**), (*S*)-глутамина (**1q**), а также с рацемическими соединениями **1f**, **h**, **m**.¹²⁶ Циклоконденсацию проводили при pH 1–2 в воде или в водном изопропиловом спирте (в зависимости от растворимости исходных веществ) при нагревании (условия *a*). Во всех случаях гликольурилы **45** образуются с препаративными выходами (33–40%) (табл. 6).

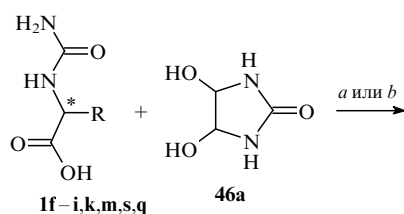
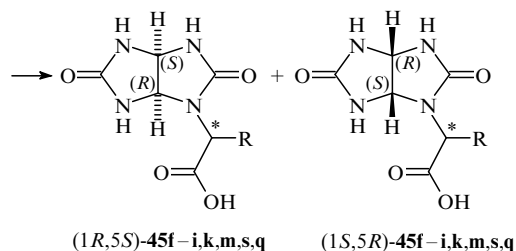


Таблица 6. Диастереоселективные и диастереоспецифичные синтезы диастереомерных и энантиомерно чистых гликольурилов **45**.^{126, 127}

Уреидокислота 1	R	Соотношение диастереомеров (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 45 : (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 45	
		условия <i>a</i>	условия <i>b</i> (выход, %)
(<i>S</i>)- 1f	Me	5 : 2	—
(<i>S</i>)- 1g	Et	5 : 1	—
(<i>S</i>)- 1h	Pr ⁿ	3 : 1	—
(<i>S</i>)- 1i	Pr ⁱ	—	100 : 0 (30)
(<i>R</i>)- 1i	Pr ⁱ	—	0 : 100 (30)
(<i>S</i>)- 1k	Bu ^s	—	100 : 0 (35)
(<i>S</i>)- 1m	(CH ₂) ₂ SMe	15 : 1	100 : 0 (37)
(<i>R</i>)- 1m	(CH ₂) ₂ SMe	1 : 15	0 : 100 (37)
(<i>S</i>)- 1s	Bn	—	100 : 0 (35)
(<i>S</i>)- 1q ^a	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	15 : 1	—
(<i>R</i> , <i>S</i>)- 1f	Me	5 : 2	—
(<i>R</i> , <i>S</i>)- 1h	Pr ⁿ	3 : 1	(33)
(<i>R</i> , <i>S</i>)- 1m	(CH ₂) ₂ SMe	15 : 1	(37)

^a В процессе выделения образуется продукт **57q**.



a — H⁺, H₂O–PrⁱOH, 80–90°C, 1–3 ч; *b* — H₃O⁺, 80°C, 2 ч.

Диастереомерный состав продуктов определяли методом ЯМР ¹H. Обнаружено, что гликольурилы **45** образуются в виде двух диастереомеров: основного и минорного, что свидетельствует о высокой диастереоселективности реакций. Это проявляется в удвоении сигналов всех протонов, причем сигналы СН-протонов основных диастереомеров проявляются в более слабом поле по сравнению с соответствующими сигналами минорных диастереомеров. Для точного определения величин химических сдвигов и КССВ протонов при атомах C(1) и C(5) в соединениях **45** проведены расчеты методом NUMMRIT, реализованным в программе Xsim (OC Linux).

Индивидуальные стереоизомеры (1*R*,5*S*)-**45m** и (1*S*,5*R*)-**45m**, полученные из (*S*)-*N*-карбамоилметионина (**1m**), были разделены кристаллизацией из воды.

В процессе выделения основного продукта взаимодействия ДГИ с (*S*)-уреидокислотой **1q** (метанол, следы HCl) происходил гидролиз амидной группы до карбоксильной и последующая этерификация с образованием метилового эфира гликольурила **57q**. Методом PCA установлена конфигурация асимметрических атомов C(1) и C(5) основных диастереомеров соединений (1*R*,5*S*)-**45m**, (1*R*,5*S*)-**57q** и минорного диастереомера (1*S*,5*R*)-**45m** (рис. 2, 3).

Взаимодействие ДГИ с (*R*)-*N*-карбамоилметионином ((*R*)-**1m**) происходило также с высокой диастереоселективностью (соотношение диастереомеров 15 : 1), но преобладающим был диастереомер (1*S*,5*R*)-**45m**, который также выделили кристаллизацией из воды.

