

УДК 547.78:547.783+547.789.9

СИНТЕЗ 3-ПИРИДИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОГИДАНТОИНА

А.Г. Мажуга, С.З. Вацадзе, Н.А. Фролова, Н.В. Зык

(кафедра органической химии; e-mail: majouga@org.chem.msu.ru)

Реакцией пиридилдитиокарбамата триэтиламмония с аминокислотами были получены неизвестные ранее производные 2-тиогидантоинов, содержащие пиридинильные заместители.

2-Тиогидантоины (4-оксоимидазолидин-2-тионы) привлекают внимание исследователей в качестве удобных синтетических интермедиатов, содержащих как электрофильные, так и нуклеофильные углеродные атомы, а также в связи с широким спектром проявляемой ими биологической активности. Гидантоиновый и тиогидантоиновый фрагменты в молекуле обуславливают наличие антиаритмической [1] и антигипертензивной [2,3] активности. Тиогидантоины также нашли применение в качестве фунгицидов и гербицидов [4]. Для 5-замещенных тиогидантоинов обнаружены также другие типы фармакологической активности, в том числе противосудорожная [5,6], и противотромботическая [7]. 5-(3'-Индолил)-замещенные 2-тиогидантоины проявляют умеренную противоопухолевую и противо-ВИЧ-активность [8].

Анализ литературных данных показал, что для синтеза производных 2-тиогидантоинов используются три основных метода (схема 1).

Самый известный и распространенный метод заключается в проведении реакции арил- или алкилизотиоцианата и аминокислоты (метод 1) [9–12]. Вторым способом состоит во взаимодействии изотиоцианата, образующегося из аминокислоты, с первичным амином (метод 2) [13, 14]. В третьем варианте в реакцию вводят дитиокарбамат и эфир аминокислоты [15].

В литературе отсутствуют данные о синтетических подходах к 2-тиогидантоинам с пиридилсодержащими заместителями в третьем положении. Мы изучили возможность получения разными способами таких соединений, дополнительные донорные атомы которых также способны участвовать в координации ионов переходных металлов.

Классический метод получения 2-тиогидантоинов, основанный на реакции изотиоцианатов с аминокислотами (метод 1), в данном случае оказался неудобным. Это связано с тем, что пиридилизоцианаты недоступны или получают с трудом.

Нами изучена возможность получения 3-пиридилзамещенных 2-тиогидантоинов реакциями пиридилдитиокарбамата 1 с аминокислотами [15], катализируемыми этилатом или метилатом натрия (схема 2). Выделены ранее не описанные производные тиомочевин и различных α -аминокислот: глицина (2), L-аланина (3), L-фенилаланина (4) и L-триптофана (5). Выходы полученных соединений представлены в таблице.

Сделана попытка осуществить заключительную стадию получения 3-пиридилсодержащих 2-тиогидантоинов – циклизацию замещенных тиомочевин 2–5 несколькими методами: кипячением в среде тионилхлорида, кипячением с тионилхлоридом в пиридине, в бензоле и метаноле, а также в соляной кислоте и в

