

УДК [547.495.2:547.281.1:547.415.1]:66.095.253.095.832

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ МОЧЕВИНЫ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И ПРОПАН-1,3-ДИАМИНОМ И БУТАН-1,4-ДИАМИНОМ

© 2021 г. Ф. Хамуд<sup>a</sup>, Я. Бедух<sup>a</sup>, С. М. Рамш<sup>b,\*</sup>, Е. С. Храброва<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Центр экологических исследований, Аннаба, 23005 Алжир

<sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Поступило в Редакцию 11 сентября 2021 г.

После доработки 10 октября 2021 г.

Принято к печати 17 октября 2021 г.

Трехкомпонентная конденсация между мочевиной, формальдегидом и пропан-1,3-диамином в мольном соотношении 1:3:1 приводит к трициклическому 1,3,5,7,11,13,15,17-октаазатрицикло[15.3.1.1<sup>7,11</sup>]докозан-4,14-диону. Конденсация мочевины с 1,3,7,9,13,15,19,21-октаазапентацикло[19.3.1.1<sup>3,7,19,13,15,19</sup>]-октакозаном также приводит к указанному трициклическому продукту. В результате конденсации между мочевиной, формальдегидом и бутан-1,4-диамином в соотношении 2:4:1 образуется 5,5'-бутан-1,4-диилбис(1,3,5-триазиан-2-он).

**Ключевые слова:** аминотетраметилирование, мочевины, диамины, формальдегид, бисмочевинные макроциклы

**DOI:** 10.31857/S0044460X21110123

Среди производных мочевины **1** известно значительное число лекарственных веществ; соответственно, соединения этого класса часто используются в качестве объектов медицинской химии для разработки новых лекарств, в частности, предназначенных для лечения ВИЧ-инфекции [1, 2]. Некоторые производные мочевины **1** полезны в качестве гербицидов и фунгицидов [2].

Данное сообщение посвящено трехкомпонентной конденсации мочевины **1** с формальдегидом и алифатическим диаминами. Реакция мочевины с формальдегидом и аминами известна с середины прошлого столетия. Установлено, что в результате конденсации мочевины с формальдегидом и первичными моноаминами получают 5-R-1,3,5-три-

азиан-2-оны [2–7]. Аналогичные продукты образуются из диметилломочевины **2** и аминов: при взаимодействии эквимольных количеств диметилломочевины **2** и этаноламина образуется 5-(2-гидроксиэтил)-1,3,5-триазиан-2-он [8–10], а при взаимодействии диметилломочевины **2** с этилендиамином или гексаметилендиамином в мольном отношении 2:1 образуются 5,5'-этан-1,2-диилбис(1,3,5-триазиан-2-он) и 5,5'-гексан-1,6-диилбис(1,3,5-триазиан-2-он) соответственно [9]. В работах [4, 5] сообщается о реакциях мочевины с формальдегидом и этилендиамином в мольных отношениях 1:2:1 и 2:4:1, приводящих к 5-(2-аминоэтил)-1,3,5-триазиан-2-ону и 5,5'-этан-1,2-диилбис(1,3,5-триазиан-2-ону) соответственно. Однако трехкомпонентные конденсации мочевины **1** с

Схема 1.