Основная проблема диастереоселективного синтеза — сложности разделения стереоизомеров.

С целью поиска условий диастереоспецифичности взаимодействия ДГИ с (*S*)- и (*R*)-*N*-карбамоилметионинами (**1m**) изучено влияние на ход реакции pH среды (от 0 до 5), температуры (40–90°C) и продолжительности (0.5–4 ч). Установлено,¹²⁷ что наиболее высокая диастереоспецифичность достигается при использовании 2 экв. HCl при 80°C и продолжительности реакции 2.5 ч (условия *b*). В этих условиях получены индивидуальные стереоизомеры гликольурила **45m** (см. табл. 6).

Найденные условия были использованы в реакциях ДГИ **46a** с другими (*S*)- или (*R*)-*N*-карбамоил-α-аминокислотами — соединениями **1i**, **k**, **s**. Во всех случаях синтезированы индивидуальные стереомеры соответствующих гликольурилов.

В результате диастереоспецифичных реакций соединения **46a** с (*S*)- и (*R*)-*N*-карбамоилметионином (**1m**) и (*S*)- и (*R*)-*N*-карбамоилвалином (**1i**) образуются энантиомеры, имеющие идентичные физико-химические характеристики, в том числе одинаковые по значению, но противоположные по знаку углы оптического вращения. Уреидоалкилирование (*S*)-*N*-карбамоилизолейцина (**1k**) и (*S*)-*N*-карбамоилфенилаланина (**1s**) осуществляется также диастереоспецифично с образованием энантиомерно чистых гликольурилов (1*R*,5*S*)-**45k, s** (см. табл. 6).

В случае взаимодействия ДГИ с рацемическими (*R*,*S*)-*N*-карбамоил-α-аминокислотами — (*R*,*S*)-*N*-карбамоилнорва-

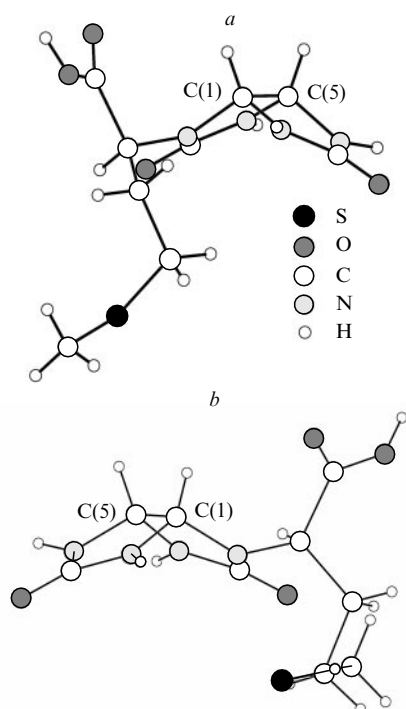


Рис. 2. Общий вид молекулы (1R,5S)-45m (a) и его стереоизомера (1S,5R)-45m (b) (по данным PCA).¹²⁷

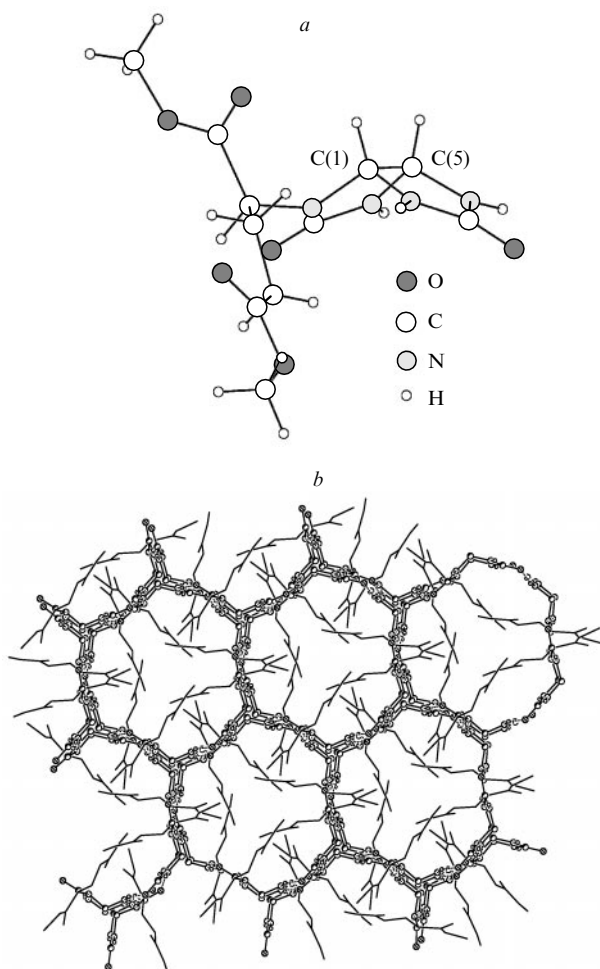


Рис. 3. Общий вид молекулы (1R,5S)-45q (a) и образование N—H...O-связанных сот в кристалле этого соединения (b).¹²⁷

