

АРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ МОЧЕВИНЫ. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

М.У. Юсупова

Манзура Уразматовна Юсупова (ORCID 0000-0002-7423-4526)

Ургенчский государственный университет им. Абу Райхана Беруни, Ургенч, Узбекистан

E-mail: manzurayusupova7037@gmail.com

Исследование реакций конденсации замещенных анилинов с различными заместителями в м-положении ароматического кольца с мочевиной, протекающих с участием всех аминогрупп и приводящих к получению бис-карбанилидов, представляет определенный теоретический и практический интерес, так как в результате изучения этих реакций можно получать различные физиологически активные вещества. Известно, что бис-карбанилиды, имеющие в ароматическом ядре имидазолиновый цикл, являются важными лекарственными веществами, применяющимися в животноводстве. В статье изучена реакция конденсации м-аминобензойной кислоты и ее этилового эфира с мочевиной, и в результате реакций была показана возможность образования N,N'-бис[м-карбокси(карбэтокси)фенил]мочевин. Изучено влияние мольного соотношения исходных веществ, продолжительности реакции и природы растворителя на выход соединений бис-карбанилидов. Мольное соотношение исходных веществ и увеличение продолжительности реакции положительно влияют на увеличение выхода продукта. Найдены оптимальные условия образования бис-карбанилидов. Структура полученных соединений установлена на основании ^1H ЯМР-спектроскопии, наличие соответствующих функциональных групп определены методом ИК-спектроскопии. Состав полученного соединения установлен элементным анализом. Так, в спектре ^1H ЯМР обнаружены сигналы протонов соответствующих метильных, метиленовых и ароматических групп. В ИК спектре найдены частоты валентных колебаний карбонильной группы, ароматического кольца, а также соответствующие частоты колебаний C-H связей. С целью достоверного установления строения изучена кристаллическая структура молекулы N,N'-бис(м-карбэтоксифенил) мочевины с помощью рентгеноструктурного анализа. Изучение характеристических пиков и молекулярных ионов играет важную роль при идентификации соединения. С этой целью была изучена структура N,N'-бис[м-карбокси(карбэтокси)фенил]мочевин методом хромато-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: замещенные мочевины, регуляторы роста, бис-карбанилиды, конденсация, ветеринария, кристаллическая структура молекулы N,N'-бис(м-карбэтоксифенил) мочевины

ARYL-SUBSTITUTED UREAS. SYNTHESIS, PROPERTIES AND CRYSTAL STRUCTURE

M.U. Yusupova

Manzura U. Yusupova (ORCID 0000-0002-7423-4526)

Urgench State University named after Abu Raykhan Beruni, Urgench, Uzbekistan

E-mail: manzurayusupova7037@gmail.com

The study of the condensation reactions of substituted anilines with various substituents in the m-position of the aromatic ring with urea, occurring with the participation of all amino groups and leading to the production of bis-carbanilides, is of certain theoretical and practical interest, since as a result of studying these reactions it is possible to obtain various physiologically active

substances. In this article, the condensation reactions of m-aminobenzoic acid and its ethyl ether with urea were studied, and as a result of the reactions, the possibility of the formation of N,N'-[m-carboxy(carbethoxy)phenyl]ureas was shown. The influence of the molar ratio of the starting materials, reaction duration and the nature of the solvent on the yield of bis-carbanilide compounds was studied. It was found that the molar ratio of the starting materials and an increase in the reaction time had a positive effect on increasing the product yield. Optimal conditions for the formation of bis-carbanilides have been found. The structure of the obtained compounds has been established based on ^1H NMR spectroscopy. The presence of the corresponding functional groups has been determined by IR spectroscopy. The composition of the obtained compound has been established by elemental analysis. Thus, signals from the protons of the corresponding methyl, methylene and aromatic groups were detected in the NMR spectrum. In the IR spectrum, the frequencies of stretching vibrations of the carbonyl group, the aromatic ring, as well as the corresponding vibration frequencies of C-H bonds were found. In order to reliably establish the structure, the crystal structure of the N,N'-bis(m-carbethoxyphenyl)urea molecule has been studied using X-ray diffraction analysis. The study of characteristic peaks and molecular ions plays an important role in the identification of a compound. For this purpose, the structure of N,N'-[m-carboxy(carbethoxy)phenyl]ureas was studied by chromatography-mass spectrometry.

Keywords: substituted ureas, bis-carbanilides, growth regulators, condensation, veterinary medicine, crystal structure of the N,N'-bis(m-carbethoxyphenyl)-urea molecule

Для цитирования:

Юсупова М.У. Арилзамещенные мочевины. Синтез, свойства и кристаллическая структура. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 12. С. 51–57. DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7255.

