

УДК 547.495.2+547.496.3+547.279.1

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2023.1.20

## СИНТЕЗ БИС(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛМЕТИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ТИОМОЧЕВИН И МОЧЕВИН

© Л. А. Баева\*, Р. М. Нугуманов

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.

Тел.: +7 (347) 235 54 96.

\*Email: sulfur@anrb.ru

При трехкомпонентной конденсации тиомочевин с формальдегидом и пропантиолом, 3-метилбутан-2-тиолом или гексантиолом в присутствии гидроксида натрия в течение 4 ч образуются новые *N,N'*-бис[(алкилсульфанил)метил]тиомочевин с выходами 83–92%. Показано, что для получения бис(алкилсульфанилметил)замещенных мочевины можно использовать карбамидоформальдегидный концентрат КФК-85, содержащий 60% формальдегида и 25% мочевины. Реакция пропан- или 2-пропантиола с формальдегидом и мочевиной, входящими в состав карбамидоформальдегидного концентрата, при мольном соотношении компонентов 1–1.5:2.4:0.5 соответственно, протекает при комнатной температуре в течение 4 ч с преимущественным образованием *N,N'*-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин. При повышении количества алкантиола наряду с дзамещенным продуктом образуется *N,N,N'*-трис[(алкилсульфанил)метил]мочевина, присутствие которой подтверждено методом хроматомасс-спектрометрии.

**Ключевые слова:** *N,N'*-бис[(алкилсульфанил)метил]тиомочевина, *N,N'*-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевина, карбамидоформальдегидный концентрат, мочевина, многокомпонентная конденсация, тиомочевина, формальдегид.

### Введение

Производные мочевины [1–4] и тиомочевины [4–7] обладают широким спектром биологической активности. Среди моно-, преимущественно ди- и три-замещенных (тио)мочевины найдены соединения, проявляющие противоопухолевые [1–4; 6; 8–10], противовоспалительные [1; 4], противовирусные (гепатит С, ВИЧ) [1–2], противотуберкулезные [2; 5], противомаларийные [1; 7] и другие свойства [1–2; 4; 7–14]. Замещенные (тио)мочевины активно используются в стереоселективном синтезе [15–17], для получения макроциклических соединений [18–22], лигандов [14; 17; 23–25], ингибиторов коррозии [26] и других полезных веществ [4; 12; 17; 23].

Известные методы синтеза алкил(арил, гетарил)замещенных мочевины основаны на взаимодействии первичных и вторичных аминов с фосгеном или его синтетическими эквивалентами – трифосгеном, *N,N'*-карбонилдимидазолом, 1,1'-карбонилбисбензотриазолом, *S,S*-диметилдитиокарбонатом [1]. Производные тиомочевины получают реакцией аминов с изотиоцианатами, сероуглеродом, тиофосгеном [4; 13–15]. Известны примеры синтеза функционализированных (тио)мочевины последовательным взаимодействием монозамещенной мочевины с альдегидами и молекулярным водородом [1] или трехкомпонентной конденсацией (тио)мочевины с альдегидами и триэтилфосфитами или диэтилфосфитами [4; 27]. Ранее нами предложен метод получения *N,N'*-бис(алкилсульфанилметил)замещенных мочевины, проявляющих антикоррозионные свойства, взаимодействием мочевины с формальдегидом и тиолами [28].

В настоящей работе описан синтез алкилсульфанилметилированных производных тиомочевины путем конденсации тиомочевины с формальдегидом и алкантиолами. Изучена возможность вовлечения в трехкомпонентную конденсацию с тиолами промышленного карбамидоформальдегидного концентрата КФК-85, содержащего 60% формальдегида и 25% мочевины.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz с рабочей частотой 125 и 500 МГц соответственно в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.1 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектры соединений **2a-c** получены на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$  (95:5). Масс-спектр соединения **4d** зарегистрирован на хроматомасс-спектрометре Thermo Finnigan MAT 95 XP, ионизирующее напряжение 70 эВ, хроматографическая колонка HP-5MS (5% диметилфенилсиликон, 95% диметилсиликон), температурный режим – от 50 °C (1 мин) до 270 °C, скорость повышения температуры 27 °C/мин. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3 000. Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. Контроль полноты протекания реакции проведен

методом определения содержания серы меркаптидной потенциометрическим титрованием аммиаком азотнокислого серебра [29]. Температуры плавления определены на приборе Voëtius.

