

УДК 547.49;547.87;542.97

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ЦИКЛОАМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ АМИНОБЕНЗАМИДОВ С ПОМОЩЬЮ 1,3-БИС[ДИМЕТИЛАМИНО(МЕТОКСИ)МЕТИЛ]- ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2019 г. Р. Р. Хайруллина^{а, *}, Т. В. Тюмкина^а, А. Р. Генятова^а,
М. Ф. Абдуллин^б, А. Г. Ибрагимов^а

^а Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, пр. Октября 141, Уфа, 450075
*e-mail: ink@anrb.ru

^б Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, Россия

Поступило в Редакцию 18 октября 2018 г.

После доработки 18 октября 2018 г.

Принято к печати 25 октября 2018 г.

Разработаны эффективные методы синтеза циклофанов, содержащих тиокарбамидный фрагмент, взаимодействием аминокбензамидов с 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевинной или 1,3-бис(метоксиметил)тиомочевинной в присутствии NiCl₂·6H₂O и SmCl₃·6H₂O в качестве катализаторов.

Ключевые слова: циклоаминометиление, аминокбензамиды, бис(*N,N*-диметиламино)метан, тиомочевина, циклофаны

DOI: 10.1134/S0044460X19030028

Классическим методом получения циклических аминокметилированных амидов кислот является конденсация амидов кислот с формальдегидом и NH-кислотами [1–6]. Эффективным является способ получения аминокметилированных амидов кислот двухкомпонентной конденсацией аминов с 1,3-ди(метилол)мочевинной или 1,3-ди(метилол)-тиомочевинной [6, 7].

Циклические тиокарбамиды проявляют комплексообразующие [8] и трансфекционные [9] свойства, обладают антиоксидантной [10], антивирусной, антибактериальной активностью [5, 11]. Производные аминокбензамидов проявляют противоопухолевую [12–14] и антибактериальную активность [15], а также перспективны в качестве активаторов фермента глюкокиназы [16, 17] и люминесцентных маркеров в биологических системах [18].

В продолжение исследований каталитической реакции аминокметилирования амидов кислот [19–22], а также разработки эффективных подходов к синтезу циклофанов, содержащих тиокарбамидный

фрагмент мы изучили реакцию 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевинной и 1,3-бис(метоксиметил)тиомочевинной с *o*-, *m*- и *n*-аминокбензамидами, а также аминокметилирование последних с помощью тиомочевинной и бис(*N,N*-диметиламино)метана или параформа с участием катализаторов на основе переходных и редкоземельных металлов.

Аминокметилирующие реагенты – 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевина **1** [19] и 1,3-бис(метоксиметил)тиомочевина **2** – получены реакцией тиомочевинной с бис(*N,N*-диметиламино)метаном в этиловом спирте и параформом в метиловом спирте при соотношении исходных реагентов тиомочевина:бис(*N,N*-диметиламино)метан (параформ):SmCl₃·6H₂O = 10:20:0.5 при 80°C в течение 8 ч (схема 1).

На примере реакции циклоаминометилирования *o*-аминокбензамидов с 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевинной **1** при соотношении аминокбензамид:1:[cat] = 10:10:2 (70°C, EtOH, 24 ч) установлено, что в отличие от 1,3-бис(диметиламино-

Схема 1.

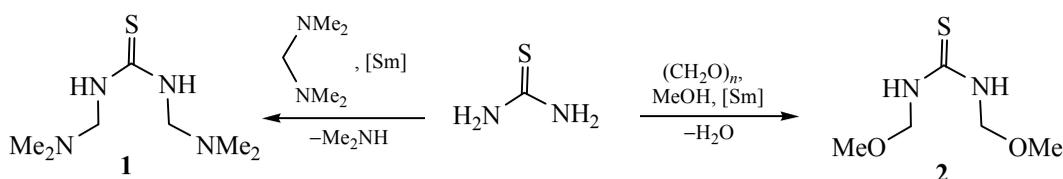
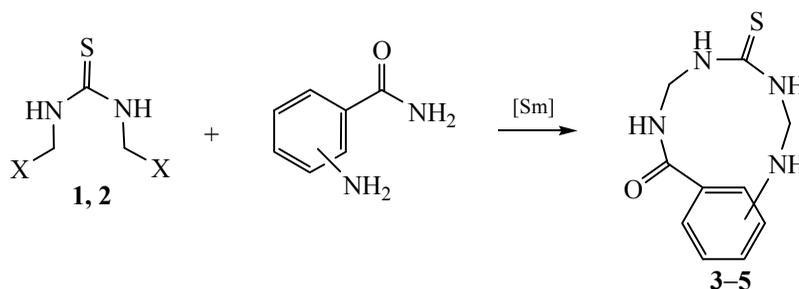


Схема 2.



