

Тетракис(гидроксиметил)гликольурил в реакциях *N*-метиленирования ариламинов

Светлана Ю. Паньшина^{1,2*}, Оксана В. Пономаренко³,
Абдигали А. Бакибаев¹, Виктор С. Мальков¹

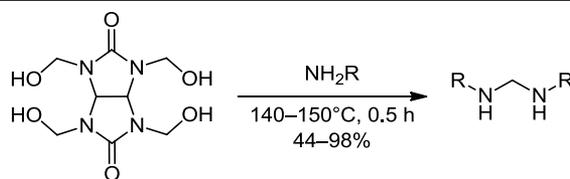
¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
пр. Ленина, 36, Томск 634050, Россия; e-mail: bakibaev@mail.ru

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
пр. Ленина, 30, Томск 634050, Россия; e-mail: janim_svetatusik@mail.ru

³ Евразийский национальный университет им. Л. Н. Гумилева,
ул. Сатбаева, 2, Нур-Султан 010000, Казахстан; e-mail: oksana.ponomarenko.88@mail.ru

Поступило 15.11.2019

Принято 16.12.2019



В данной работе впервые показано использование тетракис(гидроксиметил)гликольурила в реакциях *N*-метиленирования ариламинов в расплаве, что основано на способности тетракис(гидроксиметил)гликольурила элиминировать молекулу формальдегида. Методом ВЭЖХ показано, что тетракис(гидроксиметил)гликольурил в изученных условиях подвержен процессам дегидроксиметилирования.

Ключевые слова: аминали, ариламины, тетракис(гидроксиметил)гликольурил, формальдегид, дегидроксиметилирование, ВЭЖХ.

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту количества исследований по синтезу и свойствам бициклических бисмочевин, среди которых особый интерес вызывает тетракис(гидроксиметил)гликольурил (2,4,6,8-тетраметилол-2,4,6,8-тетразабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (ТГГУ) (**1**)). ТГГУ (**1**), благодаря своим уникальным свойствам и структурным особенностям, нашел широкое практическое применение в качестве сшивающего агента при создании макропористых полимеров на основе метилметакрилата и акриламида,¹ в качестве стабилизатора твердости древесных изделий² и стабилизатора красителей на водной основе.³ Растворимость в H₂O и наличие четырех высокорекреационноспособных гидроксильных групп делает ТГГУ (**1**) чрезвычайно привлекательным реагентом для синтеза новых гетероциклических структур и создания различных макро- и супрамолекулярных систем,⁴ образование которых происходит при низких значениях pH, в частности ТГГУ (**1**) является прекурсором в синтезе кукурбитурилов.^{5,6}

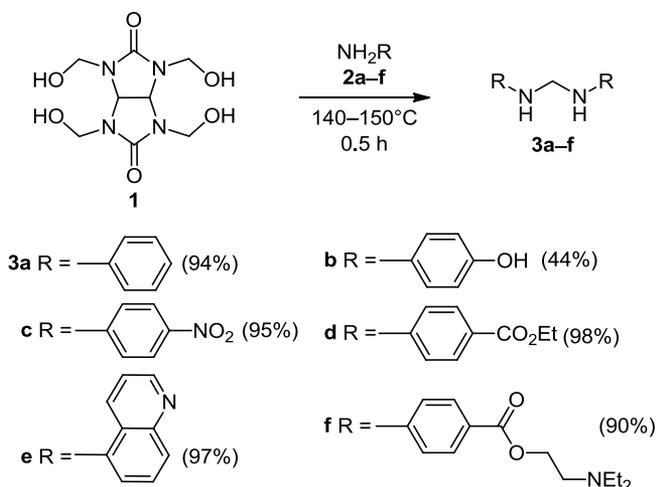
Анализ литературных сведений о химических свойствах ТГГУ (**1**) показал, что чаще всего он исполь-

зуется в реакциях конденсации с аминами по типу реакции Манниха.⁷ Данные реакции преимущественно проводились с использованием различных растворителей (H₂O, MeOH, MeOH–H₂O, MeOH–C₇H₁₆, EtOH, MeCN, H₂O–*i*-PrOH (2:3), *i*-PrOH, *i*-BuOH) в щелочной среде и завершались образованием макроазациклических гетероструктур на основе ТГГУ (**1**). В ряде патентов сообщается о способности ТГГУ (**1**) элиминировать молекулу формальдегида (дегидроксиметилирование).^{8–11} Данное свойство использовано для применения ТГГУ (**1**) в качестве биоцидной добавки Protectol TD.¹¹

Однако способность ТГГУ (**1**) элиминировать молекулу формальдегида до сих пор не использована для изучения его реакций с аминами, не завершающихся процессами гетероциклизации. Цель нашего исследования – изучить реакции взаимодействия ТГГУ (**1**) с ароматическими аминами в отсутствие прямого кислотно-щелочного катализа и растворителя (схема 1).

