ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1727–1735

УДК 547.495.2:547.874:547.436.2

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ 1,3-БИС(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛМЕТИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНАН-2-ОНОВ

© 2021 г. Л. А. Баева*, Л. Ф. Бикташева, Т. Р. Нугуманов, А. А. Фатыхов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
**e-mail: sulfur@anrb.ru*

Поступила в редакцию 19.07.2021 г.
После доработки 26.07. 2021 г.
Принята к публикации 28.07.2021 г.

Трехкомпонентной конденсацией доступных *N*,*N*'-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин с формальдегидом и первичными аминами в этаноле в присутствии гидроксида натрия или триэтиламина получены ранее неизвестные 5-алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-оны. Предложен однореакторный четырехкомпонентный синтез этих соединений на основе последовательного тиометилирования мочевины смесью формальдегида и алкантиолов и циклоаминометилирования промежуточных *N*,*N*'-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин с помощью формальдегида и алкиламинов.

Ключевые слова: аминометилирование, мочевина, многокомпонентная реакция, Манниха реакция, тиол, 1,3,5-триазинан-2-он, тиометилирование

DOI: 10.31857/S0514749221120077

ВВЕДЕНИЕ

1,3-Замещенные мочевины входят в состав лекарственных препаратов с противоопухолевыми, противовирусными, противопаркинсоническими, нейролептическими и противодиабетическими свойствами [1, 2]. Среди циклических производных мочевины – 1,3,5-триазинан-2-онов – найдены соединения, проявляющие свойства ингибиторов протеинкиназ [3, 4], блокаторов рецепторов горечи [5], гербицидов [6, 7], бактерицидов [8, 9] и удобрений [10, 11]. 1,3,5-Триазинан-2-оны являются ценными промежуточными соединениями и используются в синтезе природных алкалоидов – агеластатина A-F [12, 13], лапидилектина B [14], акуамицина [15], стрихнина [16], тетрагидропсевдодистомина [17], аналогов крамбесцидина и батзелладина [18], а также биогенных полиаминов и аминокислот [19, 20]. В настоящее время с применением 1,3,5-триазинан-2-онов предлагается получать макроциклические соединения [21–23] и лиганды [24], визуализирующие агенты для позитронно-эмиссионной томографии [25, 26], высоко реакционноспособные циклические амино- и амидокарбены [27], имидазолоны [28, 29] и другие полезные вещества [30–32].

Гетероциклические соединения с алкил(арил)сульфанилметильными или алкил(арил)сульфонилметильными заместителями обладают широким спектром биологической активности [33–37] и экстракционными свойствами [38]. Введение арилсульфонилметильной группы в молекулы гетероциклов и последующие трансформации с участием этой группы используются для регио- и стереорегулируемого создания новых связей C–C и C=C [39–43].

Синтетические возможности 1,3,5-триазинан-2-онов и высокая реакционная способность алкил(арил)сульфанил(сульфонил)метильных групп

определяют интерес к разработке удобных способов получения новых молекул, одновременно содержащих такие структурные единицы.

Известные методы синтеза 1,3,5-триазинан-2-онов основаны на взаимодействии диметилолмочевины с аминами [44, 45] или производных мочевины с *N*-метилен-*трет*-бутиламином [45, 46]. Другой метод синтеза этих соединений – конденсация мочевины с тетраалкилметилендиаминами и первичными аминами [45, 47] или *N*,*N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинами [48]. Однако чаще всего используют аминометилирование мочевины и ее производных действием альдегидов и первичных аминов (реакция Манниха) [3–6, 18–20, 27, 28, 31, 32, 45].

Целью настоящей работы является синтез ранее неизвестных 1,3,5-триазинан-2-онов, содержащих алкилсульфанилметильные фрагменты, вовлечением в реакцию Манниха доступных *N*,*N*'-бис(алкилсульфанил)метилмочевин – продуктов трехкомпонентной конденсации мочевины с формальдегидом и тиолами [49]. Исследование возможности получения 1,3-бис[(алкилсульфанил)-метил]-1,3,5-триазинан-2-онов методом последовательного тиометилирования мочевины и аминометилирования образующихся производных мочевины в результате однореакторного двухэтапного смешения 4 компонентов: мочевины, формальдегида, алкантиолов и первичных аминов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

