

1-КАРБАМОИЛГИДАНТОИНЫ. НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

© 2020 г. М. А. Кавина^{a, b}, В. В. Сизов^{a, *}

^a ООО «НПФ КЕМ», 188663, Россия, Ленинградская обл., Кузьмоловский гп., Заводская ул. 3/142

*e-mail: vvsizov@list.ru

^b ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова 14, лит. А

Поступила в редакцию 05 октября 2020 г.

После доработки 17 октября 2020 г.

Принята к публикации 21 октября 2020 г.

Некоторые производные 1-карбамоилгидантоинов, при нагревании растворов, могут расщепляться по связи между атомом азота в положении 1 цикла и карбонильным углеродом амидной группы. Производные 1-карбамоилгидантоинов в водном и спиртовом растворе аммиака могут претерпевать перегруппировку посредством раскрытия гидантоинового цикла с последующей рециклизацией. Длительная обработка 1-карбамоилгидантоинов водным раствором аммиака может приводить к отщеплению карбонильной группы во 2-м положении гидантоинового цикла.

Ключевые слова: расщепление 1-карбамоилгидантоинов, изоцианат, перегруппировка гидантоинов, циклизация в изомерный гидантоин, отщепление циановой кислоты, образование замещенных мочевины.

DOI: 10.31857/S0514749220120125

В литературе описано несколько способов синтеза 1-карбамоилгидантоинов, основным из которых является взаимодействие гидантоинов с органическими изоцианатами [1–10]. В ранее опубликованной нами работе описано раскрытие триазинового цикла в производных 2,2',2''-(2,4,6-триоксо-1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)триуксусной кислоты под действием водных растворов нуклеофилов с последующей рециклизацией в соответствующие производные 1-карбамоилгидантоинов [11]. В то же время работ, посвященных описанию реакционной способности 1-карбамоилгидантоинов, представлено значительно меньше. А литературных примеров, связанных с изучением раскрытия гидантоинового цикла единицы. Из последних, в контексте данной статьи, можно выделить две, посвященные изучению синтеза и стабильности фунгицида «ипродииона» [12–13].

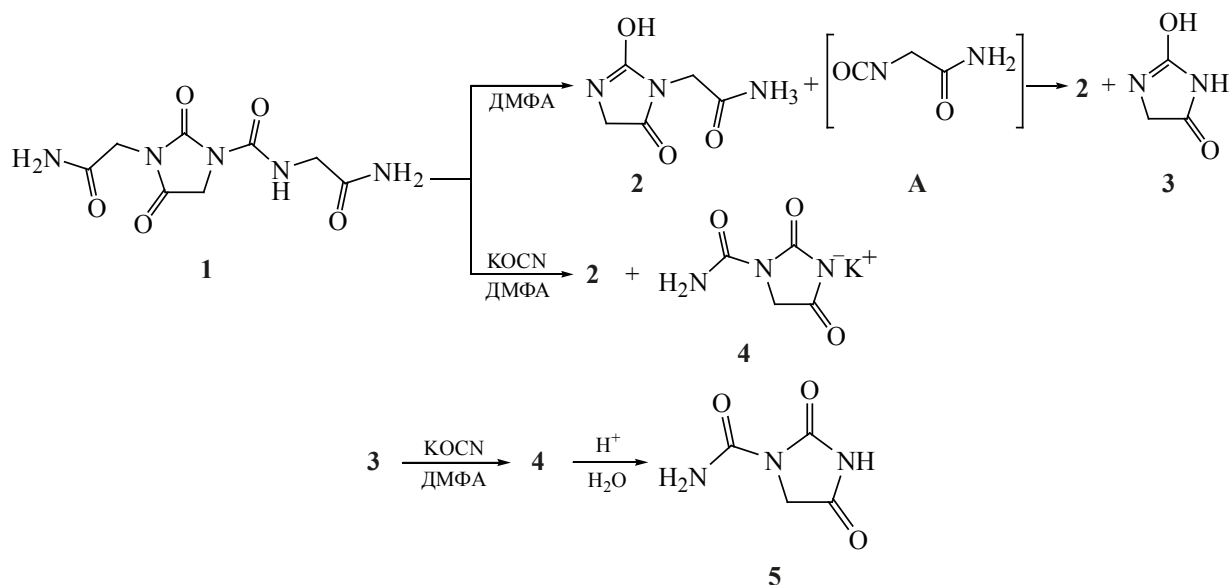
Ранее, в статье [11], нами был описан синтез гидантоина **1**. При перекристаллизации из ДМФА было отмечено его частичное разложение.

Оказалось, что уже 1-часовое нагревание раствора **1** в ДМФА при 115°C приводит почти к количественному расщеплению на 2-(2-гидрокси-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетамид **2** и незамещенный гидантоин **3** (схема 1).

При проведении процесса в течение 2 ч при 115°C в присутствии небольшого избытка цианата калия наряду с соединением **2** образуется калиевая соль 2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид **4**. Очевидно, что образующийся гидантоин **3** взаимодействует с цианатом калия. Это было подтверждено непосредственным взаимодействием гидантоина **3** с цианатом калия в аналогичных условиях (схема 1).

При повышении температуры выше 115°C резко нарастает образование окрашенных побочных продуктов. Мы полагаем, это связано с образованием метиновых производных при взаимодействии исходных и конечных соединений с ДМФА и последующим их взаимодействием между собой.

Схема 1.

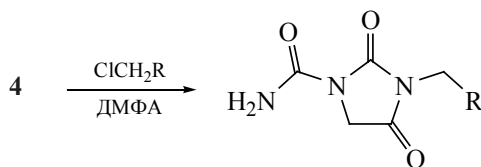


Калиевая соль **4**, вследствие низкой растворимости в ДМФА, вместе с избытком цианата калия была отделена фильтрацией. Подкислением её водного раствора был выделен 2,4-дикоимидазолидин-1-карбоксамид **5**. Соединение **2** было выделено после упаривания фильтрата в вакууме (схема 1).

Взаимодействие соли **4** в растворе ДМФА с некоторыми галоидными алкилами при температуре ниже температуры расщепления (60–70°C см. далее) привело к образованию соответствующих продуктов замещения **6a–d** (схема 2).

Соединение **5** и продукты его алкилирования **6a–d** при нагревании в ДМФА также претерпевали расщепление по связи между атомом азота в положении 1 и карбонильным углеродом амидной группы, в данном случае, с отщеплением молекулы циановой кислоты (схема 3).

Схема 2.

**6a–d**R = CONH₂ (**a**), COOEt (**b**), Ph (**c**), 2-ClC₆H₄ (**d**).

При проведении процесса в присутствии поташа, для фиксации циановой кислоты, в качестве одного из продуктов реакции была выделена циануровая кислота в виде трикалиевой соли.

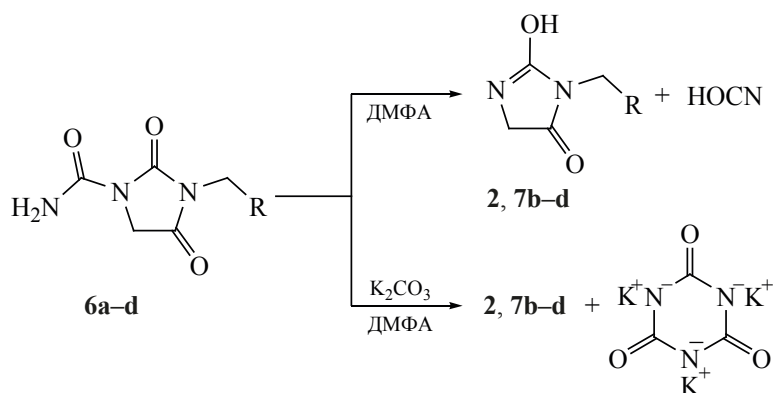
Гидантоины **2** и **7b**, после 60-часового перемешивания в 25%-м водном аммиаке и в 30%-м водном растворе метиламина в качестве единственного продукта дали соответствующие симметричные мочевины **8** и **9** (схема 4).

Гидантоины **6c, d** не реагировали при комнатной температуре с водным аммиаком, однако при нагревании в автоклаве до 90°C в течение 2 ч превращались в мочевины **10c, d**. В этих же условиях в 10%-м этанольном растворе аммиака происходило отщепление карбамоильной группы с образованием соединений **7c, d**. Обработка последних водным аммиаком при температуре 60°C в течение 2 ч привела к образованию амидов **11c, d** (схема 5).