X = NMe₂ (1), OMe (2); *ortho*- (3), *meta*- (4), *para*- (5).

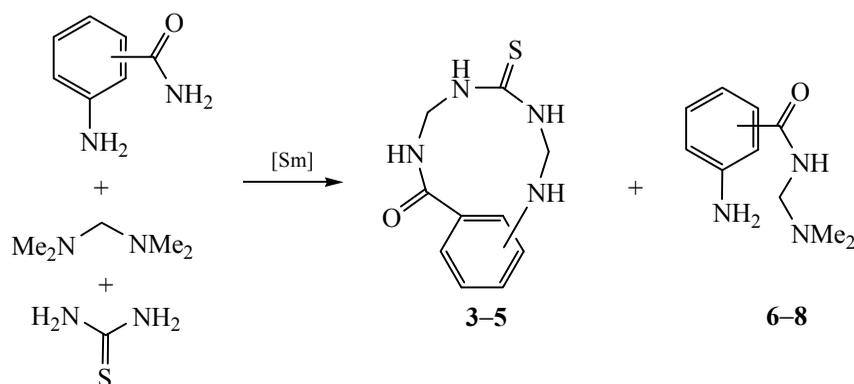
метил)мочевины [22] реакция идет с образованием 4-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1,3,5,7-бензотетразецин-8(1*H*)-она **3** с выходом 40 (NiCl₂·6H₂O), 36 (SmCl₃·6H₂O), 30 [Sm(NO₃)₃·6H₂O] или 29% [Ni(NO₃)₂·6H₂O] (схема 2). Циклоаминометилирование *o*-аминобензамида с помощью 1,3-бис-(метоксиметил)тиомочевины **2** приводит к образованию соединения **3** с выходом 37 (SmCl₃·6H₂O), 30 [Sm(NO₃)₃·6H₂O], 15 (NiCl₂·6H₂O) или 12% [Ni(NO₃)₂·6H₂O] (схема 2). В отсутствие катализатора реакция не идет.

Циклоаминометилирование *m*- и *p*-аминобензамидов с помощью аминометилирующих реагентов **1** и **2** в аналогичных условиях [аминобензамид:**1** (**2**):NiCl₂·6H₂O (SmCl₃·6H₂O) = 10:10:2, 70°C,

EtOH, 24 ч] приводит к 5-тиоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[8.3.1]тетрадека-1(14),10,12-триен-9-ону **4** и 5-тиоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[8.2.2]тетрадека-1(12),10,13-триен-9-ону **5** с выходами 40% (42%) и 39 % (40%) соответственно (схема 2).

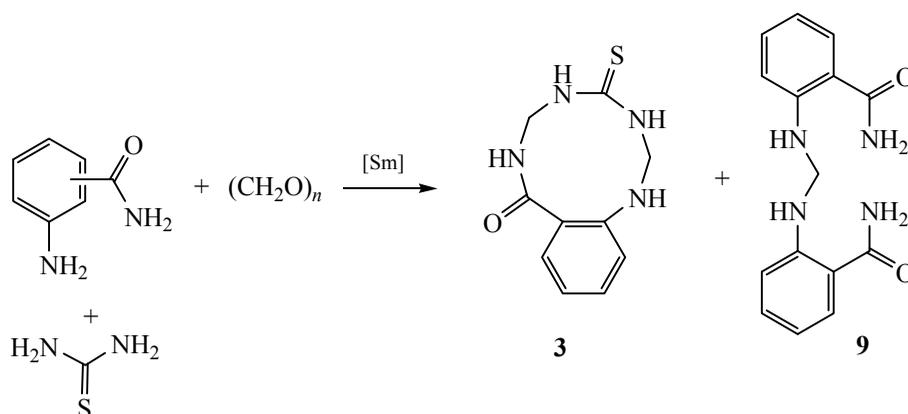
Одним из способов получения гетероциклов, содержащих тиокарбамидные фрагменты, является трехкомпонентная конденсация бис(*N,N*-диметиламино)метана, (тио)мочевины и NH-кислот [19, 20]. В продолжение проведенного исследования аминометилирования карбамидов [21, 22] изучена реакция циклоаминометилирования аминобензамидов с помощью бис(*N,N*-диметиламино)метана (параформа) и тиомочевины с участием проявивших наибольшую активность катализаторов.