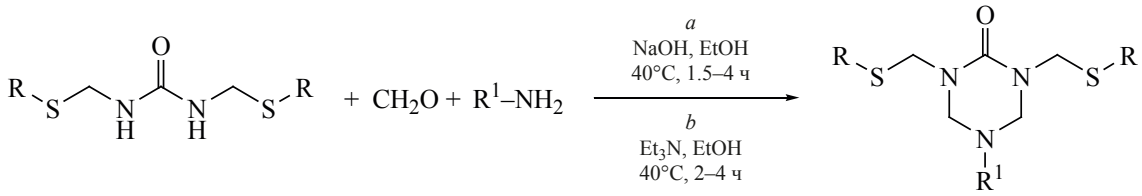
Трехкомпонентная конденсация *N*,*N*'-бис[(пропилсульфанил)метил]-, *N*,*N*'-бис[(2-пропилсульфанил)метил]- или *N*,*N*'-бис[(бутилсульфанил)метил]мочевины **1a–c** с формальдегидом и метил-, изопропиламинами или гидрохлоридом этилового эфира аминоуксусной кислоты **2a–c** при мольном соотношении реагентов 1:3:1.5 в присутствии каталитических количеств NaOH в этаноле при 38–40°C в течение 1.5–4 ч приводит к соответствующим 5-алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-онам **3a–g** (схема 1).

Выходы 1,3,5-триазинан-2-онов **3a**, **d**, **f**, образующихся в реакции соответствующих дизамещенных мочевин **1a–c** с формальдегидом и метиламином **2a** в присутствии NaOH, не превышают 68% из-за неполного превращения исходных соединений. Выходы соединений **3b**, **e**, **g**, полученных в реакциях с участием изопропиламина **2b** в аналогичных условиях, составляют соответственно 64, 59, 38% из-за образования ряда побочных продуктов. Увеличение продолжительности и температуры реакции приводит лишь к накоплению побочных соединений (см. таблицу). В то же время при замене гидроксида натрия на Et_3N в качестве основания выходы 1,3,5-триазинан-2-онов **3a**, **b**, **d–g** возрастают до 80–90% (см. таблицу). Использование Et_3N позволило также получить производное этилового эфира аминоуксусной кислоты **3c** с выходом 95%.

Не менее удобным представляется иной вариант синтеза 1,3,5-триазинан-2-онов **3d–g**, основанный на однореакторном смешивании 4 компонентов без выделения промежуточно образующихся *N*,*N*'-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин **1a**, **c**.

Четырехкомпонентная однореакторная конденсация реализуется следующим образом: к алкантиолам **4b**, **c** в 10%-ном растворе NaOH последовательно прибавляют формальдегид и мочевину при мольном соотношении реагентов 2:2:1 соответственно. Через 3–4 ч образовавшийся осадок про-

Схема 1



1a–c **2a–c** **3a–g**

1, R = Pr (**a**), *i*-Pr (**b**), Bu (**c**); **2**, R^1 = Me (**a**), *i*-Pr (**b**), $CH_2C(O)OEt{\cdot}HCl$ (**c**);
3, R = Pr, R^1 = Me (**a**), R^1 = *i*-Pr (**b**), R^1 = $CH_2C(O)OEt$ (**c**); R = *i*-Pr, R^1 = Me (**d**), R^1 = *i*-Pr (**e**);
R = Bu, R^1 = Me (**f**), R^1 = *i*-Pr (**g**).

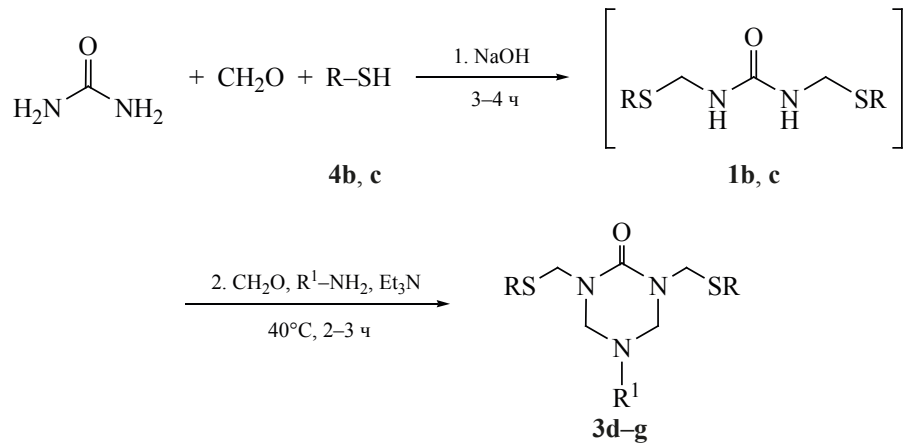
Конденсация *N*,*N*'-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин **1a–c** с формальдегидом и изопропиламином **2b**

