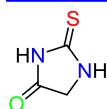


Синтез производных 2-тиоксоимидазолидин-4-она (микрообзор)

Лариса В. Жилицкая^{1*}, Нина О. Ярош¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: lara_zhilitskaya@irioch.irk.ru

Поступило 3.05.2023
Принято после доработки 8.07.2023



Представлен краткий обзор публикаций за последние пять лет, посвященных синтезу производных 2-тиоксоимидазолидин-4-она, в том числе обладающих определенными видами биологической активности.

Введение

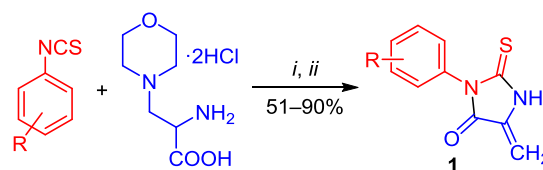
Известно, что 2-тиоксоимидазолидин-4-он (тиогидантоин) и его производные проявляют различные виды биологической активности и принадлежат к особой группе привилегированных структур под общим названием "гидантоины". На сегодняшний день имеются обзоры, посвященные упомянутому классу соединений.^{1–3} Анализ литературных данных свидетельствует о

том, что за последнее время опубликованы серии интересных работ, касающихся химических свойств и биологической активности тиогидантоина. В данном обзоре проведена систематизация материала, касающегося синтетических подходов к построению и структурной модификации производных тиогидантоина, с 2018 г.

Синтез производных тиогидантоина на основе изотиоцианатов

Самым известным и распространенным методом синтеза производных тиогидантоина является синтез на основе изотиоцианатов. Однореакторным взаимодействием арилизоцианатов с 3-морфолиналанином в щелочной среде с последующей обработкой реакционной смеси кипящей соляной кислотой синтезируются 3-замещенные 5-метилен-2-тиогидантоины **1**. Исходные ароматические изотиоцианаты с донорными заместителями увеличивают выход продуктов до 90%.⁴ Продукты ряда **1** образуются в аналогичной реакции с гидроксиминокислотами.⁵

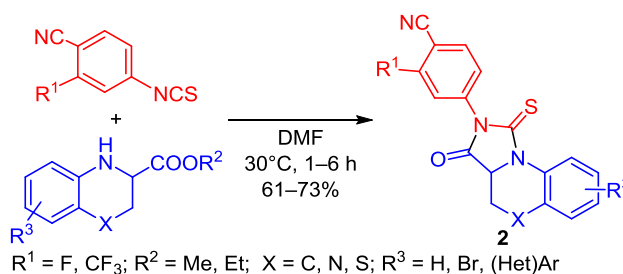
Конденсацией арилизоцианатов с производными тетрагидрохинолина, тетрагидробензопиперазина и дигидробензотиазина образуются соответственно имидзотетрагидрохинолины, имидзотетрагидробензопиперазины и имидзодигидробензотиазины **2**.⁶ Соединения **2** являются антагонистами андрогенных рецепторов.



R = H, 3(4)-Me, 3(4)-OMe, 2(3,4)-F, 2(3,4)-Cl, 3-Cl, 4-F

i: NaOH, Py, H₂O, 40°C, 25 min

ii: HCl, Δ, 1 h



R¹ = F, CF₃; R² = Me, Et; X = C, N, S; R³ = H, Br, (Het)Ar



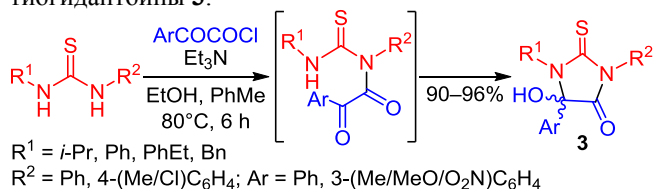
Жилицкая Лариса Владимировна после окончания Иркутского государственного технического университета в 1982 г. работает в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, где получила степень кандидата химических наук (2001 г.). Основным направлением исследований является химия высоконасыщенных кремнийорганических и гетероциклических соединений, а также медицинская химия.



