

Р. Р. Хайруллина<sup>1\*</sup>, А. Р. Генятова<sup>1</sup>,  
А. Г. Ибрагимов<sup>1</sup>, У. М. Джемилев<sup>1</sup>

### СИНТЕЗ

## *N*-(4-ОКСО(ТИОКСО)-1,3,5-ТРИАЗИНАН-1-ИЛ)АРИЛАМИДОВ С УЧАСТИЕМ САМАРИЙСОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

Разработан селективный метод синтеза *N*-(4-оксо(тиоксо)-1,3,5-триазинан-1-ил)-ариламидов гетероциклизацией (тио)карбамидов с гидразидами ароматических карбоновых кислот и бис(*N,N*-диметиламино)метаном с участием солей самария в качестве катализаторов.

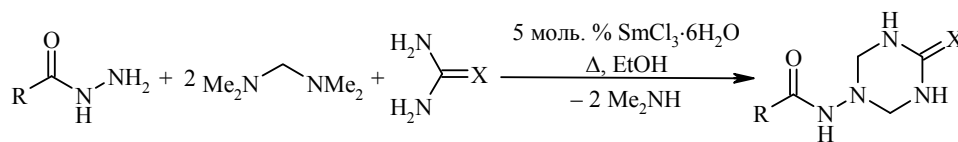
**Ключевые слова:** бис(*N,N*-диметиламино)метан, *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]-тиокарбамид, гидразиды ароматических карбоновых кислот, *N*-(4-оксо(тиоксо)-1,3,5-триазинан-1-ил)ариламиды, хлорид самария, гетероциклизация, катализ.

Известные методы синтеза 5-замещённых 1,3,5-триазинан-2-онов(тионов) циклоконденсацией (тио)карбамидов с формальдегидом и первичными алкил- [1–3], арил-, гетариламинами [1–4], а также термической конденсацией первичных аминов с бис(*N,N'*-гидроксиметил)мочевинной [1, 5] имеют ряд ограничений, связанных с применением водного раствора формальдегида, проведением реакции при повышенной температуре и низкой селективностью образования целевых гетероциклов. Интерес к соединениям 1,3,5-триазинанового ряда обусловлен их применением в качестве пестицидов [6], перспективных противоопухолевых [7–9], противовирусных и антибактериальных агентов [10].

Практическая значимость замещённых 1,3,5-триазинан-2-онов(тионов) и отсутствие препаративных методов синтеза последних стимулировали проведение исследования по разработке эффективного способа получения новых *N*-(4-оксо(тиоксо)-1,3,5-триазинан-1-ил)ариламидов каталитическим циклоаминометилированием гидразидов ароматических карбоновых кислот с помощью (тио)карбамида и бис(*N,N*-диметиламино)метана (бисамина). В основу разрабатываемого метода положена недавно осуществлённая нами реакция циклоаминометилирования первичных алкиламинов с помощью *N,N'*-бис[(диметиламино)метил](тио)карбамида, приводящая к 5-алкил-1,3,5-триазинан-2-онам(тионам) [11].

На примере реакции гидразида изоникотиновой кислоты с тиомочевинной и бисамином мы установили, что с участием в качестве катализатора  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , проявившего наиболее высокую активность в реакциях циклоаминометилирования [11] и циклотиометилирования [12], наблюдается образование *N*-(4-тиоксо-1,3,5-триазинан-1-ил)изоникотинамида (**1**) с выходом < 15%. Для повышения выхода соединения **1** в реакции гетероциклизации были испытаны катализаторы на основе галогенидов и комплексов Rb, Cs, Sm, Fe, Zn, Yb (табл.).

Согласно полученным результатам (таблица), наиболее высокую активность в данной реакции проявляет катализатор  $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  при мольном соотношении  $\text{RC(O)NHNH}_2$ –бисамин–тиокарбамид–[M] 1:2:1:0.05 в кипящем EtOH в качестве растворителя. В этих условиях за 8 ч выход гетероцикла **1** достигает 40%.



