

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ АМИНОБЕНЗАМИДОВ БИС(*N,N*-ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТАНОМ И КАРБАМИДАМИ

© 2019 г. Р. Р. Хайруллина*, Т. В. Тюмкина, А. Р. Гениятова,
Ф. К. Муллагильдина, А. Г. Ибрагимов

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, пр. Октября 141, Уфа, 450075 Россия
*e-mail: ink@anrb.ru

Поступило в Редакцию 12 июля 2018 г.

После доработки 12 июля 2018 г.

Принято к печати 16 июля 2018 г.

Разработан эффективный метод синтеза ациклических производных анилина с карбамидными фрагментами взаимодействием карбамидов с *ортто*-, *мета*- и *пара*-амиnobензамидами и бис(*N,N*-диметиламино)метаном в присутствии $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализаторов.

Ключевые слова: аминометилирование, аминобензамиды, бис(*N,N*-диметиламино)метан, карбамиды

DOI: 10.1134/S0044460X19020069

Реакция аминометилирования амидов кислот формальдегидом и NH-кислотами до настоящего времени является классическим методом получения аминометилированных амидов кислот [1–10]. Нами было показано, что катализитическое аминометилирование первичных алкиламинов [11] или гидразидов арилкарбоновых кислот [12] с помощью бис(*N,N*-диметиламино)метана и (тио)мочевины или *N,N*-бис[(диметиламино)метил]-(тио)карбамидов является удобным методом синтеза азотсодержащих гетероциклов с карбамидными фрагментами в мягких условиях.

Азотсодержащие гетероциклы с карбамидными фрагментами обладают антивирусной, антибактериальной активностью [13], являются перспективными синтонами при получении алкалоидов с противоопухолевыми свойствами [14, 15], находят применение в качестве пестицидов [16] и биопротекторов топлив [17]. Аминобензамиды и их производные перспективны в качестве активаторов фермента глюкокиназы [18, 19], люминесцентных маркеров в биологических системах [20], проявляют противоопухолевую [21–23] и антибактериальную активность [24].

В продолжение исследования реакции катализитического аминометилирования по первичной

аминогруппе [11, 12], а также с целью разработки эффективного метода синтеза перспективных для практического применения *N*-замещенных производных анилина с карбамидными фрагментами мы изучили аминометилирование *ортто*-, *мета*- и *пара*-амиnobензамидов с помощью бис(*N,N*-диметиламино)метана и карбамидов (мочевина, биурет, семикарбазида гидрохлорид), а также *N,N*-бис-(диметиламинометил)мочевины, *N,N*-бис[(диметиламино)метил]аллофанамида и *N*-({{(диметиламино)метил}[(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил)-*N,N*-диметиламина с участием катализаторов на основе переходных и редкоземельных металлов.

На примере реакции аминометилирования *ортто*-амиnobензамида бис(*N,N*-диметиламино)метаном и мочевиной установили, что из числа испытанных катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов наиболее эффективным является $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (67%, см. таблицу). При соотношении реагентов *ортто*-амиnobензамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:мочевина: $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 10:20:10:2$ в EtOH при 70°C реакция проходит в течение 12 ч с образованием 2-({{[(диметиламино)метил]амино}карбонил}-амино]метил]амино)бензамида 1 (схема 1).

Аминометилирование *мета*- и *пара*-амино-бензамидов мочевиной и бис(*N,N*-диметиламино)-

Влияние природы растворителя и катализатора на выход соединений **1** и **2**^a

Катализатор	Растворитель	Выход 1 (2), %	Катализатор	Растворитель	Выход 1 (2), %
NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH	67 (5)	Sm(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	EtOH	15 (5)
— $\leftarrow\rightleftharpoons$	EtOH-CHCl ₃	59 (8)	ZnCl ₂ ·2H ₂ O	— $\leftarrow\rightleftharpoons$	5 (5)
— $\leftarrow\rightleftharpoons$	CHCl ₃	32 (5)	Cs ₂ CO ₃	— $\leftarrow\rightleftharpoons$	5 (5)
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	EtOH	54 (4)	CuCl ₂ ·2H ₂ O	— $\leftarrow\rightleftharpoons$	5 (—)
SmCl ₃ ·6H ₂ O	— $\leftarrow\rightleftharpoons$	24 (5)	FeCl ₃ ·6H ₂ O	— $\leftarrow\rightleftharpoons$	— (—)

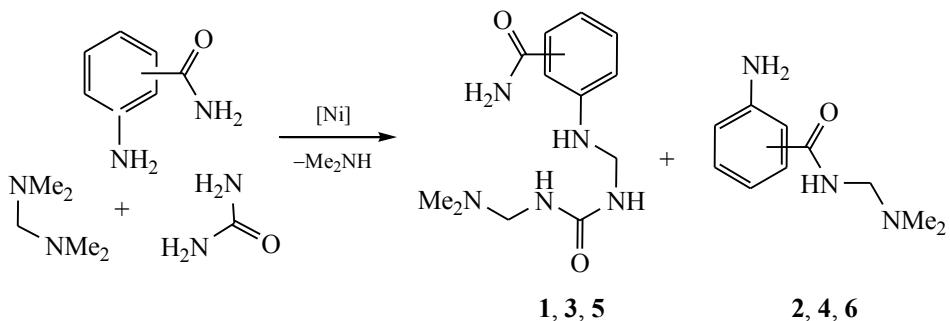
^a Условия реакции: аминобензамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:карбамид:катализатор = 10:20:10:2, 70°C, EtOH, 12 ч.

