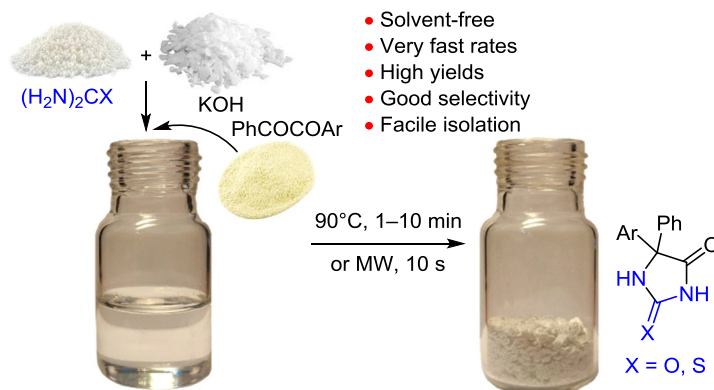


Новый простой подход к получению фенитоина и тиофенитоина с использованием новых подобных глубоким эвтектическим растворителям смесей из мочевины, тиомочевины и КОН

Елена В. Ховренко¹, Вадим Ю. Баула¹, Виктория В. Штрыкова¹,
Вера Ю. Куксенок¹, Виктор Д. Филимонов^{1*}

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера,
пр. Ленина, 43а, Томск 634050, Россия; e-mail: filimonov@tpu.ru

Поступило 21.08.2023
Принято 16.01.2024



Мочевина и тиомочевина образуют относительно стабильные жидкие глубокие эвтектические смеси с КОН при некоторых соотношениях. Эти смеси показывают высокую активность в реакции с бензилами, быстро образуя гидантоины и тиогидантоины с высокими выходами.

Ключевые слова: бензил, гидантоины, глубокие эвтектические растворители, мочевины, тиомочевины.

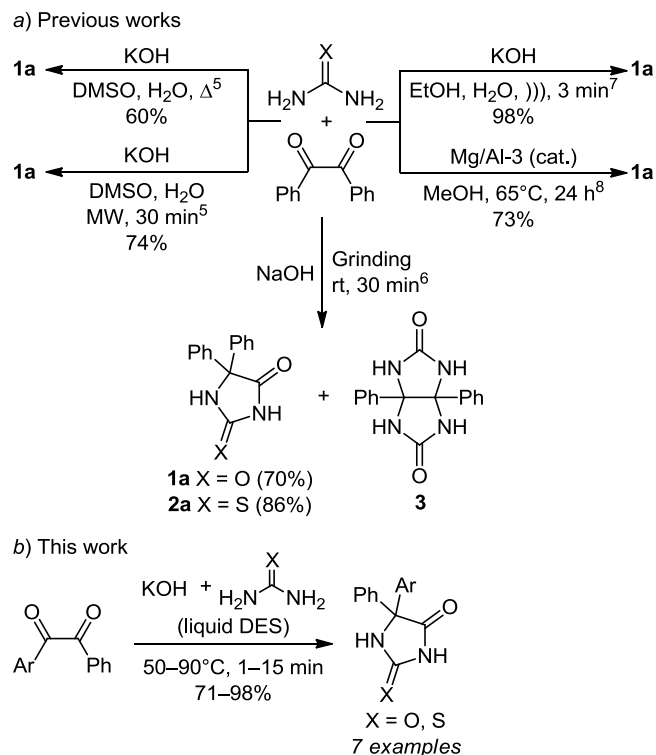
Производные гидантоинов и тиогидантоинов обладают многообразной биологической активностью и относятся к одним из распространенных структурных фрагментов в медицинской химии.¹ Так, фенитоин (**1a**) включен Всемирной организацией здравоохранения в перечень основных противоэпилептических препаратов.² Известно несколько методов синтеза фенитоина (**1a**) и тиофенитоина (**2a**), наиболее эффективным из которых является метод Билтца – реакция мочевины или тиомочевины с бензилом в основных средах (схема 1a).^{3–10} Эти реакции практически всегда сопровождаются побочным образованием 3a,6a-дифенилимидазо[4,5-d]-имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-диона (гликолурила) (**3a**).