For citation:

Yusupova M.U. Aryl-substituted ureas. Synthesis, properties and crystal structure. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 12. P. 51–57. DOI: 10.6060/ivkkt.20256812.7255.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время замещенные мочевины представляют значительный интерес для исследователей благодаря широкому спектру их применения в различных областях науки и техники. Эти соединения используются в качестве пестицидов и регуляторов роста растений, присадок к топливам и маслам, компонентов полимерных материалов, лекарственных препаратов и гидрофобных добавок в текстильной промышленности [1]. Производные мочевины нашли применение в промышленности, машиностроении, сельском хозяйстве [2], медицине [3], а также в косметической отрасли и в составе адгезионных смесей при изготовлении строительных материалов и мебели [4, 5].

Особый интерес представляют соединения, содержащие мочевиновый фрагмент, которые применяются в медицинской химии при разработке новых биологически активных веществ. Среди них выделяются соединения с противораковой, противовирусной, антибактериальной [6], противогрибковой [7], противотуберкулезной [8] и антигипертензивной активностью [9–11]. Наиболее перспектив-

ным направлением является исследование 1,3-ди-замещенных мочевины, обладающих широким спектром биологической активности [12–14]. Функциональные производные адамантана также вызывают повышенный интерес [15, 16]. Известно, что производные 1-(адамант-2-ил)мочевины проявляют фармакологическую активность и могут применяться при лечении метаболического синдрома, диабета, ожирения, нарушений липидного обмена, глаукомы, остеопороза, тревожных и депрессивных состояний, гипертонии и других заболеваний.

В литературе описаны новые ряды бензи-мидазолмочевины, синтезированных на основе 2-(1H-бензоимидазол-2-ил)анилина и соответствующих изоцианатов, для которых оценена антиоксидантная и потенциальная противодиабетическая активность [17]. Другие исследования показали, что конденсация ароматических аминов с мочевиной позволяет получать соединения с имидазolinoвым циклом, обладающие антигельминтными и антипротозойными свойствами и применяемые в ветеринарии [18].

Производные мочевины активно используются в органическом синтезе как промежуточные

продукты, а также в качестве гербицидов с различной избирательностью действия [19-22].

Интерес к замещенным мочевинам объясняется также их каталитическим потенциалом. Установлено, что NH-связи участвуют в образовании водородных мостиков и комплексов с акцепторами протонов, что делает такие соединения эффективными катализаторами в ряде органических реакций. Более того, разработаны новые классы уреидных катализаторов, проявляющих высокую скорость и селективность в реакциях, протекающих по механизму донорно-акцепторного взаимодействия [23-25].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных синтезу и свойствам производных мочевины, вопросы, касающиеся взаимосвязи между структурой и биологической активностью, требуют дальнейшего изучения. В связи с этим целью настоящей работы является синтез новых производных мочевины и изучение кристаллической структуры молекулы N,N'-бис(м-карбэтоксифенил) мочевины методом рентгеноструктурного анализа, что позволит выявить новые закономерности в структуре соединений и оценить их потенциальную биологическую активность.

В реакциях конденсации ароматических аминосоединений и их производных с мочевиной в зависимости от молярного соотношения реагентов образуются N-монозамещенные и N,N'-бис-замещенные продукты. При проведении реакций в соотношении амин:мочевина = 1:1, 1:2, 1:4 образуются преимущественно монозамещенные соединения мочевины [26].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В исследовании использовались *m*-аминобензойная кислота, этиловый эфир *m*-аминобензойной кислоты и нитрат мочевины. Этиловый эфир *m*-аминобензойной кислоты был синтезирован путем этерификации *m*-аминобензойной кислоты в присутствии серной кислоты. Искользованные реактивы условно обозначены марками «х.» и «х.ч.». Все реактивы имели аналитическую степень чистоты и применялись без дополнительной очистки.

Строение N,N'-бис(3-карбэтоксифенил)мочевины C₁₉H₂₀N₂O₅ (**b**) установлено методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Рентгеноструктурный эксперимент проводили на дифрактометре STOE Stadi-4 (T = 298 K, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ -методом сканирования с использованием CuK α -излучения). Кристаллы (**b**) прозрачные, имеют форму вытянутых призм с приблизительными размерами 0,6×0,2×0,2 мм.

Кристаллографические данные и основные параметры уточнения для соединения (**b**): C₁₉H₂₀N₂O₅, M_r = 356,36, моноклинная сингония, пространственная группа C2/c, a = 35,438(5), b = 4,6290(10), c = 11,346(2), Å, угол моноклинности β = 101,27(1) $^\circ$, V = 1825,3(6) Å³, Z = 8, d_{выч} = 1,297 г/см³, μ_{exp} = 0,786 мм⁻¹, область сканирования 2 θ ≤ 100 $^\circ$, количество измеренных отражений 938, количество отражений с I ≥ 2 σ (I) 687, число уточняемых параметров 120, R_I (I ≥ 2 σ (I)) = 0,0496, wR₂ = 0,1464 (по всем отражениям), OOF = 1,074. Поправка на поглощение вводилась методом Psikan.