Мочевина	Мольное соотношение мочевина–CH_2O–амин	Основание	Температура, °C	Время, ч	Выход триазинан-2-она **3f**, %
1c	1:3:1.5	NaOH	80	4	24
1c	1:3:1.5	NaOH	40	4	29
1c	1:3:1.5	NaOH	40	2	38
1a	1:3:1.5	NaOH	40	2	64
1b	1:3:1.5	NaOH	40	1.5	59
1c	1:3:1	Et_3N (0.1 моль)	40	4	67
1c	1:3:1	Et_3N (1 моль)	40	4	83
1a	1:3:1	Et_3N (1 моль)	40	4	86
1b	1:3:1	Et_3N (1 моль)	40	2	85

межуточных *N*,*N*'-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин **1b**, **c** без выделения растворяют в этаноле и прибавляют 2.3 экв формальдегида, 1.3 экв первичного амина **2a**, **b** и триэтиламин. Реакционную смесь перемешивают в течение 3–4 ч при 40°C. Выходы 5-алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-онов **3d–g** составляют 73–89% (схема 2).

Строение 1,3,5-триазинан-2-онов подтверждено данными ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах всех 1,3,5-триазинан-2-онов **3a–f** имеется интенсивная полоса поглощения амидной карбонильной группы в области 1647–1645 см$^{-1}$ (амидная полоса I). В ИК спектре соединения **3c** наблюдается также полоса поглощения при 1749 см$^{-1}$, отвечающая колебаниям сложноэфирной C=O группы. Характерной особенностью спектров ЯМР ^{1}H соединений **3a–f** является присутствие синглетных сигналов протонов метиленовых групп цикла $C^{4,6}H_2$ и фрагментов $N–C^{1'}H_2–S$ в области 4.26–4.40 и 4.48–4.56 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C углеродным атомам $C^{4,6}$ цикла соответствуют сигналы при 62.81–66.88 м.д., а атомам $C^{1'}$ – в области 46.12–47.15 м.д. Сигналы углеродных атомов C=O группы резонируют при 153.80–155.12 м.д. В масс-спектрах положительных ионов химической ионизации соединений **3b**, **c**, **e**, **g** интенсивность пиков молекулярных протонированных ионов $[M + H]^+$ не превышает 13%, однако наблюдаются пики ионов $[(M + H) – RSH]^+$ с интенсивностью 100%.

Схема 2



1, **4**, R = *i*-Pr (**b**), Bu (**c**); **3**, R = *i*-Pr, R^1 = Me (**d**), R^1 = *i*-Pr (**e**), R = Bu, R^1 = Me (**f**), R^1 = *i*-Pr (**g**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в $CDCl_3$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м.д. для ядер ^{1}H, 77.1 м.д. для ядер ^{13}C). ГЖХ анализ продуктов и контроль протекания реакций проведен на хроматографе Хромос 1000 (РФ), колонка 1 м×3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония) с одним квадруполем в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент MeCN–H_2O (95:5). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000 (Италия). Хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). Растворители очищены и осушены по известным методикам [50], они имели константы, соответствующие литературным данным [50]. В работе использовали свежеперегнанные пропантиол, пропан-2-тиол и бутантиол (ч). Исходные формалин (31%-ный водный раствор, ГОСТ 1625-2016, Россия), метиламин (38%-ный раствор, CAS 74-89-5, Россия), а также изопропиламин (99%, CAS 75-31-0) и триэтиламин (99.7%, CAS 121.44.8) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки. Гидрохлорид этилового эфира глицина получен из соответствующего спирта по методике [51]. Соединения **1a–c** синтезированы по методике [49].

5-Алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он 3a–g (*общая методика*). *a*. К раствору 0.35 и 0.40 г (1.5 ммоль) соединения **1a**, **b** и **c** в 10 мл EtOH при перемешивании последовательно добавляли 0.40 мл (4.5 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида, 0.20 мл (2.3 ммоль) алкиламина **2a**, **b** или 0.32 г (2.3 ммоль) гидрохлорида этилового эфира аминоуксусной кислоты **2c** в 3 мл EtOH и 3–5 капель 10%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при 38–40°C в течение 1.5–4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой до соотношения 1:8 и экстрагировали $CHCl_3$ (3×20 мл). Экстракты промывали H_2O (2×10 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент этилацетат–гексан, 1:4).

b. Получали аналогично методу *a* из 0.35 и 0.40 г (1.5 ммоль) соединения **1a**, **b** и **c**, 0.40 мл (4.5 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида, 0.13 мл (1.5 ммоль) алкиламина **2a**, **b** или 0.21 г (1.5 ммоль) гидрохлорида этилового эфира аминоуксусной кислоты **2c** в 3 мл EtOH и 0.21 мл (1.5 ммоль) триэтиламина в течение 2–4 ч.