Соединения **6a** и **6b** в водном аммиаке подвергались перегруппировке (в случае **6b** параллельно протекает амидирование). При перемешивании их суспензий в течение 3–4 сут происходило растворение исходных веществ с последующим выделением в виде осадка продукта перегруппировки – аммониевой соли **12**. Подкислением её водной суспензии был выделен гидантоин **13** (схема 6).

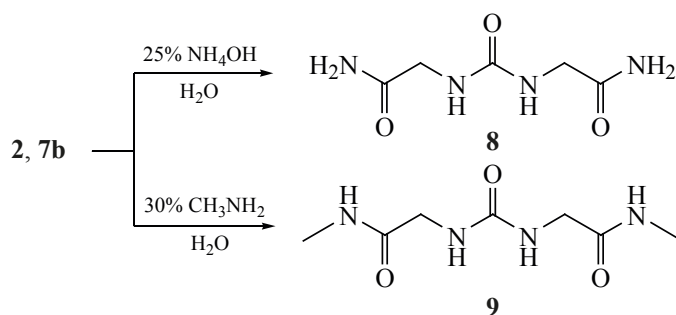
Из фильтрата, после упаривания под вакуумом, было выделено небольшое количество исходного

Схема 3.



R = $CONH_2$ (**a**), $COOEt$ (**b**), Ph (**c**), $2-ClC_6H_4$ (**d**).

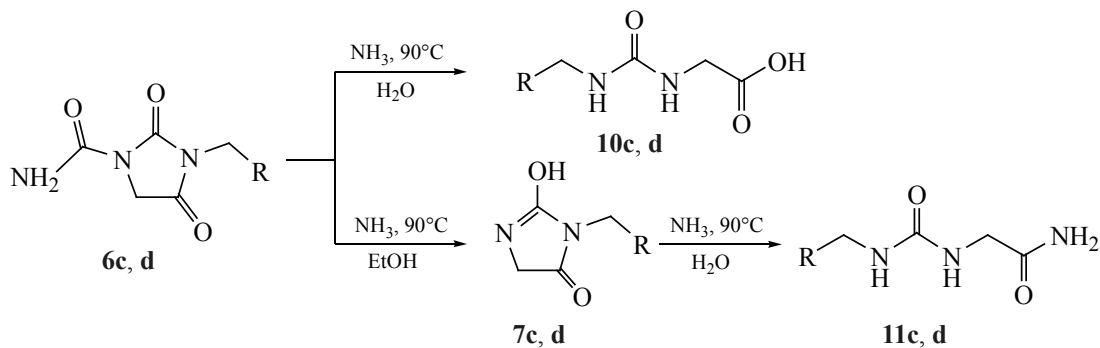
Схема 4.



изомера **6a**. По-видимому, движущей силой перегруппировки, наряду с низкой растворимостью соединения **12** в водном аммиаке, является стабилизация в виде аммониевой соли, что затрудняет нуклеофильную атаку на карбонильный углерод в 4 положении гидантоинового цикла, с последующим его раскрытием. При упаривании под вакуумом, т.е. при удалении аммиака, находящееся в растворе, предположительно, промежуточное со-

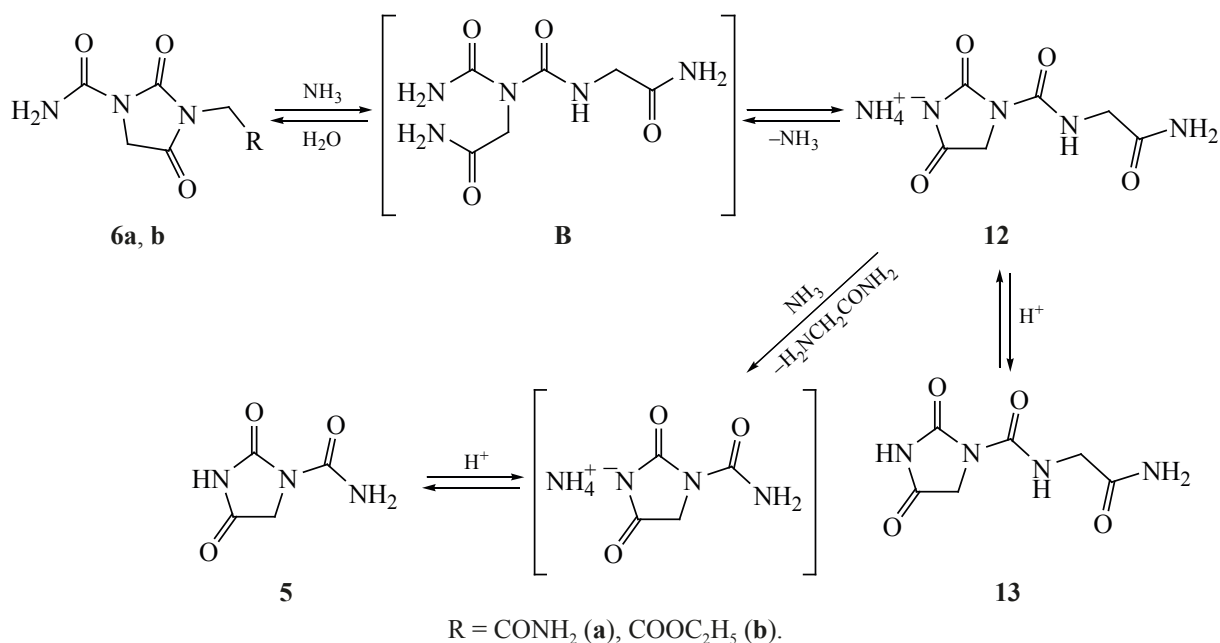
единение **B** частично циклизуется в исходное состояние – в соединение **6a**, и может быть отделено фильтрацией из воды. При подкислении маточного раствора после фильтрации **6a** выделяется небольшое количество гидантоина **5**, наличие которого в продуктах реакции может быть объяснено частичным переамидированием соединения **12** аммиаком (схема 6).

Схема 5.



R = Ph (**c**), $2-ClC_6H_4$ (**d**).

Схема 6.



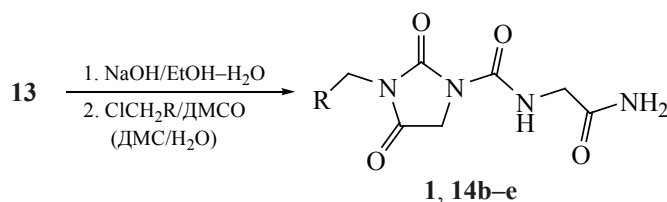
Алкилированием гидатоина **13** некоторыми алкилгалогенидами были синтезированы соединения **1** и **14b–e** (схема 7).

Соединения **1** и **14b** при длительной обработке водным аммиаком, после растворения исходных веществ, в качестве единственного выделяющегося в виде осадка продукта давали мочевины **15**, в то время как алкилзамещенные **14c, d** при длительном взаимодействии с аммиаком вели себя иначе. Соединение **14d** перегруппировывалось в изомер **16d** при обработке водным или спиртовым растворами аммиака. Причем в водном аммиаке в продукте перегруппировки в качестве примеси (по данным спектра ЯМР) присутствовала мочевины **18d** (5%). Если перемешивание продолжали более 30 сут, то осадок представлял собой чистую мочевины **18d**. Соединение **14c** в спиртовом аммиаке изменений не претерпевало, а в водном аммиаке

происходила частичная перегруппировка в изомер **16c** с последующим раскрытием по карбонильному углероду во 2 положении гидантоинового цикла. В результате была отфильтрована смесь изомерных мочевин **17c** и **18c** в соотношении, по данным спектра ЯМР 1:0,8, соответственно. Упаривание фильтрата под вакуумом, приводящее к циклизации водорастворимого промежуточного соединения **C**, позволило выделить продукт перегруппировки **16c** в смеси с исходным изомером **14c** в соотношении 4:1, соответственно. Соединение **14e** в спиртовом аммиаке изменений также не претерпевало, а в водном аммиаке после длительной выдержки единственным продуктом была мочевины **17e** (схема 8).