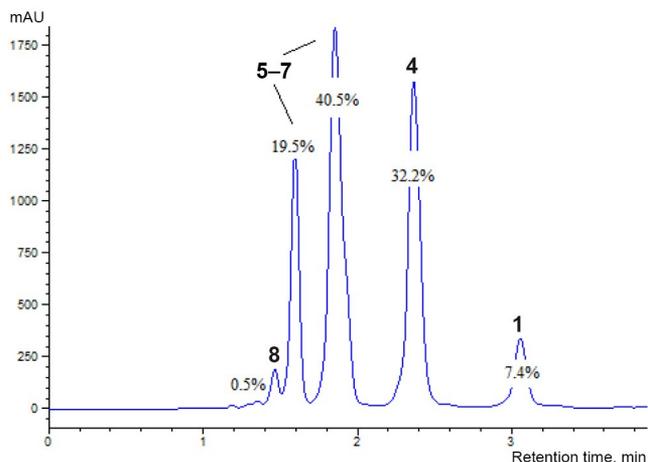
В ходе исследования мы установили, что реакции ароматических аминов **2a–f** с ТГГУ (**1**) в расплаве (схема 1) приводят не к образованию полигетероциклических азотсодержащих соединений, как сообщалось ранее,⁷ а к образованию с выходами 44–98% главным

Схема 1. Реакция ТГГУ (1) с ароматическими аминами



образом в результате процесса бисаминосочетания продуктов **3a–f**, которые являются производными аминов **2a–f**, соединенными метиленовыми мостиками. Как видно по схеме 1, при реакциях в расплаве ТГГУ (**1**) выступает не как каркасообразующий субстрат,⁷ а проявляет себя в качестве донора метиленовой группы. Говоря другими словами, ТГГУ (**1**) в найденных условиях элиминирует формальдегид, который через предварительную стадию взаимодействия с ароматическими аминами **2a–f** и последующую конденсацию со следующей молекулой амина в конечном итоге приводит к образованию аминалей **3a–f**.

Аминали **3a,c,d** ранее были получены взаимодействием соответствующего амина **2a,c,d** с водным формальдегидом и считались первичными продуктами в процессе поликонденсации в нейтральной или слабощелочной среде.^{12,13} Их идентификация затруднялась из-за большого числа сопутствующих продуктов олигомерного строения, особенно при использовании ароматических аминов с алкильными, галогенидными, циано-, amino- и алкоксизаместителями, когда образовывались тримерные и тетрамерные олигомеры.¹³ Процесс конденсации формальдегида и анилина **2a** протекает бесконтрольно, и, чтобы замедлить вторичные процессы олигомеризации, соединение **3a** получали при температуре $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹² Для селективного образования аминалей **3a,c,d** использовался параформ, однако для получения соединения **3a** требовалось присутствие Na_2CO_3 в реакционной смеси в качестве катализатора.¹³ Кроме того, отмечается, что некоторые сильные электроноакцепторные заместители в бензольном цикле предотвращают образование олигомерных

Рисунок 1. Результат ВЭЖХ водной вытяжки после реакции *N*-метиленирования на примере получения соединения **3d**.

продуктов, однако корреляция между электронными свойствами исходного субстрата и условиями реакции не была установлена.¹³

Проведенные нами реакции получения аминалей **3a–f** с использованием ТГГУ (**1**) не требовали особых условий и завершались процессами *N*-монометиленования аминов **2a–f** с высокими выходами продуктов **3a–f** (90–98%), за исключением соединения **3b** (44%). Сравнительно невысокий выход соединения **3b**, вероятно, связан с тем, что при взаимодействии *p*-аминофенола **2b** и ТГГУ (**1**) преобладают процессы олигомеризации с образованием продуктов типа фенол-формальдегидных смол, как это известно для реакций фенолов с формальдегидом.¹⁴ Также на образование малых количеств продукта **3b** влияет и то, что у *p*-аминофенола **2b** температура плавления $186\text{ }^{\circ}\text{C}$, превышающая температуру реакционного процесса. По-видимому, в отсутствие растворителя смесь соединений **1** и **2b** является гетерогенной. Во всех остальных случаях реакционная смесь была гомогенной.