Схема 1

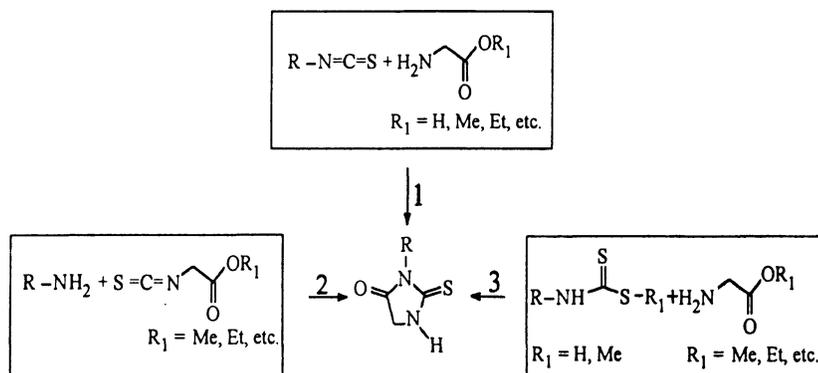


Схема 2

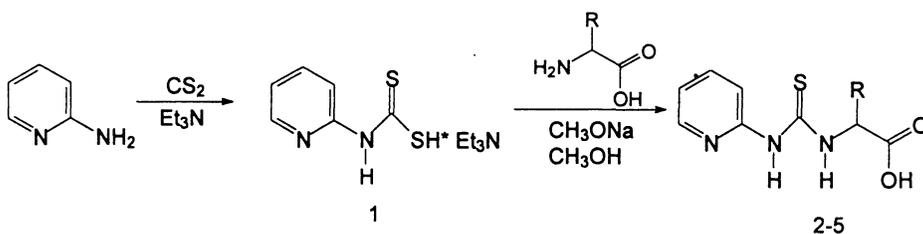
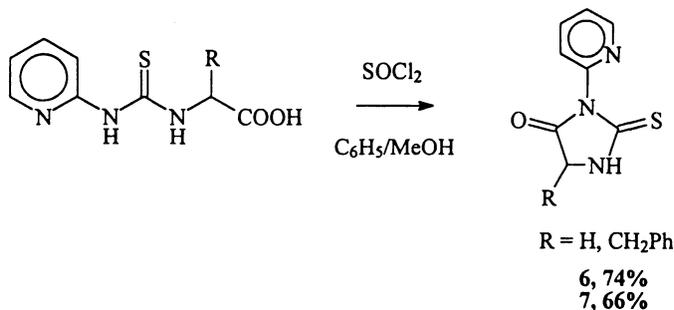


Схема 3



бромоводородной кислоте. Наилучшие результаты дает метод, в котором используется кипячение соединений с тионилхлоридом в смеси бензола и метанола (схема 3).

Строение продуктов 6, 7 подтверждено данными ЯМР-спектроскопии. В спектрах ПМР соединений 6, 7 сигналы протонов иминогруппы, пиридинового кольца и протонов CH₂ (6) и CH (7)-групп наблюдаются при 10.4 м.д., 7.0–8.5 м.д. и 4.5 м.д. соответственно. Состав полученных соединений подтвержден данными масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальности продуктов осуществлялся методом тонкослойной хроматографии на закрепленном слое силикагеля (*Silufol*). Спектры ЯМР ¹H были зарегистрированы на приборе "Varian-XR-400" с рабочей частотой 400 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерохлороформ, метанол-d₄ и диметилсульфоксид-d₆. Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ¹³C были зарегистрированы на приборе "Varian-XR-400" с рабочей частотой 100 МГц. ИК-спектры регистрировали на приборе "UR-20" в вазелиновом масле и на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье IR200 (*TermoNicolet*, USA) с разрешением 4 см⁻¹. Масс-спектры с ионизацией электронным ударом регистрировали на приборе "Finnigan MAT 95 XL", энергия ионизации 70 эВ, температура источника 200°С, програм-

ма изменения температуры штока 30–290/15 гр/мин. Температуру плавления определяли в блоке с открытым капилляром. Приведены неисправленные величины температуры плавления. Элементный анализ синтезированных соединений был выполнен на СНН-анализаторе фирмы "Carlo-Erba".

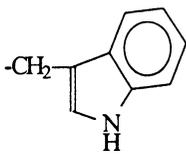
Методика получения 3-пиридилдитиокарбамата триэтиламмония 1 [15].

Смесь 6,25 г (66 ммоль) 2-аминопиридина, 5 мл (79 ммоль) сероуглерода и 15 мл (101 ммоль) триэтиламина растворяют в 5 мл абсолютного этилового спирта. Смесь интенсивно перемешивают в течение 2 сут. К выпавшему желтому осадку добавляют эквивалентный объем диэтилового эфира и отфильтровывают. Осадок промывают эфиром. Выход: 13,38 г (79%). T_{пл} = 90°С. (Лит. T_{пл} = 88–89°С [15]). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 9.83 (ушс, 1H, HN), 8.99 (д, J = 8.4, 1H, H_α-Py), 8.23 (д, J = 5.0 Гц, 1H, H_β-Py), 7.63 (т, J = 8.4 Гц, 1H, H_β-Py), 6.93 (т, J = 5.0 Гц, 1H, H_γ-Py), 2.99 (к, J₁ = 14.3 Гц, J₂ = 9.4 Гц, 6H, -CH₂-), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 9H, -CH₃).