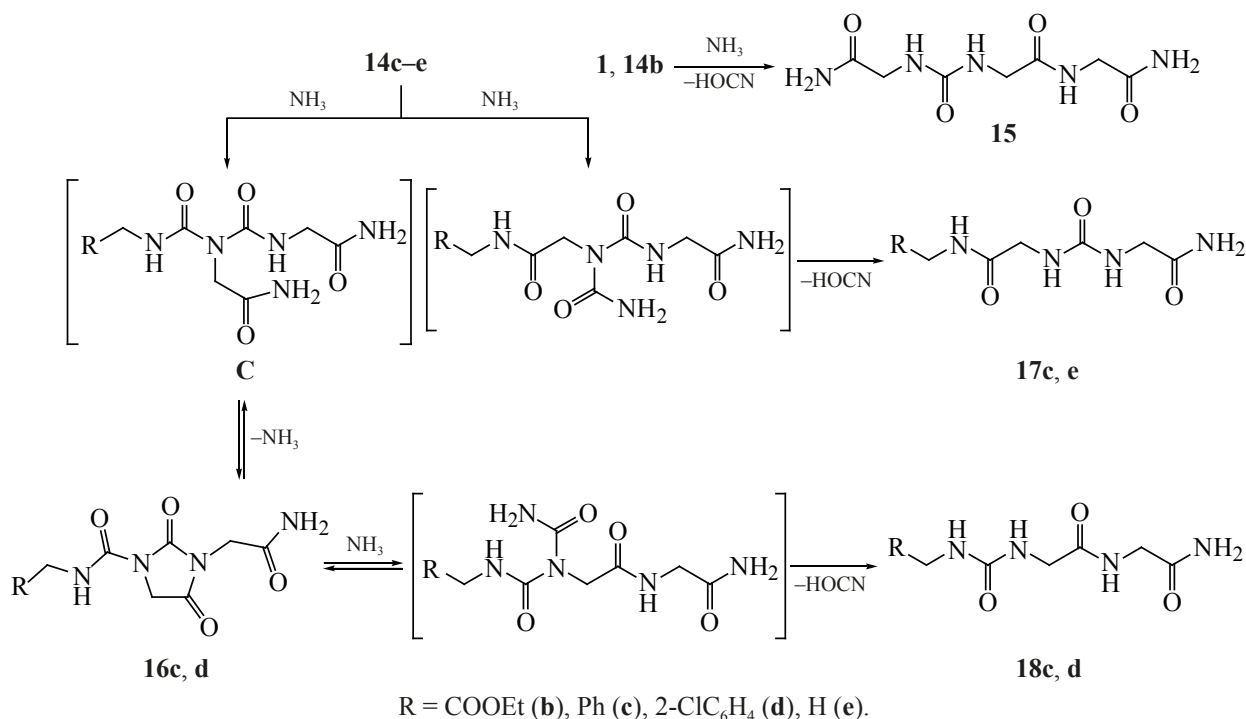
При изучении направления циклизации водорастворимых промежуточных соединений **C** при температуре 50°C (для ускорения процесса), в за-

Схема 7.



R = CONH₂ (**1**), COOEt (**b**), Ph (**c**), 2-ClC₆H₄ (**d**), H (**e**).

Схема 8.



висимости от кислотности среды, на примере соединения **14c**, было обнаружено, что увеличение кислотности в диапазоне от pH 10 до pH 2.5 сопровождается увеличением содержания в смеси продуктов изомера **16c** с 1 до 92%. В диапазоне pH от 10.0 до 9.0 наблюдается резкое нарастание содержания соединения **16c** в смеси с **1** до 70% и, затем почти линейное увеличение до 92% при pH 2.5 (рис. 1).

Дальнейшие исследования показали, что даже при температуре 25°C, уже при pH 4.0 становится значимым процесс гидролиза одной из амидных групп промежуточного соединения **Cc** до карбоксильной группы с образованием кислоты **19c**. При pH 3.0 этот процесс становится преобладающим, а при pH 2 кислоту **19c** можно выделить через несколько часов в качестве единственного продукта (схема 9).

Очевидно, зависимость на рис. 1 в диапазоне pH от 4.0 до 2.0 отражает, в возрастающей степени, циклизацию соединения **19c**. Аналогичное изучение направления циклизации соединения **19c** в зависимости от кислотности среды при температуре 50°C показало сходный характер с циклизацией

промежуточного соединения **Cc** представленной на рис. 1.

Процесс циклизации соединения **19c** при 50°C занимает 2 ч в диапазоне pH 3–8 и 4 ч при pH 2 и pH 8.5–9. Объяснить такое замедление в щелочной среде можно низкой концентрацией свободной кислоты в растворе, а при pH 2 протонированием реакционных центров. Мы затрудняемся объяснить столь высокую селективность циклизации

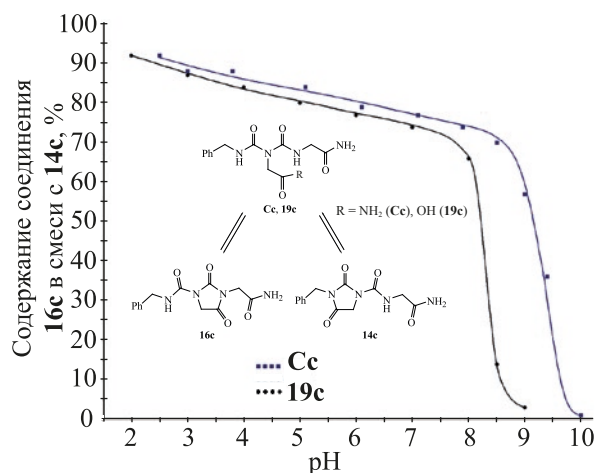


Рис. 1. Зависимость содержания **16c** в смеси с **14c** от кислотности среды.

Схема 9.

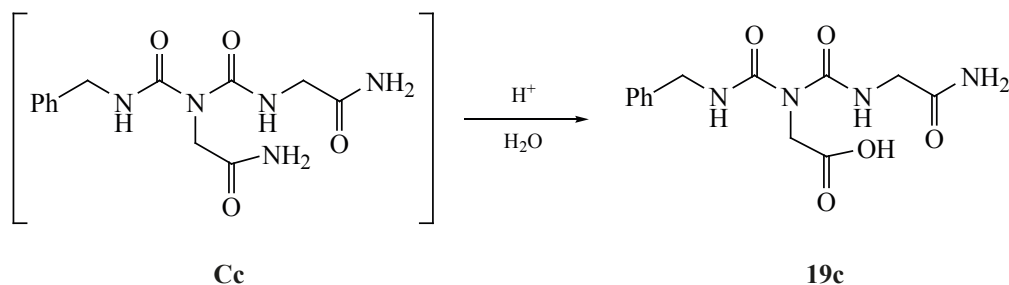
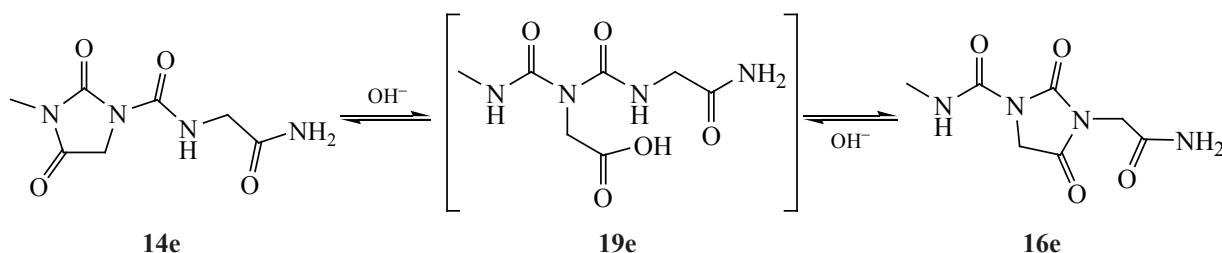


Схема 10.



соединений **Cc** и **19c** при pH 2.5 и 2 и pH 10 и 9 соответственно, поскольку оба реакционных центра соединения **19c** и промежуточного соединения **Cc**, исходя из строения, должны иметь близкую нуклеофильность.

Мы так же изучили циклизацию промежуточного продукта **Ce** и кислоты **19e**. Последнюю получали в результате щелочного гидролиза соединения **14e** одним эквивалентом NaOH в воде и без выделения подвергали циклизации при 50°C и различной кислотности среды (схема 10).