Структура расшифрована прямыми методами в рамках комплекса программ SHELXS-97. Все неводородные атомы уточнены методом наименьших квадратов (по F²) в полноматричном анизотропном приближении. Атомы водорода в геометрически рассчитанных положениях включены в уточнения в модели «наездника».

ИК спектры полученных веществ сняты на спектрометре JASCO FT/IR-4600, ¹H ЯМР спектры снимали на приборы Tesla BS-567A с рабочей частоты 100 МГц в растворе (CD₃)₂SO + C₅D₅N, внутренний стандарт-ГМДС. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 10 град/мин. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент – этанол : ацетон, 5:1, проявитель – пары иода). Масс-спектры получали на хромато-масс-спектрометре HPCG / MS 6890 / 5973 при следующих условиях: состав колонки - HP19091S-433, 325 °C max HP-5 ms, заполнена 5% фенилметилсиликоновой фазой, 30,0 м × 250 мм × 0,25 мм, скорость потока гелия 0,5 мл/мин, температура печи 120 °C 10 °C/мин до 270 °C-2 мин, температура детектора 220 °C MSD, допустимые параметры – 50,0:1; 25,0:1, расход частиц 25,0 мл/мин, расход газа-носителя 20,0 мл/мин, общий расход 22,4 мл/мин, давление – 0,56 мм.см.ст., конечная температура прибора 340 °C.

В хромато-масс-спектре N,N'-бис(3-карбэтоксифенил)мочевины самым интенсивным является пик иона с m/z 191, соответствующего *m*-карбэтоксифенилизотиоцианату и с m/z 165, характерного для этилового эфира *m*-аминобензойной кислоты, что соответствует структуре полученного соединения. Такая фрагментация с образованием изотиоцианата и амина характерна для производных мочевины [27]. Пик иона с m/z 281 имеет низкую интенсивность. На масс-спектре наблюдается пик иона с m/z 237 высокой интенсивности.

Влияние мольного соотношения реагентов и продолжительности реакции на выход бис-[*м*-карбокси(карбэтокси)фенил]мочевин
 Table. The influence of the molar ratio of reactants and the reaction duration on the yield of bis-[*m*-carboxy(carbethoxy)phenyl]ureas

Мольное соотношение кислота(эфир):нитрат мочевины	Продолжительность реакции, ч	Выход, %	
		с <i>м</i> -аминобензойной кислотой	с этиловым эфиром <i>м</i> -аминобензойной кислоты
1,5:1	3	42	32
1,5:1	5	54	46
2:1	3	79	62
2:1	5	86	70
2:1	6	86	70

N,N'-бис-[*м*-карбокси(карбэтокси)фенил]-мочевины (общая методика). В круглодонной колбе емкостью 50 мл, снабженной обратным холодильником, кипятили смесь 2 г (0,015 моль) *м*-аминобензойной кислоты, 0,9 г (0,0075 моль) нитрата мочевины и 10 мл этанола в течение 5 ч. Горячий раствор сливали в стакан и охлаждали. Выпавшие кристаллы N,N'-бис-(*м*-карбоксифенил)мочевины отфильтровывали на воронке Шотта, очищали перекристаллизацией из спирта.

N,N'-бис-(*м*-карбоксифенил)мочевины. Выход 1,9 г (86%), Т.пл. 220 °С, R_f 0,94. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300-3200 (NH), 3000-2650 (OH), 1690 (C=O). Спектр ¹H ЯМР, δ , м.д.: 8,9 с (1H, NH), 8,1 с (2H_{аром.}), 7,75 (4H_{аром.}), 7,35 (5H_{аром.}), 7,62 м (6H_{аром.}). Масс-спектр m/z 163 [C₈H₅NO₃]⁺, m/z 126 [C₇H₇NO₂]⁺.

N,N'-бис-(*м*-карбэтоксифенил)мочевины. Способ получения N,N'-бис-(*м*-карбэтоксифенил)мочевины аналогичен. Выход 1,5 г (70%), т.пл. 159-160 °С. R_f 0,83. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=O), 3350-3251 (NH), 790-710(1,3-замещенного бензольного кольца). Спектр ¹H ЯМР, δ , м.д.: 8,8 с (NH), 1,25 т (CH₃), 4,02 к (CH₂), 7,34, 7,6 и 7,75 м (5H_{аром.}, 6H_{аром.}, 4H_{аром.}), 8,1 с (2H_{аром.}) м.д. Масс-спектр m/z 191 [C₁₀H₉NO₃]⁺, m/z 165 [C₉H₁₀NO₂]⁺.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе описан синтез ациклических несимметричных диацетиламинов путем ацилирования амидов, карбоксильных эфиров и ациламинокарбоксильных эфиров или ацилмочевин с ациламинокарбоксильными эфирами и эфирами α -аминокарбоновых кислот в присутствии метоксида натрия [28].