Общая методика получения соединений 2–5

К 7 ммоль аминокислоты в 15 мл абсолютного метилового спирта маленькими кусочками при интенсивном перемешивании добавляют 0,253 г (11 ммоль) металлического натрия. После полного растворения аминокислоты к раствору добавили 7 ммоль 2-пиридилдитиокарбамата триэтиламмония. Смесь кипятили до окончания реакции (контроль по ТСХ по исчезнове-

**Выходы соединений 12–15, образующихся в реакции дитиокарбамата 7
и аминокислот**

Соединение	Исходная α -аминокислота	R	Выход, %
2	глицин	-H	93
3	L-аланин	-CH ₃	60
4	L-фенилаланин	-CH ₂ -Ph	63
5	L-триптофан		73

нию 2-пиридил-дитиокарбамата триэтиламмония). Смесь охладили до комнатной температуры. К раствору добавляют эквивалентный объем воды и нейтрализуют 1 н. HCl до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром.

2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}уксусная кислота (2)

Из 0,5 г глицина, 0,26 г металлического натрия и 1,9 г 2-пиридилдитиокарбамата триэтиламмония получают 1,37 г (93%) 2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}уксусной кислоты с $T_{пл} = 190^\circ \text{C}$.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 11.94 (т, J = 5.4 Гц, 1H, H_b-N), 10.71 (с, 1H, H_a-H), 8.27 (дд, J₁ = 5.4 Гц (H _{α'} -H _{β'}), J₂ = 1.6 Гц (H _{α'} -H _{γ'}), 1H, H _{α'} -Py), 7.82 (тд, J₁ = 7.9 Гц (H _{γ'} -H _{β'}), J₂ = 1.6 Гц (H _{γ'} -H _{α'}), 1H, H _{γ'} -Py), 7.18 (д, J = 7.9 Гц, 1H, H _{β'} -Py), 7.11 (т, J = 5.4 Гц, 1H, H _{β'} -Py), 4.41 (д, J = 5.4 Гц, 2H, -CH₂-). ИК-спектр (см⁻¹): 3300 (-OH), 3240(NH), 1730(C=O), 1620(C=C).

2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}пропановая кислота (3)

Из 0,62 г L-аланина, 0,26 г металлического натрия и 1,9 г 2-пиридилдитиокарбамата триэтиламмония получают 0,8 г (60%) 2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}пропановой кислоты с $T_{пл} = 185^\circ \text{C}$.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 12.02 (д, J = 7,1 Гц, 1H, H_b-N), 10.66 (с, 1H, H_a-N), 8.21 (дд, J₁ = 5.7 Гц (H _{α'} -H _{β'}), J₂ = 1.7 Гц (H _{α'} -H _{γ'}), 1H, H _{α'} -Py), 7.82 (тд, J₁ = 7.9 Гц (H _{γ'} -H _{β'}), J₂ =

1.7 Гц (H _{γ'} -H _{α'}), 1H, H _{γ'} -Py), 7.16 (д, J = 7.9 Гц, 1H, H _{β'} -Py), 6.95 (т, J = 5.7 Гц, 1H, H _{β'} -Py), 4.86 (квинтет, J₁ = 14,3 Гц, J₂ = 7,1 Гц, 1H, -CH-), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H, -CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, д, м.д.): 179.2, 173.7, 153.7, 142.8, 139.1, 118.1, 112.6, 53.2, 17.9. ИК-спектр (см⁻¹): 3350(-OH), 3240(NH), 1751(C=O), 1650(C=C).