Оказалось, что зависимость содержания изомера **16e** от кислотности среды в диапазоне pH 3–9

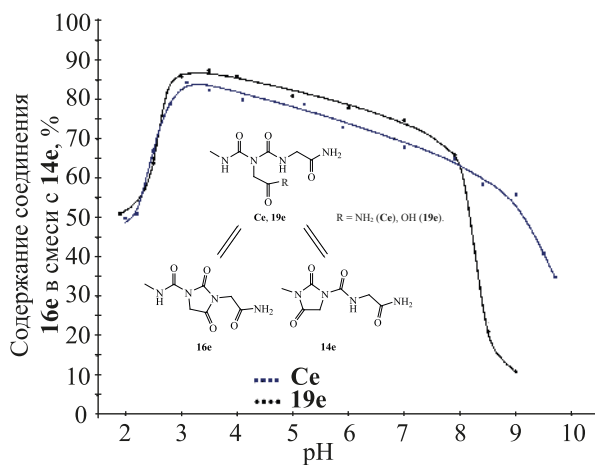


Рис. 2. Зависимость содержания **16e** в смеси с **14e** от кислотности среды.

близка к приведенной выше для соединений **Cc** и **19c**. Однако в диапазоне pH 2–3 наблюдается резкое падение содержания в продукте реакции соединения **16e** вплоть до 50% (рис. 2).

Соединения **19b, d** во всех реакциях ведут себя аналогично соединению **19c** (схема 11).

Соединения **19c, d** были также синтезированы обработкой водных суспензий соединений **14c, d** одним эквивалентом щелочи в водной среде с последующим подкислением. В случае соединения **14b** промежуточная кислота **19b** без выделения подвергалась циклизации. Соединения **19c, d** при перекристаллизации из воды давали смесь содержащую 85% соединений **16c, d** и 15% соединений **14c, d**. При комнатной температуре селективность выше. Происходит образование почти исключительно соединений **16c, d**, но значительно медленнее. Для завершения циклизации требуется 72 ч, очевидно из-за низкой растворимости соединений **19c, d** в воде (схема 11).

Ранее было показано, что 1-карбамоилгидантоины **1** и **6a–d** подвергаются расщеплению при нагревании в ДМФА по связи между атомом азота в положении 1 гидантоинового цикла и карбонильным углеродом амидной группы. Аналогично ведут себя и соединения **14b–d**, расщепляясь на соединения **3** и **7b–d**. Напротив, соединения **16b–d** такому расщеплению не подвергаются, по крайней мере в течение 48 ч при 115°C (схема 12).

Схема 11.

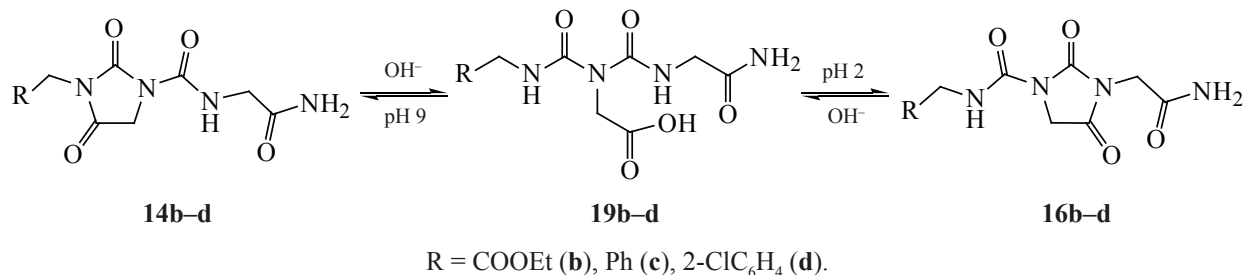
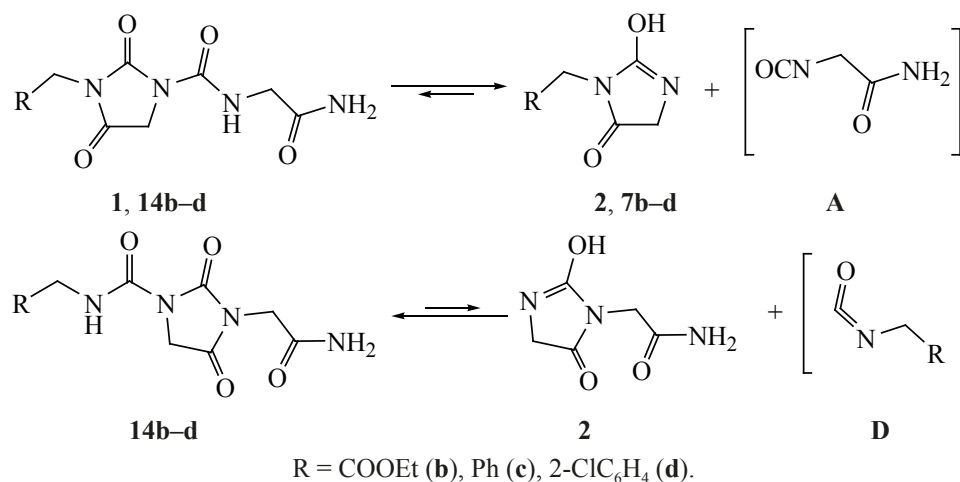


Схема 12.



Мы полагаем, это происходит потому, что промежуточный изоцианат **A** может внутримолекулярно стабилизироваться в виде гидантоина **3** и, таким образом, быть выведен из равновесия, сдвигая его в сторону продуктов расщепления, в то время как промежуточный изоцианат **D** не может (схема 12).

В случае расщепления соединений **6a-d** сдвиг равновесия происходит из-за удаления газообразной циановой кислоты.

На рис. 3 представлена зависимость степени расщепления соединений **1**, **6a-d**, **14b** от температуры при выдерживании растворов веществ в ДМФА в течение 1 ч (по данным спектров ЯМР продуктов реакций).

Незамещенные в положении 3 карбамоилгидантоины **5** и **13**, а так же соединения **14c, d** расщепляются при нагревании до 115°C в ДМФА значительно медленнее. Соединения **5**, **14c, d** полностью расщепляются за 24 ч, а соединение **13**, на две молекулы гидантоина **3**, за 48 ч (схема 13).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker Avance III (400 МГц) UltraShield Plus. Данные ВЭЖХ-МС были получены на приборе Thermo Scientific Fisher TSQ Quantum Access MAX. Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Thermo Scientific FLASH 2000. Температуры плавления сняты на приборе с ди-

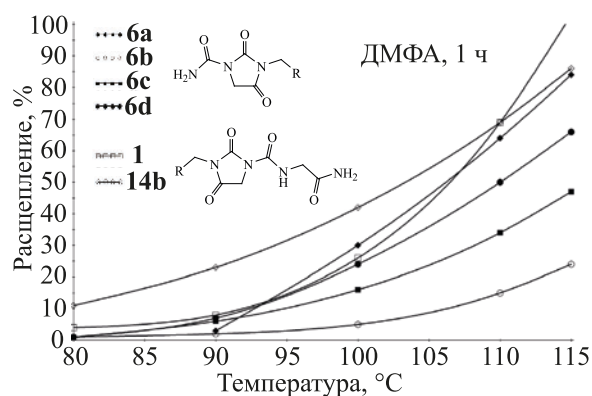
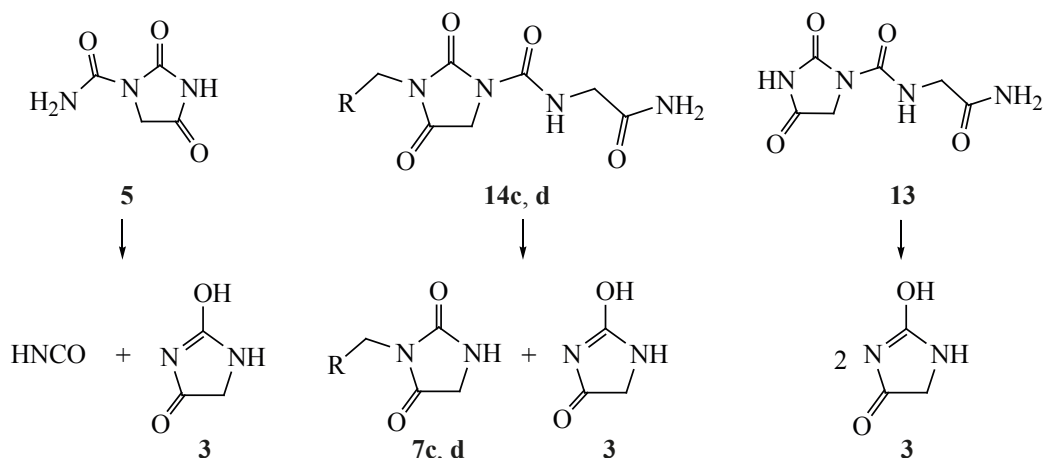


Рис. 3. Зависимость степени расщепления соединений **1**, **6a-d**, **14b** от температуры выдержки.