метаном при соотношении реагентов аминобензамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:мочевина: NiCl₂·6H₂O = 10:20:10:2 в EtOH при 70°C в течение 24 ч приводит к аминометилированным по аминогруппе продуктам **3** (64%) и **5** (70%, схема 2).

Минорными продуктами реакции аминометилирования аминобензамидов являются 2(3,4)-амино-*N*-[(диметиламино)метил]бензамиды **2**, **4** и **6** с выходами не более 10%, образование которых, вероятно, связано с формированием в условиях реакции комплексов аминобензамида с NiCl₂·6H₂O [25] или SmCl₃·6H₂O, которые аминометилируются бис(*N,N*-диметиламино)метаном по амидной группе (схема 2). В отсутствие катализатора реакция не проходит.

Наряду с мочевиной в реакцию катализитического аминометилирования аминобензамидов бис(*N,N*-диметиламино)метаном были вовлечены биурет и гидрохлорид семикарбазида. В оптимальных условиях [аминобензамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:биурет:SmCl₃·6H₂O = 10:20:10:2, 70°C, EtOH, 12 ч] аминометилирование *ортого*-, *мета*- и *пара*-аминобензамидов с помощью биурета проходит, как и в случае с мочевиной, по аминогруппе с образованием ациклических производных аминобензамидов **7** (43%), **8** (40%) и **9** (51%, схема 3). При использовании в реакции NiCl₂·6H₂O в качестве катализатора выход соединений **7**–**9** составляет 11, 10 и 15% соответственно. Выход 2(3,4)-амино-*N*-[(диметиламино)метил]бензамидов **2**, **4** и **6** не превышает 20%.

Схема 1.



ortho (**1**, **2**), *meta* (**3**, **4**), *para* (**5**, **6**).

Схема 2.

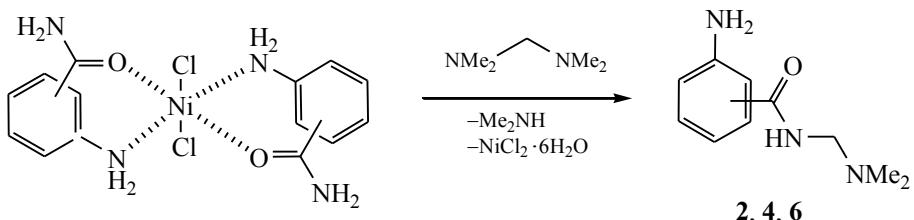


Схема 3.

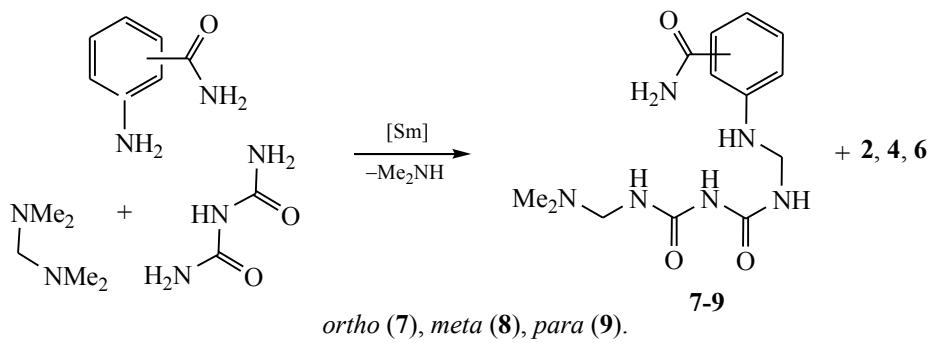
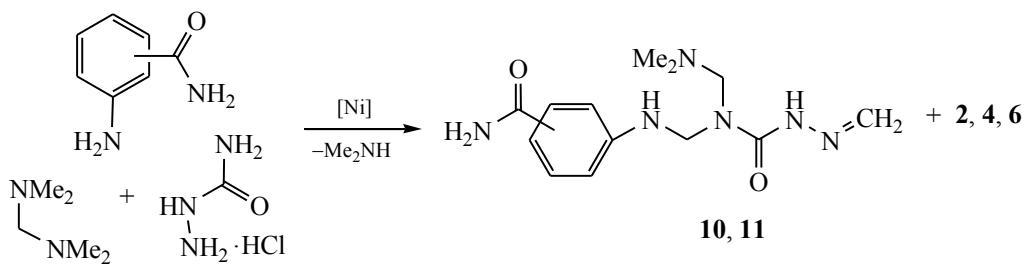


Схема 4.