c. К 3.3 мл (9 ммоль) 10%-ного водного раствора NaOH при охлаждении до 10–15°C и перемешивании добавляли 0.84, 0.96 мл (9 ммоль) алкантиола **4b**, **c**. Через 10 мин последовательно прибавляли 0.80 мл (9 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида и раствор 0.27 г (4.5 ммоль) мочевины в 1 мл воды. Через 15 мин охлаждение прекращали и реакционную смесь перемешивали 3–4 ч при комнатной температуре до начала выпадения осадка соединения **1b**, **c**. Через 15–30 мин образовавшийся осадок соединения **1b**, **c** без выделения растворяли в 9 мл этанола и добавляли 2 мл воды до pH раствора 8.0. Затем в реакционную смесь прибавляли 0.92 мл (10.4 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида, 0.52, 0.51 мл (5.9 ммоль) первичного амина **2a**, **b** и 0.63 мл (4.5 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при 38–40°C в течение 2–3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой до соотношения 1:8 и экстрагировали $CHCl_3$ (3×20 мл). Экстракты промывали H_2O (3×10 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем.

5-Метил-1,3-бис[(пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3a). Выход 0.27 г (62%, *a*), 0.39 г (89%, *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 2960, 2927, 2871, 1645 с (C=O), 1489, 1463, 1410, 1376, 1303, 1261, 1205, 1153, 1127, 1035, 788, 745. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.98 т (6H, $C^{5'}H_3$, ^3J 7.2 Гц), 1.66 секстет (4H, $C^{4'}H_2$, ^3J 7.2 Гц), 2.59 т (4H, $C^{3'}H_2$, ^3J 7.2 Гц), 2.61 с (3H, NCH_3), 4.28 с (4H, $H^{4,6}$), 4.53 с (4H, $C^{1'}H_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.46 ($C^{5'}$), 23.10 ($C^{4'}$),

33.01 ($C^{3'}$), 39.48 (NCH_3), 47.02 ($C^{1'}$), 66.82 ($C^{4,6}$), 153.85 (C^1). Найдено, %: C 49.51; H 8.67; N 14.47; S 22.12. $C_{12}H_{25}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 49.45; H 8.65; N 14.42; S 22.00.

5-(2-Пропил)-1,3-бис[(пропилсульфанил)-метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3b). Выход 0.31 г (64%, *a*), 0.41 г (86%, *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 2960, 2928, 2872, 1647 с (C=O), 1489, 1413, 1383, 1370, 1298, 1253, 1182, 1168, 1139, 1117, 1014, 978, 805, 747. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.97 т (6H, $C^{5'}H_3$, ^3J 7.3 Гц), 1.20 д [6H, $NCH(C\underline{H}_3)_2$, ^3J 6.3 Гц], 1.64 секстет (4H, $C^{4'}H_2$, ^3J 7.3 Гц), 2.58 т (4H, $C^{3'}H_2$, ^3J 7.3 Гц), 3.09 септет [1H, $NC\underline{H}(CH_3)_2$, ^3J 6.3 Гц], 4.40 с (4H, $H^{4,6}$), 4.51 с (4H, $C^{1'}H_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.52 ($C^{5'}$), 21.49 [($\underline{C}H_3$)CHN], 23.11 ($C^{4'}$), 33.09 ($C^{3'}$), 47.01 ($C^{1'}$), 47.66 [$(CH_3)\underline{C}HN$], 62.87 ($C^{4,6}$), 155.12 (C^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 320 (6) $[M + H]^+$, 244 (100) $[(M + H) – C_3H_7SH]^+$. Найдено, %: C 52.73; H 9.17; N 13.22; S 20.15. $C_{14}H_{29}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 52.62; H 9.15; N 13.15; S 20.07.