Схема 13.



апазоном измерений 20–360°C с электрическим обогревом.

2-(2-Гидрокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (2) и имидазолидин-2,4-дион (3). Раствор 5 г (0.02 моль) соединения 1 в 20 мл ДМФА нагрели до 115°C и перемешивали в течение 2 ч. ДМФА отогнали в вакууме, остаток суспендировали в 10 мл пропан-2-ола, фильтровали. Получили 4.6 г смеси 2 и 3. Выход смеси составил 92%.

2,4-Диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (5) и 2-(2-гидрокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (2). К суспензии, содержащей 40 г (0.156 моль) соединения 1 в 150 мл ДМФА добавили 13.4 г (0.165 моль) цианата калия. Массу нагрели до 115°C и перемешивали в течение 2 ч. Охлажденную до комнатной температуры суспензию фильтровали, осадок 4 промыли ДМФА и ацетоном. Промытый осадок суспендировали в 150 мл холодной воды. Суспензию подкислили до pH 1–2 соляной кислотой, перемешивали в течение 15 мин, осадок отфильтровали, промыли водой и ацетоном. Выход соединения 5 составил 17 г (76%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 261–262°C (с разл.) (вода). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4.15 с (2H, CH₂), 7.31 уш.с (1H NH₂), 7.43 уш.с (1H NH₂), 11.45 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 49.35 (CH₂), 151.74 (CO), 156.57 (CO), 170.44 (CONH₂). Найдено, %: С 33.62; Н 3.69; N 29.44. С₄H₅N₃O₃. Вычислено, %: С 33.57; Н 3.53; N 29.37.

Фильтрат и ДМФА от промывки на фильтре упарили досуха под вакуумом, остаток суспендировали в ацетоне, суспензию фильтровали, осадок промыли холодной водой и ацетоном. Сушили при 60°C. Выход соединения 2 составил 21 г (85%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 223–224°C (вода). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.89 с (2H, CH₂), 3.94 с (2H, CH₂), 7.16 уш.с (1H, NH₂), 7.55 уш.с (1H, NH₂), 8.07 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ, м.д.: 40.09 (CH₂), 46.70 (CH₂), 158.80 (CO), 171.35 (CONH₂), 174.55 (CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 158 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 38.28; Н 4.69; N 26.79. С₅H₇N₃O₃. Вычислено, %: С 38.21; Н 4.50; N 26.75. *M* 157.13

Синтез соединения 5 из имидазолидин-2,4-диона (3). Смесь, содержащую 20 г (0.2 моль) соединения 3 и 20 г (0.25 моль) цианата калия в 100 мл ДМФА нагрели до 105°C и перемешивали в течение 2 ч. Массу охладили до 25–30°C, осадок отфильтровали, промыли ДМФА и ацетоном. Осадок 4 суспендировали в 200 мл воды, массу подкислили соляной кислотой до pH 1–2. Суспензию охладили до 20°C и перемешивали в течение 10–15 мин. Осадок отфильтровали, промыли водой и ацетоном. Сушили при 80°C. Выход 25 г (87%).

Получение соединений 6a–d (общая методика). К суспензии, содержащей 0.03 моль соединения 4 в 25 мл ДМФА, добавили 0.033 моль хлорацетамида, этилхлорацетата, бензилхлорида или *o*-хлорбензилхлорида. Суспензию нагрели до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. По окончании вы-

держки реакционную массу охладили и вылили в 70 мл холодной воды. Образовавшуюся суспензию перемешивали при 10–15°C в течение 1 ч, осадок отфильтровали, промыли водой и пропан-2-олом. Сушили при 40–50°C.

3-(2-Амино-2-оксоэтил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (6a). Выход 4.0 г (65%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 258–259°C (с разл.) (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.96 с (2H, CH_2), 4.27 с (2H, CH_2), 7.30 с (2H, NH_2), 7.58 уш.с (1H, NH_2), 7.65 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.09 (CH_2), 48.39 (CH_2), 151.40 (CO), 155.44 (CO), 167.85 (CONH_2), 168.81 (CONH_2). Найдено, %: С 36.14; Н 4.16; N 27.91. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 36.00; Н 4.04; N 27.99.

Этил (3-карбамоил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетат (6b). Выход 4.2 г (61%). Бесцветные пластинчатые кристаллы, т.пл. 196–198°C (анизол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 4.0 Гц), 4.16 к (2H, CH_2 , J 4.0, 8.0 Гц), 4.26 с (2H, CH_2), 4.37 с (2H, CH_2), 7.27 уш.с (1H, NH_2), 7.62 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.41 (CH_3), 48.35 (CH_2), 61.96 (CH_2), 151.15 (CO), 155.00 (CO), 167.37 (COOEt), 168.49 (CONH_2). Найдено, %: С 41.84; Н 4.94; N 18.41. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 41.92; Н 4.85; N 18.34.

3-Бензил-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (6c). Выход 5.5 г (78%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 246–247°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.29 с (2H, CH_2), 4.60 с (2H, CH_2), 7.27–7.37 м (1H, $\text{NH}_2 + 5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 42.13 (CH_2), 48.40 (CH_2), 128.00 ($3\text{C}_{\text{аром}}$), 128.95 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 136.21 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 151.43 (CO), 155.76 (CO), 169.17 (CONH_2). Найдено, %: С 56.69; Н 4.84; N 17.96. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.64; Н 4.76; N 18.02.

3-(2-Хлорбензил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (6d). Выход 6.5 г (80%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 248–250°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.33 с (2H, CH_2), 4.67 с (2H, CH_2), 7.30 уш.с (1H, NH_2), 7.32–7.40 м (3H $_{\text{аром}}$), 7.49 д (1H $_{\text{аром}}$, J 4.0 Гц), 7.57 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C

(ДМСО- d_6), δ , м.д.: 48.52 (CH_2), 127.80 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.97 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.72 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.77 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.06 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 151.42 (CO), 155.60 (CO), 169.17 (CONH_2). Найдено, %: С 49.46; Н 3.84; N 15.61. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.35; Н 3.77; N 15.70.

Получение соединений 2, 7b–d (общая методика). Раствор 1 г соединений **6a–d** в 15 мл ДМФА нагревали до 115°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Образовавшийся раствор упаривали в вакууме досуха. Остаток суспендировали в 5 мл пропан-2-ола, фильтровали, промывали пропан-2-олом.

2-(2-Гидрокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (2). Выход 0.65 г (83%).

Этил (2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)ацетат (7b). Выход 0.6 г (74%). Бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 114–115°C (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_3 , J 8.0 Гц), 4.02 с (2H, CH_2), 4.11–4.16 м (2H + 2H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 8.22 с (1H, OH). Найдено, %: С 45.26; Н 5.48; N 15.00. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 45.15; Н 5.42; N 15.05.

3-Бензилимидазолидин-2,4-дион (7c). Выход 0.7 г (86%). Бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 133–135°C (водный пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.99 с (2H, CH_2), 4.53 с (2H, CH_2), 7.26–7.35 м (5H $_{\text{аром}}$), 8.13 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 63.21; Н 5.36; N 14.71. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.31; N 14.73.

3-(2-Хлорбензил)имидазолидин-2,4-дион (7d). Выход 0.75 г (89%). Бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 130–132°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.06 с (2H, CH_2), 4.61 с (2H, CH_2), 7.18–7.21 м (1H $_{\text{аром}}$), 7.30–7.34 м (2H $_{\text{аром}}$), 7.46–7.49 м (1H $_{\text{аром}}$), 8.24 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 39.84 (CH_2), 46.62 (CH_2), 126.96 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.43 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.03 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.85 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.00 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 158.39 (CO), 171.15 (COH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 225 (100). Найдено, %: С 53.55; Н 4.14; N 12.41. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.46; Н 4.05; N 12.47.

Получение соединений 2, 7b–d в присутствии поташа (общая методика). Раствор 1 г соединений **6a–d** и 1.5 г свежепрокаленного поташа в 15 мл ДМФА нагревали до 115°C и перемешивали

при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную массу охладили до 20°C отфильтровали от солей, промыли ДМФА, суспендировали в 20 мл воды, подкислили соляной кислотой до pH 1–2. Осадок циануровой кислоты отфильтровали, промыли водой и ацетоном. Фильтрат и промывной ДМФА упарили в вакууме досуха. Остаток суспендировали в 5 мл пропан-2-ола, фильтровали, промывали пропан-2-олом.