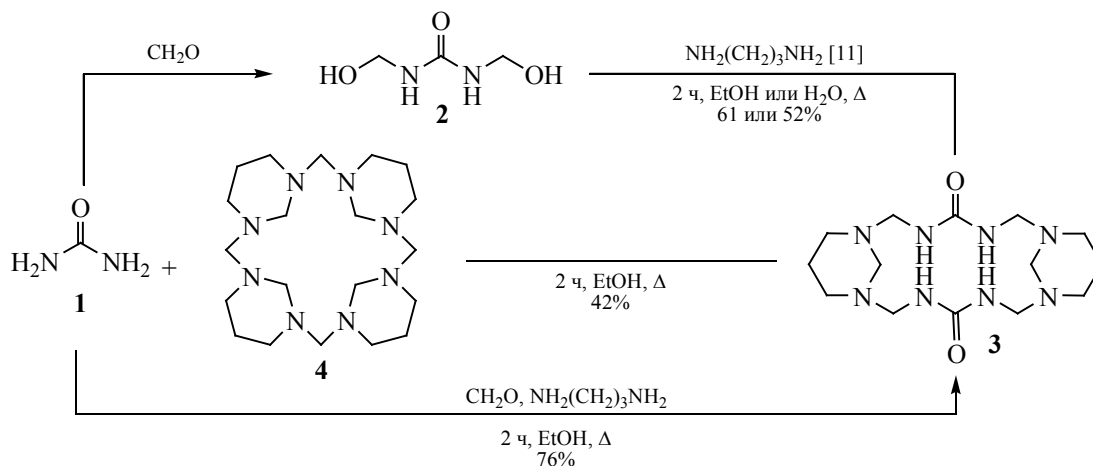
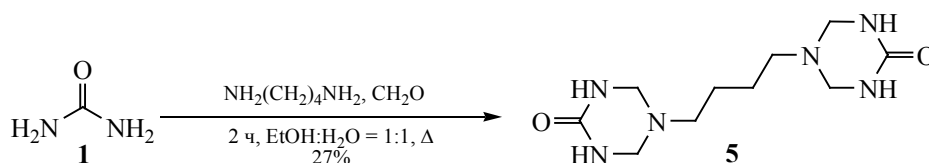


Схема 2.



формальдегидом и пропан-1,3-диамином или бутан-1,4-диамином ранее не изучались. Также не изучалась реакция мочевины с 1,3,7,9,13,15,19,21-октазапентацикло[19.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,13</sup>.1<sup>15,19</sup>]октакозаном **4**.

Ранее мы показали, что конденсация диметилломочевины **2** с пропан-1,3-диамином при мольном соотношении 2:1 приводит к трициклическому 1,3,5,7,11,13,15,17-октаазатрицикло[15.3.1.1<sup>7,11</sup>]-докозан-4,14-диону **3** (схема 1), причем в качестве растворителя в этой реакции можно использовать как воду (выход 52%), так и 96%-ный этанол (выход 61%) [11]. Целью данной работы было разработать более простой метод получения трицикла **3**, исходя непосредственно из мочевины **1**. Действительно, мы обнаружили, что одnoreакторная конденсация мочевины **1** с формальдегидом и пропан-1,3-диамином в 96%-ном этаноле при мольном соотношении 1:3:1 также приводит к самосборке трицикла **3** с выходом 76% (схема 1). Соединение **3** удалось получить и другим путем, а именно конденсацией мочевины **1** с 1,3,7,9,13,15,19,21-октазапентацикло[19.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,13</sup>.1<sup>15,19</sup>]октако-

заном **4** (макроциклический продукт взаимодействия пропан-1,3-диамина с формальдегидом [12]) в 96%-ном этаноле при мольном соотношении 2:1 с выходом 42% (схема 1). Идентичность полученных образцов с описанным в работе [11] соединением **3** подтверждена совокупностью спектральных данных, совпадающих с приведенными для этого соединения в указанной работе.

С целью получить гомологичный соединению **3** продукт мы осуществили конденсацию мочевины **1** с бутан-1,4-диамином (путресцином) и формальдегидом в 50%-ном этаноле (наибольшего выхода удалось достичь, когда водный раствор мочевины и формальдегида прибавлялся к спиртовому раствору диамина), взяв реагенты в мольном соотношении 2:1:4, но в качестве конечного продукта реакции получили не соответствующий трицикл, а ранее не известный 5,5'-бутан-1,4-дилбис(1,3,5-триазинан-2-он) **5** (схема 2). Также не удалось получить и гомологичный соединению **3** продукт путем конденсации диметилломочевины **2** с этан-1,2-диамином по методике [9], равно как

и путем трехкомпонентной конденсации мочевины **1**, формальдегида и этан-1,2-диамина по методикам [4, 5]. В обоих случаях после удаления из реакционной массы растворителя (воды) формировались ломкие водорастворимые пластины, извлечь из которых индивидуальные вещества не получилось.