***N,N'*-Бис[(алкилсульфанил)метил]тиомочевинны (2a–c).** К 4.6 мл (0.01 моль) 8%-го раствора NaOH при охлаждении до 10–15 °С и перемешивании добавляли 0.01 ммоль соответствующего тиола. Через 10 мин последовательно прибавляли 0.92 мл (0.01 моль) 30%-го раствора формальдегида и раствор 0.38 г (0.005 моль) тиомочевинны в 5 мл воды. Через 15 мин охлаждение прекращали, реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок замещенной тиомочевинны отфильтровывали, промывали водой и сушили. Аналитический образец получали перекристаллизацией из EtOH.

***N,N'*-Бис[(пропилсульфанил)метил]тиомочевина (2a).** Бесцветные кристаллы. Выход 86%. Т. пл. 80–81 °С. Найдено, %: С 42.73; Н 7.90; N 11.03; S 38.19.  $C_9H_{20}N_2S_3$ . Вычислено, %: С 42.82; Н 7.98; N 11.10; S 38.10. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3266 (NH), 3050, 1542 (NH, C–N), 1419, 1356 (C–N, NH), 1263, 1234, 1215, 1195, 1024 (C=S), 893, 666 (C–S). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.98 (т, 6H,  $^3J = 7.2$ ,  $2CH_2CH_2CH_3$ ); 1.66 (секстет, 4H,  $^3J = 7.2$ ,  $2CH_2CH_2CH_3$ ); 2.61 (т, 4H,  $^3J = 7.2$ ,  $2CH_2CH_2CH_3$ ); 4.60 (с, 4H,  $2NHCH_2S$ ); 6.97 (уш.с, 2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.31 ( $2CH_2CH_2CH_3$ ); 22.90 ( $2CH_2CH_2CH_3$ ); 32.73 ( $2CH_2CH_2CH_3$ ); 45.85 ( $2NHCH_2S$ ); 181.74 (C=S). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 253  $[M + H]^+$  (20), 294  $[M + H + MeCN]^+$  (3).

***N,N'*-Бис{[(1,2-диметилпропил)сульфанил]метил}тиомочевина (2b).** Бесцветные кристаллы. Выход 92%. Т. пл. 84–85 °С. Найдено, %: С 50.36; Н 9.10; N 9.10; S 31.21.  $C_{13}H_{28}N_2S_3$ . Вычислено, %: С 50.60; Н 9.15; N 9.08; S 31.18. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3261 (NH), 3043, 1543 (NH, C–N), 1427, 1357 (C–N, NH), 1321, 1267, 1213, 1141, 1026 (C=S), 883, 667 (C–S). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.94 (д, 6H) и 0.95 (д, 6H,  $^3J = 6.8$ ,  $2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 1.25 (д, 6H,  $^2J = 6.8$ ,  $2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 1.83–1.93 (м, 2H,  $2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 2.90 (квинтет, 2H,  $^3J = 6.8$ ,  $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 4.58 (с, 4H,  $2NHCH_2S$ ); 7.26 (уш.с, 2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.87, 18.54, 19.64 ( $2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 32.89 ( $2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 46.20 ( $2NHCH_2S$ ); 46.29 ( $2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ); 181.91 (C=S). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 309  $[M + H]^+$  (26), 350  $[M + H + MeCN]^+$  (1).