В последние годы глубокие эвтектические растворители (deep eutectic solvents, DES) становятся важной альтернативой обычным органическим растворителям и традиционным ионным жидкостям. Мочевина является одним из очень распространенных компонентов различных DES, однако нет примеров исполь-

зования DES для получения гидантоинов по методу Билтца.¹¹

Мы нашли, что мочевина и тиомочевина при контакте с порошкообразным КОН при определенных соотношениях и коротком нагреве образуют жидкие эвтектические смеси, подобные DES. Наиболее важным в контексте настоящей работы является то, что полученные жидкие эвтектические смеси мочевины–КОН и тиомочевины–КОН очень быстро взаимодействуют с бензилом, образуя соответственно фенитоин (**1a**) и тиофенитоин (**2a**) с высокими выходами и полной конверсией бензила (схема 1b). Продукты **1a** и **2a** по мере образования превращаются в твердые субстанции, которые легко выделяются в чистом виде растворением в H₂O, подкислением HCl и фильтрованием. Продукты **1a** и **2a** не требуют перекристаллизации или очистки колоночной хроматографией, как во многих известных методах. Гликолурил (**3a**) фиксируется в реакционной смеси как

Схема 1. Синтез фенитоина (**1a**) и тиофенитоина (**2a**) по реакции Билтца



единственная и минорная примесь (2–5% по ВЭЖХ) и легко отделяется от целевого фенитоина (**1a**).

Результаты реакции по схеме 1b, особенно ее скорость, сильно зависят от соотношения мочевины–KOH. Снижение доли мочевины по отношению к KOH от 5:1 до 1:1 приводит к замедлению скорости реакции и падению выходов продукта **1a** (табл. 1). Наблюдаемые зависимости связаны с понижением растворимости бензила в полученных DES с малым содержанием мочевины, что дает основание полагать, что

Таблица 1. Влияние соотношения мочевины–KOH–бензил и температуры на время реакции и выходы фенитоина (**1a**)

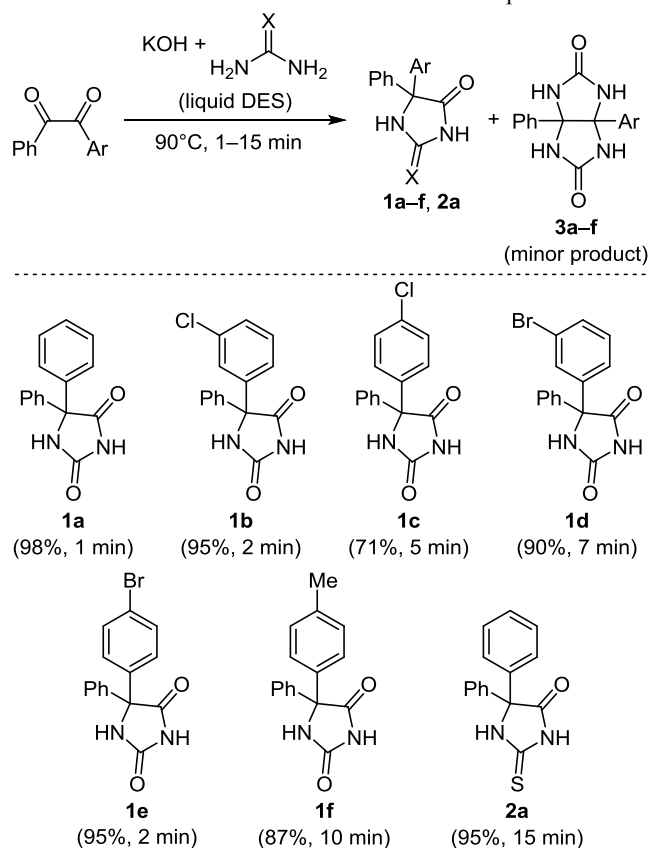
Соотношение мочевины–KOH–бензил, экв.	Температура, °C	Время, мин	Выход, %
5.0:1.0:0.1	90	2	98
3.0:1.0:0.1	90	2	98
3.0:1.0:0.1	MW	0.2	98
2.0:1.0:0.1	90	3	95
1.0:1.0:0.1	90	4	95
1.0:2.0:0.1	90	15	90
1.0:3.0:0.1	90	40	90
1.0:1.0:0.1	50	10	88
1.0:2.0:1.0 (H ₂ O)*	комн. т.	90	60

* При растирании в шаровой мельнице (30 Гц) по данным работы^{3f}

скорость образования фенитоина (**1a**) определяется скоростью растворения бензила. При этом, возможно, одной из причин намного более высокой скорости реакции в предложенных условиях, сравнительно с другими вариантами реакции Билтца,^{7,8} является максимально возможная концентрация реагентов.

В сходных условиях, но медленнее с бензилом взаимодействует и эвтектическая смесь тиомочевина–KOH, образуя тиогидантоин (**2a**). Некоторые производные бензила также взаимодействуют с эвтектической смесью мочевины–KOH, образуя производные фенитоина **1b–f** (схема 2).

