

DOI: 10.15643/swipc-2024-22

Каталитическое аминометилирование гидразидов арилкарбоновых кислот с помощью бис(диметиламино)метана и аллил(тио)мочевины

Р. Р. Хайруллина

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

*Email: reginessa@mail.ru

Разработан подход синтеза ациклических (тио)карбамоилсодержащих производных гидразидов арилкарбоновых кислот мультикомпонентной реакцией гидразидов кислот с бис(диметиламино)метаном и (тио)карбамидом $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции, гидразиды арилкарбоновых кислот, ациклические азотсодержащие соединения, аллил(тио)карбамид, бис(диметиламино)метан, катализ

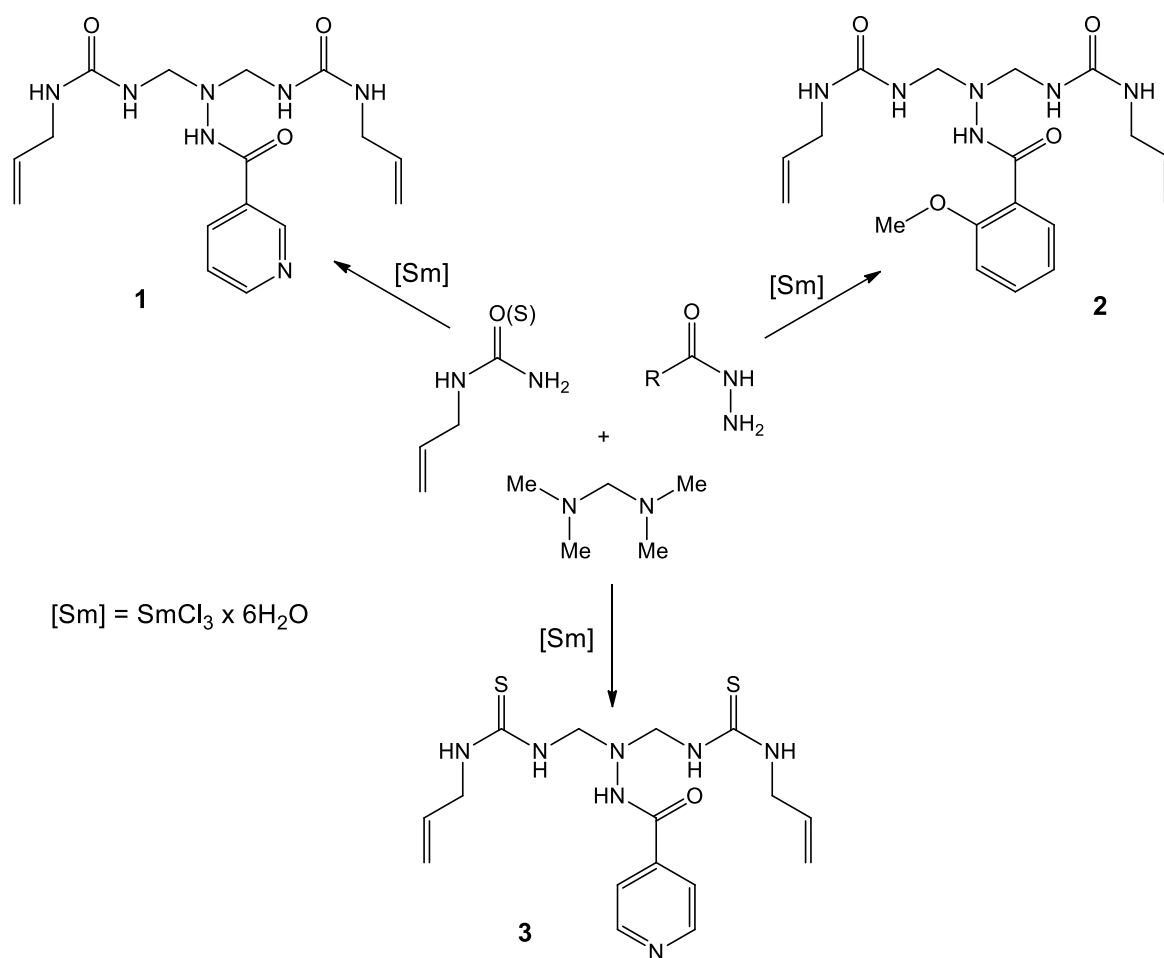
Ациклические и циклические производные гидразидов и амидов кислот проявляют противотуберкулезную, диуретическую [1], фунгицидную в отношении *Candida spp.* [2] активность, также являются экстрагентами, сорбентами, флото- и аналитическими реагентами [3]. Соединения с карбамидным фрагментом обладают антимикробной, противоопухолевой, антиоксидантной и антибактериальной активностью [4–8], а также перспективны в качестве сорбентов ионов тяжелых и драгоценных металлов [9, 10].