Аминаль **3d**, синтез которого контролировали методом ТСХ по исчезновению пятна амина **2d**, плохо растворим в H_2O . Отдельная часть реакционной смеси обрабатывалась H_2O , где продукт **3d** отфильтровывали и промывали холодной H_2O . Водный фильтрат далее анализировали методом ВЭЖХ. По данным ВЭЖХ водной вытяжки (рис. 1, схема 2), в соответствии с ранее описанными данными,¹⁵ установлено, что в анализируемой пробе содержатся соединения **4–7** (19.5–40.5%) и соединение **8** (0.5%, табл. 1), и показано, что ТГГУ (**1**) практически полностью подвержен процессам деструкции (остаток в реакционной смеси составил 7.4%).

Схема 2. Продукты дегидроксиетилирования ТГГУ (1)

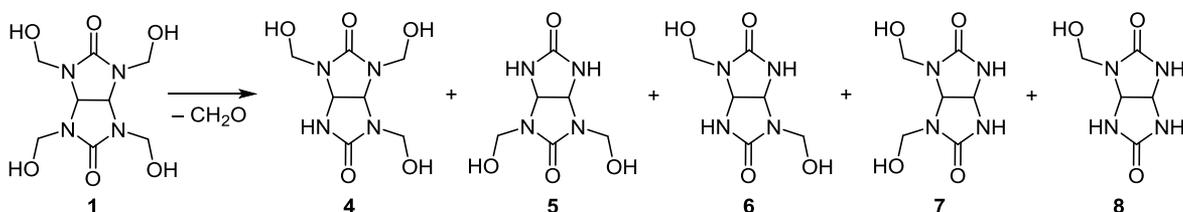


Таблица 1. Содержание продуктов дегидроксиэтилирования ТГГУ (**1**) по результатам анализа методом ВЭЖХ ($n = 3$, $p = 0.95$) на примере получения соединения **3d**

Продукты дегидроксиэтилирования ТГГУ (1)	Время удерживания, мин	Содержание (внутренняя нормировка), %
8	1.4	0.5
5–7	1.6	19.5
	1.8	40.5
4	2.4	32.2
1	3	7.4

Использованная система ВЭЖХ обеспечивает групповую селективность в отношении соединений **5–7**.

В ходе проведения отдельных модельных реакций ароматических аминов с формальдегидом в расплаве и в растворе нами установлено, что в этом случае образование соединений **3a–f** носит неселективный характер, так как в продуктах взаимодействия преобладают макроциклические соединения неуставленного строения.

Таким образом, мы впервые показали использование тетраakis(гидроксиэтил)гликольурилы в качестве мягкого и селективного *N*-метилирующего реагента при образовании ариламинов. Результаты ВЭЖХ свидетельствуют об превращении тетраakis(гидроксиэтил)гликольурилы в его дегидроксиэтилированные производные в разработанных условиях

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре FTIR Bruker Alpha в таблетках KBr в диапазоне 400–4000 cm^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD (400 и 100 МГц соответственно) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт TMS. ВЭЖХ проведена на хроматографе с использованием колонки PerfectSil Target ODS-3 HD 5 μm , 250×4.6 мм (MZ-Analysentechnik) при температуре термостата колонки $+40$ °C и скорости потока 1.5 мл/мин. Время хроматографирования 10 мин, подвижная фаза H_2O , объем впрыскивания 10 μl . Для анализа методом ВЭЖХ соединений **1**, **4–8** использована водная вытяжка реакционной смеси синтеза соединения **3d**, где продукт **3d** отфильтровывают, фильтрат используют для хроматографирования. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе CHNS-O Euro EA3000 (EuroVector, S.p.A.). Температуры плавления определены на приборе Buchi. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 по исчезновению пятна соответствующего амина, элюент PhH-EtOH , 8:2, визуализация в парах иода и УФ свете (254 нм).