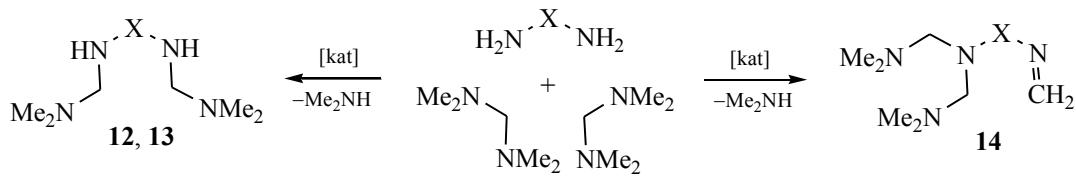
Аминометилирование гидрохлорида семикарбазида с помощью бис(*N,N*-диметиламино)метана с участием $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора в аналогичных условиях [аминобензамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:гидрохлорид семикарбазида: $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 10:30:10:2$, 70°C , EtOH, 24 ч] приводит к образованию 3- и 4-[(*{(}N,N\text{-диметиламино)метил}[(2\text{-метиленгидразино)карбонил}]\text{амино}-*метил)амино]бензамидов **10** и **11** с выходами 58 и 36% соответственно; *ортого*-аминобензамид не удалось вовлечь в реакцию аминометилирования (схема 4). При аминометилировании в присутствии $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ выход продуктов **10** и **11** составил 40 и 29% соответственно. В этих условиях выход аминометилированных по амидной группе продуктов **2**, **4** и **6** не превышает 30%, в отсутствие катализатора реакция аминометилирования не проходит.

Можно предположить [11, 12], что реакция аминометилирования аминобензамидов бис(*N,N*-

диметиламино)метаном и карбамидами проходит через стадию формирования промежуточных аминометилированных производных карбамидов, которые затем вступают в реакцию с аминобензамидами с образованием целевых продуктов. Для проверки данного предположения реакцией аминометилирования карбамидов бис(*N,N*-диметиламино)метаном синтезировали *N,N*-бис(диметиламинометил)мочевину **12**, *N,N*-бис[(диметиламино)метил]аллофанамид **13** и *N*-(*{(}диметиламино)метил}[(2-метиленгидразино)карбонил]амино-*метил*-*N,N*-диметиламин **14** [карбамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:SmCl₃·6H₂O = 10:10:0.5, 80°C , EtOH, 8 ч] (схема 5) [11].*

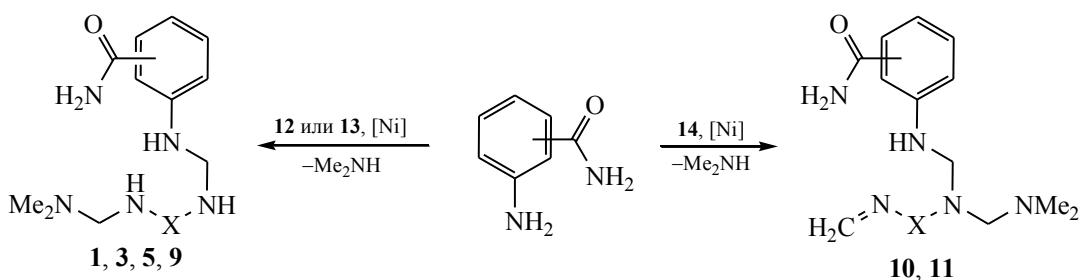
Предварительно полученный *N,N*-бис(диметиламинометил)карбамид **12** вступает в реакцию с *ортого*-, *мета*- и *пара*-аминобензамидами [аминобензамид:**12**:NiCl₂·6H₂O = 10:10:2, 70°C , EtOH, 24 ч] с образованием продуктов **1**, **3** и **5** с выходами

Схема 5.



$\text{X} = \text{C}=\text{O}$ (12), $\text{O}=\text{CNHC}=\text{O}$ (13), $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (14).

Схема 6.



$X = C=O$ (**1, 3, 5**), $O=CNHC=O$ (**7–9**), $C(O)NH$ (**11**).

30, 31 и 38% соответственно. Аналогично проходит реакция аминобензамидов с *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]аллофанамидом (аминобензамид: **13**: $NiCl_2 \cdot 6H_2O = 10:10:2$, $70^\circ C$, $EtOH$, 24 ч) с образованием соединений **7** (14%), **8** (20%) и **9** (22%, схема 6). *N*-{[(Диметиламино)метил][(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил-*N,N*-диметиламин **14** в реакции с *мета*- и *пара*-амино-бензамидами в аналогичных условиях [аминобензамид: **14**: $NiCl_2 \cdot 6H_2O = 10:10:2$, $70^\circ C$, $EtOH$, 24 ч] приводит к образованию соединений **10** (15%) и **11** (11%); *ортого*-аминобензамид не вступал в реакцию.

Структура соединений **1, 3, 5, 7–14** подтверждена данными ЯМР (1D, 2D), ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C и 1H аминометилированных продуктов **1, 3** и **5** характеристичными являются сигналы при $\delta_C \sim 61$ м. д. ($\delta_H \sim 3.9$ –4.3 м. д.) и $\delta_C \sim 48$ м. д. ($\delta_H \sim 4.5$ м. д.), которые, согласно данным HSQC, относятся к фрагментам Me_2NCH_2NH и $HNCH_2NH$ соответственно. Надежным подтверждением указанного отнесения сигналов являются данные гетероядерного корреляционного эксперимента HMBC. Слабопольный сигнал при $\delta_H \sim 4.5$ м. д. взаимодействует с атомом углерода ароматического кольца $HCC(NH_2)C$ и карбонильной группой мочевины, тогда как более сильнопольный сигнал при $\delta_H \sim 3.9$ –4.3 м. д. коррелирует как с карбонильной группой мочевины, так и с метильными углеродами группы Me_2N . Анализ спектров COSY показал, что атомы водорода метиленовой группы при $\delta_H \sim 4.5$ м. д. взаимодействуют с вицинальными NH-протонами ($\delta_H \sim 6.3$ –7.6 м. д.), а метиленовые протоны при $\delta_H \sim 3.9$ –4.3 м. д. коррелируют с атомом водорода NH (~ 7.8 –8.3 м. д.), что свидетельствует об его относительно большей кислотности.