Конденсация *м*-аминобензойной кислоты и ее этилового эфира с мочевиной в литературе не описана.

В целях расширения синтеза новых производных мочевины нами изучены условия реакции

конденсации мочевины с *м*-аминобензойной кислотой и ее этиловым эфиром и найдены оптимальные условия образования бис-карбанилидов. Изученные реакции можно представить схемой:

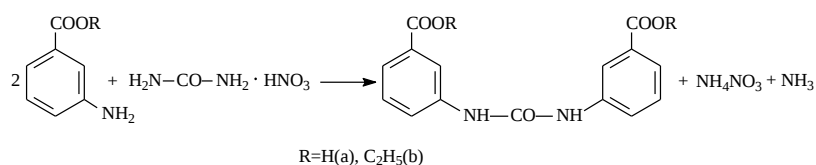


Схема. Синтез бис-карбанилидов
 Scheme. Synthesis of bis-carbanilides

В реакциях *м*-аминобензойной кислоты или ее этилового эфира с нитратом мочевины изучено влияние соотношения реагентов, продолжительности реакции и характера растворителя на выход бис-карбанилида (таблица).

Для эксперимента взяли мольное соотношение *м*-аминобензойной кислоты (или ее этилового эфира) и нитрата мочевины в соотношении 1,5:1, а при проведении реакций в этаноле в течение 5 ч были получены бис-[*м*-карбокси(карбэтокси)фенил]мочевин с выходом 54% по *м*-аминобензойной кислоте и 46% с выходом по ее этилового эфира (таблица).

Реакцию проводили в кипящем растворе этанола в течение 5 ч с двукратным избытком *м*-аминобензойной кислоты (или ее этилового эфира). По окончании реакции реакционную смесь охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали. Выход продуктов до 86 и 70%, соответственно.

Кипячение реагентов в водном растворе при мольном соотношении *м*-аминобензойной кислоты (или ее этилового эфира) и мочевины 2:1 в течение 5 ч дает низкий выход ожидаемых продуктов – 27 и 22%, соответственно. Замена воды как растворителя на этанол привела к увеличению выхода продуктов до 86 и 70%, соответственно. По-видимому, реакционная смесь лучше растворяется в

спирте и облегчается течение реакции (см. таблицу). Результаты проведенных опытов приведены в таблице.

Выход продуктов возрастает с увеличением продолжительности реакции и относительного количества *m*-аминобензойной кислоты или ее этилового эфира.

Методом рентгеноструктурного анализа изучена кристаллическая структура молекулы *N,N'*-бис(*m*-карбэтоксифенил)мочевины. Из этанольных растворов путем медленного испарения получены монокристаллы и с целью достоверного установления строения изучена кристаллическая структура молекулы *N,N'*-бис(*m*-карбэтоксифенил)мочевины (b) рентгеноструктурного анализа (РСА). Пространственное строение молекулы (b) по данным РСА приведено на рис. 1.

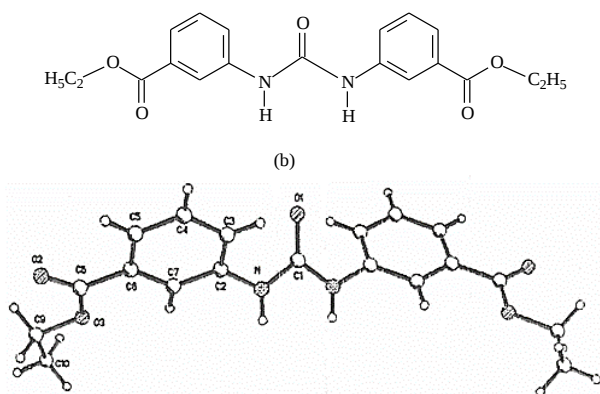


Рис. 1. Пространственное строение молекулы (b)
Fig. 1. Spatial structure of the molecule (b)

Молекула имеет собственную симметрию и в кристалле она находится в частной позиции-в оси симметрии второго порядка, которая проходит через атомы C1 и O1. Ароматическая часть молекулы примыкающими атомами (ацетильной группой) плоская, с точностью $\pm 0,026 \text{ \AA}$ и повернута относительно другой плоской системы атомов C2NC1O1N'C2' ($\pm 0,017 \text{ \AA}$) на $51,3^\circ$, следовательно, угол между ароматическими системами составляет $102,6^\circ$.