лином (**1h**) и (*R,S*)-*N*-карбаомилметионином (**1m**) в условиях диастереоспецифичного синтеза образуются рацематы (*R,S*)-**45h,m** соответственно.

Следует отметить, что во всех исследованных реакциях в качестве побочных продуктов образуются соответствующие гидантоины.

С целью подтверждения абсолютной конфигурации асимметрических атомов C(1) и C(5) в гликольурилах, образующихся из (*R*)-*N*-карбаомил- α -аминокислот, реакцией гликольурила (1*S*,5*R*)-**45m** с ацетатом никеля в водном растворе было синтезировано координационное соединение $\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6\text{L}_2(\text{H}_2\text{O})_4$ (**58**), где L — депротонированный гликольурил. Монокристаллы последнего, полученные из воды, исследованы методом PCA (рис. 4, 5). Следует отметить, что в комплексе **58** металл непосредственно не участвует в координации с функциональными группами лиганда (см. рис. 4). В кристалле катион никеля, расположенный на оси C_2 , окружен шестью молекулами воды. Помимо последних в кристалле присутствуют 4 сольватные молекулы воды. Наличие большого числа доноров и акцепторов в соединении **58** приводит к достаточно сложной супрамолекулярной организации. В кристалле можно выделить чередующиеся неорга-

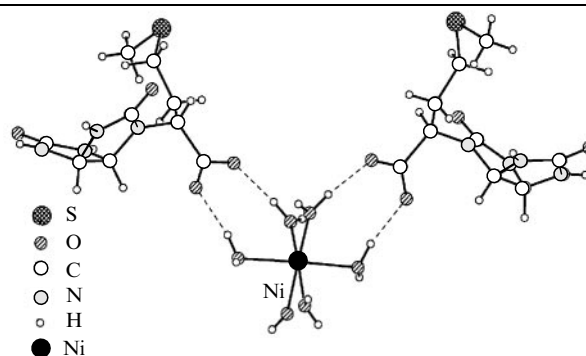


Рис. 4. Сольватированный никелевый катион и два аниона депротонированного гликольурила (1*S*,5*R*)-45m в кристалле координационного соединения **58** (по данным PCA).¹²⁷

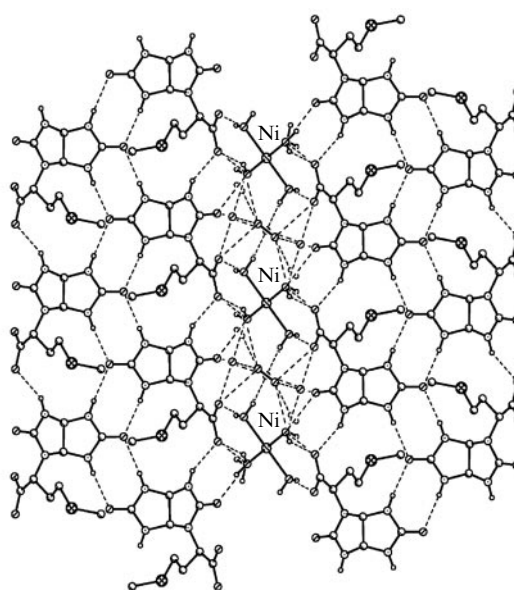
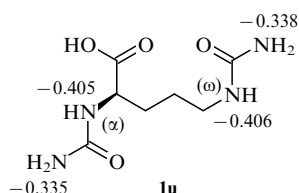


Рис. 5. Проекция упаковки молекул **58** в кристалле, иллюстрирующая чередование катионных слоев и анионных цепей.¹²⁷

нические (катионные) и органические (анионные) фрагменты (см. рис. 5).

