

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Калистратова Антонида Владимировна

**Синтез новых регуляторов роста растений
антистрессового действия в ряду замещенных
мочевин и карбаматов**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель
к.х.н. Ощепков М.С.

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Сигнальная функция цитокининов	10
1.2 Биосинтез цитокининов.....	16
1.3. Метаболизм цитокининов	19
1.4. Биологическая активность цитокининов.....	21
1.5. Синтетические аналоги цитокининов	26
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	48
2.1. Синтез N-арил-N'-алкоксикарбаниламиноэтилмочевин через N-2-амино-этилалкоксикарбаматы	50
2.2 Синтез N-арил-N'-алкоксиоксалиламиноэтилмочевин и карбаматов	54
2.3. Синтез хиральных N-арил-O-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов.....	67
2.4. Синтез O-(N,N-диалкилоксамоиламино)этилкарбаматов	69
2.5. Рострегуляторная активность N-арил-N'-алкоксикарбониламино-этилмочевин.....	73
2.7. Оценка рострегуляторной активности производных щавелевой кислоты.	80
2.8. Инкапсулирование N-арилалкоксиоксалиламиноэтилмочевин и карбаматов в мицеллах сополимера винилимидазола и винилкапролактама.....	82
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	85
3.1. Очистка реагентов	85
3.2. Синтез N-2-аминоэтилалкоксикарбаматов	86
3.3. Синтез арилизоцианатов	87
3.4. Синтез N-арил-N'-алкоксикарбаниламиноэтилмочевин через N-2-амино-этилалкоксикарбаматы	89
3.5. Синтез эфиров щавелевой кислоты	94
3.6. Получение амидоэфиров щавелевой кислоты	96
3.7. Получение N-арил-N'-(2-амино)этилзамещенных мочевины	104

3.8.	Алкоголиз N-(2-аминоэтил)-N'-(4-хлорфенил)мочевины (41).....	107
3.9.	Переаминирование N-(2-аминоэтил)-N'-(4-хлорфенил)мочевины (41) ...	107
3.10.	Получение N-арил-N'-алкоксиоксамоилэтилмочевин	108
3.11.	Получение N-арил-О-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов	111
3.12.	Получение N-арил-О-[N,N-диалкилоксамоиламино]этилкарбаматов...	123
3.13.	Инкапсулирование оксалиламиноэтилмочевин и карбаматов	126
3.14.	Испытания на биологическую активность	126
4.	ВЫВОДЫ.....	129
5.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

ВВЕДЕНИЕ

Мировое производство фитоактивных соединений, в ряду которых главное место занимают гербициды, составляет около 60 % рынка агрохимических препаратов. Менее значимы регуляторы роста растений, хотя именно такие соединения, более всего соответствуют современным тенденциям по переходу от уничтожающих сорную растительность препаратов к соединениям с регуляторными свойствами, способным интенсифицировать развитие культурных растений и тормозить развитие сорняков или же обеспечивать селективность гербицидов в составе их препаративных форм. При этом регуляторы роста, индуцирующие устойчивость культурных растений к действию гербицидов (антидоты или safeners), могут применяться на различных стадиях их роста и развития. Кроме того, применение антидотов позволяет получать хорошие урожаи на почвах, которые загрязнены применявшимися в течение нескольких лет персистентными фитотоксикантами, в число которых входят, например, синтетические ауксины и антиауксины, а также блокирующий образование ароматических аминокислот в клетках растений глифосат. Значительный интерес представляет также возможность использования регуляторов роста растений антистрессового действия для выращивания сельскохозяйственных культур в зонах рискованного земледелия, к которым относится значительная часть посевных площадей нашей страны, и в атмосфере с повышенным содержанием озона.

Механизм действия индукторов устойчивости к гербицидам во многих случаях остается неизвестным. Их эффект может быть основан на стимулировании в клетках растений биохимических процессов, предназначенных для метаболической трансформации ксенобиотиков. Этим объясняют, например, антидотное действие производных дихлоруксусной кислоты, защищающих растения от тиокарбаматных и хлорацетатных гербицидов. Многие диамиды дихлоруксусной кислоты интенсифицируют биосинтез глутатиона, нейтрализующего в живых клетках ксенобиотики с алкилирующей и ацилирующей

активностью. Известны соединения с двумя мочевиными функциональными группами, повышающие в растениях содержание ферментов, предназначенных для нейтрализации активных форм кислорода.

Не менее важная роль в регуляции обменных процессов и в дифференциации меристемной ткани растений принадлежит фитогормонам цитокининам, активность которых связана с другими фитогормонами, в частности, с ауксинами. Разнообразные проявления регуляторной роли естественных цитокининов наводят на мысль о целесообразности получения их синтетических аналогов, избирательно взаимодействующих с определенными типами рецепторов и вызывающих в результате этого лишь избранные эффекты из всего спектра активностей, присущих естественным цитокининам.

До настоящего времени цитокининовая активность синтетических аналогов использовалась преимущественно для получения соединений со свойствами дефолиантов (препараты ДРОПП и цитодеф), а также для получения регуляторов роста растений антистрессового типа, защищающих растения от избытка солей в почвах, недостатка влаги и заморозков (отечественный препарат картолин).

Известен нарушающий транспорт электронов в фотосистеме II бискарбаматный гербицид бетанал с цитокининовой активностью, являющийся одним из лучших гербицидов для борьбы с сорными растениями в посевах свеклы. Модификация структуры данного соединения показала, что на основе бискарбаматов могут быть получены регуляторы роста растений с антистрессовым типом активности, которые могут быть использованы в качестве индукторов устойчивости к гербицидам при составлении многокомпонентных гербицидных композиций с повышенной избирательностью по отношению к сорным растениям. Известные варианты модификации проводились с использованием разнообразных аминофенолов и алканоламинов (аминоспиртов). В этой связи представляет интерес синтез новых соединений на основе хиральных аминокислот. В области биологически активных соединений особое место занимают соединения с асимметрическим атомом углерода, поскольку на их основе можно получать

вещества с высокой избирательностью по отношению к биохимическим мишеням. При этом различные оптические изомеры одного вещества, как правило, обладают различной биологической активностью [1–3]. Поэтому использование индивидуальных стереомерных форм вещества для получения новых функциональных производных, обладающих потенциальной физиологической активностью, в современных исследованиях не имеет альтернативы.

Учитывая жесткие требования, предъявляемые к энантиомерной чистоте веществ, имеющих отношение к живым организмам [3], и тот факт, что биологическая активность большинства известных стереомеров принципиально различна и пока не поддается каким-либо предсказаниям или вычислениям [4], получение, исследование структуры и свойств оптически чистых соединений является исключительно важной и актуальной проблемой современной химии биологически активных веществ. В частности, за счет включения хиральных центров в структуры аналогов известных гербицидов можно получить их антидоты, индуцирующие устойчивость к их ахиральным прототипам. Важно также, что использование хиральных соединений позволяет использовать оба энантиомера аминокислот, многие из которых одинаково доступны.

Кроме того, можно предположить, что соединения с карбаматной и мочевиной структурными единицами, получаемые на основе азотистых соединений, в особенности аминокислот, должны быть более эффективными фитотоксикантами и регуляторами роста по сравнению с аналогичными бискарбаматными соединениями, поскольку прочность связывания их с соответствующими биомишенями за счет более полярной мочевиной функциональной группы будет достаточна для проявления у них повышенной активности.

Таким образом, основной целью данной работы являлось получение новых регуляторов роста растений с антистрессовым механизмом действия и антидотной активностью в ряду замещенных мочевины и карбаматов и их синтетических аналогов.

Научная новизна и практическая ценность. В результате проделанной работы получен новый класс регуляторов роста растений с антистрессовой и антидотной активностью, представленный соединениями, содержащими одновременно мочевиный и карбаматный структурные элементы, соединенные между собой этиленовым мостиком.

Обнаружены ранее не описанные в литературе особенности реакционной способности щавелевой кислоты и ее эфиров.

Предложен принципиальный подход к разработке препаративных форм регуляторов роста растений на основе комплексов с белковоподобными сополимерами.

Впервые получены оптически активные синтетические аналоги известных регуляторов роста растений. Отработанная схема синтеза позволяет получать широкий спектр функциональных оптически активных производных.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на X, XI и XII Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2015, 2016, 2017), на VII Молодежной конференции ИОХ РАН, (Москва 2017), на VIII Научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2017). По материалам исследований опубликовано 6 научных статей, 2 из которых в журналах из перечня рекомендованных ВАК, получено 2 патента.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Библиография насчитывает 178 литературных источников.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

ЦИТОКИНИНЫ. БИОХИМИЯ, СИГНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

Цитокинины, открытые благодаря работам Скуга и Миллера [5] в 60-х гг. XX века, – это важный класс растительных гормонов, относящихся к регуляторам роста и развития растений, который в совокупности с другими растительными гормонами, в частности ауксинами, участвует в широком спектре фундаментальных биологических процессов [6], таких как регуляция клеточного деления, формирование латеральных побегов [7], пестика и семяпочки [8], фотосинтез, созревание плодов, распределение питательных веществ в тканях растения [9], пробуждение почек и активация прорастания семян, также опосредованно регулируя такие аспекты развития, как дифференциация хлоропластов, чувствительность к инфракрасному спектру излучения [10,11], активация автотрофного метаболизма, рост и развитие корневой системы [6,12] и др.

Природными цитокининами являются N⁶-замещенные производные аденина. В качестве заместителей у экзоциклического атома азота могут выступать как изопреноидная цепь и ее производные, так и ароматическое кольцо (Рис. 1.1) [6,13].

При этом истинными цитокининами являются производные зеатина и их рибозиды и риботиды, в то время как бензиладенин и *мета*-тополин, присутствующие в растениях, сами по себе не являются естественными цитокининовыми гормонами, но при экзогенном воздействии обладают цитокининподобным действием [13].

Как и другие сигнальные молекулы, цитокинины проявляют активность в малых концентрациях порядка 1-50 пмоль/г [9]. Гормональная регуляция роста и развития растения с участием цитокининов осуществляется паракринно [9] путем их транспортировки как от корня к побегам, так и наоборот [7]. При этом состав цитокининов, присутствующих в тканях растения, отличается в зависимости от

места их локализации. Например, в ксилеме, основной водопроводящей ткани, доминируют изоформы *транс*-зеатина, а во флоэме, служащей для проведения продуктов фотосинтеза, изопентениладенин [14–16].

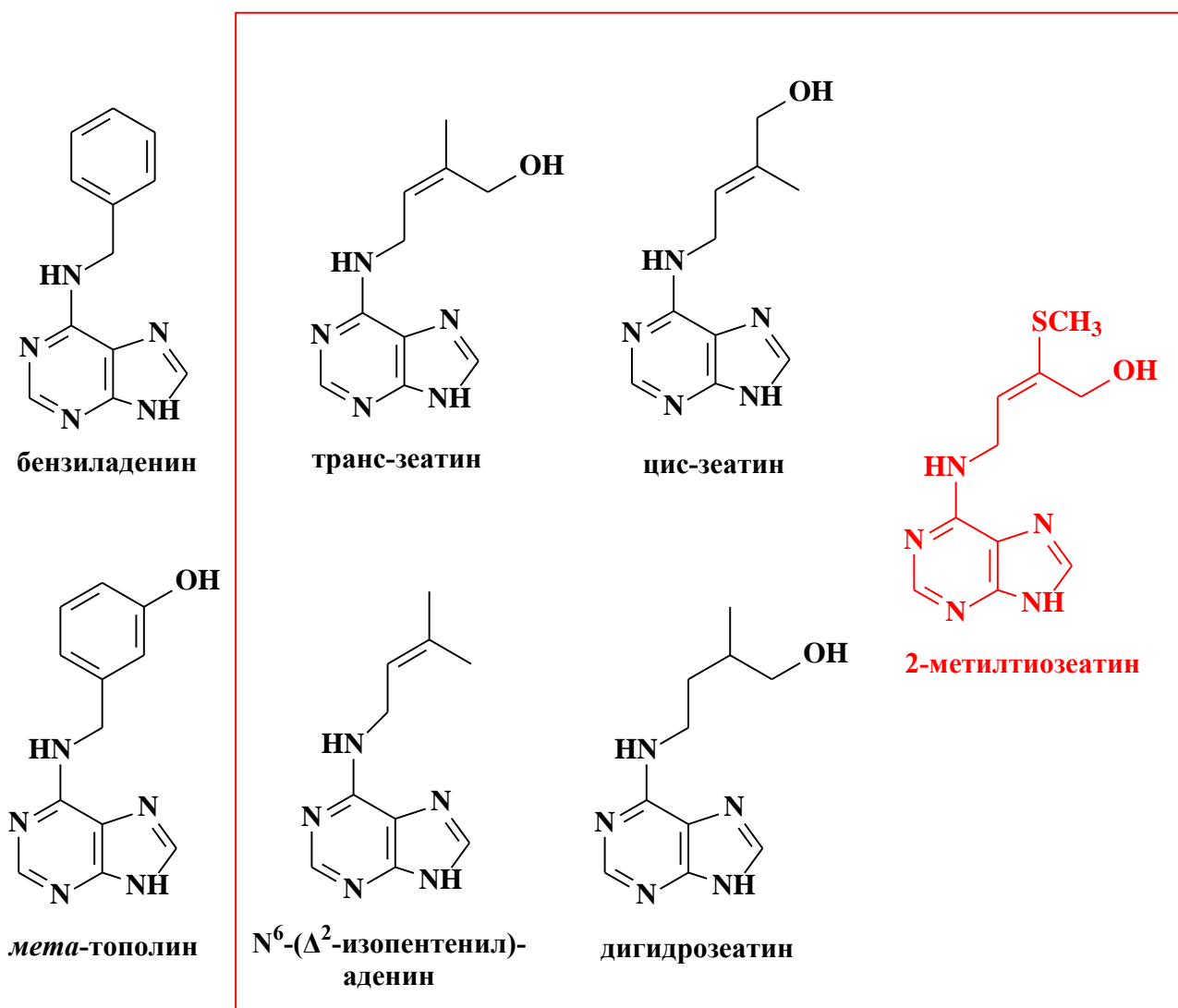


Рисунок 1.1 – Природные цитокинины

Механизм активности цитокининов сложен и может приводить к запуску быстрых эффектов, не затрагивающих экспрессии генов, и медленных ответов, возникающих из-за индукции биосинтеза определенного набора белков [6,17].

Гормональная активность природных цитокининов зависит от их строения. *Цис*-зеатин обладает значительно менее выраженной цитокининовой активностью, по сравнению с его *транс*-аналогом и другими природными цитокининами. Тем не

менее он может участвовать в поддержании ряда основных физиологических процессов в растениях, подвергающихся воздействию неблагоприятных для роста условий среды. В этом случае основным источником *цис*-зеатина являются тРНК, гидролиз которых может приводить к образованию его дополнительных количеств [13]. Наиболее активным среди природных эндогенных цитокининов является *транс*-зеатин. Он проявляет сродство ко всем типам рецепторов в интервале концентраций 1-10 нМ [18,19].

1.1 Сигнальная функция цитокининов

Осуществление сигнальных функций цитокининов происходит путем их связывания со специфичными рецепторами, активация которых в дальнейшем приводит к передаче сигнала внутрь клетки путем фосфорилирования/дефосфорилирования определенных субстратов и запуску соответствующих процессов. Максимально подробно сигнальная последовательность цитокининов изучена на модели растений рода *Arabidopsis*.

Передача сигнала осуществляется путем связывания цитокининов со специфичными гистидинкиназными рецепторами. К настоящему времени идентифицировано три типа цитокинин-связывающих гистидинкиназ: АНК4/CRE1/WOL (*Arabidopsis histidine kinase, cytokinin response element, wooden leg*, соответственно) [20,21], АНК2 и АНК3 [6,22–25]. Они расположены как на внешней стороне мембраны клетки, так и внутри клетки на внешней стороне мембраны эндоплазматического ретикулума [13,26–29]. При этом показано, что сродство цитокининов к рецепторам значительно выше при нейтральном и щелочном значениях рН, характерных для цитоплазмы клетки, и снижается с повышением кислотности среды, характерной для межклеточного пространства [18,30]. Данный факт указывает на то, что эндогенные цитокинины являются более сильными регуляторами, чем экзогенные, следовательно, в клетке должны реализовываться процессы, строго контролируемые их образование в различных

условиях. С другой стороны разницу в средстве цитокининов к рецепторам с внешней стороны клетки и внутри нее можно использовать при поиске и разработке новых цитокининподобных регуляторов роста.

Рецепторы цитокининов CRE1/АНК4/WOL, АНК2, АНК3 являются трансмембранными белками с молекулярной массой порядка 100 кDa [31]. Они имеют сложную структуру, состоящую из нескольких доменов. На N-конце молекулы рецептора расположен сайт ответственный за его связывание с гормоном – CHASE-домен (Cyclase/Histidine kinase Associated Sensory Extracellular Domain) [32–34] с единственным центром для лиганд-рецепторного взаимодействия [18,35]. Несколько трансмембранных участков заканчиваются с внутренней стороны мембраны клетки каталитическим участком с гистидинкиназной активностью.

В активированной форме рецептор существует в виде димера, в котором две субъединицы с гистидинкиназной активностью катализируют фосфорилирование друг друга [36]. На С-конце также расположен активируемый участок, или принимающий домен, с остатком аспарагиновой кислоты, подвергающимся фосфорилированию. Он является своеобразным передатчиком фосфорильной группы с рецептора на цитоплазматические гистидинфосфотрансферазы (Рис. 1.2).

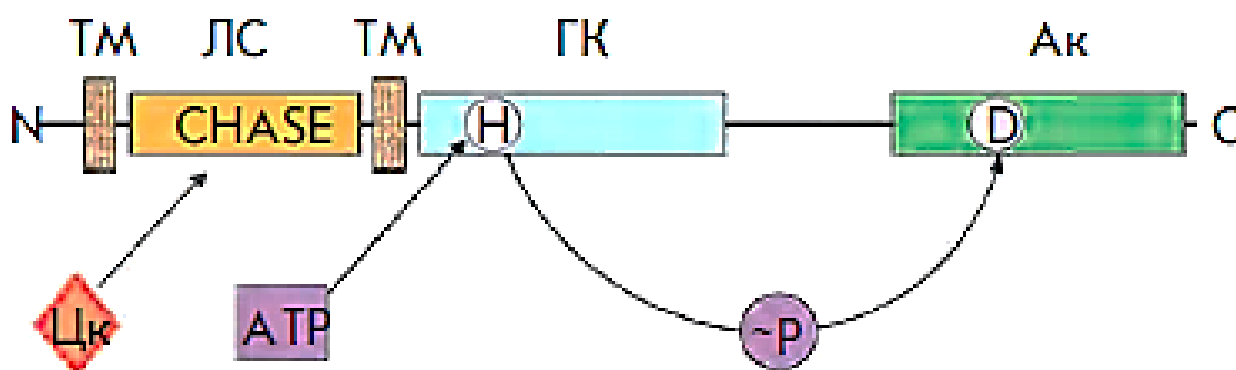


Рисунок 1.2 - Доменная структура рецептора цитокининов (на примере CRE1/АНК4)
(модифицировано из [31])

ТМ – трансмембранный; ЛС – лигандосвязывающий (CHASE); ГК – гистидинкиназный; Цк – цитокинины; Н – консервативный остаток гистидина; D – консервативный остаток аспарагиновой кислоты; N и C – N- и C-концы белка. Стрелки указывают на сайты фосфорилирования и переноса высокоэнергетического фосфата (~P).

На сегодняшний момент полная структура трансмембранных рецепторов цитокининов не установлена, но есть данные о структуре CHASE-домена [37–39] и принимающего фрагмента [40,41].

Данные рентгеноструктурного анализа лиганд-рецепторного комплекса CHASE-домена для АНК4/СRE1, полученного в виде гомодимера [37] (Рис. 1.3) показывают, что два участка рецептора с β -складчатой вторичной структурой образуют гидрофобную полость активного центра. Комплекс лиганд-рецептор дополнительно стабилизирован водородными связями, возникающими между адениновым фрагментом цитокининов и остатками Asp262, Leu284, Tyr250 и Thr286. Кроме того в активном центре цитокинин формирует водородные связи с двумя молекулами воды. Общее количество аминокислот, участвующих в формировании активного центра рецептора, примерно 20 [31].

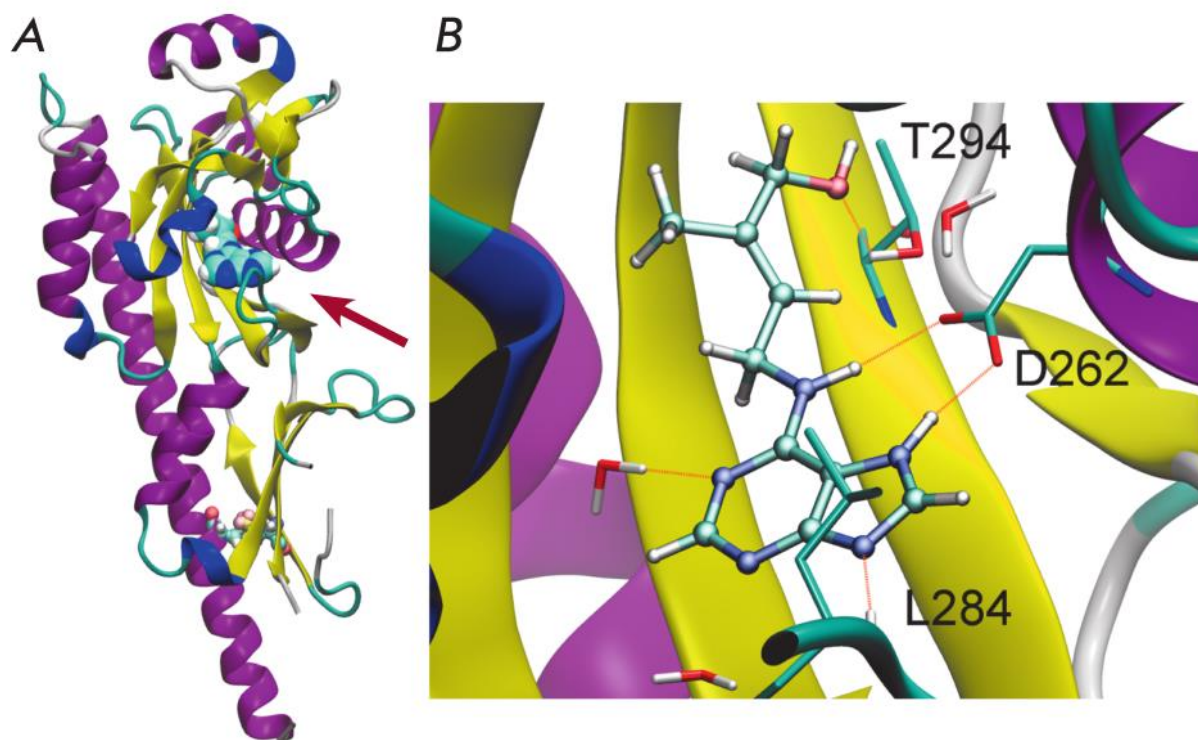


Рисунок 1.3 – Трёхмерная структура комплекса CHASE-домена рецептора CRE1/АНК4 с лигандом [31]

А. Общий вид; В. Структура участка связывания с *транс*-зеатином.
Стрелкой обозначено положение цитокинина.

Потенциальными кандидатами на роль новых рецепторов цитокининов являются гистидинкиназы SKI1 и ANK5/SKI2, гомологичные рецепторам этилена. Гиперэкспрессия этих киназ в мутантных растениях приводит к проявлению в них эффектов, типичных для действия цитокининов [42,43].

Цитокинин-опосредованный сигнальный каскад в растениях рода *Arabidopsis* включает последовательную двухкомпонентную систему [44], состоящую из гистидинкиназных рецепторов цитокининов, гистидинфосфотрансфераз (АНР1-АНР5) [45] и белков – регуляторов ответа (ARR), являющихся ядерными транскрипционными факторами, известное число которых на сегодняшний день насчитывает 22 единицы [46]. Активация транскрипционных факторов происходит путем последовательного переноса фосфорильной группы с гистидина соответствующей фосфорилированной гистидинкиназы на остаток аспарагиновой кислоты принимающего домена с последующим переносом фосфата на остаток гистидина мобильного низкомолекулярного (17 кДа) белка-фосфотрансмиттера – гистидинфосфотрансферазы [45], который может перемещаться между цитоплазмой и клеточным ядром, где путем фосфорилирования остатка аспарагиновой кислоты белка-регулятора ответа запускается процесс регуляции транскрипции соответствующих генов [6,17,47–49]. Таким образом, сигнальный каскад, запускаемый цитокининами, представляет собой эстафетный механизм последовательного фосфорилирования/дефосфорилирования белков по цепи His-Asp-His-Asp (Рис. 1.4). Прекращение передачи сигнала осуществляется путем дефосфорилирования фосфотрансфераз фосфатазой, в роли которой в отсутствие цитокининов выступает рецептор CRE1/АНК4 [50].

Существуют также, так называемые, псевдо-трансммиттеры, к которым относится белок АНР6. Он не содержит остатка гистидина для фосфорилирования и как правило проявляет активность путем связывания с рецептором или с регулятором ответа, ингибируя тем самым их взаимодействие с соответствующими фосфотрансммиттерами [51].

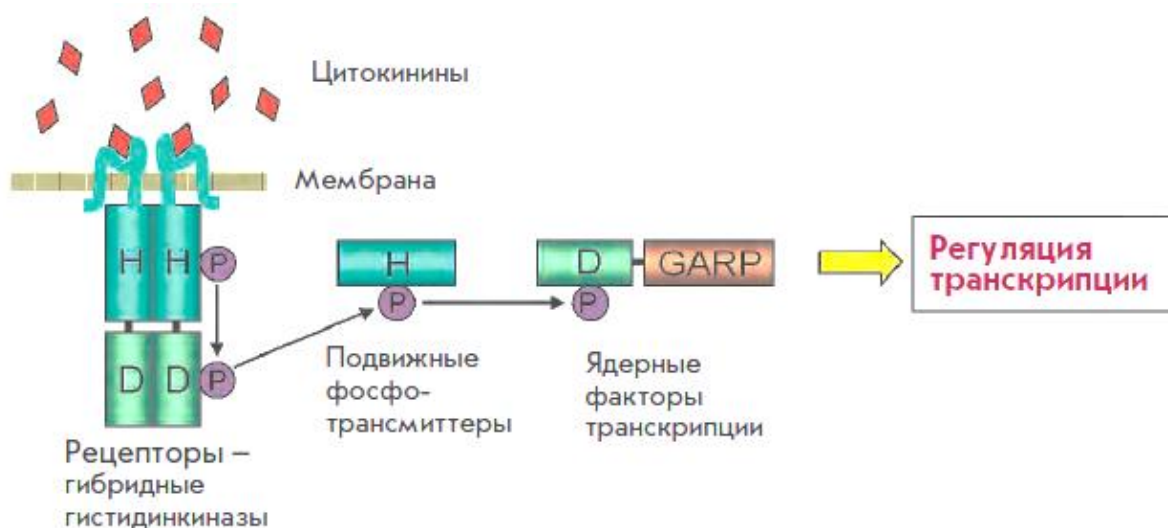


Рисунок 1.4 – Схема передачи цитокининового сигнала по принципу многоступенчатого (His-Asp-His-Asp) переноса фосфатной группы (модифицировано из [31])

Активируемые фосфотрансферазами транскрипционные факторы делятся на положительные (тип-В) и отрицательные (тип-А) регуляторы цитокининового ответа [52–55]. При положительной регуляции запускается индукция цитокинин-опосредованного транскрипционного фактора (CRF), который в комплексах с самим собой или другими компонентами двухкомпонентной системы регулирует экспрессию цитокинин-опосредованных генов. Белки CRF зачастую ответственны за различные аспекты роста растения и регуляцию взаимосвязи клеточных ответов на гормональные сигналы и изменения в окружающей среде. Они отвечают за воспроизведение множества ответов, вызванных действием на клетку цитокининов, но также могут быть активированы независимо от цитокининов, приводя к противоположным результатам. Например, цитокинины стимулируют рост побегов, в то время как CRF, индуцированный другими факторами, в том числе опосредованными изменениями условий окружающей среды, может быть отрицательным регулятором этого процесса [52]. Экспрессия генов транскрипционных факторов типа В не зависит от цитокининовой регуляции [17,56–58] в отличие от регуляторов типа А, транскрипция генов которых запускается в ответ на цитокининовый сигнал [59]. Отрицательные регуляторы ответа типа А снижают чувствительность клеток к цитокининовому сигналу за счет

конкурентного с регуляторами типа В фосфорилирования фосфотрансферазами [11,43,60]. Существует также группа С регуляторов ответа и псевдо-регуляторные белки [61,62].

При изучении связывания производных 6-бензиламинопурина с цитокининовой активностью с соответствующими гистидинкиназами АНК было обнаружено, что эти соединения могут связываться с другими рецепторами растений, что указывает на существование отличных от описанной выше двухстадийной системы клеточного ответа на действие цитокининов [63].

Эффект цитокининов определяется комбинацией активируемых ими рецепторов. Отсутствие или потеря функциональной активности одного или двух рецепторов не оказывает влияния на размер семян, в то время как одновременное выключение трех генов рецепторов цитокининов: *ahk 2*, *ahk 3* и *cre 1* – приводит к формированию карликовых стерильных растений с пониженной жизнеспособностью [12,64,65]. Выключение генов белков положительных регуляторов (ARR) приводит к снижению фертильности, выражаемому в образовании немногочисленных больших семян с крупным зародышем [66].

Активация рецептора АНК4/CRE1 повышает устойчивость растения в условиях засухи и засоленности почвы [67]. При этом потеря его функциональной активности вследствие мутации приводит к формированию так называемого *wol*-фенотипа, для которого характерны неправильное развитие проводящей системы из-за сниженного количества клеток меристемы, вызванного нарушением в клеточном делении [20,22]. Это приводит к проблемам транспортировки ауксинов и, как следствие, к нарушению формирования латеральных корней и чрезмерному разрастанию придаточных корней. Так как рецептор АНК4/CRE1 обладает фосфатазной активностью, его мутации могут приводить к нарушению передачи сигналов с участием других рецепторов.

Активация рецепторов АНК2 и АНК4/CRE1 [67], также как и совместная активация АНК2, АНК3, АНК4 [68], приводит к снижению устойчивости растений к осмотическому стрессу.

Комбинация рецепторов АНК2 и АНК3 играет важную роль в количественном контроле роста органов растения и регуляции функций корневой и вегетативной систем [6].

Аналогичным образом другие варианты комбинаций активации и дезактивации как рецепторов цитокининов, так и активируемых в ответ на их сигнал факторов CRF могут приводить к увеличению корневого роста при недостатке влаги, к повышению чувствительности к осмотическому стрессу, к снижению или повышению накопления пролина, к устойчивости к низким температурам и т.д. [68].

Многообразие эффектов, опосредованных действием цитокининов определяется и тем, что различные рецепторы локализованы по большей части в различных тканях растения [69].

Кроме рецепторов существует множество специфичных цитокинин-связывающих белков, большинство из которых не относятся к сигнальному пути, а участвуют в процессах их транспортировки и хранения [13,63]. Большинство из них частично охарактеризованы и некоторые проявляют рецептор-подобные свойства, такие как корреляция между сродством к различным цитокининам и их биологической активностью. Тем не менее существует лишь несколько изученных цитокинин-связывающих белков, для которых были идентифицированы соответствующие индуцируемые гены. Они участвуют в регуляции транскрипции в пластидах и в активации MAP-киназы HOG1, которая, как предполагается, играет важную роль в модулировании сигнального пути цитокининов [63].

1.2 Биосинтез цитокининов

Цитокинины синтезируются в большинстве органов растений [70,71]. Их образование в клетках растений может протекать по нескольким независимым механизмам: пренилирование АМФ с участием аденилатизопентенилтрансферазы, путь, который не зависит от аденилатизопентенилтрансферазы, и высвобождение

цитокининов в рибозилированной форме из тРНК клетки при ее гидролизе. Эти механизмы не унифицированы для всех типов природных цитокининов и неравнозначны по своему вкладу в общий уровень фитогормонов в растительной клетке.

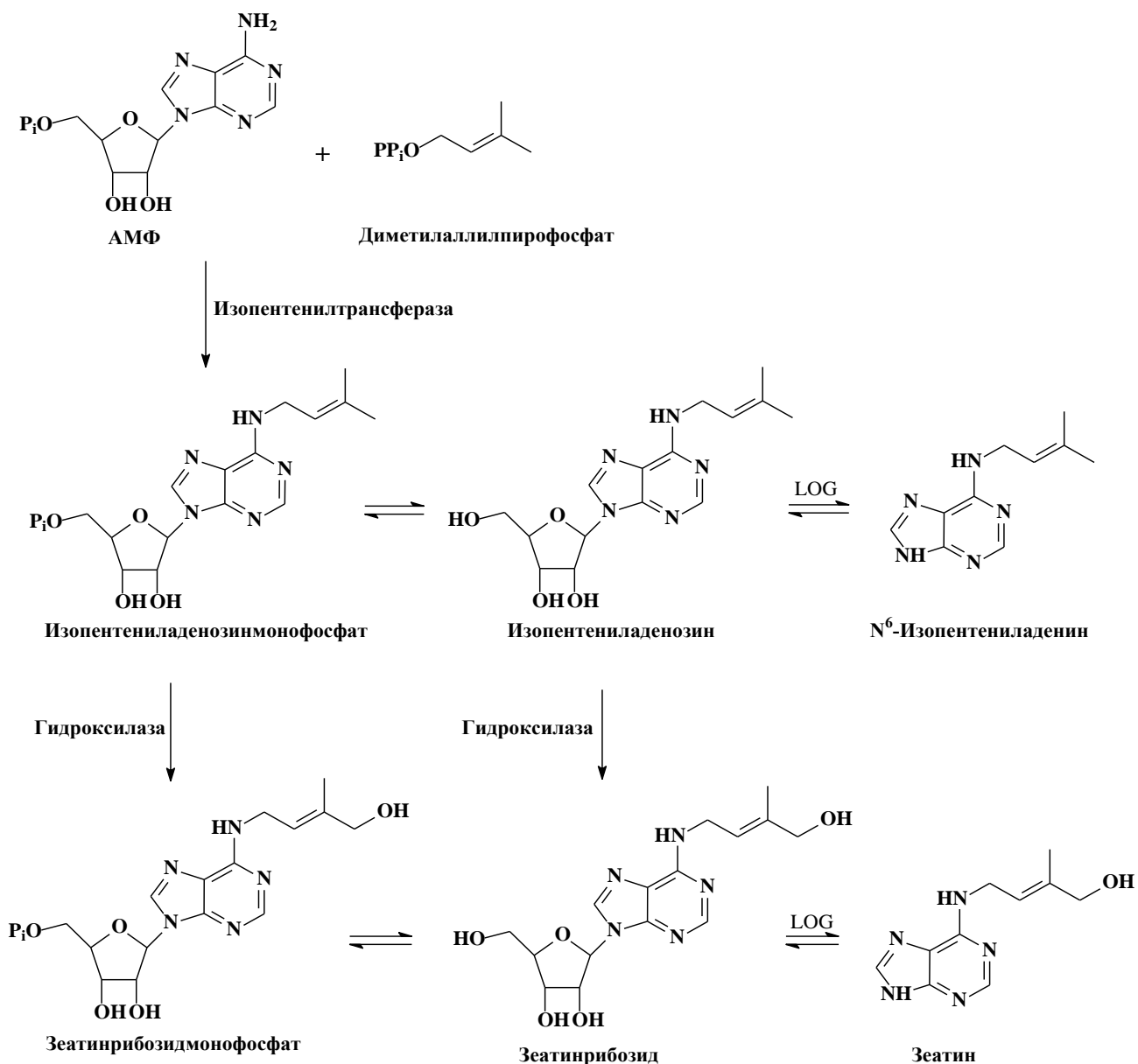
Общим прекурсором всех форм цитокининов является изопентениладенозин-5'-монофосфат [6], синтезируемый путем конъюгации АМФ с изопентенилпирофосфатом под действием фермента – изопентенилтрансферазы [72,73]. Существует девять различных гомологичных изопентенилтрансфераз, некоторые из которых (тРНК-изопентенилтрансферазы) также катализируют пренилирование тРНК [74]. Естественно, что повышенная экспрессия главного фермента биосинтеза цитокининов – изопентенилтрансферазы, в трансгенных растениях приводит к росту уровня эндогенных цитокининов и повышению засухоустойчивости растений [74].

Дальнейшие процессы стереоспецифичного гидроксирования боковой цепи изопентениладенозина с участием цитохром-Р450-монооксигеназ до зеатинмонофосфата [74,75], гидролиз фосфорильной группы и отщепление свободного замещенного азотистого гетероцикла приводят к формированию ряда активных цитокининов. В процессе высвобождения свободного основания из его нуклеотидной формы ключевую роль играет фосфорибогидроксилаза LOG, гидролизующая связь между N⁶-замещенным аденином и 5'-фосфорибозой [76–78] (Схема 1.1).

Минорным источником некоторых цитокининов, поддерживающим их фоновый уровень в клетке является тРНК и другие олигонуклеотиды [13]. Обнаружено, что в состав некоторых тРНК растений входят шесть различных соединений, проявляющих цитокининовую активность в той или иной мере: *цис*- и *транс*-зеатин, изопентениладенозин и их 2-метилтиопроизводные, образующиеся путем посттрансляционных модификаций нуклеотидов в составе молекулы РНК. Их роль в структуре тРНК, по-видимому, заключается в содействии комплементарному взаимодействию кодона с антикодоном в процессе трансляции

путем стабилизации образования пары мРНК и тРНК и поддержания рамки считывания.

Схема 1.1



Гидролиз тРНК, изопентенилзамещенной мРНК, а также других пренилированных олигонуклеотидов приводит к образованию в клетке свободных цитокининов. Наиболее ярко это проявляется для *цис*-зеатина, биосинтез которого осуществляется исключительно путем пренилирования тРНК с участием тРНК-изопентенилтрансферазы [13].

Для более активного *транс*-зеатина характерны два пути биосинтеза, как с образованием в качестве промежуточного соединения изопентенил-аденозинмонофосфата с участием изопентенилтрансферазы с последующим гидроксированием боковой цепи, так и альтернативный изопентенил-аденозинмонофосфат-независимый путь [79–81].

Дигидрозеатин образуется путем восстановления зеатин-рибозиды [6].

Не исключено, что для цитокининов могут существовать и другие пути биосинтеза. В частности, до сих пор нет достоверных данных о биосинтезе в растениях цитокининов с ароматическим заместителем в 6-м положении.

1.3. Метаболизм цитокининов

Цитокининовые фитогормоны – важные регуляторы развития и адаптации растений, осуществляющие свое действие через молекулярный механизм восприятия и передачи химического сигнала. При этом основное ограничение всего процесса сигнализации заключается в наличии фитогормона в требуемой концентрации в определенном месте и в данное время для взаимодействия со специфическим рецептором. Следовательно, концентрации гормонов в отдельных тканях, клетках и органеллах должны строго регулироваться биосинтетическими и метаболическими ферментами. Большое количество ферментов с различной субстратной специфичностью в отношении активных цитокининов, их производных и конъюгатов, участвующих в их биосинтезе и конверсии, позволяет растению осуществлять точную настройку уровня фитогормонов [9]. При этом в качестве основных путей изменения уровня цитокининов используется активация или дезактивация их биосинтеза и их трансформация в результате ряда метаболических процессов (Рис 1.5).

Метаболизм цитокининов находится под контролем стресс-зависимых генов, активация которых в неблагоприятных условиях среды приводит к снижению уровня этих гормонов за счет различных типов их трансформации [68].

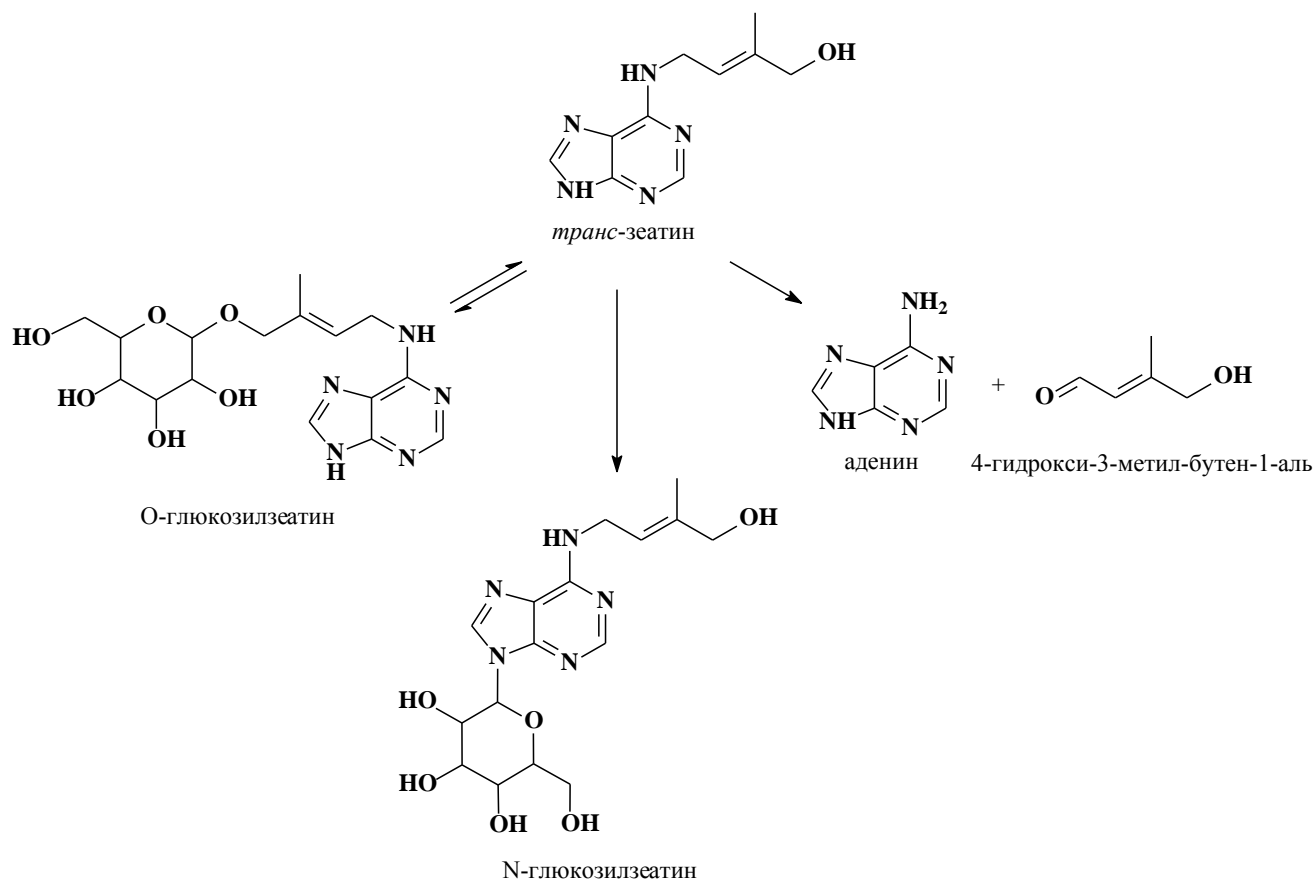


Рисунок 1.5 – Пути метаболизма цитокининов

При трансформации цитокининов для регуляции их уровня в клетке используются следующие пути [13]:

- метаболическая конверсия до соединений, проявляющих модифицированную цитокининовую активность,
- образование запасных форм цитокининов,
- разложение цитокининов до продуктов, не обладающих биологической активностью.