2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}-3-фенилпропановая кислота (4)

Из 1,2 г L-фенилаланина, 0,26 г металлического натрия и 1,92 г 2-пиридилдитиокарбамата триэтиламмония получают 0,9 г (63%) 2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}-3-фенилпропановой кислоты с $T_{пл} = 205^\circ \text{C}$.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 11.96 (д, J = 7,4 Гц, 1H, H_b-N), 10.52 (с, 1H, H_a-N), 7.96 (дд, J₁ = 5.1 Гц (H _{α'} -H _{β'}), J₂ = 1.5 Гц (H _{α'} -H _{γ'}), 1H, H _{α'} -Py), 7.59 (тд, J₁ = 8.2 Гц (H _{γ'} -H _{β'}), J₂ = 1.5 Гц (H _{γ'} -H _{α'}), 1H, H _{γ'} -Py), 7.20 (м, 5H, H-Ph), 7.09 (д, J = 8.2 Гц, 1H, H _{β'} -Py), 6.89 (т, J = 5.7 Гц, 1H, H _{β'} -Py), 5.21 (к, J₁ = 14,8 Гц, J₂ = 6.0 Гц, 1H, -CH<), 3.19 (д, J = 6.0 Гц, 2H, -CH₂-). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 179.5, 171.9, 153.4, 144.8, 138.0, 136.2, 129.1, 127.8, 126.4, 117.3, 112.4, 58.9, 36.8. ИК-спектр (см⁻¹): 3340(-OH), 3230(NH), 1750(C=O), 1650(C=C).

3-(1H-индол-3-ил)-2-{{(2-пиридиламино)карботиоил}амино}пропановая кислота (5)

Из 1,42 г L-триптофана, 0,26 г металлического натрия и 1,92 г 2-пиридилдитиокарбамата триэти-

ламмония получают 0,73 г (73%) 3-(1Н-индол-3-ил)-2-[[2-(пиридиламино)карботиоил]амино}пропановой кислоты с $T_{пл} = 212^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11.89 (д, $J = 7.3$ Гц, 1Н, $\text{H}_b\text{-N}$), 10.87 (с, 1Н, $\text{H}_a\text{-N}$), 7.91 (дд, $J_1 = 5.1$ Гц ($\text{H}_\alpha\text{-H}_\beta$), $J_2 = 2.0$ Гц ($\text{H}_\alpha\text{-H}_\gamma$), 1Н, $\text{H}_\alpha\text{-Py}$), 7.72 (тд, $J_1 = 9.1$ Гц ($\text{H}_\gamma\text{-H}_\beta$), $J_2 = 1.9$ Гц ($\text{H}_\gamma\text{-H}_\alpha$), 1Н, $\text{H}_\gamma\text{-Py}$), 7.55 (д, $J = 7.7$ Гц, 1Н, H-Ind), 7.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, H-Ind), 7.21 (д, $J = 2.5$ Гц, 1Н, H-Ind), 7.12 (д, $J = 9.0$ Гц, 1Н, $\text{H}_\beta\text{-Py}$), 7.04 (т, $J = 7.0$ Гц, 1Н, H-Ind), 6.97 (т, $J = 5.1$ Гц, 1Н, $\text{H}_\beta\text{-Py}$), 6.92 (т, $J = 7.0$ Гц, 2Н, H-Ind), 5.19 (к, $J_1 = 13.4$ Гц, $J_2 = 7.5$ Гц, 1Н, $\text{HC}(2)$), 3.42 (т, $J = 13.4$ Гц, 2Н, $-\text{CH}_2-$).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 189.4, 184.0, 179.6, 172.5, 154.3, 153.5, 145.2, 138.7, 136.0, 127.3, 124.3, 120.8, 118.4, 111.2, 108.8, 58.4, 26.9. ИК-спектр (cm^{-1}): 3400 ($-\text{OH}$), 2970 (C-H), 1720 (C=O), 1610 (C=C).

Получение 3-(2-пиридил)-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она 6

0,68 г (5,69 ммоль) тионилхлорида растворяют в 5 мл абсолютного бензола и по каплям добавляют к раствору 0,3 г (1,42 ммоль) 2-[[2-(пиридиламино)карботиоил]амино}уксусной кислоты в 20 мл метилового спирта. После полного добавления тионилхлорида смесь кипятят 8 часов, после чего охлаждают до

комнатной температуры. Выпавшие белые игольчатые кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход: 0,2 г (74%). $T_{пл} = 172^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{MeOH-}d_4$, δ , м.д.): 10.44 (ушс, 1Н, NH), 8.32 (м, 1Н, H-Py), 8.10 (м, 1Н, H-Py), 7.31 (м, 2Н, H-Py), 3.77 (с, 2Н, $-\text{CH}_2-$).