Полученные результаты были использованы при идентификации продуктов реакции с биуретом

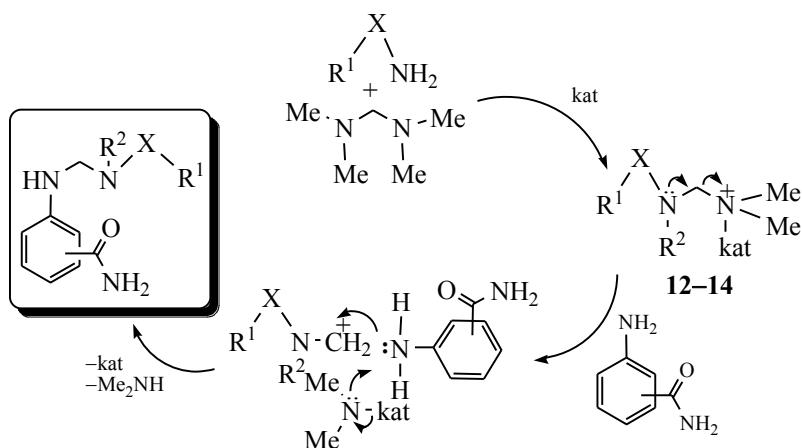
7–9. В спектрах ЯМР 1H аминометилированных продуктов **10** и **11** дублеты в области δ_H 6.0–7.0 м. д. с $^{2}J = 12.0$ Гц свидетельствуют о наличии в молекуле терминальной двойной связи. Подобную спектральную спиновую систему мы наблюдали в случае *N*-{[(Диметиламино)метил][(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил-*N,N*-диметиламина **14**. Согласно данным HMBC, протоны двойной связи изолированы, а метиленовые протоны при $\delta_H \sim 4.2$ и 4.5 м. д. фрагментов Me_2NCH_2N и $HNCH_2N$ взаимодействуют с атомом углерода ароматического кольца $HCC(NH_2)C$ и атомом углерода карбонильной группы мочевины.

В ИК спектрах соединений **3, 5, 7, 9–11** имеются уширенные полосы поглощения в области 1694–1689 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильных групп (полоса «амид I») и 1567–1515 cm^{-1} (полоса «амид II»), обусловленные деформационными колебаниями C–N группы.

Полученные результаты позволяют предположить [7, 26, 27] что в условиях реакции первоначально происходит аминометилирование карбамидов *bis*(*N,N*-диметиламино)метаном с формированием соответствующих аминометилированных карбамидов **12–14** [11, 12], которые координируются с ионом центрального атома катализатора, что способствует смещению электронной плотности от атома азота к иону металла и образованию карбокатионов. Последующее нуклеофильное присоединение аминогруппы аминобензамидов к карбокатиону приводит к формированию соответствующих связей C–N и образованию ациклических молекул **1, 3, 5, 7–11** (схема 7).

Таким образом, реакция аминометилирования *ортого*-, *мета*- и *пара*-амино-бензамидов с помощью *bis*(*N,N*-диметиламино)метана и карбамидов или *N*-аминометилированных карбамидов с участием

Схема 7.



$R^1 = N(H)CH_2NMe_2$, $R^2 = H$, (a); $R^1 = N(H)C(O)N(H)CH_2NMe_2$, $R^2 = H$ (6); $R^1 = N(H)N=CH_2$, $R^2 = CH_2NMe_2$ (b).

$NiCl_2 \cdot 6H_2O$ и $SmCl_3 \cdot 6H_2O$ в качестве катализаторов может быть с успехом использована для получения ациклических производных анилина с карбамидными фрагментами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные (1H , ^{13}C), гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance 400 [100.62 (^{13}C) и 400.13 МГц (1H)], растворитель – $CDCl_3-d_6$. Масс-спектры получали на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEX III Bruker. ИК спектры снимали на спектрометре Bruker Vertex 70 в суспензии в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на приборе РНМК 80/2617. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), проявление парами иода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (100–200 мкм).

Синтез соединений 1–11 (общая методика). а. Смесь 1 ммоль карбамида в 5 мл этилового спирта, 2.5 ммоль бис(N,N -диметиламино)метана и 0.2 ммоль катализатора $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ или $SmCl_3 \cdot 6H_2O$ перемешивали 5 мин, затем добавляли 1 ммоль аминобензамида, растворенного в 5 мл этилового спирта. Повышали температуру до 80°C и перемешивали реакционную смесь в течение 12 ч. Из реакционной массы с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 выделяли целевые продукты.

б. Смесь 1 ммоль N,N -бис(диметиламинометил)-мочевины, (N,N -бис[(диметиламино)метил]аллофаниамида, N –{[(диметиламино)метил][[(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил– N,N -диметиламина) в 5 мл этилового спирта и 0.2 ммоль катализатора $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ или $SmCl_3 \cdot 6H_2O$ перемешивали 5 мин, затем добавляли 1 ммоль аминобензамида в 5 мл этилового спирта и перемешивали полученную смесь 24 ч при 80°C. Из реакционной массы методом колоночной хроматографии на SiO_2 выделяли целевые продукты.