В растениях цитокинины присутствуют не только как свободные основания, но и в форме нуклеозидов и нуклеотидов. При этом свободные цитокинины активней их рибонуклеозидных аналогов [30,82].

Цитокинины в форме свободных оснований могут быть дополнительно конъюгированы с глюкозой в N³, N⁷ и N⁹ положении аденинового структурного элемента и в гидроксильной группе боковой цепи. Гидроксильная группа боковой цепи может также быть конъюгирована с ксилозой. При этом O-глико-

зилированные цитокинины обладают собственной биологической активностью [83]. Положение N⁹ может быть модифицировано L-аланином, а C² – 2-метилтиогруппой [9].

В разложении цитокининов участвует фермент цитокинин-оксидаза/дегидрогеназа. Цитокининоксидаза/дегидрогеназа катализирует разложение *транс*-зеатина, изопентениладенина и изопентениладенозина в присутствии кислорода до аденина и альдегида, образующегося из боковой цепи исходного цитокинина. Фермент субстрат-специфичен в отношении изопентениладенина, зеатина и их рибозидов. Он не катализирует разложение *цис*- и *транс*-зеатинрибозидов, дигидрозеатина, кинетина и бензиламинопурина [6,13,84].

Уровень цитокининов и, как следствие, степень и продолжительность ответа на их сигнализацию, в растении *Arabidopsis* также модулируется специальными транспортными белками – пуринпермеазой, локализованной в клеточной мембране, которая импортирует цитокинины из межклеточного пространства в цитозоль, тем самым регулируя активацию цитокинин-зависимых рецепторов на поверхности клетки и внутри ее [85]; нуклеозидными транспортерами ENT [16,86] и АТФ-зависимыми транспортерами ABC, осуществляющими экскрецию цитокининов из клеток корневой системы [87,88]. Это способствует регуляции роста и развития растений и предотвращает нарушения морфогенеза зародыша, корней и апикальной меристемы побегов.

1.4. Биологическая активность цитокининов

Цитокинины влияют на множество аспектов роста и развития растения, включая регуляцию клеточной пролиферации. Они стимулируют митоз в вегетативных клетках и дифференциацию и выход из клеточного цикла в клетках корневой системы, являясь в грубом приближении положительными регуляторами клеток вегетативной апикальной меристемы и отрицательными регуляторами

клеток корневой апикальной меристемы, соответственно [89,90]. Эти функции реализуются путем участия цитокининов в контроле за точками перехода G1/S [91] и G2/M [92,93] в клеточном цикле растения. Возникновение противоположных эффектов действия цитокининов в различных тканях растений можно объяснить зависимостью действия цитокининов от присутствия в клетке дополнительных специфичных для нее регуляторов, регуляцией цитокининового сигнала другими гормонами. В качестве наиболее изученного взаимодействия, можно привести антагонизм между цитокининами и ауксинами [94,95], и собственно уровнем цитокининовой активности, регулируемым экспрессией ферментов их биосинтеза и метаболизма [89]. Несмотря на то, что для продвижения по клеточному циклу необходимо присутствие эндогенных цитокининов, действие экзогенных цитокининов или их аналогов может наоборот ингибировать клеточный цикл на стадии G1 или приводить к значительному увеличению продолжительности стадии G2 клеточного цикла [96].

Фитогормоны играют решающую роль в адаптации растения к неблагоприятным условиям окружающей среды. Тщательно отточенная гормональная сигнальная цепь и способность гормонов к взаимной регуляции делает их идеальными кандидатами для индукции и модулирования защитного ответа. При абиотическом стрессе (засуха, засоленность) уровень цитокининов снижается за счет активации транскрипции генов их метаболизма. При этом искусственное манипулирование уровнями цитокининов в трансгенных растениях оказывает огромное положительное влияние на их выживаемость и способность к регенерации в экстремальных условиях [68,74].

Подобные эффекты цитокининов и их синтетических аналогов характерны и в случае обработки растений фитотоксикантами, такими как глифосат, хлорсульфурон, паракват и др. [97]. Обработка растений цитокининовыми препаратами из ряда фенилмочевин после воздействия фитотоксикантов предотвращает резкое снижение урожайности, поддерживает рост растения, снижает параметры окислительного стресса, увеличивает содержание

фотосинтетических пигментов и т.д. Бензиладенин, цитокининподобные вещества из ряда тиомочевин и N-4-триазилил-N'-фенилмочевина (цитодеф) проявляют защитный эффект за счет повышения активности антиоксидантных ферментов.

Обработка растений экзогенными цитокининами приводит к повышению их термостойкости, что выражается в стабилизации мембран, более высоком содержании хлорофилла, аминокислот, органических кислот и других веществ, участвующих в осморегуляции, метаболизме по атомам углерода и азота, а также веществ, обладающих антиоксидантными свойствами [98].

Эти факты лежат в основе возможности использования цитокининов и их аналогов в качестве регуляторов роста растений антистрессового действия.

Обработка тканей растений цитокининами *in vitro* способствует сохранению их эмбрионной способности в течение длительного времени [99], а также может использоваться для генерации их роста и дифференцировки [100], что активно применяется в биотехнологии.

Цитокинины также могут быть использованы для регуляции роста и развития корневой системы растений. Их действие препятствует образованию придаточных и боковых корней, а также ингибирует рост корня в длину [12,65,101–103]. Гиперэкспрессия гена цитокининоксидазы/дегидрогеназы [104] или мутация генов, кодирующих биосинтетические ферменты цитокининов [25], в трансгенных табаке и арабидопсисе вызывают усиленное развитие корней. Таким образом, влияние цитокининов на рост и развитие корневой системы может быть основой механизма действия новых регуляторов роста растений. При этом для успешной регуляции необходимо умеренное ингибирование цитокининового сигнала, т.к. его полное отсутствие приводит к нарушениям формирования нормальной проводящей системы в корне и к замедлению роста в целом, в то время как умеренное ингибирование стимулирует удлинение корней [12,64]. В качестве приемлемых регуляторов роста в данном случае оптимальны антицитокинины. Они могут проявлять активность путем реализации двух разных механизмов действия:

конкурентное ингибирование рецепторов цитокининов [25] и ингибирование циклин-зависимых киназ в сигнальном пути цитокининов [105].

В некоторых источниках [106] приводятся данные о негативном влиянии цитокининов на стрессоустойчивость растений. В частности говорится о том, что повышение уровня цитокининов может приводить к повышению продукции активных форм кислорода. Такой противоположный общепринятому эффект цитокининов возможен при осуществлении сигнальной последовательности с участием фактора CRF6, который блокирует экспрессию генов, ответственных за различные функции цитокининов в том числе и повышение стрессоустойчивости. Тем не менее, достоверных данных о молекулярном механизме, приводящем к их отрицательному эффекту нет.

Цитокинины также участвуют в регуляции иммунитета [107]. Цитокининовый сигнальный путь взаимосвязан с врожденным иммунитетом растений и принимает участие в регуляции его ответов. Данная взаимосвязь реализуется через стимулирование или ингибирование транскрипции флагелин-чувствительных рецепторов путем стимуляции сигнального пути салициловой кислоты [107,108]. Например, стабильный фоновый уровень цитокининов в клетках *Arabidopsis* повышает устойчивость растения в отношении патогена *Verticillium longisporum* [67]. С другой стороны некоторые патогены вмешиваются в цитокининовый сигнальный путь, продуцируя экзогенные цитокинины, для индукции восприимчивости клеток растения и ингибирования иммунных реакций на образ-распознающих рецепторах [108].

В последние годы цитокинины и их аналоги находят применение в косметологии и медицине, в качестве антивозрастных, противоопухолевых средств и ингибиторов нейродегенеративных процессов [31].

Ключевая роль цитокининов в регуляции роста и дифференцировки растительных клеток, позволяет предположить, что подобные соединения могут влиять на данные процессы и в организме человека. Например, природные рибозиды цитокининов (N⁶-замещенные производные аденозина) обладают

противораковой активностью в отношении опухолевых клеток человека различной природы *in vitro* и *in vivo*. При этом максимальную активность по отношению к большинству клеточных линий опухолевых клеток человека проявляет рибозид *орто*-тополина ($IC_{50} = 0.5 - 11.6$ мкМ). Кроме того выраженной противоопухолевой активностью обладают изопентениладенозин, зеатинрибозид, кинетинрибозид и бензиладенинрибозид. Соответствующие нуклеотиды проявляют сравнимую активность, а свободные основания не активны. При этом их активность определяется индукцией апоптоза или остановкой клеточного цикла [109,110].

Кинетин-рибозид в настоящее время рассматривается в качестве терапевтического средства для лечения онкологических заболеваний. В опухолевых клетках млекопитающих, в частности в первичных клетках миеломы, он ингибирует транскрипцию генов биосинтеза циклинов D1 и D2, играющих основополагающую роль в бесконтрольной клеточной пролиферации. Это приводит к остановке клеточного цикла, избирательному апоптозу опухолевых клеток и ингибированию роста миеломы. При этом зеатинрибозид участвует в блокировке нескольких онкогенных путей одновременно, в том числе иницируя биосинтез онкорепрессоров [111].

Природные цитокинины и некоторые их производные могут также подавлять формирование свободных радикалов и обладают антиагрегационным эффектом в отношении тромбоцитов [63].

Для многих природных цитокининов характерна антиоксидантная активность. Кинетин и N6-бензиладенин стимулируют антиокислительную активность ферментов клеток кожи, препятствуют снижению уровня глутатиона и перекисного окисления мембран фосфолипидов, и проявляют защитные свойства против образования малонового диальдегида [112]. Подобный эффект кинетина характерен и в отношении тимуса, благодаря чему он участвует в поддержании иммунитета, защищая клетки железы от оксидативного стресса и старения [113]. Благодаря этим свойствам природные цитокинины нашли применение как основа косметических средств. Сегодня на рынке представлен широкий спектр

антивозрастных мазей и кремов, основными компонентами которых являются кинетин и зеатин [114]. Эффективность подобной косметики определяется и тем фактом, что кинетин индуцирует дифференциацию кератиноцитов кожи, улучшая ее барьерные функции и препятствуя потере влаги [115].

Кинетинрибозид и пролекарства на его основе обладают терапевтической активностью в отношении болезни Паркинсона. Механизм их действия основан на активации киназы PINK1 в клетках мозга, потеря функций которой приводит к раннему развитию болезни Паркинсона [116]. Представляет интерес и ингибирующая активность кинетина по отношению к бактериям *Helicobacter pylori* [117].

1.5. Синтетические аналоги цитокининов

Благодаря выраженной рострегуляторной активности цитокинины используются в составе агрохимических препаратов и в биотехнологии для активации цитокинеза и поддержания последующего роста различных тканей растений *in vitro*. При этом ведется активный поиск их синтетических аналогов с более высокой эффективностью и избирательностью действия.

Наиболее простым и одновременно чрезвычайно вариативным путем для разработки новых синтетических регуляторов роста – аналогов цитокининов, является синтез разнообразных производных на основе исходного пуринового ядра. Адениновый фрагмент может быть замещен в нескольких положениях (Рис. 1.6), что позволяет получать широкий спектр производных с интересными биологическими свойствами. При наличии ароматических заместителей, например, у аминогруппы в 6-м положении цикла, спектр возможных соединений расширяется за счет замещения соответствующего ароматического цикла.

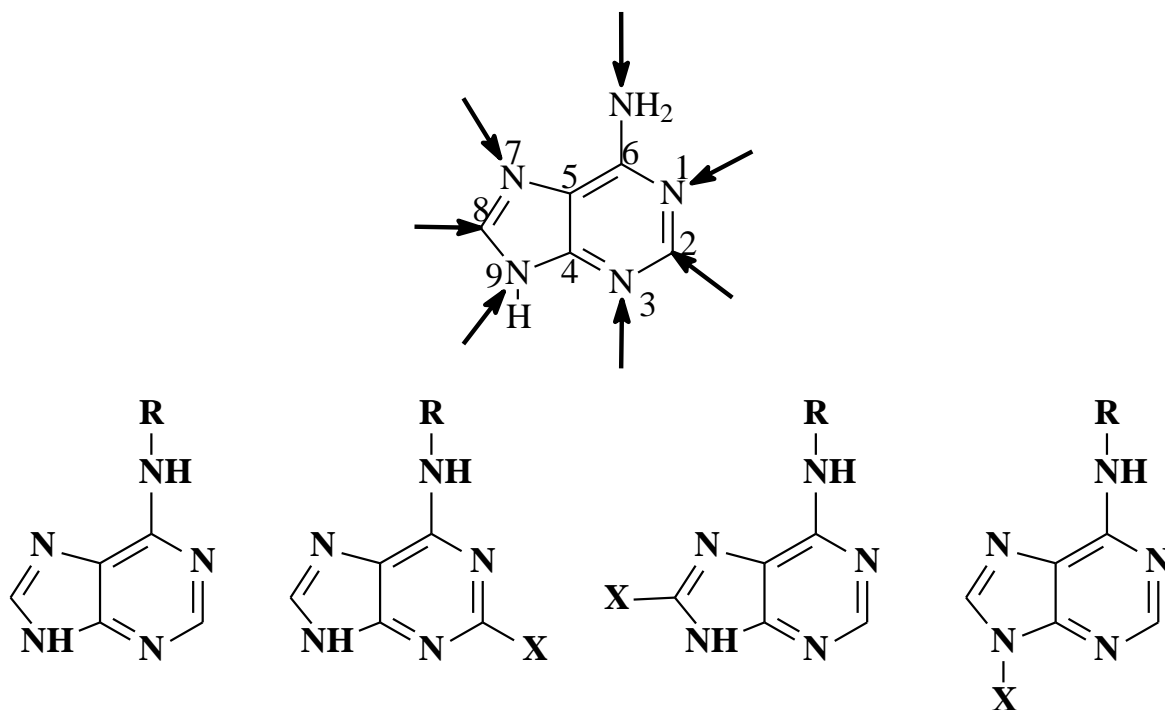


Рисунок 1.6 – Направления модификации аденина для получения цитокининподобных соединений

За последние два десятилетия сформирована обширная библиотека синтетических соединений на основе природных цитокининов. Благодаря этому было установлено, что введение заместителей в первое, третье или седьмое положение пуринового кольца бензиламинопуринов (Рис. 1.6) приводит к значительному снижению или полной потере цитокининподобной активности у получаемых соединений по сравнению с исходными бензиламинопурином или кинетином [118]. В большинстве случаев более активными синтетическими аналогами природных цитокининов являются производные, полученные путем замещения аминогруппы в 6-м положении пуринового цикла.

1.5.1. Производные N⁶-замещенного аденина

Изучение связи структуры заместителя в N⁶-положении с активностью получаемого пурина или его нуклеозида [119–121] позволило выявить, что при замещении атома азота в 6-м положении пуринового кольца радикалом,

содержащим 4-7 атомов углерода для проявления оптимальной цитокининовой активности необходимо наличие в боковой цепи кратной связи в *транс*-конфигурации. Введение небольших заместителей в изопентенильный фрагмент *транс*-зеатина не влияет на цитокининовую активность полученных производных. Например, 1'-метилзеатин [121] проявляет сильную цитокининовую активность в отношении тканей каллуса табака в концентрациях 0,04-1 мкМ. При этом его активность не зависит от стереоизомерного состава.

N⁶-Бензилзамещенные аденины сходны по биологической активности с зеатином и кинетином. Введение заместителя в ароматическое кольцо приводит, как правило, к увеличению цитокининподобной активности в классических биохимических тестах, основанных на стимуляции роста каллуса табака, стабилизации хлорофилла в листьях пшеницы и темновой индукции биосинтеза бетацианина в семядолях амаранта [118]. При этом для таких производных бензиладенина характерна корреляция между цитокининовой активностью и способностью ингибировать рост клеток *E.coli* [119,120].

N⁶-Замещенные аденозины, получаемые путем нуклеофильного замещения 6-хлораденозина (**I**) (Схема 1.2) помимо цитокининовой активности проявляют и выраженное ингибирующее действие в отношении опухолевых клеток человека в тестах *in vitro* и *in vivo* [118,120]. Исключением в этом ряду являются гидроксипроизводные **VIII** и **IX**, для которых характерно только цитокининовое действие [120] (Табл. 1.1).

Схема 1.2

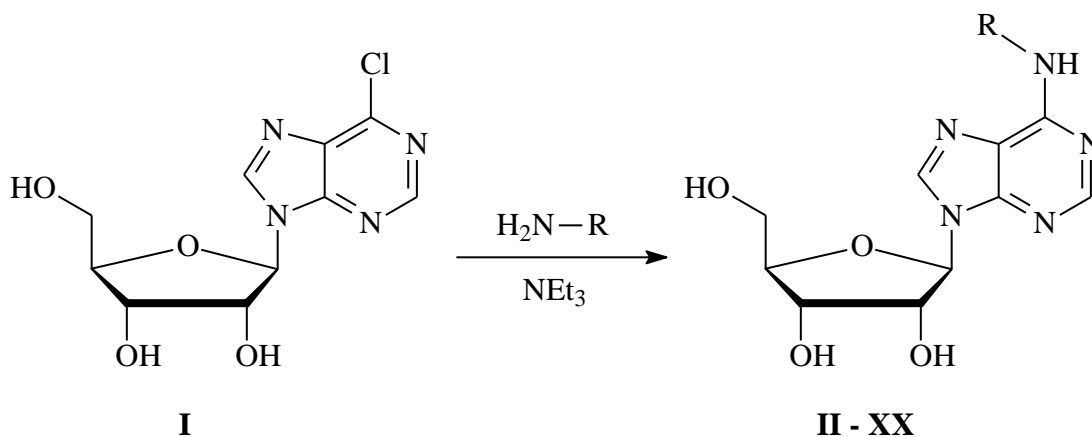
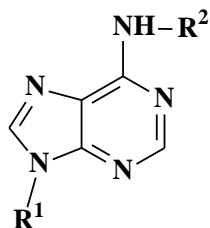
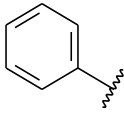
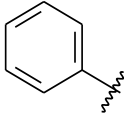
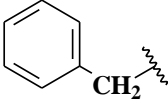
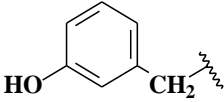
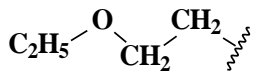


Таблица 1.1. – Проявление цитокининовой и противоопухолевой активности синтетических производных N⁶-замещенного аденина



№	R ¹	R ²	Проявление активности		Источник
			Цитокининовая	Противо-опухолевая	
II	рибозил	<i>n</i> -Bu	+	+	[120]
III	рибозил	<i>n</i> -Pr-O-C ₂ H ₄	+	+	[120]
IV	рибозил	<i>n</i> -Bu-O-C ₂ H ₄	+	+	[120]
V	рибозил		+	+	[120]
VI	рибозил		+	+	[120]
VII	рибозил		+	+	[120]
VIII	рибозил		+	-	[120]
IX	рибозил		+	-	[120]
X	рибозил		+	+	[120]
XI	H		+		[121]
XII	H		+		[121]
XIII	рибозил	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	+	низкая	[119]
XIV	рибозил		+	+	[119]

Продолжение таблицы 1.1

№	R ¹	R ²	Проявление активности		Источник
			Цитокининовая	Противо-опухолевая	
XV	рибозил	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	+	Низкая	[119]
XVI	рибозил		+	-	[119]
XVII	H		+		[122]
XVIII	рибозил		+	+	[119]
XIX	H		+		[118]
XX	рибозил		+	низкая	[119]

Ароматические цитокинины проявляют более высокую стабильность *in vivo* по сравнению с изопреноидными цитокининами, а следовательно, и более выраженную и продолжительную активность [123]. Особый интерес для практического применения среди выше представленных аналогов цитокининов с различными заместителями у экзоциклического атома азота представляют гидрокси- и метоксизамещенные бензиламинопурины. Например, в биотехнологии активно применяется *мета*-тополин (XIX) [118], и фениладенин (XVII) [122], активность которых сравнима с активностью 2-изопентениладенина. При этом для фениладенина (XVII) даже при максимальных концентрациях, обеспечивающих проявление цитокининовой активности, не наблюдаются такие негативные эффекты, как ингибирование роста побегов, нарушение формирования и укрепления корневой системы, индукция гибели клеток [122], характерные для наиболее широко используемых цитокининов, таких как кинетин и 6-бензил-

аминопурин [118]. Такое отличие обосновано двойной активностью фениладенина (**XVII**). Он является одновременно и лигандом цитокининовых рецепторов АНК3 и АНК4 и конкурентным ингибитором цитокининоксидазы/дегидрогеназы. Цитокининподобная активность фениладенина (**XVII**) проявляется в очень широком диапазоне концентраций даже на растениях невосприимчивых к наиболее распространенным регуляторам роста [118,122].

Интересно, что структурный аналог бензиламинопуринов 6-(2-гидрокси-3-метилбензиламино)пурин (PI-55, **XXI**) (Рис. 1.7) является антагонистом цитокининов [25,123,124] и ингибирует взаимодействие *транс*-зеатина с рецептором цитокининов CRE1/АНК4. Действие PI-55 (**XXI**) приводит к ускорению созревания семян *Arabidopsis* и индукции роста и ветвления побегов [124]. При этом PI-55 (**XXI**) все же обладает слабо выраженной цитокининовой активностью так как может взаимодействовать с рецепторами АНК2 и АНК3, запуская цитокининовый ответ [25,124]. 6-(2,5-Дигидроксибензиламино)пурин (LGR-991, **XXII**) (Рис. 1.7) ингибирует рецептор CRE1/АНК4 *in vitro* и *in vivo* в той же степени, что и PI-55, но в отличие от него LGR-991 блокирует рецептор АНК3 и не проявляет цитокининподобной активности вовсе [125].

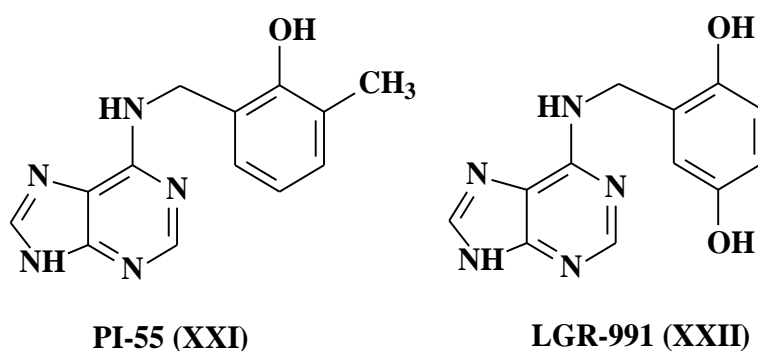


Рисунок 1.7 – Антагонисты цитокининов из ряда производных бензиладенина

В связи с присутствием в тРНК треонинзамещенного N⁶-уреидоаденозина (**XXIII**, N-(небуларин-6-илкарбамоил)-L-треонин), наряду с изопентенил-аденозином, проявляющим слабо выраженную цитокининовую активность, с

целью получения новых соединений с рострегуляторной активностью был синтезирован и исследован ряд его аналогов – замещенных мочевины [126–128] (Рис. 1.8).

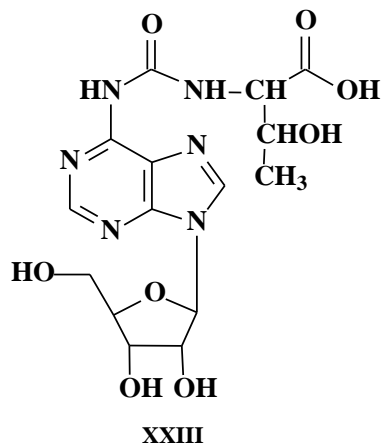
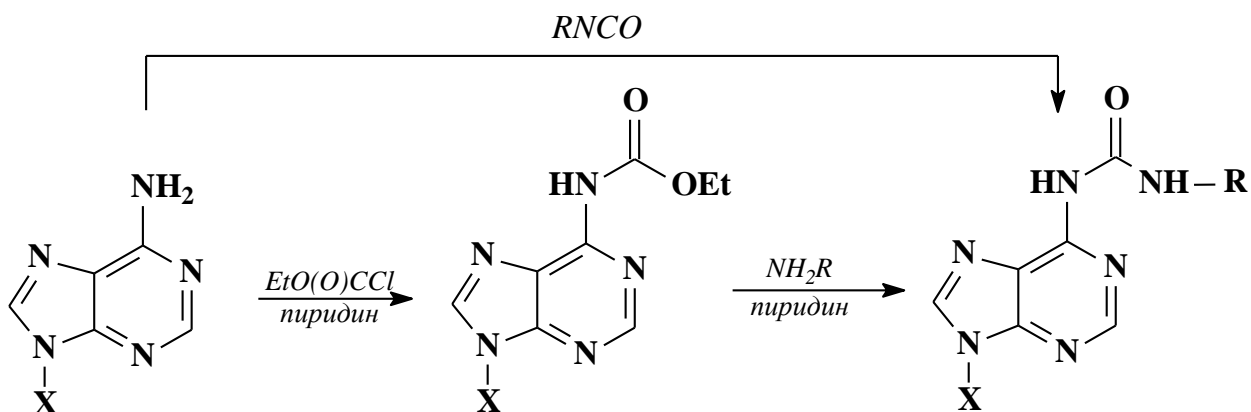


Рисунок 1.8 – Структура N-(небуларин-6-илкарбамоил)-L-треонина

Некоторые 6-уреидопурины и их нуклеозиды [126,128], синтезируемые из аминопурина и его рибозидов по реакции с изоцианатами или путем последовательного ацилирования экзоциклического атома азота этилхлорформиатом и аминолита полученного карбамата по схеме 1.3, а также циклические 3',5'-нуклеозидфосфаты [127] проявляют выраженную биологическую активность.

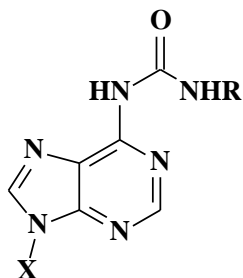
Схема 1.3



При этом проявление цитокининовой активности, как правило сопровождается цитотоксичностью в отношении клеток миелобластомы человека

[128]. В таблице 1.2 представлены 6-уреидопроизводные, проявляющие цитокининовую активность.

Таблицы 1.2 – Цитокининовая активность производных N⁶-уреидоаденина



№	X	R	Минимальная активная концентрация, М	Источник
XXIV	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	5×10 ⁻⁵	[128]
XXV	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	1×10 ⁻⁵	[128]
XXVI	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	5×10 ⁻⁵	[128]
XXVII	H	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁	1×10 ⁻⁵	[128]
XXVIII	Рибозил	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁	1×10 ⁻⁵	[126]
XXIX	Рибозил	H ₂ C=CH ₂	7×10 ⁻⁵	[126]
XXX	H		1×10 ⁻⁷	[128]
XXXI	H		1×10 ⁻⁷	[128]
XXXII	H		1×10 ⁻⁵	[128]
XXXIII	H		1×10 ⁻⁴	[128]
XXXIV	H		2×10 ⁻⁵	[128]
XXXV	Рибозил		1×10 ⁻⁷	[126]

1.5.2 Производные 2-замещенного аденина

Сильными ингибиторами цитокининоксидазы/дегидрогеназы являются 2-галогензамещенные фенил- и бензиламинопурины [118] (Рис. 1.9). 2-Хлор-6-(3-метоксифенил)аминопурин (INCYDE, **XXXVI**) активно используется для стимуляции корнеобразования в культурах тканей растений [118,123]. Росковитин (6-бензиламино-2-(R)-[1-гидроксиметил)пропиламино]-9-изопропилпурин, **XXXVII**), являющийся ингибитором циклинзависимой киназы является также сильным ингибитором N-гликозилирования эндогенных цитокининов, благодаря чему совместное его использование с регуляторами роста существенно повышает их эффективность [123,129,130].

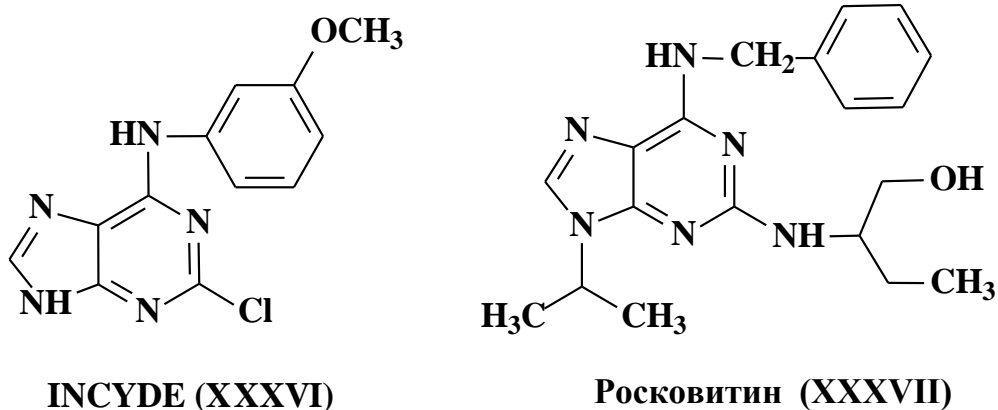


Рисунок 1.9 – Производные 2-замещенных аминопуринов с цитокининподобной активностью

1.5.3. Производные 8-замещенного аденина

8-Замещенные изопреноидные цитокинины [131] и бензиламинопурины [118] (Рис. 1.10) проявляют рострегуляторную активность в больших концентрациях. Изменение активности по отношению к незамещенным цитокининам главным образом определяется характером заместителя в 8-м положении пуринового кольца.

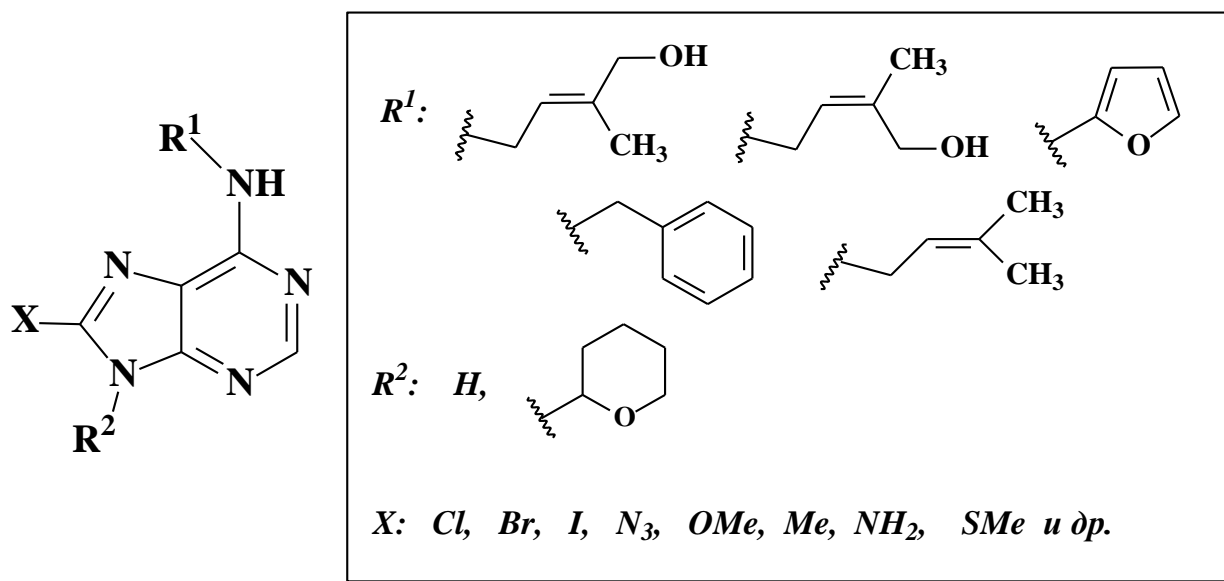


Рисунок 1.10 – 8-Замещенные производные цитокининов

8-Азидобензиламинопурин и 8-метилкинетин активней незамещенных бензиламинопурина и кинетина, соответственно, а бром- и пропилзамещенные кинетины слабее незамещенного аналога. 6,8-Дизамещенные пурины являются лигандами рецепторов цитокининов [118,131] и проявляют широкий спектр биологической активности. Они обладают противовоспалительными свойствами, ингибируют клеточное старение у растений и млекопитающих, обладая большей селективностью действия и меньшей токсичностью по сравнению с аналогами [118]. Цитокининовая активность в большинстве случаев сохраняется и для 9-тетрагидропиранзамещенных предшественников [131].

1.5.4. Производные 9-замещенного аденина

Введение заместителя в 9-е положение пуринового кольца часто приводит к увеличению биологической активности получаемых производных, что, по-видимому связано, с невозможностью их перевода путем гликозилирования в запасные менее активные формы, характерные для присутствующих в тканях природных цитокининов [118,123].

Так тетрагидропиран- и тетрагидрофуранзамещенные производные *мета-*

тополина (**XIX**) и *мета*-метокситополина (**XXXVIII**) (Рис. 1.11) значительно активней незамещенного тополина, что может быть связано с их устойчивостью к ферментативному разложению цитокининоксидазой/дегидрогеназой [123].

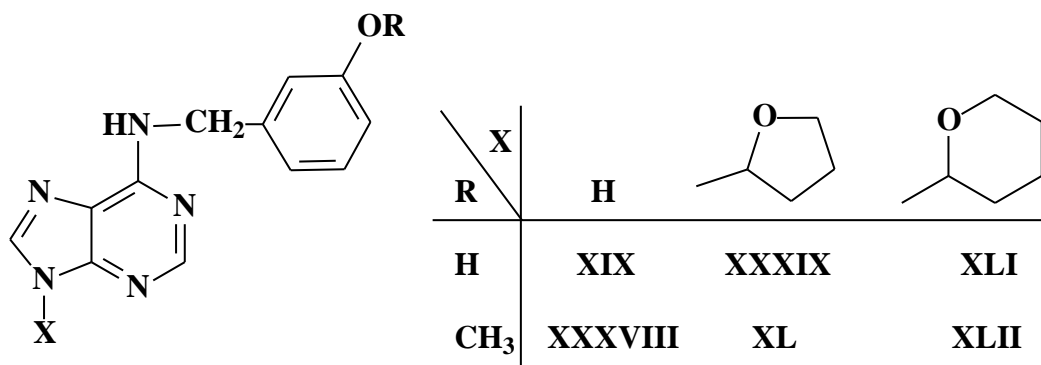


Рисунок 1.11 – Производные 9-замещенного аденина с цитокининовой активностью

1.5.5. Цитокининподобные соединения на основе непуриновых гетероциклов

Замена пуринового ядра на другие гетероциклы позволяет получать как соединения с цитокининовой активностью, так и их антагонистов. В работе [82] рассмотрен ряд производных и аналогов природных цитокининов с метильным заместителем в положение N⁹-пуринового кольца и/или с заменой имидазольного кольца на пиразольное. При этом цитокининовую активность проявили аналоги изопентениладенина без заместителя в пиразольном цикле (**XLIII**), или с метильной группой (**XLIV**), а также незамещенный пиразолпиримидиновый аналог дигидроизопентениладенина (**XLV**) (Рис. 1.12).

В зависимости от типа заместителя у экзоциклического атома азота 7-амино-пиразоло[4,3-d]пиримидины могут проявлять как слабую цитокининовую, так и выраженную антицитокининовую активность, которая наиболее характерна для производных пиразолопиримидинов с насыщенными углеводородными цепями с длиной от 4 до 7 атомов углерода [132].

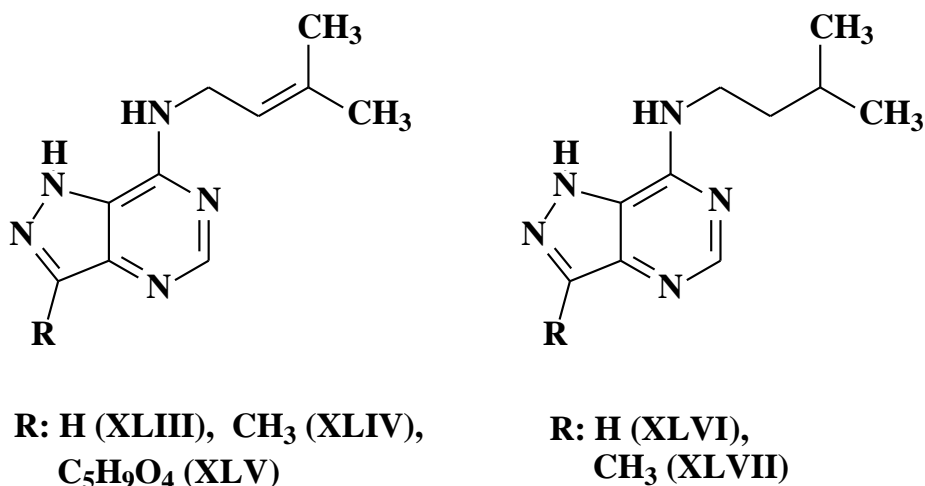


Рисунок 1.12 – Пиразолпиримидиновые аналоги цитокининов

Производные пиразола (**XLVIII-LII**) (Рис. 1.13) также обладают цитокининовой активностью, в тестах на поддержание хлорофилла в поврежденных листьях и на биосинтез бетацианина в амаранте [133].

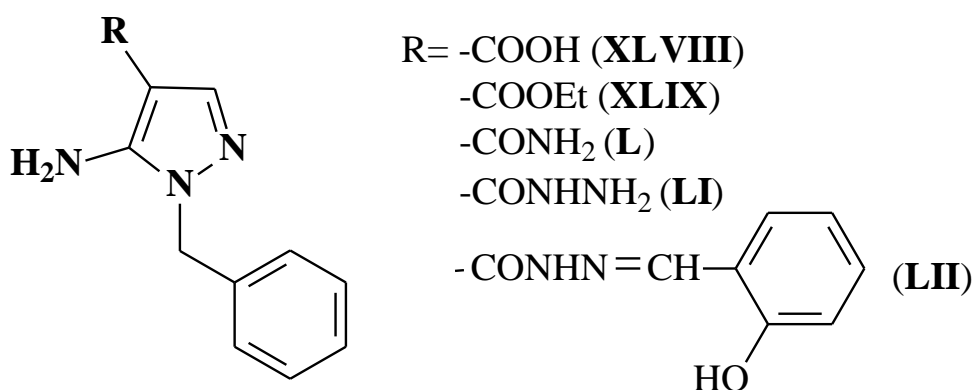


Рисунок 1.13 – Производные пиразола с цитокининовой активностью

Замещенные пирролопиримидины в зависимости от типа заместителя у экзоциклического атома азота проявляют либо выраженную цитокининовую активность в пределах концентраций 10^{-6} – 10^{-5} М, либо являются антицитокининами и ингибируют действие кинетина в интервалах $IC_{50} = 6 \times 10^{-8}$ – 4×10^{-5} М в зависимости от типа заместителя. Наибольшей антицитокининовой активностью обладают алициклические 4-замещенные-2-метилпирроло[2,3-d]пиримидины [132] (Рис. 1.14).

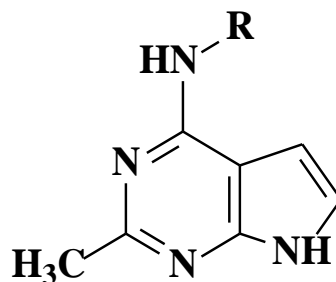


Рисунок 1.14 – Пирролопиримидин с антицитокининовой активностью

Аналоги 8-азааденина являются антицитокининами с умеренной активностью [133]. Среди них наибольшую активность в тестах на стабилизацию хлорофилла в поврежденных листьях и на биосинтез бетацианина в амаранте проявляет 3-бензил-7-гидрокси-5-метил-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (**LIII**) (Рис. 1.15).

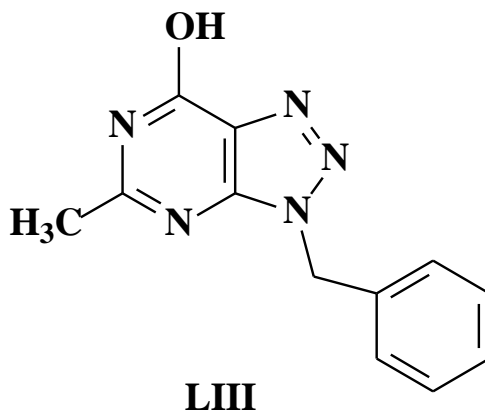
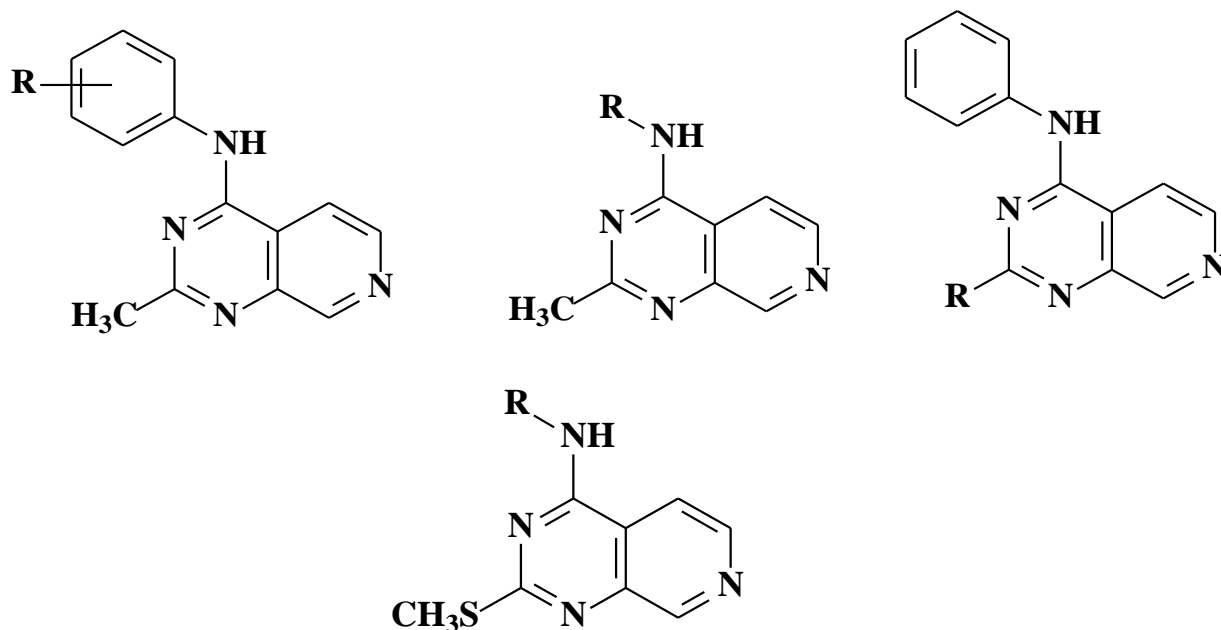


Рисунок 1.15 – Производные азааденина с антицитокининовой активностью

Выраженную цитокининовую активность проявляют анилино- и алкиламинозамещенные производные 2-замещенных пиридо[3,4-d]пиримидинов [134] (Рис. 1.16). Например, *m*-фторанилинозамещенный пиридопиримидин по своей активности в тесте роста тканей каллуса табака соответствует активности N⁶-бензиладенина. Введение в *орто*-положение ароматического заместителя алкильных заместителей снижает рострегуляторную активность, а замена алкильного или фенильного заместителя у экзоциклического атома азота на бензильный приводит к потере активности [134].