Этил{4-оксо-3,5-бис[(пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-1-ил}ацетат (3c). Выход 0.08 г (15%, *a*), 0.52 г (95%, *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3364, 2960, 2927, 2872, 1749 с (C=O), 1647 с (C=O), 1489, 1456, 1412, 1376, 1302, 1264, 1232, 1200, 1145, 1045, 984, 801, 745. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.96 т (6H, $C^{5'}H_3$, ^3J 7.3 Гц), 1.28 т (3H, $C\underline{H}_3CH_2O$, ^3J 7.1 Гц), 1.64 секстет (4H, $C^{4'}H_2$, ^3J 7.3 Гц), 2.57 т (4H, $C^{3'}H_2$, ^3J 7.3 Гц), 3.57 с (2H, $C\underline{H}_2CO_2C_2H_5$), 4.23 к (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$, ^3J 7.1 Гц), 4.38 с (4H, $H^{4,6}$), 4.48 с (4H, $C^{1'}H_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.46 ($C^{5'}$), 14.22 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 23.16 ($C^{4'}$), 33.23 ($C^{3'}$), 46.97 ($C^{1'}$), 52.25 [$\underline{C}H_2C(O)$], 61.14 ($CH_3\underline{C}H_2O$), 65.67 ($C^{4,6}$), 154.20 (C^1), 170.16 [$CH_2\underline{C}(O)$]. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 364 (4) $[M + H]^+$, 288 (100) $[(M + H) – C_3H_7SH]^+$. Найдено, %: C 49.61; H 8.08; N 11.62; S 17.69. $C_{15}H_{29}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 49.56; H 8.04; N 11.56; S 17.64.

5-Метил-1,3-бис[(2-пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3d). Выход 0.30 г (68%, *a*), 0.39 г (90%, *b*), 0.96 г (73%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 2957, 2925, 2865, 1646 с (C=O), 1489, 1461, 1409, 1382, 1365, 1303, 1260, 1206, 1154, 1127, 1032, 787, 745. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.30 д (12H, $SCH(C\underline{H}_3)_2$, ^3J 6.8 Гц), 2.59 с (3H, NCH_3), 3.06 септет [2H, $SC\underline{H}(CH_3)_2$, ^3J 6.8 Гц], 4.26 с (4H, $H^{4,6}$), 4.56 с (4H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.74 [$(\underline{C}H_3)_2CHS$], 34.54 [$(CH_3)_2\underline{C}HS$], 39.42 (NCH_3), 46.20 ($C^{1'}$), 66.86 ($C^{4,6}$), 153.90 (C^1). Найдено, %: C 49.50; H 8.62; N 14.48; S 22.11. $C_{12}H_{25}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 49.45; H 8.65; N 14.42; S 22.00.

5-(2-Пропил)-1,3-бис[(2-пропилсульфанил)-метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3e). Выход 0.28 г (59%, *a*), 0.41 г (85%, *b*), 1.1 г (75%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 2959, 2925, 2866, 1645 с (C=O), 1489, 1412, 1383, 1366, 1302, 1248, 1183, 1167, 1139, 1117, 1014, 976, 805, 747. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.20 д [6H, $NCH(C\underline{H}_3)_2$, ^3J 6.3 Гц], 1.30 д [12H, $SCH(C\underline{H}_3)_2$, ^3J 6.8 Гц], 3.03 септет [2H, $SC\underline{H}(CH_3)_2$, ^3J 6.8 Гц], 3.07 септет [1H, $NC\underline{H}(CH_3)_2$, ^3J 6.3 Гц], 4.40 с (4H, $H^{4,6}$), 4.55 с (4H, CH_2S). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.49 [($\underline{C}H_3$)CHN], 23.74 [($\underline{C}H_3$)CHS], 34.58 [$(CH_3)\underline{C}HS$], 46.12 ($\underline{C}H_2S$), 47.54 [$(CH_3)\underline{C}H$], 62.87 ($C^{4,6}$), 154.82 (C^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 320 (4) $[M + H]^+$, 244 (100) $[(M + H) – C_3H_7SH]^+$. Найдено, %: C 52.70; H 9.16; N 13.21; S 20.18. $C_{14}H_{29}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 52.62; H 9.15; N 13.15; S 20.07.

5-Метил-1,3-бис[(бутилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3f). Выход 0.26 г (55%, *a*), 0.38 г (80%, *b*), 1.2 г (85%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 2957, 2929, 2872, 1645 с (C=O), 1489, 1464, 1410, 1378, 1303, 1258, 1208, 1153, 1138, 1034, 787, 745. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.91 т (6H, $C^{6'}H_3$, ^3J 7.2 Гц), 1.39 секстет (4H, $C^{5'}H_2$, ^3J 7.2 Гц), 1.60 квинтет (4H, $C^{4'}H_2$, ^3J 7.2 Гц), 2.61с (3H, NCH_3, ^3J 6.8 Гц), 2.62 т (4H, $C^{3'}H_2$, ^3J 7.3 Гц), 4.27 с (4H, $H^{4,6}$), 4.53 с (4H, $C^{1'}H_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.67 ($C^{6'}$), 22.00 ($C^{5'}$), 30.78, 31.89 ($C^{3',4'}$), 39.51 (NCH_3), 47.14 ($C^{1'}$), 66.87 ($C^{4,6}$), 153.90 (C^1). Найдено, %: C 52.65; H 9.12; N 13.17; S 20.09. $C_{14}H_{29}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 52.62; H 9.15; N 13.15; S 20.07.