Таким образом, оптимальным способом получения трициклического 1,3,5,7,11,13,15,17-октаазатрицикло[15.3.1.1<sup>7,11</sup>]докозан-4,14-диона является однореакторная конденсация мочевины с формальдегидом и пропан-1,3-диамином. При конденсации мочевины с формальдегидом и бутан-1,4-диамином получается не гомологичный трицикл, а 5,5'-бутан-1,4-диилбис(1,3,5-триазинан-2-он). Изученная конденсация может быть использована при разработке пролекарственных форм лекарственных субстанций с уреидным фрагментом.

**1,3,5,7,11,13,15,17-Октаазатрицикло[15.3.1.1<sup>7,11</sup>]докозан-4,14-дион (3).** а. К раствору 2.96 г (40 ммоль, 3.35 мл) пропан-1,3-диамина в 15 мл этилового спирта, охлажденному до 5°C, при интенсивном перемешивании в течение 15 мин прибавляли по каплям 9.75 г (120 ммоль) 37%-ного формалина. При продолжающемся охлаждении и перемешивании к реакционной массе одновременно прибавляли 2.40 г (40 ммоль) мочевины **1**, после чего убирали охлаждение и давали температуре подняться до 10°C. Реакционную массу кипятили 2 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровали образовавшийся осадок и сушили. Выход 5.18 г (76.3%), т. пл. 203–204°C (ацетонитрил) (т. пл. 205–207°C [11]).

б. К раствору 1.20 г (20 ммоль) мочевины **1** в 15 мл этилового спирта при интенсивном перемешивании одновременно прибавляли 3.92 г (10 ммоль) макроцикла **4**, затем реакционную смесь кипятили 2 ч. Выпавший через неделю осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.44 г (42.3%), т. пл. 202–204°C (ацетонитрил) (т. пл. 205–207°C [11]).

**5,5'-Бутан-1,4-диилбис(1,3,5-триазинан-2-он) (5).** К раствору 1.16 г (0.013 моль) бутан-1,4-диамина в 15 мл этанола при перемешивании добавляли по каплям раствор 1.56 г (0.026 моль) мочевины в смеси 4.22 г (0.052 моль)

формалина и 15 мл воды. Реакционную массу кипятили 1 ч, затем упаривали при 60°C. Остаток обрабатывали 60 мл этанола, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе. Выход 0.88 г (26.6%), т. пл. 289–290°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1374 (C–N), 1520 (C=O), 1547 [C–N,  $\delta$ (N–H)], 2880, 2930, 2974, 3054, (CH<sub>2</sub>), 3210 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 6.23 с (4H, NH), 3.98 т (8H, CH<sub>2</sub>-цикл., *J* 2.1 Гц), 2.58 т (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 6.1 Гц), 1.46 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 155.1 (C=O), 61.3 (NHCH<sub>2</sub>N), 49.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N). Масс-спектр, *m/z*: 257.1711 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 257.1720).

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III-400 (400 и 100 МГц соответственно), в качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных DMCO-*d*<sub>6</sub>. Масс-спектры получены в Ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета «Методы анализа состава вещества» на хромато-масс-спектрометре MaXis 62 (Bruker Daltonik GmbH), оснащенный источником электроспрей-ионизации и квадруполь-времяпролетным масс-анализатором (ESI-QTOF). Запись масс-спектра вели в режиме детектирования положительных ионов, растворитель – метанол, напряжение – 4.5 кВ. Характеристичные изотопные распределения молекулярных ионов совпадали с расчетными значениями.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хамуд Фарес, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0355-2292>