R: Alk, c-Alk, Bnz, Phe и др.

Рисунок 1.16 - 2-замещенные пиридо[3,4-d]пиримидины с цитокининовой активностью

4-Замещенные 2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидины (Рис. 1.16) также могут проявлять цитокининподобные свойства в тестах на росте каллуса табака, при этом они не стимулируют рост корневой системы [135]. Их активность напрямую зависит от типа заместителя в четвертом положении. 4-Алкиламинозамещенные пиридопиримидины являются антицитокининами, но не стимулируют рост корневой системы. В случае 4-анилинозамещенных 2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидинов, проявление цитокининовой или антицитокининовой активности напрямую зависит от местоположения и типа заместителя во фрагменте анилина.

В работе [25] проведен скрининг большого количества соединений на наличие у них способности к связыванию с рецепторами цитокининов и проявление активности в качестве стимуляторов роста корневой системы. Наибольшую активность в отношении индукции роста корней среди исследованных соединений проявили производные хиназолина, представленные на рисунке 1.17. Среди них соединение S-4893 (**LIV**), содержащее в своей структуре фрагмент 4-фенилхиназолина, проявило максимальную активность. S-4893 (**LIV**)

является неконкурентным ингибитором рецептора цитокининов CRE1. Он способствует росту корней у *Arabidopsis* и у риса, и может рассматриваться в качестве соединения-лидера для разработки индукторов роста корней, улучшающих архитектуру корневой системы в сельскохозяйственных культурах.

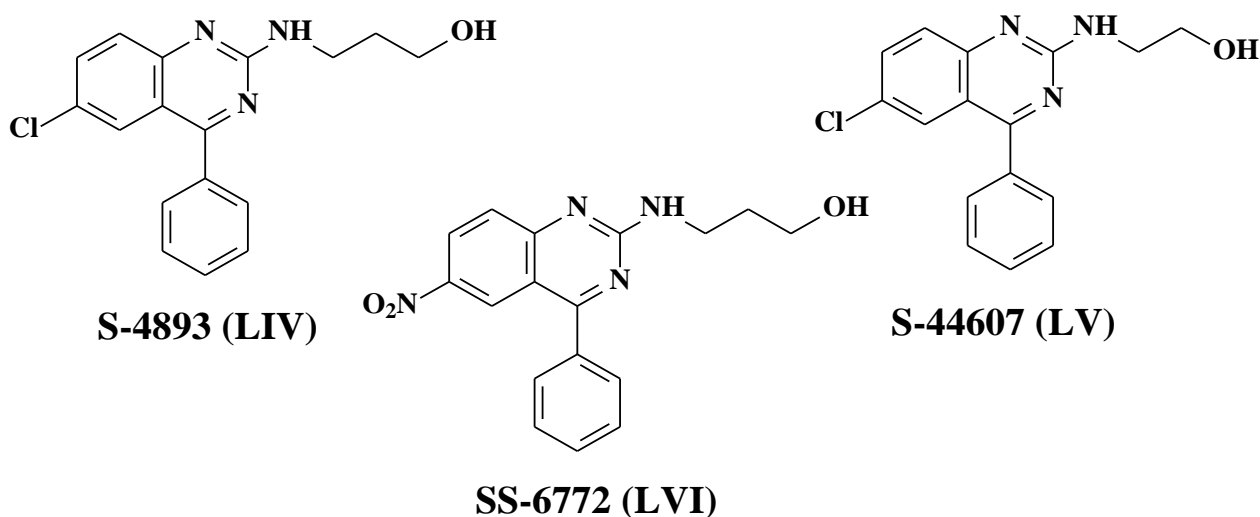


Рисунок 1.17 – Антицитокинины – регуляторы роста корневой системы

1.5.6. Цитокининподобные мочевины

Отдельным классом регуляторов роста растений с цитокининовой или цитокининподобной активностью являются замещенные ароматические мочевины, такие как открытая в 1955 г. N,N'-дифенилмочевина (DPU, **LVII**), и ее многочисленные аналоги: N-фенил-N'-(2-хлор-4-пиридил)мочевина (форхлорфенурон, CPPU, **LVIII**) и N-фенил-N'-1,2,3-тиадиазол-5-илмочевина (тиадиазурон, **LIX**) [136,137] (рис. 1.18).

Цитокининподобные фенилмочевины сходны по своим биологическим свойствам с природными цитокининами аденинового типа. Они связываются с тем же участком цитокининовых рецепторов, что и природные производные N⁶-замещенного аденина, приводя к активации рассмотренной выше двухкомпонентной сигнальной системы [18]. Они устойчивы к действию оксидаз, стабильны, способствуют повышению активности пероксидазы и

супероксиддисмутазы. При этом замещенные ароматические мочевины значительно превосходят по эффективности пуриновые цитокинины, что позволяет использовать их в сельском хозяйстве и в биотехнологии для культивирования клеток и тканей *in vitro* [136]. Они стимулируют рост каллуса табака, гороха, женьшеня, гвоздики, а также формирование побегов табака, азалии, петунии, шелковицы и др. Производные мочевины также ингибируют старение исеченных листьев или нетронутых растений. В отношении определенных растений они могут проявлять избирательное действие. Примером такой активности является проявление дефолиантных свойств тидиазурона (**LIX**) в отношении растений рода *Malvaceae*, при широком разнообразии других физиологических эффектов (стимуляция роста покоящихся яблонь, семян салата, картофеля, роста семядолей тыквы и образование разветвленных трихомов и устьиц на цветочных органах) [137]. Благодаря сочетанию цитокининовой и ауксиновой активности тидиазурон (**LIX**) широко используется для индукции каллуса и соматического эмбриогенеза в биотехнологии [122].

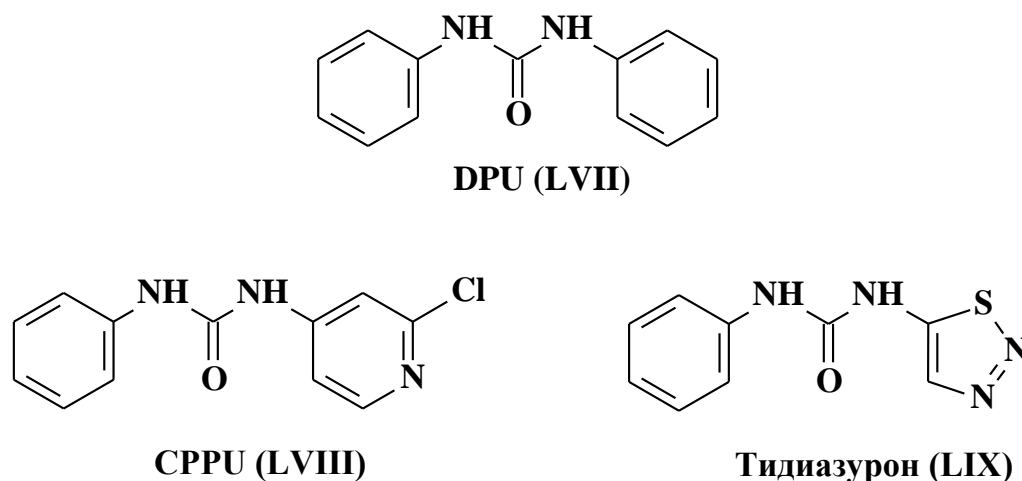


Рисунок 1.18 – Замещенные мочевины с цитокининподобными свойствами

Производные тидиазурона 3FMTDZ (**LX**) и HEDTZ (**LXI**) (Рис. 1.19) не обладают цитокининовой активностью и, в отличие от него, не взаимодействуют с CRE1/АНК4-рецепторами, но являются сильными ингибиторами различных

изоформ фермента цитокининоксидазы/дегидрогеназы, повышая уровень эндогенных цитокининов [138].

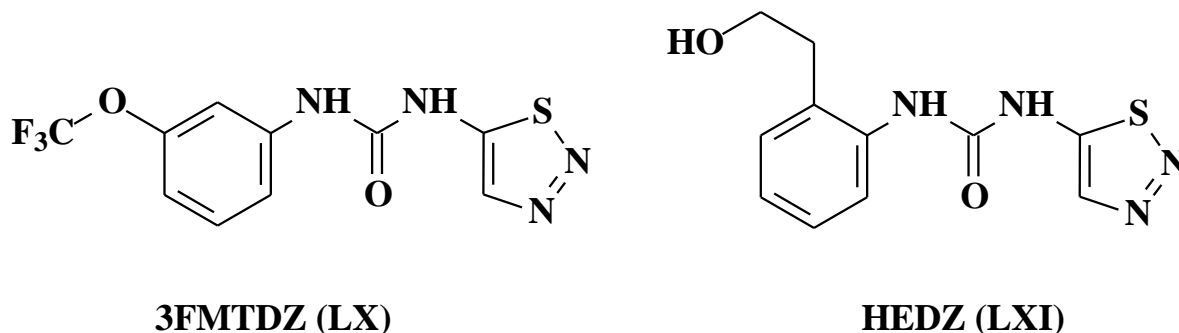


Рисунок 1.19 – Ингибиторы цитокининоксидазы/дегидрогеназы из ряда мочевины

Синтез и изучение цитокининовой активности ряда производных фенилмочевин позволили сформулировать основные закономерности зависимости их активности от структуры [137]:

- фенилмочевина – наиболее простой представитель с цитокининовой активностью в классе дизамещенных мочевины,
- мочевины активней тиомочевин,
- замещение как одного, так и двух атомов водорода у атомов азота в мочевином фрагменте приводит к потере цитокининовой активности,
- введение заместителей в ароматическое кольцо приводит к увеличению цитокининовой активности, при этом соединения с заместителями в *мета*-положении активней, чем с заместителями в *орто*-положении, а электроноакцепторные заместители лучше, чем донорные,
- замещение в одном из ароматических колец лучше, чем одновременно в двух,
- в качестве ароматического кольца лучше всего подходит пиридиновый фрагмент, непланарные структуры приводят к потере активности.

Меняя структуру исходных мочевины можно получать селективные регуляторы роста, оказывающие избирательное действие на клетки растений, а не приводящие к запуску всех эффектов, характерных для действия на систему

природных цитокининов. Например, симметричные замещенные дифенилмочевины ускоряют рост корневой системы растений, не проявляя цитокининподобной активности, связанной с ростом побегов, дифференцировкой тканей и др. [137]. Замещение ароматического кольца в *мета*-положение приводит к диарилмочевинам, которые стимулируют клеточное деление, тогда как замещенные в *пара*-положении соединения лучше замедляют старение и выводят почки из состояния покоя.

1-Бензил-3-(4-хлорофенил)мочевина (**LXII**) также является индуктором роста корневой системы проявляя при этом антицитокининовую активность [25] (Рис. 1.20).

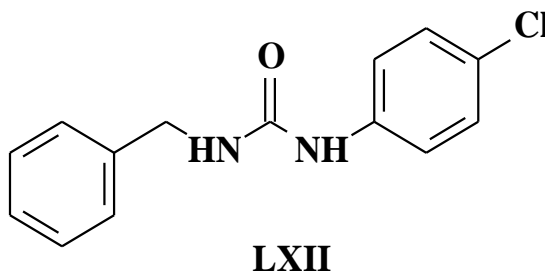


Рисунок 1.20 – Структура антицитокинина в ряду мочевины

Логическим продолжением поиска новых цитокининподобных препаратов в ряду мочевины стало получение замещенных бис-мочевины, таких как бис-мочевинный препарат EDU (**LXIII**) (Рис. 1.21). Это соединение с цитокининподобной активностью эффективно защищает сельскохозяйственные культуры от озона и повышает фитотоксичность многих гербицидов, разлагающихся в растениях под действием оксигеназ [139].

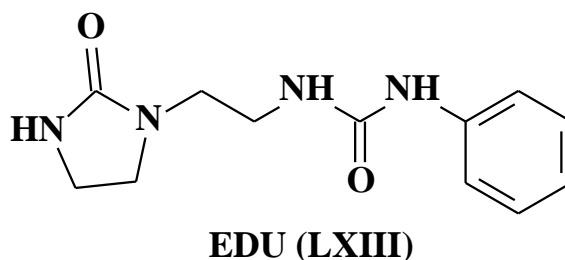


Рисунок 1.21 – Цитокининподобная бис-мочевина

1.5.7. Другие классы соединений с цитокининподобной активностью

Все рассмотренные выше классы цитокининподобных соединений характеризуются присутствием в структуре молекулы ароматического цикла/гетероцикла с замещенной аминогруппой. Наличие такого структурного элемента не является обязательным условием для проявления рострегуляторной активности, и атом азота N⁶-замещенного аденина и его пиримидиновых и пиридиновых аналогов может быть заменен на sp²-углерод без потери активности [140]. Так *бета*-замещенные стирилпурины, стирилпиримидины и стирилпиридины, представленные на рисунке 1.22 (соединения **LXIV**, **LXV** и **LXVI**, соответственно) проявляют цитокининовую активность в тестах на рост каллусной ткани табака и биосинтез бетацианина в семенах амаранта [140]:

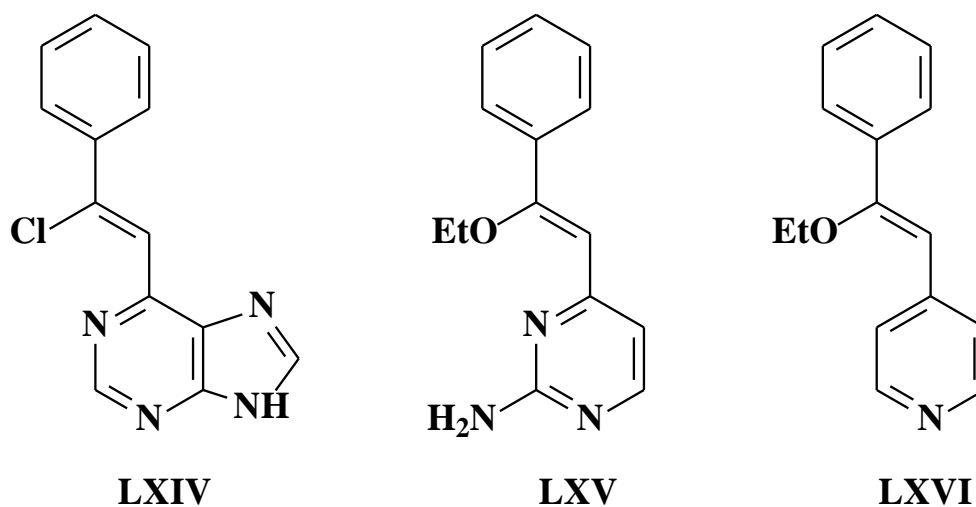
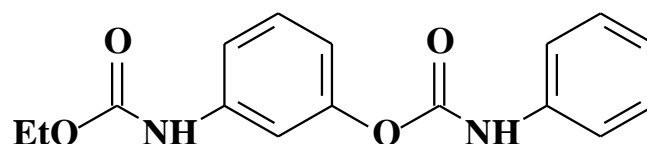


Рисунок 1.22 – Стирильные производные с цитокининовой активностью

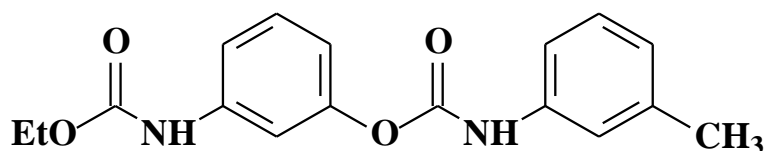
Одна из групп соединений с цитокининовой активностью была обнаружена при модификации структуры блокирующих транспорт электронов в фотосистеме II бискарбаматов **LXVII** (десмедифам) и **LXVIII** (фенмедифам) (Рис. 1.23) [141].

В этих соединениях с гербицидной активностью две карбаматные функциональные группы разделены тремя атомами углерода *m*-фениленового структурного элемента. Замена их двумя атомами углерода этиленовой группы с

сохранением алкилкарбаматной и арилкарбаматной групп привела к получению соединений, лишенных гербицидных свойств, но проявляющих цитокининовую активность.



LXVII



LXVIII

Рисунок 1.23 – Структуры ингибиторов транспорта электронов в фотосистеме II

Первым представителем в ряду этих соединений стал картолин (**LXIX**) (Рис. 1.24). Это недорогой и несложный в производстве цитокининподобный препарат антистрессового типа действия. Он малотоксичен для теплокровных, не обладает кожно-раздражающими и резорбтивно-токсичными свойствами. Применение картолина в полевых условиях на зерновых яровых культурах в дозе 250-500 г/га приводит к достоверной прибавке урожая в условиях засухи в среднем на 5-9 ц/га. В конце семидесятых годов во ВНИИХСЗР в лаборатории Ю.А. Баскакова на базе картолина были синтезированы структурные аналоги цитокининов, обладающие рострегуляторной и антистрессовой активностью, картолин-2 – N-(изопропоксикарбонил)-O-(4-хлорфенил-карбамоил)этаноламин (**LXX**) и оксикарбам (**LXXI**), являющийся полупродуктом синтеза картолина-2 [142] (Рис. 1.24).

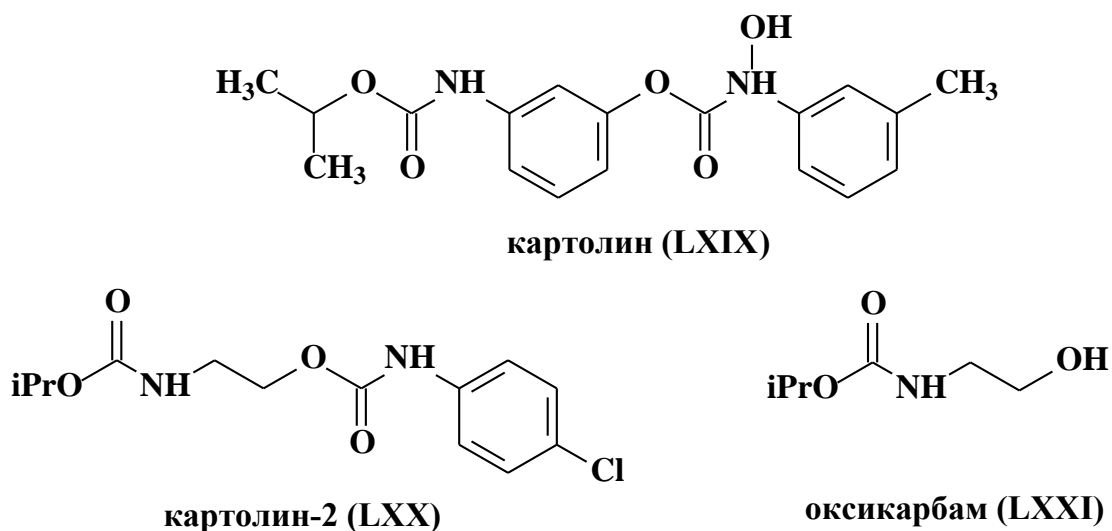
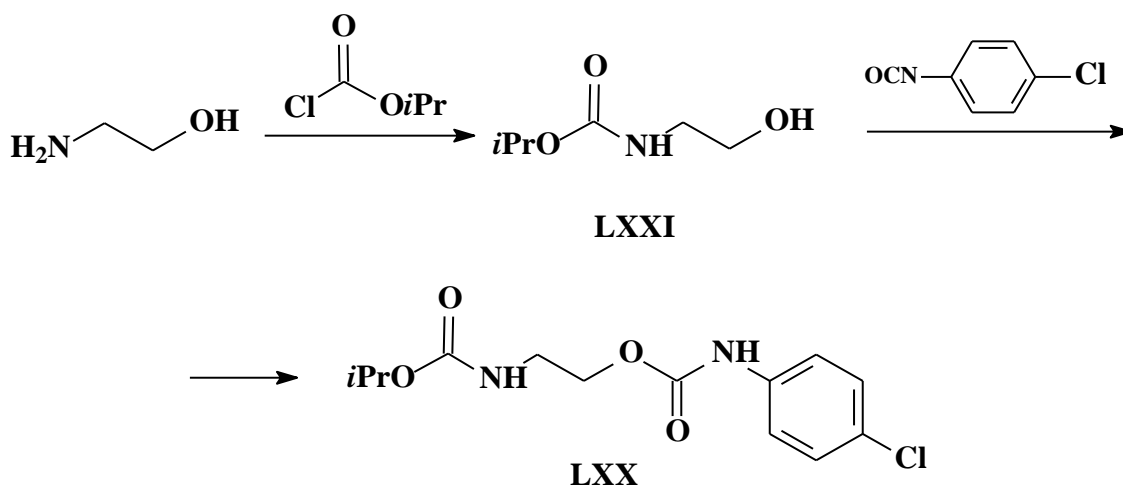


Рисунок 1.24 – Структура картолинов

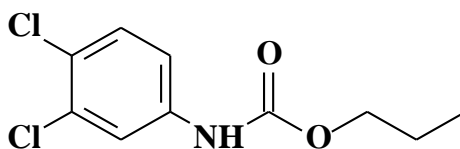
Картолин-2 (**LXX**) получают в две стадии (Схема 1.4). На первой проводят ацилирование этаноламина изопропилхлорформиатом. Затем полученный N-2-гидроксиэтилизопропилкарбамат переводят в целевой продукт действием 4-хлор-фенилизоцианата.

Разработанная группа соединений получила общее название картолины, наиболее активными представителями являются картолин-2 [143–145] и оксикарбам [146]. Картолины обладают узкоспецифичной активностью, главным образом защищая растения при стрессе. Они существенно повышают засухо- и морозоустойчивость растений, положительно влияют на репаративные и репродуктивные функции [142,145,147].

Схема 1.4



В некоторых случаях замещенные карбаматы проявляют антицитокининовую активность, например, пропил-N-(3,4-дихлорофенил)карбамат (**LXXII**) [25] (Рис. 1.25).



LXXII

Рисунок 1.25 – Антицитокининовый карбамат

Таким образом, литературные данные указывают на наличие большого количества веществ, которые обнаруживают цитокининовую активность. Все они относятся к сравнительно узкому кругу классов химических соединений, таких как производные аминзамещенных гетероциклов и мочевины. В тоже время, известны и другие классы веществ с цитокининподобной активностью, среди которых необходимо выделить карбаматные соединения и их аналоги, изученные пока недостаточно. Соединения данного типа могут быть получены сравнительно простыми методами, а наличие в них большого количества функциональных групп, позволяет существенно расширять спектр производных за счет их разнообразной модификации. Таким образом, синтез и исследования многочисленных аналогов соединений карбаматного типа на цитокининовую и другие типы фитоактивности весьма перспективно и в настоящее время представляет особый интерес.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как было представлено в литературном обзоре, к регуляторам роста растений с цитокининовой активностью относятся производные карбаматов и мочевины, такие как картолин, фенмедифам и картолин-2 [137,142,148,149] (Рисунок 2.1). Характерной структурной особенностью приведенных синтетических аналогов цитокининов является наличие двух токсифорных групп, разделенных полиметиленовым мостиком.

Можно было ожидать проявления цитокининовой активности и от N-(2-имидазолинон-1-ил-этил)-N'-фенилкарбамида (EDU) (Рис. 2.1), в состав которого входят две мочевиновые группы, но это соединение исследовалось только на способность защищать растения от атмосферного озона [139].

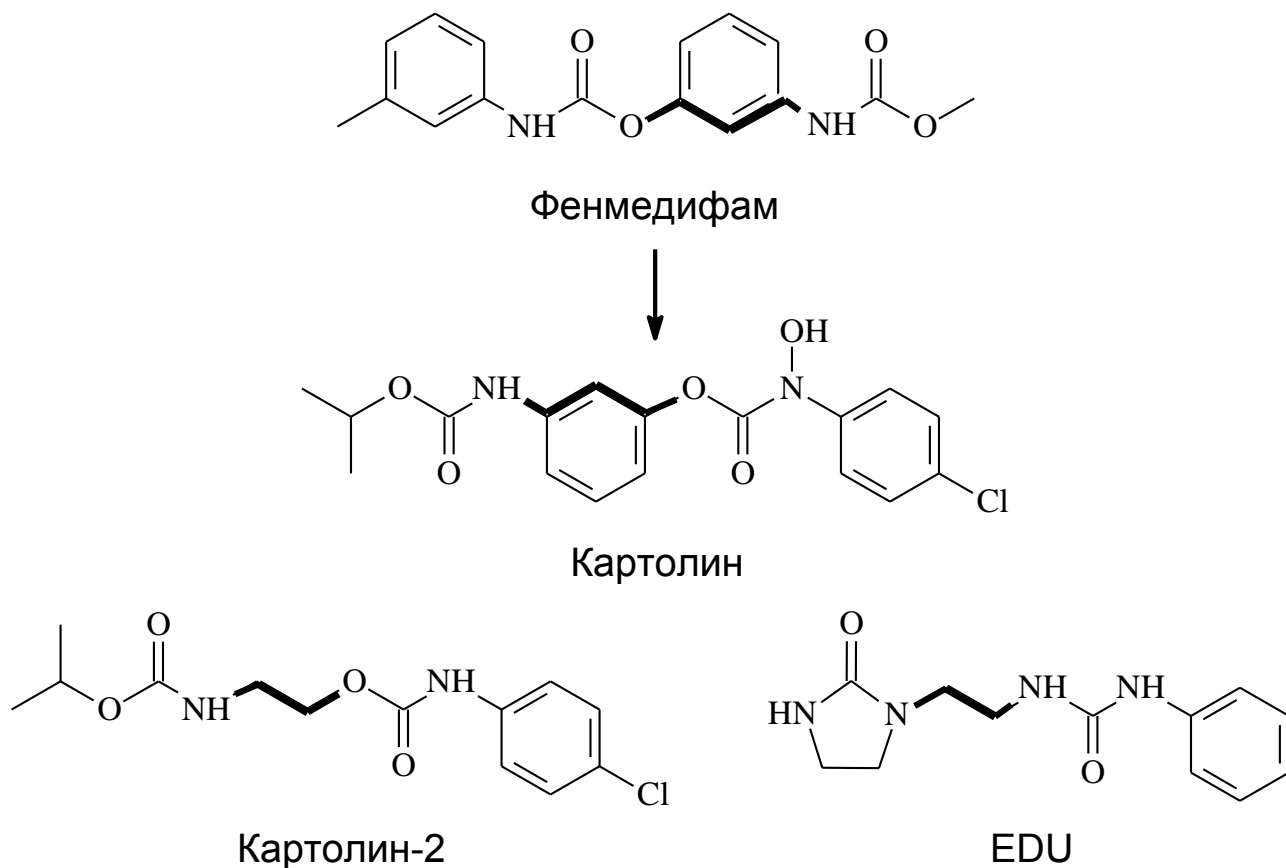


Рисунок 2.1. - Структуры регуляторов роста растений из класса замещенных мочевины и карбаматов

Известно, что в воздухе городов с промышленными предприятиями и интенсивным автомобильным движением повышена концентрация озона. Этим объясняется раннее наступление листопада в зеленых насаждениях больших городов и повреждение декоративных растений. Оказалось, что EDU повышает содержание в растительных клетках супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы – главных ферментных систем, предназначенных для нейтрализации супероксид-радикала, пероксида водорода и свободных радикалов в клетках растений и животных. Интересно, что этот защитный эффект, связанный с повышением концентрации защищающих клетки от оксидативного стресса ферментов, проявляется и в опытах на культурах клеток животных [150].

Сопоставляя структуры картолина-2 и EDU, можно предположить, что соединения, обладающие разными отвечающими за активность функциональными группами – карбаматной и мочевиной, разделенными этиленовым мостиком (Рис. 2.2), также могут проявлять рострегуляторную активность, возможно более высокую, по сравнению с аналогичными бискарбаматами, поскольку прочность связывания их с соответствующими биомолекулами будет достаточна для проявления у них дополнительных видов активности.

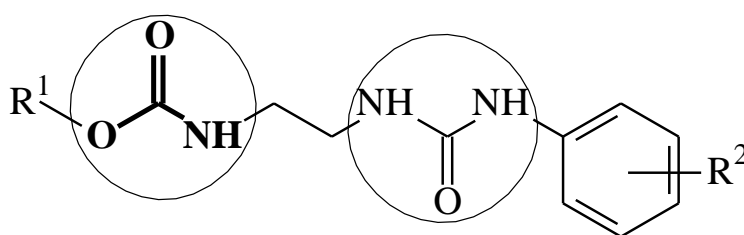


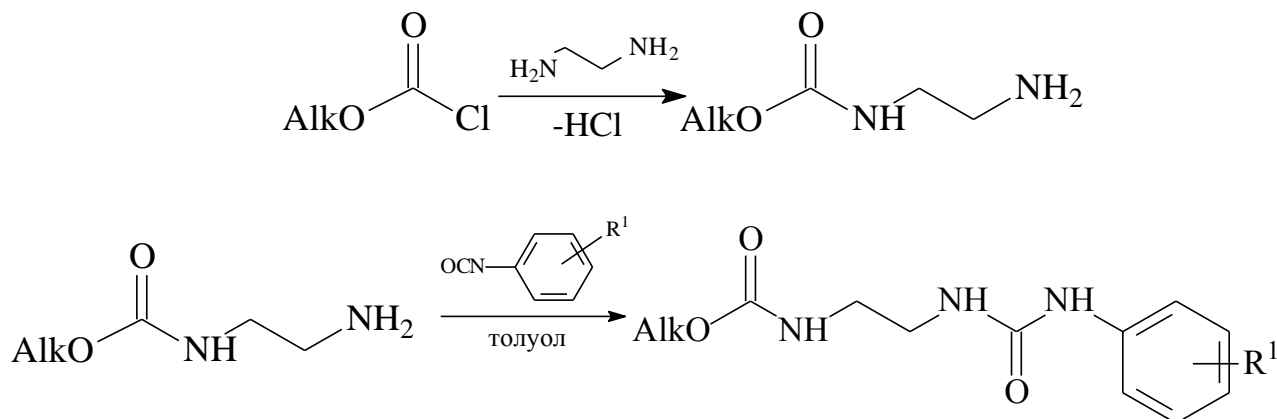
Рисунок 2.2. – Структура потенциальных рострегуляторов с карбаматной и мочевиной группами

В связи с этим в круг задач данной работы входило получение ряда бифункциональных соединений с карбаматной и мочевиной функциональными группами, разделенными мостиками на основе этилендиамина и изучение их фитоактивности.

2.1. Синтез N-арил-N'-алкоксикарбаниламиноэтилмочевин через N-2-аминоэтилалкоксикарбаматы

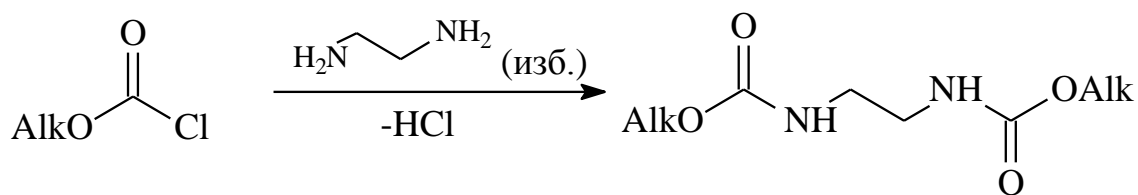
Для синтеза целевых алкоксикарбониламиноэтилзамещенных арилмочевин нами была предложена схема 2.1.

Схема 2.1



Вторая стадия данного синтеза осуществляется легко и с практически количественными выходами, в то время, как получение исходного N-2-аминоэтилалкоксикарбамата протекает с низкими выходами. Из-за высокой реакционной способности даже при интенсивном охлаждении и перемешивании прибавление раствора изопропилхлорформиата к раствору пятикратного избытка этилендиамина не останавливается на стадии образования продукта монозамещения и основным продуктом реакции становится бискарбамат (Схема 2.2).

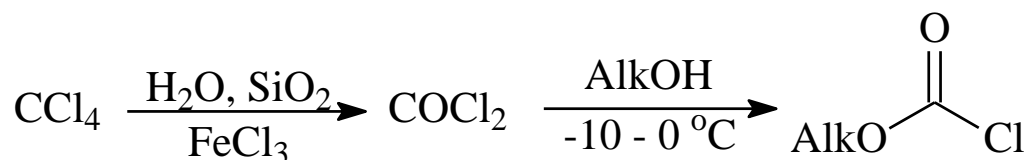
Схема 2.2



В работе нами использовались как коммерческие алкилхлорформиаты, так и синтезированные нами путем взаимодействия спирта с газообразным фосгеном,

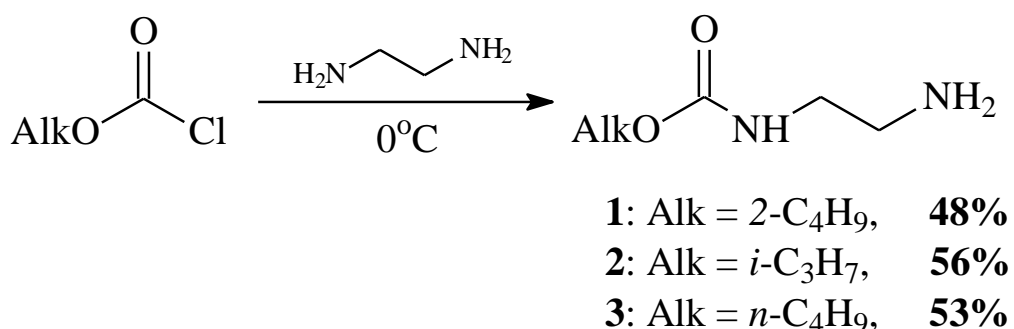
образующимся в результате гидролиза четыреххлористого углерода в присутствии сорбированного на силикагеле трихлорида железа по схеме 2.3.

Схема 2.3



Полученные по этой схеме алкилхлорформаты использовались в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Синтез целевых N-2-аминоэтилалкоксикарбаматов (**1-3**) проводили прибавлением хлорформатов к этилендиамину при интенсивном перемешивании и охлаждении реакционной массы на водяной бане со льдом (Схема 2.4).

Схема 2.4

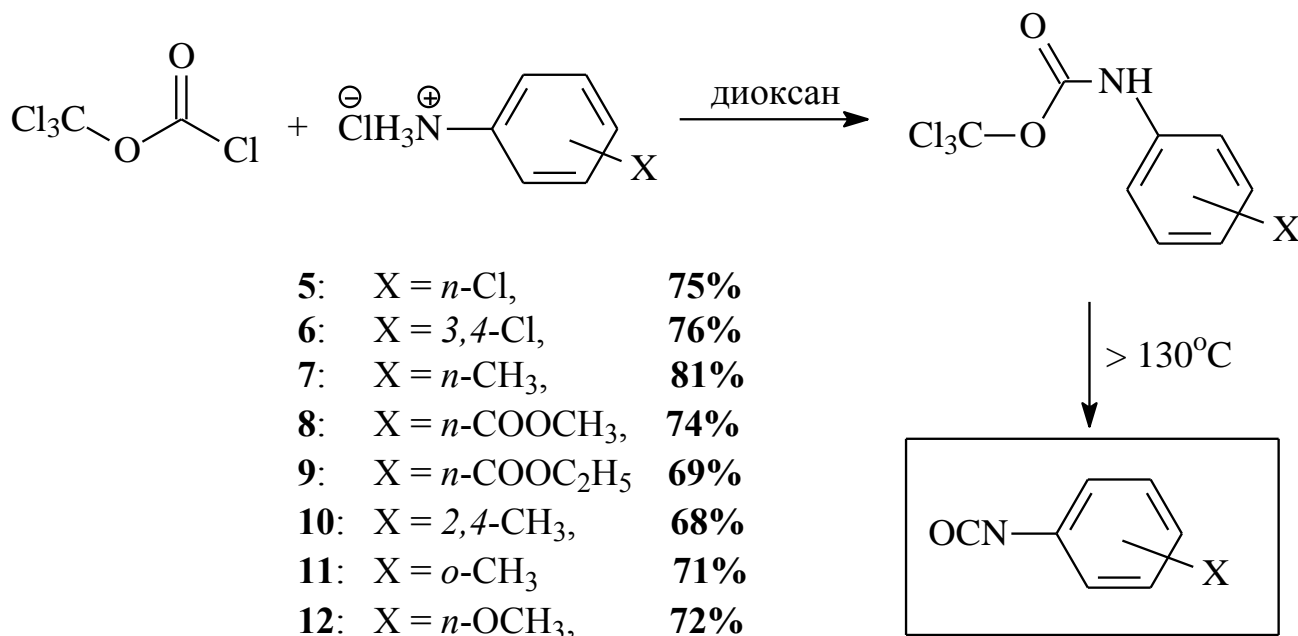


Третбутиловый эфир β-аминоэтилкарбаминовой кислоты (**4**) получали с использованием дитретбутилпирокарбоната в диоксане с выходом 90 %. Выход реакции коммерчески доступного изопропилхлорформата с этилендиамином в аналогичных условиях не превышал 60 %.

Исходные арилизоцианаты (**5-12**) были получены путем взаимодействия соответствующих гидрохлоридов ароматических аминов с дифосгеном по схеме 2.5. Синтез проводили в безводном 1,4-диоксане. После добавления дифосгена к суспензии соли амина в диоксане реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали несколько часов до полного растворения соли амина. Растворитель

отгоняли в вакууме водоструйного насоса. При нагревании остатка идет разложение образовавшегося трихлорметилкарбамата с образованием изоцианата, хлористого водорода и фосгена.

Схема 2.5



Замена используемого обычно для синтеза изоцианатов фосгена на дифосген позволила использовать реагенты в эквимольном соотношении и исключить образование диарилмочевин.

Взаимодействие полученных N-2-аминоэтилалкоксикарбаматов **1-4** и арилизоцианатов (Схема 2.6) проводили в среде безводного толуола. Выходы N-арил-N'-алкоксикарбаниламиноэтилмочевин представлены в таблице 2.1.

Схема 2.6

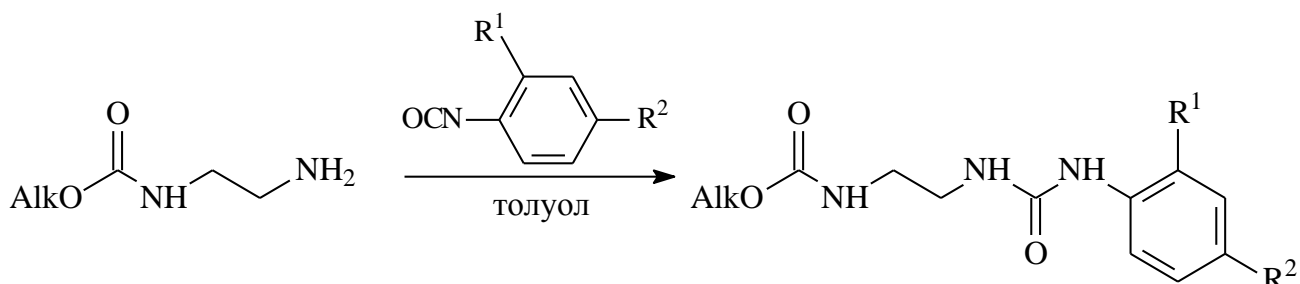
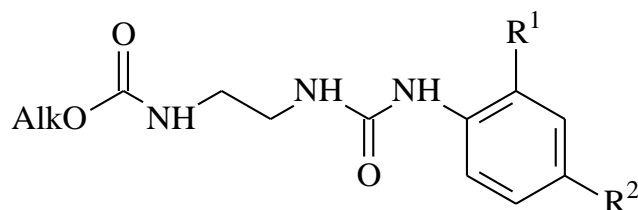


Таблица 2.1 – Характеристики и выход *N*-арил-*N'*-алкокси-карбониламиноэтилмочевин



№, п.п.	R	R ¹	R ²	T пл. °С	Выход, %
13	<i>втор</i> -C ₄ H ₉	H	CH ₃	162-164	87
14	<i>втор</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	H	161-163	92
15	<i>втор</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	162-164	95
16	<i>втор</i> -C ₄ H ₉	H	COOC ₂ H ₅	155-157	89
17	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	197-198	95
18	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₃	183-183	98
19	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	H	COOC ₂ H ₅	165-166	88
20	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	H	181-183	91
21	<i>н</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	H	161-163	89
22	<i>трет</i> -C ₄ H ₉	H	CH ₃	165-167	43
23	<i>трет</i> -C ₄ H ₉	H	Cl	170-172	70

Взаимодействие изоцианатов с аминами идет легко, быстро и с высокими выходами. Целевой продукт, как правило, нерастворим в толуоле и получается в чистом виде после отделения фильтрованием и кристаллизации из изопропанола. В качестве основного побочного продукта можно упомянуть, образующуюся в следовых количествах *N,N'*-бисарилмочевину, которая нерастворима ни в толуоле, ни в спирте и не затрудняет выделение целевого бифункционального производного этилендиамина. К недостаткам рассмотренной схемы синтеза *N*-арил-*N'*-алкокси-карбониламиноэтилмочевин через *N*-2-аминоэтилалкилкарбаматы можно отнести

необходимость использования токсичного фосгена на стадии получения хлорформиатов и низкий выход синтеза в реакциях этилендиамина с хроформиатами.

2.2 Синтез N-арил-N'-алкоксиоксалиламиноэтилмочевин и карбаматов

В качестве альтернативных рассмотренным выше карбомоилэтилмочевинам и картолину-2 могут выступать их структурные аналоги – мало изученные с точки зрения биологической активности производные щавелевой кислоты (Рис. 2.3).