2-({[(Диметиламино)метил]амино}карбонил)амино]метил}амино)бензамид (1). Выход 0.18 г (67%, метод а), 0.08 г (30%, метод б), смолообразное вещество кремового цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3401–3334, 2965, 2781, 1667, 1615, 1556, 1468, 1395, 1263, 1159, 1022, 756, 630. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.54 уш. с (6H, NCH_3), 4.25 уш. с (2H, $MeNCH_2NH$), 4.52 т (2H, $HNCH_2NH$, $^3J = 5.5$ Гц), 6.45 т (1H, HC_{Ar} , $^3J = 7.6$ Гц), 6.65 д (1H, HC_{Ar} , $^3J = 8.0$ Гц), 7.07 т (1H, HC_{Ar} , $^3J = 7.5$ Гц), 7.49 д (1H, HC_{Ar} , $^3J = 8.0$ Гц); 6.71 уш. с, 7.40 уш. с и 8.34 уш. с (3H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 40.50 (NCH_3), 48.33 ($HNCH_2NH$), 61.71 ($HNCH_2NMe$), 114.10 (Ph), 114.99 (Ph), 116.89 (Ph), 129.12 (Ph), 132.25 (Ph), 148.64 (Ph), 159.28 ($C=O$), 172.08 [$C(O)NH_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 266.176 [$M + H$]⁺, 288.154 [$M + Na$]⁺, 304.130 [$M + K$]⁺.

2-Амино- N -[(диметиламино)метил]бензамид (2). Выход 0.06 г (30%, метод а), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 40–46°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3438, 2923–2854, 1654, 1607, 1585, 1461, 1305, 1281, 1152, 1035, 722. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.25 уш. с (6Н, NCH_3), 4.06 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 6.40 уш. с (2Н, NH_2), 6.54 т (1Н, HC_{Ar} , $^3J = 7.4$ Гц), 6.86 д (1Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.3$ Гц), 7.21 т (1Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.3$ Гц), 7.56 д (1Н, HC_{Ar} , $^3J = 7.4$ Гц), 8.23 уш. с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.77 (NCH_3), 61.07 (HNCH_2NMe), 112.25 (Ph), 115.10 (Ph), 115.31 (Ph), 129.49 (Ph), 132.76 (Ph), 150.36 (Ph), 170.18 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 232.110 [$M + \text{K}^+$].

3-({{({{[(\text{Диметиламино})метил]амино}карбонил)амино]метил}амино)бензамид (3)}. Выход 0.17 г (64%, метод *а*), 0.09 г (31%, метод *б*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 65–70°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3402, 2923–2854, 2724, 1654 ш, 1607, 1581, 1460, 1377, 1168, 1152, 1030, 973, 722. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.19 уш. с (6Н, NCH_3), 4.04 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 4.46 уш. с (2Н, HNCH_2NH), 5.64 уш. с (2Н, NH_2), 6.82, 7.07–7.16 м (4Н, HC_{Ar}); 6.28 уш. с, 6.70 уш. с и 8.50 уш. с (3Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.46 (NCH_3), 48.78 (HNCH_2NH), 62.27 (HNCH_2NMe), 111.82 (Ph), 115.97 (Ph), 116.99 (Ph), 129.15 (Ph), 135.54 (Ph), 147.69 (Ph), 159.02 (C=O), 169.13 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 266.074 [$M + \text{H}^+$], 288.061 [$M + \text{Na}^+$], 304.007 [$M + \text{K}^+$].

3-Амино-*N*-[(диметиламино)метил]бензамид (4). Выход 0.03 г (16%, метод *а*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 86–89°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3332, 2925–2854, 1651, 1606, 1584, 1455, 1304, 1280, 1154, 1030, 722. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.20 уш. с (6Н, NCH_3), 3.86 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 6.98–7.15 м (4Н, HC_{Ar}), 6.60 уш. с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 42.47 (NCH_3), 61.58 (HNCH_2NMe), 113.36 (Ph), 113.55 (Ph), 115.16 (Ph), 129.02 (Ph), 136.84 (Ph), 149.11 (Ph), 168.24 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 232.097 [$M + \text{K}^+$].

4-({{({{[(\text{Диметиламино})метил]амино}карбонил)амино]метил}амино)бензамид (5)}. Выход 0.19 г (70%, метод *а*), 0.10 г (38%, метод *б*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 124–126°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3438–3353, 2921, 2870–2730, 1666 ш, 1614 ш, 1555, 1454, 1351, 1215, 1142, 1039, 757, 668. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 уш. с (6Н, NCH_3), 3.94 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 4.45 т (2Н, HNCH_2NH , $^3J = 6.0$ Гц), 5.67 уш. с (2Н, NH_2), 6.68 д (2Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.6$ Гц), 7.66 д (2Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.6$ Гц), 6.86 уш. с и 6.94 уш. с (3Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.90 (NCH_3), 48.48 (HNCH_2NH),

62.11 (HNCH_2NMe), 113.00 (Ph), 121.80 (Ph), 129.35 (Ph), 150.50 (Ph), 159.13 (C=O), 168.80 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 266.063 [$M + \text{H}^+$], 287.250 [$M + \text{Na} - \text{H}^+$].