5. Реакции α,ω -диуреидокарбоновых кислот с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами

С целью выхода к алкиленбис(гликольурилам) изучена циклоконденсация α,ω -диуреидокислот с производными ДГИ 46. Исходные соединения **1u**, **59** получены реакцией (*S*)-цитруллина (**60**) и (*S*)-лизина (**61**) с KOCN.¹²⁸ Для оценки реакционной способности α - и ω -уреидных фрагментов в α,ω -диуреидокислотах для *N*²-карбамоилцитруллина (**1u**) проведены квантово-химические расчеты зарядов на атомах азота методом MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap). Расчеты показали, что распределение и величина зарядов на α - и ω -атомах азота уреидных фрагментов диуреидокислоты **1u** практически одинаковы и поэтому нельзя отдать предпочтение ни одному из реакционных центров.



Соединение **1u** вводили в реакцию с эквимолярным количеством незамещенного 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она **46a**, а диуреидокислоту **59** — с диметилзамещенным ДГИ **46** (R = Me).¹²⁸ Для доказательства строения образующихся гидантоиноалкиленгликольурилов **62** и **63** проведен встречный синтез соединения **62**. Сначала взаимодействием (*S*)-цитруллина (**60**) с ДГИ **46a** в условиях диастереоспецифичного синтеза был получен гликольурил **64**, который ввели в реакцию с KOCN для формирования α -уреидного фрагмента. Однако вместо ожидаемой гликольурилуридокарбоновой кислоты образовалось соединение **62** (схема 3).

Асимметрический центр в исходных диуреидокислотах значительно удален от вступающих в циклоконденсацию уреидных фрагментов, поэтому продуктами реакции являются смеси диастереомеров. Строение полученных соединений установлено на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C с применением высокочувствительных инверсионных методик HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation) и HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation).

В работе¹²⁸ показано значительное отличие реакционной способности α - и ω -уреидных фрагментов диуреидокислот по

отношению к ДГИ. Циклизация α -уреидного фрагмента в гидантоин более выгодна, в то время как ω -фрагмент оказался наиболее реакционноспособным по отношению к ДГИ, что приводит к образованию гликольурильного фрагмента соединений **62** и **63**.

Выявленные стереохимические аспекты диастереоселективных и диастереоспецифичных реакций *N*- α -карбамоил-аминокислот открывают новые возможности для синтеза энантимерно чистых гликольурилов.

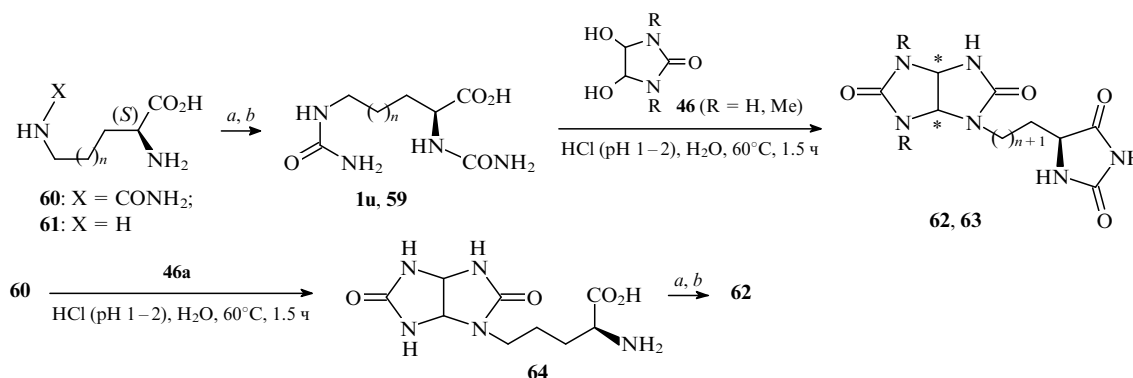
* * *

Представленный в обзоре материал показывает, что химия уреидокислот и уреидодикислот продолжает успешно развиваться. По-видимому, наиболее перспективным направлением исследований в этой области будет использование современных твердофазных синтезов как исходных *N*-карбамоиламинокислот, так и разнообразных гетероциклических соединений на их основе. Применение оптически чистых уреидокислот позволяет осуществлять диастереоселективные и диастереоспецифичные синтезы *N*-(*N*- α -карбамоил)-замещенных гликольурилов — новых потенциальных нейротропно активных соединений.¹²⁹

