

УДК 661.717.5

**ЗАМЕЩЕННЫЕ МОЧЕВИНЫ.  
МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Шипидченко М.В., Кулыгина З.П., Исак А.Д.**

**SUBSTITUTED UREAS. METHODS OF PREPARATION AND FIELDS  
OF APPLICATION IN THE SYNTHESIS OF THE BIOLOGICALLY  
ACTIVE COMPOUNDS.**

**Shipidchenko M.V., Kulygina Z.P., Isak A.D.**

*Статья посвящена обзору основных методов синтеза замещенных мочевины. Рассмотрены литературные данные по реакции алкилирования мочевины и взаимодействия ее с различными соединениями, содержащими функциональные группы. Описаны химизм и условия реакции по каждому способу получения, приведены данные по выходам полученных замещенных мочевины. Также статья содержит материал об основных областях практического использования в качестве биологически активных соединений.*

**Ключевые слова:** замещенные мочевины, пестициды, регуляторы роста, гипогликемический эффект, реакционная способность, механизм превращения.

**1. Введение.** Замещенные мочевины привлекают к себе внимание благодаря разнообразному применению в промышленности, технике, сельском хозяйстве, медицине [1,2,3]. Они широко используются в качестве пестицидов и регуляторов роста растений, являются эффективными присадками к углеводородным топливам различного назначения, маслам, полимерным материалам; находят применение как лекарственные препараты и красители.

К настоящему времени накоплен огромный фактический материал по методам синтеза, свойствам и применению замещенных мочевины. В 1982 г. опубликован обзор [4], рассматривающий методы синтеза, строение и свойства специфического класса мочевины — производных углеводов с карбамидными фрагментами.

**2. Основные области применения.** Установлено, что сульфонилмочевины даже при очень низких концентрациях способны ингибировать ацетилат-синтетазу — первый специфический фермент в цепи биосинтеза изолейцина и валина, что приводит к блокированию деления клеток.

Производные мочевины отличаются различной избирательностью действия в зависимости от их строения. Так, сульфонилмочевины типа *хлорсульфурона* действуют главным образом на двудольные растения, а *изопротурон* действует на листвохвост и избирателен к пшенице. Благодаря наличию достаточно широкого ассортимента гербицидных препаратов на основе производных мочевины имеется возможность использовать их для борьбы с сорными растениями в разных культурах. Большинство производных мочевины являются почвенными гербицидами.

Значительный интерес представляют 1,2,3-тиадиазолмочевины, некоторые из них обладают сильным гербицидным действием и могут быть использованы в качестве дефолиантов. Из этой группы веществ практическое применение нашел препарат *тиадиазурон* — дефолиант для тонковолокнистого хлопчатника, для которого других эффективных дефолиантов пока не найдено. По механизму действия эта группа веществ может быть отнесена к цитокининам.

Наряду с инсектицидами, фунгицидами и гербицидами среди производных найдены *зооциды*. Наиболее сильными зооцидами являются арилпиридилмочевины, из которых практическое применение нашла N-нитрофенил-N'-(пиридил-3-метил)-мочевина, используемая в виде пищевой добавки (0,5% действующего вещества). В качестве зооцидов предложены также моноарилгуанидины.

В первой половине XX века была случайно обнаружена способность антибактериальных сульфаниламидных препаратов снижать сахар в крови. Тогда и был начат целенаправленный поиск производных сульфаниламидов с выраженным гипогликемическим эффектом. С тех пор было синтезировано три поколения препаратов сульфонилмочевины.

Несмотря на значительные успехи в области диабетологии, достигнутые за последние 20 лет, проблема сахарного диабета продолжает оставаться актуальной практически во всех странах мира. К 2025 году в мире будет насчитываться 380 млн. больных сахарным диабетом. Эти цифры прозвучали на Всемирном конгрессе по сахарному диабету в Кейптауне в 2006 году. Прогнозируется, что к 2025 г. сахарным диабетом будет страдать 7% населения мира. Причем сахарный диабет 2 типа, по прогнозам ученых, составит 92–97%. Ежегодно диабет становится причиной смерти примерно 3,8 млн. человек, и большинство из них умирает от его осложнений. У 75% больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) причиной высокой летальности являются сердечнососудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт, атеросклероз периферических артерий, артериальную гипертонию.

**3. Взаимодействие мочевины и ее замещенных с различными соединениями.** Для синтеза сульфонилмочевин чаще всего используются изоцианаты, которые при взаимодействии с сульфидами образуют сульфонилмочевины. Для получения изоцианатов используют реакцию взаимодействия первичных алифатических или ароматических аминов с фосгеном, который относится к боевым отравляющим веществам. Исходные изоцианаты, также относятся к соединениям с повышенной токсичностью.