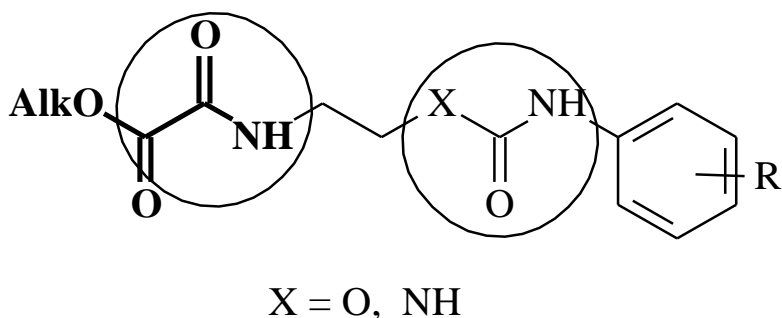


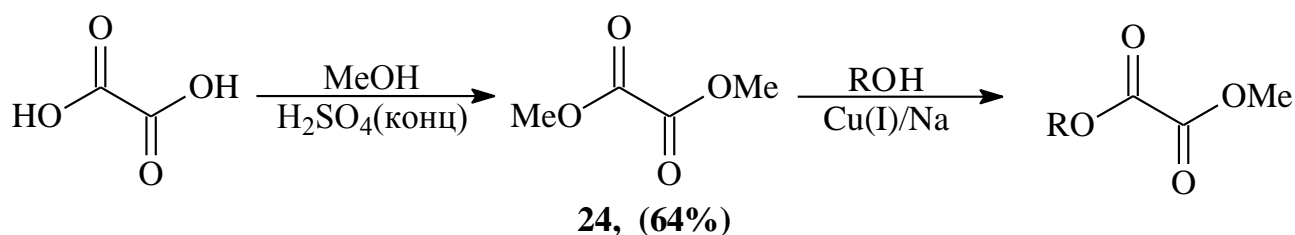
Рисунок 2.3. – Общая структура аналогов N-арил-N'-алкоксикарбаниламиноэтилмочевин и N-арил-O-алкоксикарбаниламиноэтилкарбаматов на основе щавелевой кислоты

В качестве исходного соединения для синтеза алкоксиоксалиламиноэтилмочевин и карбаматов нами были выбраны эфиры щавелевой кислоты, с последующим получением на их основе промежуточных амидоэфиров.

В литературе представлены данные о синтезе моноалкиламидоэфиров и моноалкилдиамидов щавелевой кислоты (оксаматов и оксамидов) исходя из ее диэтилового эфира или хлорангидрида моноэфира щавелевой кислоты с выходами 50-80 % [151–155]. При этом данных об аминолизе эфиров щавелевой кислоты с числом атомов углерода в алкоксильном радикале более трех в литературе не обнаружено. Поэтому на первом этапе работы нами была предложена схема

синтеза амидоэфиров щавелевой кислоты через ее несимметричные эфиры, а именно, метилалкилоксалаты, поскольку можно было ожидать более высокой ацилирующей способности от метоксикарбонильного структурного элемента. Смешанные эфиры щавелевой кислоты можно получить в результате частичной переэтерификации диметилксалата высшими спиртами при катализе алкоголями щелочных металлов или монохлористой медью [156]. В соответствии с этим нами были проведены реакции переэтерификации диметилксалата (**24**), получаемого по реакции сухой щавелевой кислоты с избытком метанола в присутствии концентрированной серной кислоты, с изопропанолом и третбутанолом в присутствии одновалентной меди или метилата натрия в качестве катализаторов (Схема 2.7).

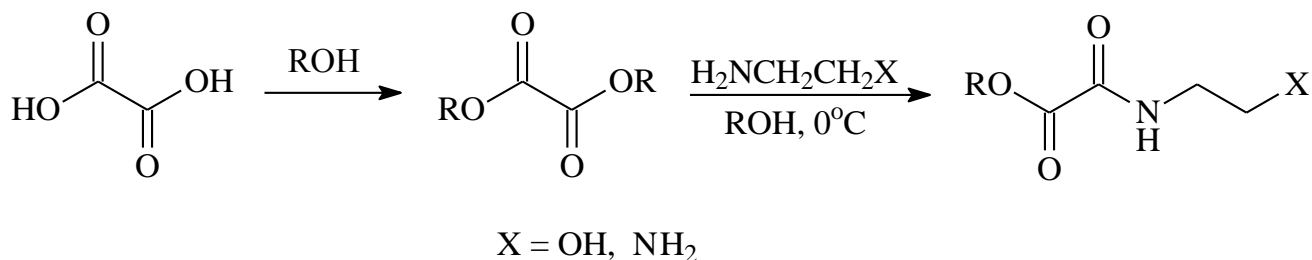
Схема 2.7



Реакция переэтерификации диметилксалата (**24**) с третбутиловым спиртом не идет ни с одним из выбранных катализаторов. Из реакционной массы был выделен только исходный диметилый эфир щавелевой кислоты (**24**). Аналогичная переэтерификация с изопропанолом с использованием как одновалентной меди, так и метилата натрия приводит к образованию смеси исходного эфира **24**, целевого продукта и диизопропилового эфира, которые образуют не разделяющуюся при перегонке смесь.

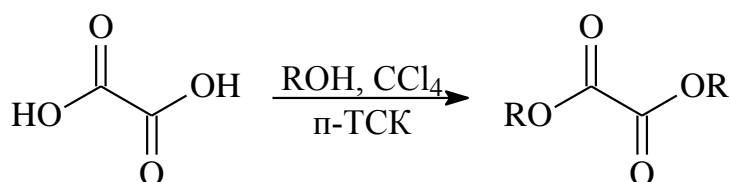
Использование в синтезе оксалилхлорида нежелательно из-за его труднодоступности и высокой реакционной способности, поэтому на следующем этапе нами было принято решение по синтезу целевых амидоэфиров щавелевой кислоты через ее симметричные эфиры по схеме 2.8.

Схема 2.8



Реакция этерификации щавелевой кислоты с азеотропной отгонкой воды является наиболее распространенным способом получения ее метиловых и этиловых эфиров [157,158]. Тем не менее, в литературе не представлено данных по получению эфиров щавелевой кислоты с разветвленными радикалами путем прямой этерификации. В соответствии с этим для получения диизопропилового эфира щавелевой кислоты (**26**) первоначально нами была проведена реакция прямой этерификации щавелевой кислоты с азеотропной отгонкой воды. Реакция проводилась в четыреххлористом углероде с избытком спирта и с использованием *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК) в качестве катализатора. Неожиданно реакция привела к образованию диизопропилового эфира **26** с достаточно высоким выходом, что говорит о значительной взаимной активации реакционной способности карбоксильных групп щавелевой кислоты в реакциях нуклеофильного замещения. Данный метод синтеза оказался универсальным. Он подходит для получения целого ряда низкомолекулярных симметричных эфиров щавелевой кислоты (Схема 2.9).

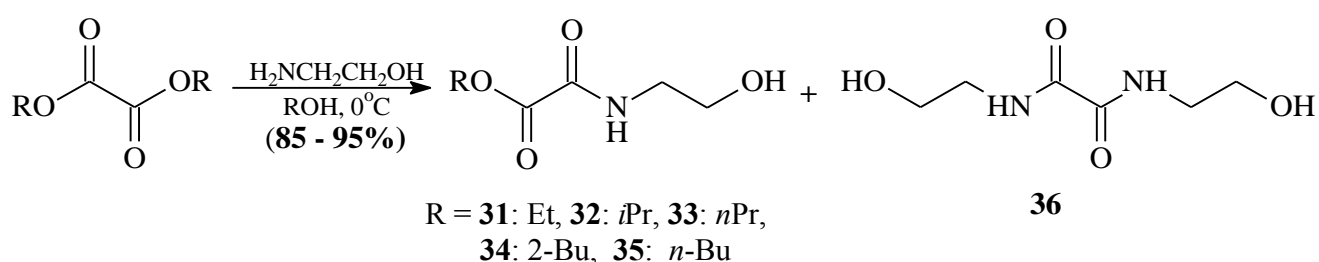
Схема 2.9



25: R = Et (78%), **26:** R = *i*Pr, (82%),
27: R = *n*Pr, (80%), **28:** R = 2-Bu (75%),
29: R = *n*-Bu (65%), **30:** R = *tret*-Bu (не обр.)

Реакция аминолита симметричных эфиров щавелевой кислоты этаноламином, как оказалось, проходит достаточно легко уже при температуре около 0°C (Схема 2.10), при этом в качестве побочного продукта образуется N,N'-бис(2-гидроксиэтил)оксамид (**36**), который нерастворим в реакционной смеси и удаляется из нее фильтрованием. Целевые продукты **31-35** выделяются после фильтрования и отгонки избытка исходного эфира с выходом 85÷95 %.

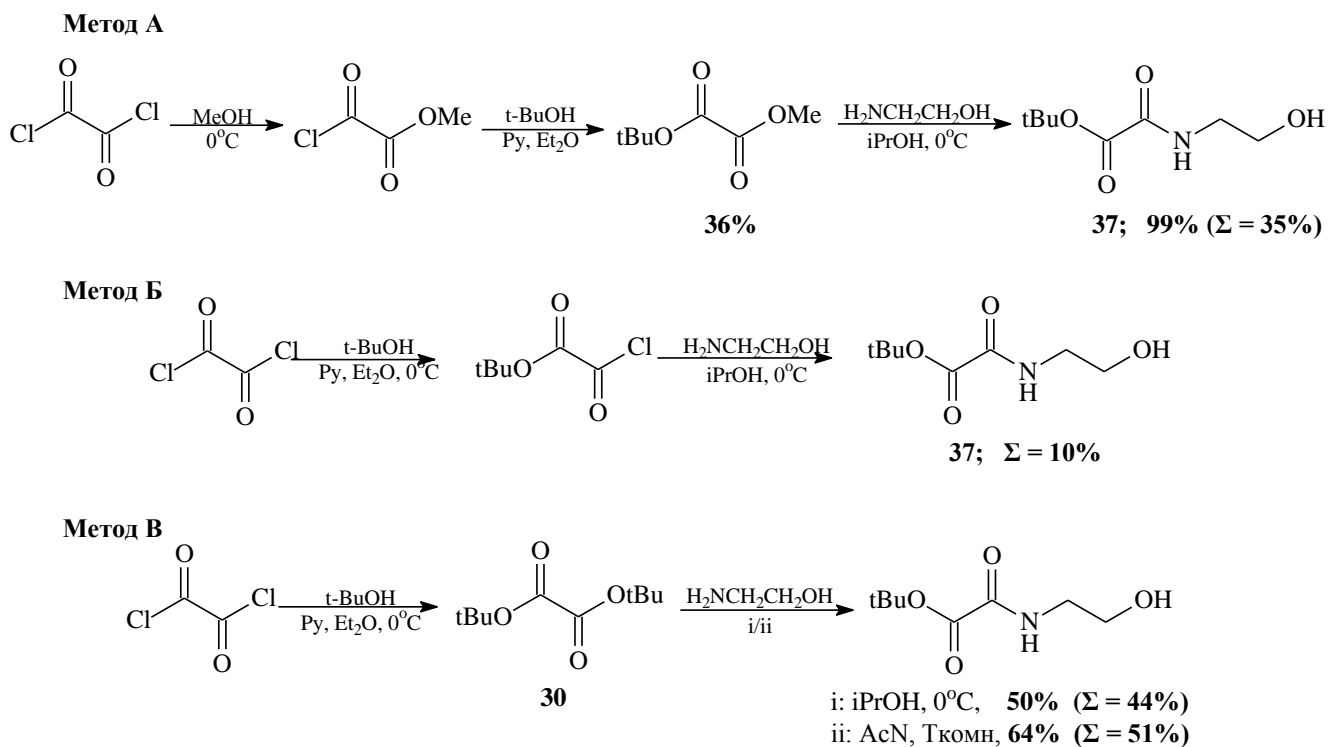
Схема 2.10



В качестве исходного соединения для синтеза производных щавелевой кислоты с третбутильными группами в связи с невозможностью проведения этерификации ее третбутиловым спиртом и переэтерификации ее эфиров приходится использовать оксалилхлорид. При этом синтез N-2-гидроксиэтил-третбутилоксамата **37** можно осуществить тремя основными путями: через монотретбутилметилоксалат (Схема 2.11А), через хлорангидрид монотретбутилового эфира щавелевой кислоты (Схема 2.11Б), и через дитретбутиловый эфир (**30**) (Схема 2.11В). Последний путь представлялся в данном случае менее предпочтительным, т.к. мы предполагали, что в случае такого объемного заместителя прямой аминолит будет значительно затруднен. Неожиданно именно этот метод показал наилучший результат. Совместно с целевым продуктом **37**, как и в случае с этиловым и изопропиловым эфирами в качестве побочного продукта образовался соответствующий оксамид **36** в результате двойного аминолита. Таким образом, природа эфира практически не оказывает влияния на ход реакции аминолита эфиров щавелевой кислоты

этаноламином. Как целевой продукт, так и продукт диамирования образуются при использовании даже стерически затрудненного дитретбутилового эфира **30**.

Схема 2.11

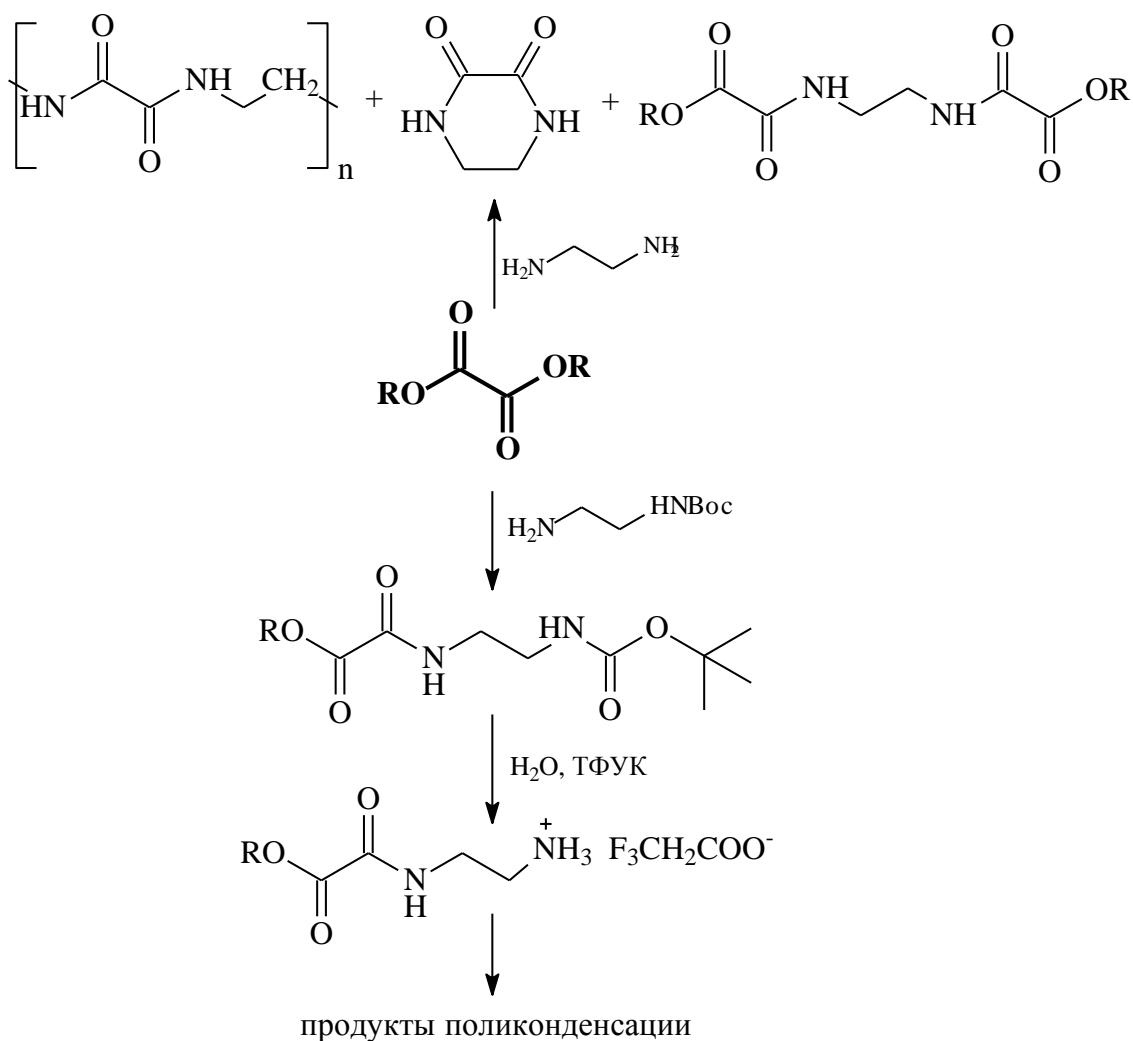


Было также отмечено, что проведение реакции при более высокой температуре приводит к увеличению доли диамида **36**. Так, при получении изопропоксиоксалиламиноэтанола (**33**) при 50°C содержание побочного продукта диамирования составило 19%, тогда как при 0°C диамид **36** образуется лишь в следовых количествах. Эти результаты согласуются с реакционной способностью диэтилового эфира янтарной кислоты, получение диамида которой из соответствующего эфира проходит при кипячении смеси всего за несколько минут [159]. Тем не менее, аналогичная реакционная способность для более разветвленных третбутиловых эфиров щавелевой кислоты оказалась неожиданной.

Полученные нами данные о реакционной способности симметричных эфиров щавелевой кислоты **25-30** в условиях аминолиза существенно упрощают синтез ее этаноламидов. Однако перенести эту схему синтеза на аминолиз оксалатов

этилендиамином с получением N-2-аминоэтилоксаматов не удастся. В первую очередь это связано с одинаковой реакционной способностью как аминогрупп этилендиамина, так и алкоксильных групп диэфиров щавелевой кислоты. Не происходит заметного снижения ацилирующей способности сложноэфирной группы и после перевода второй карбоксилатной группы в амидную. Среди побочных процессов, которые затрудняют получение целевого амидоэфира можно отметить возможность образования диамида щавелевой кислоты, не исключена вероятность поликонденсации, а также образования циклических структур. Использование *Boc*-этилендиамина (4) для получения моноамида щавелевой кислоты с последующим снятием *Boc*-защиты также привести к образованию как полимерной смолы, так и циклических производных щавелевой кислоты (Схема 2.12).

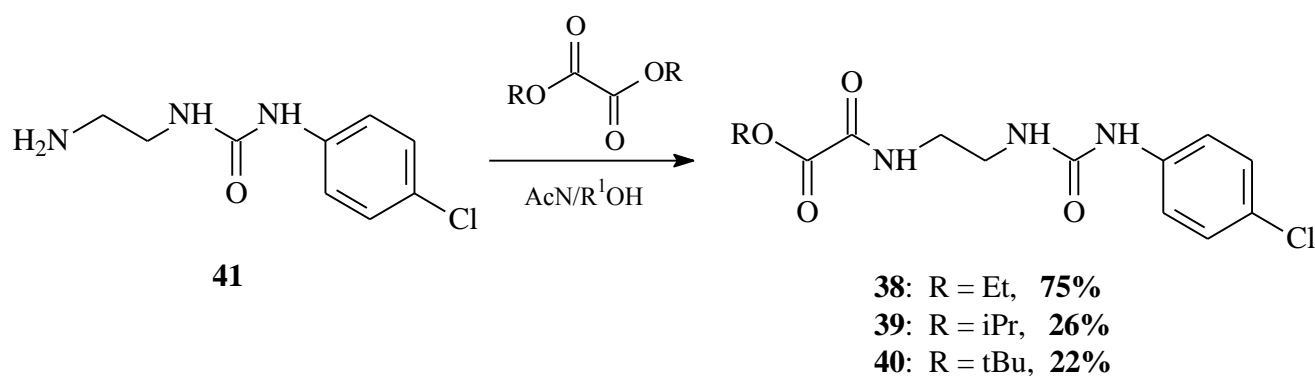
Схема 2.12



Попытки получения и дальнейшего использования 2-(алкокси-оксалиламино)этиламина в виде его соли с трифторуксусной кислотой в реакции с изоцианатом также не привели к целевому продукту. В результате была получена смесь большого количества трудно разделяемых продуктов, что, возможно, связано и с участием аммонийной группы в процессе аминолиза эфиров щавелевой кислоты, пример которого рассмотрен в работе [155].

В соответствии с этим для синтеза целевых N-арил-N'-алкилоксамоилэтилмочевин нами была реализована схема 2.13.

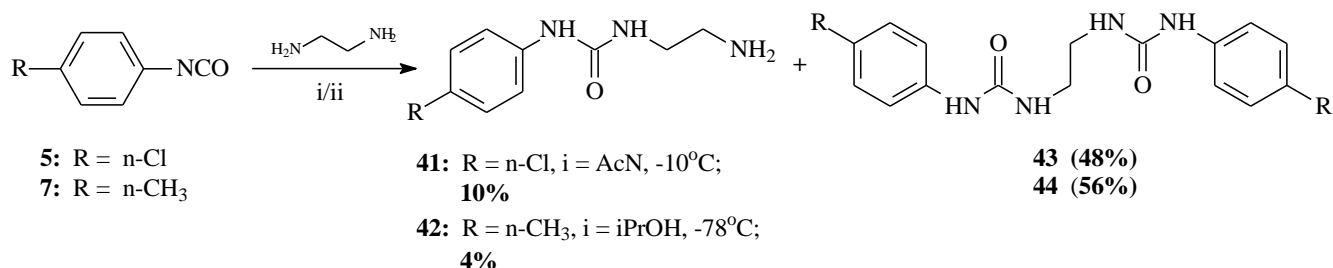
Схема 2.13



Для этого нам было необходимо получить промежуточные N-арил-N'-(2-амино)этилзамещенные мочевины. Мы предполагали, что такое монопроизводное этилендиамина можно получить при снижении реакционной способности аминогруппы или же путем проведения реакции при охлаждении с использованием большого избытка этилендиамина по сравнению с изоцианатом. Получение промежуточной β-аминоэтилмочевины на примере N-(*n*-хлорфенил)-N'-(2-аминоэтил)мочевины (**41**) в ацетонитриле при температуре (-5 ÷ -10)°C, как оказалось, существенно затруднено образованием в качестве побочного продукта (с выходом 48%) симметричной этиленбисмочевины **43**, выпадающей в осадок и не вступающей далее в процесс переамидирования. Выход β-аминоэтилмочевины **41** в данном методе составил всего порядка 10%. Проведение реакции при более низкой температуре (-70°C), в изопропанолу на примере N-(*n*-метилфенил)-N'-(2-аминоэтил)мочевины (**42**) не привело к увеличению выхода целевого продукта (**42**),

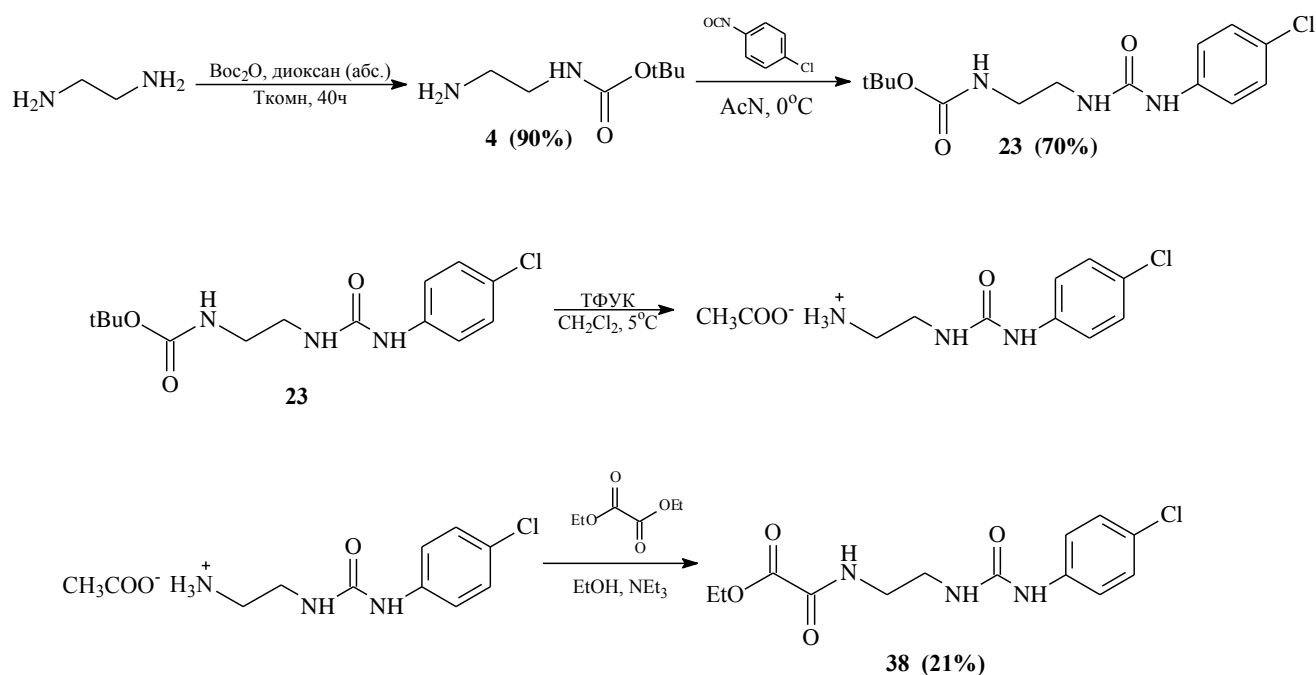
который составил всего 4%, в то время, как выход побочной этиленбисмочевины (**44**) – 56% (Схема 2.14).

Схема 2.14



Использование для синтеза 2-аминоэтилмочевины **41** *Вос*-защиты позволяет получать целевую дизамещенную мочевину с суммарным выходом порядка 13% (Схема 2.15).

Схема 2.15

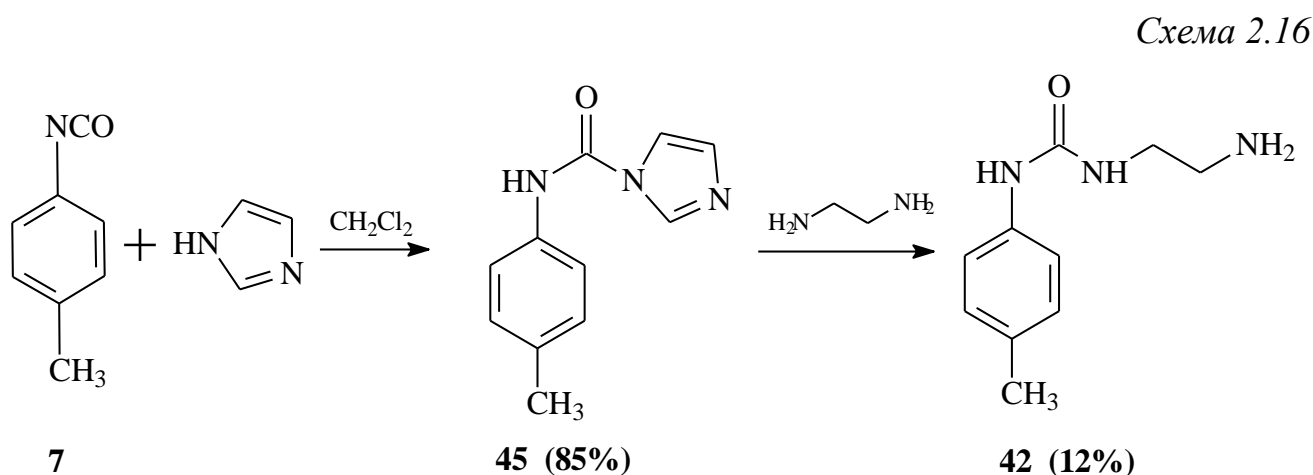


Данный метод позволил увеличить суммарный выход аминокэтилзамещенной мочевины **41** практически в два раза, тем не менее, выход соединения **38** на последней стадии здесь значительно меньше, чем при прямом амилолизе диэтилового эфира щавелевой кислоты. Кроме того, дитретбутилпирокарбонат

является дорогим реагентом и не может быть использован в условиях промышленного синтеза.

Альтернативный метод получения целевой N-арил-N'-(2-аминоэтил)мочевины заключается в ее синтезе путем взаимодействия изоцианата с имидазолом, с последующим переаминированием промежуточной мочевины **45** по схеме 2.16.

Реакция *n*-толилизотиоцианата (**7**) с имидазолом с использованием хлористого метилена в качестве растворителя при перемешивании приводит к образованию целевого N¹-[(*n*-толил)карбамоил]имидазола (**45**) с выходом после перекристаллизации 85%.



Взаимодействие промежуточной мочевины **45** с этилендиамином без растворителя при микроволновом излучении и температуре 120° С в течение часа привело к образованию целевой N-*n*-толил-N'-(2-аминоэтил)мочевины (**42**) с выходом 12%. Анализ реакционной массы методом хромато-масс-спектрометрии показал наличие в смеси соединений с $[M+1]^+=126$, предположительно соответствующему комплексу *n*-толуидина с водой, $[M+1]^+=194$, относящегося к целевой мочеvine, и $[M+1]^+=458$ в качестве основного продукта, который предположительно можно соотнести со структурой соединения **46** (рис. 2.4). Образование такого продукта возможно при высокой реакционной способности промежуточного производного имидазола. При этом можно полагать, что

изменение условий реакции или увеличение избытка этилендиамина позволит увеличить выход целевого продукта **42** относительно побочного продукта **46**.

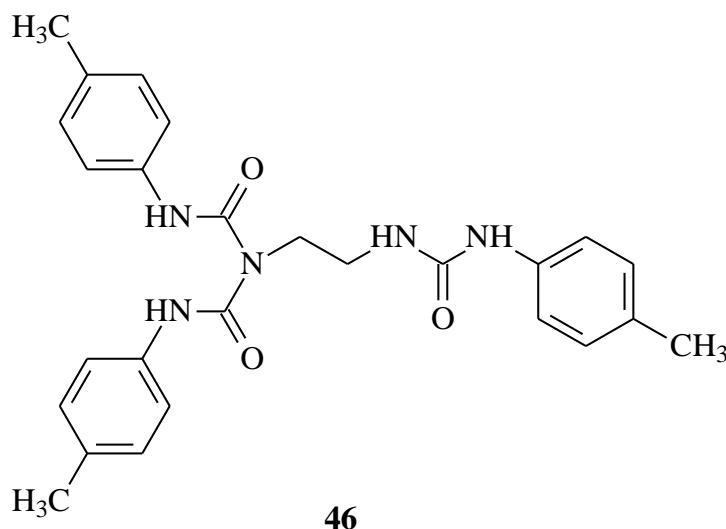
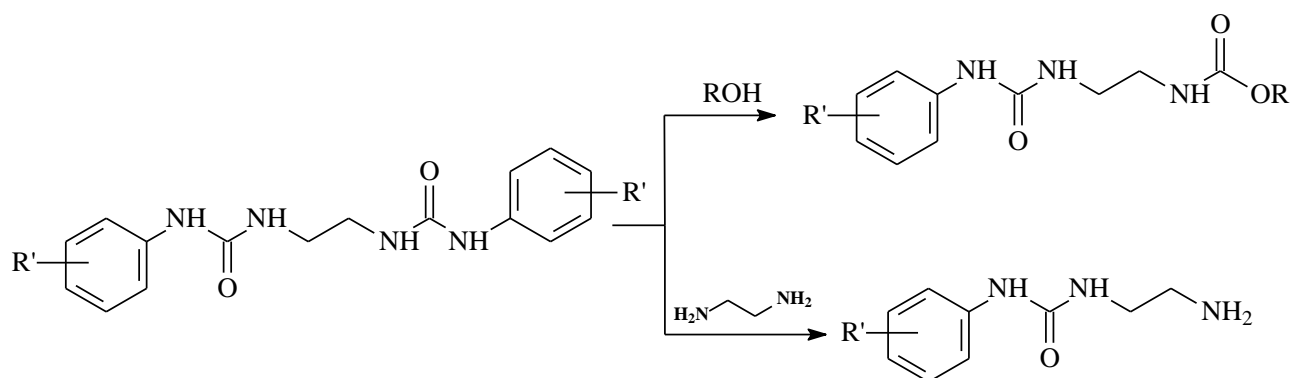


Рисунок 2.4 – Предположительная структура соединения С $[M+1]^+=458$

Взаимодействие промежуточного производного имидазола **45** с этилендиамином при перемешивании в воде, исходя из методики, описанной в работе [160] не привело к образованию продукта **42** даже в течение 5 суток.

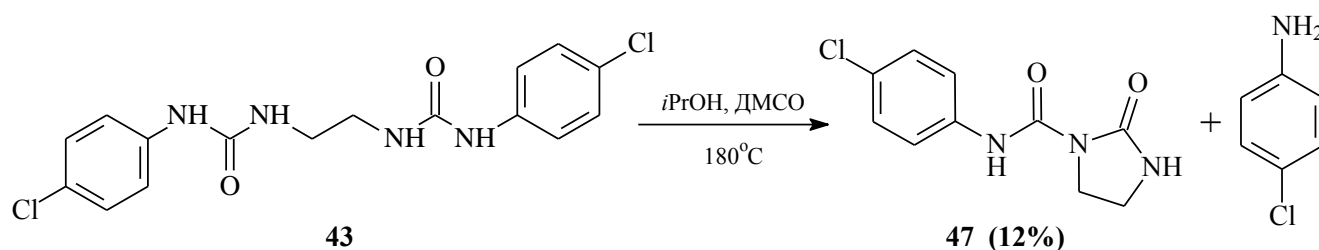
Сложности, возникающие при попытке получения аминоэтилзамещенной мочевины с использованием имидазола или *Вос*-защиты, низкие выходы, необходимость проведения дополнительных стадий и дороговизна реактивов определяют необходимость поиска новых путей получения целевой мочевины или изменения всей схемы синтеза конечных соединений. Поэтому на следующем этапе работы нами была рассмотрена возможность дальнейшего использования в синтезе, полученной ранее этиленбисмочевины **43**. Путем реакций переаминирования и алкоголиза бисмочевина **43** может использоваться в дальнейшем для получения как целевой β -аминоэтилмочевины **41**, так и карбаматов, соответственно, что может быть альтернативным, представленному на схеме 2.1 путем синтеза целевых регуляторов роста **13-23** (Схема 2.17).

Схема 2.17



Попытка синтеза *N*-*n*-хлорфенил-*N'*-изопропоксикарбониламиноэтил-мочевины (**18**) путем алкоголиза исходной симметричной бисмочевины **43** изопропанолом в кипящем ДМСО привела к образованию кристаллического вещества. Результаты исследования выделенного продукта методами ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектропии показали, что вместо ожидаемого карбамата **18** в результате реакции был получен 1-[*N*-(*n*-хлорфенил)карбамоил]-2-оксоимидазолидин (**47**) (Схема 2.18). Несмотря на то, что по данным ТСХ в реакционной массе присутствовал лишь один продукт и следы исходной бисмочевины **43**, выход образовавшегося оксоимидазолидина **47** после перекристаллизации составил всего 12%. Возможно, это связано с его частичным разложением при отгонке диметилсульфоксида из реакционной массы.

Схема 2.18



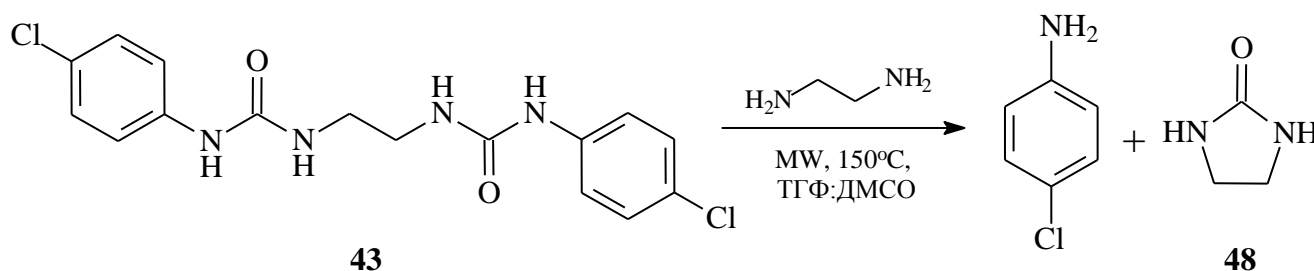
Полученный оксоимидазолидин **47** образуется в следовых количествах при кипячении в течение 2 ч исходной бисмочевины **43** в ДМСО и в отсутствие спирта.

Более простым способом использования побочной симметричной бисмочевины **43** является ее переаминирование. Так, нами были предприняты попытки проведения аминолита бисмочевины **43** в различных условиях в соответствии с имеющимися в литературе примерами.

Взаимодействие мочевины **43** с избытком этилендиамина в отсутствие растворителя при комнатной температуре в течение суток не привело к образованию целевого продукта **41**, нагревание смеси исходных веществ также не дало результатов.

Осуществление реакции в микроволновом реакторе при 17-ти кратном избытке этилендиамина с использованием его в качестве среды без дополнительных растворителей при нагревании 120 °С в течение 30 мин привело к образованию смеси *n*-хлоранилина и 2-оксоимидазолидина (**48**) (Схем 2.19). Аналогичный результат был получен при переаминировании бисмочевины **43** под действием микроволнового облучения по методике, представленной в работе [161] при W=150 Вт, T=150 °С с добавлением избытка этилендиамина и использованием растворителей ТГФ:ДМСО (1:1).

Схема 2.19



Таким образом, основным продуктом реакции аминолита симметричной бисмочевины **43** оказывается оксоимидазолидин **48**, сама бисмочевина на данном этапе не пригодна для дальнейшего получения на ее основе целевых структур, а целевые мочевины на основе щавелевой кислоты трудно доступны.

С точки зрения синтетической доступности более перспективны карбаматы **49-68**, синтез которых легко осуществим взаимодействием алкоксиоксалиламиноэтанола с соответствующими изоцианатами (Схема 2.20).

Выходы и некоторые характеристики, полученных нами N-арил-О-алкокси-оксалиламиноэтилкарбаматов представлены в таблице 2.2.

Схема 2.20

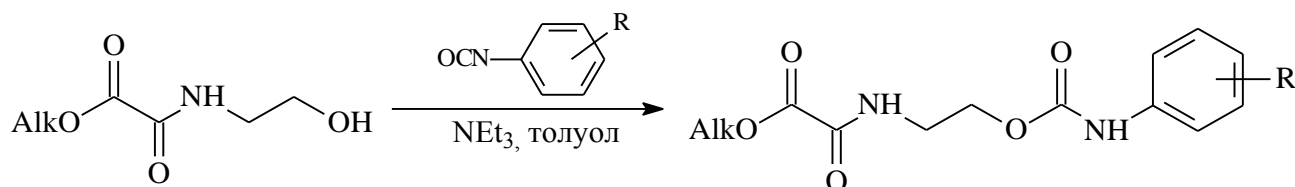


Таблица 2.2 – Выход N-арил-О-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов

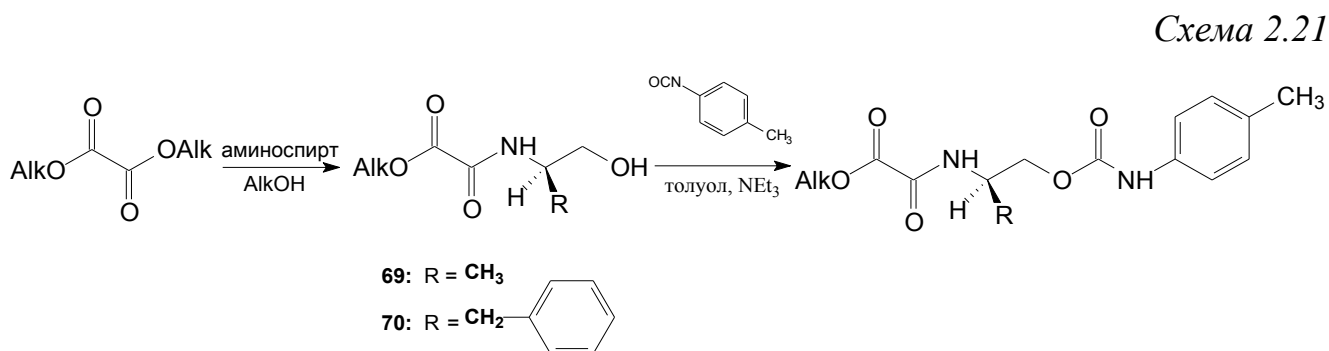
№	Alk	R	Тпл, °	Выход, %
49	Et	4-Cl	179-180	90
50	Et	4-Me	132-134	71
51	Et	2-Me	122-123	49
52	Et	3,4-Me	124-125	47
53	Et	4-OMe	127-128	51
54	Et	4-COOEt	184-185	46
55	Et	H	125-127	78
56	iPr	4-Cl	137-139	84
57	iPr	4-Me	145-146	91
58	iPr	2-Me	166-168	34
59	iPr	3,4-Me	164-165	44
60	iPr	4-OMe	155-156	65
61	iPr	4-COOEt	155-156	57
62	iPr	H	108-109	68
63	n-Pr	4-Me	136-138	35%

Продолжение таблицы 2.2

№	Alk	R	Тпл, °	Выход, %
64	tBu	4-Cl	115-117	85
65	tBu	4-Me	124-126	79
66	n-Bu	4-Cl	112-114	63
67	n-Bu	4-Me	117-120	47
68	2-Bu	4-Cl	123-124	70%

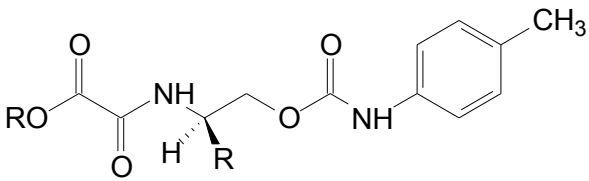
2.3. Синтез хиральных N-арил-O-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов

Так как биологическая активность синтезируемых нами производных щавелевой кислоты должна быть основана на их взаимодействии с активными центрами ферментов, такими как рецепторы цитокининов, ферменты их метаболизма или в перспективе белки клеточного цикла получение оптически активных производных в энантимерно чистом виде может привести к существенному изменению активности, в частности, к ее увеличению для одного из стереомеров. Поэтому с целью оценки перспектив дальнейшего развития работы нами были синтезированы хиральные N-арил-O-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматы согласно схеме 2.21, исходя из хиральных аминоспиртов, получаемых путем восстановления соответствующих оптически активных аминокислот.