Литература

1. Т.В.Головки, В.А.Паршин, В.В.Аснина, Е.Ф.Кулешова, О.С.Анисимова, Г.А.Богданова, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **24** (4), 32 (1990)
2. G.Kuchler, D.Rabier, F.Poggi-Travert, D.Meyer-Gast, J.Bardet, V.Drouin, M.Cadoudal, J.M.Saudubray. *J. Inher. Metab. Dis.*, **19** (2), 220 (1996)
3. S.Theis, B.Hartrodt, G.Kottra, K.Neubert, H.Daniel. *Mol. Pharmacol.*, **61**, 214 (2002)
4. C.-G.Wermuth, J.-J.Bourguignon, G.Schlewer, J.-P.Gies, A.Schoenfelder, A.Melikian, M.-J.Bouchet, D.Chantreux, J.-C.Molimard, M.Heaulme, J.-P.Chambon, K.Biziere. *J. Med. Chem.*, **30**, 239 (1987)
5. Г.Л.Левит, Л.Б.Радица, В.Ф.Гопко, Н.М.Перетолчина. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (2), 7 (1996)
6. W.D.Busse, F.H.Carpenter. *Biochemistry*, **15**, 1649 (1976)
7. W.D.Busse, S.R.Hansen, F.H.Carpenter. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5949 (1974)
8. C.Harries, M.Weiss. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **327**, 355 (1903)
9. F.Wohler. *Pogg. Ann. Phys. Chem.*, **12**, 253 (1828)
10. T.L.McMeekin, E.J.Cohn, J.H.Weare. *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 626 (1935)
11. V.Stella, T.Higuchi. *J. Org. Chem.*, **38**, 1527 (1973)
12. В.Ф.Гопко, Н.Д.Шустова, Г.М.Аношин, Т.Э.Зубова, Л.Б.Радин. *Хим.-фарм. журн.*, **12** (5), 53 (1978)

Схема 3



a — KOCN, H₂O, 100°C, 20 мин; *b* — HCl, 5°C; *n* = 1 (**1u**, **60**, **62**), 2 (**59**, **61**, **63**); R = H (**62**), Me (**63**).