Реакционная способность мочевины типична для амидов: оба атома азота являются нуклеофилами, то есть мочевина образует соли с сильными кислотами, нитруется с образованием N-нитромочевины, галогенируется с образованием N-галогенпроизводных. Мочевина алкилируется, образуя соответствующие N-алкилмочевины  $RNHCONH_2$ , взаимодействует с альдегидами, образуя производные 1-аминоспиртов  $RC(OH)NHCONH_2$ , в жестких условиях мочевина ацилируется хлорангидридами карбоновых кислот с образованием уреидов (N-ацилмочевин).

Препараты сульфонилмочевины усиливают секрецию инсулина за счёт стимуляции *бета*-клеток поджелудочной железы (поэтому действуют до тех пор, пока не истощены резервы инсулин-синтетической функции поджелудочной железы). В результате восстанавливается чувствительность бета-клеток, увеличивается число инсулиновых рецепторов.

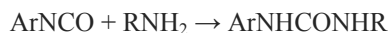
Основное значение в лечении сахарного диабета типа 2 принадлежит препаратам сульфонилмочевины, которые начали применять в клинической практике с середины 60-х годов. Большое разнообразие сахароснижающих препаратов производных сульфонилмочевины связано с различием радикалов у фенольного кольца. Сульфонилмочевинные препараты подразделяются на препараты первой и второй генерации. На сегодняшний день препараты сульфонилмочевины I генерации (толбутамид, хлорпропамид) практически не применяют.

В настоящее время различают несколько основных способов получения замещенных мочевины, среди них можно назвать следующие:

- 1) Взаимодействие аминокислот с органическими изоцианатами;
- 2) Взаимодействие аминов и алкилгалогенидов с цианатами щелочных металлов;
  - 1) Взаимодействие первичных и вторичных аминов с фосгеном;
  - 2) Взаимодействие аминов с мочевиной и нитромочевиной;
  - 3) Взаимодействие мочевины с различными соединениями;
  - 4) Карбонилирование аминов до замещенных мочевины;
  - 5) Синтез замещенных мочевины из амидов кислот (перегруппировка Гофмана).

Одним из наиболее простых методов получения производных мочевины является взаимодействие амина с изоцианатами. Изоцианаты - органические соединения, содержащие функциональную группу  $-N=C=O$ . Изоцианаты, будучи гетерокумуленами, являются активными электрофильными реагентами. При взаимодействии с первичными и вторичными аминами они образуют замещенные мочевины, со спиртами—карбаматы (уретаны), гидролизуются водой до аминов и углекислоты.

Наиболее распространённый метод синтеза изоцианатов — реакция аминов с фосгеном (фосгенирование аминов), реакция идёт в среде инертного растворителя через промежуточное образование карбамоилхлоридов:



Реакция протекает как в органических растворителях так и без них. Температура процесса зависит от строения исходных изоцианатов и амина. В качестве катализаторов можно использовать третичные амины или органические соединения олова. При правильном проведении процесса продукт получается практически с количественным выходом. Необходимые для этого метода изоцианаты получают по реакции соответствующих аминов с фосгеном, как правило, при повышенной температуре. Этот метод является основным промышленным методом синтеза изоцианатов. Аналогично получают сульфонилоцианаты. Другие ацилоцианаты с лучшим выходом образуются из амидов и оксалилхлорида.

Крейвен сообщил, что скорость реакции изоцианата с амином можно выразить уравнением:

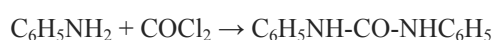
$$v = k[\text{изоцианат}][\text{амин}]^n$$

Причем в некоторых случаях продукт реакции может быть катализатором. Если образующаяся мочевина является сильным катализатором, то  $n$  в уравнении приближается к 2, если слабым, то  $n$  приближается к 1.

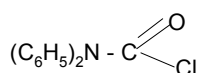
Для получения замещенных мочевины часто используют циановую кислоту и цианаты щелочных

металлов. Разновидность цианатного метода синтеза замещенных мочевины является реакция алкилгалогенидов с цианатом в водном диметилформамиде, впервые описанная в работе [5]. Изучено влияние строения исходного алкилгалогенида на выход замещенных мочевины [6]. Установлено, что лучшие выходы целевого продукта достигаются при использовании первичных алкилгалогенидов с прямой цепью. Третичные алкилгалогениды не вступают в реакцию, что, скорее всего вызвано стерическими эффектами.