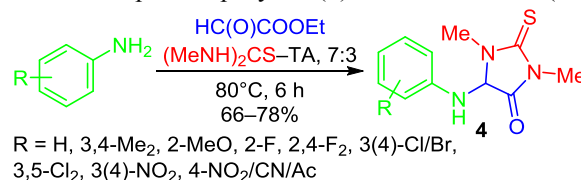
Ярош Нина Олеговна окончила Иркутский государственный университет в 2000 г. Кандидатскую диссертацию, выполненную под руководством академика М. Г. Воронкова, защитила в 2009 г. в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. Область научных интересов: синтез высоконасыщенных кремний-, германийорганических и гетероциклических соединений.

Синтез производных тиогидантоина на основе *N,N'*-дизамещенных тиомочевин

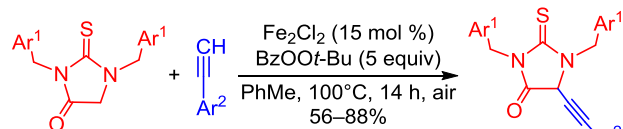
Реакции циклизации с участием *N,N'*-производных тиомочевин являются удобной альтернативой рассмотренному выше подходу. Реакцией ацилирования *N,N'*-дизамещенных тиомочевин с ароилформилхлоридами в присутствии триэтиламина получены тиогидантоины **3**.⁷



На основе трехкомпонентной реакции между производными анилина, этилглиоксалатом и *N,N'*-диметилтиомочевин синтезированы производные тиогидантоина **4**. *N,N'*-Диметилтиомочевин в этом процессе играет двойную роль, выступая в качестве реагента и реакционной среды наряду с L-(+)-винной кислотой (ТА).⁸

**Синтез 5-замещенных производных тиогидантоина**

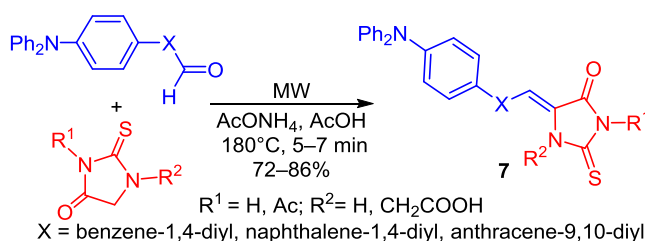
Пример каталитического алкилирования тиогидантоинов терминальным алкином по положению 5 цикла приведен в литературе впервые в 2021 г. Получен широкий ряд ацетиленовых производных тиогидантоина **5**.⁹



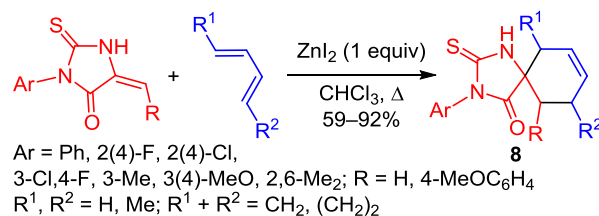
Конденсацией Кнёвенагеля замещенных арилбензальдегидов^{10,11} с 3-замещенным тиогидантоином в растворе ацетата натрия и уксусной кислоты получены замещенные (*Z*)-бензилиденпроизводные тиогидантоина **6**. Эти соединения рекомендованы в качестве основы для разработки новых средств против рака молочной железы¹⁰ и антибактериальных препаратов.¹¹



Аналогичная реакция между тиогидантоинами и ароматическими альдегидами в условиях микроволновой активации приводит к производным тиогидантоина **7** с различными ароматическими циклами в линкере.¹² *N*-Замещенные производные, содержащие 1,4-фениленовый фрагмент, показали большую антибактериальную и противоопухолевую активность.