4-Амино-*N*-[(диметиламино)метил]бензамид (6). Выход 0.03 г (18%, метод *а*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 85–90°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400, 2923–2854, 1657, 1606, 1584, 1462, 1304, 1283, 1153, 1031, 722. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.21 уш. с (6Н, NCH_3), 4.05 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 6.54 д (2Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.6$ Гц), 7.59 д (2Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.6$ Гц), 8.57 уш. с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 42.93 (NCH_3), 61.50 (HNCH_2NMe), 112.15 (Ph), 121.02 (Ph), 129.38 (Ph), 152.28 (Ph), 167.69 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 194.281 [$M + \text{H}^+$].

2-[(8-Метил-3,5-диоксо-2,4,6,8-тетраазанон-1-ил)амино]бензамид (7). Выход 0.13 г (43%, метод *а*), 0.04 г (14%, метод *б*), бесцветное смолообразное вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3327, 2946, 2867–2782, 1694 ш, 1640 ш, 1567–1519, 1455, 1384, 1260, 1162, 1032, 752, 632. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.18 уш. с (6Н, NCH_3), 3.98 д (2Н, MeNCH_2NH , $^3J = 6.1$ Гц), 4.66 уш. с (2Н, HNCH_2NH); 6.52 м, 6.69 м, 7.14 м и 7.53 м (4Н, HC_{Ar}); 7.95 уш. с, 8.02 уш. с, 8.13 уш. с и 8.56 уш. с (4Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.77 (NCH_3), 48.00 (HNCH_2NH), 61.73 (HNCH_2NMe), 114.10 (Ph), 115.05 (Ph), 116.84 (Ph), 128.70 (Ph), 132.40 (Ph), 148.40 (Ph), 155.47 (C=O), 155.94 (C=O), 171.79 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307.328 [$M + \text{H}^+$].

3-[(8-Метил-3,5-диоксо-2,4,6,8-тетраазанон-1-ил)амино]бензамид (8). Выход 0.12 г (40%, метод *а*), 0.06 г (20%, метод *б*), смолообразное вещество кремового цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337, 2948, 2854–2782, 1689 ш, 1652 ш, 1539, 1464, 1383, 1255, 1139, 1032, 753, 692. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.14 уш. с (6Н, NCH_3), 3.95 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 4.55 уш. с (2Н, NCH_2NH); 6.84–6.85 м, 7.06–7.10 м и 7.11–7.17 м (4Н, HC_{Ar}); 6.57 уш. с, 6.64 уш. с, 7.95 и 8.85 уш. с (4Н, NH), 8.73 уш. с (2Н, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.86 (NCH_3), 52.40 (HNCH_2NH), 61.84 (HNCH_2NMe), 111.62 (Ph), 115.73 (Ph), 116.07 (Ph), 129.15 (Ph), 135.82 (Ph), 147.91 (Ph), 155.48 (C=O), 155.93 (C=O), 169.00 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307.353 [$M + \text{H}^+$].

4-[(8-Метил-3,5-диоксо-2,4,6,8-тетраазанон-1-ил)амино]бензамид (9). Выход 0.16 г (51%, метод *а*), 0.07 г (22%, метод *б*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. >350°C. ИК спектр, ν , см^{-1} :

3306, 2923, 2854, 1694 ш, 1605 ш, 1515, 1462, 1377, 1261, 1189, 1030, 841, 768. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.13 уш. с (6Н, NCH_3), 4.01 (2Н, MeNCH_2NH), 4.61 уш. с (2Н, HNCH_2NH), 6.79 уш. с (2Н, NH_2), 6.67–6.73 м (2Н, HC_{Ar}), 7.65–7.70 м (2Н, HC_{Ar}); 6.82 уш. с, 6.78 уш. с, 6.94 уш. с и 8.43 уш. с (4Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.93 (NCH_3), 48.03 (HNCH_2NH), 61.79 (HNCH_2NMe), 111.86 (Ph), 121.98 (Ph), 129.37 (Ph), 150.15 (Ph), 154.89 (C=O), 155.43 (C=O), 168.38 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307.378 [$M + \text{H}]^+$.

3-[({{(Диметиламино)метил}[(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил)амино]бензамид (10). Выход 0.12 г (40%, метод *а*), 0.04 г (15%, метод *б*), смолообразное вещество кремового цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3401, 2860–2786, 1666, 1606, 1538, 1468, 1385, 1285, 1121, 1022, 759, 622. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.40 уш. с (6Н, NCH_3), 4.18 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 4.54 т (2Н, NCH_2NH , $^3J = 5.9$ Гц), 6.18 д и 6.82 д (2Н, N=CH_2 , $^2J = 12.0$ Гц); 6.69 м и 7.03–7.20 м (4Н, HC_{Ar}), 7.38 уш. с и 8.80 уш. с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 40.89 (NCH_3), 52.26 (NCH_2NH), 61.43 (HNCH_2NMe), 113.35 (Ph), 115.07 (Ph), 117.11 (Ph), 129.25 (Ph), 131.26 (N=CH_2), 135.11 (Ph), 147.83 (Ph), 156.10 (C=O), 168.65 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 293.135 [$M + \text{H}]^+$, 331.081 [$M + \text{K}]^+$.