1 R = 4-Py; 2 R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3 R = 3-Py; 4 R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 5 R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

1-4 X = S; 5 X = O

**Влияние природы катализатора и растворителя на выход соединения 1\***

Катализатор	Растворитель	Выход, %	Катализатор	Растворитель	Выход, %
SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH	40	YbF <sub>3</sub>	EtOH	25
SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH-CHCl <sub>3</sub> , 1:1	15	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH	33
SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	0	ZnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	EtOH	32
SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20
SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<i>n</i> -BuOH	38	RbNO <sub>3</sub>	EtOH	20
Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH	22	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	EtOH	13

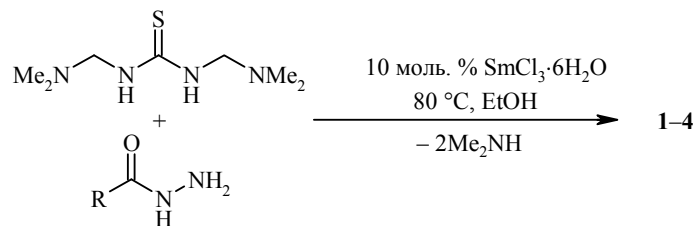
\* Условия реакции: 4-РyC(O)NHNH<sub>2</sub>-бисамин-тиокарбамид-катализатор – 1:2:1:0.05, кипячение, 8 ч.

Реакция тиокарбамида с бисамином и гидразидами *мета*-, *пара*-метоксибензойной и никотиновой кислот с участием в качестве катализатора 5 моль. % SmCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в EtOH приводит к соответствующим *N*-(4-тиоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)ариламидам **2–4** с выходами 49–75%. В отсутствие катализатора или при проведении этих реакций в апротонных растворителях (гексан, хлороформ) не наблюдается образования соединений **2–4**. В разработанных условиях в реакцию не вступают гидразиды 2-фуран- и 2-тиофенкарбоновых кислот, а также метокси-, этокси- и третбутоксикарбазаты.

С целью расширения области применения указанного выше метода синтеза соединений **2–4** мы исследовали гетероциклизацию гидразидов с карбамидом и бисамином в разработанных условиях. Используя гидразид *орто*-метоксибензойной кислоты, мы получили 2-метокси-*N*-(4-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)бензамид (**5**) с выходом 30%. Гидразиды *мета*-, *пара*-метоксибензойной, а также никотиновой и изоникотиновой кислот не вступают в данную реакцию.

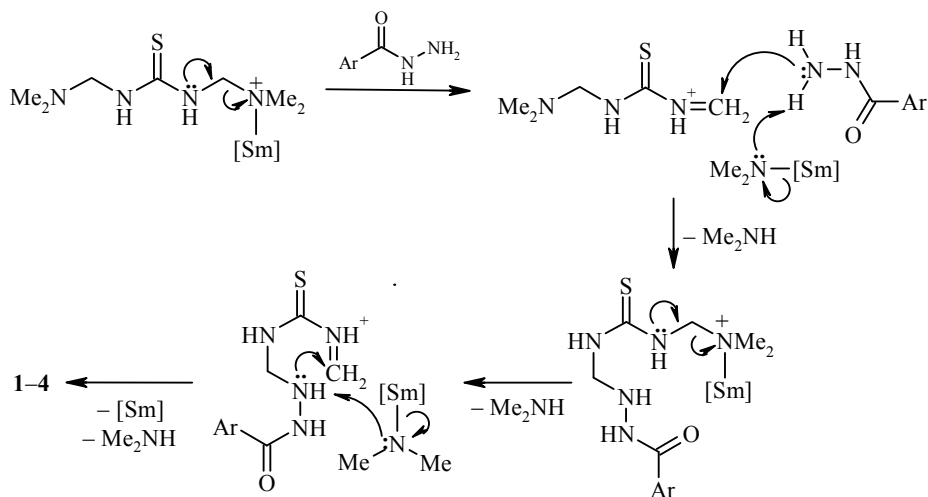
Строение соединений **1–5** доказано с помощью одномерных ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, двумерных гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерных (HSQC, HMBC) спектров и масс-спектров. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C характеристичные сигналы NCH<sub>2</sub>N фрагмента 1,3,5-триазианового цикла наблюдаются в области δ<sub>H</sub> 3.79–4.85 и δ<sub>C</sub> 62.2–74.6 м. д. [2–5, 11]. В 2D спектрах HMBC соединений **1–5** сигналы атомов углерода (тио)карбонильной группы коррелируют с метиленовыми протонами фрагмента NCH<sub>2</sub>N.