При построении связей углерод – азот или углерод – сера рациональным является амино- и тиометилирование по подвижным атомам водорода (CH, NH, OH), позволяющее конструировать перспективные биологически активные амино- и тиометилированные производные хинопимаровой кислоты [11], природных и синтетических фенолов [12, 13], индолов [14], а также строительных блоков для синтеза труднодоступных N,S-функционализированных пиразолов и оксазолов [15].

Ранее нами было показано катализируемое солями меди, никеля и самария аминотилирование первичных аминов и гидразидов кислот с помощью N,N'-бис[(диметиламино)метил](тио)карбамидов [16–18].

С целью продолжения развития каталитического аминотилирования соединений с подвижными атомами водорода, а также получения N-карбамоилзамещенных гидразидов арилкарбоновых кислот, в настоящей работе проведена трехкомпонентная реакция аллил(тио)карбамида с бис(диметиламино)метаном или формальдегидом и гидразидами арилкарбоновых кислот с участием солей d- и f-элементов в качестве катализаторов.

На примере последовательной реакции аллилмочевины с бис(диметиламино)метаном и гидразидом никотиновой кислоты найдены условия (гидразид : бис(диметиламино)метан : аллилмочевина : [кат] = 1:2:2:0.05, 80 °С, 8 ч, EtOH) и катализаторы, проявившие наилучшую активность в реакциях аминотилирования. Наибольшие выходы целевого N',N'-бис[[N-аллил(карбамоил)метил]]-никотингидразида (1) – 52 % и 47 % были достигнуты при использовании $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, соответственно. В отсутствие катализатора реакция не проходит. Аллилтиомочевина в разработанных условиях в реакцию с гидразидом никотиновой кислоты не вступила.



Проведение трехкомпонентной реакции аллилмочевины и аллиллиомочевины с гидразидами 2-метоксибензойной и изоникотиновой кислот в разработанных условиях в присутствии 5 мол% $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ привело к целевым N',N' -бис[[N-аллил(карбамоил)метил]]-орто-метоксибензгидразиду (2) и N',N' -бис[[N-аллил(тиокарбамоил)метил]]-изоникотингидразиду (3) с выходами 55 % и 48 % соответственно.

При изучении трехкомпонентной конденсацией гидразидов арилкарбоновых кислот с аллил(тио)мочевинной и параформальдегидом реакция проходила аналогично, выход целевых соединений **1–3** составил 50–62 %.

Структура соединений **1–3** установлена на основании данных ЯМР 1D (^1H и ^{13}C) и 2D (COSY, HSQC, HMBC) спектроскопии, масс-спектрометрии.

Таким образом, аминометилирование гидразидов арилкарбоновых кислот с бис(диметиламино)метаном или формальдегидом и аллил(тио)мочевинной эффективно проходит в присутствии солей самария и позволяет конструировать симметричные N-бис-карбамоилзамещенные гидразиды арилкарбоновых кислот с хорошими выходами.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0079 (2022–2024)).