4-[({{(Диметиламино)метил}[(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил)амино]бензамид (11). Выход 0.08 г (29%, метод *а*), 0.03 г (11%, метод *б*), смолообразное вещество кремового цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3443, 2852–2796, 1659 ш, 1608, 1529, 1469, 1395, 1273, 1193, 1108, 1021, 843, 593. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 уш. с (6Н, NCH_3), 4.24 уш. с (2Н, MeNCH_2NH), 4.55 уш. с (2Н, NCH_2NH), 6.31 д и 6.89 д (2Н, N=CH_2 , $^2J = 12.1$ Гц), 6.52 д (2Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.5$ Гц), 6.89 д (2Н, HC_{Ar} , $^3J = 8.5$ Гц), 6.96 уш. с и 8.96 уш. с (2Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.13 (NCH_3), 51.80 (NCH_2NH), 65.35 (HNCH_2NMe), 111.76 и 129.47 (Ph), 131.13 (N=CH_2), 132.87 (Ph), 150.58 (Ph), 156.03 (C=O), 168.72 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 293.142 [$M + \text{H}]^+$.

Синтез бис-гем-диаминов 12–14 (общая методика). Смесь 5 ммоль бис(*N,N*-диметиламино)-метана, 0.1 ммоль $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 2 ммоль карбамида, растворенного в 10 мл этилового спирта, перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Из реакционной массы методом колоночной хроматографии на SiO_2 выделяли целевые продукты.

***N,N*-Бис(диметиламинометил)карбамид (12)** смолообразное вещество. Выход 0.34 г (99%), смолообразное вещество. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 213.551 [$M + \text{K}]^+$. Спектральные данные приведены в работе [11].

***N,N*-Бис[(диметиламино)метил]аллофанамид (13).** Выход 0.42 г (96%), бесцветное смолообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322, 2952–2786, 1674, 1538, 1470, 1385, 1230, 1167, 1032, 769, 600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.11 уш. с (12Н, NCH_3), 3.92 уш. с (4Н, HNCH_2NH), 7.84 уш. с [2Н, NHC(O)], 8.77 уш. с [1Н, $\text{C}(\text{O})\text{NHC(O)}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.92 (NCH_3), 61.84 (NCH_2N), 155.56 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 218.174 [$M + \text{H}]^+$, 236.138 [$M + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$.

***N*-({{(Диметиламино)метил}[(2-метиленгидразино)карбонил]амино}метил)-*N,N*-диметиламин (14).** Выход 0.32 г (80%), бесцветное смолообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3439, 2785, 1668, 1581–1536, 1469, 1384, 1335, 1143, 1022, 923, 612. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.54 уш. с (6Н, NCH_3), 4.32 д (2Н, HNCH_2NH , $^3J = 6.9$ Гц), 6.32 д и 6.93 д (2Н, $\text{CH}_2=\text{N}$, $^2J = 12.0$ Гц), 7.82 т [1Н, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$, $^3J = 6.9$ Гц], 10.81 уш. с [1Н, NNHC(O)]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.00 (NCH_3), 61.12 (HNCH_2NH), 133.70 ($\text{CH}_2=\text{N}$), 155.87 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 143.037 [$M - \text{H}]^+$, 145.049 [$M + \text{H}]^+$, 167.079 [$M + \text{Na}]^+$.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института нефтехимии и катализа Российской академии наук по теме «Металлокомплексный катализ в синтезе гетеро- и металлогетероциклов» (№ гос. регистрации АААА-А17-117012610060-7, 2017–2019) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Агидель».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Shamy I.E., Abdel-Mohsen A.M., Alsheikh A.A., Fouada M.M.G., Al-Deyab S.S., El-Hashash M.A., Jancar J. // Dyes and Pigments. 2015. Vol. 113. P. 357. doi 10.1016/j.dyepig.2014.08.026