Опираясь на ранее полученные результаты по синтезу 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-тионов [11], для гетероциклизации гидразидов ароматических карбоновых кислот мы использовали *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]тиокарбамид, синтез которого нами впервые описан в [11]. Установили, что гетероциклизация гидразида изоникотиновой кислоты с помощью этого реагента при мольном соотношении 4-РyC(O)NHNH<sub>2</sub>-*N,N'*-бис[(диметиламино)метил]тиокарбамид-Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O – 1:1:0.05 и температуре 80 °C в растворителе EtOH за 8 ч приводит к 1,3,5-триазиан-4-тиону **1** с выходом 41%. В случае применения в качестве катализатора 10 моль. % SmCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O выход соединения **1** достигает 63%.



В приведённых выше условиях реакция гидразидов никотиновой, изо-никотиновой, *мета*- и *пара*-метоксибензойных кислот с *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]тиокарбамидом проходит с селективным образованием *N*-(4-тиоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)ариламинов **1-4** с выходами 38–63%. В отсутствие катализатора реакция не проходит.

Вероятный маршрут гетероциклизации гидразидов карбоновых кислот [1–5, 11, 13] включает активацию *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]тиокарбамида с помощью катализатора [14], последующее нуклеофильное присоединение арилгидразида к образующемуся в условиях реакции карбкатиону приводит к формированию соответствующих 1,3,5-триазиан-4-тионов **1-4**.



Таким образом, исследованная нами гетероциклизация гидразидов ароматических карбоновых кислот с бис(*N,N*-диметиламино)метаном и (тио)-карбамидом, а также *N,N'*-бис[(диметиламино)метил]тиокарбамидом с участием хлорида самария привела к разработке эффективного метода синтеза ранее труднодоступных *N*-(4-оксо(тио)-1,3,5-триазиан-1-ил)ариламинов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные и спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$  по стандартным методикам фирмы Bruker, стандарт ТМС. Время смешивания для экспериментов NOESY – 0.3 с. Масс-спектры записаны на приборе AUTOFLEX III MALDI TOF/TOF фирмы Bruker. Элементный анализ проведён на анализаторе фирмы Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. Контроль за ходом реакций осуществлён ТСХ на пластинках Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), проявление парами иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм), элюент гексан–ацетон, 1:2. Используемые гидразиды ароматических карбоновых кислот, катализаторы и бис(*N,N*-диметиламино)метан являются коммерчески доступными (Aldrich, Acros Organics).

**Гетероциклизация гидразидов ароматических карбоновых кислот с (тио)-карбамидом и бис(*N,N*-диметиламино)метаном** (общая методика А). Смесь 0.205 г (2.00 ммоль) бис(*N,N*-диметиламино)метана и 1 ммоль (тио)карбамида в 5 мл EtOH перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляют по каплям 1.00 ммоль соответствующего гидразида карбоновой кислоты в 5 мл EtOH и 0.018 г (0.05 ммоль)  $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивают при температуре 80 °С в течение 5 ч, упаривают, остаток хроматографируют на колонке с  $\text{SiO}_2$ , получают чистые *N*-(4-оксо(тио)-1,3,5-триазиан-1-ил)ариламида **1–5**.