Соединение 2. Выход **2** составил 0.6 г (76%). Выход циануровой кислоты 0.17 г (79%).

Соединение 7b. Выход **7b** составил 0.55 г (68%). Выход циануровой кислоты 0.15 г (80%).

Соединение 7c. Выход **7c** составил 0.15 г (81%). Выход циануровой кислоты 0.6 г (74%).

Соединение 7d. Выход **7d** составил 0.13 г (81%). Выход циануровой кислоты 0.7 г (83%).

Получение соединений 8 и 9 (общая методика). Раствор 0.1 моль соединений **2** или **7b** суспендировали в 25 мл 25%-го водного аммиака или 30%-го водного метиламина при комнатной температуре и перемешивали в течение 60 ч. По окончании выдержки упарили в вакууме досуха, остаток перекристаллизовали из минимального количества воды.

2-{{(2-Амино-2-оксоэтил)карбамоил}амино}-ацетамид (8). Выход 1.3 г (75%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 225–226°C (с разл.) (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.57 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 6.35 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.98 уш.с (1H, NH_2), 7.27 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 43.16 (CH_2), 158.37 (CO), 172.63 (CONH $_2$). Найдено, %: С 34.57; Н 5.86; N 32.14. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 34.47; Н 5.80; N 32.17.

N-Метил-2-{{[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-карбамоил}амино}ацетамид (9). Выход 1.6 г (79%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 224–225°C (с разл.) (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.59 д (6H, 2 CH_3 , J 4.0 Гц), 3.59 д (4H, 2 CH_2), 6.40 т (2H, 2NH, J 4.0 Гц), 7.74 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.67 (CH_3), 43.03 (CH_2), 159.96 (CO), 173.46 (CO). Найдено, %: С 41.64; Н 7.07; N 27.68. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 41.58; Н 6.98; N 27.71.

Получение соединений 10c, d (общая методика). Смесь 0.1 моль соединений **6c** или **6d** в 30 мл 25%-го водного аммиака нагревали при перемешивании в автоклаве до 90°C и выдерживали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры мутный раствор фильтровали и подкисляли соляной кислотой до pH 1–2, осадок фильтровали, промывали водой и перекристаллизовали из воды.

{(Бензилкарбамоил)амино}уксусная кислота (10c). Выход 11.8 г (57%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 158–159°C (с разл.) (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.72 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.21 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 6.18 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.64 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.20–7.33 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 12.42 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: С 57.78; Н 5.94; N 13.37. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.67; Н 5.82; N 13.46.

{{(2-Хлорбензил)карбамоил}амино}уксусная кислота (10d). Выход 15.7 г (65%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 146–148°C (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.73 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.28 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 6.33 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.71 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.25–7.43 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$, 2- ClC_6H_4), 12.44 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.25 (CH_2), 42.06 (CH_2), 127.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.17 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 158.37 (CO), 172.94 (COOH). Найдено, %: С 49.55; Н 4.68; N 11.51. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.49; Н 4.58; N 11.55.

Получение соединений 7c, d (общая методика). Смесь 0.1 моль соединений **6c, d** в 30 мл 10%-го раствора аммиака в этаноле нагрели в автоклаве до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения раствор фильтровали и упаривали под вакуумом. Кубовый остаток суспендировали в воде, осадок отфильтровали.

Соединение 7c. Выход 16.0 г (84%).

Соединение 7d. Выход 19.2 г (86%).

Получение соединений 11c, d (общая методика). Смесь 0.1 моль соединений **7c** или **7d** в 30 мл 25%-го водного аммиака нагревали при перемешивании в автоклаве до 60°C и выдерживали в течение 2 ч. После охлаждения реакционной массы осадок отфильтровали, промыли водой.

2-[(Бензилкарбамоил)амино]ацетамид (11с). Выход 15.3 г (74%). Бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 195–196°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.62 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.21 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 6.11 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.64 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.98 уш.с (1H, NH_2), 7.20–7.33 м ($5\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}$, Ph + NH_2). Найдено, %: С 58.04; Н 6.39; N 20.24. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57.95; Н 6.34; N 20.28.

2-[(2-Хлорбензил)карбамоил]амино}ацетамид (11d). Выход 18.3 г (76%). Бесцветные призмевидные кристаллы, т.пл. 184–185°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.63 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.28 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 6.25 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.71 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.00 уш.с (1H, NH_2), 7.26–7.43 м ($4\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}$, 2-ClC $_6\text{H}_4$ + NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.28 (CH_2), 43.10 (CH_2), 127.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.82 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.15 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.22 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 158.35 (CO), 172.33 (CONH $_2$). Найдено, %: С 49.74; Н 5.15; N 17.32. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 49.69; Н 5.01; N 17.39.

N-(2-Амино-2-оксоэтил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (13). Суспензию 0.21 моль **6a** или **6b** в 400 мл 25%-го водного аммиака перемешивали при комнатной температуре в течение 82 ч, осадок отфильтровали, суспендировали в 100 мл воды и подкислили массу соляной кислотой до pH 1–2. Суспензию перемешивали в течение 30 мин, осадок отфильтровали, промыли водой и этанолом. Выход **13** составил 29.5 г (60%) из **6a** и 18.2 г (37%) из **6b**. Бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 227–228°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.79 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.18 с (2H, CH_2), 7.14 уш.с (1H, NH_2), 7.44 уш.с (1H, NH_2), 8.16 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.51 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 42.94 (CH_2), 49.53 (CH_2), 151.15 (CO), 156.51 (CO), 170.42 (CO), 170.64 (CONH $_2$). Найдено, %: С 36.8; Н 4.16; N 27.85. $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 36.00; Н 4.04; N 27.99.

Получение соединений 1, 14b–e (общая методика). В 100 мл воды суспендировали 20 г (0.1 моль) соединения **13**, добавили 4.2 г (0.105 моль) гидроксида натрия и перемешивали разогревшуюся массу в течение 10 мин. Добавили 300 мл этанола и перемешивали еще в течение

30 мин. Охлажденную до температуры 10–15°C суспензию фильтровали, осадок на фильтре промыли этанолом. Сушили при 40°C. Выход Na-соли **13** составил 21 г (95%). Смесь 0.03 моль Na-соли **13** и 0.031 моль хлорацетамида (этилхлорацетата, бензилхлорида или *o*-хлорбензилхлорида) в 15 мл ДМСО нагрели до температуры 70°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлажденную реакционную массу разбавили 75 мл воды, перемешивали в течение 30 мин, осадок отфильтровали, промыли водой и пропан-2-олом.

N³-Бис(2-амино-2-оксоэтил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (1). Выход 5.4 г (70%).

Этил {3-[(2-амино-2-оксоэтил)карбамоил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}ацетат (14b). Выход 5.7 г (67%). Бесцветные призмевидные кристаллы, т.пл. 204–205°C (вода–пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 8.0 Гц), 3.82 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.17 к (2H, CH_2 , J 4.0, 8.0 Гц), 4.28 с (2H, CH_2), 4.40 с (2H, CH_2), 7.17 уш.с (1H, NH_2), 7.48 уш.с (1H, NH_2), 8.12 т (1H, NH, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.43 (CH_3), 43.02 (CH_2), 48.52 (CH_2), 61.99 (CH_2), 150.60 (CO), 154.92 (CO), 167.35 (CO), 168.44 (COOEt), 170.46 (CONH $_2$). Найдено, %: С 41.86; Н 5.09; N 19.44. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 41.95; Н 4.94; N 19.58.

N-(2-Амино-2-оксоэтил)-3-бензил-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (14c). Выход 6.3 г (73%). Бесцветные призмевидные кристаллы, т.пл. 198–199°C (анизол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.82 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.32 с (2H, CH_2), 4.62 с (2H, CH_2), 7.18 уш.с (1H, NH_2), 7.30–7.38 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.47 уш.с (1H, NH_2), 8.18 т (1H, NH, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 42.16 (CH_2), 43.02 (CH_2), 48.56 (CH_2), 128.12 ($3\text{C}_{\text{аром}}$), 128.97 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 136.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.85 (CO), 155.68 (CO), 169.09 (CO), 170.54 (CONH $_2$). Найдено, %: С 53.89; Н 4.98; N 19.24. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.78; Н 4.87; N 19.30.