Схема 3.



ortho- (3, 6), *meta*- (4, 7), *para*- (5, 8).

Схема 4.



Показано, что реакция аминотетирования *o*-, *m*- и *p*-аминобензамидов с бис(*N,N*-диметиламино)-метаном и тиомочевиной при соотношении аминобензамид:бис(*N,N*-диметиламино)метан:тиомочевина: $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 10:20:10:2$ (70°C , EtOH, 24 ч) приводит к образованию соединений **3–5** с выходами 45, 50 и 40% соответственно (схема 3). В условиях реакции аминотетирования тиомочевины, как и в случае мочевины [22], образуются 2-(3,4)-амино-*N*-[(диметиламино)метил]бензамиды **6–8** с выходами, не превышающими 15%. В отсутствие катализатора реакция аминотетирования не идет.

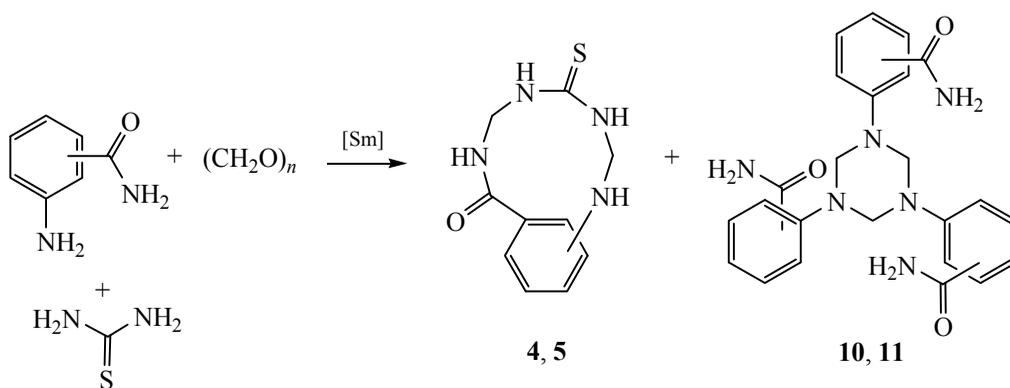
Установлено, что хемоселективность трехкомпонентной реакции зависит от порядка смешивания реагентов. Так, последовательное смешивание *o*-аминобензамидов с параформом, а затем с тиомочевиной приводит к образованию 2-({2-(аминокарбонил)фенил}амино)метиламинобензамидов **9** с выходом $\sim 70\%$, который в дальнейшую реакцию с тиомочевиной не вступает (схема 4).

Однако последовательное смешивание параформа с тиомочевиной, а затем с *o*-аминобензамидом в тех же условиях (параформ:тиомочевина:аминобензамид: $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 20:10:10:2$, 70°C , MeOH, 24 ч) приводит к бициклическому соединению **3** с выходом 60% (схема 4).

Аминотетированием *m*- и *p*-аминобензамидов с помощью параформа и тиомочевины (параформ:тиомочевина:аминобензамид: $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 20:10:10:2$, 70°C , MeOH, 24 ч) получены циклофаны **4** и **5** с выходами 59 и 43% соответственно. В условиях этой реакции наблюдается образование *симм*-1,3,5-триазинанов **10** и **11** с выходами не более 20% (схема 5).

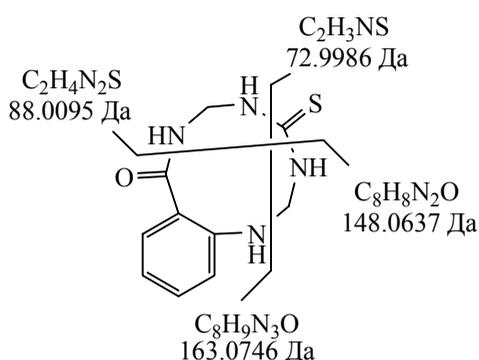
Структура соединений **3–5** установлена методами ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Масс-спектры MALDI TOF/TOF соединений **3–5** содержат пики молекулярных ионов ассоциатов $[M + \text{H}_2\text{O} - \text{H}]^+$ 253.203 (**3**), 253.221 (**4**) и 253.260 (**5**) соответственно. Масс-спектры регистрации положительных ионов

Схема 5.



meta- (**4**, **10**), *para*- (**5**, **11**).

химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) соединений **3–5** содержат пики характеристичных ионов $[M - C_2H_4N_2S + H]^+$ с m/z 149 и менее интенсивные пики ионов $[M - C_2H_3NS + H]^+$ с m/z 164. В случае соединений **4, 5** регистрируются малоинтенсивные пики молекулярных ионов $[M + H]^+$ с m/z 237 и пики ионов ассоциатов с растворителем $[M - C_2H_4N_2S + CH_3OH + H]^+$ с m/z 181, причем в спектре соединения **5** их интенсивность максимальна. Кроме того, в масс-спектрах регистрации отрицательных ионов (APCI) соединений **3–5** различимы пики молекулярных ионов $[M - H]^-$ с m/z 235.



Уширенные сигналы в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C соединений **3–5** в области $\delta_C \sim 66$ м. д. и $\delta_C \sim 52$ м. д. были отнесены к атомам углерода фрагмента NCH_2N гетероцикла. Значительное уширение, по-видимому, связано с медленным в шкале времени ЯМР конформационным движением цикла в

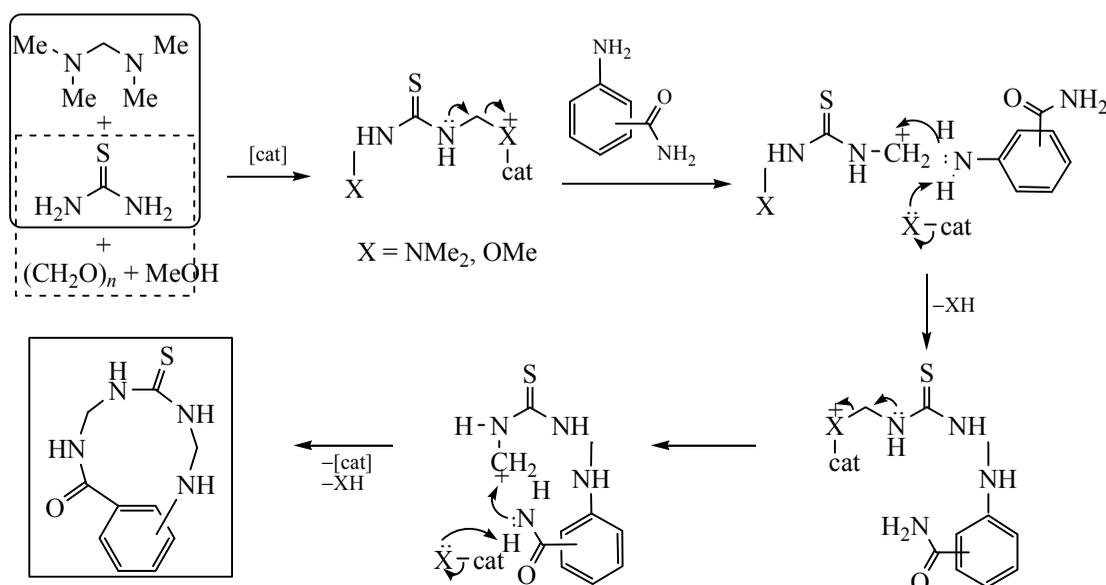
растворе, аналогично литературным данным по конформационному анализу макрогетероцикла 1,7-дитиа-3,5-диазонан-4-тиона с уплощенным фрагментом $N(C=S)N$ [23].

В спектрах ИК соединений **3–5** наблюдаются уширенные полосы поглощения в области $1663–1648\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям (тио)карбонильных групп (полоса амид I) и $1580–1505\text{ см}^{-1}$ (полоса амид II), обусловленные деформационными колебаниями связи C–N.

В условиях реакции циклоаминометилирования *o*-, *m*- или *p*-аминобензамидов тиомочевинной и бис(*N,N*-диметиламино)метаном или параформом, вероятно, первоначально происходит образование 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевинной [19, 20] или 1,3-бис(метоксиметил)тиомочевинной, которые координируются к иону центрального атома катализатора [1, 24, 25]. Последующее нуклеофильное присоединение аминогруппы к образовавшемуся карбокатиону приводит к формированию новых связей C–N и образованию целевых гетероциклов **3–5** (схема 6).