**Гетероциклизация гидразидов ароматических карбоновых кислот с *N,N'*-бис(диметиламинометил)тиокарбамидом** (общая методика Б). Смесь 0.190 г (1.0 ммоль) *N,N'*-бис(диметиламинометил)тиокарбамида [11] в 3 мл EtOH и 0.036 г (0.1 ммоль)  $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляют по каплям 1.0 ммоль соответствующего гидразида карбоновой кислоты в 5 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при температуре 80 °С, затем упаривают, остаток хроматографируют на колонке с  $\text{SiO}_2$ , получают чистые *N*-(4-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)ариламида **1–4**.

***N*-(4-Тиоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)изоникотинамид (1)**. Выход 0.095 г (40%, метод А), 0.09 г (38%, метод Б). Кристаллы белого цвета. Т. пл. 240–242 °С (EtOH),  $R_f$  0.66 (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.29 (4H, уш. с,  $2\text{CH}_2$ ); 7.66 (2H, уш. с, H-3,5 Py); 8.16 (2H, уш. с,  $\text{NHC(S)NH}$ ); 8.67 (2H, уш. с, H-2,6 Py); 10.41 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 62.2 ( $\text{CH}_2$ ); 122.3 (C-3,5 Py); 141.2 (C-4 Py); 150.4 (C-2,6 Py); 164.0 (CONH); 176.3 (C(S)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 223  $[\text{M}-\text{CH}_2]^+$  (35), 236  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (100), 276  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (15). Найдено, %: С 45.59; Н 4.86; N 29.97; S 13.39.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: С 45.56; Н 4.67; N 29.51; S 13.51.

**4-Метокси-*N*-(4-тиоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)бензамид (2)**. Выход 0.130 г (49%, метод А), 0.110 г (41%, метод Б). Кристаллы белого цвета. Т. пл. 187–190 °С (EtOH),  $R_f$  0.55 (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.59 (3H, уш. с,  $\text{CH}_3$ ); 3.79 (4H, уш. с,  $2\text{CH}_2$ ); 6.98 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-2,6 Ar); 7.77 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-3,5 Ar); 8.15 (2H, уш. с,  $\text{NHC(S)NH}$ ); 9.75 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.8 ( $\text{CH}_3$ ); 62.5 ( $\text{CH}_2$ ); 113.8 (C-2,6 Ar); 126.1 (C-1 Ar); 130.1 (C-3,5 Ar); 162.2 (C-4 Ar); 165.3 (CONH); 176.3 (C(S)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 289  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 305  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (80). Найдено, %: С 49.54; Н 5.37; N 21.05; S 12.14.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 49.61; Н 5.30; N 21.04; S 12.03.

***N*-(4-Тиоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)никотинамид (3)**. Выход 0.180 г (75%, метод А), 0.150 г (63%, метод Б). Кристаллы белого цвета. Т. пл. 180–185 °С (EtOH),  $R_f$  0.74 (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.85 (4H, уш. с,  $2\text{CH}_2$ ); 7.49–7.51 (1H, м, H-5 Py); 8.07–8.12 (2H, м, H-2,4 Py); 8.71–8.73 (1H, м, H-6 Py); 8.98 (2H, уш. с,  $\text{NHC(S)NH}$ ); 10.29 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 68.1 ( $\text{CH}_2$ ); 123.9 (C-5 Py); 129.6 (C-3 Py); 135.8 (C-4 Py); 149.1 (C-6 Py); 152.6 (C-2 Py); 164.4 (CONH); 183.6 (C(S)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (100). Найдено, %: С 45.64; Н 4.66; N 29.82; S 13.94.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: С 45.56; Н 4.67; N 29.51; S 13.51.