Схема 2. Получение гидантоинов **1a–f, 2a** с эвтектическими смесями мочевины–KOH и тиомочевина–KOH при 90°C



Полученные результаты достигнуты с использованием новых жидких DES из мочевины и KOH и тиомочевины и KOH. Они легко образуются при смешении порошкообразных компонентов в молярных соотношениях от 5:1 до 1:10 (мочевина–KOH) и от 1:1 до 1:7 (тиомочевина–KOH) и кратковременном термическом или микроволновом нагреве (30–100°C). Эти подобные DES смеси стабильны при хранении при комнатной температуре по крайней мере в течение нескольких дней. Они хорошо растворимы в H₂O и плохо растворимы в ДМСО, CHCl₃ и EtOH. Некоторые физические и спектральные данные этих смесей вместе с результатами их исследований методами ДСК/ТГА приведены в файле сопроводительных материалов (рис. S19–25, и табл. S1, S2). Интересно, что, несмотря на все попытки, мы не смогли получить подобные жидкие

DES из мочевины и NaOH, LiOH, Ba(OH)₂ или Ca(OH)₂. Хотя мочевина и отчасти тиомочевина являются очень популярными компонентами различных DES, мы не нашли примеров получения эвтектических смесей из мочевины и щелочей. Не исключено, что полученные жидкие смеси (H₂N)₂CO–KOH родственны "переохлаждающим электролитам", образующимся, например, из MeCONH₂ и KSCN.¹² В любом случае детальное исследование природы полученных жидких смесей мочевины–KOH и тиомочевина–KOH требует специальных исследований и выходит за рамки настоящей работы.

В заключение отметим, что жидкие эвтектические смеси мочевины–KOH и тиомочевина–KOH беспрецедентно быстро взаимодействуют с бензолом и некоторыми его производными, образуя гидантоины с высокими выходами. В отличие от других методов, получение гидантоинов по методу Билтца в отсутствие растворителей в предложенном нами варианте не требуется механохимической или ультразвуковой активации. Полученные в данной работе жидкие смеси мочевины–KOH и тиомочевина–KOH играют роль как растворителя, так и реагента и поэтому они не могут быть отнесены к классическим глубоким эвтектическим растворителям, структуры которых, подобно растворителям, остаются неизменными в химических или физико-химических процессах. По этой причине нам кажется, что для них более подходит термин "смеси, подобные глубоким эвтектическим растворителям". Возможно, полученные жидкие смеси мочевины и тиомочевины с KOH могут найти синтетическое применение и в иных катализируемых основаниями синтезах гетероциклических соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker AM 400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1220 Infinity II LCD system. Температуры плавления определены на приборе MP50 (Mettler Toledo).

Все реагенты марки Sigma Aldrich и Alfa Aesar высшей степени очистки и использованы без дополнительной обработки. Производные бензила получены окислением соответствующих стилибенов системой HBr–DMCO по литературному методу.¹³

Получение смесей, подобных глубоким эвтектическим растворителям. Мочевину и порошокобразный KOH смешивают в плоскодонной цилиндрической колбе в пропорциях от 5:1 до 1:10 и нагревают с перемешиванием при 50–90°C в течение 5–10 мин до перехода в жидкое состояние. Аналогичным образом получают жидкие смеси из тиомочевины и KOH в соотношениях от 1:1 до 1:7.

Получение гидантоинов 1a–f, 2a (общая методика). К предварительно полученной жидкой смеси из 16.67 ммоль мочевины и 5.55 ммоль KOH при 90°C и перемешивании добавляют 0.5 ммоль бензила и продолжают перемешивание до исчезновения бензила (конт-

роль методом ВЭЖХ). К реакционной смеси добавляют 10 мл H₂O, охлаждают до 5°C и отфильтровывают от следовых количеств гликолурида **3a–f**. Фильтрат подкисляют концентрированной HCl до нейтральной среды, выпавшие в осадок гидантоины **1a–f** отфильтровывают, промывают H₂O и высушивают при 60°C.

5,5-Дифенилимидазолин-2,4-дион (1a). Выход 123.5 мг (98%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 290–292°C (т. пл. 295–299°C³). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 11.10 (1H, с, NH); 9.40 (1H, с, NH); 7.40 (10H, с, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 175.3; 156.5; 140.4; 129.0; 128.5; 127.0; 70.7.

5-Фенил-5-(3-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дион (1b). Выход 136.3 мг (95%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 218–220°C (т. пл. 227–228°C¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 11.24 (1H, с, NH); 9.40 (1H, с, NH); 8.00–6.95 (9H, м, H Ph, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 174.7; 156.3; 142.5; 140.0; 133.7; 131.0; 129.2; 128.6; 126.8; 125.8; 70.2.