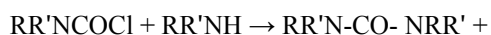
При фосгенировании соответствующих аминов получены симметричные диалкил-, диарил- и алкиларилмочевины. Пропусканием фосгена через насыщенный водный раствор анилина Гофман впервые получил дифенилмочевину [7]:



Фосгенируя в лигроине дифениламин при слабом нагревании Михлер получил дифенилкарбамилоил-хлорид строения:



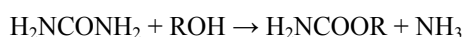
который легко вступает в реакцию с исходным амином с образованием замещенной мочевины. Таким образом было установлено, что реакция амина с фосгеном протекает в две стадии, при этом выделяющийся хлороводород связывается амином с образованием хлороводородной соли амина:



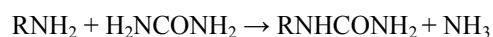
Сплавление мочевины с хлористоводородными солями аминов при температуре около 1800С или кипячение в их водном растворе, приводит к получению замещенных мочевины с выходом 50-80%.

В водном растворе мочевины гидролизуется с образованием аммиака и углекислого газа, что обуславливает её применение в качестве минерального удобрения.

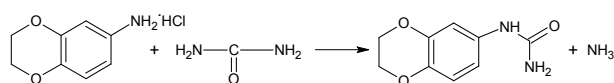
Карбонильный атом углерода в мочевины слабее электрофилен, однако спирты способны вытеснить из мочевины аммиак, образуя уретаны:



К этому же классу реакций относится взаимодействие мочевины с аминами, ведущее к образованию алкилмочевины:

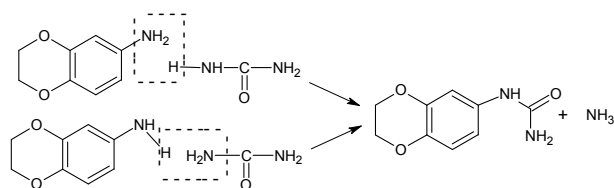


Таким образом, действием мочевины на гидрохлорид 6-аминобензо-1,4-диоксана, с высоким выходом образуется бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина:

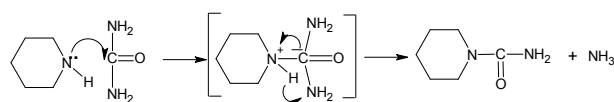


Реакцию проводили кипячением эквимолярного количества мочевины и гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана в растворе разбавленной соляной кислоты в течение 5 часов. При использовании избытка гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана 3- замещение происходит по обе стороны мочевины и, при этом образуется ди(бензо-1,4-диоксан-6-ил)-мочевина.

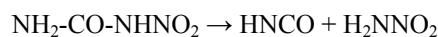
Однако, при взаимодействии первичных аминов с мочевиной в слабокислой среде, трудно судить о механизме этого превращения. Имеется в виду, каким образом происходит образование аммиака – или это происходит за счет первичной аминогруппы, принадлежащей аминосоединению, или за счет NH<sub>2</sub>-группы, принадлежащей мочевины, как это показано на схеме:



На ряде примеров нами убедительно было показано, что при взаимодействии мочевины со вторичными аминами, например с диэтаноломином или пиперидином получены производные мочевины, в которых сохраняется фрагмент исходного амина. А это возможно только в том случае, если аммиак образуется за счет атома водорода, находящегося при азоте исходного субстрата и NH<sub>2</sub>-группы, принадлежащей мочевины. Углерод карбонильной группы представляет собой ненасыщенную (электрофильную) частицу, а на атоме азота аминогруппы, принадлежащей субстрату, имеется свободная пара электронов (нуклеофильная) частица.



Удобным методом синтеза замещенных мочевины является реакция аминов с нитромочевиной, которая, как и мочевины, при нагревании расщепляется с образованием изоциановой кислоты и нитрамида [8].



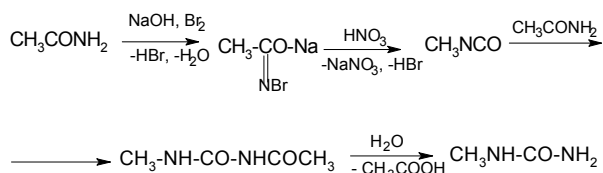
Поскольку нитрогруппа обладает электроноакцепторным характером, нитромочевина разлагается

быстрее, чем мочевины. При взаимодействии первичных и вторичных аминов с нитромочевинной получены соответствующие замещенные мочевины с выходом 80-90%. Взаимодействием эквимолекулярных количеств нитромочевинной с моноалкил-, диалкил- и алкилариламиами в воде получены различные замещенные мочевины с выходами 75-95%.