***N,N'*-Бис[(гексилсульфанил)метил]тиомочевина (2c).** Бесцветные кристаллы. Выход 85%. Т. пл.

97–98 °С. Найдено, %: С 53.47; Н 9.52; N 8.28; S 28.62.  $C_{15}H_{32}N_2S_3$ . Вычислено, %: С 53.52; Н 9.58; N 8.32; S 28.58. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3245 (NH), 3072, 1557 (NH, C–N), 1343 (C–N, NH), 1295, 1284, 1237, 1152, 1014 (C=S), 895, 693 (C–S). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CD_3OD$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (т, 6H,  $^3J = 6.9$ ,  $2(CH_2)_5CH_3$ ); 1.27–1.37 (м, 8H,  $2(CH_2)_3CH_2CH_2CH_3$ ); 1.40 (квинтет, 4H,  $^3J = 7.3$ ,  $2(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$ ); 1.62 (квинтет,  $^3J = 7.3$ , 4H,  $2CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$ ); 2.62 (т, 4H,  $^3J = 7.2$ ,  $2CH_2(CH_2)_4CH_3$ ); 4.69 (с, 4H,  $2NHCH_2S$ ); 6.92 (уш.с, 2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (MeOD),  $\delta$ , м.д.: 14.41 ( $2(CH_2)_5CH_3$ ); 23.62 ( $2(CH_2)_4CH_2CH_3$ ); 29.63, 31.20, 31.64, 32.56 ( $2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ); 47.34 ( $2NHCH_2S$ ); 181.89 (C=S). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 337  $[M + H]^+$  (11), 378  $[M + H + MeCN]^+$  (1).

***N,N'*-Бис[(алкилсульфанил)метил]мочевинны (3a) и (3d).** К 3.6 мл (0.01 моль) 10%-го раствора NaOH при охлаждении до 10–15 °С и перемешивании добавляли 0.01 моль соответствующего тиола. Через 10 мин прибавляли 1.20 г карбамидоформальдегидного концентрата КФК-85, содержащего 0.72 г (0.024 моль) формальдегида и 0.30 г (0.005 ммоль) мочевины. Через 15 мин охлаждение прекращали, реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок замещенной мочевины отфильтровывали, промывали водой и сушили. Аналитический образец получали перекристаллизацией из EtOH.

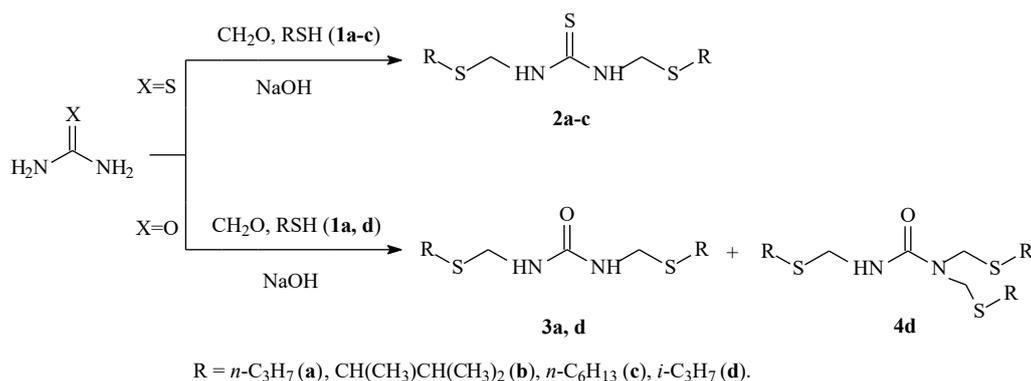
***N,N'*-Бис[(пропилсульфанил)метил]мочевина (3a).** Выход 87%. Т. пл. 44–45 °С. ИК, ЯМР спектры идентичны опубликованным в работе [28].

***N,N'*-Бис[(2-пропилсульфанил)метил]мочевина (3d).** Выход 88%. Т. пл. 81–82 °С. ИК, ЯМР спектры идентичны опубликованным в работе [28].

***N,N,N'*-Трис[(2-пропилсульфанил)метил]мочевина (4d).** Выход 6%. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 324.1360  $[M]^+$  (9), 249  $[M - C_3H_7S]^+$  (44), 173  $[M - C_3H_7S - C_3H_7SH]^+$  (26), 131  $[C_3H_7SCH_2N=C=O]^+$  (4), 118  $[C_3H_7SCH_2NH=CH_2]^+$  (57), 89  $[C_3H_7S=CH_2]^+$  (100), 76  $[C_3H_7SH]^+$  (4), 75  $[C_3H_7S]^+$  (2), 43  $[C_3H_7]^+$  (17). Вычислено М 324.1358.