5-(2-Пропил)-1,3-бис[(бутилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3g). Выход 0.20 г (38%, *a*), 0.43 г (83%, *b*), 1.4 г (89%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 2957, 2930, 2873, 1645 с (C=O), 1489, 1414, 1383, 1370, 1298, 1251, 1183, 1168, 1139, 1117, 1014, 978, 807, 747. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.89 т (6H,

$C^{6'}H_3$, ^3J 7.4 Гц), 1.19 д [6H, NCH($C\underline{H}_3$)$_2$, ^3J 6.4 Гц], 1.38 секстет (4H, $C^{5'}H_2$, ^3J 7.4 Гц), 1.59 квинтет (4H, $C^{4'}H_2$, ^3J 7.4 Гц), 2.59 т (4H, $C^{3'}H_2$, ^3J 7.3 Гц), 3.08 септет [1H, $NC\underline{H}(CH_3)_2$, ^3J 6.4 Гц], 4.39 с (4H, $H^{4,6}$), 4.50 с (4H, $C^{1'}H_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.61 ($C^{6'}$), 21.43 [($\underline{C}H_3$)CHN], 21.90 ($C^{5'}$), 30.76, 31.78 ($C^{3',4'}$), 47.02 ($C^{1'}$), 47.66 [(CH_3)$\underline{C}$HN], 62.81 ($C^{4,6}$), 155.07 (C^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 348 (13) $[M + H]^+$, 258 (100) $[(M + H) – C_4H_9SH]^+$. Найдено, %: C 55.31; H 9.60; N 12.04; S 18.53. $C_{16}H_{33}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 55.29; H 9.57; N 12.09; S 18.45.

ВЫВОДЫ

Синтезированы новые 1,3,5-триазинан-2-оны, содержащие алкилсульфанилметильные фрагменты, представляющие интерес в качестве объектов для дальнейших превращений и биологически активных агентов. Показано, что 1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-оны могут быть получены как вовлечением (алкилсульфанилметил)замещенных мочевин в реакцию Манниха, так и четырехкомпонентным однореакторным методом с использованием мочевины, формальдегида, *S*-нуклеофилов (пропантиол, изопропантиол) и первичных аминов (метиламин, изопропиламин, гидрохлорид этилового эфира аминоуксусной кислоты). Синтезы с применением тиа-реакций Манниха перспективны для распространения их на выделяемые из сернистой нефти и газоконденсатов тиолы, которые в настоящее время практически не используются.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН и РЦКП «Агидель» УфИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (№ АААА-А119-119011790021-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4475-8556

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1242-4858

Нугуманов Тимур Римович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3355-7262

Фатыхов Ахнэф Амирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7839-7402

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghosh A.K., Brindisi M. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
2. Lalpara J.N., Vachhani M.D., Hadiyal S.D., Goswami S., Dubal G.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 241–246. doi 10.1134/S1070428021020159
3. Cusack K.P., Scott B., Arnold L.D., Ericsson A.M. Междунар. заявка WO 2001057008 (**2001**). *C.A*. **2001**, *135*, 152801.
4. Boyer S., Dumas J., Phillips B., Scott W.J., Smith R.A., Chen J., James B., Wang G. Междунар. заявка WO 2004078746 (**2004**). *C.A*. **2004**, *141*, 260780.
5. Patron A., Tachdjian C., Servant G., Ditschun T. Пат. 20160376263 (**2016**). США. *C.A*. **2016**, *166*, 116759.
6. Aoki K., Shida T., Kanda Y., Satake K., Yamazaki S., Chida T. Пат. 4624698 (**1986**). США. *C.A*. **1986**, *104*, 186456.
7. Adams S.R., Fowles A.M. Междунар. заявка WO 2020254104 (**2020**). *C.A*. **2020**, *174*, 186995.
8. Laxminarayana E., Kumar M.R., Ramesh D., Chary M.T. *Org. Chem. Indian J*. **2010**, *6*, 296–298.
9. Yata M.R., Kunduru R.R., Boche S., Talagadadivi R.P. *Int. J. Res. Pharm. Chem*. **2014**, *4*, 681–686.
10. Guo Y., Zhang M., Liu Z., Zhao C., Lu H., Zheng L., Li Y.C. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 11342−11351. doi 10.1021/acsomega.0c00303
11. Zheng H., Wang G., Fu S., Wu L., Zhang X. Пат. 105541419 (**2016**). Китай. *C.A*. **2016**, *164*, 601609.
12. Han S., Siegel D.S., Morrison K.C., Hergenrother P.J., Movassaghi M. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 11970−11984. doi 10.1021/jo4020112
13. Movassaghi M., Hergenrother P.J. Пат. 20150080405 (**2015**). США. *C.A*. **2015**, *162*, 438095.
14. Pearson W.H., Lee I.Y., Mi Y., Stoy P. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 9109−9122. doi 10.1021/jo048917u
15. Angle S.R., Fevig J.M., Knight S.D., Marquis R.W., Jr., Overman L.E. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 3966−3976. doi 10.1021/ja00063a016
16. Knight S.D., Overman L.E., Pairaudeau G. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 5776–5788. doi 10.1021/ja00126a017
17. Knapp S., Hale J.J. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 2650–2651. doi 10.1021/jo00062a003