**3-Метокси-*N*-(4-тиоксо-1,3,5-триазиан-1-ил)бензамид (4)**. Выход 0.190 г (74%, метод А), 0.170 г (67%, метод Б). Кристаллы белого цвета. Т. пл. 189–192 °С (EtOH),  $R_f$  0.79 (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.82 (3H, уш. с,  $\text{CH}_3$ ); 4.24 (4H, уш. с,  $2\text{CH}_2$ ); 7.27–7.32 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.39–7.45 (2H, м, H-4,5 Ar); 8.04 (2H, уш. с,  $\text{NHC(S)NH}$ ); 9.90 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.7 ( $\text{CH}_3$ ); 74.6 ( $\text{CH}_2$ ); 113.0 (C-5 Ar); 117.0 (C-4 Ar); 117.9 (C-6 Ar); 120.0 (C-2 Ar); 130.0 (C-1 Ar); 155.9 (C-3 Ar); 159.6 (CONH); 184.3 (C(S)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 289  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 305  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (10). Найдено, %: С 49.39; Н 5.74; N 21.27; S 11.99.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 49.61; Н 5.30; N 21.04; S 12.03.

**2-Метокси-*N*-(4-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)бензамид (5)**. Выход 0.075 г (30%, метод А). Кристаллы белого цвета. Т. пл. 187–190 °С (EtOH),  $R_f$  0.79 (ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.89 (3H, уш. с,  $\text{CH}_3$ ); 4.17 (4H, уш. с,  $2\text{CH}_2$ ); 6.99–7.05 (2H, м, H-5,6 Ar); 7.42–7.47 (1H, м, H-3 Ar); 7.14–7.82 (1H, м, H-4 Ar); 9.73 (3H, уш. с,  $3\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 57.8 ( $\text{CH}_3$ ); 70.8 ( $\text{CH}_2$ ); 112.4 (C-3 Ar); 121.0 (C-5 Ar); 121.9

(C-1 Ar); 131.1 (C-6 Ar); 113.0 (C-4 Ar); 158.7 (C-2 Ar); 159.7 (CONH); 163.8 (CO(NH)<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 273 [M+Na]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 52.86; Н 5.56; N 22.83. С<sub>11</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 52.79; Н 5.64; N 22.39.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 13-03-12027 офи\_м, 14-03-00240 \_а, 14-03-97023 р\_поволжье\_а и 14-03-31360 мол\_а) и Федерального агентства по науке и инновациям (грант Президента Российской Федерации НШ-2136.2014.3).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Petersen, *Synthesis*, 243 (1973).
2. Д. Б. Лазарев, С. М. Рамш, А. Г. Иваненко, *Журн. общ. химии*, **70**, 475 (2000). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **70**, 442 (2000).]
3. Э. Н. Гарибов, И. А. Рзаева, Н. Г. Шыхалиев, А. И. Кулиев, В. М. Фарзалиев, М. А. Аллахвердиев, *Журн. прикл. химии*, **83**, 655 (2010). [*Russ. J. Appl. Chem.*, **83**, 707 (2010).]
4. А. Dandia, A. Kapil, M. Sati, *Synth. Commun.*, **34**, 1141 (2004).
5. Р. Т. Каяе, X. W. Nocanda, *ARKIVOC*, vi, 923 (2000).
6. О. Н. Горбатова, А. В. Жербев, О. В. Королева, *Успехи биол. химии*, **46**, 323 (2006).
7. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2008, с. 991.
8. М. Movassaghi, D. S. Siegel, S. Han, *Chem. Sci.*, **1**, 561 (2010).
9. М. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Debitus, O. Ribes, J. Puset, S. Leroy, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1305 (1993).
10. М. Walter, L. Heilmeyer, *Antibiotika-Fibel*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, S. 419.
11. Р. Р. Хайруллина, А. Р. Генятова, А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев, *Журн. орган. химии*, **49**, 918 (2013). [*Russ. J. Org. Chem.*, **49**, 904 (2013).]
12. Р. Р. Хайруллина, Б. Ф. Акманов, Р. В. Кунакова, А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев, *Изв. АН., Сер. хим.*, 98 (2013). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **62**, 98 (2013).]
13. М. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron*, **46**, 1791 (1990).
14. Ю. Н. Кукушкин, *Реакционная способность координационных соединений*, Химия, Ленинград, 1987, с. 115.

<sup>1</sup> Институт нефтехимии и катализа РАН,  
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия  
e-mail: ink@anrb.ru

Поступило 14.02.2014