Таким образом, разработан каталитический метод синтеза циклофанов, содержащих тиокарбамидный фрагмент реакцией циклоаминометилирования *o*-, *m*- и *p*-аминобензамидов с 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевинной и 1,3-бис(метоксиметил)тиомочевинной, а также тиомочевинной, бис(*N,N*-диметиламино)метаном и параформом.

Схема 6.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные (^1H , ^{13}C), гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance 400 Bruker (100.62 и 400.13 МГц), растворитель – ДМСО- d_6 . Масс спектры соединений получены на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEX III Bruker. Пробоподготовка для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухая капля». Масс-спектры соединений 1, 3, 5 также получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ и –3.5 кВ соответственно. ИК спектры снимали на спектрометре Bruker Vertex 70 v в суспензии в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на приборе РНМК 80/2617. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), проявление парами иода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (100–200 мкм).

Аминометилирование (метоксиметилирование) тиомочевины бис(*N,N*-диметиламино)метаном (параформом). Смесь 25 ммоль бис(*N,N*-диметиламино)метана (параформа), 10 мл этилового (метилового) спирта и 0.5 ммоль $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ перемешивали 5 мин, затем приливали 10 ммоль тиомочевины, растворенной в смеси растворителей CHCl_3 –EtOH (MeOH) = 1:1. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 40°C. Из реакционной массы выделяли производные тиомочевины **1** и **2** методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

1,3-[Бис(диметиламинометил)]тиомочевина (1) [19]. Выход 99%, белое аморфное вещество, т. пл. 76–80°C. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229.374 [$M + \text{K}$] $^+$.

1,3-[Бис(метоксиметил)]тиомочевина (2). Выход 95%, бесцветное смолообразное вещество, n_D^{20} 1.5000. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.18 уш. с (6H, OCH_3), 4.84 уш. с (4H, HNCH_2O), 8.34 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 55.42 (OCH_3), 75.80 (HNCH_2O), 184.96 (C=O). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 203.112 [$M + \text{K}$] $^+$.

(Амино)метилирование аминокбензамидов.
a. Смесь 10 ммоль 1,3-бис(диметиламинометил)тиомочевины в 10 мл растворителя EtOH, 2 ммоль

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 10 ммоль аминокбензамида перемешивали 24 ч при 80°C. Из реакционной массы методом колоночной хроматографии на SiO_2 выделяли целевые продукты.

б. Проводили аналогично, используя 1,3-бис(метоксиметил)тиомочевину, $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и MeOH.

в. Смесь 10 ммоль тиомочевины, 10 мл EtOH и 20 ммоль бис(*N,N*-диметиламино)метана перемешивали 1 ч при 40°C, затем добавляли 2 ммоль $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 10 ммоль аминокбензамида, растворенных в 5 мл растворителя EtOH. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Из реакционной массы методом колоночной хроматографии на SiO_2 выделяли целевые продукты.

г. Проводили аналогично, используя тиомочевину, параформ, $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и MeOH.

4-Тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1,3,5,7-бензотетраазецин-8(1H)-он (3). Выход 0.07 г (40%, метод *a*), 0.06 г (37%, метод *б*), 0.08 г (45%, метод *в*), 0.10 г (60%, метод *г*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 44–48°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3314, 2969–2850, 1648, 1610, 1580, 1492, 1380, 1259–1240, 1155, 1022, 756, 630. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.65 уш. с (2H, HNCH_2NH), 4.72 уш. с (2H, HNCH_2NH), 6.68 м (1H, CH_{Ar}), 6.92 т (1H, CP_{Ar} , $^3J = 7.5$ Гц), 7.28 т (1H, CH_{Ar} , $^3J = 7.5$ Гц), 7.56 м (1H, CH_{Ar}), 8.08 уш. с, 8.56 уш. с и 8.90 уш. с (4H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 63.03 (HNCH_2NH), 66.54 (HNCH_2NH), 112.52 (Ph), 116.05 (Ph), 116.95 (Ph), 129.50 (Ph), 132.95 (Ph), 148.23 (Ph), 170.38 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$], 183.21 (C=S). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253.203 [$M + \text{H}_2\text{O} - \text{H}$] $^+$. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 149 (100) [$M - \text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$, 164 (26) [$M - \text{C}_2\text{H}_3\text{NS} + \text{H}$] $^+$, 147 (33) [$M - \text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{S} - \text{H}$] $^-$, 235 (12) [$M - \text{H}$] $^-$.