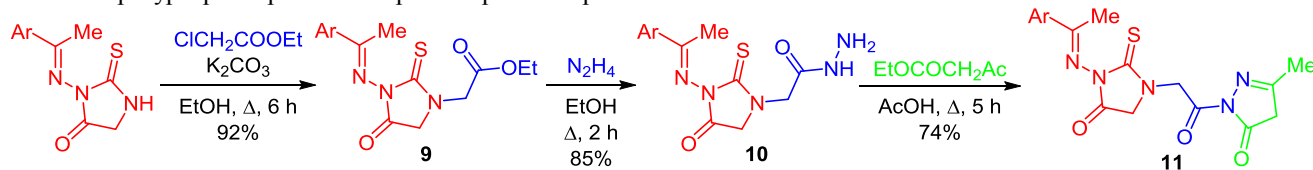


Дальнейшая модификация заместителей в положении 5 тиогидантоинового остова привела к получению спироциклических соединений с улучшенным фармакологическим профилем. Образование спироочлененных соединений предполагает ограничение конформационной подвижности молекулы и усиление биологической активности.¹³ Spiroциклические соединения на основе тиогидантоина **8** были получены по реакции Дильса-Альдера между 5-метилен-2-тиогидантоинами и 1,3-диенами (циклопентадиеном, циклогексадиеном, 2,3-диметилбутadiеном, изопреном).^{13a} Биологический скрининг синтезированных соединений продемонстрировал умеренную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий MCF-7, A549, HEK293T и VA13 и антибактериальное действие против *E. coli*.^{13a}

**Синтез производных тиогидантоина с участием атома азота**

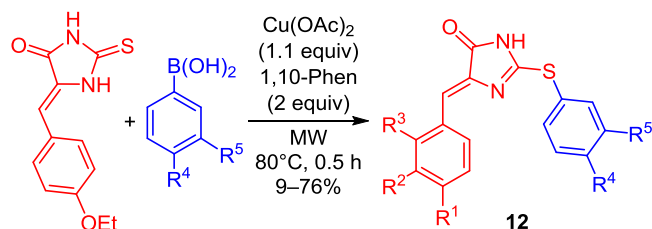
Алкилирование 3-замещенного тиогидантоина этилхлор-ацетатом в присутствии K_2CO_3 привело к 1,3-дизамещенному производному **9**. В результате его гидразинолиза образуется гидразид тиогидантоина **10**, который является прекурсором при синтезе разнообразных произ-

водных тиогидантоина. Так, циклизацией соединения **10** с этилацетоацетатом в уксусной кислоте получают содержащее цикл пиразола производное тиогидантоина **11**, которое показало противоопухолевую активность в отношении клеточной линии MCF-7.¹⁴



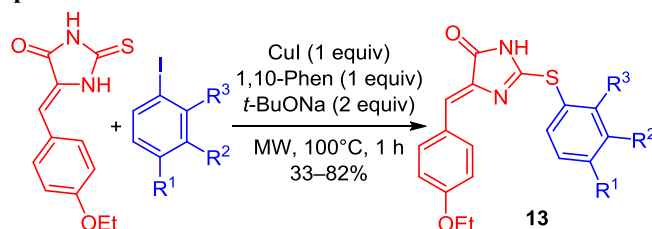
Синтез производных тиогидантоина с участием атома серы

Реакцией Чана–Эванса–Лама синтезированы продукты *S*-арилрования **12** из *N*-незамещенных производных тиогидантоина и арилборных кислот с выходами 9–76%. Электроноакцепторная группа CF₃ в арилборной кислоте понизила выход до 9%.¹⁵ Соединения **12** исследованы в качестве активаторов андрогенных рецепторов.



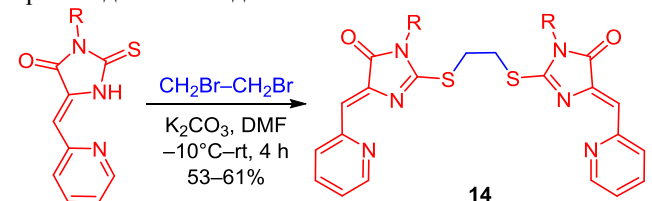
R¹ = H, OMe, OEt, F, CN; R² = H, F, Cl; R³ = H, Br
R⁴ = H, Me, OMe, F, Cl, CN, NO₂; R⁵ = H, OMe, F, CF₃

Увеличить выход продукта до 42% удалось при использовании метода Ульмана. Катализируемое медью сочетание тиогидантоинов и арилиодидов в условиях микроволнового излучения позволило получить продукты *S*-арилрования **13** с выходами 33–82%.¹⁵ Прямое нуклеофильное замещение в тиогидантоине возможно в случае активированных арилгалогенидов.¹⁵



R¹ = H, Me, OMe, COOMe, Cl, CN, CF₃, NO₂
R² = H, CF₃; R³ = H, NO₂

Алкилированием 5-пиридилметилензамещенных 2-тиогидантоинов 1,2-дибромэтаном синтезированы биспроизводные тиогидантоина **14**.¹⁶



R = *sec*-Bu, EtCH(Me)CH₂, Bn, CH₂CH₂Ph, Ph,
4-EtOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃

Описаны также реакции комплексообразования *S*-метиллированных соединений тиогидантоина (лигандов) с солями меди (II).^{16,17}

Заключение

Анализ и обобщение литературных данных показали, что перспективными методами синтеза производных 2-тиоксоимидазолидин-4-она, в том числе биологически

активных, остаются циклизация с участием изотиоцианатов или дизамещенных тиомочевин, а также модификация по различным положениям готовых молекул тиогидантоина.