В данной работе были получены хиральные карбаматы на основе L-аланинола и L-фенилаланинола, полученных в результате восстановления соответствующих аминокислот под действием алюмогидрида лития. Промежуточный амидоэфир использовали в реакции с изоцианатом без дальнейшей очистки, выходы синтезированных карбаматов представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Выходы оптически активных N-толил-O-алкоксиоксалиламино-этилтиокарбаматов

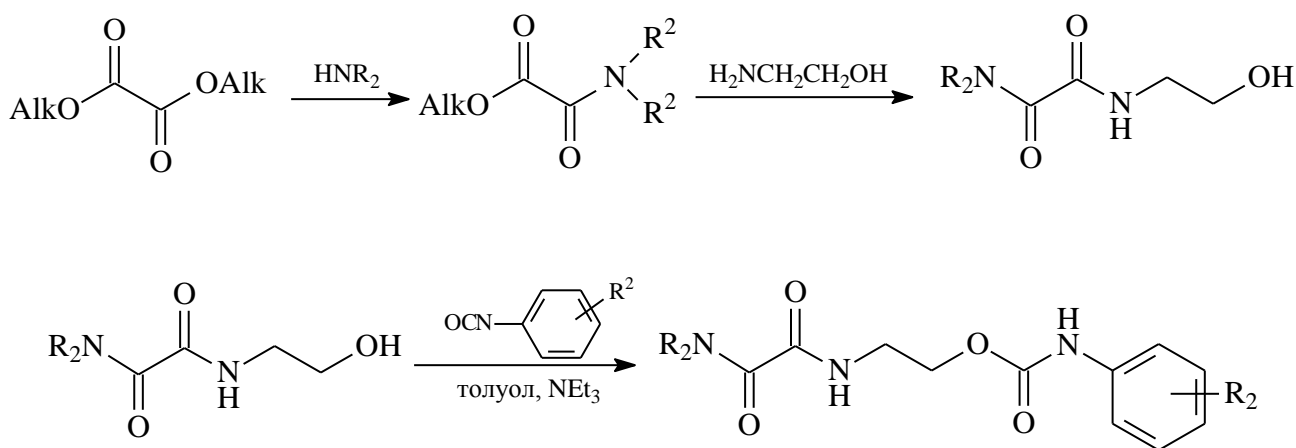
				
Соединение	Alk	R	Т пл. °С	Выход, %
71	Et	CH ₃	162-164	70
72	Et	Bnz	161-163	88
73	iPr	CH ₃	162-164	80
74	iPr	Bnz	155-157	90
75	nPr	CH ₃	197-198	41

Выходы хиральных производных щавелевой кислоты **71-75** достаточно высоки и в целом соответствуют выходам ахиральных карбаматов **49-68**. Полученные результаты демонстрируют, что получение оптически активных производных карбаматов, как и их ахиральных аналогов, возможен в случае необходимости их более детального исследования и в укрупненных количествах.

2.4. Синтез O-(N,N-диалкилоксамино)этилкарбаматов

Проявление цитокининподобной активности может сопровождаться и другими типами биологического действия, например противораковой активностью [118,120], характерной для многих синтетических и природных цитокининов [109,110]. Кроме того биологической активностью обладают многие производные щавелевой кислоты в частности ее амиды [152]. В связи с этим актуальна задача по расширению ряда производных щавелевой кислоты. В частности нами были синтезированы O-(N,N-диалкилоксамино)этилкарбаматы по общей схеме 2.22. Данная структура содержит одновременно карбаматный и оксамидный фрагменты, что потенциально может привести к проявлению новых видов активности за счет наличия дополнительной карбонильной группы, которая позволяет прочнее связываться с биомишенями.

Схема 2.22



Синтез несимметричных диамидов щавелевой кислоты планировали провести последовательно в две стадии, без очистки промежуточного моноамида. Однако при синтезе этаноламида N,N-диэтилоксаминовой кислоты из метилового эфира N,N-диэтилоксаминовой кислоты (**76**) образовалась вязкая трудно разделяемая смесь. Таким образом, сложилась необходимость последовательного проведения

стадий аминолиза эфиров щавелевой кислоты с очисткой получаемого на первой стадии амидоэфира.

На основании ранее сделанных выводов о сравнительной реакционной способности эфиров щавелевой кислоты в реакциях аминолиза в качестве исходных соединений для реакции со вторичными аминами нами были использованы симметричные эфиры щавелевой кислоты (Схема 2.23). В этом случае при взаимодействии со вторичными аминами реакционная способность эфиров щавелевой кислоты резко снижается пропорционально размерам эфирных групп и для изопропилового эфира **26** реакция аминолиза не проходит даже при длительном нагревании реакционной массы (Таблица 2.10).

Схема 2.23

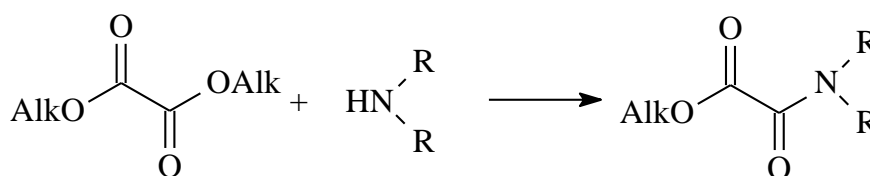
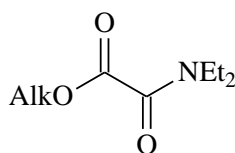


Таблица 2.4 – Выход продуктов аминолиза симметричных эфиров щавелевой кислоты диэтиламино



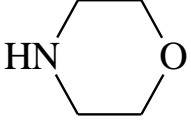

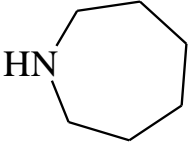
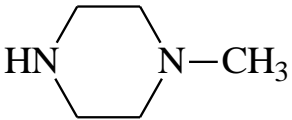

Соединение	Alk	Условия реакции		
		0°C	20°C	55°C
76	Me*	59 %	71 %	82 %
77	Et		43 %	74 %
78	iPr	-	-	-

*Реакции проводили в метаноле

По результатам проделанных опытов по аминолизу симметричных эфиров щавелевой кислоты вторичным амином можно сделать вывод о том, что реакцию

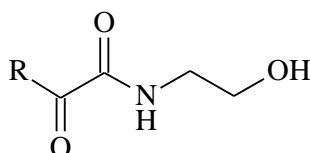
целесообразно проводить в отсутствие растворителей со стехиометрическим соотношением взаимодействующих веществ при комнатной температуре или небольшом нагревании. При этом предпочтительно использование этилового эфира щавелевой кислоты, поскольку это позволяет избежать использования в цепочке синтеза более токсичного метанола, и проведения реакции в растворителе, необходимом для аминолиза метилового эфира, т.к. последний, являющийся кристаллическим веществом не растворим в амине. Синтезированные в работе амидоэфиры и их выходы в результате реакции взаимодействия амида с диэтилоксалатом в отсутствие растворителя при нагревании представлены в таблице 2.5.

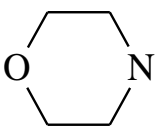
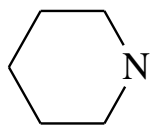
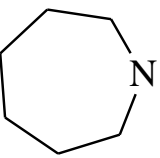
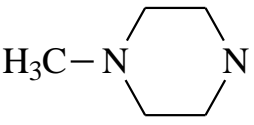
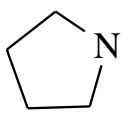
Таблица 2.5 - Выходы и характеристика *N,N*-диалкиламидоэтилоксалата

Соединение	Структура вторичного амина	Ткип/0,015 мм.рт.ст., °С	Выход, %
79	HNEt_2	80-82	79
80		120-122	81
81		118-120	75
82		110-112	74
83		127-129	69
84		125-127	78

Полученные амидоэфиры очищали перегонкой под вакуумом и использовали в синтезе диамида щавелевой кислоты путем их взаимодействия с этаноламином. В данном случае реакцию проводили без растворителя при комнатной температуре простым смешением реагентов, взятых в соотношении 1 к 1. Исключением является получение производных морфолина **83** и пиперидина **84**, для синтеза которых требовалось использование растворителя, т.к. полученные амидоэфиры **86** и **87** оказались нерастворимы в этанолаmine. Выходы полученных диамидов представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Выходы этаноламидов *N,N*-диалкилоксиаминовых кислот



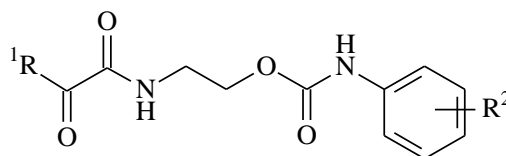
Соединение	R	Выход, %
85	Et ₂ N	68
86		69
87		75
88		83
89	H ₃ C-N 	77
90		72

Следует отметить, что при использовании в качестве исходного соединения амида метилового эфира щавелевой кислоты, выход целевого диамида **85** на основе

диэтиламина составил 98%, что значительно превышает выход для этилового эфира. Однако, с технологической точки зрения использование диметилксалата ведет к необходимости применения растворителя на 1 стадии процесса (метанола), поскольку исходный эфир нерастворим в аминах.

Целевые N-арил-O-[N,N-диалкилоксамоиламино]этилкарбаматы были получены путем взаимодействия диамидов щавелевой кислоты с соответствующим изоцианатом (Табл. 2.7).

Таблица 2.7 – Выход N-арил-O-[N,N-диалкилоксамоиламино]этилкарбаматов



Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
91	Et ₂ N	n-CH ₃	79
92	Et ₂ N	n-Cl	68
93		n-CH ₃	71
94		n-Cl	69
95	H ₃ C-N	n-CH ₃	82

2.5. Рострегуляторная активность N-арил-N'-алкоксикарбониламино-этилмочевин

Предполагалось, что получаемые производные N-арил-N'-алкоксикарбонилминоэтилмочевин, являющиеся по сути синтетическими аналогами

природных цитокининов, должны обладать рострегуляторной активностью с антистрессовым и антидотным механизмом действия. При этом следует учитывать, что сами цитокинины участвуют не только в стабилизации клеточных структур, но и в общей гормональной регуляции жизнедеятельности растения. Поэтому, чтобы получаемые соединения проявляли избирательное действие, не нарушая общего гормонального баланса растения. В связи с этим исследование биологической активности полученных соединений проводилось в стандартных условиях и в условиях специально модифицированных лабораторных тестов, позволяющих оценивать как цитокининовую, так и антистрессовую активность исследуемых веществ [162–165].

Результаты испытаний на культуре клеток табака, выращиваемой в строго контролируемых условиях (Табл. 2.8) показывают, что испытанные соединения оказывают значительное влияние на процессы обмена веществ в растительных клетках. Это выражается в существенной стимуляции роста клеток на фоне значительного подавления или стимуляции интенсивности метаболических процессов, связанных с дыханием.

Таблица 2.8 – Данные испытаний на выявление биологической активности на культуре клеток табака

Соединение	Интенсивность роста клеток (плотность суспензии, d), % к контролю	Удельная интенсивность дыхания (CO₂/d), % к контролю
13	195,1 ± 2,0	109,0 ± 0,8
14	180,2 ± 1,0	136,2 ± 1,1
15	114,2 ± 1,0	54,6 ± 0,5
17	145,2 ± 1,2	29,5 ± 0,3
18	159,6 ± 1,2	128,4 ± 1,1
19	94,9 ± 1,1	250,1 ± 2,1
21	173,1 ± 1,3	128,7 ± 1,1
Картолин-2	152,3 ± 1,1	63,2 ± 0,5
Контроль	100,1 ± 1,0	100,1 ± 1,1

Испытания, проводимые на целых растениях (Табл. 2.9), иллюстрируют рострегуляторную активность соединений **18** и **19**. Исследуемые соединения **18** и **19** обладают способностью подавлять рост вегетативных органов однодольных и двудольных растений, что коррелирует с антистрессовой активностью, поскольку остановка роста является защитной реакцией на неблагоприятные условия среды. Эталоном служит ингибитор роста ГМК (гидразидмалеиновая кислота).

*Таблица 2.9 – Влияние соединений **18** и **19** на рост вегетативных органов фасоли и овса*

Соединение	Масса растений, % к контролю	
	Фасоль	Овес
18	41,6± 0,2	65,9± 0,3
19	62,3± 0,3	61,7± 0,3
ГМК	26,1± 0,2	107,2± 1,1
Картолин-2	неактивен	неактивен

В испытаниях на засухоустойчивость на яровой пшенице сорта Московская 35 оценивали следующие показатели:

а) водоудерживающая способность тканей проростков, которая определяется по потере воды при высушивании;

б) количество выживших растений при обезвоживании, одинаковом на всех вариантах;

в) сухая масса растений после регенерации во влажной камере, которая характеризует биохимическую устойчивость к обезвоживанию; чем выше этот показатель, тем выше устойчивость.

Для сопоставления активности, полученной в разных опытах, в качестве эталона использовали хлорхолинхлорид, применяемый на практике для повышения засухоустойчивости. В таблице 2.10 приведены данные по биологической активности исследуемых соединений по отношению к

хлорхолинхлориду. Как видно из полученных результатов, исследуемые соединения **13**, **14**, **17** и **21** превосходят картолин-2 и хлорхолинхлорид по способности повышать засухоустойчивость растений.

*Таблица 2.10 - Влияние соединений **13-15**, **17**, **18** и **21** на засухоустойчивость в сравнении с картолином-2*

№	С, мг/л	Засухоустойчивость		
		Потеря воды, %	Выживаемость % к контролю	Сухая масса, мг/растение
13	10	7,1± 0,2	21,3± 0,2	0,51± 0,03
	1	5,0± 0,1	27,4± 0,1	1,12± 0,02
	0,1	5,7± 0,2	33,8± 0,2	1,98± 0,01
14	10	5,0± 0,2	37,3± 0,2	0,74± 0,01
	1	3,0± 0,1	21,1± 0,1	1,40± 0,02
	0,1	3,2± 0,1	45,7± 0,3	1,08± 0,01
15	10	7,1± 0,4	4,5± 0,1	-0,75± 0,03
	1	0,20± 0,01	49,4± 0,2	0,54± 0,02
	0,1	2,1± 0,1	21,6± 0,2	0,51± 0,02
17	10	4,1± 0,2	73,6± 0,4	0,01± 0,01
	1	1,3± 0,1	109,5± 0,5	0,01± 0,01
	0,1	1,4± 0,2	45,4± 0,4	0,43± 0,01
18	10	2,1± 0,1	30,1± 0,2	1,06± 0,03
	1	2,3± 0,2	-8,1± 0,1	-0,58± 0,02
	0,1	3,4± 0,2	21,8± 0,2	-0,35± 0,02
21	10	2,1± 0,1	117,3± 0,6	0,01± 0,01
	1	1,2 ± 0,2	45,2± 0,2	0,01± 0,01
	0,1	7,3± 0,2	81,4± 0,3	0,32± 0,01
Картолин-2	10	Не активен	-33,3± 0,2	Не активен
	1		20,1± 0,2	
	0,1		-22,3± 0,2	

Соединения **18** и **19** также проявили активность в испытаниях на морозоустойчивость озимой пшеницы сорта Ильичевка, существенно

превосходящую активность картолина-2 (Табл. 2.11). Так повышение активности соединений **18** и **19** над хлорхолинхлоридом при их концентрации 10 мг/л по уровню выхода электролитов составило 39 и 57 % к контролю, соответственно. Для картолина-2 этот показатель в аналогичных условиях составил всего 12%.

Таблица 2.11 - Испытания N-арил-N'-алкилкарбамоилмино-этилмочевин в тестах на морозоустойчивость

Соединение	Концентрация мг/л	Повышение активности по сравнению с хлорхолинхлоридом. Выход электролитов, % к контролю
18	10	39± 0,5
	1	12± 0,2
	0,1	6± 0,3
19	10	57± 0,2
	1	12± 0,2
	0,1	6± 0,2
Картолин-2	10	12± 0,5
	1	11± 0,5
	0,1	11± 0,3

Испытания на рострегуляторную активность некоторых из приведенных соединений, проводимые на семенах яровой пшеницы сорта Дарья, в нестрессовых условиях (Табл. 2.12) показали, что соединения **13**, **15**, **17** и **20** обладают рострегуляторной активностью, ускоряя рост проростка в длину, при этом не оказывая заметного положительного влияния на энергию прорастания и всхожесть семян по сравнению с эталоном.

Эти результаты указывают на избирательность биологической активности исследуемых арилкарбамоилэтилмочевин: являясь синтетическими аналогами цитокининов, они, тем не менее, проявляют не все типы гормональной активности, присущие природным цитокининам.

Таблица 2.12 – Результаты оценки рострегуляторной активности N-арил-N'-алкилкарбамоиламиноэтилмочевин при отсутствии стрессовых условий относительно контроля

Соединение	Содержание в-в		Энергия прорастания (3-й день), %	Всхожесть (7-й день), %	Удлинение coleoptilya, %
	В р-ре, w/v	На семенах, г/г			
Картолин-2	1:100	100	92,2	95,37	113,3
	1:1000	10	101,8	99,5	102,8
	1:10000	1	103,5	99,5	97,2
13	1:100	100	103,9	105,3	113,2
	1:1000	10	98,6	100	105,9
	1:10000	1	103,9	103,6	102,9
14	1:100	100	101,4	97,5	97,2
	1:1000	10	100	97,5	88,9
	1:10000	1	96,1	97,5	101,4
15	1:100	100	97,4	100	106,1
	1:1000	10	97,4	100	121,2
	1:10000	1	101,4	101,2	109,1
16	1:100	100	100	98,5	101,4
	1:1000	10	100	97,5	98,6
	1:10000	1	101,4	98,7	98,6
17	1:100	100	92,1	102,6	113,6
	1:1000	10	101,4	100	109,1
	1:10000	1	94,7	102,6	107,6
20	1:100	100	98,6	104	107,4
	1:1000	10	97,3	100	101,5
	1:10000	1	97,3	100	105,9

Таким образом можно заключить, что полученные в результате биологических испытаний данные указывают на наличие у синтезированных нами по реакции N-алкоксикарбонилэтилендиамин с ароматическими изоцианатами бифункциональных соединений с разделенными этиленовым мостиком карбаматными и мочевиными функциональными группами рост регуляторной активности с противострессовыми свойствами.

2.6. Антидотная активность N-арил-N'-алкилкарбамоиламино-этилмочевин

В сельском хозяйстве важную роль играют гербициды с антиметаболитным и гормональным типом действия, например, широко распространенные гербициды N-фосфонметилглицин (глифосат) а также 2,4-Д и пиклорам, соответственно. Однако на сегодняшний день не известны универсальные химические способы защиты культурных растений от фитотоксикантов с данными типами физиологической активности.

В связи с этим нами были проведены испытания антидотной активности N-(*n*-толил)-N'-(2-изопропоксикарбониламиноэтил)мочевины (**18**) в отношении распространенных гербицидов с антиметаболитным и гормональным типом активности. Испытания проводили в полевых условиях на вегетирующих растениях подсолнечника сорта ВНИИМК 8883, сои сорта Ранняя 10 и кукурузы Краснодарская 303-АТВ. Растения подсолнечника в 1-ой фазе 10-14 листьев обрабатывали 2,4-Д в дозе 15 г/га, сою в фазе цветения обрабатывали пиклорамом в дозе 20 г/га, кукурузу в фазе 6-8 листьев обрабатывают глифосатом в дозе 170 г/га. Через 5 суток после опрыскивания гербицидом на делянки наносили антидот в дозе 200 г/га. В качестве контроля использовали необработанные растения и растения после обработки гербицидом без последующего действия антидота.

Антидотную активность соединения **18** оценивали по прибавке урожая в случае обработки антидотом по сравнению с урожаем в случае обработки только гербицидом и по прибавке урожая относительно необработанных растений (A_x) (Табл. 2.13).

Как видно из данных опытов гербициды в указанных концентрациях снижают урожайность культур в среднем на 50%. Из тех же данных следует, что фитотоксический эффект гербицидов 2,4-Д, пиклорама и глифосата может быть уменьшен последующей обработкой посевов соединением **18** на 31-40%, вызывая прибавку урожая в 28-37%, тогда как картолин-2, например, в аналогичных

условиях защищает подсолнечник только от действия пиклорама и 2,4-Д на 15-16%.

Таблица 2.13 - Результаты опытов по определению антидотной активности N-(4-толил)-N'-(2-изопропоксикарбаниламиноэтил)мочевины (18)

Культура	Гербицид	Урожайность, ц/га			Антидотная активность
		Контроль	Гербицид	Гербицид+18	Прибавка к урожаю, ц/га (%)
Подсолнечник	2,4-Д	34,1	15,6	21,4	5,8 (37)
Соя	Пиклорам	16,7	9,0	11,8	2,8 (31)
Кукуруза	глифосат	62,7	34,3	44,0	9,7 (28)

Таким образом синтезированные нами N-арил-N'-алкоксикарбониламиноэтилмочевины проявляют выраженную рострегуляторную активность в стрессовых условиях и, что особенно важно, защитное действие по отношению к гербицидам с гормональным и антиметаболическим механизмом действия. Благодаря этому они могут применяться для повышения избирательности таких гербицидов, как 2,4-Д, пиклорам и глифосат, и для выращивания сельскохозяйственных культур на загрязненных этими гербицидами почвах.

2.7. Оценка рострегуляторной активности производных щавелевой кислоты

Испытания на регуляторную активность синтезированных N-арил-N'-алкоксиоксалиламиноэтилмочевин (Табл. 2.14) и N-арил-O-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов (Табл. 2.15) проводили в условиях отсутствия стресса на культуре семян яровой пшеницы сорта Дарья. При этом оценивали способность исследуемых соединений влиять на всхожесть и скорость прорастания

обработанных семян. В качестве эталона использовали картолин-2. Вещества использовали в виде эмульсии со смесью вода:ДМСО, в связи с чем в первом из серии экспериментов помимо активности веществ оценивали влияние на рост диспергирующего ПАВ в концентрации, соответствующей маточному раствору. Диспергатор практически не влияет на длину калеоптиля, несколько понижает энергию и всхожесть, что следует учитывать при анализе данных, особенно в разведении образцов 1:100. Исследуемые мочевины **38-40** также не оказывают существенного влияния ни на всхожесть, ни на длину проростка по сравнению с эталоном. В случае с исследуемыми карбаматами наблюдаются аналогичные результаты активности, соединение **49** в отношении стимуляции роста побегов в длину сравнимо по своей активности с картолином-2.

Таблица 2.14 – Рострегуляторная активность N-арил-N'-алкоксиоксалиламино-этилмочевин по отношению к контролю

Соединение	Содержание в-в		Энергия прорастания (3-й день), %	Всхожесть (7-й день), %	Длина калеоптиля, %
	В р-ре, w/v	На семенах, г/г			
Диспергатор	-	-	93,5	94,9	101,3
Картолин-2	1:100	100	96,0	98,8	102,6
	1:1000	10	97,4	98,8	96,1
	1:10000	1	101,2	98,8	93,4
38	1:100	100	97,4	100	92,1
	1:1000	10	96,0	96,2	92,1
	1:10000	1	101,2	101,3	92,1
39	1:100	100	102,6	101,3	101,3
	1:1000	10	98,6	98,8	97,4
	1:10000	1	97,4	101,3	97,4
40	1:100	100	96,0	98,8	94,7
	1:1000	10	98,6	100	89,5
	1:10000	1	96,0	96,2	92,1

Таблица 2.15 - Рострегуляторная активность N-арил-O-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов по отношению к контролю

Соединение	Содержание в-в		Энергия прорастания (3-й день), %	Всхожесть (7-й день), %	Длина coleoptilia, %
	В р-ре, w/v	На семенах, г/г			
Картолин-2	1:100	100	101,3	98,6	108,6
	1:1000	10	95,9	98,6	102,9
	1:10000	1	94,7	97,4	105,7
56	1:100	100	101,3	97,4	98,6
	1:1000	10	98,6	100	104,3
	1:10000	1	98,6	96,0	101,4
49	1:100	100	94,7	98,6	108,6
	1:1000	10	97,3	100	105,7
	1:10000	1	98,6	100	105,7
64	1:100	100	95,9	101,2	98,6
	1:1000	10	97,3	96,0	110
	1:10000	1	94,7	100	100

Данные результаты аналогичны полученным для активности N-арил-N'-алкилкарбамоиламиноэтилмочевин и позволяют предположить избирательную рострегуляторную активность производных щавелевой кислоты в ряду синтезированных N-арил-N'-алкилоксалиламиноэтилмочевин и карбаматов.

2.8. Инкапсулирование N-арилалкоксиоксалиламиноэтилмочевин и карбаматов в мицеллах сополимера винилимидазола и винилкапролактама

Низкая растворимость синтезированных нами карбаматов и мочевиин на основе щавелевой кислоты в воде и в органических растворителях осложняет их перевод в препаративные формы. В то же время известно, что мицеллярные среды существенно увеличивают биодоступность гидрофобных соединений, что может

быть использовано для создания транспортных систем доставки физиологически активных веществ [166]. В связи с этим нами была рассмотрена возможность инкапсулирования в мицеллах сополимеров N-винилкапролактама и N-винилимидазола синтезированных нами β-оксалиламинозамещенных O-этилкарбамата и несимметричной мочевины с потенциальной биологической активностью с целью получения водных коллоидных форм, пригодных для практического использования этих соединений в сельском хозяйстве.

Нами были использованы мицеллы сополимеров N-винилкапролактама (НВКЛ) и N-винилимидазола (НВИА) в воде (Рис. 2.5). Синтез соответствующих сополимеров (НВКЛ/НВИА) проводили в растворе при температуре выше точки фазового расслоения реакционной системы, что, как было показано ранее в теоретических [167] и экспериментальных [168–170] работах, обеспечивает конформационный переход “клубок–глобула” для олиго-НВКЛ-блоков образующихся макромолекул и формирование гетероблочной белковоподобной последовательности соответствующих полимерных цепей.

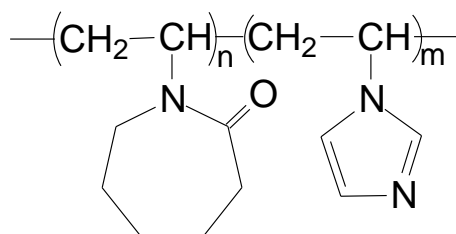


Рисунок 2.5 – Сополимеры N-винилкапролактама (НВКЛ) и N-винилимидазола (НВИА)

Сополимеры НВКЛ и НВИА в концентрациях выше критической концентрации мицеллообразования были использованы нами для выяснения закономерностей инкапсулирования синтезированных O-этилкарбамата **49** и мочевины **38**. Для контроля сольубилизации в мицеллах применяли метод флуоресцентной спектроскопии (возбуждение при 280 нм). Максимум флуорисценции исследуемых соединений в водном растворе соответствует длине волны около 305 нм. Инкапсулирование производных щавелевой кислоты приводит к смещению длины волны максимума флуорисценции в область

420-430 нм. Процесс инкапсулирования производных щавелевой кислоты **49** и **38** можно контролировать путем последовательного добавления в водные растворы соединений **49** и **38** отдельных порций водного раствора сополимера с концентрацией 30 мг/мл. Это приводит к пропорциональному снижению и росту интенсивностей флуоресценции исследуемых соединений вне (рис. 2.6, пик А) и внутри мицелл (рис. 2.6, пик В), соответственно. Полученные нами спектры имеют изобестическую точку (около 340 нм), что упрощает определение концентраций компонентов по спектрам флуоресценции.

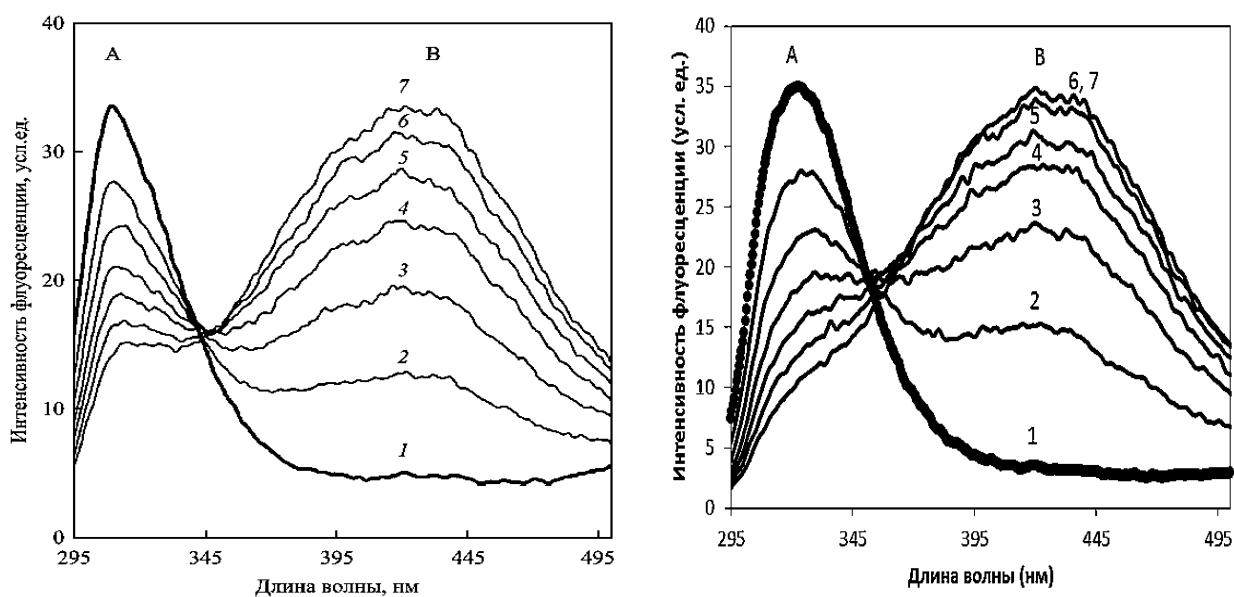


Рисунок 2.6 - Спектры флуоресценции *O*-алкилкарбамата **49** и мочевины **38** в отсутствие (кривая 1) и в присутствии (кривые 2–7) мицелл сополимера (НВКЛ/НВИА)

Концентрация мицелл возрастала по мере добавления водного раствора (30 мг/мл) сополимера порциями по 10 мкл (от 2 до 7). (1) – спектры исходного карбамата **49** и мочевины **38** (0,06 мг/мл).

На основании полученной картины можно сделать вывод о том, что соединения **49** и **38** легко и полностью инкапсулируются в сополимер *НВКЛ* и *НВИА*. Такая солубилизация позволяет получить водную коллоидную форму данных веществ, пригодную для практического использования. Так как все синтезированные нами соединения с потенциальной рострегуляторной активностью обладают подобной структурой, можно полагать, что данный метод солубилизации будет пригоден для перевода в водную фазу всего ряда рассматриваемых производных карбаматов и мочевины.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance (400 МГц, 100МГц). В качестве внутреннего стандарта были использованы остаточный сигнал протона растворителя с химическим сдвигом $\delta=7.26$ (CDCl_3) и $\delta=2.50$ (DMSO-d_6). ВЭЖХ-МС регистрировали на Масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой XSeriesII ICP-MS (Thermo Scientific Inc., США). Для качественного анализа состава реакционных смесей использовали пластинки «Силуфол УФ-254» (15 x 20 см) при 25°C. Для препаративного хроматографического разделения смесей исследованных веществ использовали силикагель «Macherey-Nagel 60», 0.04-0.063 мм (230-400 mesh). Для проведения реакций при микроволновом облучении использовали микроволновый реактор SEM DU 9369 (США). Измерения ИК выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования имени Д.И. Менделеева на ИК-спектрометре «Nikolet 380» с преобразованием Фурье.

3.1. Очистка реагентов

Этаноламин очищали перегонкой при пониженном давлении. $T_{\text{кип}}=79-82^\circ\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст.

Этилендиамин сушили азеотропной отгонкой (вода+бензол) при кипячении с насадкой Дина-Старка. Очищали перегонкой. $T_{\text{кип}}=52-55^\circ\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст.

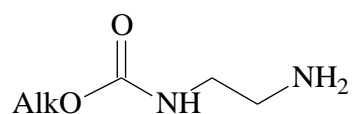
Диэтиламин сушили над КОН и перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип}}=56^\circ\text{C}$.

Щавелевую кислоту сушили азеотропной отгонкой воды с использованием ЧХУ при кипячении с насадкой Дина-Старка.

1,4-диоксан выдержали сутки над КОН и перегоняли над металлическим натрием ($T_{\text{кип}}=101^\circ\text{C}$)

Толуол перегоняли над металлическим натрием ($T_{\text{кип}}=110^\circ\text{C}$)

3.2. Синтез N-2-аминоэтилалкоксихарбаматов



В трехгорлую колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, термометром, обратным холодильником с поглотителем HCl на выходе и барботером, соединенным с источником фосгена через систему последовательно расположенных предохранительных склянок с воздухом и концентрированной серной кислотой, помещают 100 мл спирта. Затем при 0°C через спирт барботируют фосген до прекращения образования HCl, после чего реакцию массу выливают на лед и экстрагируют эфиром. Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе. Для синтеза β-аминоэтилкарбаминовой кислоты к раствору 10-ти кратного избытка этилендиамина в абсолютированном толуоле при интенсивном перемешивании прибавляют по каплям алкилхлорформиат, поддерживая температуру реакционной среды 0-5°C. По окончании прибавления формиата реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще 2 часа, затем отфильтровывают выпавший осадок и фильтрат трижды промывают насыщенным раствором NaCl. Собранные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют на роторном испарителе, после чего в вакууме отгоняют избыток этилендиамина. Полученную β-аминоэтилкарбаминовую кислоту очищают перегонкой в вакууме.

втор-Бутиловый эфир 2-аминоэтилкарбаминовой кислоты (1). Выход 48%, Tкип. 154-155°C/0,1 мм.рт.ст. Лит. [171]: Tкип. 155-156°C/0,1 мм.рт.ст.

изо-Пропиловый эфир 2-аминоэтилкарбаминовой кислоты (2). Выход 56%, Tкип. 148-153°C/0,1 мм.рт.ст. Лит. [171]: Tкип. 146-154°C/0,1 мм.рт.ст.

Бутиловый эфир 2-аминоэтилкарбаминовой кислоты (3). Выход 53%, Tкип. 160-162°C/0,1 мм.рт.ст. Лит. [171]: Tкип. 160-163°C/0,1 мм.рт.ст.

3.2.1 Синтез *трет*-бутиловый эфир β -аминоэтилкарбаминовой кислоты (4)

Ди-*трет*-бутилкарбонат массой 3 г (0,0137 моль) растворили в 30 мл абс. диоксана и к полученному раствору при перемешивании в течение 40 минут по каплям прибавили раствор 6,86 мл этилендиамина (0,1 моль) в 30 мл абс. диоксана. Смесь перемешивали при комнатной температуре еще 42 часа. Растворитель упарили, добавили 50 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровали на фильтре Шотта (диаמיד). Фильтрат экстрагировали хлористым метиленом (3x50 мл). Органическую фракцию концентрировали на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Получили желтое подвижное вещество массой 2 г. Выход 90%.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.45 (с, 9 H, CH_3); 2.53 (уш.с, 2 H, NH_2); 2.84-2.89 (м, 2 H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2$); 3.17 (с, 1 H, $-\text{NH}$); 3.22 (дт, 2 H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 4$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (CDCl_3 , δ , м.д.): 28.41 (CH_3); 41.64 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2$); 42.78 ($\text{CH}_2\text{-NH}$); 79.30 ($\text{C}(\text{CH}_3)$); 156.28 ($\text{C}(\text{O})$).

3.3. Синтез арилизоцианатов

Метил-4-изоцианатобензоат (8). К раствору метил-4-аминобензоат гидрохлорида **15** (12 г; 64 ммоль) в 100 мл безводного 1,4-диоксана по каплям при перемешивании добавили трихлорметилловый эфир хлормуравьиной кислоты (12.7 г; 64 ммоль). Далее реакционную массу выдерживали при кипячении в течение 5 часов. После этого смесь упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток чистили вакуумной перегонкой, собирая фракцию при $T_{\text{кип.}} = 122\text{-}125^\circ\text{C}$ при 12 мм рт.ст. Получили 8.4 г (74%) белого кристаллического вещества с $T_{\text{пл.}} = 50\text{-}52^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.97 (с, 3H, CH_3); 7.22 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.4$); 7.06 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.4$).

4-Хлорфенилизоцианат (5). Выход 75%. $T_{\text{кип.}} = 90-92^{\circ}\text{C}$ при 12 мм рт.ст. $T_{\text{пл.}} = 30-32^{\circ}\text{C}$ (лит. $32-33^{\circ}\text{C}$ [172]).

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 6.67 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.7$); 7.31 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.7$).

3,4-Дихлорфенилизоцианат (6). Выход 76%. $T_{\text{кип.}} = 112-113^{\circ}\text{C}$ при 12 мм рт.ст. $T_{\text{пл.}} = 41-42^{\circ}\text{C}$ (лит. $40-41^{\circ}\text{C}$ [172]).

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 6.963-6.985 (дд, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$, $J = 2.4$); 7.23 (д, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 2.4$); 7.41 (д, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$).

4-Метилфенилизоцианат (7). Выход 81%. $T_{\text{кип.}} = 74-76^{\circ}\text{C}$ при 12 мм рт.ст. (лит. $193-195^{\circ}\text{C}$ [172]). $n_D^{20} = 1.5470$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.27 (с, 3H, CH_3); 6.79 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$); 7.08 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$).

Этил-4-изоцианатобензоат (9). Выход 69%. $T_{\text{кип.}} = 122-124^{\circ}\text{C}$ при 12 мм рт.ст. (лит. $144-148^{\circ}\text{C}$ при 17 мм.рт.ст. [172]). $n_D^{20} = 1.5470$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.37 (т, 3H, CH_3 , $J=7.5$); 4.29 (к, 2H, CH_2 , $J=7.5$); 7.06 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$); 7.22 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$).

2,4-Диметилфенилизоцианат (10). Выход 68%. $T_{\text{кип.}} = 106-107^{\circ}\text{C}$ / 10 мм рт.ст., $T_{\text{пл.}} = 54-56^{\circ}$ (лит. $53-55^{\circ}\text{C}$ [172]), $n_D^{20} = 1.534$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.32 (с, 6H, 2CH_3); 6.97 (с, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.03 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

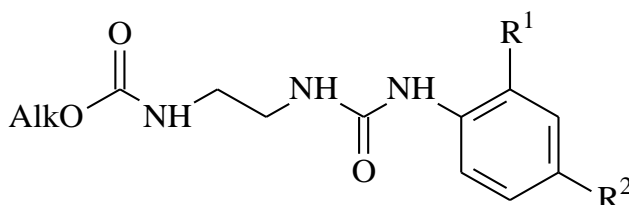
2-Метилфенилизоцианат (11). Выход 71%. $T_{\text{кип.}} = 73-75^{\circ}\text{C}$ при 12 мм рт.ст. (лит. 70°C при 10 мм.рт.ст. [172]). $n_D^{20} = 1.5470$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.30 (с, 3H, CH_3); 7.01 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$); 7.22 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$).

4-Метоксифенилизоцианат (12). Выход 72%. $T_{\text{кип.}} = 102-104^{\circ}\text{C}$ при 12 мм рт.ст. (лит. 101-102 °C при 12 мм.рт.ст. [172]). $n_D^{20} = 1.5470$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.81 (с, 3H, CH_3); 6.86 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$); 7.04 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$).

3.4. Синтез N-арил-N'-алкоксикарбанилминоэтилмочевин через N-2-аминоэтилалкоксикарбаматы



N-*n*-Толил-N'-2-изопропоксикарбаниламиноэтилмочевина (18) (Alk=iPr, R1=H, R2=CH₃). К раствору 1,47 г (10 ммоль) изопропилового эфира β -аминоэтилкарбаминовой кислоты в 15 мл сухого толуола при интенсивном перемешивании прибавляли 1,33 г (10 ммоль) *n*-толилизотиоцианата и 2-3 капли триэтиламина, после чего в течение нескольких минут выпадал белый мелкодисперсный осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Получают 2,7 г N-*n*-толил-N'-2-изопропоксикарбаниламиноэтилмочевины. Выход 98%. $T_{\text{пл}}=183-184^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.16 (д, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH iPr}$, $J=6.4$); 2.28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$); 3.21-3.39 (дм, 4H, NH-CH_2 , $J=30.8$); 4.76 (сп, 1H, CH-O-CO , $J=6.4$); 7.04-7.19 (дд, 4H_{аром}, $J=35.8$, $J=8.2$).

^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 20.70 (CH_3Ph), 20.70 ($\text{CH}_3(\text{iPr})$), 38.08, 41.42, 67.21, 121.34, 129.07, 132.70, 136.64, 150.08 (мочевина), 156.44 (карбамат).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1235 (COC), 1558-1607 (CH аром.), 1635 и 1691 (C=O).

Найдено, %: C 60.3, H 7.6, N 15.0. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 60.2, H 7.6, N 15.0.

N-n-Толил-N'-втор-бутоксикарбониламиноэтилмочевина. (13)

(Alk=вторBu, R1=H, R2=CH₃). Выход 87%. Тпл=162-164°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 0.85 (т, 3H, CH₃-CH₂(2-Bu), J=7.3), 1.14 (д, 3H, CH₃-CH₂-Bu, J=5.7), 1.41-1.59 (м, 2H, CH₂ 2-Bu), 2.28 (с, 3H, CH₃-Ph), 3.21-3.39 (дм, 4H, NH-CH₂, J=30.8), 4.63 (ск, 1H, CH-O-CO, J=5.7), 7.04-7.19 (дд, 4H_{аром}, J=35.8, J=8.2).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 25°C, δ, м.д.): 9.29 (CH₃CH₂(Bu)), 18.80 (CH₃CH(Bu)), 21.00 (CH₃-Ph), 28.58 ((CH₃CH₂(Bu)), 38.63 (имин), 43.63 (имин), 72.21(CHO), 126.00, 130.55, 135.52, 136.70, 151.74 (мочевина). 152.80 (карбамат)

ИК спектр, ν, см⁻¹: 1239 (COC), 1558-1607 (CH аром.), 1679 и 1697 (C=O).

Найдено, %, C 61.6, H 7.88, N 14.4, C₁₅H₂₃N₃O₃. Вычислено, %, C 61.4, H 7.90, N 14.3.

N-o-Толил-N'-втор-бутоксикарбониламиноэтилмочевина (14)

(Alk=вторBu, R1= CH₃, R2=H). Выход 92%. Тпл=161-163°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 0.85 (т, 3H, CH₃-CH₂(2-Bu), J=7.4), 1.14 (д, 3H, CH₃-CH₂-Bu, J=6.2), 1.42-1.57 (м, 2H, CH₂ 2-Bu), 2.24 (с, 3H, o-CH₃-Ph), 3.21-3.35 (дм, 4H, NH-CH₂, J=29.1), 4,63 (ск, 1H, CH-O-CO, J=6.2), 7.09 (м, 1H, H_{аром}), 7.17 (т, 2H, H_{аром}, J=7.6), 7.38 (д, 1H, H_{аром}, J=7.4)

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 9.29 (CH₃CH₂(Bu)), 17.80 (CH₃-Ph), 18.80 (CH₃CH(Bu)), 28.58 ((CH₃CH₂(Bu)), 39.80 (имин), 41.83 (имин), 72.21(CHO), 126.00, 126.04, 127.20, 131.10, 133.24, 136.41, 151.80 (мочевина). 154.43 (карбамат)

ИК спектр, ν, см⁻¹: 1240 (COC), 1560-1610 (CH аром.), 1640 и 1701 (C=O).