Рамш Станислав Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4613-068X>

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ в сфере научной деятельности (программа 785.00X60.19).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта

интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghosh A.K., Brindisi M. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 6. P. 2751. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
2. Dandia A., Arya K., Sati M. // *Synth. Commun.* 2004. Vol. 34. N 6. P. 1141. doi 10.1081/scc-120028646
3. Рамши С.М., Иваненко А.Г., Шпилевый В.А., Медведский Н.Л., Кушакова П.М. // *ХГС.* 2005. № 7. С. 1089; Ramsh S.M., Ivanenko A.G., Shpilevyy V.A., Medvedskiy N.L., Kushakova P.M. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005. Vol. 41. N 7. P. 921. doi 10.1007/s10593-005-0249-6
4. Paquin A.M. // *Angew. Chem. (A).* 1948. Bd 60. N 10. S. 267.
5. Paquin A.M. // *J. Org. Chem.* 1949. Vol. 14. N 2. P. 189. doi 10.1021/jo01154a001
6. Yawer M.A., Necas M., Sindelar V. // *Tetrahedron.* 2016. Vol. 72. N 22. P. 2943. doi 10.1016/j.tet.2016.04.009
7. Dave P.R., Doyle G., Axenrod T., Yazdekhashti H., Ammon H.L. // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33. N 8. P. 1021. doi 10.1016/s0040-4039(00)91849-5
8. Burke W.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1947. Vol. 69. N 9. P. 2136. doi 10.1021/ja01201a024
9. Burke W.J. Pat. 2304624A (1942). USA // *C. A.* 1943. Vol. 37. N 10. P. 2852.
10. McCormick L.J., McDonnell-Worth C., Platts J.A., Alison J. Edwards A.J. Turner D.R. // *Chem. Asian J.* 2013. Vol 8. P. 2642. doi 10.1002/asia.201300530
11. Хамуд Ф., Рамши С.М., Певзнер Л.М., Фундаменский В.С., Гуржий В.В., Захаров В.И., Кузнецов В.А., Криворотов Д.В., Храброва Е.С. // *ХГС.* 2014. № 7. С. 1141; Hamoud F., Ramsh S.M., Pevzner L.M., Fundamenskiy V.S., Gurzhiy V.V., Zakharov V.I., Kuznetsov V.A., Krivorotov D.V., Khrabrova E.S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 7. P. 1053. doi 10.1007/s10593-014-1562-8
12. Dale J., Sigvartsen T. // *Acta Chem. Scand.* 1991. Vol. 45. N 10. P. 1064. doi 10.3891/acta.chem.scand.45-1064

## Three-Component Condensation of Urea with Formaldehyde and Propane-1,3-diamine or Butane-1,4-diamine

F. Hamoud<sup>a</sup>, Y. Bedouh<sup>a</sup>, S. M. Ramsh<sup>b,\*</sup>, and E. S. Khrabrova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Environmental Research Center (CRE), Annaba, 23005 Algeria

<sup>b</sup> St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

\*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Received September 11, 2021; revised October 10, 2021; accepted October 17, 2021

Three-component condensation of urea with formaldehyde and propane-1,3-diamine in a molar ratio of 1:3:1 leads to the tricyclic 1,3,5,7,11,13,15,17-octazatricyclo[15.3.1.1<sup>7,11</sup>]docosane-4,14-dione. Condensation of urea with 1,3,7,9,13,15,19,21-octazapentacyclo[19.3.1.1<sup>3,7,19,13,15,19</sup>]octacosane (2:1) also leads to the formation of tricyclic product. As a result of the condensation of urea with formaldehyde and butane-1,4-diamine in the ratio of 2:4:1, 5,5'-butane-1,4-diylbis(1,3,5-triazinan-2-one) was obtained.

**Keywords:** aminomethylation, urea, diamines, formaldehyde, bis-urea macrocycles