### Результаты и их обсуждение

Взаимодействие тиомочевинны с двукратными избытками формальдегида и алкантиолов (**1a–c**) в щелочной среде (8% раствор гидроксида натрия) протекает при комнатной температуре в течение 4 ч с образованием соответствующих *N,N'*-бис[(алкилсульфанил)метил]тиомочевин (**2a–c**) с выходами 86.92 и 85% соответственно.



Ранее [28] для получения *N,N'*-бис[(пропилсульфанил)метил]мочевины (**3a**) и *N,N'*-бис[(2-пропилсульфанил)метил]мочевины (**3d**) мы использовали реакцию мочевины с формальдегидом и соответствующими тиолами в присутствии гидроксида натрия. В настоящей работе в качестве источника мочевины и формальдегида выбран промышленный карбамидоформальдегидный концентрат КФК-85, широко используемый в деревообрабатывающей и мебельной промышленности [30]. Соединения **3a** и **3d** получали в различных условиях, варьируя количество тиола, температуру и продолжительность реакции (табл.). Удовлетворительные результаты получены при взаимодействии алкантиолов **1a** и **1d** с 2.4 экв. формальдегида и 0.5 экв. мочевины, содержащимися в промышленном концентрате, при комнатной температуре в течение 4 ч. На примере 2-пропантиола установлено, что при увеличении количества тиола **1d** содержание дизамещенной мочевины **3d** уменьшается за счет образования *N,N,N'*-трис[(2-пропилсульфанил)метил]мочевины (**4d**).

Строение соединений **2a-c**, **3a** и **3d** установлено на основании ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров, соединения **4d** – хроматомасс-спектрометрическим методом. ИК спектры, спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C дизамещенных мочевины **3a** и **3d** хорошо согласуются с опубликованными [28].

В ИК спектре тиомочевины регистрируются полосы поглощения, связанные с колебаниями связей N–H, C–N и C=S при 1 614, 1 415 и 1 083 см<sup>-1</sup> соответственно, которые в алкилсульфанилметилированных тиомочевинах **2a-c** смещаются в сторону низких частот и наблюдаются при 1 557–1 542, 1 357–1 343 и 1 026–1 014 см<sup>-1</sup> [31]. В соединениях

**2a-c** присутствуют также полосы поглощения валентных колебаний N–H-связи в тиоамидной группе (3 266–3 245 см<sup>-1</sup>), появляются новые полосы поглощения в области 1 357–1 141 см<sup>-1</sup>, отвечающие колебаниям метиленовых и метильных групп, а также связей C–N и C=S.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H дизамещенных тиомочевин **2a-c** помимо сигналов протонов метильных и метиленовых групп сульфанилалкильных фрагментов присутствуют характерные синглетные сигналы протонов метиленовых NHCH<sub>2</sub>S и амидных групп при 4.58–4.69 и 6.92–7.26 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C наблюдаются сигналы тиокарбонильного (181.74–181.90 м.д.) и метиленовых NHCH<sub>2</sub>S атомов углерода (45.85–47.34 м.д.).

В масс-спектре электронного удара тризамещенной мочевины **4d** регистрируются пик молекулярного иона M<sup>+</sup> (*m/z* 324.1360), а также характеристические пики осколочных ионов C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup> (*m/z* 43), [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S]<sup>+</sup> (*m/z* 249), [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>SH]<sup>+</sup> (*m/z* 173) и [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>S=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (*m/z* 89), образование которых связано с гетеролитическим расщеплением связи C–S и β-разрывом связи по отношению к атому серы соответственно. Образование тризамещенного продукта подтверждается присутствием пиков фрагментных ионов с *m/z* 249 и 173 (схема).