13. K.Yu.Chegaev, A.N.Kravchenko, O.V.Lebedev, Yu.A.Strelenko. *Mendeleev Commun.*, 32 (2001)
14. А.Н.Кравченко, Е.Ю.Максарева, П.А.Беляков, А.С.Сигачев, К.Ю.Чегачев, К.А.Лысенко, О.В.Лебедев, Н.Н.Махова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 180 (2003)
15. J.Taillades, L.Boiteau, I.Beuzelin, O.Lagrille, J.-P.Biron, W.Vayaboury, O.Vandenabeele-Trambouze, O.Giani, A.Commeyras. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 7, 1247 (2001)
16. T.Wakamiya, Y.Kobayashi, T.Shiba, K.Setogawa, H.Matsutani. *Tetrahedron*, 40, 235 (1984)
17. Пат. 913713 Великобритания; *Chem. Abstr.*, 58, 12428 (1963)
18. Пат. 380716 Швейцария; *Chem. Abstr.*, 62, 90372 (1965)
19. А.Г.Печенкин, А.В.Евсеева, А.П.Гилев, Т.В.Михайлова. *Изв. Томск. политех. ин-та*, 233, 73 (1974)
20. L.E.Schniepp, C.S.Marvel. *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 1557 (1935)
21. E.Baumann, F.Hoppe-Seyler. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 7, 34 (1874)
22. H.D.Dakin. *J. Chem. Soc.*, 107, 434 (1915)
23. J.Viret, J.Gabard, A.Collet. *Tetrahedron*, 43, 891 (1987)
24. A.G.Gornall, A.Hunter. *Biochem. J.*, 34, 192 (1940)
25. W.G.Boyd. *Biochem. J.*, 27, 1838 (1933)
26. Пат. 1518734 Германия; *Chem. Abstr.*, 79, 137500 (1973)
27. H.Miyazaki, Y.Minaki, Y.Yoshimura. *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1604 (1967)
28. H.L.Wheeler, C.Hoffman. *Am. Chem. J.*, 45, 374 (1911)
29. A.Piutti. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 19, 1691 (1886)
30. M.J.Bruce, A.R.Butler, K.V.Russell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 319 (1994)
31. Пат. 47002085 Япония; *Chem. Abstr.*, 77, 20009 (1972)
32. K.Drauz, M.Kottenhahn, K.Makryaleas, H.Klenk, M.Bernd. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 30, 712 (1991)
33. J.Shorter. *Chem. Soc. Rev.*, 1 (1978)
34. Пат. 58105954 Япония; *Chem. Abstr.*, 99, 195405 (1983)
35. F.Lippich. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 90, 124 (1914)
36. V.E.Marquez, J.A.Kelley, J.S.Driscoll. *J. Org. Chem.*, 45, 5308 (1980)
37. A.Piutti. *Gazz. Chim. Ital.*, 17, 182 (1887)
38. R.W.Jackson. *J. Biol. Chem.*, 84, 1 (1929)
39. T.L.Davis, K.C.Blanchard. *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 1816 (1923)
40. A.Baeyer. *Ann. Chem. Pharm.*, 130, 129 (1864)
41. K.Yokozeki, K.Kubota. *Agric. Biol. Chem.*, 51, 721 (1987)
42. V.Rachina, I.Blagoeva. *Synthesis*, 11, 967 (1982)
43. P.Chevalier, D.Roy, A.Morin. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 30, 482 (1989)
44. A.Brandner. *Synthesis*, 973 (1982)
45. A.Rousset, M.Lasperas, J.Taillades, A.Commeyras. *Tetrahedron*, 36, 2649 (1980)
46. A.Yamashiro, K.Kubota, K.Yokozeki. *Agric. Biol. Chem.*, 52, 2857 (1988)
47. A.Morin, A.Lafond. *Biotechnol. Lett.*, 14, 117 (1992)
48. T.Ishikawa, Y.Mukohara, K.Watabe, S.Kobayashi, H.Nakamura. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58, 265 (1994)
49. O.Keil, M.P.Schneider, J.P.Rasor. *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 1257 (1995)
50. Пат. 63071196 Япония; *Chem. Abstr.*, 109, 91276 (1988)
51. Пат. 49048534 Япония; *Chem. Abstr.*, 83, 10868 (1975)
52. K.Yokozeki, Y.Hirose, K.Kubota. *Agric. Biol. Chem.*, 51, 737 (1987)
53. Пат. 01228489 Япония; *Chem. Abstr.*, 112, 156718 (1990)
54. Y.Tamura, M.Nishino, T.Ohmachi, Y.Asada. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 2226 (1998)
55. P.Barracough, M.L.Bolof, H.Giles, J.Gillam, C.J.Harris, M.G.Kelly, P.Leff, A.McNeill, A.D.Robertson, R.J.Stepney, B.J.R.Whittle. *Bioorg. Med. Chem.*, 4, 81 (1996)
56. N.A.Meanwell, H.R.Roth, E.C.R.Smith, D.L.Wedding, J.J.K.Wright. *J. Org. Chem.*, 56, 6897 (1991)
57. Пат. 60215664 Япония; *Chem. Abstr.*, 104, 110177 (1986)
58. R.Sarges, P.J.Oates. *Prog. Drug Res.*, 40, 99 (1993)
59. W.C.Groutas, M.A.Stanga, J.C.Castrisios, E.J.Schatz. *J. Enzyme Inhib.*, 3, 237 (1990)
60. R.J.Smith, S.Bratovanov, S.Bienz. *Tetrahedron*, 53, 13695 (1997)
61. M.Pietzsch, T.Waniek, R.J.Smith, S.Bratovanov, S.Bienz, C.Syldatk. *Monatsh. Chem.*, 131, 645 (2000)