Найдено, %, C 61.4, H 7.89, N 14.4. C₁₅H₂₃N₃O₃. Вычислено, %, C 61.4, H 7.90, N 14.3.

N-2,4-Диметилфенил-N'-втор-бутоксикарбониламиноэтилмочевина (15)

(Alk=вторBu, R1=CH₃, R2= CH₃). Выход 95%. Тпл=162-164°C.

^1H -ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.85 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2(\text{vBu})$, $J=7.3$), 1.14 (д, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH vBu}$, $J=6.4$), 1.41-1.59 (м, 2H, $\text{CH}_2 \text{vBu}$), 2.21 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$); 2.28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 3.21-3.39 (дм, 4H, NH-CH_2 , $J=30.8$), 4,63 (ск, 1H, CH-O-CO , $J=6.4$), 6.98 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.8$); 7.02 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.17 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$)

^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 9.29, 18.30, 18.80, 20.80; 28,58; 39,50; 41,30; 72.21; 121,72; 126,91; 127,89; 129,52; 131,43; 135,9; 156,2 (мочевина); 157,4 (карбамат).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1237 (COC), 1558-1605 (CH аром.), 1675 и 1698 (C=O).

Найдено, %, C 62.6, 62.6, H 8.3, 8.2, N 13.4, 13.6. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 62.52, H 8.20, N 13.67.

N-4-Этоксикарбонилфенил-N'-втор-бутоксикарбониламиноэтил-мочевина (16) ($\text{Alk}=\text{вторBu}$, $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{COOEt}$). Выход 89%. Тпл=155-157°C.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.83[т, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2(\text{vBu})$, $J=7.4$], 1.15 [д, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH vBu}$, $J=6.2$], 1.35 [т, 3H, CH_3 (Et), $J=7.2$], 1.46-1.55 [м, 2H, $\text{CH}_2 \text{vBu}$], 3.28 [т, 2H, CH_2N , $J=5$], 3.36 [т, 2H, CH_2N , $J=5$], 4.31 [к, 2H, $\text{CH}_2(\text{Et})$, $J=7.2$], 4.64-4.68 [м, 1H, $\text{CH}(\text{vBu})$], 7.38 [д, 2H, $\text{H}_{\text{аром. Анилин}}$, $J=8,6$], 7.87 [д, 2H, $\text{H}_{\text{аром. протон при карбоксиле}}$, $J=8.6$]

^{13}C -ЯМР (100МГц) (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.63; 14.33; 19.68; 26.97; 40.3 (имин); 41,36 (имин); 60,78 (алиф C-O); 73,54 (аром C-O); 118,28; 124,45; 130,79 (симм. аром); 143,25; 156,27 (карбамат); 157,77 (мочевина); 166,4 аром. Карбоксил

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1238 (COC), 1556-1604 (CH аром.), 1676 и 1697 (C=O).

Найдено, %, C 58.3, 58.2, H 7.1, 7.0, N 11.8, 12.0. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %, C 58.11, H 7.17, N 11.96.

N-2,4-Диметилфенил-N'-изопропоксикарбониламиноэтилмочевина (17) ($\text{Alk}=\text{iPr}$, $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{CH}_3$). Выход 95%. Тпл=197-198°C.

^1H ЯМР (400 МГц), ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1.16 [д, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH iPr}$, $J=6.4$], 2.13 [с, 3H, $\text{p-CH}_3\text{-Ph}$]; 2.20 [с, 3H, $\text{o-CH}_3\text{-Ph}$], 3.02-3.18 [дм, 4H, NH-CH_2 , $J=34.2$],

3.45 [с, *I*H, NH карбамат], 4.76 [сп, *I*H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{-O-CO}$, $J=6.4$], 6.50 [с, *I*H, NH мочеви́на], 6.85-6.96 [м, 2H аром], 7.03 [м, *I*H, NH мочеви́на], 7.54-7.67 [м, 2H, аром]

^{13}C -ЯМР (100МГц) (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 18.28; 20.75; 22.55; 39.5; 41.27; 67.06 (алиф С-О); 121.74; 126.91; 127.88; 129.45; 131.04; 131.34; 135.96; 156.15 (мочеви́на); 157.4 (карбамат)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1235 (COC), 1558-1607 (CH аром.), 1635 и 1691 (C=O).

Найдено, %, С 61.5, 61.5, Н 7.8, 8.0, N 14.5, 14.3. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, С 61.41, Н 7.90, N 14.32.

N-4-Этоксикарбонилфенил-N'-изопропоксикарбониламиноэтил-мочеви́на (19) (Alk=iPr, R1= H, R2=COOEt). Выход 88%. Тпл=165-167°C.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.16 (д, 6H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-CH iPr}$, $J=6.4$), 1.24 (т, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3(\text{Et})$, $J=7.6$), 3.21-3.39 (дм, 4H, NH- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$, $J=30.8$), 4.31 (к, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2(\text{Et})$, $J=7.2$), 4.76 (сп, *I*H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{-O-CO}$, $J=6.4$), 7.04-7.19 (дд, 4H, аром, $J=35.8$, $J=8.2$).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.33; 19.68; 40.3 (имин); 41.36 (имин); 60.78 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$); 68.50 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$), 118.28; 124.45; 130.79 (симм. аром); 143.25; 156.27 (мочеви́на); 157.77 (карбамат); 166.4 (аром. карбоксил).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1233 (COC), 1555-1606 (CH аром.), 1632 и 1690 (C=O).

Найдено, %, С 57.1, 57.0, Н 6.9, 6.8, N 12.5, 12.6. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %, С 56.96, Н 6.87, N 12.50.

N-о-Толил-N'-изопропоксикарбониламиноэтилмочеви́на (20) (Alk=iPr, R1= CH_3 , R2=H). Выход 91%. Тпл=181-183°C.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.17 [д, 6H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-CH iPr}$, $J=6.2$], 2.25 [с, 3H, *o*- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-Ph}$], 3.21-3.39 [дм, 4H, NH- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$, $J=32.1$], 4.79 [сп, *I*H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{-O-CO}$, $J=6.2$], 7.07-7.23 [м, 3H, аром], 7.36 [д, *I*H, H-аром]

^{13}C -ЯМР (100МГц) (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 17.80; 20.88; 38.08; 41.42; 68.50 (алиф С-О); 126.00; 126.04; 127.20; 131.10; 133.24; 136.41; 151.80 (мочеви́на); 155.33 (карбамат)

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1234 (COC), 1557-1605 (CH аром.), 1636 и 1693 (C=O).

Найдено, %, C 60.3, 60.2, H 7.7, 7.6, N 15.0, 15.1. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 60.20, H 7.58, N 15.04.

N-*o*-Толил-N'-бутоксикарбониламиноэтилмочевина (21) (Alk=Bu, R1=CH₃, R2=H). Выход 89%. Тпл=161-163°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 0.85 (т, 3H, CH₃-CH₂(2-Bu), *J*=6.6), 1.44 (ск, 2H, CH₃CH₂(2-Bu), *J*=6.6), 1.64 (кв, 2H, CH₂CH₂CH₂(2-Bu), *J*=6.6), 2.24 (с, 3H, *o*-CH₃-Ph), 3.21-3.35 (дм, 4H, NH-CH₂, *J*=29.1), 4,16 (ск, 2H, CH₂-O-CO, *J*=6.6), 7.09 (м, 1H, аром), 7.17 (т, 2H аром, *J*=7.6), 7.38 (д, 1H аром, *J*=7.4)

¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): 13.65 (CH₃(Bu)), 17.80 (CH₃-Ph), 19.20, 30.62, 39.80 (имин), 41.83 (имин), 66.61(CH₂O), 126.00, 126.04, 127.20, 131.10, 133.24, 136.41, 151.80 (мочевина), 153.14 (карбамат).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1244 (COC), 1558-1607 (CH аром.), 1681 и 1741 (C=O).

Найдено, %, C 61.40, H 7.82, N 14.34. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 61.41, H 7.90, N 14.32.

N-*n*-Толил-N'-трет-бутоксикарбониламиноэтилмочевина (22) (Alk=*трет*Bu, R1=H, R2=CH₃). Выход 43%. Тпл=165-166°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д., *J*, Гц): 1.36 (с, 9H, CH₃(*трет*-Bu)), 2.19 (с, 3H, *p*-CH₃-Ph), 2.98 (к, 2H, NH-CH₂, *J*=6.3), 3.10 (к, 2H, NH-CH₂, *J*=6.3), 6.07 (т, 1H, NH, *J*=5.5), 6.83 (т, 1H, NH, *J*=6.3), 7.00 (д, 2H, аром, *J*=8.7), 7.24 (д, 2H аром, *J*=8.7), 8.37 (с, 1H NH)

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 20.75 (CH₃(*трет*-Bu)), 28.70 (CH₃-Ph), 40.96, 78.09, 118.23, 129.46, 130.15, 138.40, 155.81, 156.16

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1168 (COC), 1520-1533 (CH аром.), 1680 (C=O карбамат) и 1655 (C=O мочевина).

Найдено, %, C 61.41, H 7.80, N 14.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 61.41, H 7.90, N 14.32.

N-*n*-Хлор-N'-*трет*-бутоксикарбониламиноэтилмочевина (23)

(Alk=*трет*Bu, R1=H, R2= Cl). Реакцию проводили в ацетонитриле. Выход 70%.
Тпл=170-172°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.38 (с, 9 H, CH₃); 2.98-3.02 (м, 2 H, CH₂); 3.10-3.14 (м, 2 H, CH₂); 6.19 (т, 1 H, -NH, J=4); 6.86 (т, 1H, -NH, J=4); 7.25 (д, H, CH_{аром}, J=8); 7.42 (д, 2H, CH_{аром}, J=8); 8.86 (с, 1H, -NH);

¹³C ЯМР (100МГц), (CDCl₃, δ, м.д.): 28.70 (CH₃); 40.80 (-CH₂); 78.10 (C(CH₃)); 119.55 (CH_{аром}); 124.88 (CH_{аром}); 128,90 (C-Cl); 139.99 (C-NH); 155.56 (O-(O)C-NH); 156.18 (NH-(O)C-NH).

ИК спектр, ν, см⁻¹: 1168 (COC), 1520-1533 (CH аром.), 1680 (C=O карбамат) и 1655 (C=O мочевины).

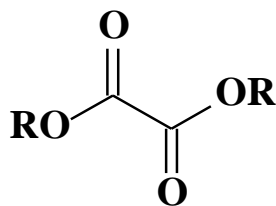
Найдено, %, C 53.61, H 4.51, N 13.38. C₁₄H₂₀ClN₃O₃. Вычислено, %, C 53.59, H 6.42, N 13.39.

3.5. Синтез эфиров щавелевой кислоты

3.5.1. Синтез диметилноксалата (24)

В круглодонную колбу емкостью 1000 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 170 г безводной щавелевой кислоты и 200 мл метилового спирта. При сильном встряхивании к смеси добавили 60 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагрели до кипения и быстро отфильтровали через предварительно подогретую воронку. Фильтрат выдержали при комнатной температуре в течение суток, наблюдая выпадение кристаллов, затем охладили в морозильной камере. Выпавшие кристаллы отфильтровали и посушили на воздухе в течение получаса. Масса осадка составила 143 г. Выход 64%. Тпл. = 55-56°C (50-55° С [173]).

3.5.2. Общая методика синтеза симметричных эфиров щавелевой кислоты



В круглодонную колбу объемом 1 л поместили 75 г (0,83 моль) сухой щавелевой кислоты и прилили 500 мл ЧХУ, 100 мл этанола (2 моль) и 9 г п-ТСК. Полученную смесь кипятили с азеотропной отгонкой воды до прекращения ее выделения, полученный прозрачный раствор охладили, 3 раза промыли карбонатом натрия. Собранные органические слои объединили, осушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, упарили на роторном испарителе. Получена прозрачная жидкость с кремовым оттенком. Чистый эфир выделяли перегонкой под вакуумом.

Диэтиловый эфир (25). Выход 71%, $T_{\text{кип}} = 71-72^\circ\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст. ($185,7^\circ\text{C}$ при 760 мм.рт.ст [137]), $n_D(24^\circ\text{C})=1,4075$ ($n_D(20^\circ\text{C})=1,41$ [174]).

Диизопропиловый эфир (26). Выход 82%, $T_{\text{кип}} = 125^\circ\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст. (191°C при 760 мм.рт.ст [175]), $n_D=1,4049$ (лит. $n_D = 1,413$ [176])

Ди-*n*-Пропиловый эфир (27). Выход 80%. $n_D(24^\circ\text{C})=1,4025$, $T_{\text{кип}} = 120^\circ\text{C}$ при 7 мм.рт.ст. (лит. 212°C при 760 мм.рт.ст [177]).

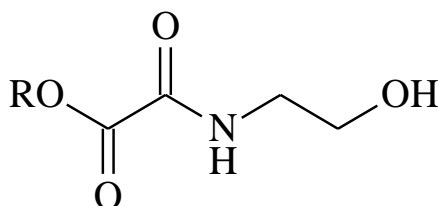
^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д., J, Гц): 0.92 (т, 6H, CH_3 , J = 8); 1.68 (ск, 4 H, CH_2CH_3 , J = 8); 4.20 (т, 4 H, OCH_2 , $J^3 = 8$).

^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 10.47 (CH_3); 21.64 (CH_2CH_3); 68.30 (OCH_2); 157.99 (COO).

Ди-втор-Бутиловый эфир. Выход 75%. Соединение находится на стадии анализа, ожидаются данные ЯМР-спектроскопии. $T_{\text{кип}} = 115-117^\circ\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст. (лит. 240°C при 760 мм.рт.ст. [178]), $n_D(25^\circ\text{C})=1,4145$ (лит. $n_D(25^\circ\text{C})=1,428$ [178]).

Ди-*n*-Бутиловый эфир. Выход 65%. Соединение находится на стадии анализа, ожидаются данные ЯМР-спектроскопии. $T_{\text{кип}} = 115-117^{\circ}\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст. (лит. $239-240^{\circ}\text{C}$ при 760 мм.рт.ст. [178]).

3.6. Получение амидоэфиров щавелевой кислоты



Этил[(2-гидроксиэтил)амино](оксо)ацетат (R=Et) (31). В круглодонную колбу, объемом 100 мл поместили 11,7 г (0,08 моль) диэтилового эфира щавелевой кислоты и 4 мл этанола. Смесь охладил на бане со льдом и добавили по каплям 1,2 мл (0,02 моль) моноэтаноламина в 10 мл этанола, после чего убрали охлаждение. При комнатной температуре выпадает объемистый осадок N,N'-бис(2-гидроксиэтил)оксамида. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток – практически чистый для дальнейших превращений оксамат (содержание основного вещества около 95 %). Выход 89%. $n_D(22^{\circ}\text{C})=1,4593$.

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.38 (т, 3H, CH_3 , $J=7.3$); 3.05 (уш.с., 1H, -OH); 3.53 (дт, 2H, NH- CH_2 , $J=4.9$ Гц, $J=5.4$); 3.8 (т, 2H, CH_2 -OH, $J=5.4$); 4.35 (к, 2H, CH_2 - CH_3 , $J=7.3$).

^{13}C ЯМР (100 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.96 (CH_3); 42.41 (NH- CH_2); 61.16 (CH_2 -OH); 63.30 ($-\text{CH}_2$ - CH_3); 157.36 ($-\text{O}-\text{C}(\text{O})$); 160.49 ($-\text{C}(\text{O})$ -NH).

Пропан-2-ил[(2-гидроксиэтил)амино](оксо)ацетат (R=iPr) (32). Выход 90%

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.37 (д, 6H, CH_3 , $J^3=8$); 2.84 (уш.с., 1H, OH) 3.53 (дт, 2H, NH- CH_2 , $J=8$, $J=4$); 3.80 (т, 2H, CH_2 -OH, $J=4$); 4.37 (сеп, 1H, CH , $J=4$).

^{13}C ЯМР (100 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д.): 21.54 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 42.47 ($\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 61.25 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OH); 71,65 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 157.62 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})$); 159.98 ($-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$).

Пропил[(2-гидроксиэтил)амино](оксо)ацетата ($\text{R}=\text{n-Pr}$), (33). Выход 87%.

^1H ЯМР (400 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J, Гц): 0.90 (т, 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J = 7.4); 1.64 (м, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 3.33-3.20 (дт, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$, J= 8, J= 4); 3.57 (уш.с, 1 H, $\text{CH}_2\underline{\text{O}}\text{H}$); 4.15 (м, 2 H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$).

^{13}C ЯМР (100 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J, Гц): 10.20 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 21.36 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41.77 ($\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 59.06 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OH); 67.36 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 157.25 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})$); 160.91 ($-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$).

Бутан-2-ил[(2-гидроксиэтил)амино](оксо)ацетата ($\text{R}=\text{2-Bu}$, $\text{R}^1=\text{H}$), (34). Выход 95%.

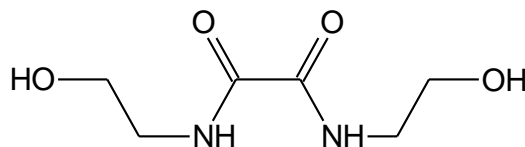
^1H ЯМР (400 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J, Гц): 0.91 (т, 3 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J = 7.0); 1.26 (д, 3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J=6.2); 1.46-1.76 (м, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 3.20 (дт, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$, J= 8, J= 4); 3.57 (уш.с, 1 H, $\text{CH}_2\underline{\text{O}}\text{H}$); 4.18 (м, 2 H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$).

^{13}C ЯМР (100 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J, Гц): 9.30 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 19.17 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 28.30 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41.62 ($\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 60.29 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OH); 78.42 ($-\underline{\text{C}}\text{H}\text{CH}_3$); 154.46 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})$); 160.68 ($-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$).

Бутил[(2-гидроксиэтил)амино](оксо)ацетата ($\text{R}=\text{n-Bu}$, $\text{R}^1=\text{H}$), (35). Выход 91%.

^1H ЯМР (400 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J, Гц): 0.89 (т, 3H, CH_3 , J = 7.4); 1.36 (м, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 1.59 (м, 2H, $\text{C}_2\text{H}_5\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 3.29 – 2.99 (м, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$); 3.53 – 3.49 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 3.78 (уш.с, 1 H, $\text{CH}_2\underline{\text{O}}\text{H}$); 4.24 – 4.09 (м, 2H, $\text{C}_3\text{H}_7\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$).

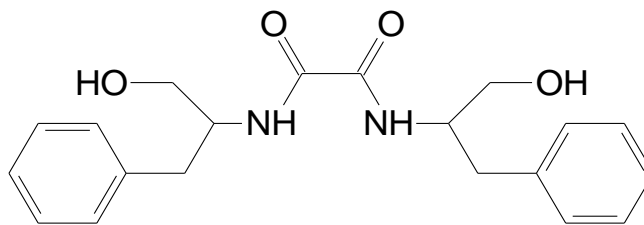
^{13}C ЯМР (100 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J, Гц): 13.57 (CH_3); 18.58 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 29.96 ($\text{CH}+\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41.75 (CH_2NH); 52.87 (CH_2OH); 59.04 ($\text{C}_3\text{H}_7\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 157.04 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})$); 161.27 ($-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$).

N¹,N²-бис(2-гидроксиэтил)этилендиамин (36).

$T_{пл} = 133-136^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.21 (дт, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 4$); 3.44 (дт, 4H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-OH}} = 8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 4$); 4.76 (т, 2H, NH, $J = 8$ Гц).

^{13}C ЯМР (100 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 42.13 (HN- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 59.61 (HO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 160.49 (-C=O).

N,N'-бис(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)этилендиамид (70).

$T_{пл} = 133-136^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д., J , Гц): 2.88-2.69 (м, 4 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Bnz}$); 3.41 (уш.с., 2H, OH); 3.97-3.92 (м, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 4.92 (уш.с., 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}$); 7.26 - 7.15 (м, 10H, $\text{CH}_{аром}$); 8.34 (с, 1H, NH); 8.37 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 40.69 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 54.98 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Bnz}$); 62.69 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 126.45 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{аром}$); 128.59 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{аром}$); 129.54 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{аром}$); 139.28 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{аром}$); 159.93 (N- $\underline{\text{C}}\text{=O}$).

Трет-бутил(2-гидроксиэтил)амино(оксо)ацетат (37).

Метод 1. В трехгорлую колбу объемом 200 мл, снабженную капельной воронкой, обратным холодильником, термометром и магнитной мешалкой добавляли 5,7 мл (0,066 моль) оксалилхлорида в 35 мл диэтилового эфира. К смеси, охлажденной на ледяной бане, прикапывали в течение 1,5 ч смесь из 5,2 мл (0,055 моль) трет-бутилового спирта, 8,85 мл (0,11 моль) пиридина в 35 мл диэтилового

эфира. Реакционную смесь охлаждали еще в течение 15 минут, после чего без предварительной очистки добавляли этаноламин в течение 15 минут. После окончания прикапывания систему охлаждают еще в течение 10 минут и температуру повышали до комнатной. При этом наблюдалось образование осадка. В реакционную смесь добавляли воду до растворения осадка. Органическую фазу 3 раза промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали, упаривали. Получили стеклообразный осадок массой 6,77 г (**суммарный выход ~10%**), который без предварительной очистки подвергают реакции с 4-хлорфенилизоцианатом.

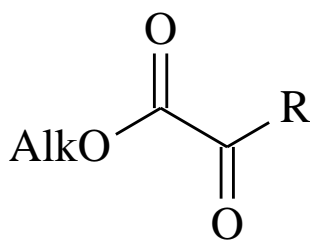
Метод 2. С использованием дитретбутилоксалата в соответствии с методикой для получения амидов эфиров щавелевой кислоты исходя из симметричных/несимметричных алкилоксалатов и алкоксихлоридов. **Выход 50%.**

Метод 3. С использованием метил-*трет*-бутилового эфира в соответствии с методикой для получения амидов эфиров щавелевой кислоты исходя из симметричных/несимметричных алкилоксалатов и алкоксихлоридов. Растворитель — метанол. **Выход 99%.**

^1H ЯМР (400 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.56 (с, 9H, CH_3); 3.51 (дт, 2H, NH-CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 4$); 3.79 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J=4$).

^{13}C ЯМР (100 МГц), (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.71 (CH_3); 42.50 (NH-CH_2); 61.28 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 84.70 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 158.34 ($-\text{O-C}(\text{O})$); 159.44 ($-\text{C}(\text{O})\text{-NH}$).

3.6.1. Получение диалкиламидоэфиров щавелевой кислоты



Метилловый эфир N,N-диэтилоксаминовой кислоты (Alk=Me, R=NEt₂), (76). В круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой и

капельной воронкой, поместили 39 г (0,33 моль) метилового эфира щавелевой кислоты и прилили 50 мл метанола. В течение часа прикапывали 34 мл (0,33 моль) диэтиламина, в 100 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение суток, после чего упарили растворитель. Остаток диэтиламина отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Получили вязкую жидкость массой 43,3 г. Полученный эфир очищали вакуумной перегонкой. $T_{\text{кип}}=100^{\circ}\text{C}$ при 15-20 мм рт.ст. Выход 83%.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.12 (т, 3H, CH_3 , $J=7$); 3.33 (к, 2H, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, $J=7$); 3.81 (с, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-O}$).

^{13}C ЯМР (100 МГц) (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.46 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 38.57 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 52.85 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-O}$); 161.29 ($\text{C(O)-}\underline{\text{C}}\text{(O)-N}$); 164.22 ($\text{O-}\underline{\text{C}}\text{(O)-C}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1216.02; 1231.13; 1659.8 (N-C=O вал.); 1743,21 (C=O вал.).

Этиловый эфир N,N-диэтилоксиаминовой кислоты (Alk =Et, R=NEt₂), (77).

В круглодонной колбе объемом 50мл, снабженную магнитной мешалкой, смешали 11,97 г (0,082 моль) диэтилового эфира щавелевой кислоты и 2,99 г (0,041 моль) диэтиламина. Реакционную массу перемешивали 3 часа при температуре 55 °C . Получилась жидкость оранжевого цвета, содержащая, по данным ТСХ, продукт, избыток эфира и следовые количества диэтиламина. Смесь подвергли вакуумной перегонке с помощью мембранного насоса. Для полного разделения компонентов смеси понадобилась двукратная перегонка. Получили 5,18 г прозрачной жидкости. Выход 74%. $T_{\text{кип}}=120^{\circ}\text{C}$ при 15-20 мм рт.ст. $n_D(24^{\circ}\text{C})=1,4426$.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.11 (м, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$); 3.23 (к, 4H, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$, $J=7$); 3.33 (м, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-O}$); 4.28 (к, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$, $J=7$).

^{13}C ЯМР (100МГц) (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.19 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14.47 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 38.58($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 52.96 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$) 163.77($\text{C(O)-}\underline{\text{C}}\text{(O)-N}$); 164.21($\text{O-}\underline{\text{C}}\text{(O)-C}$).

Этилморфолин-4-ил(оксо)ацетат (Alk =Et, R=O(CH₂)₄N), (80). Выход 81%.

$T_{\text{кип}}=120\text{-}122^{\circ}\text{C}$ при 0,015 мм рт.ст. $n_D(26^{\circ}\text{C})=1,4738$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.38 (т, 3H, CH_3 , $J=7.3$); 3.05 (уш.с., 1H, -OH); 3.53 (дт, 2H, NH-CH_2 , $J_{\text{NH-CH}_2}=4.9$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=5.4$); 3.8 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J=5.4$); 4.35 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.3$).

^{13}C ЯМР (300 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.96 (CH_3); 42.41 (NH-CH_2); 61.16 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 63.30 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 157.36 ($-\text{O-C(O)}$); 160.49 ($-\text{C(O)-NH}$).

Этилоксо(пиперидин-1-ил)ацетат (Alk =Et, R=(CH₂)₅N), (81). Выход 75%.
 $T_{\text{кип}}=118\text{-}120^\circ\text{C}$ при 0,015 мм рт.ст. $n_D(25^\circ\text{C})=1,4792$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.37 (d, 6H, CH_3 , $J^3=8$ Гц); 2.84 (bs, 1H, OH) 3.53 (dt, 2H, NH-CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$ Гц, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$ Гц); 3.80 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J^3=4$ Гц); 4.37 (sep, 1H, CH , $J^3=4$ Гц).

^{13}C ЯМР (300 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 21.54 (CH_3); 42.47 (NH-CH_2); 61.25 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 71,65 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 157.62 ($-\text{O-C(O)}$); 159.98 ($-\text{C(O)-NH}$).

Этилазепин-1-ил(оксо)ацетат (R=Et, R'=(CH₂)₆N), (82). Выход 74%.
 $T_{\text{кип}}=110\text{-}112^\circ\text{C}$ при 0,015 мм рт.ст. $n_D(25^\circ\text{C})=1,3558$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.11 (м, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$); 3.23 (к, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$, $J=6$); 3.33 (м, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$), 4.28 (к, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$, $J=7$).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.19 (CH_3); 14.47 (CH_3); 38.58($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 42.33 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 52.96 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) 163.77(C(O)-C(O)-N); 164.21(O-C(O)-C).

Этил(4-метилпиперазин-1-ил)(оксо)ацетат (R=Et, R'=MeN(CH₂)₄N), (83).
 Выход 69%. $T_{\text{кип}}=127\text{-}129^\circ\text{C}$ при 0,015 мм рт.ст. $n_D(25^\circ\text{C})=1,3660$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.37 (д, 6H, CH_3 , $J=8$); 2.84 (уш.с., 1H, OH) 3.53 (дт, 2H, NH-CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 3.80 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J=4$); 4.37 (сеп, 1H, CH , $J^3=4$).

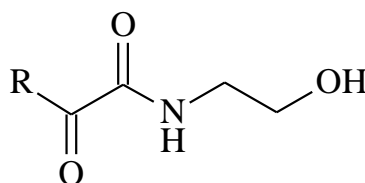
^{13}C ЯМР (300 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 21.54 (CH_3); 42.47 (NH-CH_2); 61.25 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 71,65 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 157.62 ($-\text{O-C(O)}$); 159.98 ($-\text{C(O)-NH}$).

Этил[оксо-2-(пирролидин-1-ил)]ацетат (Alk =Et, R=(CH₂)₄N), (84). Выход 78%. T_{кип}=118-120°C при 0,015 мм рт.ст. n_D(23°C)=1,4842.

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.37 (д, 6H, CH₃, J³=8); 2.84 (уш.с., 1H, OH) 3.53 (дт, 2H, NH-CH₂, J_{CH₂-NH}= 8, J_{CH₂-CH₂}= 4); 3.80 (т, 2H, CH₂-OH, J³=4); 4.37 (сеп, 1H, CH, J³=4).

¹³C ЯМР (300 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 21.54 (CH₃); 42.47 (NH-CH₂); 61.25 (CH₂-OH); 71,65 (-CH(CH₃)₂); 157.62 (-O-C(O)); 159.98 (-C(O)-NH).

3.6.2. Получение этаноламидов N,N-диалкилоксаминовых кислот



Этаноламид N, N-диэтилоксаминовой кислоты (R=NEt₂), (85).

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавили 2 г (0,0125 моль) предварительно очищенного вакуумной перегонкой этилового эфира N,N-диэтилоксаминовой кислоты и 0,767 г (0,0125 моль) этаноламина. Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов, после чего образовалась жидкость светло-желтого цвета, которую упарили на роторном испарителе. Масса жидкости составила 2,511 г. Выход 68%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.09 (т, 6H, CH₃-CH₂, 7.0); 3.19 (м, 2H, NH-CH₂-CH₂-OH), 3.29 (м, 4H, CH₃-CH₂); 3.44 (т, 2H, NH-CH₂-CH₂-OH, J=6); 4.74 (с, 1H, OH); 8.55 (с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 12.95 (CH₃); 14.67 (CH₃); 38.94 (NH-CH₂-CH₂-OH); 41.43 (CH₃-CH₂); 42.31 (CH₃-CH₂); 59.90 (NH-CH₂-CH₂-OH); 164.52 (C(O)-C(O)-N); 164.71 (C(O)-C(O)-NH).

N-(2-гидроксиэтил)-2-(морфолин-4-ил)-2-оксоацетамид (R'=O(CH₂)₄N), (86). Выход 69%. T_{плав}=121 °C.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.26 (л, 6 H, CH_3 , $J^3=4$); 3.44 (дт, 4 H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.18 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J^3=4$); 5.01 (сеп, 1 H, CH , $J^3=4$); 7.33 (д, 2 H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J^3=8$); 7.49 (д, 2 H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J^3=8$); 9.02 (т, 1 H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J^3=4$); 9.84 (с, 1 H, C-NH-C(O)).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 21.77 (CH_3); 39.06 (CH_2); 62.71 (CH_2); 70.59 (CH); 120.13 (NH-C-CH); 129.09 (C-CH); 138.60 (NH-C-); 157.95 (N-C(O)); 160.53 (C(O)-C(O)-NH).

N-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид ($\text{R}'=(\text{CH}_2)_5\text{N}$), (87). Выход 65%.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.56 (с, 9H, CH_3); 3.51 (дт, 2H, NH-CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 3.79 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J^3=4$).

^{13}C ЯМР (300 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 27.71 (CH_3); 42.50 (NH-CH_2); 61.28 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 84.70 ($-\text{C}(\text{CH}_2)_3$); 158.37 (C(O)-C(O)-N); 159.44 ($-\text{C(O)-NH}$).

2-(Азепин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-оксоацетамид ($\text{R}'=(\text{CH}_2)_6\text{N}$), (88). Выход 83%. $n_D(25^\circ\text{C})=1,5116$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.09 (м, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3.19 (дд, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $J=10.4$; 4.3), 3.29 (дд, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $J=15.0$, 7.7); 3.44 (т, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $J=6$); 4.74 (с, 1H, OH); 8.55 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 13.45 (CH_3); 15.65 (CH_3); 39.91 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 40.42 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 42.31 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 57.80 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 164.63 (C(O)-C(O)-N); 164.81 (C(O)-C(O)-NH).

N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид ($\text{R}'=\text{MeN}(\text{CH}_2)_4\text{N}$), (89). Выход 77%. $T_{\text{ПЛАВ}}=92^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.37 (д, 6H, CH_3 , $J^3=8$); 2.84 (уш.с., 1H, OH) 3.53 (дт, 2H, NH-CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 3.80 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J^3=4$); 4.37 (сеп, 1H, CH , $J^3=4$).

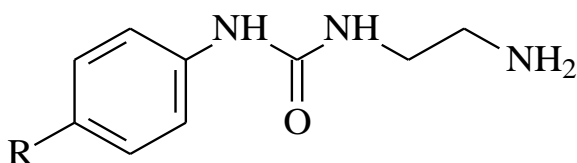
^{13}C ЯМР (300 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 21.54 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 42.47 (NH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 61.25 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$); 71,65 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 157.62 ($-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-N}$); 159.98 ($-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$).

N-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид (R'=(CH₂)₄N), (90). Выход 72%. $n_D(25^\circ\text{C})=1,4326$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.11 (м, 6H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-N}$); 3.23 (к, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$, $J=6$); 3.33 (м, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{-O}$), 4.28 (к, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$, $J=7$).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 14.19 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14.47 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 38.58($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 42.33 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 52.96 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$) 163.77($\text{C}(\text{O})\text{-}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-N}$); 164.21($\text{HN-}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}$).

3.7. Получение N-арил-N'-(2-амино)этилзамещенных мочеви



Метод 1. N-(2-аминоэтил)-N'-(4-хлорфенил)мочевина (R=Cl), (41).

Раствор 4-хлорфенилизотиоцианата массой 39 г (0,25 моль) в 100 мл ацетонитрила медленно прибавляли к избытку раствора диэтиламина массой 78 г (1,3 моль) в 200 мл ацетонитрила при охлаждении на бане со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровали на фильтре Шотта (побочный продукт - N¹-[(4-хлорфенил)карбамаил] этандиамин); маточный раствор концентрировали на роторном испарителе. Избыток этилендиамина перегнали в вакууме ($T_{\text{кип}}=114^\circ\text{C}$ при 15-20 мм.рт.ст). Продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила. Получили белый порошок массой 4,73 г. Выход 10%. $T_{\text{пл}}=139\text{-}142^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.64 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}_2$); 3.09 (м, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}$ и $\underline{\text{N}}\text{H}_2$); 6.64 (т, 1 H, NH-CH_2 , $J=8$); 7.24 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7.43 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 9.04 (с, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-C}$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 41.89 ($\text{NH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 42.29 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 119.48($\text{HN-C-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 124.58 (Cl-C); 128.84 ($\text{Cl-C-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 140.23 ($\text{HN-C-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 155.81 ($\text{NH-}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$).

N'-[(4-хлорфенил)карбамаил]этандин (43). Выход 48% (Метод 1).
 $T_{\text{пл}}=310\text{-}312^\circ\text{C}$

^1H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д., J , Гц): 3.17-3.19 (м, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 6.46 (с, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 7.25 (д, 4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7.43 (д, 4 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 8.87 (с, 2H, $\text{C-NH-C}(\text{O})$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 119.61($\text{HN-C-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 124.97 (Cl-C); 128.75 ($\text{Cl-C-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 140.11 ($\text{HN-C-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 155.81 ($\text{NH-}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$).

N-(2-аминоэтил)-N'-(п-толил)мочевина (R=CH₃), (42). Метод 2. Раствор п-толилизотиоцианата массой 3,46 г (0,026 моль) в хлористом метиле медленно прибавляли к избытку раствора 7,8 г (0,13 моль) этилендиамина в изопропанол при охлаждении на бане со смесью жидкого азота и ацетона до температуры -70°C . Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровали на фильтре Шотта (бис-N-[(п-толил)карбамоил]этилендиамин). Маточный раствор концентрировали на роторном испарителе, затем отогнали избыток этилендиамина в вакууме мембранного насоса. Продукт перекристаллизовывали из изопропанола. Получили осадок белого цвета. Выход 4%. $T_{\text{пл}} = 118\text{-}120^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 2,21 (с, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.59 (т, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $J=5.3$); 3,06 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}_2$ и NH_2); 6,20 (т, 1H, NH-CH_2 , $J=8$); 7,03 (д, 2H, $\text{CH}_3\text{-C-}\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7,25 (д, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{аром}}\text{-C-NH}$, $J=8$); 8,47 (с, 2H, $\text{C-NH-C}(\text{O})$).

^{13}C ЯМР (100 МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 20,75 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 42,05 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}_2$); 118,09 ($\text{CH}_3\text{-C-}\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{аром}}$); 129,48 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{аром}}\text{-C-NH}$); 130,03 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{-CH}_{\text{аром}}$); 138,47 ($\text{CH}_{\text{аром}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{-NH}$); 152.35 ($\text{NH-}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$).

Метод 3. В пробирку поместили 0,402 г (0,002 моль) N¹-[(п-толил)карбамоил]имидазола и 0,8 г этилендиамина (избыток 6,7), последний использовали в качестве среды. Реакцию проводили в микроволновой системе при температуре 120°C и мощности 150 Вт в течение 60 минут. Из реакционной смеси отогнали избыток этилендиамина в вакууме мембранного насоса. Остаток перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 12 %.

Метод 4. В колбу поместили 0,397 г (0,001975 моль) N¹-[(п-толил)карбамоил]имидазола 14 и 0,237 г (0,00395 моль) этилендиамина с использованием 5 мл воды в качестве среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 суток, по ТСХ обнаружено только исходное вещество.

N'-[(4-метилфенил)карбамаил]этандин (44). Выход 56% (Метод 2).
T_{пл}=290-292°C

¹H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2,21 (с, 6H, CH₃); 3,17 (с, 4H, CH₂-NH); 6,17 (с, 2H, NH-CH₂); 7,03 (д, 4H, CH_{аром}-C-NH, J=8); 7,27 (д, 4H, CH₃-C-CH_{аром}, J=8); 8,45 (с, 2H, C-NH-C(O)).

¹³C ЯМР (100 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 20,70 (CH₃); 41,14 (CH₂-CH₂-NH₂); 121,34 (CH₃-C-CH_{аром}); 129,60 (CH_{аром}-C-NH); 132,70 (CH₃-C-CH_{аром}); 136,61 (CH_{аром}-C-NH); 150,03 (NH-C(O)-NH).

Получение N¹-[(п-толил)карбамоил] имидазола (45)

К раствору 0,34 г (0,005 моль) имидазола в хлористом метиле добавили при перемешивании 0,665 г (0,005 моль) п-толилизотиоцианата. Выпавший белый осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 85 %. T_{пл} = 135 – 140°C

¹H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 2,24 (с, 3H, CH₃); 7,03 (м, 2H, CH-CH); 7,09 (д, 2H, CH₃-C-CH_{аром}, J=8.6); 7,32 (д, 2H, CH_{аром}-C-NH, J=8.6); 7,66 (с, 1H, N-CH-NH); 8,51 (с, 1H, C(O)-NH-C).

3.8. Алкоголиз N-(2-аминоэтил)-N'-(4-хлорфенил)мочевины (41)

К кипящему раствору 13,46 г (0,0367 моль) бис-N-[(п-хлорфенил)карбамоил]этилендиамина в ДМСО медленно прикапывали 28 мл изопропанола (0,367 моль, в 10-тикратном избытке). Ход реакции контролировали методом ТСХ. Затем отогнали растворитель и избыток изопропанола из реакционной смеси и продукт перекристаллизовывали из изопропанола. Получили осадок с коричневым оттенком, соответствующий структуре 1-[N-(4-хлорфенил)карбамоил]-2-оксоимидазолидина 47. Выход 12 %. $T_{пл} = 194 - 196$ °С.

^1H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.42 (м, 2H, N-CH₂-CH₂-NH); 3.88 (м, 2H, N-CH₂-CH₂-NH); 7.40 (д, 2H, Cl-C_{аром}-CH_{аром}, J=8); 7.53 (д, 2H, CH_{аром}-C_{аром}-NH, J=8); 7.92 (с, 1H, C_{аром}-NH-CO); 10.55 (с, 1H, C(O)-NH-CH₂).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 36,22 (N-CH₂-CH₂-NH); 42,03 (N-CH₂-CH₂-NH); 120,91(Cl-C_{аром}-CH_{аром}); 127,05 (Cl-C_{аром}-CH_{аром}); 129,28 (CH_{аром}-C_{аром}-NH); 137,42 (CH_{аром}-C_{аром}-NH); 150,97 (C_{аром}-NH-C(O)-N); 158.53 (N-C(O)-NH-CH₂).

ВЭЖХ-МАСС: [M+1]⁺ найдено 239.99; рассчитано 240.05

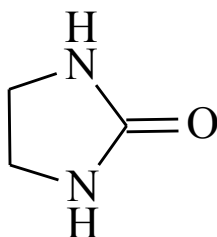
Найдено, %, С 49.90, Н 4.38, N 17.46. C₁₀H₁₀ClN₃O₂. Вычислено, %, С 50.12, Н 4.21, N 14.79.

3.9. Переаминирование N-(2-аминоэтил)-N'-(4-хлорфенил)мочевины (41)

Метод 1. Смесь бис-N-[(п-хлорфенил)карбамоил]этилендиамина массой 0,609 г (0,0017 моль) и 5-ти кратного избытка этилендиамина (0,5 г; 0,0083 моль) растворили в 4 мл смеси ТГФ/ДМСО (объемное соотношение 1:1). Реакцию проводили в микроволновой системе при температуре 150 °С и мощности 150 Вт в течение 75 минут. Нерастворимый осадок отфильтровали и в вакууме мембранного насоса отогнали растворитель. Получили маслянистый осадок, представляющий из себя смесь п-хлоранилина и 2-оксоимидазолидина (Выход 54%).

Метод 2. N¹-[(4-хлорфенил)карбамоил]этандиамин массой 2 г (0,00545 моль) смешали с 4,5 мл этилендиамина (избыток 2.5). Реакцию проводили в микроволновой системе при температуре 90 °С и мощности 150 Вт в течение 30 минут, затем при температуре 120 °С и мощности 150 Вт в течение 20 минут. Из реакционной смеси отогнали избыток этилендиамина. Продукт перекристаллизовали из ацетонитрила. Получили белое кристаллическое вещество, соответствующее структуре 2-оксоимидазолидина. Выход 25%.

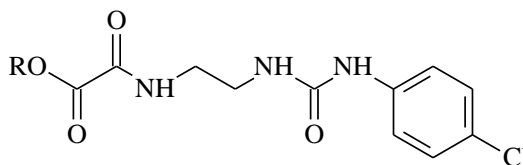
2-оксоимидазолидин (48). T_{пл} = 130 – 135 °С.