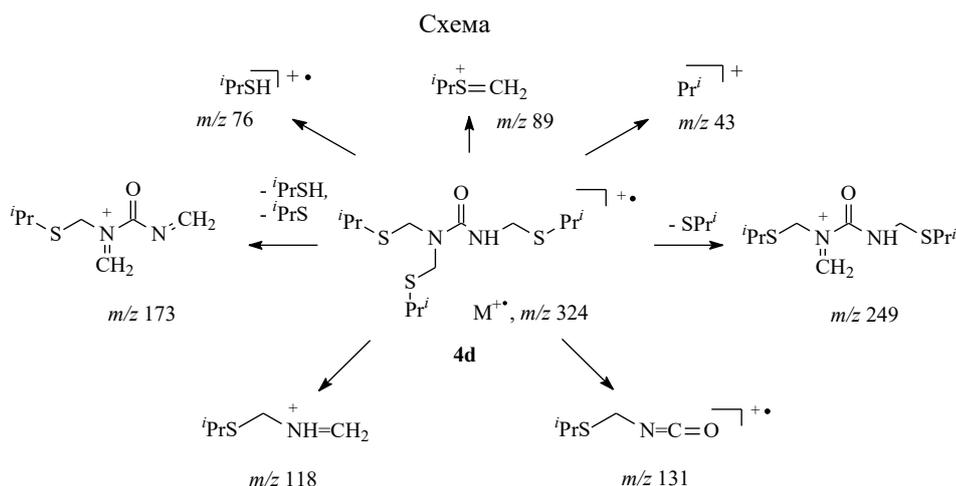
Таким образом, в результате взаимодействия алкантиолов с формальдегидом и тиомочевинной получены ранее неизвестные *N,N'*-бис[(алкилсульфанил)метил]тиомочевины, представляющие интерес для исследования их полезных свойств и превращений. Показана возможность использования в трехкомпонентной реакции с тиолами легкодоступного карбамидоформальдегидного концентрата КФК-85, содержащего одновременно мочевины и формальдегид.

Таблица

Условия конденсации 2-пропантиола **1d** с формальдегидом и мочевиной, присутствующими в карбамидоформальдегидном концентрате КФК-85 (10%-й раствор NaOH, комнатная температура, 4 ч)<sup>a</sup>

Молярное соотношение тиол:CH <sub>2</sub> O:мочевина	Степень превращения <i>i</i> -PrSH, %	Выход, % и соотношение соединений <b>3d:4d</b>	
1:2.4:0.5	97	94	1 : 0.07
1:2.4:0.5 <sup>b</sup>	98	96	1 : 0.08
1:2.4:0.5 <sup>c</sup>	99	96	1 : 0.1
1.5:2.4:0.5	98	98	1 : 0.3
2:2.4:0.5	99	99	1 : 0.7

<sup>a</sup>Молярное соотношение тиол : NaOH = 1:1. <sup>b</sup>При 40°C. <sup>c</sup>В течение 8 ч.



Работа выполнена по теме Государственного задания (номер государственной регистрации в ЕГИСВ 122031400274-4).