62. S.G.Burton, R.A.Dorington, C.Hartley, S.Kirchmann, G.Matcher, V.Phehane. *J. Mol. Catal., B: Enzym.*, 5, 301 (1998)
63. R.Rai, V.Taneja. *Protein Eng.*, 10, 67 (1997)
64. G.Iwasaki, R.Kimura, N.Numao, K.Kondo. *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 280 (1989)
65. M.J.Garcia, R.Azerad. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 85 (1997)
66. H.Weidel, E.Roithner. *Monatsh. Chem.*, 17, 172 (1896)
67. M.Terasaki, S.Nomoto, H.Mita, A.Shimoyama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 75, 855 (2002)
68. J.Izdebski, D.Pawlak. *Pol. J. Chem.*, 71, 1066 (1997)
69. А.Н.Корнилина, Е.Н.Зильберман, Р.И.Спаская, Г.Н.Матвеева. *Изв. вузов. Хим. хим. технол.*, 30 (2), 39 (1987)
70. Пат. 2216068 Германия; *Chem. Abstr.*, 80, 3129 (1974)
71. Пат. 1125419 Германия; *Chem. Abstr.*, 57, 22891 (1962)
72. Р.Ю.Хачикян, Е.В.Сафарян, С.М.Аташьян, С.Г.Агбальян. *Арм. хим. журн.*, 38, 705 (1985)
73. R.Locquin, V.Cerchez. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 49 (4), 47 (1931)
74. F.Wessely, M.John. *Z. Physiol. Chem.*, 170, 167 (1927)
75. E.J.Tarlton, A.F.McKay. *Can. J. Chem.*, 36, 496 (1958)
76. A.F.McKay, E.J.Tarlton, S.I.Petri, P.R.Steyermack, M.A.Mosley. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1510 (1958)
77. Пат. 1559512 Франция; *Chem. Abstr.*, 71, 101357 (1969)
78. H.Giesemann, D.Braun. *J. Fuer Prakt. Chem. (Leipzig)*, 8, 39 (1959)
79. S.M.Hutchins, K.T.Chapman. *Tetrahedron Lett.*, 35, 4055 (1994)
80. B.Piekarska-Bartoszewicz, A.Temeriusz. *Carbohydr. Res.*, 203, 302 (1990)
81. J.W.Nieuwenhuijzen, P.G.M.Conti, H.C.J.Ottenheim, J.T.M.Linders. *Tetrahedron Lett.*, 39, 7811 (1998)
82. Y.-D.Gong, H.-J.Sohn, M.J.Kurth. *J. Org. Chem.*, 63, 4854 (1998)
83. J.Kavalek, V.Machacek, G.Svobodova, V.Sterber. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 51, 375 (1986)
84. I.B.Blagoeva, I.G.Pojarlieff, D.T.Tashev, A.J.Kirby. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 347 (1989)
85. Пат. 2455039 Франция; *Chem. Abstr.*, 94, 175153 (1981)
86. S.Tahara, M.Shigetsuna, H.Otomasu. *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 3133 (1982)
87. L.-J.Simon. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 138, 425 (1904)
88. M.Poje, L.Sokolic-Maravic. *Tetrahedron*, 44, 6723 (1988)
89. H.E.Applegate, C.M.Cimarusti, J.E.Dolfini, W.H.Koster, M.A.Ondetti, W.A.Slusarchyk, M.G.Young, H.Breuer, U.D.Treuner. *J. Antibiot.*, 31, 561 (1978)
90. A.C.Smith Jr., C.C.Unruh. *J. Org. Chem.*, 22, 442 (1957)
91. H.R.Henze, T.R.Thompson, R.J.Speer. *J. Org. Chem.*, 8, 17 (1943)
92. W.P.Jencks. *Chem. Rev.*, 85, 511 (1985)
93. A.Korolkovas. *Essent. Med. Chem.*, 365 (1988)
94. C.A.Lopez, G.G.Trigo. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 38, 177 (1985)
95. M.L.Brown, G.B.Brown, W.J.Brouillette. *J. Med. Chem.*, 40, 602 (1997)
96. M.L.Brown, C.C.Zha, C.C.Van Dyke, G.B.Brown, W.J.Brouillette. *J. Med. Chem.*, 42, 1537 (1999)
97. C.W.Bazil, T.A.Pedley. *Ann. Rev. Med.*, 49, 135 (1998)
98. H.S.Vargha, H.Medzihradszky-Schweiger, F.Ruff, K.Medzihradszky. *Tetrahedron*, 39, 2255 (1983)
99. M.Suzuki, T.Yamazaki, H.Ohta, K.Shima, K.Ohi, S.Nishiyama, T.Sugai. *Synlett*, 189 (2000)
100. H.Collet, C.Bied, L.Mion, J.Taillades, A.Commeyras. *Tetrahedron Lett.*, 37, 9043 (1996)
101. P.Wipf, A.Cunningham. *Tetrahedron Lett.*, 36, 7819 (1995)
102. E.W.Hurst, R.Hull. *J. Med. Pharm. Chem.*, 3, 215 (1961)
103. G.C.Rovnyak, K.S.Atwal, A.Hedberg, S.D.Kimball, S.Moreland, J.Z.Gougoutas, B.C.O'Reilly, J.Schwartz, M.F.Malley. *J. Med. Chem.*, 35, 3254 (1992)
104. H.Cho, M.Ueda, K.Shima, A.Mizuno, M.Hayashimatsu, Y.Ohnaka, Y.Takeuchi, M.Hamaguchi, K.Aisaka, T.Hidaka, M.Kawai, M.Takeda, T.Ishihara, K.Funahashi, F.Satoh, M.Morita, T.Noguchi. *J. Med. Chem.*, 32, 2399 (1989)
105. O.Rosén, F.Sandberg. *Acta Chem. Scand.*, 4, 666 (1950)
106. М.Д.Машковский. В кн. *Лекарственные средства. Т. 1. Новая волна*, Москва, 2000. С. 86
107. В кн. *Синтезы органических препаратов. Т. 2. Изд-во иностр. лит.*, Москва, 1949. С. 79