В геометрических параметрах молекулы аномальных межатомных расстояний и углов не наблюдаются. Длины валентных связей в ароматическом кольце и ацетильной группе обычные. Длина C1=O1 связи ($1,234(6) \text{ \AA}$) несколько увеличена по сравнению с другой карбонильной C6=O2 связью ($1,204(4) \text{ \AA}$), что указывает на сопряжения π -связи C1=O1 связи с неподеленными парами электронов двух атомов азота. Хотя сопряжение между π -электронными системами ацетильной и ароматической

групп не проявляется в изменении длины валентных связей в этих группах.

Упаковка молекул в кристаллической структуре (b) показана на рис. 2. В кристалле имеется межмолекулярная водородная связь типа N-H...O...H-N. Карбонильный атом кислорода O1 исходной молекулы взаимодействует с двумя атомами водорода NH-группы молекулы, транслированной вдоль оси *b*. Параметры межмолекулярной вилочной H-связи следующие: расстояние O...N равно $2,896$, O...H-N $2.10 \text{ \AA}$ и угол O...H-N равен 154° . Благодаря элементам трансляции образуется бесконечная «лента» вдоль оси *b*.

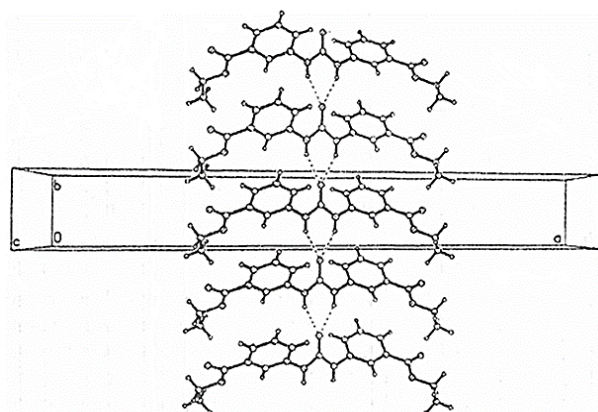


Рис. 2. Упаковка молекул в кристалле (b)
Fig. 2. Packing of molecules in a crystal (b)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые изучены реакции конденсации *m*-аминобензойной кислоты и ее этилового эфира с мочевиной. Установлено, что выход целевых продуктов возрастает с увеличением соотношения исходных реагентов и продолжительности реакции. На основании проведенных исследований разработан способ получения *N,N'*-бис-[*m*-карбокси(карбэтоксифенил)]мочевины.

Строение полученных соединений определено методами ^1H ЯМР и ИК-спектроскопии. Характеристические пики и молекулярные ионы исследованы методом хромато-масс-спектрометрии. Основное направление распада молекулярного иона бис-карбанилидов установлено хромато-масс-спектрометрическим анализом. Кроме того, кристаллическая структура молекулы *N,N'*-бис(*m*-карбэтоксифенил)мочевины изучена методом рентгеноструктурного анализа.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The author declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучерявый В.И., Лебедев В.В. Синтез и применение карбамида. Л.: Химия. 1970. 448 с.
2. Липин А.Г., Липин А.А. Кинетика высвобождения азота из гранул мочевины с полимерным покрытием. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 100-106. DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6635.
3. Вишнякова Т.П., Голубева И.А., Глебова Е.В. Замещенные мочевины, методы синтеза и области применения. *Усп. хим.* 1985. Вып. 3. С. 429-449. DOI: 10.1070/RC1985v054n03ABEH003022.
4. Alber C., Brandner B.D., Bjorklund S., Billsten P., Corkery R.W., Engblom J. Effects of water gradients and use of urea on skin ultrastructure evaluated by confocal Raman microscopy. *BBA-Biomembr.* 2013. V. 1828. P. 2470-2478. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.06.011.
5. McKay M.J., Hien M.N. Recent developments in glycosyl urea synthesis. *Carbohydr. Res.* 2014. V. 385. P. 18-44. DOI: 10.1016/j.carres.2013.08.007.
6. İhsan Han M., Cagatay Dengiz, Şengül Dilem Doğan, Miyase Gözde Gündüz, Semiha Köprü, Ceren Özkul. Iso-quinolinedione-urea hybrids: Synthesis, antibacterial evaluation, drug-likeness, molecular docking and DFT studies. *J. Molec. Struct.* 2022. V. 1252. P. 132007. DOI: 10.1016/j.molstruk.2021.132007.
7. Miyase Gözde Gündüz, Sümeyye Buran Uğur, Funda Güney, Ceren Özkul, Vagolu Siva Krishna, Serdal Kaya, Dharmarajan Sriram, Şengül Dilem Doğan. 1,3-Disubstituted urea derivatives: Synthesis, antimicrobial activity evaluation and in silico studies. *Bioorg. Chem.* 2020. V.102. P. 104104. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020. 104104.
8. Tejas M. Dhameliya, Kaushikkumar A. Bhakhar, Normi D. Gajjar, Krupa A. Patel, Aanal A. Devani, Rajvi V. Hirani. Recent advancements and developments in search of anti-tuberculosis agents: A quinquennial update and future directions. *J. Molec. Struct.* 2022. V. 1248. P. 131473. DOI: 10.1016/j.molstruk.2021.131473.
9. Ghosh A.K., Brindisi M. Urea derivatives in modern drug discovery and medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. N 6. P. 2751–2788. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01541.
10. Mishra C.B., Mongre R.K., Kumari S., Jeong D.K., Tiwari M. Synthesis, in vitro and in vivo anticancer activity of novel 1-(4-imino-1-substituted-1 H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-5-(4H)-yl) urea derivatives. *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 24491–24500. DOI: 10.1039/C5RA26939C.
11. Kilic-Kurt Z., Ozmen N., Bakar-Ates F. Synthesis and anticancer activity of some pyrimidine derivatives with aryl urea moieties as apoptosis-inducing agents. *Bioorg. Chem.* 2020. V. 101. P. 104028. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104028.
12. Kaur G., Balamurugan P., Uma Maheswari C., Anitha A., Princy S.A. Combinatorial Effects of Aromatic 1,3-Disubstituted Ureas and Fluoride on In vitro Inhibition of *Streptococcus mutans* Biofilm Formation. *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 1-13. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00861.
13. Agarwal Sh., Mishra M., Mishra Vikash K., Kashaw V., Kashaw Sushil K. Structure based molecular docking studies on some 1,3-disubstituted urea derivatives as anti-tubercular agents. *IJPSR.* 2016. V. 7. P. 228-235. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(1).228-35.
14. Yang C., Schanne Francis A.X., Yoganathan S., Biorg S.R.A. Synthesis of N-1', N-3'-disubstituted spirohydantoins and their anticonvulsant activities in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26. P. 2912–2914. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.04.040.