5-Фенил-5-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дион (1c). Выход 101.9 мг (71%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 240–242°C (т. пл. 243°C²). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 11.10 (1H, с, NH); 9.28 (1H, с, NH); 7.37–7.17 (9H, м, H Ph, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 175.0; 156.4; 140.1; 139.2; 133.4; 129.4; 129.1; 127.8; 127.5; 127.0; 70.2.

5-(3-Бромфенил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1d). Выход 149.0 мг (90%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 200–202°C (т. пл. 209–210°C¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.15 (1H, с, NH); 9.31 (1H, с, NH); 7.49 (1H, д, т, *J* = 7.1, *J* = 1.8, H Ar); 7.43 (1H, с, H Ar); 7.33–7.22 (7H, м, H Ph, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 174.8; 156.3; 142.7; 140.0; 131.3; 129.7; 129.2; 128.8; 126.9; 126.2; 70.1.

5-(4-Бромфенил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1e). Выход 157.2 мг (95%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 232–234°C (т. пл. 239°C¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 11.11 (1H, с, NH); 9.29 (1H, с, NH); 7.29–7.24 (9H, м, H Ph, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 175.0; 156.4; 140.0; 139.7; 132.0; 129.3; 129.1; 128.7; 127.0; 122.0; 70.3.

5-(*n*-Толил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (1f). Выход 115.7 мг (87%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 219–220°C (т. пл. 223–225°C³). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 10.98 (1H, с, NH); 9.18 (1H, с, NH); 7.37–7.07 (9H, м, H Ph, H Ar); 2.19 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 175.4; 156.5; 140.5; 137.8; 137.5; 129.5; 128.9; 128.4; 127.0; 127.0; 70.5; 21.1.

5,5-Дифенил-2-тиоксоимидазолин-4-он (2a) получают из 16.45 ммоль тиомочевины и 32.9 ммоль KOH. Выход 127.3 мг (95%). Белый аморфный порошок. Т. пл. 234–236°C (т. пл. 238–240°C³). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 12.2 (1H, с, NH); 11.4 (1H, с, NH); 7.50–7.25 (10H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 181.7; 175.6; 138.8; 129.2; 128.9; 127.0; 73.4.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений, а также различные характеристики жидких эвтектических смесей мочевины–KOH и тиомочевина–KOH, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках Госзадания "Наука" № 1.0006.ГЗБ.2023 по теме FSWW-2023-0008 в Томском политехническом университете.

Е. В. Ховренко благодарит за финансовую поддержку программу Томского политехнического университета Приоритет-2030 № NIP/IZ-009-375-2023.

Список литературы

1. Cho, S.; Kim, S.-H.; Shin, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 517.
2. (a) World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd list; World Health Organization: Geneva, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02> (b) Farisa, A.; Yudhisman, I. *Int. J. Pharm. Res.* **2020**, 12, 2620.
3. Konnert, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13757.
4. Kalnik, M.; Gabko, P.; Bella, M.; Koš, M. *Molecules* **2021**, 26, 4024.
5. Muccioli, G. J.; Poupaert, J. H.; Wouters, J.; Norberg, B.; Poppitz, W.; Scriba, G. K. E.; Lambert, D. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1301.
6. Hashmi, I. A.; Aslam, A.; Ali, S. K.; Ahmed, V.-u.; Ali, F. I. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 2869.
7. Safari, J.; Arani, N. M.; Isfahani, A. R. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 255.
8. Sachdev, D.; Dubey, A. *Catal. Commun.* **2010**, 11, 1063.
9. Safari, J.; Naemi, H.; Ghanbary, M. M.; Fini, O. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 477.
10. Puccetti, F.; Lukin, S.; Užarević, K.; Colacino, E.; Halasz, I.; Bolm, C.; Hernández, J. G. *Chem.–Eur. J.* **2022**, 28, e202104409.
11. (a) Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. *Eur. J. Org.* **2016**, 4, 612. (b) Hansen, B. B.; Spittle, S.; Chen, B.; Poe, D.; Zhang, Y.; Klein, J. M.; Horton, A.; Adhikari, L.; Zelovich, T.; Doherty, B. W.; Gurkan, B.; Maginn, E. J.; Ragauskas, A.; Dadmun, M.; Zawodzinski, T. A.; Baker, G. A.; Tuckerman, M. E.; Savinell, R. F.; Sangoro, J. R. *Chem. Rev.* **2020**, 121, 1232. (c) Liu, J.; Li, X.; Row, K. H. *J. Mol. Liq.* **2022**, 362, 119654.
12. Banerjee, S.; Ghorai, P. Kr.; Maji, D.; Biswas, R. *J. Phys. Chem. B* **2022**, 126, 10146.
13. Yusubov, M. S.; Filimonov, V. D.; Vasilyeva, V. P.; Chi, K.-W. *Synthesis* **1995**, 1234.