108. А.Ф.Пожарский, В.А.Анисимова, Е.Б.Цупак. В кн. *Практические работы по химии гетероциклов*. Изд-во Ростов. ун-та, Ростов-на-Дону, 1988. С. 40
109. М.В.Рубцов, А.Г.Байчиков. *Синтетические химико-фармацевтические препараты*. Медицина, Москва, 1971. С. 248
110. В кн. *Синтезы органических препаратов. Т. 9*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1959. С. 54
111. A.Ishii, T.Kotani, Y.Nagaki, Y.Shibayama, Y.Toyomaki, N.Okukado, K.Ienaga, K.Okamoto. *J. Med. Chem.*, **39**, 1924 (1996)
112. T.Kotani, A.Ishii, Y.Nagaki, Y.Toyomaki, H.Yago, S.Suehiro, N.Okukado, K.Okamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 297 (1997)
113. E.Grimaux. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **42** (2), 157 (1884)
114. A.Fosse, T.de Graeve. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **200**, 875 (1935)
115. O.Rosén. *Acta Chem. Scand.*, **4**, 687 (1950)
116. J.R.Bailey. *Am. Chem. J.*, **28**, 391 (1902)
117. V.Grakauskas, K.Baum. *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2096 (1970)
118. G.LiBassi, P.Ventura, R.Monguzzi, G.Pifferi. *Gazz. Chim. Ital.*, **107**, 253 (1977)
119. P.M.Ivanov, I.G.Pojarlieff, I.B.Blagoeva, C.Jaime, V.T.Angelova, A.H.Koedjikov. *J. Phys. Org. Chem.*, **17**, 423 (2004)
120. S.Mizuno, M.Senoo, M.Nakai. *Nagoya Kogyo Daigaku Gakuho*, **17**, 98 (1965); *Chem. Abstr.*, **65**, 72876 (1966)
121. F.B.Slezak, H.Bluestone, T.A.Magee, J.H.Wotiz. *J. Org. Chem.*, **27**, 2181 (1962)
122. И.Е.Чикунов, А.Н.Кравченко. В кн. *Тез. докл. VI Молодежной научной конференции по органической химии «Актуальные проблемы органической химии»*. Новосибирск, 2003. Д54; <http://www.nioch.nsc.ru/school/03/file/54.pdf>
123. А.Н.Кравченко, К.А.Лысенко, А.С.Сигачев, И.Е.Чикунов, П.А.Беляков, М.М.Ильин, В.В.Баранов, Б.В.Ложкин, Ю.В.Нелюбина, В.А.Даванков, О.В.Лебедев, Т.С.Пивина, Н.Н.Махова, В.А.Тартаковский, М.Ю.Антипин. *Изв. АН. Сер. хим.*, (2005) (в печати)
124. K.A.Lyssenkov, D.G.Golovanov, A.N.Kravchenko, I.E.Chikunov, O.V.Lebedev, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 105 (2004)
125. K.E.Pryor, J.Rebek Jr. *Org. Lett.*, **1**, 39 (1999)
126. A.N.Kravchenko, K.Yu.Chegaev, I.E.Chikunov, P.A.Belyakov, E.Yu.Maksareva, K.A.Lyssenkov, O.V.Lebedev, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 269 (2003)
127. I.E.Chikunov, A.N.Kravchenko, P.A.Belyakov, K.A.Lyssenkov, V.V.Baranov, O.V.Lebedev, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 253 (2004)
128. I.E.Chikunov, A.N.Kravchenko, P.A.Belyakov, O.V.Lebedev, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 67 (2005)
129. Ю.Б.Вихарев, Л.В.Аникина, И.В.Чикунов, А.С.Сигачев, А.Н.Кравченко, Ю.В.Шкляев, Н.Н.Махова. *Вопросы биол. мед. фарм. химии*, (2006) (в печати)

THE CHEMISTRY OF UREIDOCARBONIC AND UREYLENEDICARBONIC ACIDS

A.N Kravchenko, I.E.Chikunov

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47 Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)135–5328*

Comparative analysis of the methods of synthesis is carried out and the chemical transformations are considered for ureidocarbonic and ureylenedicarbonic acids. The new scope of stereoselective reactions of ureidocarbonic acids in the synthesis of diastereomeric and enantiomerically pure *N*-carboxyalkylglycolurils is demonstrated.

Bibliography — 129 references.

Received 30th March 2005