¹H ЯМР-спектр: (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.42(c, 4H, CH₂), 6.14 (c, 2H, NH).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 40.53 (CH₂); 164.78 (NH-C(O)-NH).

3.10. Получение N-арил-N'-алкоксиоксамоилэтилмочевин



N-[4-хлорфенил]-N'-этоксоксиоксамоилэтилмочевина (R=Et) (38).

Метод 1. Диэтиловый эфир щавелевой кислоты массой 7,3 г (0,05 моль) растворили в небольшом количестве этанола (ацетонитрил для трет-бутилового) и охладили на ледяной бане. N¹-[(4-хлорфенил)карбамаил]этандиамин массой 0,885 г (0,004моль) растворили в том же растворителе и прибавляли по каплям к раствору эфира в течение 1 часа, после чего смесь оставили на 12 ч. Выпавший белый осадок

отфильтровывали на фильтре Шотта, сушили и перекристаллизовывали. В случае этилового и изопропилового эфира продукт перекристаллизовывали из изопропанола, для третбутилового эфира перекристаллизацию проводили в этаноле. Выход 75%. $T_{пл}=192-194^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 (т, 3 H, CH_3 , $J=8$); 3.22-3.24 (м, 4 H, CH_2); 3.35 (с, 1 H, NH); 4.23 (к, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=4$); 7.26 (д, 2 H, $\text{CH}_{аром}$, $J=8$); 7.42 (д, 2 H, $\text{CH}_{аром}$, $J=8$); 9.05 (с, 1 H, C(O)-NH); 9.84 (с, 1 H, C-NH-C(O)).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 14.28 (CH_3); 38.75 (CH_2); 39.06 (CH_2); 39.97 (CH_2); 62.52 (CH); 120.14 (NH-C-CH); 126.49 (Cl-C); 129.08 (Cl-C-CH); 138.58 (NH-C-); 153.73 (HN-C(O)-NH); 157.75 (O-C(O)); 160.99 (C(O)-C(O)-NH).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1168 (COC), 1520-1533 (CH аром.), 1680 (C=O карбамат) и 1655 (C=O мочевины).

Найдено, %, C 53.61, H 4.51, N 13.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 53.59, H 6.42, N 13.39.

N-[4-хлорфенил]-N'-изопропоксиоксамоилэтилмочевина (R=iPr) (39).

Выход 26%. $T_{пл}=192-195^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 (л, 6 H, CH_3 , $J=8$); 3.22-3.24 (v, 4 H, CH_2); 5.00 (сеп, 1H, CH , $J=4$); 6.29 (т, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J=8$); 7.26 (д, 2 H, $\text{CH}_{аром}$, $J=8$); 7.43 (д, 2H, $\text{CH}_{аром}$, $J=8$); 8.72 (с, 1H, C-NH-C(O)); 8.94 (с, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 24.78 (CH_3); 38.75 (CH_2); 39.98 (CH_2); 70.57 (CH); 119.64 (NH-C-CH); 124.98 (Cl-C); 128.90 (Cl-C-CH); 139.78 (NH-C-); 155.60 (HN-C(O)-NH); 157.74 (O-C(O)); 160.57 (C(O)-C(O)-NH).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1168 (COC), 1520-1533 (CH аром.), 1680 (C=O карбамат) и 1655 (C=O мочевины).

Найдено, %, C 53.61, H 4.51, N 13.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 53.59, H 6.42, N 13.39.

N-[4-хлорфенил]-N'-трет-бутоксикамоилэтилмочевина (R=tBu) (40).

Выход 22%. $T_{пл}=170-173^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.47 (с, 9 H, CH_3); 3.22 (м, 4 H, CH_2); 6.31 (т, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J=8$); 7.26 (д, 2H, $\text{CH}_{аром}$, $J=8$); 7.43 (д, 2H, $\text{CH}_{аром}$, $J=8$); 8.73 (с, 1H, C-NH-C(O)); 8.82 (с, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$).

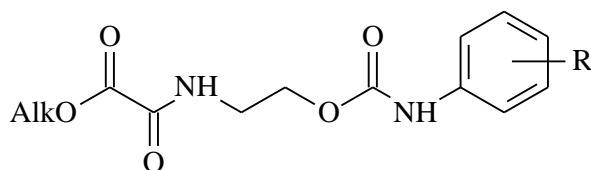
^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 27.83 (CH_3); 38.77 (CH_2); 39.98 (CH_2); 83.48 (CH); 119.64 (NH-C-CH); 124.97 (Cl-C); 128.89 (Cl-C-CH); 155.76 (NH-C); 157.63 (HN-C(O)-NH); 158.48 (O-C(O)); 160.21 (C(O)-C(O)-NH).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1168 (COC), 1520-1533 (CH аром.), 1680 (C=O карбамат) и 1655 (C=O мочевины).

Найдено, %, C 53.61, H 4.51, N 13.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %, C 53.59, H 6.42, N 13.39.

Метод 2. Трет-бутилкарбамоилэтиламин массой 0,77 г (0,00237 моль) растворили в 10 мл хлористого метилена и охладили на бане со льдом. К полученному раствору при перемешивании медленно прибавили 2,2 мл (0,029 моль) ТФА. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре. Раствор концентрировали на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Получили масло массой 1,26 г. Полученную смесь растворили в этаноле и смешали с раствором диэтилоксалата массой 0,35 г (0,00237 моль) в этаноле. К смеси добавили 0,33 мл (0,00237 моль) триэтиламина и перемешивали при комнатной температуре. Далее добавляли триэтиламин до pH=8 и нагрели реакционную смесь до 50°C . Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из изопропанола. Получили белые кристаллы массой 0,154 г. Выход 21%.

3.11. Получение N-арил-O-алкоксиоксалиламиноэтилкарбаматов



O-(2-этоксиксалиламино)-этил-(4-хлорфенил)карбамат (Alk=Et, R=4-Cl), (49). В круглодонной колбе на 50 мл растворили 0,6 г этоксиксалиламиноэтанола (3,73 ммоль) в 5 мл толуола и к полученному раствору при комнатной температуре прилили раствор 0,57 г п-хлорфенлизоцианата (3,73 ммоль) в толуоле объемом 4 мл. К полученной смеси при перемешивании добавили 4 капли триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший обильный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. При получении карбамата третбутилоксамида в результате реакции выпадал мелкодисперсный осадок побочного продукта — N,N'-бис(4-хлорфенил)мочевины, а целевой карбамат был растворим в толуоле, поэтому маточный раствор упаривали с выделением смеси кристаллов и жидкости. Далее осадок перекристаллизовывали из толуола. Образовавшиеся белые кристаллы отфильтровывали на фильтре Шотта. Выход 90%. $T_{пл}=179-180^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 (т, 3 H, CH_3 , $J=4$); 3.45 (дт, 2 H, NH-CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.19 (т, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, $J=4$); 4.24 (к, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=8$); 7.33 (д, 2H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J=8$); 7.49 (д, 2H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J=8$); 9.05 (т, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$, $J=4$); 9.84 (с, 1H, CH-C-NH).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 14.28 (CH_3); 39.06 (NH-CH_2); 62.52 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$); 62.70 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$); 120.14 (HN-C-CH); 126.49 (Cl-C-CH); 129.08 (Cl-C-); 138.58 (HN-C-CH); 153.73 (O-C(O)-C-); 157.75 (O-C(O)-NH); 160.99 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1542.77 (0.530) (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1696.90 (0.559) (C(O)-вал, амид); 1724.68 (0.557) (C(O)-вал., сл.эфир); 3306.92 (0.456) (NH-вал).

Найдено, %: C: 49.11; H: 5.27; N: 13.40 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C: 49.61; H: 4.80; N: 8.90; $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$

О-(2-этоксиоксалиламино)-этил-(4-метилфенил)карбамат (Alk=Et, R=4-Me), (50). Выход 71%. $T_{\text{пл}}=132-134^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.31 (т, 3H, CH_3 , $J=8$); 2.27 (с, 3H, CH_3 - $\text{C}_{\text{аром}}$); 3,47 (дт, 2H, CH_2 -NH, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.20 (т, 2H, CH_2 - CH_2 -O, $J=8$); 4.28 (к, 2H, CH_2 , $J=8$); 7.11 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7.38 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 9.09 (т, 1H, NH, $J=8$); 9.60 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром}}$ -NH).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 20.81 (CH_3 - $\text{C}_{\text{аром}}$); 14.81 (CH_3); 39.27 (NH- CH_2); 62.49 (CH_2 - CH_2 -NH); 61.58 (CH_3 - CH_2 -); 119.10 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 128.01 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 132.23 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 137.18 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}$); 153.66 (O- $\text{C}(\text{O})$ -NH-); 157.83 (O- $\text{C}(\text{O})$ -C(O)-); 161.49 (C(O)- $\text{C}(\text{O})$ -NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1541.16 (0.375) (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1696.68 (0.568) (C(O)-вал, амид); 1731.53 (0.417) (C(O)-вал., сл.эфир); 3314.86 (0.308) (NH-вал).

Найдено, %: C: 57.16; H: 6.02; N: 9.54, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C: 57.14; H: 6.16; N: 9.52, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-этоксиоксалиламино)-этил-(2-метилфенил)карбамат (Alk=Et, R=2-Me), (51). Выход 49 %. $T_{\text{пл}} 122-123^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.32 (т, 3H, CH_3 -C, $J=8$); 2.22 (с, 3H, CH_3 -Ar); 3.45 (м, 2H, CH_2 -N); 4.17 (т, 2H, OCH_2CH_2 , $J=8$); 4.25 (м, 2H, OCH_2CH_3); 7.07-7.34 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.70 (с, 1H, NHCH₂); 8.90 (с, 1H, NHAr)

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.90 (CH_3); 17.44 (CH_3 - $\text{C}_{\text{аром}}$); 37.51 (NH- CH_2); 63.23 (CH_2 - CH_2 -NH); 64.13 (CH_3 - CH_2 -); 119.84 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 123.33 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 126.91 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 132.66 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 135.76 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}$); 151.52 (O- $\text{C}(\text{O})$ -NH-); 157.06 (O- $\text{C}(\text{O})$ -C(O)-); 161.72 (C(O)- $\text{C}(\text{O})$ -NH).

ИК (ν , см^{-1}): 1590 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1745 (C(O)-вал., сл.эфир); 3330 (NH-вал).

Найдено, %: С 57.11; Н 6.17; N 9.55, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.14; Н 6.16; N 9.52, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-этоксиоксалиламино)-этил-(3,4-диметилфенил)карбамат (Alk=Et, R=3,4-Me), (52). Выход 47 %. Т пл. 124-125°C

^1H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$, $J=8$); 2.16 (с, 6H, $2\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3.44 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4.16 (т, 2H, OCH_2CH_2 , $J=8$); 4.24 (м, 2H, OCH_2CH_3); 7.00-7.21 (м, 3H, C_5H_3); 8.90 (с, 1H, NHCH_2); 9.36 (с, 1H, NHAr)

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 13.90 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 18.95 (4- $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 19.80 (3- $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 37.51 ($\text{NH-C}\underline{\text{H}}_2$); 63.23 ($\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 64.13 ($\text{CH}_3\text{-C}\underline{\text{H}}_2$ -); 116.81 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 117.58 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 126.88 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 128.98 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 136.97 ($\text{HN-C}_{\text{аром}}$); 142.61 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 150.02 ($\text{O-C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH-}$); 157.06 ($\text{O-C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}(\text{O})\text{-}$); 161.72 ($\text{C}(\text{O})\text{-C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$).

ИК (ν , см^{-1}): 1605 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1740 (C(O)-вал., сл.эфир); 3370 (NH-вал).

Найдено, %: С: 58.45; Н: 6.49; N: 9.05, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 58.43; Н 6.54; N 9.09, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-этоксиоксалиламино)-этил-(4-метоксифенил)карбамат (Alk=Et, R=OCH₃), (53). Выход 51 %. Т пл. 127-128°C

^1H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 (т, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{-CH}_2$, $J=8$); 3.45 (м, 2H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-N}$); 3.70 (с, 3H, OCH_3); 4.17 (т, 2H, OCH_2CH_2 , $J=8$); 4.25 (м, 2H, OCH_2CH_3); 6.85-7.35 (м, 4H, C_6H_4); 8.90 (с, 1H, NHCH_2); 9.35 (с, 1H, NHAr)

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 13.90 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 37.51 ($\text{NH-C}\underline{\text{H}}_2$); 55.60 (OCH_3); 63.23 ($\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 64.13 ($\text{CH}_3\text{-C}\underline{\text{H}}_2$ -); 117.69 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 121.35 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 136.09 ($\text{HN-C}_{\text{аром}}$); 150.02 ($\text{O-C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH-}$); 154.55 ($\text{C}_{\text{ар}}\text{-OCH}_3$); 157.06 ($\text{O-C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}(\text{O})\text{-}$); 161.72 ($\text{C}(\text{O})\text{-C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1605 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1698 (C(O)-вал, амид); 1740 (C(O)-вал., сл.эфир); 3340 (NH-вал).

Найдено, %: С 54.21; Н 5.82; N 9.00, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 54.19; Н 5.85; N 9.03, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$.

О-(2-этоксиоксалиламино)-этил-(4-этоксикарбонилфенил)карбамат
(Alk=Et, R=4-COOC₂H₅), (54). Выход 46 %. Т пл. 184-185°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD₃COCD₃, δ , м.д., J, Гц): 1.29 (м, 6H, 2CH₃); 3.47 (м, 2H, CH₂-N); 4.24 (м, 4H, OCH₂); 7.59-7.88 (м, 4H, C₆H₄); 8.93 (с, 1H, NHCH₂); 9.99 (с, 1H, NHAr)

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 13.90 (CH₃); 14.30 (CH₃аром); 37.51 (NH-CH₂); 60.80 (OCH₂аром); 63.23 (CH₂-CH₂-NH); 64.13 (CH₃-CH₂-); 117.56 (CH_{аром}); 123.93 (C_{аром}); 129.37 (CH_{аром}); 141.86 (HN-C_{аром}); 150.02 (O-C(O)-NH-); 157.06 (O-C(O)-C(O)-); 161.72 (C(O)-C(O)-NH); 166.00 (C(O)O_{аром}).

ИК (ν , cm^{-1}): 1595 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1688 (C(O)-вал, амид); 1740 (C(O)-вал., сл.эфир).

Найдено, %: С 54.51; Н 5.72; N 7.97, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 54.54; Н 5.72; N 7.95, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$.

О-(2-этоксиоксалиламино)-этилфенилкарбамат (Alk=Et, R=H), (55).
Выход 78%, Тпл. 125-127°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD₃COCD₃, δ , м.д., J, Гц): 1.27 (т, 3H, CH₃, J=8); 3.45 (м, 2H, CH₂-N); 4.25 (м, 4H, CH₂CH₂); 6.90-7.45 (м, 5H, C₆H₅); 8.92 (с, 1H, NHCH₂); 9.55 (с, 1H, NHAr)

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 13.90 (CH₃); 37.51 (NH-CH₂); 63.23 (CH₂-CH₂-NH); 64.13 (CH₃-CH₂-); 119.80 (CH_{аром}); 122.72 (CH_{аром}); 123.39 (CH_{аром}); 138.77 (HN-C_{аром}); 150.02 (O-C(O)-NH-); 157.06 (O-C(O)-C(O)-); 161.72 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1605(C=C); 1745 и 1690(C=O); 3420 и 3330(N- H),

Найдено, %: С 55.71; Н 5.72; N 9.95, C₁₃H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 55.71; Н 5.75; N 9.99, C₁₃H₁₆N₂O₅.

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этил-(4-хлорфенил)карбамат (Alk=iPr, R=4-Cl), (56). Выход 84%. T_{пл}= 137-139°C

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.26 (д, 6 H, CH₃, J=4); 3.44 (дт, 4H, CH₂-NH, J_{CH₂-NH}= 8, J_{CH₂-CH₂}= 4); 4.18 (т, 2H, CH₂-O, J=4); 5.01 (сеп, 1H, CH, J=4); 7.33 (д, 2H, CH₂аром, J=8); 7.49 (д, 2H, CH₂аром, J=8); 9.02 (т, 1H, CH₂-NH, J=4); 9.84 (с, 1H, C-NH-C(O)).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 21.77 (CH₃); 39.06 (CH₂); 62.71 (CH₂); 70.59 (CH); 120.13 (NH-C-CH); 126.48 (Cl-C); 129.09 (Cl-C-CH); 138.60 (NH-C-); 153.73 (HN-C(O)-NH); 157.95 (O-C(O)); 160.53 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν, см⁻¹): 1549.62 (0.377) (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1678.27 (0.466)(C(O)-вал, амид); 1723.34 (0.449)(C(O)-вал., сл.эфир); 3259.09 (0.302) (NH-вал).

Найдено, %: С 47.17; Н 5.04; N 7.94 C₁₄H₁₇ClN₂O₅. Вычислено, %: С 51.15; Н 5.21; N 8.52 C₁₄H₁₇ClN₂O₅

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этил-(4-метилфенил)карбамат (Alk=iPr, R=4-Me), (57). Выход 91%. T_{пл}=145-146°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.32 (т, 6 H, (CH₃)₂CH, J=6); 2.28 (с, 3 H, CH₃-Cаром); 3.48 (дт, 2H, CH₂-NH, J_{CH₂-NH}= 7, J_{CH₂-CH₂}= 3.5); 4.21 (т, 2H, CH₂-CH₂-O, J=6); 5.06 (к, 1 H, CH, J=6); 7.11 (д, 2 H, CHаром, J= 6); 7.38 (д, 2H, CHаром, J=6); 8.93 (т, 1 H, NH, J=6); 9.50 (с, 1 H, Cаром-NH).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 20.76 (CH₃-Cаром); 21,78 (CH₃); 39.17 (NH-CH₂); 62.42 (CH₂-CH₂-NH); 70.52 ((CH₃)₂CH-); 119.11 (CHаром,); 129.51 (CHаром,); 131.73 (CHаром,); 136.98 (HN-Cаром); 153.86 (O-C(O)-NH-); 158.13 (O-C(O)-C(O)-); 160.59 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1551.50 (0.227) (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685.91 (0.554) (C(O)-вал, амид); 1715.56 (0.416) (C(O)-вал., сл.эфир); 3370.29 (0.193) (NH-вал).

Найдено, %: C 58.50; H 6.55; N 9.10, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54; N 9.09, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этил-(2-метилифенил)карбамат
(**R=iPr, R=2-CH₃**), (**58**). Выход 34 %. Т пл. 166-168°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.28 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6$); 2.20 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3.44 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=7$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=3.5$); 4.15 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=6$); 5.01 (к, 1 H, CH , $J=6$); 7.12-7.32 (м, 4H, C_6H_4); 8.72 (с, 1H, NHCH_2); 8.83 (с, 1H, NHAr)

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 17.44 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 21.67 (2CH_3); 37.51 (NH-CH_2); 63.23 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 64.13 (O-CH_2); 69.36 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 119.84 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 123.33 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 126.91 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 132.66 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 135.76 ($\text{HN-C}_{\text{аром}}$); 151.52 (O-C(O)-NH-); 157.25 (O-C(O)-C(O)-); 161.58 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1590 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1700 (0.416) (C(O)-вал., сл.эфир); 3315 (NH-вал).

Найдено, %: C 58.40; H 6.56; N 9.06, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54; N 9.09, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этил-(3,4-диметилифенил)карбамат
(**R=iPr, R=3,4-CH₃**), (**59**). Выход 44 %. Т пл. 164-165°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.26 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6$); 2.17 (с, 6H, $2\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3.45 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=7$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=3.5$); 4.17 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=6$); 5.02 (к, 1 H, CH , $J=6$); 7.00-7.15 (м, 4H, C_6H_4); 8.85 (с, 1H, NHCH_2); 9.33 (с, 1H, NHAr).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 18.95 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 19.80 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 21,67 (CH_3); 38.17 (NH-CH_2); 63.42 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 70.02 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$); 117.11 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 117.95 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 126.88 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 139.03 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 136.98 ($\text{HN-C}_{\text{аром}}$); 142.61 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 151.86 (O-C(O)-NH-); 157.93 (O-C(O)-C(O)-); 161.58 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1605 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1725 и 1740 (0.416) (C(O)-вал., сл.эфир); 3295 и 3370 (NH-вал).

Найдено, %: С 59.51; Н 6.92; N 8.75, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.62; Н 6.88; N 8.69, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этил-(4-метоксифенил)карбамат (Alk=iPr, R=OCH₃), (60). Выход 65 %. Т пл. 155-156°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J, Гц): 1.27 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J=6); 3.45 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=7$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=3.5$); 3.70 (с, 3H, OCH₃); 4.17 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, J=6); 5.01 (к, 1 H, CH , J=6); 6.85-7.35 (м, 4H, C₆H₄); 8.90 (с, 1H, NHCH_2); 9.35 (с, 1H, NHAr).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 20.76 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 37.51 (NH- CH_2); 55.60 (CH₃O); 64.13 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 69.36 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 117.11 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 121.35 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 136.10 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}$); 150.02 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$); 154.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 157.13 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})$); 161.59 (C(O)- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1610 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1725 и 1740 (0.416) (C(O)-вал., сл.эфир); 3295 и 3400 (NH-вал).

Найдено, %: С 55.51; Н 6.29; N 8.65, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 55.55; Н 6.22; N 8.64, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$.

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этил-(4-этоксикарбонил-фенил)карбамат (Alk=iPr, R=4-COOC₂H₅), (61). Выход 57%. Т пл. 155-156°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD_3COCD_3 , δ , м.д., J, Гц): 1.27 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J=6); 1.29 (т, 3H, COOEt, J=8); 3.47 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=7$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=3.5$); 4.17 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, J=6); 4.24 (к, 2H, COOEt, J=8); 5.03 (к, 1 H, CH , J=6); 7.59-7.88 (м, 4H, C₆H₄); 8.93 (с, 1H, NHCH_2); 9.99 (с, 1H, NHAr).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 14.30 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 20.76 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 37.51 (NH- CH_2); 60.80 (OCH₂аром); 63.23 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 69.36 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 117.56 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 123.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 129.37 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 141.86 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}$);

150.02 (O-C(O)-NH-); 157.06 (O-C(O)-C(O)-); 161.72 (C(O)-C(O)-NH); 166.00 (C(O)O_{аром}).

ИК (ν , cm^{-1}): 1605 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1735 (C(O)-вал., сл.эфир); 3315 и 3375 (NH-вал).

Найдено, %: С 55.71; Н 6.09; N 7.65, C₁₇H₂₂N₂O₇. Вычислено, %: С 55.73; Н 6.05; N 7.65, C₁₇H₂₂N₂O₇.

О-(2-изопропоксиоксалиламино)-этилфенилкарбамат (Alk=iPr, R=H), (62). Выход 68%, Тпл. 108-109°C

¹H ЯМР (400 МГц), (CD₃COCD₃, δ , м.д., J, Гц): 1.28 (д, 6H, (CH₃)₂CH, J=6); 3.45 (м, 2H, CH₂-N); 4.25 (м, 4H, CH₂CH₂); 5.01 (к, 1 H, CH, J=6); 6.90-7.45 (м, 5H, C₆H₅); 8.92 (с, 1H, NHCH₂); 9.55 (с, 1H, NHAr)

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 20.76 ((CH₃)₂CH); 37.51 (NH-CH₂); 63.23 (CH₂-CH₂-NH); 69.36 ((CH₃)₂CH-); 119.80 (CH_{аром},); 122.72 (CH_{аром},); 123.39 (CH_{аром},); 138.77 (HN-C_{аром}); 150.02 (O-C(O)-NH-); 157.06 (O-C(O)-C(O)-); 161.72 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1610(C=C); 1742 и 1680(C=O); 3285 и 3350(N- H),

Найдено, %: С 57.13; Н 6.23; N 9.53, C₁₄H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: С 57.14; Н 6.16; N 9.52, C₁₄H₁₈N₂O₅.

О-(2-пропоксиоксалиламино)-этил-(4-метилфенил)карбамат (Alk=nPr, R=4-CH₃), (63). Выход 35%. Тпл=136-138°C

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д., J, Гц): 0.92 (т, 3H, CH₃, J= 6.6); 1.64 (м, 2H, CH₂CH₃); 2.28 (с, 3H, CH₃-C_{аром}); 3,57 (дт, 2H, CH₂-NH, J_{CH₂-NH}= 8, J_{CH₂-CH₂}= 4); 4.06 (т, 2H, CH₃CH₂CH₂-O, J=6); 4.18 (т, 2H, CH₂-O, J=8); 7.01 (д, 2H, CH_{аром}, J= 8); 7.14 (д, 2H, CH_{аром}, J=8); 9.08 (т, 1H, NH, J=8); 9.60 (с, 1H, C_{аром}-NH).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.21 (CH₃(Pr)); 20.71 (CH₃-C_{аром}); 21.61 (CH₃CH₂(Pr)); 37.57 (NH-CH₂); 64.19 (CH₂-CH₂-NH); 65.88 (CH₂O(Pr)); 119.54 (CH_{аром},); 130.20 (CH_{аром},); 137.84 (HN-C_{аром}); 150.06 (O-C(O)-NH-); 156.23 (O-C(O)-C(O)-); 161.09 (C(O)-C(O)-NH).

ИК (ν , cm^{-1}): 1545 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1697 (C(O)-вал, амид); 1731 (C(O)-вал., сл.эфир); 3315 (NH-вал).

Найдено, %: C 58.40; H 6.58; N 9.12, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54; N 9.09, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-трет-бутоксикалиламино)-этил-(4-хлорфенил)карбамат
(Alk=tBu, R=4-Cl), (64). Выход 85%. $T_{\text{пл}}=115-117^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.44 (с, 9H, CH_3); 3.42 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.36 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J^3=4$); 7.33 (д, 2H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J=8$); 7.49 (д, 2H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J=8$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 27.71(CH_3); 37.48 (NH- CH_2); 63.25 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 84.57 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 128.63 (HN-C- CH); 129.71 (Cl-C- CH); 133.60 (Cl- C); 153.22 (HN- C -CH); 156.54 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-C}$); 157.20 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$); 158.18 (C(O)- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1548.22 (0.408) (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1684.83 (0.469) (C(O)-вал, амид); 1715.78 (0.389) (C(O)-вал., сл.эфир); 3251.85 (0.211) (NH-вал).

Найдено, %: C 51.98; H 4.53; N 7.07, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.56; H 5.59; N 8.17, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5$.

О-(2-трет-бутоксикалиламино)-этил-(4-метилфенил)карбамат
(Alk=tBu, R=4-Me), (65). Выход 79%. $T_{\text{пл}}=124-126^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.48 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 2.23 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 3.41 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.15 (т, 2H, O- CH_2 , $J^3=4$); 7.07 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7.34 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 8.89 (т, 1H, NH, $J^3=4$); 9.57 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{-NH}$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 20.78 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 27.84 (CH_3); 39.13 (NH- CH_2); 62.41 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 83.60 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 118.69 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.55 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 131.68 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 136.98 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}$); 153.82 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})$); 158.56 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$); 160.24 (C(O)- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1551 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1685 (C(O)-вал, амид); 1715 (C(O)-вал., сл.эфир); 3370 (NH-вал).

Найдено, %: C: 59.60; H: 6.90; N: 8.65, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 59.62; H 6.88; N 8.69, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-бутоксикалиламино)-этил-(4-хлорфенил)карбамат (Alk=nBu, R=4-Cl), (66). Выход 63%, $T_{\text{пл}}=112-114^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.92 (т, 3H, CH_3 , $J=6.6$); 1.45 (м, 2H, CH_2CH_3); 1.64 (м, 2H, CH_2CH_2); 3.67 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.12 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$, $J=6$); 4.18 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J=8$); 7.07 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7.24 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 9.01 (т, 1H, NH , $J=8$); 9.60 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-NH}}$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.65 ($\text{CH}_3(\text{Bu})$); 19.11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{Bu})$); 30.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Bu})$); 37.55 (NH- CH_2); 64.08 ($\text{CH}_2\text{O}(\text{Bu})$); 64.19 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 120.54 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 128.90 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 137.04 (HN- $\text{C}_{\text{аром}}$); 150.06 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$); 157.63 (O- $\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})$); 161.00 (C(O)- $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1545 (NH-деф. и N-C=O вал., амид); 1697 (C(O)-вал, амид); 1731 (C(O)-вал., сл.эфир); 3315 (NH-вал).

Найдено, %: C 51.66; H 4.53; N 8.07, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.56; H 5.59; N 8.17, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-бутоксикалиламино)-этил-(4-метилфенил)карбамат (Alk=nBu, R=4-Me), (67). Выход 47%. $T_{\text{пл}}=117-120^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.92 (т, 3H, CH_3 , $J=6.6$); 1.45 (м, 2H, CH_2CH_3); 1.64 (м, 2H, CH_2CH_2); 2.23 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 3.41 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.12 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$, $J=6$); 4.15 (т, 2H, O- CH_2 , $J^3=4$); 7.07 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 7.34 (д, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J=8$); 8.89 (т, 1H, NH , $J^3=4$); 9.57 (с, 1H, $\text{C}_{\text{аром-NH}}$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.65 ($\text{CH}_3(\text{Bu})$); 19.11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{Bu})$); 20.78 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 30.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Bu})$); 39.13 (NH- CH_2); 62.41 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 64.08

($\underline{\text{CH}_2\text{O}(\text{Bu})}$); 118.69 ($\text{CH}_{\text{аром,}}$); 129.55 ($\text{CH}_{\text{аром,}}$); 131.68 ($\text{CH}_{\text{аром,}}$); 136.98 ($\text{HN}-\underline{\text{C}}_{\text{аром}}$); 153.82 ($\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$); 158.56 ($\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}-$); 160.24 ($\text{C}(\text{O})-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1550 (NH -деф. и $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ вал., амид); 1690 ($\text{C}(\text{O})$ -вал, амид); 1710 ($\text{C}(\text{O})$ -вал., сл.эфир); 3370 (NH -вал).

Найдено, %: С: 59.66; Н: 6.91; N: 8.63, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.62; Н 6.88; N 8.69, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$.

О-(2-вторбутоксикалиламино)-этил-(4-хлорфенил)карбамат (Alk=2-Bu, R=4-Cl), (68). Выход 70%. $T_{\text{пл}}=123-124^\circ\text{C}$

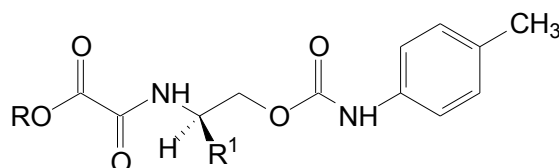
^1H ЯМР (400 МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 0.85 (т, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J = 7.4$); 1.23 (д, 3 H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, $J = 6.4$); 1.40 – 1.75 (м, 2 H, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.37 (м, 2H, CH_2NH); 4.23 (т, 2 H, CH_2O , $J = 5.6$); 4.63 (м, 1 H, CHO); 7.33 (д, 2 H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J=8$); 7.49 (д, 2 H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J = 8$); 9.02 (т, 1 H, $\text{CH}_{\text{аром}}-\underline{\text{NH}}$, $J=5.6$); 9.84 (с, 1 H, $\text{C}-\underline{\text{NH}}-\text{C}(\text{O})$).

^{13}C ЯМР (100МГц), ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 9.50 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$); 19.03 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 28.05 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 39.73 (CH_2NH); 62.29 (CH_2O); 74.59 (CHO); 119.79 ($\text{NH}-\text{C}-\underline{\text{CH}}$); 126.10 ($\text{Cl}-\text{C}-\underline{\text{CH}}$); 128.68 ($\text{C}-\text{Cl}$); 138.04 ($\text{NH}-\underline{\text{C}}-$); 153.27 ($\text{HN}-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$); 157.46 ($\text{O}-\underline{\text{C}}(\text{O})$); 160.23 ($\text{C}(\text{O})-\underline{\text{C}}(\text{O})-\text{NH}$).

ИК (ν , cm^{-1}): 1550 (NH -деф. и $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ вал., амид); 1695 ($\text{C}(\text{O})$ -вал, амид); 1730 ($\text{C}(\text{O})$ -вал., сл.эфир); 3320(NH -вал).

Найдено, %: С 52.50; Н 4.60; N 8.15, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.56; Н 5.59; N 8.17, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$.

3.11.1. Получение оптически активных N-толил-О-алкоксиоксалиламиноэтилтиокарбаматов



Этил [(1-{{(4-метилфенил) карбомойл} окси} пропан-2-ил) амино] (оксо)ацетат ($\text{R}=\text{Et}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$), (71). Выход 70%. $T_{\text{пл.}} = 162-164^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д., J , Гц): 1.07-1.23 (м, 6 H, CHCH_3 , CH_2CH_3); 2.24 (с, 3 H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{CH}_3$); 3.08 (к, 2 H, CH_2CH_3 , $J^3 = 8$); 3.44 (м, 3 H, CH_2CH , NHCH); 7.07 (д, 2 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J^3 = 8$); 7.37 (д, 2 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J^3 = 8$); 9.05 (с, 1 H, NH).

^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 8.97 (CH_3CH); 14.58 (CH_3CH_2); 20.80 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{CH}_3$); 45.95 (CH_2CH_3 , CHCH_2); 59.51 (CHNH); 118.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.55 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 130.72 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 137.87 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

Этил{[1-бензил-2-((4-метилфенил) амино) карбомил] окси) этил} амино}(оксо)ацетат ($\text{R}=\text{Et}$, $\text{R}^1=\text{Bnz}$), (72). Выход 88%. $T_{\text{пл.}} = 161-163^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.16 (т, 3 H, CH_3CH_2 , $J = 7.2$); 2.25-2.15 (м, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Phe}$); 2.97 – 2.70 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Phe}$); 3.06 (к, 2 H, CH_3CH_2 , $J = 7.2$); 3.65 – 3.26 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{OC(O)NH}$); 4.05 (м, 1 H, CHNHCO); 7.13 – 6.92 (дд, H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 7, 4$); 7.43-7.14 (м, 5 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.78 (с, 1H, CH-NH-C(O)); 9.62 (с, 1H, C-NH-C(O)).

^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 8.93 (CH_3CH_2); 20.11 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$); 35.24 ($\text{CH}_2\text{C}_{\text{аром}}$); 45.83 (CHNH); 53.99 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 59.89 (CH_2O); 118.11 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 118.74 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 127.23 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 128.77 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.05 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.72 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 137.15 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 137.41 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 153.65 (OCNH); 154.61 (OCOCNH); 165.30 (OCOCNH).

Пропан-2-ил [(1-((4-метилфенил) карбомил) окси) пропан-2-ил} амино] (оксо)ацетат ($\text{R}=\text{i-Pr}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$), (73). Выход 80%. $T_{\text{пл.}} = 162-164^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д., J , Гц): 1.15 (д, 9 H, CHCH_3 , $J^3 = 4$); 2.23 (с, 3 H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{CH}_3$); 3.39-3.42 (м, 3 H, CH_2O , CHO); 4.11 (уш.с., 1 H, NHCH); 7.08 (д, 2 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J^3 = 8$); 7.33 (д, 2 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J^3 = 8$); 8.53 (с, 1 H, NH).

^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 17.02 (CH_3CH); 20.79 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{CH}_3$); 44.71 (CHO , CH_2O); 59.42 (CHNH); 118.67 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 130.96 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 137.57 ($\text{CH}_{\text{аром}}$).

Пропан-2-ил{[1-бензил-2-({[(4-метилфенил) амино] карбомил} окси)этил] амино}(оксо)ацетат ($R=i\text{-Pr}$, $R^1=\text{Bnz}$, $R^2=\text{CH}_3$), (74). Выход 90%. $T_{\text{пл.}} = 155\text{-}157^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.25 (м, 6 H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 2.23 (уш.с., 3 H, $\text{CH}_3\text{-Phe}$); 2.93 – 2.60 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Phe}$); 3.96 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{OC(O)}$); 4.31 (уш.с., 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 7.16-7.02 (м, 3H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$); 7.43-7.15 (м, 6H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$); 7.98 (с, 1 H, CH-NH-C(O)); 8.50 (с, 1 H, C-NH-C(O)).

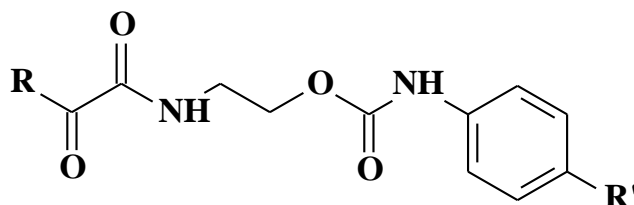
^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 20.79 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ + $\underline{\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}}$); 37.04 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}_{\text{аром}}}$); 48.55 ($\underline{\text{CHNH}}$); 59.60 ($\underline{\text{CHCH}_3}$); 65.40 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$); 118.58 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 118.68 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 128.75 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 129.55 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 129.63 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 130.97 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 137.56 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 138.40 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 152.95 ($\underline{\text{OCNH}}$); 153.03 ($\underline{\text{OCOCNH}}$); 161.33 ($\underline{\text{OCOCNH}}$).

Пропил[(1-{{(4-метилфенил)карбомил}окси}пропан-2-ил)амино](оксо)ацетат ($R=n\text{-Pr}$, $R^1=\text{CH}_3$), (75). Выход 41%. $T_{\text{пл.}} = 197\text{-}198^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д., J , Гц): 0.92 (т, 3H, $\text{CH}_3(\text{Pr})$, $J=7$); 1.08 (д, 3H, CH_3); 1.60-1.68 (м, 2 H, CH_2CH_3); 2.28 (с, 3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{CH}_3$); 3.85 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}$); 4.06 (т, 2H, CH_2O , $J=6.5$); 7.07 (д, 2 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J^3 = 8$); 7.37 (д, 2 H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $J^3 = 8$); 9.05 (с, 1 H, NH).

^{13}C ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ м.д.): 10.21 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$); 17.07 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$); 20.80 ($\text{C}_{\text{аром}}\text{CH}_3$); 21.64 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$); 59.51 ($\underline{\text{CHNH}}$); 65.85 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 73.86 (CHCH_2O); 118.62 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 129.55 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 130.72 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$); 137.87 ($\underline{\text{CH}_{\text{аром}}}$).

3.12. Получение N-арил-O-[N,N-диалкилоксамиамино]этилкарбаматов



O-[2-(N,N-диэтил)оксамиамино]этил-N-(4-метилфенил)карбамат ($R=(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$, $R'=\text{CH}_3$), (91).

В круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, прилили 0,5 г этаноламида N,N-диэтилоксиаминовой кислоты (0,00266 моль) и 0,3537 г п-толилизотиоцианата (0,00266 моль), растворенного в 2 мл толуола. К полученной смеси при перемешивании добавили 2 капли триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали, маточный раствор упарили на ротационном испарителе. Получили жидкость желтого цвета массой 0,66 г. Выход 79%. $n_D(23^\circ\text{C})=1,5542$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.09 (м, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3.19 (к, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $J = 6$), 3.29 (к, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $J = 8$); 3.44 (т, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $J = 6$); 4.74 (с, 1H, OH); 8.55 (с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 12.98 (CH_3); 14.66 (CH_3); 38.95 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 41.28 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 42.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 59.67 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 118.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 125.77 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.36 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 129.56 ($\text{HN-C}_{\text{аром}}$); 164.52 (C(O)-C(O)-N); 164.58 (C(O)-O); 164.68 (C(O)-C(O)-NH).

2-[(Диэтиламино)(оксо)ацетил]амино}этил(4-хлорфенил)карбамат
($\text{R}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$, $\text{R}'=\text{Cl}$), (92). Выход 68%. $T_{\text{ПЛАВ}}=134^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.44 (с, 9 H, CH_3); 3.42 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.36 (т, 2 H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J^3=4$); 7.33 (д, 2H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J^3=8$); 7.49 (д, 2H, $\text{CH}_{2\text{аром}}$, $J^3=8$).

^{13}C ЯМР (100МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 27.71(CH_3); 37.48 (NH-CH_2); 63.25 ($\text{CH}_2\text{-O-}$); 84.57 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 128.63 (HN-C-CH); 129.71 (Cl-C-CH); 133.60 (Cl-C-); 153.22 (HN-C-CH); 156.54 (O-C(O)-C-); 157.20 (O-C(O)-NH); 158.18 (C(O)-C(O)-NH).

2-[[Морфолин-4-ил(оксо)ацетил]амино}этил(4-метилфенил)карбамат
($\text{R}=\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$, $\text{R}'=\text{CH}_3$), (93). Выход 69%. $T_{\text{ПЛАВ}}=148\text{-}149^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц), (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.48 (с, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 2.23 (с, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$); 3.41 (дт, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}}=8$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2}=4$); 4.15 (т, 2H, O-CH_2 , $J^3=4$);

7.07 (д, 2 H, CH_{аром}, J³= 8); 7.34 (д, 2H, CH_{аром}, J³=8); 8.89 (т, 1 H, NH, J³= 4); 9.57 (с, 1 H, C_{аром}-NH).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 20.78 (CH₃-C_{аром}); 27.84 (CH₃); 39.13 (NH-CH₂); 62.41 (CH₂-CH₂-NH); 83.60 ((CH₃)₃C-); 118.69 (CH_{аром}); 129.55 (CH_{аром}); 131.68 (CH_{аром}); 136.98 (HN-C_{аром}); 153.82 (O-C(O)-C(O)-); 158.56 (O-C(O)-NH-); 160.24 (C(O)-C(O)-NH).

2-[[Морфолин-4-ил(оксо)ацетил]амино]этил(4-хлорфенил)карбамат (R=O(CH₂)₄N, R'=Cl), (94). Выход 74%. T_{ПЛАВ}=135-137 °C.

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.27 (т, 3H, CH₃, J³=4); 3.45 (дт, 2H, NH-CH₂, J_{CH₂-NH}= 8, J_{CH₂-CH₂}= 4); 4.19 (т, 2H, CH₂-CH₂-NH, J³=4); 4.24 (к, 2 H, CH₂-CH₃, J³=8); 7.33 (д, 2H, CH_{2аром}, J³=8); 7.49 (д, 2H, CH_{2аром}, J³=8); 9.05 (т, 1H, CH₂-CH₂-NH, J³=4); 9.84 (с, 1 H, CH-C-NH).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 14.28 (CH₃); 39.06 (NH-CH₂); 62.52 (CH₃-CH₂-O-); 62.70 (CH₂-CH₂-O-); 120.14 (HN-C-CH); 126.49 (Cl-C-CH); 129.08 (Cl-C-); 138.58 (HN-C-CH); 153.73 (O-C(O)-C-); 157.75 (O-C(O)-NH); 160.99 (C(O)-C(O)-NH).

2-[[[(4-Метилпиперазин-1-ил)(оксо)ацетил]амино]этил(4-метилфенил)карбамат (R=MeN(CH₂)₄N, R'=CH₃), (95). Выход 82%. T_{ПЛАВ}=139-140°C.