Список литературы

- Cho, S. H.; Kim, S.-H.; Shin, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 517.
- Abd Elhady, H.; Mohamed, S. M.; Al-Shareef, H. F.; El-mekawy, R. E. *Acta Pol. Pharm.* **2019**, *76*, 971.
- Mezoughi, A. B.; Abdussalam-Mohammed, W.; Ettarhouni, Z. O. *J. Chem. Rev.* **2021**, *3*, 196.
- Kukushkin, M. E.; Karpov, N. A.; Shybanov, D. E.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 126.
- (a) Novotortsev, V. K.; Kuandykov, D. M.; Kukushkin, M. E.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 769. (b) Goes Camargo de Carvalho, P.; Macedo Ribeiro, J.; Perugini Biasi Garbin, R.; Nakazato, G.; Yamada Ogatta, S. F.; de Fatima, A.; de Lima Ferreira Bispo, M.; Macedo, F. *Lett. Drug Des. Discovery* **2020**, *17*, 94.
- Wang, A.; Wang, Y.; Meng, X.; Yang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *31*, 115953.
- Uemura, N.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131166.
- Kotha, S.; Gupta, N. K.; Aswar, V. R. *Chem.–Asian J.* **2019**, *14*, 3188.
- Morja, M. I.; Chauhan, P. M.; Chikhaliya, K. H. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *77*, 153148.
- Vanitha, U.; Elancheran, R.; Manikandan, V.; Kabilan, S.; Krishnasamy, K. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1246*, 131212.
- Mezoughi, A. B.; Abdussalam-Mohammed, W.; Abdussalam, A. A. *Adv. J. Chem. A* **2021**, *4*, 327.
- Tejchman, W.; Orwat, B.; Korona-Główniak, I.; Barbasz, A.; Kownacki, I.; Latacz, G.; Handzlik, J.; Zeslawsk, E.; Malm, A. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 39367.
- (a) Shybanov, D. E.; Kukushkin, M. E.; Hrytseniuk, Y. S.; Grishin, Y. K.; Roznyatovsky, V. A.; Tafeenko, V. A.; Skvortsov, D. A.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5037. (b) Barashkin, A. A.; Polyakov, V. S.; Shikut, N. L.; Putilova, A. D.; Gorovoy, A. R.; Degtiarev, A. D.; Tafeenko, V. A.; Tarasevich, B. N.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 221. (c) Beloglazkina, A.; Barashkin, A.; Polyakov, V.; Kotovsky, G.; Karpov, N.; Mefedov, S.; Zagribelny, B.; Ivanenkov, Y.; Kalinina, M.; Skvortsov, D.; Tafeenko, V.; Zyk, N.; Majouga, A.; Beloglazkina, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 747.
- Elhady, H. A.; El-Sayed, R.; Al-nathali, H. S. *Chem. Centr. J.* **2018**, *12*, 51.
- Finko, A. V.; Skvortsov, D. A.; Laikov, D. N.; Averochkin, G. M.; Dlin, E. A.; Kalinina, M. A.; Aladinskiy, V. A.; Vorobyeva, N. S.; Mironov, A. V.; Beloglazkina, E. K.; Zyk, N. V.; Ivanenkov, Y. A.; Majouga, A. G. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100*, 103900.
- Beloglazkina, E. K.; Krasnovskaya, O. O.; Guk, D. A.; Tafeenko, V. A.; Moiseeva, A. A.; Zyk, N. V.; Majouga, A. G. *Polyhedron* **2018**, *148*, 129.
- Beloglazkina, E. K.; Yudina, A. V.; Pasanaev, E. A.; Salimova, I. A.; Tafeenko, V. A.; Mironov, A. V.; Moiseeva, A. A.; Pergushov, V. I.; Zyk, N. V.; Majouga, A. G. *Inorg. Chem. Commun.* **2019**, *99*, 31.