2. Богданов А.В., Вазыхова А.М., Хасиятуллина Н.Р., Криволапов Д.Б., Добрынин А.Б., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. // ХГС. 2016. Т. 52. № 1. С. 25; *Bogdanov A.V., Vazykhova A.M., Khasiyatullina N.R., Krivolapov D.B., Dobrynin A.B., Voloshina A.D., Mironov V.F.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. N 1. P. 25. doi 10.1007/s10593-016-1826-6
3. Ertan M., Tayhan A.B., Yulug N. // *Arch. Pharm.* 1990. Vol. 323. P. 605. doi 10.1002ardp.19903230910
4. Газиева Г.А., Ложкин П.В., Кравченко А.Н. // ХГС. 2007. Т. 43. № 11. С. 1655; *Gazieva G.A., Lozhkin P.V., Kravchenko A.N.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 11. P 1406. doi 10.1007/s10593-007-0217-4
5. Shen X.X., Shen Yi.L., Han Yi.F., Liu Qi. // *Adv. Mater. Res.* 2012. Vol. 441. P. 421. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.441.421
6. Maleki B., Baghayeri M. // *RSC Adv.* 2015. Vol. 97. N 5. P. 79746. doi 10.1039C5RA16481H
7. Petersen H. // *Synthesis.* 1973. Vol. 5. P. 243. doi 10.1055/s-1973-22190
8. Paquin A.M. // *Angew. Chem.* 1948. Vol. 60. P. 267.
9. Гарипов Е.Н., Рзаева И.А., Шухалиев Н.Г., Кулиев А.И., Фарзалиев В.М., Аллахвердиев М.А. // ЖПХ. 2010. Т. 83. № 4. С. 655; *Garipov E.N., Rzaeva I.A., Shykhaliyev N.G., Kuliev A.I., Farzaliyev V.M., Allakhverdiyev M.A.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2010. Vol. 83. N 4. P. 707. doi 10.1134/S1070427210040245
10. Burke W.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1947. Vol. 69. N 9. P. 2136. doi 10.1021/ja01201a024
11. Хайруллина Р.Р., Гениyatова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. № 6. С.918; *Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Ibragimov A.G., Dzemilev U.M.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 6. P. 904. doi 10.1134/S1070428013060171
12. Хайруллина Р.Р., Гениyatова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. // ХГС. 2014. Т. 50. № 5. С. 777; *Hairullina R.R., Geniyatova A.R., Ibragimov A.G., Dzemilev U.M.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 5. P. 715. doi 10.1007/s10593-014-1525-0
13. Walter A.M., Heilmayer L. *Antibiotika Fibel.* Stuttgart: Thieme Verlag, 1965. S. 419.
14. Movassaghi M., Siegel D.S., Han S. // *Chem. Sci.* 2010. N 1. P. 561. doi 10.1039/C0SC00351D
15. Ambrosio M.D., Guerriero A., Debitus C., Ribes O., Pusset J., Leroy S., Pietra F. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993. P. 1305. doi 10.1039/C39930001305
16. Горбатова О.Н., Жербев А.В., Королева О.В. // Усп. биол. хим. 2006. Т. 46. С. 323.
17. Фарзалиев В.М., Аллахвердиев М.А., Магеррамов А.М., Шаринова Н.А., Джавадова Л.А., Рзаева И.А., Халилова А.З., Алиев Ф.Ю. // ЖПХ. 2001. Т. 74. № 1. С. 110; *Farzaliyev V.M., Allakhverdiyev M.A., Magerramov A.M., Shirinova N.A., Dzavadova L.A., Rzaeva I.A., Khalilova A.Z., Aliev F.Y.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2001. Vol. 74. N 1. P. 114. doi 10.1023/A:1012764404658
18. McKerrecher D., Allen J.V., Caulkett P.W.R., Donald C.S., Fenwick M.L., Grange E., Johnson K.M., Johnstone C., Jones C.D., Pike K.G., Rayner J.W., Walker R.P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 2705. doi 10.1016/j.bmcl.2006.02.022
19. Nishimura T., Iino T., Mitsuya M., Bamba M., Watanabe H., Tsukahara D., Kamata K., Sasaki K., Ohyama S., Hosaka H., Futamura M., Nagata Y., Eiki Jun-ichi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 1357. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.053
20. More P., Patil A., Salunkhe R. // *RSC Adv.* 2014. Vol. 96. N 4. P. 63039. doi 10.1039/c4ra09514f
21. Kiyokawa Sh., Hirata Y., Nagaoka Y., Shibano M., Taniguchi M., Yasuda M., Baba K., Uesato Sh. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 3925. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.033
22. Cai J., Wei H., Hong K.H., Wu X., Cao M., Zong X., Li L., Sun C., Chen J., Ji M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 96. P. 1. doi 10.1016/j.ejmech.2015.04.002
23. Caldini R., Fanti E., Magnelli L., Barletta E., Tanganeli E., Zampieri M., Chevanne M. // *Vascular Cell.* 2011. Vol. 3. P. 12. doi 10.1186/2045-824X-3-12
24. Mabkhot Y.N., Al-Majid A.M., Barakat A., Al-Showiman S.S., Al-Har M.S., Radi S., Naseer M.M., Hadda T.B. // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. P. 1503. doi 10.3390/ijms15035115
25. Ailan J.R., McCloy B., Paton A.D., Smith W.E., Gerrard D.L. // *Thermochim. Acta.* 1992. Vol. 205. P. 127. doi 10.1016/0040-6031(92)85254-S
26. Tramontini M., Angiolini L. // *Tetrahedron.* 1990. Vol. 46. P. 1791. doi 10.1016/S0040-4020(01)89752-0
27. Tramontini M. // *Synthesis.* 1973. N 12. P. 703. doi 10.1055/s-1973-22294

Catalytic Aminomethylation of Bisaminobenzamides with (*N,N*-Dimethylamino)methane and Carbamides

R. R. Khairullina*, T. V. Tyumkina, A. R. Geniyatova,
F. K. Mullagil'dina, and A. G. Ibragimov

Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Russian Academy of Sciences, ul. Oktyabrya 141, Ufa, 450075 Russia
*e-mail: ink@anrb.ru

Received July 12, 2018; revised July 12, 2018; accepted July 16, 2018

An effective method was developed for the synthesis of acyclic aniline derivatives bearing carbamide fragments by the reaction of carbamides with *ortho*-, *meta*-, and *para*-aminobenzamides and bis(*N,N*-dimethylamino)-methane in the presence of $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as catalysts.

Keywords: aminomethylation, aminobenzamides, bis(*N,N*-dimethylamino)methane, carbamides