Литература

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2008. С. 1206.
2. Matysiak J., Malinski M. [2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole analogues: antifungal activity in vitro against candida species // Biorg. Khim. 2007. Vol. 33(6). P. 640–647.
3. Буслаева М. Т., Громов С. П., Сидоренко Н. И. Комплексообразование палладия (II) с макрогетероциклическими лигандами // Росс. Хим. журнал. 2006. Т. L. № 4. С. 26–35.
4. Popovic-Djordjevic J. B., Jevtic I. I., Grozdanic N. Dj, Segan S. B., Zlatovic M. V., Ivanovic M. D., Stanojkovic T. P. α -Glucosidase inhibitory activity and cytotoxic effects of some cyclic urea and carbamate derivatives // J. of Enzyme Inhibition and Med. Chem. 2017. Vol. 32, № 1. P. 298–303.
5. Deeb O., Jawabreh M. Exploring QSARs for Inhibitory Activity of Cyclic Urea and Nonpeptide-Cyclic Cyanoguanidine Derivatives HIV-1 Protease Inhibitors by Artificial Neural Network // Advances in Chemical Engineering and Science. 2012. № 2. P. 82–100.
6. Gruninger S. E., Goldman M. Evidence for urea cycle activity in Sporosarcina ureae // Arch Microbiol. 1988. Vol. 150. P. 394–399.
7. Nikolaev A. E., Semenov V. E., Voloshina A. D., Kulik N. V., Resnik V. S. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinophanes containing a uracil moiety and a bridging sulfur atom // Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44, № 3. P. 130–133.
8. Proskuryakov S. Ya., Konoplyannikov A. G., Skvortzov V. G., Mandrugina A. A., Fedoseev V. M. Nitric oxide synthase inhibitors containing the carboxamidine group or its isosteres // Russian Chemical Reviews. 2005. Vol. 74, № 9. P. 859–870.

9. Baeva L. A., Anpilogova G. R., Parfenova M. A., Nugumanov R. M., Fatykhov A. A., Lyapina N. K. Synthesis and Properties of Alkylthiomethylated Urea Derivatives // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87, № 2. P. 194–199.
10. Mel'nik I. V., Stolyarchuk N. V., Kozhara L. I., Goncharik V. P., Zub Yu. L. Synthesis of Bridged Polysilsesquioxane Xerogels with Thiourea Groups // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83, № 8. P. 1613–1620.
11. Smirnova A. A., Tret'yakova E. V. Chemoselective aminomethylation of quinopimaric acid // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72, № 10. P. 2404–2410.
12. Akhmetova V. R., Galimova E. M., Zainullin R. A., Khairullina V. R., Kunakova R. V. α -Amylase inhibitor based on the copper(II) complex with 2-[(dimethylamino)methyl]arbutin ligand: synthesis, molecular docking, and *in vitro* assay of the inhibition type // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72, № 7. P. 1661–1672.
13. Shevchenko O. G., Buravlev E. V. Antioxidant activity of Mannich bases derived from natural and synthetic phenols // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72, № 9. P. 1972–1990.
14. Akhmetova V. R., Leont'ev D. V., Akhmadiev N. S., Paramonov E. A. Catalytic thiomethylation of indoles // Russ. Chem. Bull. 2024. Vol. 73, № 7. P. 1962–1967.
15. Akhmadiev N., Mescheryakova E., Khayrullina V., Khalilov L., Akhmetova V. DOS strategy, crystal structure, and *in silico* evaluation of the anti-inflammatory activity of hydroxysulfanylazole derivatives // JCCS. 2022. 69(11). P. 1954–1967.
16. Hairullina R. R., Geniyatova A. R., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis of n-(4-oxo(thio)-1,3,5-triazinan-1-yl)arylamides using samarium-containing catalysts // Chem. Heterocyclic Comp. 2014. Vol. 50, № 5. P. 715–719.
17. Khairullina R. R., Tyumkina T. V., Geniyatova A. R., Mullagil'dina F. K., Ibragimov A. G. Catalytic Aminomethylation of Aminobenzamides with Bis(N,N-dimethylamino)methane and Carbamides // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89, № 2. P. 204–211.
18. Khairullina R. R., Tyumkina T. V., Geniyatova A. R., Abdullin M. F., Ibragimov A. G. Catalytic Cycloaminomethylation of Aminobenzamides with 1,3-Bis[dimethylamino(methoxy)methyl]thiourea // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89, № 3. P. 378–384.

Catalytic aminomethylation of arylcarboxylic acid hydrazides using bis(dimethylamino)methane and allyl(thio)urea

R. R. Khairullina

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

*Email: reginessa@mail.ru

An approach has been developed for the synthesis of acyclic (thio)carbamoyl-containing derivatives of arylcarboxylic acid hydrazides by a multicomponent reaction of acid hydrazides with bis(dimethylamino)methane and (thio)urea $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst.

Keywords: multicomponent reactions, hydrazides of arylcarboxylic acids, acyclic nitrogen-containing compounds, allyl(thio)urea, bis(dimethylamino)methane, catalysis