N-(2-Амино-2-оксоэтил)-3-(2-хлорбензил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (14d). Выход 7.2 г (74%). Бесцветные призмевидные кристаллы, т.пл. 195–196°C (анизол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.82 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц),

4.36 с (2H, CH₂), 4.69 с (2H, CH₂), 7.18 уш.с (1H, NH₂), 7.32–7.41 м (3H_{аром}, 2ClC₆H₄), 7.47–7.51 м (1H_{аром} + 1H, 2ClC₆H₄ + NH₂), 8.16 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 43.00 (CH₂), 48.66 (CH₂), 127.79 (C_{аром}), 129.15 (C_{аром}), 129.78 (2C_{аром}), 132.16 (C_{аром}), 133.02 (C_{аром}), 150.81 (CO), 155.52 (CO), 169.08 (CO), 170.48 (CONH₂). Найдено, %: С 47.98; Н 4.26; N 17.14. C₁₃H₁₃ClN₄O₄. Вычислено, %: С 48.08; Н 4.04; N 17.26.

***N*-(2-Амино-2-оксоэтил)-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (14e).** К суспензии 6.7 г Na-соли соединения **13** в 50 мл воды добавили 3.8 г (0.03 моль) диметилсульфата. Массу нагрели до 35°C и перемешивали 16 ч. По окончании выдержки суспензию охладил до 20°C добавлением раствора NaOH довели pH до 9 и перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровали, промыли холодной водой и изопропанолом. Выход 4.1 г (64%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 214–215°C (вода). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.90 с (3H, CH₃), 3.81 д (2H, CH₂, *J* 4.0 Гц), 4.20 с (2H, CH_{2цикл}), 7.16 уш.с (1H, NH₂), 7.45 уш.с (1H, NH₂), 8.17 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 24.97 (CH₃), 42.96 (CH₂), 48.45 (CH_{2цикл}), 150.93 (CO), 156.04 (CO), 169.26 (CO), 170.56 (CO). Найдено, %: С 39.05; Н 4.88; N 26.01. C₇H₁₀N₄O₄. Вычислено, %: С 39.25; Н 4.71; N 26.16.

3-(2-Амино-2-оксоэтил)-*N*-(2-хлорбензил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (16d). В этанольном аммиаке. Раствор 3.25 г (0.01 моль) соединения **14d** в 20 мл 10%-го раствора аммиака в этаноле перемешивали при комнатной температуре 240 ч. Осадок отфильтровали, промыли этанолом. Выход 2.9 г (90%). Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 244–245°C (DMFA). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.98 с (2H, CH₂), 4.32 с (2H, CH₂), 4.50 д (2H, CH₂, *J* 4.0 Гц), 7.32–7.48 м (5H_{аром} + 1H, Ph + NH₂), 7.66 уш.с (1H, NH₂), 8.38 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 41.13 (CH₂), 41.66 (CH₂), 48.63 (CH₂), 127.70 (C_{аром}), 129.37 (C_{аром}), 129.46 (C_{аром}), 129.68 (C_{аром}), 132.52 (C_{аром}), 136.46 (C_{аром}), 151.02 (CO), 155.53 (CO), 167.81 (CO), 168.76 (CONH₂). Найдено, %: С 47.96; Н 4.26; N 17.21. C₁₃H₁₃ClN₄O₄. Вычислено, %: С 48.08; Н 4.04; N 17.26.

В водном аммиаке. Раствор 3.25 г (0.01 моль) соединения **14d** в 20 мл 25%-го водного аммиака перемешивали при комнатной температуре в течение 240 ч. Осадок отфильтровали, промыли этанолом. Выход 1.6 г (49%).

2-[(2-Амино-2-оксоэтил)карбамоил]амино}-*N*-бензилацетамид (17c), *N*-(2-амино-2-оксоэтил)-2-[(бензилкарбамоил)амино]ацетамид (18c), 3-(2-амино-2-оксоэтил)-*N*-бензил-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (16c). Суспензию 3.5 г (0.012 моль) соединения **14c** в 50 мл 25%-го водного аммиака перемешивали в течение 240 ч. Осадок отфильтровали, промыли водой и этанолом. Выход 1.7 г (53%) смеси **17c** и **18c** (0.8:1 мол) в виде белого порошка. Масс-спектр, *m/z* 1 = *m/z* 2 (*I*_{отн.}, %): 265 (100) [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 54.34; Н 6.46; N 20.81. C₁₂H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 54.52; Н 6.11; N 21.20. Поскольку вещества **17c** и **18c** представляют собой структурные изомеры, то *m/z* 1 = *m/z* 2.

Фильтрат упарили под вакуумом при 60°C досуха, остаток суспендировали в воде, отфильтровали, промыли водой. Выход 0.8 г (23%) смеси **14c** и **16c** (1:4 мол). Смесь перекристаллизовали из этанола. Получили 0.6 г (17%) **16c**. Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 206–208°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.97 с (2H, CH₂), 4.31 с (2H, CH₂), 4.43 д (2H, CH₂, *J* 4.0 Гц), 7.24–7.36 м (5H_{аром} + 1H, Ph + NH₂), 7.65 уш.с (1H, NH₂), 8.32 т (1H, NH, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 41.10 (CH₂), 43.52 (CH₂), 48.64 (CH₂), 127.45 (C_{аром}), 127.78 (2C_{аром}), 128.80 (2C_{аром}), 139.57 (C_{аром}), 151.01 (CO), 155.44 (CO), 167.81 (CO), 168.78 (CONH₂). Найдено, %: С 53.57; Н 4.96; N 19.21. C₁₃H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 53.78; Н 4.87; N 19.30.

2-[(2-Амино-2-оксоэтил)карбамоил]амино}-*N*-(2-хлорбензил)ацетамид (18d). Суспензию 2.0 г соединения **14d** в 30 мл 25%-го водного аммиака перемешивали при комнатной температуре 720 ч. Осадок отфильтровали, промыли водой и изопропанолом. Выход 0.9 г (49%) Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 198–199°C (вода). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 3.64 д (2H, CH₂, *J* 4.0 Гц), 3.67 д (2H, CH₂, *J* 4.0 Гц), 4.29 д (2H, CH₂, *J* 4.0 Гц), 6.39 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц), 6.76 т (1H, NH, *J* 4.0 Гц), 7.07 уш.с (1H, NH₂), 7.25–7.43

м ($4\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}$, $2\text{C}_6\text{H}_4 + \text{NH}_2$), 8.04 т (1H, NH, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.32 (CH_2), 42.30 (CH_2), 43.62 (CH_2), 127.60 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.16 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 158.54 (CO), 170.71 (CO), 171.47 (CO). Найдено, %: С 48.37; Н 5.26; N 18.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 48.24; Н 5.07; N 18.76.

2-[(2-Амино-2-оксоэтил)карбамоил]амино-N-метилацетамид (17e). Суспензию 2.0 г соединения **14e** в 30 мл 25%-го водного аммиака перемешивали при комнатной температуре 84 ч. Осадок отфильтровали, промыли изопропанолом. Выход 1.1 г (63%) Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 210–211°C (вода). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.59 д (3H, CH_3 , J 4.0 Гц), 3.57–3.60 м (4H , $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 6.33 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.41 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.00 уш.с (1H, NH_2), 7.28 уш.с (1H, NH_2), 7.72 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.90 (CH_3), 43.17 (CH_2), 43.39 (CH_2), 158.36 (CO), 170.86 (CO), 172.56 (CO). Найдено, %: С 38.13; Н 6.66; N 29.81. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 38.28; Н 6.44; N 29.77.

Получение соединений 19c и 19d (общая методика). В водном растворе аммиака. Суспензию 0.01 моль соединений **14c** или **14d** в 50 мл 25%-го водного раствора аммиака перемешивали до образования раствора при комнатной температуре. Раствор фильтровали, вакуумировали при 25–30°C и остаточном давлении 10–15 мм рт.ст., подкисляли соляной кислотой до pH 1–2 и оставляли на 8 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли водой и пропан-2-олом. Сушили на воздухе.

В водном растворе NaOH. К суспензии 0.01 моль соединения **14c** или **14d** в 15 мл воды при комнатной температуре добавили раствор 0.01 моль NaOH в 10 мл воды. После образования раствора, его охладили до 5°C и подкислили 10% соляной кислотой до сильноокислой реакции. Осадок отфильтровали, промыли ледяной водой и пропан-2-олом. Сушили на воздухе.