Представляют интерес методы получения N-алкил- и N,N-диалкилмочевин взаимодействием альдегидов и кетонов с мочевиной под давлением водорода на никелевом и кобальтовом катализаторах [9, 10]. Реакция осуществляется при температуре 60-150°C, причем, при 60-100°C преимущественно N-алкилмочевина, а при 100-150°C – N,N-диалкилмочевина. Так, из стеаринового альдегида была получена 4-октадецилмочевина с выходом 75%, а из метилэтилкетона – втор-бутилмочевина с выходом 77%.

Различные трет-алкилпроизводные мочевины получены непосредственным алкилированием мочевины олефинами в присутствии концентрированной серной кислоты как катализатора [11 - 13]. Изучение условий реакции показало, что наилучший выход продуктов алкилирования получается при температуре от 0 до -5°C, концентрации серной кислоты 96%, молярном соотношении мочевины, серной кислоты и олефина 1:2:4 и времени реакции 4-5 часов.

Гофман в 1881 г. нашел, что при взаимодействии амидов с бромом в щелочной среде получают 1,3-алкилацилмочевины, которые при последующей обработке азотной кислотой превращаются в алкилзамещенные мочевины [11]:



Из амидов ароматических кислот и вторичных аминов в присутствии гипохлорита калия получены соответствующие N,N-диалкил-N'-арилмочевины с выходом 20-60%

**4. Выводы.** Рассмотрены основные способы получения замещенных мочевины, как полупродуктов в синтезе биологически активных препаратов (гербицидов, фунгицидов, ростковых препаратов, сахароснижающих препаратов и других).

Определены способы получения наиболее доступных алкил-, арил-, гетероарилмочевин.

Намечены основные принципы синтеза замещенных мочевины, используемых в синтезе биологически активных соединений.

#### Л и т е р а т у р а

1. Кучерявый В.И. Синтез и применение карбамида. / В.И. Кучерявый, В.В. Лебедев. Л.: Химия, 1970, с. 448.

2. Вишнякова Т.П., Замещенные мочевины. Методы синтеза и области применения. / Т.П. Вишнякова, И.А.Голубева, Е.В. Глебова. // Успехи химии. – 1985.- 54(3), с. 429- 449;
3. Машковский М.Д. Лекарственные Средства. / М.Д. Машковский. М.: 2012.
4. Афанасьев В.А. Производные Углеводородов с карбамидными фрагментами. / В.А. Афанасьев, Ж. А Джаманбаев, Г.Е. Заиков. // Успехи Химии. - 1982.- 51(4), с. 677.
5. Fukui H. / H. Fukui, F. Tanivoto, H. Kitano. //Bull. Chem. Soc. Japan. – 1965.- V. 38, P. 1586.
6. Gerhardt G.W. / G.W Gerhardt. // J. Pract. Chem. -1968- B. 38, S. 77.
7. Hoffman A.W. / A.W. Hoffman // Ann. Chem. – 1849- B. 70, S. 129.
8. Davis T.L., Blanchard H.C. / T.L. Davis, H.C. Blanchard. // J. Amer. Chem. Soc. -1929- Vol. 51, P.1790.
9. Пат. 2673859 США, МПК7 С 07 С 273/18, С 07 С 273/00. Production of urea derivatives / John Kenson Simons Allied Chemical & Dye Corporation –№185167 ; заявл. 15.09.1950; опубл. 30.03.1954; Chem. Abst., 1955, Vol. 49, P.4015.
10. US 3161677 (1964) (Schlatter R.); Chem. Abst., 1965, Vol. 62, P.7649;
11. Кулиев А.М. / А.М. Кулиев, А.Б. Абдинова. // Уч. Записки Азерб. Ун-та, 1958, Т.5, с. 47
12. US 2849488 (1958) ( Ambelang I.C., Massie G.). Chem. Abst., 1959, V. 53, P. 3069
13. Абдинова А.Б. Дис. на соискание уч. степ. канд. хим. наук. Баку: Азерб. ГУ, 1958, 160 С.
14. Hoffman A.W. Ber., 1882, B.15, S.752
15. Мельников Н.Н. / Н.Н. Мельников, Н.Д. Швецова-Шилова, Э.И. Лебедева. //Ж. Общ. Химии. -1962.- Т.32, С. 3957.