### ЛИТЕРАТУРА

- Ghosh A. K., Brindisi M. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. No. 6. Pp. 2751–2788.
- Jagtap A. D., Kondekar N. B., Sadani A. A., Chern J.-W. // *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol. 24. No. 6. Pp. 622–651.
- Listro R., Rossino G., Piaggi F., Sonekan F. F., Rossi D., Linciano P., Collina S. // *Frontiers in Chemistry.* 2022. Vol. 10. ID 995351.
- Ronchetti R., Moroni G., Carotti A., Gioiello A., Camaioni E. // *RSC. Med. Chem.* 2021. Vol. 12. No. 7. Pp. 1046–1064.
- Nishida C. R., Ortiz de Montellano P. R. // *Chem. Biol. Interact.* 2011. Vol. 192. No. 1–2. Pp. 21–25.
- Kumar V., Chimni S. S. // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2015. Vol. 15. No 2. Pp. 163–175.
- Mishra A., Batra S. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2013. Vol. 13. No. 16. Pp. 2011–2025.
- Cheng R., Lv X., Bu H., Xu Q., Wu J., Xie K., Tang J., Wang L., Zhuang J., Zhang Y., Zhang Y., Yan C., Lai Y. // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 244. ID 114808.
- Ghorab M. M., Alsaïd M. S., El-Gaby M. S. A., Elaasser M. M., Nissan Y. M. // *Chemistry Central Journal.* 2017. Vol. 11. No. 1. P. 32–45.
- Pingaew R., Prachayasittikul V., Worachartcheewan A., Thongnum A., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. // *Heliyon.* 2022. Vol. 8. No 8. ID e10067.
- Han M. Í., Dengiz C., Doğan S. D., Gündüz M. G., Köprü S., Özkul C. // *J. Mol. Struct.* 2022. Vol. 1252. ID 132007.
- Chniti I., Thebti A., Sanhoury M. A. K., Cherif H. I. O., Chehidi I. // *Organic and Medicinal Chem. II.* 2020. Vol. 9. No. 4. P. 121–128.
- Shakeel A., Altaf A. A., Qureshi A. M., Badshah A. // *J. Drug Des. Med. Chem.* 2016. Vol. 2. No. 1. Pp. 10–20.
- Khan E., Khan S., Gul Z., Muhammad M. // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2021. Vol. 51. No 8. Pp. 812–834.
- Steppeler F., Iwan D., Wojaczyńska E., Wojaczyński J. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. No. 2. Pp. 401–456.
- Li M.-L., Yu J.-H., Li Y.-H., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. // *Science.* 2019. Vol. 366. No. 6468. Pp. 990–994.
- Saeed A., Flörke U., Erben M. F. // *J. Sulphur Chem.* 2014. Vol. 35. No 4. Pp. 318–355.
- Dawn S., Salpage S. R., Koscher B. A., Bick A., Wibowo A. C., Pellechia P. J., Shimizu L. S. // *J. Phys. Chem. A.* 2014. Vol. 118. No. 118. Pp. 10563–10574.
- Yokoya M., Kimura S., Yamanaka M. // *Chem. Eur. J.* 2021. Vol. 27. No. 18. Pp. 5601–5614.
- Shimizu L. S., Salpage S. R., Korous A. A. // *Acc. Chem. Res.* 2014. Vol. 47. No. 7. Pp. 2116–2127.
- Bowers C. R., Dvoyashkin M., Salpage S. R., Akel C., Bhas H., Geer M. F., Shimizu L. S. // *ACS Nano.* 2015. Vol. 9. No. 6. Pp. 6343–6353.
- 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. Vol. 133. No. 18. Pp. 7025–7032.
- Zahra U., Saeed A., Fattah T. A., Flörke U., Erben M. F. // *RSC Adv.* 2022. Vol. 12. No. 20. Pp. 12710–12745.
- Mohapatra R. K., Das P. K., Pradhan M. K., El-Ajaily M. M., Das D., Salem H. F., Mahanta U., Badhei G., Parhi P. K., Maihub A. A., Kudrat -E-Zaha M. // *Comment Inorg. Chem.* 2019. Vol. 39. No 3. Pp. 127–187.
- Zborovskii Yu. L., Orysyk V. V., Melnychenko D. O., Orysyk S. I., Repich H. H., Garmanchuk L. V., Palchykovska L. I., Pekhnyo V. I., Vovk M. V. // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2015. Vol. 13. No 4(52). Pp. 44–49.
- Loto R. T., Loto C. A., Popoola A. P. I. // *J. Mater. Environ. Sci.* 2012. Vol. 3. No 5. Pp. 885–894.
- Macarie L., Simulescu V., Ilia G. // *Monatsh. Chem.* 2019. Vol. 150. Pp. 163–171.
- Baeva L. A., Anpilogova G. R., Parfenova M. A., Nugumanov R. M., Fatykhov A. A., Lyapina N. K. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2014. Vol. 87. No 2. Pp. 195–200.
- Рубинштейн И. А., Клейменова З. А., Соболев Е. Н. *Методы анализа органических соединений нефти, их смесей и производных.* М.: АН СССР, 1960. С. 74–100.
- Махлай В. Н., Афанасьев С. В., Рощенко О. С. Пат. 2418008 (2011). RU. Б. И. 2011. №13.
- Pretsch E., Bühlmann P., Badertscher M. *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. P. 318.