Получение 3-(2-пиридил)-5-бензил-2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-она 7

0,8 г (6.72 ммоль) тионилхлорида растворяют в 5 мл абсолютного бензола и по каплям добавляют к раствору 0,52 г (1,68 ммоль) 2-[[2-(пиридиламино)карботиоил]амино}-3-фенил-пропановой кислоты в 20 мл метилового спирта. После полного добавления тионилхлорида смесь кипятят 8 часов, после чего охлаждают до комнатной температуры. Выпавшие белые игольчатые кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход: 0,48 г (66%).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 10.31 (д, $J = 7.4$ Гц, 1Н, NH), 9.01 (д, $J_1 = 5.1$ Гц, 1Н, $\text{H}_\alpha\text{-Py}$), 8.01 (тд, $J_1 = 8.1$ Гц ($\text{H}_\gamma\text{-H}_\beta$), $J_2 = 1.6$ Гц ($\text{H}_\gamma\text{-H}_\alpha$), 1Н, $\text{H}_\gamma\text{-Py}$), 7.72 (д, $J = 8.2$ Гц, 1Н, $\text{H}_\beta\text{-Py}$), 7.20 (м, 5Н, H-Ph), 6.89 (т, $J = 5.8$ Гц, 1Н, $\text{H}_\beta\text{-Py}$), 4.88 (с, $J_1 = 7.8$ Гц, $J_2 = 3.2$ Гц, 1Н, $-\text{CH}_2-$), 3.19 (д, $J = 6.0$ Гц, 2Н, $-\text{CH}_2-$). Масс-спектр (m/z (I, %)): 283(35%) (M^+).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Havera H.J., Stycker W.G. // US Patent 3,994,904; 1976; Chem. Abstr. 1997. **86**. 10658m.
2. Blaha L., Weichet J. // Czech. Patent 151,744; 1974; Chem. Abstr. 1974. **81**. 63633b.
3. Warner-Lambert C. // US Patent 4,452,798A; 1984. Chem. Abstr. 1985. **101**. 38476b.
4. Cremlyn A.G., Elias R.S., Geoghagan M.J.A., Braunholtz J.T. // Brit. 1964. 166,967; Chem. Abstr. 1965. **62**. 7768g.
5. Merritt H.H., Putnam T.J., Bywater W.B. // J. Pharmacol. 1945. **84**. P. 67.
6. Cortes S., Liao Z. K., Watson D., Kohn H. // J. Med. Chem. 1985. **28**. P. 601.
7. Grim J.A., Petring H.G. // Cancer Res. 1967. **27**. P. 1278.
8. Arca M., Demartin F., Devillanova F.A., Garau A., Ifaia F., Lipopolis V., Verani G. // Inorg. Chem. 1998. **37**. P. 4164.
9. Lioubashevsky O., Chegel V.I., Patolsky F., Katz E., Willner I. // J. Am. Chem. Soc. 2004. **126**. P. 7133.
10. Schmeyers J., Kaupp G. // Tetrahedron. 2002. **58**. P. 7241.
11. Mukerjee A., Ashare R. // Chem. Rev. 1991. **91**. P. 1.
12. Berh L., Clarke H. // J. Am. Chem. Soc. 1932. **54**. P. 1630.
13. Johnson T., Ticknor A. // J. Am. Chem. Soc. 1918. **40**. P. 636.
14. Floch L., Oremus V., Kovac M. // Molecules. 1999. **4**. P. 279.
15. Castro A., Martinez A. // J. Heterocyclic Chem. 1999. **36**. P. 991.

Поступила в редакцию 20.06.05

SYNTHESIS OF THE 3-PYRIDIL-SUBSTITUTED 2-THIOHYDANTOIN DERIVATIVES

A.G. Majouga, S.Z. Vatsadze, N.A. Frolova, N.V. Zyk

(Division of Organic Chemistry)

In the last twenty years, much interest has been focused on the synthesis of the N-heterocycles, such as hydantoins and 2-thiohydantoins, since this class of compounds has interesting biological properties. As part of our research in the synthesis of N-heterocycles we have found a very simple and usefull way leading to the 2-thiohydantoins, based on the cyclisation reaction of substituted thioureas.