#### References

1. Kucherjavyj V.I. Sintez I Primenenie Karbamida. / V.I. Kucherjavyj, V.V. Lebedev. L: Himija, 1970, S. 448.
2. Vishnjakova T.P., Zameshennye Mocheviny. Metody Sintezy I Oblasti Primenenija. / T.P. Vishnjakova, I.A.Golubeva, E.V. Glebova. // Uspеhi Himii. – 1985.- 54(3), S. 429- 449.
3. Mashkovskij M.D. Lekarstvennyye Sredstva. / M.D. Mashkovskij. M.: 2012.
4. Afanas'ev V.A. Proizvodnyye Uglevodorodov S Karbamidnymi Fragmentami. / V.A. Afanas'ev, Zh. A Dzhamanbaev, G.E. Zaikov. // Uspеhi Himii. - 1982.- 51(4), S. 677.
5. Fukui H. / H. Fukui, F. Tanivoto, H. Kitano. //Bull. Chem. Soc. Japan. – 1965.- V. 38, P. 1586.
6. Gerhardt G.W. / G.W Gerhardt. // J. Pract. Chem. -1968- B. 38, S. 77.
7. Hoffman A.W. / A.W. Hoffman // Ann. Chem. – 1849- B. 70, S. 129.
8. Davis T.L., Blanchard H.C. / T.L. Davis, H.C. Blanchard. // J. Amer. Chem. Soc. -1929- Vol. 51, P.1790.
9. Пат. 2673859 США, МПК7 С 07 С 273/18, С 07 С 273/00. Production of urea derivatives / John Kenson Simons Allied Chemical & Dye Corporation –№185167 ; Zayavl. 15.09.1950; Opubl. 30.03.1954; Chem. Abst., 1955, Vol. 49, P.4015.
10. US 3161677 (1964) (Schlatter R.); Chem. Abst., 1965, Vol. 62, P.7649;
11. Kuliev A.M. / A.M. Kuliev, A.B. Abdinova. // Uch. Zapiski Azerb. Un-Ta, 1958, T.5, S. 47

12. US 2849488 (1958) ( Ambelang I.C., Massie G.). Chem. Abst., 1959, V. 53, P. 3069
13. Abdinova A.B. Dis. na soiskanie uch. step. kand. him. nauk. Baku: Azerb. GU, 1958, 160 S.
14. Hoffman A.W. Ber., 1882, B.15, S.752
15. Mel'nikov N.N. / N.N. Mel'nikov, N.D. Shvecova-Shilovskaja, Je.I Lebedeva. //Zh. Obshh. Himii. -1962.- T.32, S. 3957.

**Шипідченко М.В., Кулигіна З.П., Ісак О.Д. Заміщені сечовини. методи отримання та області застосування у синтезі біологічески активних сполук.**

Стаття присвячена огляду основних методів синтезу заміщених сечовин. Розглянуті літературні дані щодо реакції алкілювання сечовини та її взаємодії з різними сполуками, що містять функціональні групи. Описані хімізм та умови реакції по кожному способу одержання, а також наведено дані з виходів отриманих заміщених сечовин. Запропоновано хімізм реакції взаємодії первинних та вторинних амінів з сечовиною в слабкокислому середовищі. Обговорено основні напрямки практичного використання заміщених сечовин в якості біологічно активних сполук.

**Ключові слова:** заміщені сечовини, пестициди, регулятори росту, гіпоглікемічний ефект, реакційна здатність, механізм перетворення.

**Shipidchenko M.V., Kulygina Z.P., Isak A.D. Substituted ureas. Methods of preparation and fields of application in the synthesis of the biologically active compounds.**

The article is devoted to the overview of the main methods for the synthesis of substituted urea. The literature data is considered for the alkylation reaction of urea and its interaction with various compounds containing functional groups. The chemistry and conditions of reaction is described for each method of preparation and shows data on the yield of substituted urea. The chemism of the reaction amines with urea in a weakly acidic medium is described. Is discussed the main areas of practical use as the biologically active compounds.

**Keywords:** substituted urea, pesticides, growth regulators, hypoglycemic effect, reactivity, and mechanism of transformation.

**Шипідченко Марина Володимирівна** – інженер I категорії кафедри загальнохімічних дисциплін, Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля (м. Рубіжне). [martik77@i.ua](mailto:martik77@i.ua)

**Кулигіна Зоя Павлівна** – асистент кафедри загальнохімічних дисциплін, Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля (м. Рубіжне). [kulyginazp@mail.ru](mailto:kulyginazp@mail.ru)

**Ісак Олександр Дем'янович** – к.х.н., доцент кафедри загальнохімічних дисциплін, Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля (м. Рубіжне). [Isak\\_ad@ukr.net](mailto:Isak_ad@ukr.net)

**Рецензент:** д.х.н., професор **Кондратов С.О.**

Стаття подана 03.10.2016