Поступила в редакцию 31.01.2023 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2023.1.20

**SYNTHESIS OF *BIS*(ALKYLSULFANYLMETHYL)-SUBSTITUTED THIOUREAS AND UREAS**© **L. A. Baeva\***, **R. M. Nugumanov***Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of RAS  
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.**Phone: +7 (347) 235 54 96.**\*Email: sulfur@anrb.ru*

Functionally substituted (thio)urea fragment is a structural unit of antitumor, anti-Parkinson and antiviral drugs. (Thio)urea derivatives exhibit a broad spectrum of biological activity and are used to obtain macrocyclic compounds, ligands and corrosion inhibitors. Convenient procedures for the synthesis of *N,N'*-*bis*[(alkylsulfanyl)methyl]ureas via three-component condensation of urea with formaldehyde and thiols have been developed previously. In this work, we describe the synthesis of *N,N'*-*bis*[(alkylsulfanyl)methyl]thioureas by thiomethylation of thiourea with formaldehyde and thiols. The possibilities were examined for performing this reaction with accessible industrial urea formaldehyde concentrate UFC85. The condensation of thiourea with formaldehyde and thiols (propane-1-thiol, 3-methylbutane-2-thiol) in the presence of sodium hydroxide for 4 h afforded the corresponding *N,N'*-*bis*[(alkylsulfanyl)methyl]thioureas in 83–92% yield. It is shown that urea formaldehyde concentrate that contains 60% formaldehyde and 25% urea can be used to obtain *bis*(alkylsulfanylmethyl)substituted ureas. The reactions of propanethiol or 2-propanethiol with formaldehyde and urea, present in urea formaldehyde concentrate, at a molar ratio of 1–1.5:2.4:0.5, respectively, for 4 h at room temperature gave the respective *N,N'*-*bis*[(alkylsulfanyl)methyl]ureas in 87, 88% yield. Increase of the amount of alkanethiol in the reaction led to formation of *N,N,N'*-*tris*[(alkylsulfanyl)methyl]urea together with the disubstituted product. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, and mass spectra.

**Keywords:** *N,N'*-*bis*[(alkylsulfanyl)methyl]thiourea, *N,N'*-*bis*[(alkylsulfanyl)methyl]urea, urea formaldehyde concentrate, urea, multicomponent condensation, thiourea, formaldehyde.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at [bulletin\\_bsu@mail.ru](mailto:bulletin_bsu@mail.ru) if you need translation of the article.