5-Тиоксо-2,4,6,8-тетразабицикло[8.3.1]тетрадека-1(14),10,12-триен-9-он (4). Выход 0.07 г (40%, метод *a*), 0.07 г (42%, метод *б*), 0.09 г (50%, метод *в*), 0.10 г (59%, метод *г*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 68–72°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3468–3448, 2956–2871, 1663, 1618, 1550, 1458, 1384, 1195, 1142, 1076, 754, 690. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.55 уш. с (2H, HNCH_2NH), 4.69 уш. с (2H, HNCH_2NH), 6.85–6.90 м (2H, CH_{Ar}), 7.05–7.17 м (2H, CH_{Ar}), 6.68 уш. с и 9.00 уш. с (4H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 52.50 (HNCH_2NH), 63.34 (HNCH_2NH), 111.53 (Ph), 112.12 (Ph), 115.66 (Ph), 129.17 (Ph), 135.00 (Ph), 147.00 (Ph), 168.00 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$], 183.32 (C=S). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253.221 [$M + \text{H}_2\text{O} - \text{H}$] $^+$.

Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 149 (100) [$M - C_2H_4N_2S + H$]⁺, 181 (19) [$M - C_2H_4N_2S + CH_3OH + H$]⁺, 237 (9) [$M + H$]⁺, 147 (97) [$M - C_2H_4N_2S - H$]⁻, 235 (34) [$M - H$]⁻.

5-Тиоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[8.2.2]тетрадека-1(12),10,13-триен-9-он (5). Выход 0.07 г (39%, метод *a*), 0.07 г (40%, метод *b*), 0.07 г (40%, метод *в*), 0.07 г (43%, метод *з*), аморфный порошок кремового цвета, т. пл. 65–70°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3305, 2924–2854, 1656, 1606, 1505, 1462, 1377, 1260, 1136, 1059, 839, 768, 722. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.27 уш. с (2H, HNC \underline{H}_2 NH), 4.56 уш. с (2H, HNC \underline{H}_2 NH), 6.56 д (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.6 Гц), 7.62 д (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.6 Гц), 6.97 уш. с и 8.01 уш. с (4H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 51.92 (HNC \underline{H}_2 NH), 66.76 (HNC \underline{H}_2 NH), 113.02 (Ph), 122.52 (Ph), 129.15 (Ph), 151.37 (Ph), 168.67 [C(O)NH₂], 183.28 (C=S). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253.260 [$M + H_2O - H$]⁺. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 181 (100) [$M - C_2H_4N_2S + CH_3OH + H$]⁺, 237 (5) [$M + H$]⁺, 149 (22) [$M - C_2H_4N_2S + H$]⁺, 164 (8) [$M - C_2H_3NS + H$]⁺, 235 (17) [$M - H$]⁻.

2-Амино-N-[(диметиламино)метил]бензамид (6) [22]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.21 уш. с (6H, NCH₃), 4.06 уш. с (2H, MeNCH \underline{H}_2 NH), 6.41 уш. с (2H, NH₂), 6.51 м (1H, CH_{Ar}), 6.60 м (1H, CH_{Ar}), 7.11 т (1H, CH_{Ar}, ³J = 8.3 Гц), 7.48 м (1H, CH_{Ar}), 8.08 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 41.96 (NCH₃), 60.98 (HNC \underline{H}_2 NMe), 112.52 (Ph), 115.30 (Ph), 116.45 (Ph), 129.13 (Ph), 132.60 (Ph), 150.34 (Ph), 171.92 [C(O)NH₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 193.188 [M]⁺.

3-Амино-N-[(диметиламино)метил]бензамид (7) [22]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.27 уш. с (6H, NCH₃), 4.11 уш. с (2H, MeNCH \underline{H}_2 NH), 6.89–7.30 м (4H, CH_{Ar}), 6.43 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 42.22 (NCH₃), 61.46 (HNC \underline{H}_2 NMe), 113.36 (Ph), 114.97 (Ph), 115.66 (Ph), 129.26 (Ph), 135.51 (Ph), 149.12 (Ph), 168.23 [C(O)NH₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192.941 [M]⁺.