Синтез соединений 3a–f (общая методика). В снабженную термостойкой мешалкой круглодонную одногорлую колбу объемом 100 мл помещают 0.73 мл (8 ммоль) анилина **2a–f** и 1.05 г (4 ммоль) тетраakis-

(гидроксиэтил)гликольурилы **1**. Смесь нагревают до 140–150 °C и перемешивают до полной конверсии исходного амина и помутнения смеси – выпадения осадка (0.5 ч). Смесь обрабатывают Me_2CO , отфильтровывают остаточные метилолгликольурилы. В фильтрат по каплям добавляют H_2O и оставляют на ночь, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают H_2O и сушат на воздухе.

***N,N'*-Дифенилметандиамин (3a)**. Выход 0.74 г (94%), белые кристаллы, т. пл. 63 °C (т. пл. 64–65 °C¹²). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3376 (NH), 2884 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.90 (2H, с, NHCH_2NH); 6.77–6.80 (2H, м, H Ph); 6.98–7.02 (2H, м, 2NH); 7.06–7.08 (4H, м, H Ph); 7.16–7.20 (4H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 67.4 (CH_2); 117.3; 120.3; 129.4; 148.7 (12C Ph). Найдено, %: C 78.70; H 7.15; N 14.15. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 78.75; H 7.12; N 14.13.

4,4'-(Метандиилдиимино)дифенол (3b). Выход 0.40 г (44%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 230 °C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3194 (NH), 3033–2684 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.42 (2H, т, *J* = 8.0, NHCH_2NH); 6.53 (2H, с, 2NH); 6.61–6.64 (4H, м, H Ph); 6.89–6.92 (4H, м, H Ph); 8.98 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 65.8 (CH_2); 116.0 (4C Ph); 120.5 (4C Ph); 139.4 (2CNH Ph); 152.2 (2CONH). Найдено, %: C 67.31; H 6.30; N 12.38; O 14.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.81; H 6.13; N 12.17; O 13.90.

***N,N'*-Бис(4-нитрофенил)метандиамин (3c)**. Выход 2.19 г (95%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 232 °C (с разл.) (т. пл. 237–239 °C¹⁶ (с разл.)). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3374 (NH), 3083 (CH), 1604, 1530, 1500 (NO_2), 1373 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.70 (2H, т, *J* = 5.8, NHCH_2NH); 6.79 (4H, д, *J* = 8.0, H Ph); 7.98 (2H, т, *J* = 5.8, 2NH); 8.03 (4H, д, *J* = 8.0, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 51.4 (CH_2); 112.1 (4C Ph); 126.5 (4C Ph); 137.2 (2CNO₂); 153.7 (2CNH Ph). Найдено, %: C 54.13; H 4.21; N 19.39; O 22.27. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 54.17; H 4.20; N 19.44; O 22.20.

Диэтил-4,4'-(метандиилдиимино)дифенолат (3d). Выход 2.68 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 190–193 °C (т. пл. 193–194 °C¹⁷). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3224 (NH), 2980 (CH_3), 1690 (C=O), 1274 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (6H, т, *J* = 7.1, CH_3); 4.21 (4H, к, *J* = 7.1, CCH_2CH_3); 4.58 (2H, т, *J* = 5.6, NHCH_2NH); 6.74 (4H, д, *J* = 8.9, H Ph); 7.27 (2H, т, *J* = 5.8, 2NH); 7.71 (4H, д, *J* = 8.9, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8 (CH_3); 51.7 (CH_2); 60.1 (CH_2); 112.0 (4C Ph); 117.4 (2C-4 Ph); 131.3 (4C Ph); 152.0 (2CNH Ph); 166.3 (C=O). Найдено, %: C 66.54; H 6.59; N 8.16; O 18.71. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.65; H 6.48; N 8.18; O 18.69.

***N,N'*-Ди(хинолин-5-ил)метандиамин (3e)**. Выход 2.33 г (97%), бежевые кристаллы, т. пл. 175 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (NH), 2926 (CH), 1584 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.94 (2H, т, *J* = 5.2, NHCH_2NH); 7.08 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.27 (2H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 4.0, H Ar); 7.27 (2H, т, *J* = 5.2, 2NH); 7.41 (2H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 4.2, H Ar); 7.54 (2H, т, *J* = 8.0, H Ar); 8.64 (2H, д, *J* = 8.6, H-4 Ar); 8.77 (2H, д, д, *J* = 4.2, *J* = 1.4, H-2 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 53.4 (CH_2); 104.7; 117.1; 118.3; 119.6;

130.6; 130.7 (C Ar); 143.8 (CN); 149.2 (CN); 150.3 (CN).
Найдено, %: С 76.02; Н 5.35; N 18.63. C₁₉H₁₆N₄.
Вычислено, %: С 75.98; Н 5.37; N 18.65.