¹H ЯМР (400 МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.31 (т, 3H, CH₃, J³= 8); 2.27 (с, 3H, CH₃-C_{аром}); 3,47 (дт, 2H, CH₂-NH, J_{CH₂-NH}= 8, J_{CH₂-CH₂}= 4); 4.20 (т, 2 H, CH₂-CH₂-O, J³=8); 4.28 (к, 2 H, CH₂, J³=8); 7.11 (д, 2 H, CH_{аром}, J³= 8); 7.38 (д, 2 H, CH_{аром}, J³=8); 9.09 (т, 1 H, NH, J³=8); 9.60 (с, 1 H, C_{аром}-NH).

¹³C ЯМР (100МГц), (DMSO-d₆, δ, м.д.): 20.81 (CH₃-C_{аром}); 14.81 (CH₃); 39.27 (NH-CH₂); 62.49 (CH₂-CH₂-NH); 61.58 (CH₃-CH₂-); 119.10 (CH_{аром}); 128.01 (CH_{аром}); 132.23 (CH_{аром}); 137.18 (HN-C_{аром}); 153.66 (O-C(O)-NH-); 157.83 (O-C(O)-C(O)-); 161.49 (C(O)-C(O)-NH).

3.13. Инкапсулирование оксалиламиноэтилмочевин и карбаматов

Синтез сополимера (НВКЛ/НВИА) проводили из НВКЛ и НВИА в 10 %-ном водном растворе ДМСО при температуре 25°C по известной методике [168]. В качестве инициатора использовалась смесь персульфат аммония и тетраметилэтилендиамина. Общая концентрация мономеров была 0.35 моль/л, при молярном соотношении НВКЛ/НВИА равном 85:15, что обеспечило максимальный выход использовавшейся в работе растворимой фракции НВКЛ/НВИА-Р.

Спектры флуоресценции получали с использованием люминесцентного спектрометра Perkin-Elmer LS 55. Длина волны возбуждения была 280 нм, щели 10 и 5 нм. Флуоресценцию непрерывно регистрировали в диапазоне от 295 нм до 495 нм при скорости сканирования 150 нм/мин.

3.14. Испытания на биологическую активность

3.14.1 Первичные испытания на выявление биологической активности на культуре клеток

Испытания соединений в качестве регуляторов роста растений проводились на культуре клеток табака, выращиваемой в строго контролируемых условиях (температура 26°C, модифицированная среда по Шнеку и Хильдебрандту). Испытания проводят при концентрации вещества $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л, показания снимали через 120 ч.

3.14.2. Влияние на рост вегетативных органов фасоли и овса

В бумажные стаканчики емкостью 0,5 л, наполненные перлитом, высевают семена фасоли сорта Белозерная и овса сорта Орел. Растения выращивают на

стеллажах с люминесцентными лампами в течение 10 дней. На вариант по два сосуда, на сосуд по 3-4 растения фасоли и по 10 растений овса, растения опрыскивают и с следуемыми препаратами из расчета 4 мг действующего вещества на сосуд. Через две недели проводят учет, определяя суммарную массу растений овса и суммарную массу прироста после обработки у фасоли на вариант. Эталонном служит ингибитор роста ГМК (гидразидмалеиновая кислота).

3.14.3. Испытания действия заявленных соединений на засухоустойчивость пшеницы

Яровую пшеницу сорта Московская 35 выращивают 4 дня на водопроводной воде и 3 дня - на растворе исследуемого соединения. Десятидневные растения пшеницы без корней и зерновки подвергают медленному высушиванию в термостате при 24°C, через сутки растения раскладывают на влажной фильтровальной бумаге во влажной камере и через 7 дней определяют число выживших растений в каждом варианте.

3.14.4. Испытание действия предлагаемых соединений на морозоустойчивость пшеницы

Озимую пшеницу сорта Ильичевка проращивают 3 дня в термостате и 7 дней выращивают в растворах исследуемых препаратов. Десятидневные растения пшеницы без корней, но с зерновками, закаливают 7 дней при температуре 2°C, промораживают сутки при минус 5°C, оттаивают при комнатной температуре, заливают дистиллированной водой на 2 ч и определяют выход электролитов из убитых тканей. Отношение выхода электролитов из замороженных тканей к выходу электролитов из убитых тканей есть мера устойчивости тканей к отрицательным температурам. Чем ниже эта величина, тем выше устойчивость.

3.14.5. Оценка рострегуляторной активности в стандартных условиях

Вещества применяли в виде рабочих жидкостей в разведениях 1:100 (10 мг/1мл рабочей жидкости), 1:1000, 1:10000. Все представленные образцы обнаружили очень плохую растворимость в воде. Для получения равномерной суспензии использовали растворитель ДМСО, а также раствор диспергатора. Для приготовления маточного раствора 1:100 навеску 10 мг вещества растворяли в 100 мкл ДМСО. После перемешивания добавляли раствор диспергатора до конечного объема 1 мл. Для приготовления разведений 1:1000, 1:10000 исходный раствор (1:100) разбавляли в воде в 10 и 100 раз, соответственно.

Обработка семян велась из расчета 10 л рабочей жидкости на 1 г семян.

Посев вариантов в чашку Петри – 4 повтора по 20 шт. Всего на вариант – 80 семян. Чашки Петри помещали в термостат на 20°C.

Учет энергии прорастания и всхожести проводили на 3-и и 7-е сутки проращивания соответственно. Учет длины coleoptily на 7-е сутки.

3.14.6. Испытания антидотной активности

Испытания антидотной активности N-(4-толил)-N'-(2-изопропоксикарбониламиноэтил)мочевины проводили в полевых условиях на вегетирующих растениях подсолнечника сорта ВНИИМК 8883, сои сорта Ранняя 10 и кукурузы Краснодарская 303-АТВ. Растения подсолнечника в 1-ой фазе 10-14 листьев обрабатывают 2,4-Д в дозе 15 г/га, сою в фазе цветения обрабатывают пиклорамом в дозе 20 г/га, кукурузу в фазе 6-8 листьев обрабатывают глифосатом в дозе 170 г/га.

Через 5 суток после опрыскивания гербицидом наносили исследуемое вещество в дозе 200 г/га. Обработку фитотоксикантом и антидотом проводили при расходе рабочей жидкости 500 л/га. Для опытов использовали делянки площадью 2,8 м² при пятикратной повторности.

4. ВЫВОДЫ

1. Для щавелевой кислоты и ее эфиров характерна значительная взаимная активация реакционной способности карбоксильных атомов углерода в реакциях нуклеофильного замещения, что проявляется при этерификации и в реакциях аминолиза ее эфиров. Показано, что природа алкильных групп в эфирах оказывает слабое влияние на их реакционную способность в реакциях аминолиза одной из сложноэфирных групп симметричных эфиров щавелевой кислоты в реакции с моноэтаноламином.
2. Установлено, что полученные N-2-алкоксикарбониламиноэтил-N'-арилмочевины и O-β-оксалиламиноэтил-N-арилкарбаматы проявляют рострегуляторную активность антистрессового типа, что позволяет использовать их для выращивания сельскохозяйственных культур в условиях рискованного земледелия.
3. Показано, что замена одной из карбаматных групп в бискарбаматах с рострегуляторной активностью на мочевиновую приводит к значительному усилению антистрессовых свойств и к появлению антидотной активности в отношении гербицидов как гормонального, так и антиметаболического действия.
4. С целью получения потенциально более избирательных соединений с цитокининовой активностью разработан способ получения O-оксамоилалкилзамещенных карбаматов на основе хиральных аминспиртов.
5. Установлено, что O-алкилкарбамоилэтилзамещенные мочевины легко инкапсулируются в мицеллы сополимеров N-винилкапролактама и N-винилимидазола. Этот способ солюбилизации регуляторов роста в мицеллах может быть использован в разработке препаративной формы регуляторов роста на основе полученных соединений.

5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang M., Kim T.H., Kim H.D. Stereoselective synthesis of (+)-flutriafol // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. – 19. – № 12. – P. 1504–1508.
2. Arias D.G. et al. Functional characterization of methionine sulfoxide reductase A from *Trypanosoma* spp // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50. – № 1. – P. 37–46.
3. Carreira E.M., Yamamoto H. *Comprehensive chirality*. Elsevier, 2012. 506 p.
4. Mori K. Significance of chirality in pheromone science // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – № 24. – P. 7505–7523.
5. Miller C.O. et al. Kinetin, a cell division factor from deoxyribonucleic acid // *JACS*. – 1955. – Vol. 77. – P. 1388–1392.
6. Mazid M., Khan T.A., Mohammad F. Cytokinins, A classical multifaceted hormone in plant system // *J. Stress Physiol. Biochem.* – 2011. – Vol. 7. – № 4. – P. 347–368.
7. Shabala S. et al. Root-to-shoot signalling: Integration of diverse molecules, pathways and functions // *Funct. Plant Biol.* – 2016. – Vol. 43. – № 2. – P. 87–104.
8. Cucinotta M. et al. Cytokinin response factors integrate auxin and cytokinin pathways for female reproductive organ development // *Development*. – 2016. – Vol. 143. – P. 4419–4424.
9. Frébort I. et al. Evolution of cytokinin biosynthesis and degradation // *J. Exp. Bot.* – 2011. – Vol. 62. – № 8. – P. 2431–2452.
10. Yamaguchi S. et al. Phytochrome regulation and differential expression of gibberellins 3beta-hydroxylase genes in germinating *Arabidopsis* seeds // *Plant Cell*. – 1998. – Vol. 10. – P. 2115–2126.
11. To J.P.C. et al. Type-A *Arabidopsis* response regulators are partially redundant negative regulators of cytokinin signalling // *Plant Cell*. 2004. – Vol. 16. – P. 658–671.
12. Riefler M. *Arabidopsis* Cytokinin Receptor Mutants Reveal Functions in Shoot Growth, Leaf Senescence, Seed Size, Germination, Root Development, and

- Cytokinin Metabolism // *Plant Cell*. – 2006. – Vol. 18. – № 1. – P. 40–54.
13. Kaminek M. Tracking the Story of Cytokinin Research // *J. Plant Growth Regul.* – 2015. – Vol. 34. – № 4. – P. 723–739.
 14. Corbesier L. et al. Cytokinin levels in leaves, leaf exudate and shoot apical meristem of *Arabidopsis thaliana* during floral transition // *J. Exp. Bot.* – 2003. – Vol. 54. – № 392. – P. 2511–2517.
 15. Takei K. et al. Nitrogen-Dependent Accumulation of Cytokinins in Root and the Translocation to Leaf: Implication of Cytokinin Species that Induces Gene Expression of Maize Response Regulator // *Plant Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 42. – № 1. – P. 85–93.
 16. Hirose N. et al. Regulation of cytokinin biosynthesis, compartmentalization and translocation // *J. Exp. Bot.* – 2008. – Vol. 59. – P. 75–83.
 17. Brenner W. et al. Immediate-early and delayed cytokinin response genes of *Arabidopsis thaliana* identified by genome-wide expression profiling reveal novel cytokinin-sensitive processes and suggest cytokinin action through transcriptional cascades // *Plant J.* – 2005. – Vol. 44. – P. 314–333.
 18. Romanov G.A., Lomin S.N., Schmulling T. Biochemical characteristics and ligand-binding properties of *Arabidopsis* cytokinin receptor AHK3 compared to CRE1/AHK4 as revealed by a direct binding assay // *J. Exp. Bot.* – 2006. – Vol. 57. – P. 4051–4058.
 19. Romanov G.A. et al. A live cell hormone-binding assay on transgenic bacteria expressing a eukaryotic receptor protein // *Anal. Biochem.* – 2005. – Vol. 347. – P. 129–134.
 20. Mahonen A.P. et al. A novel two-component hybrid molecule regulates vascular morphogenesis of the *Arabidopsis* root // *Genes Dev.* – 2000. – Vol. 14. – P. 2938–2943.
 21. Inoue T. et al. Identification of CRE1 as a cytokinin receptor from *Arabidopsis* // *Nature*. – 2001. – Vol. 409. – P. 1060–1063.

22. Yamada H. et al. The Arabidopsis AHK4 histidine kinase is a cytokinin-binding receptor that transduces cytokinin signals across the membrane // *Plant Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1017–1023.
23. Ueguchi C. et al. Novel family of sensor histidine kinase genes in *Arabidopsis thaliana* // *Plant Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 42. – P. 231–235.
24. Suzuki T. et al. The Arabidopsis AHK4 Histidine Kinase is a Cytokinin-Binding Receptor that Transduces Cytokinin Signals Across the Membrane // *Plant Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 42. – № 9. – P. 1017–1023.
25. Arata Y. et al. The phenylquinazoline compound S-4893 is a non-competitive cytokinin antagonist that targets Arabidopsis cytokinin receptor CRE1 and promotes root growth in Arabidopsis and rice // *Plant Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 51. – № 12. – P. 2047–2059.
26. Wulfetange K. et al. The cytokinin receptors of Arabidopsis are located mainly to the endoplasmic reticulum. // *Plant Physiol.* – 2011. – Vol. 156. – P. 1808–1818.
27. Kim H.J. et al. Cytokinin-mediated control of leaf longevity by AHK3 through phosphorylation of ARR2 in Arabidopsis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103. – № 3. – P. 814–819.
28. Lomin S.N. et al. Ligand-binding properties and subcellular localization of maize cytokinin receptors // *J. Exp. Bot.* – 2011. – Vol. 62. – P. 5149–5159.
29. Caesar K. et al. Evidence for the localization of the Arabidopsis cytokinin receptors AHK3 and AHK4 in the endoplasmic reticulum // *J. Exp. Bot.* – 2011. – Vol. 62. – P. 5571–5580.
30. Lomin S.N. et al. Plant membrane assays with cytokinin receptors underpin the unique role of free cytokinin bases as biologically active ligands // *J. Exp. Bot.* – 2015. – Vol. 66. – № 7. – P. 1851–1863.
31. Lomin S.N. et al. Receptor properties and features of cytokinin signaling. // *Acta Naturae.* – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 31–45.
32. Mougél C., Zhulin I.B. CHASE: an extracellular sensing domain common to

- transmembrane receptors from prokaryotes, lower eukaryotes and plants // Trends Biochem. Sci. – 2001. – Vol. 2. – P. 582–584.
33. Anantharaman V., Aravind L. The CHASE domain: a predicted ligand-binding module in plant cytokinin receptors and other eukaryotic and bacterial receptors // Trends Biochem. Sci. – 2001. – Vol. 26. – № 10. – P. 579–582.
 34. Heyl A. et al. Evolutionary proteomics identifies amino acids essential for ligand-binding of the cytokinin receptor CHASE domain // BMC Evol. Biol. – 2007. – Vol. 7. – P. 62.
 35. Lomin S.N., Romanov G.A. The analysis of hormone-receptor interaction. Theoretical and practical aspects // Russ. J. Plant Physiol. – 2008. – Vol. 55. – P. 259–273.
 36. Wolanin P.M., Thomason, P.A. Stock J.B. Histidine protein kinases: key signal transducers outside the animal kingdom // Genom Biol. – 2002. – Vol. 3. – № 10. – P. 30131–30138.
 37. Hothorn M., Dabi T., Chory J. Structural basis for cytokinin recognition by *Arabidopsis thaliana* histidine kinase 4 // Nat. Chem. Biol. – 2011. – Vol. 7. – P. 766–768.
 38. Heyl A. et al. Properties, functions and evolution of cytokinin receptors // Eur. J. Cell Biol. – 2012. – Vol. 91. – P. 246–256.
 39. Wulfetange K. et al. E. coli-Based Cell-Free Expression, Purification and Characterization of the Membrane-Bound Ligand-Binding CHASE-TM Domain of the Cytokinin Receptor CRE1/AHK4 of *Arabidopsis thaliana* // Mol. Biotechnol. – 2011. – Vol. 47. – № 3. P. 211–219.
 40. Pekarova B. et al. Structure and binding specificity of the receiver domain of sensor histidine kinase CKI1 from *Arabidopsis thaliana* // Plant J. – 2011. – Vol. 67. – № 5. – P. 827–839.
 41. Muller-Dieckmann H.J., Grantz A.A., Kim S.H. The structure of the signal receiver domain of the *Arabidopsis thaliana* ethylene receptor ETR1 // Structure. – 1999. –

- Vol. 7. – № 12. P. 1547–1556.
42. Kakimoto T. CKI1, a histidine kinase homolog implicated in cytokinin signal transduction // *Science*. – 1996. – Vol. 274. – P. 982–985.
 43. Hwang I., Sheen J. Two component circuitry in Arabidopsis cytokinin signal transduction // *Nature*. – 2001. – Vol. 43. – P. 383–389.
 44. Schaller G.E., Shiu S.-H., Armitage J.P. Two-Component Systems and Their Co-Option for Eukaryotic Signal Transduction // *Curr. Biol.* – 2011. – Vol. 21. – № 4. – P. R320–R330.
 45. Shi X., Rashotte A.M. Advances in upstream players of cytokinin phosphorelay: receptors and histidine phosphotransfer proteins // *Plant Cell Rep.* – 2012. – Vol. 31. – P. 789–799.
 46. Kakimoto T. Perception and signal transduction of cytokinins // *Annu. Rev. Plant Biol.* – 2003. – Vol. 50. – P. 605–627.
 47. West A.H., Stock A.M. Histidine kinases and response regulator proteins in two-component signaling systems // *Trends Biochem. Sci.* – 2001. – Vol. 2. – P. 369–376.
 48. Punwani J.A. et al. The subcellular distribution of the Arabidopsis histidine phosphotransfer proteins is independent of cytokinin signaling // *Plant J.* – 2010. – Vol. 62. – № 3. – P. 473–482.
 49. Lu J.M., Deschenes R.J., Fassler J.S. *Saccharomyces cerevisiae* Histidine Phosphotransferase Ypd1p Shuttles between the Nucleus and Cytoplasm for SLN1-Dependent Phosphorylation of Ssk1p and Skn7p // *Eukaryot. Cell.* – 2003. – Vol. 2. – № 6. – P. 1304–1314.
 50. Mahonen A.P. et al. Cytokinins Regulate a Bidirectional Phosphorelay Network in Arabidopsis // *Curr. Biol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1116–1122.
 51. Mahonen A.P. et al. Cytokinin Signaling and Its Inhibitor AHP6 Regulate Cell Fate During Vascular Development // *Science*. – 2006. – Vol. 6. – P. 94–98.
 52. Kim J. Cytokinin Response Factors Gating Environmental Signals and Hormones // *Trends Plant Sci.* – 2016. – Vol. 21, –№ 12. – P. 993–996.

53. Hosoda K. et al. Molecular Structure of the GARP Family of Plant Myb-Related DNA Binding Motifs of the Arabidopsis Response Regulators // *Plant Cell*. – 2002. – Vol. 14, № 9. – P. 2015–2029.
54. Lohrmann J. et al. The response regulator ARR2: a pollen-specific transcription factor involved in the expression of nuclear genes for components of mitochondrial Complex I in Arabidopsis // *Mol. Genet. Genomics*. – 2001. – Vol. 265, № 1. – P. 2–13.
55. Sakai H., Aoyama T., Oka A. Arabidopsis ARR1 and ARR2 response regulators operate as transcriptional activators // *Plant J*. – 2000. – Vol. 24, № 6. – P. 703–711.
56. Che P. et al. Global and Hormone-Induced Gene Expression Changes during Shoot Development in Arabidopsis // *Plant Cell*. – 2002. – Vol. 14, № 11. – P. 2771–2785.
57. Rashotte A.M. et al. Expression Profiling of Cytokinin Action in Arabidopsis // *Plant Physiol*. – 2003. – Vol. 132, № 4. – P. 1998–2011.
58. Imamura A. et al. Compilation and Characterization of Arabidopsis thaliana Response Regulators Implicated in His-Asp Phosphorelay Signal Transduction // *Plant Cell Physiol*. – 1999. – Vol. 40, № 7. – P. 733–742.
59. D Agostino I.B., Deruere J., Kieber J.J. Characterization of the Response of the Arabidopsis Response Regulator Gene Family to Cytokinin // *Plant Physiol*. – 2000. – Vol. 124, № 4. – P. 1706–1717.
60. Lee D.J. et al. Genome-wide expression profiling of ARABIDOPSIS RESPONSE REGULATOR 7 (ARR7) overexpression in cytokinin response // *Mol. Genet. Genomics*. – 2007. – Vol. 277, № 2. – P. 115–137.
61. Gupta S., Rashotte A.M. Down-stream components of cytokinin signaling and the role of cytokinin throughout the plant // *Plant Cell Rep*. – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 801–812.
62. Muller B. Generic signal-specific responses: cytokinin and context-dependent cellular responses // *J. Exp. Bot*. – 2011. – Vol. 62. – P. 3273–3288.
63. Wang Y. et al. Synthesis of a Cytokinin Linked by a Spacer to Dexamethasone and

- Biotin: Conjugates to Detect Cytokinin-Binding Proteins // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, № 5. – P. 576–590.
64. Higuchi M. et al. In planta functions of the Arabidopsis cytokinin receptor family // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 101, № 23. – P. 8821–8826.
65. Nishimura C. et al. Histidine Kinase Homologs That Act as Cytokinin Receptors Possess Overlapping Functions in the Regulation of Shoot and Root Growth in Arabidopsis // *Plant Cell*. – 2004. – Vol. 16, № 6. – P. 1365–1377.
66. Li N., Li Y. Signaling pathways of seed size control in plants // *Currant Opin. Plant Biol.* – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 23–32.
67. Verma V., Ravindran P., Kumar P.P. Plant hormone-mediated regulation of stress responses. // *BMC Plant Biol. BMC Plant Biology*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 86–95.
68. Verslues P.E. ABA and cytokinins: challenge and opportunity for plant stress research // *Plant Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 91, № 6. – P. 629–640.
69. Romanov G.A. How do cytokinins affect the cell? // *Russ. J. Plant Physiol.* – 2009. – Vol. 56. – P. 268–290.
70. Jones B. et al. Cytokinin Regulation of Auxin Synthesis in Arabidopsis Involves a Homeostatic Feedback Loop Regulated via Auxin and Cytokinin Signal Transduction // *Plant Cell*. – 2010. – Vol. 22. – P. 2956–2969.
71. Tanaka M. et al. Auxin controls local cytokinin biosynthesis in the nodal stem in apical dominance // *Plant J.* – 2006. – Vol. 45. – P. 1028–1036.
72. Chen C.-M. Cytokinin biosynthesis and interconversion // *Physiol. Plant.* – 1997. – Vol. 101, № 4. – P. 665–673.
73. Letham D.S., Palni L.M.S. The Biosynthesis and Metabolism of Cytokinins // *Annu. Rev. Plant Phys.* – 1983. – Vol. 34. – P. 163–197.
74. Merewitz E.B. et al. Elevated cytokinin content in ipt transgenic creeping bentgrass promotes drought tolerance through regulating metabolite accumulation // *J. Exp. Bot.* – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 1315–1328.

75. Redig P., Schmulling T., Van Onckelen H. Analysis of Cytokinin Metabolism in *ipt* Transgenic Tobacco by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // *Plant Physiol.* – 1996. – Vol. 112, № 1. – P. 141–148.
76. Kurokawa T. Direct control of shoot meristem activity by a cytokinin-activating enzyme // *Nature.* – 2007. – Vol. 445. – P. 652–655.
77. Seo H., Kim K. Structural basis for a novel type of cytokinin-activating protein // *Nature.* – 2017. – № 45. – P. 985–999.
78. Kuroha T. Functional analyses of LONELY GUY cytokinin-activating enzymes reveal the importance of the direct activation pathway in *Arabidopsis* // *Plant Cell.* – 2009. – Vol. 21. – P. 3152–3169.
79. Astot C. et al. An alternative cytokinin biosynthesis pathway. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2000. – Vol. 97, № 26. – P. 14778–14783.
80. Stuchbury T. et al. The biosynthesis of cytokinins in crown-gall tissue of *Vinca rosea* // *Planta.* – 1979. – Vol. 147, № 2. – P. 97–102.
81. Zhang R. et al. The effect of auxin on cytokinin levels and metabolism in transgenic tobacco tissue expressing an *ipt* gene // *Planta.* – 1995. – Vol. 196, № 1. – P. 84–94.
82. Hecht S.M. et al. Question of the ribosyl moiety in the promotion of callus growth by exogenously added cytokinins. // *Biochemistry.* – 1971. – Vol. 10, № 23. – P. 4224–4228.
83. Martin R.C., Mok M.C., Mok D.W.S. Cytolocalization of zeatin O-xylosyltransferase in *Phaseolus* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1993. – Vol. 90. – P. 953–957.
84. Bilyeu K.D. et al. Molecular and biochemical characterization of a cytokinin oxidase from maize // *Plant Physiol.* – 2001. – Vol. 125. – P. 378–386.
85. Zürcher E. et al. Plant development regulated by cytokinin sinks // *Science.* – 2016. – Vol. 353, – № 6303. – P. 1027–1030.
86. Sun J. *Arabidopsis* SOS33/AtENT8 gene encodes a putative equilibrative nucleoside transporter that is involved in cytokinin transport in planta // *J. Integr. Plant Biol.* –

2005. – Vol. 47. – P. 588–603.
87. Zhang K. Arabidopsis ABCG14 protein controls the acropetal translocation of root-synthesized cytokinins // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3274.
 88. Ko D. Arabidopsis ABCG14 is essential for the root-to-shoot translocation of cytokinin // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111. – P. 7150–7155.
 89. Schaller G.E., Street I.H., Kieber J.J. Cytokinin and the cell cycle // *Curr. Opin. Plant Biol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 7–15.
 90. Mok D.W., Mok M.C. Cytokinin metabolism and action // *Annu. Rev. Plant Phys. Plant Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 89. – P. 89–118.
 91. Riou-Khamlichi C. et al. Cytokinin activation of Arabidopsis cell division through a D-type cyclin // *Science.* – 1999. – Vol. 283. – P. 1541–1544.
 92. Hare P.D., van Staden J. The molecular basis of cytokinin action // *Plant Growth Regul.* – 1997. – Vol. 23. – P. 41–78.
 93. Francis D. A commentary on the G₂/M transition of the plant cell cycle // *Ann. Bot.* – 2011. – Vol. 107. – P. 1065–1070.
 94. Vanstraelen M., Benkova E. Hormonal interactions in the regulation of plant development // *Annu. Rev. Plant Biol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 463–487.
 95. Petricka J.J., Winter C.M., Benfey P.N. Control of Arabidopsis root development // *Annu. Rev. Plant Biol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 563–590.
 96. Harting K., Beck E. Endogenous cytokinin oscillations control cell cycle progression of tobacco BY-2 cells // *Plant Biol.* – 2005. – Vol. 7. – P. 33–40.
 97. Лукаткин А.С., Семенов А.С., Лукаткин А.А. Влияние регуляторов роста на проявление токсического действия гербицидов на растения // *Агрехимия.* – 2016. – № 1. – С. 73–95.
 98. Jespersen D., Yu J., Huang B. Metabolite responses to exogenous application of nitrogen, cytokinin, and ethylene inhibitors in relation to heat-induced senescence in creeping bentgrass // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 1–19.
 99. Li Q., Zhang S., Wang J. Transcriptomic and proteomic analyses of embryogenic

- tissues in *Picea balfouriana* treated with 6-benzylaminopurine // *Physiol. Plant.* – 2015. – Vol. 154, № 1. – P. 95–113.
100. Barpete S. et al. Preconditioning effect of cytokinins on in vitro multiplication of embryonic node of grass pea (*Lathyrus sativus* L.) cultivar Gürbüz // *Turkish J. Biol.* – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 485–492.
101. Benková E., Hejátko J. Hormone interactions at the root apical meristem // *Plant Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 69, № 4. – P. 383–396.
102. Li X. et al. Cytokinin-mediated cell cycling arrest of pericycle founder cells in lateral root initiation of *Arabidopsis* // *Plant Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 47, № 8. – P. 1112–1123.
103. Dello Ioio R. et al. Cytokinins Determine *Arabidopsis* Root-Meristem Size by Controlling Cell Differentiation // *Curr. Biol.* – 2007. – Vol. 17, № 8. – P. 678–682.
104. Werner T. et al. Regulation of plant growth by cytokinin // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, № 18. – P. 10487–10492.
105. Spíchal L. et al. Classical anticytokinins do not interact with cytokinin receptors but inhibit cyclin-dependent kinases // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 19. – P. 14356–14363.
106. Zwack P.J. et al. Cytokinin Response Factor 6 Represses Cytokinin-Associated Genes during Oxidative Stress. // *Plant Physiol.* – 2016. – Vol. 172, № 2. – P. 1249–1258.
107. Choi J. et al. Cytokinins and plant immunity: old foes or new friends? // *Trends Plant Sci.* – 2011. – Vol. 16, № 7. – P. 388–394.
108. Couto D., Zipfel C. Regulation of pattern recognition receptor signalling in plants // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 537–552.
109. Voller J. et al. Anticancer activity of natural cytokinins: A structure-activity relationship study // *Phytochemistry.* – 2010. – Vol. 71, № 11-12. – P. 1350–1359.
110. Ishii Y. et al. Control of differentiation and apoptosis of human myeloid leukemia cells by cytokinins and cytokinin nucleosides, plant redifferentiation-inducing

- hormones. // *Cell growth Differ.* – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 19–26.
111. Tiedemann R.E. et al. Identification of kinetin riboside as a repressor of CCND1 and CCND2 with preclinical antimyeloma activity // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 5. – P. 1750–1764.
112. Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Czerpak R. N6-benzyladenine and kinetin influence antioxidative stress parameters in human skin fibroblasts // *Mol. Cell. Biochem.* – 2016. – Vol. 413, № 1-2. – P. 97–107.
113. Li M. et al. Effects of kinetin on thymus and immune function of aging rats // *Pak. Vet. J.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 356–362.
114. Sarpotdar P. et al. Kinetin/zeatin topical formulation: pat. US 91132 B2 USA. 2017.
115. An S. et al. Kinetin improves barrier function of the skin by modulating keratinocyte differentiation markers // *Ann. Dermatol.* – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 6–12.
116. Osgerby L. et al. Kinetin Riboside and Its ProTides Activate the Parkinson's Disease Associated PTEN-Induced Putative Kinase 1 (PINK1) Independent of Mitochondrial Depolarization // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, № 8. – P. 3518–3524.
117. Lee M.H. et al. Kinetin inhibits growth of *Helicobacter pylori* by down-regulation of replication genes // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 795–801.
118. Plihalova L. et al. Synthesis of aromatic cytokinins for plant biotechnology // *N. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 33, № 5. – P. 614–624.
119. Fleysher M.H. et al. Synthesis and biological activity of some new N6-substituted purine nucleosides. // *J. Med. Chem.* – 1969. – Vol. 12, № 6. – P. 1056–1061.
120. Adenosines N. et al. N6-Substituted Adenosines: Synthesis, Biological Activity, and Some Structure-Activity Relationships // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15, № 2. – P. 187–191.
121. Fujii T. et al. Synthesis and Cytokinin Activity of Racemic 1'-Methylzeatin // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989. – Vol. 37, № 11. – P. 3119–3121.
122. Motte H. et al. Phenyl-Adenine, Identified in a LIGHT-DEPENDENT SHORT

- HYPOCOTYLS4-Assisted Chemical Screen, Is a Potent Compound for Shoot Regeneration through the Inhibition of CYTOKININ OXIDASE/DEHYDROGENASE Activity // *Plant Physiol.* – 2013. – Vol. 161, № 3. – P. 1229–1241.
123. Aremu A.O., Doležal K., Van Staden J. New cytokinin-like compounds as a tool to improve rooting and establishment of micropropagated plantlets // *Acta Hortic.* – 2017. – Vol. 1155. – P. 497–504.
124. Spíchal L. et al. The purine derivative PI-55 blocks cytokinin action via receptor inhibition // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, № 1. – P. 244–253.
125. Nisler J. et al. Cytokinin receptor antagonists derived from 6-benzylaminopurine // *Phytochemistry.* – 2010. – Vol. 71, № 7. – P. 823–830.
126. Hall R.H. et al. Physiological Activity of Derivatives of a Modified Component of Transfer RNA, N-(Nebularin-6-ylcarbamoyl)-L-threonine // *Cancer Res.* – 1971. – Vol. 31, № 5. – P. 704–705.
127. Boswell K.H. et al. Synthesis and Biological Activity of Certain Carbamoyl and alkoxy-carbonyl Derivatives of Adenosine 3',5'-Cyclic Phosphate // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1973. – Vol. 16, № 10. – P. 1075–1079.
128. Hong C. et al. Synthesis and Biological Activity of Analogs of Naturally Occurring 6-Ureidopurines and Their Nucleosides // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16, № 2. – P. 139–147.
129. Blagoeva E. et al. Cytokinin N-glucosylation inhibitors suppress deactivation of exogenous cytokinins in radish, but their effect on active endogenous cytokinins is counteracted by other regulatory mechanisms // *Physiol. Plant.* – 2004. – Vol. 121, № 2. – P. 215–222.
130. Veselý J. et al. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinases by Purine Analogues // *Eur. J. Biochem.* – 1994. – Vol. 224, № 2. – P. 771–786.
131. Zahajska L. et al. Preparation, characterization and biological activity of C8-substituted cytokinins // *Phytochemistry.* – 2017. – Vol. 135. – P. 115–127.

132. Hecht S.M. Anticytokinins as Probes of Cytokinin Utilization // *Plant Growth Subst.* – 1979. – P. 79–98.
133. Karanov E. et al. Cytokinin and anticytokinin activity of some 4-substituted 1H-pyrazoles and 8-aza analogues of adenine // *Plant Growth Regul.* – 1993. – Vol. 13, № 1. – P. 7–11.
134. Nishikawa S. et al. Preparation and structure-activity relationships of 4-substituted amino-2-methylpyrido pyrimidines as cytokinin analogs // *J. Agric. Food Chem.* – 1995. – Vol. 43. – P. 1034–1038.
135. Iwamura H. et al. Quantitative Structure-Activity Relationships in Cytokinin Agonistic and Antagonistic Pyrido[2,3-d]pyrimidine Derivates: Insights into Receptor Topology // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28, № 5. – P. 577–583.
136. Genkov T., Ivanova I. Effect of cytokinin-active phenylurea derivatives on shoot multiplication, peroxidase and superoxide dismutase activities of in vitro cultured carnation // *Bulg. J. Plant Physiol.* – 1995. – Vol. 21, № 1. – P. 73–83.
137. Ricci A., Bertolotti C. Urea derivatives on the move: cytokinin-like activity and adventitious rooting enhancement depend on chemical structure // *Plant Biol.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 262–272.
138. Nisler J. et al. Novel thidiazuron-derived inhibitors of cytokinin oxidase/dehydrogenase // *Plant Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 92, № 1-2. – P. 235–248.
139. Lee E.H., Chen C.M. Studies on the mechanisms of ozone tolerance: Cytokinin-like activity of N-[2-(2-oxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-N'-phenylurea, a compound protecting against ozone injury // *Physiol. Plant.* – 1982. – Vol. 56, № 4. – P. 486–491.
140. Nishikawa S. et al. Convenient Synthesis and Cytokinin Activity of beta-Substituted 4-Styrylpyridines, the Simplest Cytokinin Analogs with a Moderate Cell Division-Promoting Activity // *J. Agric. Food Chem.* – 1996. – Vol. 44, № 7. – P. 1337–1342.
141. Nielsen E. пат. 5246912 CIIIA Herbicidal compositions of phenmedipham and desmedipham. 1993.

142. Баскаков Ю.А. Новый антистрессовый препарат цитокининового типа действия // *Агрoхимия*. – 1988. – Т. 4. – С. 103–105.
143. Chernyad'ev I.I. Effect of preparations exhibiting cytokinin-like activity on the specific density of leaf in grasses // *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2002. – Vol. 38, № 6. – P. 593–601.
144. Chernyad'ev I.I., Monakhova O.F. Effects of Cytokinin Preparations on the Pools of Pigments and Proteins of Wheat Cultivars Differing in Their Tolerance to Water Stress // *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2003. – Vol. 39, № 5. – P. 524–531.
145. Monakhova O.F., Chernyad'Ev I.I. Effects of cytokinin preparations on the stability of the photosynthetic apparatus of two wheat cultivars experiencing water deficiency // *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 573–580.
146. Monakhova O.F., Chernyad'ev I.I. Protective role of kartolin-4 in wheat plants exposed to soil draught // *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2002. – Vol. 38, № 4. – P. 373–380.
147. Chernyad'ev I.I. The protective action of cytokinins on the photosynthetic machinery and productivity of plants under stress (review) // *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 351–362.
148. Mazid M., Khan T.A., Mohammad F. Role of secondary metabolites in defense mechanisms of plants // *Biol. Med.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 232–249.
149. Yonova P. Design, synthesis and properties of synthetic cytokinins. recent advances on their application // *Gen. Appl. Plant. Physiol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 3–4.
150. Kerr J.S., Boswell G.A. N-(2-(2-Oxo-1-imidazolidinyl)ethyl)-3-phenyl-urea and analogs as agents for induction of antioxidant enzymes: pat. US5001141A USA. US, 1991.
151. Georgiadis T.M., Baidur N., Player M.R. Solid-Phase Synthesis of an Oxalic Acid Amide Library // *J. Comb. Chem.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 224–229.
152. Petyunin P.A., Razuvaeva V.P., Petyunin G.P. Amides and Hydrazides of Oxalic Acid XVI. Basic Amides of Alkoxyanilic Acids // *Pharm. Chem. J.* – 1967. –

- Vol. 7, № 12. – P. 673–677.
153. Petyunin P.A., Petyunin G.P. Amides and Hydrazides of Oxalic Acid XVII. Basic Amides of Carboloxy-Oxanilic Acids // *Pharm. Chem. J.* – 1968. – Vol. 2, № 4. – P. 189–190.
154. Petyunin P.A., Zakalyuzhnyi M.V. Derivatives of Arsonooxanilic Acids and their Biological Activity // *Pharm. Chem. J.* – 1969. – Vol. 7, № 6. – P. 321–322.
155. Petyunin P.A., Choudry A.M. Synthesis of Benzimidazole-2-carboxylic Acid Amides from o-phenylenediamine and Oxamic Acid Esters // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1982. – Vol. 18, № 5. – P. 684–686.
156. Иващенко Я.Н., Мощицкий С.Д. Несимметричные диалкиловые эфиры щавелевой кислоты // *Украинский химический журнал.* – 1969. – Т. 35, № 11. – С. 1182–1185.
157. Parmara A., Kaura J., Goyal R. Esterificaton in dry media using ferric perchlorate adsorbed on silicagel // *Synth. Commun.* – 1998. – Vol. 28, № 15. – P. 2821–2826.
158. Hillner C., Jans A.W.H., Winkel C. Chemoenzymatic synthesis of ¹³C-labeled S-(-)-malic acid // *J. Prakt. Chem.* – 1993. – Vol. 335. – P. 332–336.
159. Phillips A.P. Ethanolamides of Some Mono-and Dicarboxylic Acids // *JACS.* – 1951. – Vol. 73, № 12. – P. 5557–5559.
160. Padiya K.J. Unprecedented “in water” imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 2814–2817.
161. Wang T.C., Qiao J.X. Microwave-assisted transamidation of ureas // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, № 18. – P. 1941–1943.
162. Жирмунская Н.М., Шаповалов А.А., Овсянникова Т.В. Метод предварительного отбора химических соединений, способных повышать морозоустойчивость растений // *Агрохимия.* – 1987. – № 9. – С. 105–108.
163. Жирмунская Н.М., Шаповалов А.А. Биотест для выявления способности химических соединений повышать устойчивость растений к засухе //

- Агрoхимия. – 1988. – № 1. – С. 111–116.
164. Жирмунская Н.М. et al. Методические рекомендации по проведению лабораторного скрининга синтетических регуляторов роста растений/ВНИИ хим. средств защиты растений, Отд-ние НИИТЭХима; / под ред. Кухаленко С.С., Шаповалов А.А. Черкассы: НИИТЭХИМ, 1985. с. 29
165. Шаповалов А.А. et al. Методические рекомендации по проведению лабораторных испытаний синтетических регуляторов роста растений / под ред. Шаповалов А.А. Черкассы: НИИТЭХИМ, 1990. с. 35
166. Shirin D.A. et al. Effect of Temperature, Cosolvent, and Added Drug on Pluronic–Flurbiprofen Micellization // *J. Phys. Chem. B.* – 2012. – Vol. 116. – P. 11545–11551.
167. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. Conformation-dependent sequence design (engineering) of B copolymers // *Phys. Rev. Lett.* – 1999. – Vol. 82. – P. 3456–3459.
168. Lozinsky V.I. et al. Synthesis and Studies of N-Vinylcaprolactam/N-Vinylimidazole Copolymers that Exhibit the “Proteinlike” Behavior in Aqueous Media // *Macromolecules.* – 2003. – Vol. 36, № 19. – P. 7308.
169. Lozinsky V.I., Simenel I.S., Khokhlov A.R. Catalytic properties of the protein-like copolymer of N-vinylcaprolactam and N-vinylimidazole in the hydrolysis of an ester substrate // *Dokl. Chem.* – 2006. – № 410. – P. 170–173.
170. Vorob'ev M.M. et al. Hydration characterization of N-vinylcaprolactam polymers by millimeter-wave measurements // *Colloid Polym. Sci.* – 2010. – № 288. – P. 1457–1463.
171. Баскаков Ю.А. Новые гербициды и регуляторы роста растений // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. – 1984. – Т. 29, № 1. – С. 36.
172. Molina P., Alajarin M., Arques A. Convenient Improved Syntheses of Isocyanates or Isothiocyanates from Amines // *Synthesis (Stuttg).* – 1982. – Vol. 7. – P. 596–597.
173. Hendrickson J.B., Spenger R.E., Sims J.J. The reactions of triphenyl-phosphine and

- arsine with dimethyl acetylenedicarboxylate // *Tetrahedron*. – 1963. – Vol. 19, № 5. – P. 707–713.
174. the Good Scents Company Information System [электронный ресурс]. URL: <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1237651.html> (дата обращения: 21.01.2016).
175. Романов Г.А. Как цитокинины действуют на клетку // *Физиология растений*. – 2009. – Т. 56., №2. – С. 295–319.
176. diisopropyl oxalate [электронный ресурс]. URL: [http://www.stenutz.eu/chem/solv6.php?name=diisopropyl oxalate](http://www.stenutz.eu/chem/solv6.php?name=diisopropyl%20oxalate) (дата обращения: 21.01.2016).
177. dipropyl oxalate [электронный ресурс]. URL: [http://www.stenutz.eu/chem/solv6.php?name=dipropyl oxalate](http://www.stenutz.eu/chem/solv6.php?name=dipropyl%20oxalate) (дата обращения: 11.01.2017).
178. Bartel K., Goosen A., Scheffer A. Hypoiodite reaction: the decomposition of oxalic acid half-esters // *J. Chem. Soc. C Org.* – 1971. – P. 3766–3769.