4-Амино-N-[(диметиламино)метил]бензамид (8) [22]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.21 уш. с (6H, NCH₃), 4.06 уш. с (2H, MeNCH \underline{H}_2 NH), 6.71 д (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.5 Гц), 7.68 д (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.5 Гц), 8.43 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 42.28 (NCH₃), 61.50 (HNC \underline{H}_2 NMe), 112.17 (Ph), 121.77 (Ph), 129.29 (Ph), 150.63 (Ph), 167.46 [C(O)NH₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232.100 [$M + K$]⁺.

2-([2-(Аминокарбонил)фенил]амино)метил-аминобензамид (9). Выход 0.07 г (70%, метод *b*), аморфное вещество белого цвета, т. пл. 158–162°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3374, 3178, 2923–2854, 1615, 1577, 1462, 1377, 1276, 1155, 1061, 743, 636. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.72 т (2H, HNC \underline{H}_2 NH, ³J = 4.0 Гц), 6.58 т (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.0 Гц), 6.86 д (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.0 Гц), 7.28 т (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.0 Гц), 7.59 д (2H, CH_{Ar}, ³J = 8.0 Гц), 7.13 уш. с и 7.82 уш. с (4H, NH₂), 8.59 т (2H, HN, ³J = 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 51.63 (HNC \underline{H}_2 NH), 112.27 (Ph), 115.06 (Ph), 115.32 (Ph), 129.53 (Ph), 132.93 (Ph), 148.94 (Ph), 171.88 [C(O)NH₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283.260 [$M - H$]⁺.

1,3,5-[3-(Аминокарбонил)фенил]-1,3,5-триазинан (10). Выход 0.02 г (20%, метод *з*), аморфное вещество белого цвета, т. пл. 86–94°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3375–3170, 2924–2854, 1615, 1578, 1461, 1377, 1277, 1153, 1060, 742, 633. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 5.01 уш. с (6H, HNC \underline{H}_2 NH), 7.07–7.16 м (6H, CH_{Ar}), 7.25 м (3H, CH_{Ar}), 7.31 м (3H, CH_{Ar}), 6.85 уш. с (6H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 67.42 (HNC \underline{H}_2 NH), 112.07 (Ph), 116.33 (Ph), 119.76 (Ph), 129.28 (Ph), 135.43 (Ph), 148.54 (Ph), 168.53 [C(O)NH₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 467.227 [$M + Na$]⁺, 483.186 [$M + K$]⁺.