**(Диэтиламино)этил-4,4'-(метандиилдинимно)ди-
бензоат (3f)**. Выход 3.48 г (90%), белые кристаллы,
т. пл. 240 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3208 (NH),
2981 (CH₃), 1684 (C=O), 1281 (COC). Спектр ЯМР ¹H,
 δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (12H, т, *J* = 8.0, 4NCH₂CH₃); 2.51
(8H, к, *J* = 8.0, 4NCH₂CH₃); 2.70 (4H, т, *J* = 6.0, 2CH₂N);
4.19 (4H, к, *J* = 6.0, 2OCH₂); 4.57 (2H, т, *J* = 5.7,
NHCH₂NH); 6.74 (4H, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.30 (2H, т,
J = 5.7, 2NH); 7.69 (4H, д, *J* = 8.6, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C,
 δ , м. д.: 12.5 (CH₃); 47.5 (CH₂CH₃); 51.2 (CH₂N); 62.7
(NHCH₂NH); 65.1 (OCH₂); 113.1; 117.3; 131.3 (C Ph),
152.0 (CN Ph); 166.3 (C=O). Найдено, %: С 66.87;
Н 8.38; N 11.49; O 13.26. C₂₇H₄₀N₄O₄. Вычислено, %:
С 66.91; Н 8.32; N 11.56; O 13.20.

Файл сопроводительных материалов, содержащий
спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соеди-
нений, а также данные ВЭЖХ водной вытяжки после
реакции N-метиленирования, доступен на сайте
журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Nikolić, L.; Skala, D.; Nikolić, V.; Stamenković, J.; Babić, D.;
Plić-Stojanović, S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *91*, 387.
2. Краузе, А.; Милитц, Х. Патент РФ 2360792, 2009.
3. Iacoveillo, J. G.; Horwat, D. W. EU Patent 056122, 2006.
4. Stancl, M.; Hodan, M.; Sindelar, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4184.
5. Ma, D.; Hettiarachchi, G.; Nguyen, D.; Zhang, B.;
Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Briken, V.; Isaacs, L. *Nat.*
Chem. **2012**, *4*, 503.
6. Jansen, K.; Wego, A.; Buschmann, H.-J.; Schollmeyer, E.;
Döpp, D. *Des. Monomers Polym.* **2003**, *6*, 43.
7. (a) Barsegyan, Y. A.; Baranov, V. V.; Kravchenko, A. N.
Chem. Heterocycl. Compd. **2017**, *53*, 116. [Химия
гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 116.] (b) Baranov, V. V.;
Barsegyan, Y. A.; Kolotyrgina, N. G.; Kravchenko, A. N.
Mendeleev Commun. **2019**, *29*, 323.
8. Ди Маиуга, Н.; Шварцентруббер, П.; Бури, М.; Гейн, П. А. Ч.
Патент РФ 2444193, 2012.
9. Беттхер, А.; Ур, Х.; Шпетманн, П.; Йетч, Т.; Фюр, Й.
Патент РФ 2606091, 2017.
10. Ди Маиуга, Н. Д.; Шварцентруббер, П.; Бури, М.;
Гейн, П. А. Ч. Патент РФ 2549771, 2015.
11. Qureshi, Sh.; Hodgkinson, D. WO Patent 2006032450.
12. Barluenga, J.; Bayon, A. M.; Campos, P. J.; Canal, G.;
Asensio, G.; Gonzalez-Nunez, E.; Molina, Y. *Chem. Ber.*
1988, *121*, 1813.
13. Giumanini, A. G.; Verardo, G.; Zangrando, E.; Lassiani, L.
J. Prakt. Chem. **1987**, *329*, 1087.
14. Gardziella, A.; Pilato, L. A.; Knop, A. *Phenolic Resins*;
Springer-Verlag, 2000, p. 24.
15. Poskrobko, M.; Dejnega, M. *J. Liq. Chromatogr. Relat.*
Technol. **1998**, *21*, 2725.
16. Jagodziński, T. S.; Sośnicki, J. G.; Struk, Ł. *ARKIVOC* **2017**,
(v), 43.
17. Bae, D.-H.; Shine, H. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4448.