REFERENCES

1. Kucheryavy V.I., Lebedev V.V. Synthesis and application of urea. L.: Khimiya. 1970. 448 p. (in Russian).
2. Lipin A.G., Lipin A.A. Nitrogen release from polymer-coated urea granules. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 7. P. 100-106 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6635.
3. Vishnyakova T.P., Golubeva I.A., Glebova E.V. Substituted Ureas. Methods of Synthesis and Applications. *Usp. Khim.* 1985. V. 54. N 3. P. 429-449 (in Russian). DOI: 10.1070/RC1985v054n03ABEH003022.
4. Alber C., Brandner B.D., Bjorklund S., Billsten P., Corkery R.W., Engblom J. Effects of water gradients and use of urea on skin ultrastructure evaluated by confocal Raman microscopy. *BBA-Biomembr.* 2013. V. 1828. P. 2470-2478. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.06.011.
5. McKay M.J., Hien M.N. Recent developments in glycosyl urea synthesis. *Carbohydr. Res.* 2014. V. 385. P. 18-44. DOI: 10.1016/j.carres.2013.08.007.
6. İhsan Han M., Cagatay Dengiz, Şengül Dilem Doğan, Miyase Gözde Gündüz, Semiha Köprü, Ceren Özkul. Iso-quinolinedione-urea hybrids: Synthesis, antibacterial evaluation, drug-likeness, molecular docking and DFT studies. *J. Molec. Struct.* 2022. V. 1252. P. 132007. DOI: 10.1016/j.molstruk.2021.132007.
7. Miyase Gözde Gündüz, Sümeyye Buran Uğur, Funda Güney, Ceren Özkul, Vagolu Siva Krishna, Serdal Kaya, Dharmarajan Sriram, Şengül Dilem Doğan. 1,3-Disubstituted urea derivatives: Synthesis, antimicrobial activity evaluation and in silico studies. *Bioorg. Chem.* 2020. V.102. P. 104104. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020. 104104.
8. Tejas M. Dhameliya, Kaushikkumar A. Bhakhar, Normi D. Gajjar, Krupa A. Patel, Aanal A. Devani, Rajvi V. Hirani. Recent advancements and developments in search of anti-tuberculosis agents: A quinquennial update and future directions. *J. Molec. Struct.* 2022. V. 1248. P. 131473. DOI: 10.1016/j.molstruk.2021.131473.
9. Ghosh A.K., Brindisi M. Urea derivatives in modern drug discovery and medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. N 6. P. 2751–2788. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01541.
10. Mishra C.B., Mongre R.K., Kumari S., Jeong D.K., Tiwari M. Synthesis, in vitro and in vivo anticancer activity of novel 1-(4-imino-1-substituted-1 H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-5-(4H)-yl) urea derivatives. *RSC Adv.* 2016. V. 6. P. 24491–24500. DOI: 10.1039/C5RA26939C.
11. Kilic-Kurt Z., Ozmen N., Bakar-Ates F. Synthesis and anticancer activity of some pyrimidine derivatives with aryl urea moieties as apoptosis-inducing agents. *Bioorg. Chem.* 2020. V. 101. P. 104028. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104028.
12. Kaur G., Balamurugan P., Uma Maheswari C., Anitha A., Princy S.A. Combinatorial Effects of Aromatic 1,3-Disubstituted Ureas and Fluoride on In vitro Inhibition of *Streptococcus mutans* Biofilm Formation. *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 1-13. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00861.
13. Agarwal Sh., Mishra M., Mishra Vikash K., Kashaw V., Kashaw Sushil K. Structure based molecular docking studies on some 1,3-disubstituted urea derivatives as anti-tubercular agents. *IJPSR.* 2016. V. 7. P. 228-235. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(1).228-35.
14. Yang C., Schanne Francis A.X., Yoganathan S., Biorg S.R.A. Synthesis of N-1', N-3'-disubstituted spirohydantoins and their anticonvulsant activities in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26. P. 2912–2914. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.04.040.

15. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives. *Chem. Rev.* 2013. V. 113. N 5. P. 3516. DOI: 10.1021/cr100264t.
16. Fangyu Du, Ruolin Cao, Lu Chen, Jianwen Sun, Yajie Shi, Yang Fu, Bruce D. Hammock, Zhonghui Zheng, Zhongbo Liu, Guoliang Chen. Structure-guided discovery of potent and oral soluble epoxide hydrolase inhibitors for the treatment of neuropathic pain. *Acta Pharm. Sin. B.* 2022. V. 12. N 3. P. 1377-1389. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.018.
17. Aroua L.M., Alosaimi A.H., Alminderej F.M., Messaoudi S., Mohammed H.A., Almahmoud S.A., Chigurupati S., Albadri A.E.A.E., Mekni N.H. Synthesis, Molecular Docking, and Bioactivity Study of Novel Hybrid Benzimidazole Urea Derivatives: A Promising α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitor Candidate with Antioxidant Activity. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 2. P. 457. DOI: 10.3390/pharmaceutics 15020457.
18. Дускулов В., Гафуров А., Юсупова М. Тейлериоз крупного-рогатого скота и новый способ лечения. *Зооветеринария*. 2010. Вып. 6. С. 21-22.
19. Sura T.P., Ramana M.M.V., Kudav N.A. Urea nitrate: A reagent for regioselective nitration of aromatic amines. *Synth. Commun.* 2006. V. 18. P. 2161-2165. DOI: 10.1080/00397918808068287.
20. Pena-Lopez M., Neumann H., Beller M. Iron-catalyzed synthesis of five-membered cyclic carbonates from vicinal diols: urea as sustainable carbonylation agent. *EurJOC*. 2016. V. 2016. P. 3721-3727. DOI: 10.1002/ejoc.201600476.
21. D'Uva J., De Tata D., Fillingham R., Dunsmore R., Lewis S.W. Synthesis and characterisation of homemade urea nitrate explosive from commercial sources of urea. *Forensic Chem.* 2021. V. 26. P. 100369. DOI: 10.1016/j.forc.2021.100369.
22. Эрмуратова Н.А., Тураев Х.Х., Корнилов К.Н., Роева Н.Н. Синтез и изучение комплексообразующего сорбента на основе карбамида, формальдегида и аминокислоты при помощи ИК-спектроскопии и сканирующего электронного микроскопа. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 9. С. 31-38. DOI: 10.6060/ivkkt.20226509.6626.
23. Ni B., Zhang Q., Headley A.D. Design and synthesis of pyridinium chiral ionic liquids tethered to a urea functionality. *J. Org. Chem.* 2006. V. 71. P. 9857-9860. DOI: 10.1021/jo0613232.
24. Fastnacht K.V., Spink S.S., Dharmaratne N.U., Potthupitiya J.U., Datta P.P., Kiesewetter E.T., Kiesewetter M.K. Bis- and Tris-Urea H Bond Donors for Ring-Opening Polymerization: Unprecedented Activity and Control from an Organocatalyst. *ACS Macro Lett.* 2016. V. 5. N 8. P. 982-986. DOI: 10.1021/acsmacrolett.6b00527.
25. Borah P., Mondal J., Zhao Y. Urea-pyridine bridged periodic mesoporous organosilica: An efficient hydrogen-bond donating heterogeneous organocatalyst for Henry reaction. *J. Catal.* 2015. V. 330. P. 129-134. DOI: 10.1016/j.jcat.2015.07.011.
26. Ильясов Д.С., Ильясов С.Г. Разработка метода получения производных алкилмочевины. *Ползунов. вестн.* 2015. Вып. 4. С. 126-130.
27. Терентьев П.Б., Станкявичюс А.П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. Вильнюс. 1987. 278 с.
28. Weisz I., Roboz J., Wolf I., Szabo J., Bekesi J.G. Synthesis of diacylamines and the preparation of α -amino-acylureas, a new type of α -amino acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. V. 8. N 22. P. 3241-3244. DOI: 10.1016/S0960-894X(98)00593-9.
15. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives. *Chem. Rev.* 2013. V. 113. N 5. P. 3516. DOI: 10.1021/cr100264t.