1,3,5-[4-(Аминокарбонил)фенил]-1,3,5-триазинан (11). Выход 5% (метод *b*). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.60 уш. с (6H, HNC \underline{H}_2 NH), 6.72 м (6H, CH_{Ar}), 7.64 м (6H, CH_{Ar}), 7.08 уш. с (6H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 68.25 (HNC \underline{H}_2 NH), 112.30 (Ph), 123.75 (Ph), 129.60 (Ph), 150.34 (Ph), 169.34 [C(O)NH₂]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 467.437 [$M + Na$]⁺.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института нефтехимии и катализа (№ гос. регистрации АААА-А17-117012610060-7, 2017–2019) и Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН (№ гос. регистрации АААА-А17-117011910027-0, 2017–2019), а также при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (грант Президента Российской Федерации НШ-5240.2018.3) с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Агидель» и «Химия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Petersen H.* // *Synthesis*. 1973. Vol. 5. P. 243. doi 10.1055/s-1973-22190
2. *Гарибов Е.Н., Рзаева И.А., Шухалиев Н.Г., Кулиев А.И., Фарзалиев В.М., Аллахвердиев М.А.* // *ЖПХ*. 2010. Т. 83. № 4. С. 655; *Garibov E.N., Rzaeva I.A., Shykhaliyev N.G., Kuliev A.I., Farzaliev V.M., Allahverdiev M.A.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2010. Vol. 83. N 4. P. 707. doi 10.1134/S1070427210040245
3. *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
4. *Ertan M., Tayhan A.B., Yulug N.* // *Arch. Pharm.* 1990. Vol. 323. P. 605. doi 10.1002/ardp.19903230910
5. *Gullapelli K., Brahmeshwari G., Ravichander M., Kusuma U.* // *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* 2017. Vol. 4. P. 303. doi 10.1016/j.ejbas.2017.09.002
6. *Мартинович Ю.А., Рами С.М., Хамуд Ф., Фундаменский В.С., Гуржий В.В., Захаров В.И., Храброва Е.С.* // *ЖОрХ*. 2018. Т. 54. № 6. С. 876; *Martynovich Yu.A., Ramsh S.M., Hamoud F., Fundamenskii V.S., Gurzhii V.V., Zakharov V.I., Khrabrova E.S.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. N 6. P. 878. doi 10.1134/S107042801806009X
7. *Kaye P.T., Nocanda X.W.* // *Arkivoc*. 2000. Vol. 6. P. 930.
8. *Sasaki Sh-ichi, Mizuno M., Naemura K., Tobe Yo.* // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65. N 2. P. 275. doi 10.1021/jo991237k
9. *Kabha E., Jacquement C., Pembouong G., Mignet N., Scherman D., Herscovici J.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 4003. doi 10.1016/j.bmc.2008.01.029
10. *Фарзалиев В.М., Аллахвердиев М.А., Магеррамов А.М., Шарипова Н.А., Джавадова Л.А., Рзаева И.А., Халилова А.З., Алиев Ф.Ю.* // *ЖПХ*. 2001. Т. 74. № 1. С. 110; *Farzaliev V.M., Allahverdiev 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
11. *Walter A.M., Heilmayer L.* *Antibiotika* Fibel. Stuttgart: Thieme Verlag, 1965. P. 419.
12. *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.bmc.2010.04.033
13. *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
14. *Caldini R., Fanti E., Magnelli L., Barletta E., Tanganelli E., Zampieri M., Chevanne M.* // *Vascular Cell*. 2011. Vol. 3. P. 12. doi 10.1186/2045-824X-3-12
15. *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
16. *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
17. *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
18. *More P., Patil A., Salunkhe R.* // *RSC Adv.* 2014. Vol. 96. N 4. P. 63039. doi 10.1039/c4ra09514f
19. *Хайруллина Р.Р., Генятова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.* // *ЖОрХ*. 2013. Т. 49. N 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
20. *Хайруллина Р.Р., Генятова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.* // *ХГС*. 2014. Т. 50. № 5. С. 777; *Khairullina 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
21. *Хайруллина Р.Р., Генятова А.Р., Мецерьякова Е.С., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.* // *ЖОрХ*. 2015. Т. 51. № 1. С. 118; *Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzemilev U.M.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. Vol. 51. N 1. P. 116. doi 10.1134/S1070428015010200
22. *Хайруллина Р.Р., Тюмкина Т.В., Генятова А.Р., Муллагильдина Ф.К., Ибрагимов А.Г.* // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. № 2. С. 202; *Khairullina R.R., Tyumkina T.V., Geniyatova A.R., Mullagal'dina F.K., Ibragimov A.G.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 2. P. 202. doi 10.1134/S0044460X19020069.
23. *Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Tyumkina T.V., Karamzina D.S., Ibragimov A.G., Dzemilev U.M.* // *Tetrahedron*. 2017. Vol. 73. N 50. P. 7079. doi 10.1016/j.tet.2017.10.068
24. *Tramontini M., Angiolini L.* // *Tetrahedron*. 1990. Vol. 46. P. 1791. doi 10.1016/S0040-4020(01)89752-0
25. *Tramontini M.* // *Synthesis*. 1973. N 12. P. 703. doi 10.1055/s-1973-22294

Catalytic Cycloaminomethylation of Aminobenzamides with 1,3-Bis[dimethylamino(methoxy)methyl]thiourea

R. R. Khairullina^{a*}, T.V. Tyumkina^a, A. R. Geniyatova^a,
M. F. Abdullin^b, and A. G. Ibragimov^a

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

^b *Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia*

Received October 18, 2018; revised October 18, 2018; accepted October 25, 2018

Efficient methods were developed for the synthesis of cyclophanes containing a thiocarbamide fragment by reacting aminobenzamides with 1,3-bis(dimethylaminomethyl)thiourea or 1,3-bis(methoxymethyl)thiourea in the presence of NiCl₂·6H₂O and SmCl₃·6H₂O as catalysts.

Keywords: cycloaminomethylation, aminobenzamides, bis(*N,N*-dimethylamino)methane, thiourea, cyclophane