18. Nilsson B.L., Overman L.E. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 7706–7714. doi 10.1021/jo061199m
19. Knapp S., Hale J.J., Bastos M., Gibson F.S. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 2109−2112. doi 10.1016/0040-4039(90)80084-Y
20. Knapp S., Hale J.J., Bastos M., Molina A., Chen K.Y. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 6239−6256. doi 10.1021/jo00049a036
21. Shimizu L.S., Salpage S.R., Korous A.A. *Acc. Chem. Res*. **2014**, *47*, 2116−2127. doi 10.1021/ar500106f
22. Dawn S., Dewal M.B., Sobransingh D., Paderes M.C., Wibowo A.C., Smith M.D., Krause J.A., Pellechia P.J., Shimizu L.S. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 7025–7032. doi 10.1021/ja110779h
23. Roy K., Wang C., Smith M.D., Pellechia P.J., Shimizu L.S. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 5453–5460. doi 10.1021/jo1009596
24. Dawn S., Salpage S.R., Smith M.D., Sharma S.K., Shimizu L.S. *Inorg. Chem. Commun*. **2012**, *15*, 88–92. doi 10.1016/j.inoche.2011.09.045
25. Qin L., Hu B., Neumann K.D., Linstad E.J., McCauley K., Veness J., Kempinger J.J., DiMagno S.G. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, *27*, 5919–5924. doi 10.1002/ejoc.201500986
26. Chen X., Fritz A., Werner R.A., Nose N., Yagi Y., Kimura H., Rowe S.P., Koshino K., Decker M., Higuchi T. *Mol. Imaging Biol*. **2020**, *22*, 602–611. doi 10.1007/s11307-019-01407-5
27. Makhloufi A., Frank W., Ganter C. *Organometallics*. **2012**, *31*, 2001−2008. doi 10.1021/om201275z
28. Han S., Siegel D.S., Movassaghi M. *Tetrahedron Lett*. **2012**, *53*, 3722–3726. doi 10.1016/j.tetlet.2012.04.121
29. Антонова М.М., Баранов В.В., Кравченко А.Н. *ХГС*. **2015**, *51*, 395–420. [Antonova M.M., Baranov V.V., Kravchenko A.N. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2015**, *51*, 395–420.] doi 10.1007/s10593-015-1716-31016
30. Yao H., Lin G., Yin J., Wu H., Neisser M., Dammel R. Пат. 2010/0009297 (**2010**). США. *С.А*. **2010**, *152*, 170086.
31. Palmer J.T., Lunnis C.J., Offermann D.A., Axford L.C., Blair M., Mitchell D., Palmer N., Steele C., Atherall J., Watson D., Haydon D., Czaplewski L., Davies D., Collins I. Пат. 20120088750 (**2012**). США. *С.А*. **2012**, *156*, 533871.
32. Palmer J.T., Pitt G.R.W., Axford L.C., Davies D. Междунар. заявка WO 2013138860 (**2013**). *С.А*. **2013**, *159*, 546792.
33. Jeyachandran M., Ramesh P., Sriram D., Senthilkumar P., Yogeeswari P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 4807–4809. doi 10.1016/j.bmcl.2012.05.054
34. Xiong H., Kang J., Woods J.M., McCauley J.P., Jr., Koether G.M., Albert J.S., Hinkley L., Li Y., Gadient R.A., Simpson T.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2011**, *21*, 1896–1899. doi 10.1016/j.bmcl.2010.11.003
35. Xiong H., Kang J., Woods J.M., McCauley J.P., Jr., Koether G.M., Albert J.S., Hinkley L., Li Y., Gadient R.A., Simpson T.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2011**, *21*, 1896–1899. doi 10.1016/j.bmcl.2010.11.003
36. Ma H.-J., Li Y.-H., Zhao Q.-F., Zhang T., Xie R.-L., Mei X.-D., Ning J. J. Agric. Food Chem. **2010**, *58*, 4356–4360. doi 10.1021/jf9042166
37. Якупова Л.Р., Баева Л.А., Сафиуллин Р.Л. *Кинетика и катализ*. **2021**, *62*, 21–28. [Yakupova L.R., Baeva L.A., Safiullin R.L. *Kinet. Catal*. **2021**, *62*, 888–893.] doi 10.31857/S0453881121010160
38. Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. *ЖНХ*. **2020**, *65*, 104–110. [Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. *Russ. J. Inorg. Chem*. **2020**, *65*, 106–112.] doi 10.1134/S0036023620010027
39. Patil P.C., Luzzio F.A. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 10521–10526. doi 10.1021/acs.joc.6b01280
40. Shen T., Yuan Y., Song S., Jiao N. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 4115–4118. doi 10.1039/c4cc00401a
41. Zhang J., Ciufolini M.A. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 2389–2392. doi 10.1021/ol900455m
42. Zhang J., Polishchuk E.A., Chen J., Ciufolini M.A. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 9140–9151. doi 10.1021/jo9018705
43. Matsuzaki K., Furukawa T., Tokunaga E., Matsumoto T., Shiro M., Shibata N. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3282–3285. doi 10.1021/ol4013102
44. McCormick L.J., McDonnell-Worth C., Platts J.A., Edwards A.J., Turner D.R. *Chem. Asian J*. **2013**, *8*, 2642–2651. doi 10.1002/asia.201300530
45. Рамш С.М., Хамуд Ф., Храброва Е.С. *Изв. СПбГТИ(ТУ)*. **2019**, *52*, 72−84. [Ramsh S.M., Hamoud F., Khrabrova E.S. *Izv. SPbGTI(TU)*. **2019**, *52*, 72−84.] doi 10.36807/1998-9849-2019-49-75-78-86
46. Коваленко А.Л., Серов Ю.В., Целинский И.В., Никонов А.А. *ЖОрХ*. **1991**, *27*, 2388–2391. [Kovalenko A.L., Serov Yu.V., Tselinskij I.V., Nikonov A.A. *Zh. Org. Khim*. **1991**, *27*, 2388–2391.]
47. Хайруллина Р.Р., Гениятова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 918–922. [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 904–908.] doi 10.1134/S1070428013060171
48. Хайруллина Р.Р., Гениятова А.Р., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.