1. Ghosh A. K., Brindisi M. J. *Med. Chem.* 2020. Vol. 63. No. 6. Pp. 2751–2788.
2. Jagtap A. D., Kondekar N. B., Sadani A. A., Chern J.-W. *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol. 24. No. 6. Pp. 622–651.
3. Listro R., Rossino G., Piaggi F., Sonekan F. F., Rossi D., Linciano P., Collina S. *Frontiers in Chemistry.* 2022. Vol. 10. ID 995351.
4. Ronchetti R., Moroni G., Carotti A., Gioiello A., Camaioni E. *RSC. Med. Chem.* 2021. Vol. 12. No. 7. Pp. 1046–1064.
5. Nishida C. R. *Chem. Biol. Interact.* 2011. Vol. 192. No. 1–2. Pp. 21–25.
6. Kumar V., Chimni S. S. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2015. Vol. 15. No 2. Pp. 163–175.
7. Mishra A., Batra S. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013. Vol. 13. No. 16. Pp. 2011–2025.
8. Cheng R., Lv X., Bu H., Xu Q., Wu J., Xie K., Tang J., Wang L., Zhuang J., Zhang Y., Zhang Y., Yan C., Lai Y. *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 244. ID 114808.
9. Ghorab M. M., Alsaid M. S., El-Gaby M. S. A., Elaasser M. M., Nis-san Y. M. *Chemistry Central Journal.* 2017. Vol. 11. No. 1. Pp. 32–45.
10. Pingaew R. *Heliyon.* 2022. Vol. 8. No 8. ID e10067.
11. Han M. Í., Dengiz C., Doğan S. D., Gündüz M. G., Köprü S., Özkul C. *J. Mol. Struct.* 2022. Vol. 1252. ID 132007.
12. Chniti I., Thebti A., Sanhoury M. A. K., Cherif H. I. O., Chehidi I. *Organic and Medicinal Chem. IJ.* 2020. Vol. 9. No. 4. Pp. 121–128.
13. Shakeel A., Altaf A. A., Qureshi A. M., Badshah A. *J. Drug Des. Med. Chem.* 2016. Vol. 2. No. 1. Pp. 10–20.
14. Khan E., Khan S., Gul Z., Muhammad M. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2021. Vol. 51. No 8. Pp. 812–834.
15. Steppeler F., Iwan D., Wojaczyńska E., Wojaczyński J. *Molecules.* 2020. Vol. 25. No. 2. Pp. 401–456.
16. Li M.-L., Yu J.-H., Li Y.-H., Zhu S.-F., Zhou Q.-L. *Science.* 2019. Vol. 366. No. 6468. Pp. 990–994.
17. Saeed A., Flörke U., Erben M. F. *J. Sulphur Chem.* 2014. Vol. 35. No 4. Pp. 318–355.
18. Dawn S., Salpage S. R., Koscher B. A., Bick A., Wibowo A. C., Pellechia P.J., Shimizu L.S. *J. Phys. Chem. A.* 2014. Vol. 118. No. 118. Pp. 10563–10574.
19. Yokoya M., Kimura S., Yamanaka M. *Chem. Eur. J.* 2021. Vol. 27. No. 18. Pp. 5601–5614.
20. Shimizu L. S., Salpage S. R., Koros A. A. *Acc. Chem. Res.* 2014. Vol. 47. No. 7. Pp. 2116–2127.
21. Bowers C. R., Dvoyashkin M., Salpage S. R., Akel C., Bhase H., Geer M. F., Shimizu L. S. *ACS Nano.* 2015. Vol. 9. No. 6. Pp. 6343–6353.
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. Vol. 133. No. 18. Pp. 7025–7032.

23. Zahra U., Saeed A., Fattah T. A., Flörke U., Erben M. F. RSC Adv. 2022. Vol. 12. No. 20. Pp. 12710–12745.
24. Mohapatra R. K., Das P. K., Pradhan M. K., El-Ajaily M. M., Das D., Salem H. F., Mahanta U., Badhei G., Parhi P. K., Maihub A. A. Comment Inorg. Chem. 2019. Vol. 39. No 3. Pp. 127–187.
25. Zborovskii Yu. L., Orysyk V. V., Melnychenko D. O., Orysyk S. I., Repich H. H., Garmanchuk L. V., Palchykovska L. I., Pekhnyo V. I., Vovk M. V. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. 2015. Vol. 13. No 4(52). Pp. 44–49.
26. Loto R. T., Loto C. A., Popoola A. P. I. J. Mater. Environ. Sci. 2012. Vol. 3. No 5. Pp. 885–894.
27. Macarie L., Simulescu V., Iliu G. Monatsh. Chem. 2019. Vol. 150. Pp. 163–171.
28. Baeva L. A., Anpilogova G. R., Parfenova M. A., Nugumanov R. M., Fatykhov A. A., Lyapina N. K. Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. No 2. Pp. 195–200.
29. Rubinshtein I. A., Kleimenova Z. A., Sobolev E. N. Metody analiza organicheskikh soedinenii nefi, ikh smesei i proizvodnykh [Methods for the analysis of oil organic compounds, their mixtures and derivatives]. Moscow: AN SSSR, 1960. Pp. 74–100.
30. Makhlai V. N., Afanas'ev S. V., Roshchenko O. S. Pat. 2418008 (2011). RU. B. I. 2011. No. 13.
31. Pretsch E., Bühlmann P., Badertscher M. Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. Pp. 318.

*Received 31.01.2023.*