16. Fangyu Du, Ruolin Cao, Lu Chen, Jianwen Sun, Yajie Shi, Yang Fu, Bruce D. Hammock, Zhonghui Zheng, Zhongbo Liu, Guoliang Chen. Structure-guided discovery of potent and oral soluble epoxide hydrolase inhibitors for the treatment of neuropathic pain. *Acta Pharm. Sin. B.* 2022. V. 12. N 3. P. 1377-1389. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.018.
17. Aroua L.M., Alosaimi A.H., Alminderej F.M., Messaoudi S., Mohammed H.A., Almahmoud S.A., Chigurupati S., Albadri A.E.A.E., Mekni N.H. Synthesis, Molecular Docking, and Bioactivity Study of Novel Hybrid Benzimidazole Urea Derivatives: A Promising α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitor Candidate with Antioxidant Activity. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 2. P. 457. DOI: 10.3390/pharmaceutics 15020457.
18. Duskulov V., Gafurov A., Yusupova M. Theileriosis of cattle and a new method of treatment. *Zooveterinariya*. 2010. N 6. P. 21-22 (in Russian).
19. Sura T.P., Ramana M.M.V., Kudav N.A. Urea nitrate: A reagent for regioselective nitration of aromatic amines. *Synth. Commun.* 2006. V. 18. P. 2161-2165. DOI: 10.1080/00397918808068287.
20. Pena-Lopez M., Neumann H., Beller M. Iron-catalyzed synthesis of five-membered cyclic carbonates from vicinal diols: urea as sustainable carbonylation agent. *EurJOC*. 2016. V. 2016. P. 3721-3727. DOI: 10.1002/ejoc.201600476.
21. D'Uva J., De Tata D., Fillingham R., Dunsmore R., Lewis S.W. Synthesis and characterisation of homemade urea nitrate explosive from commercial sources of urea. *Forensic Chem.* 2021. V. 26. P. 100369. DOI: 10.1016/j.forc.2021.100369.
22. Ermuratova N.A., Turaev Kh.Kh., Kornilov K.N., Roeva N.N. Synthesis and study of a complexing sorbent, based on urea, formaldehyde and aminoacetic acid, using IR spectroscopy and scanning electron microscope. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 9. P. 31-38. DOI: 10.6060/ivkkt.20226509.6626.
23. Ni B., Zhang Q., Headley A.D. Design and synthesis of pyridinium chiral ionic liquids tethered to a urea functionality. *J. Org. Chem.* 2006. V. 71. P. 9857-9860. DOI: 10.1021/jo0613232.
24. Fastnacht K.V., Spink S.S., Dharmaratne N.U., Potthupitiya J.U., Datta P.P., Kiesewetter E.T., Kiesewetter M.K. Bis- and Tris-Urea H Bond Donors for Ring-Opening Polymerization: Unprecedented Activity and Control from an Organocatalyst. *ACS Macro Lett.* 2016. V. 5. N 8. P. 982-986. DOI: 10.1021/acsmacrolett.6b00527.
25. Borah P., Mondal J., Zhao Y. Urea-pyridine bridged periodic mesoporous organosilica: An efficient hydrogen-bond donating heterogeneous organocatalyst for Henry reaction. *J. Catal.* 2015. V. 330. P. 129-134. DOI: 10.1016/j.jcat.2015.07.011.
26. Ilyasov D.S., Ilyasov S.G. Development of a method for obtaining alkyl urea derivatives. *Polzunov. Vestn.* 2015. N 4. P. 126-130 (in Russian).
27. Terentev P.B., Stankyavichyus A.P. Mass spectrometric analysis of biologically active nitrogenous bases. Vilnius. 1987. 278 p. (in Russian).
28. Weisz I., Roboz J., Wolf I., Szabo J., Bekesi J.G. Synthesis of diacylamines and the preparation of α -amino-acylureas, a new type of α -amino acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. V. 8. N 22. P. 3241-3244. DOI: 10.1016/S0960-894X(98)00593-9.

Поступила в редакцию (Received) 04.04.2025

Принята к опубликованию (Accepted) 24.04.2025