[(2-Амино-2-оксоэтил)карбамоил](бензилкарбамоил)аминоуксусная кислота (19c). Выход 2.5 г (78–81%), т.пл. 115–117°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.69 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.32 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.41 с (2H, CH_2), 7.09 уш.с (1H, NH_2), 7.24–7.32 м ($5\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}$,

$\text{Ph} + \text{NH}_2$), 8.60 уш.с (1H, NH_2), 8.76 уш.с (1H, NH_2), 12.76 (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 43.69 (CH_2), 43.92 (CH_2), 45.11 (CH_2), 127.21 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.46 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 128.70 ($2\text{C}_{\text{аром}}$), 139.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.05 (CO), 156.33 (CO), 171.03 (COOH), 171.18 (CONH $_2$). Найдено, %: С 50.52; Н 5.38; N 18.14. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 50.64; Н 5.24; N 18.18.

[(2-Амино-2-оксоэтил)карбамоил]((2-хлорбензил)карбамоил)аминоуксусная кислота (19d). Выход 2.8 г (82–84%), т.пл. 105–108°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.69 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.39 д (2H, CH_2 , J 4.0 Гц), 4.43 с (2H, CH_2), 7.10 уш.с (1H, NH_2), 7.24–7.32 м ($5\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}$, $2\text{-ClC}_6\text{H}_4 + \text{NH}_2$), 8.69–8.73 м (2H, NH_2), 12.84 (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.91 (CH_2), 43.71 (CH_2), 45.16 (CH_2), 127.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.05 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.54 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.32 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.84 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.07 (CO), 156.28 (CO), 171.05 (COOH), 171.23 (CONH $_2$). Найдено, %: С 45.34; Н 4.61; N 16.27. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 45.55; Н 4.42; N 16.35.

Получение соединений 16c, d из 19c, d (общая методика). Суспензию 0.1 моль соединений **19c, d** в 30 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Осадок отфильтровали, промыли водой и 2-пропанолом.

Соединение 16c. Выход 22.0 г (76%).

Соединение 16d. Выход 25.2 г (78%).

3-(2-Амино-2-оксоэтил)-N-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-карбоксамид (16e). К суспензии 2.14 г (0.01 моль) соединения **14e** в 30 мл воды при температуре 20°C добавили раствор 0.4 г NaOH в 5 мл воды. В течение 1 мин образовался раствор. Раствор перемешивали еще 1 мин, фильтровали, фильтрат подкисляли до pH 3 и оставляли на 16 ч при комнатной температуре и далее на 16 ч в холодильнике при температуре 5°C. Игольчатые кристаллы отфильтровали, промыли холодной водой и изопропанолом. Выход 1.4 г (65%), т.пл. 196–197°C (из воды) Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.76 д (3H, CH_3 , J 4.0 Гц), 3.96 с (2H, CH_2), 4.29 с (2H, $\text{CH}_{2\text{цикл}}$), 7.29 уш.с (1H, NH_2), 7.63 уш.с (1H, NH_2), 7.74 уш.с (1H NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.04 (CH_3), 48.62 ($\text{CH}_{2\text{цикл}}$), 151.42 (CO), 155.30 (CO),

167.84 (CO), 168.85 (CO). Найдено, %: С 39.18; Н 4.86; N 26.11. $C_7H_{10}N_4O_4$. Вычислено, %: С 39.25; Н 4.71; N 26.16.

Этил(3-(2-амино-2-оксоэтил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил]карбонил}амино)ацетат (16b). К суспензии 2.9 г (0.01 моль) соединения **14b** в 20 мл воды, при комнатной температуре добавили раствор 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 10 мл воды. После образования раствора массу охладили до 5°C подкислили 10% соляной кислотой до pH 2. Образовавшуюся суспензию перемешивали 16 ч при 20°C. Осадок отфильтровали, промыли водой. Выход 1.6 г (56%). Описание, т.пл. 189–191°C (вода). Спектр ЯМР 1H (ДМСO- d_6), δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH₃, J 8.0 Гц), 3.98 с (2H, CH₂), 4.00 д (2H, CH₂, J 4.0 Гц), 4.13 к (2H, CH₂, J 4.0, 8.0 Гц), 4.31 с (2H, CH₂), 7.32 уш.с (1H, NH₂), 7.67 уш.с (1H, NH₂), 8.20 т (1H, NH, J 4.0 Гц). Найдено, %: С 37.21; Н 4.54; N 17.38. $C_{10}H_{14}N_4O_6$. Вычислено, %: С 37.33; Н 4.39; N 17.42.

Циклизация промежуточных соединений Сс, Се при 50°C и постоянном pH (общая методика). Суспензию 0.002 моль соединений **14c, e** в 30 мл 25%-го водного аммиака перемешивали при 20–25°C до образования раствора. Раствор фильтровали, вакуумировали при температуре 20–25°C и остаточном давлении 15–20 мм рт.ст. в течение 15–20 мин. Остаток разбавляли водой до 50 мл, добавлением водного раствора фосфорной кислоты доводили pH до требуемого значения, нагревали раствор до температуры 50°C и проводили циклизацию поддерживая требуемый pH реакционной массы добавлением водного раствора фосфорной кислоты до прекращения изменения pH раствора.

Соединение Сс. Образовавшуюся суспензию смеси изомеров **14c** и **16c** охлаждали до 5°C и выдерживали 16–20 ч. Осадок отфильтровывали, сушили и анализировали.

Соединение Се. Раствор упарили досуха под вакуумом при 50°C. Остаток анализировали.

Терморасщепление соединений 1, 6a–d, 14b в ДМФА за 1 ч (общая методика). К 25 мл ДМФА нагретого до требуемой температуры добавили 0.002 моль соединений **1, 6a–d, 14b** и перемешивали 1 ч. Раствор упаривали в вакууме при 60°C досуха. Остаток анализировали.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lewis R.T., MacLeod A.M., Merchant K.J., Kelleher F., Sanderson I., Herbert R.H., Cascieri M.A., Sadowski S., Ball R.G., Hoogsteen K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 923–933. doi 10.1021/jm00006a011
- Biltz H., Heidrich D. *Lieb. Ann.* **1927**, *457*, 190–208. doi 10.1002/jlac.19274570107
- Chung II Hong, Girish B. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 79–84. doi 10.1021/jm00235a018
- Capuano L., Lazik W., Zander R. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3237–3245. doi 10.1002/cber.19741071010
- Poje N., Palkovic A., Poje M. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 477–483. doi 10.1002/jhet.5570340220
- Fraenkel-Conrat H., Cooper M., Olcott H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 314–319. doi 10.1021/ja01218a049
- Belafdal O., Bergon M., Calmon M., Calmon J.P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4193–4198. doi 10.1021/jo00278a037
- Bellucci M., Frigerio M., Marcelli T., Volonterio A. *Synlett.* **2013**, *24*, 727–732. doi 10.1055/s-0032-1318432
- Mukherjee-Mueller G. *Helv. Chim.* **1979**, *62*, 1429–1441. doi 10.1002/hlca.19790620507
- Poje N., Poje M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8885–8886. doi 10.1016/0040-4039(95)01847-B
- Кавина М.А., Сизов В.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 947–956. [Kavina M.A., Sizov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1046–1053.] doi 10.1134/S1070428020060135
- Anisuzzaman A.K.M., Storehalder T., Williams D.C., Ogg N., Kilbourne T.D. *J. Agr. Food Chem.* **2008**, *56*, 502–506. doi 10.1021/jf0720483
- Belafdal O., Bergon M., Calmon M., Calmon J.P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4193–4198. doi 10.1021/jo00278a037

1-Carbamoylhydantoins. New Aspects of Reactivity

M. A. Kavina^{a, b} and V. V. Sizov^{a, *}

^a CHEM Ltd. Scientific and Production Company,
188663, Russia, Leningradskaya obl., Kuz'molovskii, ul. Zavodskayue a3/142
*e-mail: vvsizov@list.ru

^b St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, 197022, Russia, St. Petersburg, ul. Professora Popova 14, lit. A

Received October 5, 2020; revised October 17, 2020; accepted October 21, 2020

1-Carbamoyl hydantoin derivatives can endure a cleavage of the bond between nitrogen atom in position 1 of the cycle and a carbon atom of the amide group. 1-carbamoyl hydantoin derivatives can endure a rearrangement by opening a hydantoin cycle followed by its recyclization. A continuous treatment of 1-carbamoyl hydantoin by aqueous ammonia can lead to elimination of the carbonyl group in position 2 of the hydantoin cycle.

Keywords: cleavage of 1-carbamoyl hydantoin, isocyanate, hydantoin rearrangement, cyclization into the isomeric hydantoin, elimination of cyanic acid, formation of substituted carbamides