ЖОрХ **2015**, *51*, 118–122. [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, 49, 904–908.] doi 10.1134/S1070428013060171

49. Баева Л.А., Анпилогова Г.Р., Парфенова М.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖПХ*. **2014**, *87*, 215–220. [Baeva L.A., Anpilogova G.R., Parfenova M.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Appl. Chem*. **2014**, *87*, 194–199.] doi 10.1134/S1070427214020128

50. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Противa М., Комерс Р., Моравек И. *Лабораторная техника органической химии*. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, **1966**, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni Technika Organicke Chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelstvi Československe Academie Ved, **1963**.]

51. Титце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия*. М.: Мир, **1999**, 156. [Teitze L.F., Eicher T. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschunglslaboratorium*. Stuttgart–New York: Georg Thiem Verlag, **1991**.]

Multicomponent Synthesis of 1,3-Bis(alkylsulfanylmethyl)substituted 1,3,5-Triazinan-2-ones

L. A. Baeva*, L. F. Biktasheva, T. R. Nugumanov, and A. A. Fatykhov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
**e-mail: sulfur@anrb.ru*

Received July 19, 2021; revised July 26, 2021; accepted July 28, 2021

Three-component condensation of accessible N,N'-bis[(alkylsulfanyl)methyl]ureas with formaldehyde and primary amines in ethanol in the presence of sodium hydroxide or triethylamine resulted in new 5-alkyl-1,3-bis[(alkylsulfanyl)methyl]-1,3,5-triazinan-2-ones. A one-pot four-component synthesis of these compounds based on thiomethylation of urea with a mixture of formaldehyde and alkanethiols and the subsequent cycloaminomethylation of the intermediate N,N'-bis[(alkylsulfanyl)methyl]urea with formaldehyde and alkylamines was proposed.

Keywords: aminomethylation, urea, multicomponent reaction, Mannich reaction, thiol, 1,3,5-triazinan-2-one, thiomethylation