

А. Т. Аюпова, Х. М. Шахидоятов

## СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

### ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-МЕТИЛ-2-ТИОГИДАНТОИНОВ

Цианэтилированием 3-фенил(аллил)-5-метил-2-тиогидантоинов, полученных исходя из  $\alpha$ -аланина, синтезированы их С- и S-цианэтильные производные. Показано, что наряду с ними образуются также продукты гидролиза С-цианэтильных производных-3-фенил(аллил)-5-метил( $\beta$ -карбокситил)-2-тиогидантоины.

**Ключевые слова:** акрилонитрил,  $\alpha$ -аланин, 2-тиогидантоин, цианэтилирование.

Широкая распространенность гидантоинов в природе и наличие среди них активных регуляторов роста растений [1, 2] определили задачу настоящей работы: синтез аналогов указанных соединений – замещенных 2-тиогидантоинов. Близость последних по строению к соединениям, выделенным из целого ряда растительных источников [3], обеспечит безопасность их возможного практического использования, поскольку в растениях существуют разлагающие ферментные системы, препятствующие избыточному накоплению как природных соединений, так и их аналогов [4].

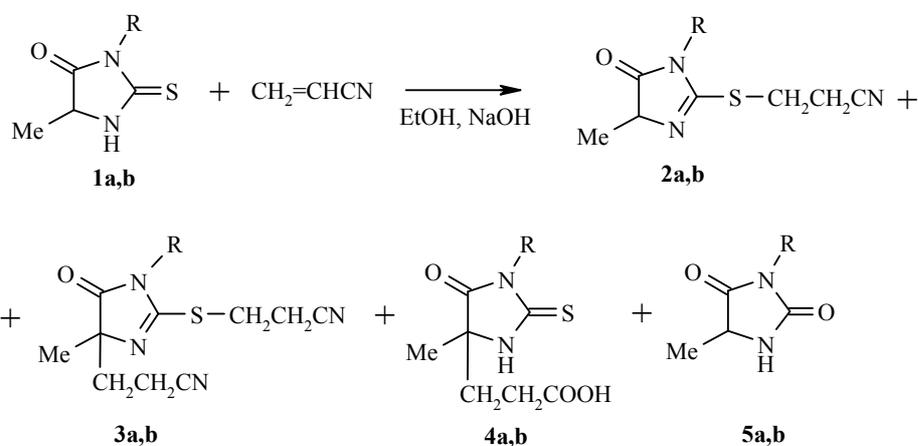
Для решения поставленной задачи нами изучено цианэтилирование известных 3-фенил(аллил)-5-метил-2-тиогидантоинов **1a,b**, полученных ранее взаимодействием  $\alpha$ -аланина с фенил- и аллилизотиоцианатами [5].

При использовании 2-тиогидантоинов в синтезе необходимо учитывать легко происходящие изомерные и таутомерные превращения их молекулы. Ее тиаомидный фрагмент  $S=C-NH_2$  является таутомерной триадой, равновесие в которой смещено в сторону формы NH [6]. Последнее обстоятельство определяет двойственную реакционную способность анионов соединений типа **1**. Исследования показали, что при алкилировании 2-тиоксоимидазолидинов "жесткими" реагентами в полярных растворителях образуются преимущественно N-алкилпроизводные [7, 8]. В то же время преимущественное образование продуктов S-алкилирования наблюдается в реакциях с "мягкими" алкилирующими агентами в малополярных растворителях [9]. Иначе говоря, в полярных растворителях реакция направляется по центру основности – атому N триады [10–12]. В неполярных растворителях определяющую роль играет поляризуемость реакционного центра, которая у атома серы выше, чем у азота. Известно также, что при алкилировании имидазолинтионов сначала алкилируется более нуклеофильный атом серы [13], а алкилирование

N-аминоазолинтионов протекает исключительно по атому серы [14]

и в этом отношении они не отличаются от других гетероциклических тионов [15]. В соединениях **1a,b** имеется дополнительный реакционный центр – атом C<sub>(5)</sub>, по которому тоже может идти алкилирование. В связи с изложенным выше несомненный интерес представляло выяснение направления алкилирования тиогидантоинов **1a,b**.

В результате цианэтилирования соединений **1a,b** избыточным количеством акрилонитрила в спирте в присутствии каталитических количеств гидроксида натрия при комнатной температуре в обоих случаях были получены смеси, состоящие, главным образом, из продуктов С- и S-алкилирования **2a,b–4a,b** (суммарный выход до 90%, см. табл. 1), среди которых преобладали продукты "двойного" алкилирования **3a,b** (выходы до 50%).



1–5 a R = Ph, b R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

Возможность протекания реакции по двум активным центрам описана и в литературе [16]. Следует отметить, что в качестве продуктов алкилирования только по атому углерода были получены не соответствующие 5-(β-цианэтил)производные, а образовавшиеся в результате гидролиза последних β-замещенные пропионовые кислоты **4a,b**. Из реакционных смесей были выделены также небольшие количества (до 10%) гидантоинов **5a,b** – продуктов гидролитической десульфуризации исходных соединений **1a,b**. Образование гидантоинов при алкилировании тиогидантоинов в присутствии щелочей отмечалось и ранее [3].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в изученных условиях цианэтилирование происходит по двум активным центрам молекулы соединений **1a,b** – атому серы и атому C<sub>(5)</sub> цикла.

Строение соединений **2a,b–5a,b** подтверждается данными элементного анализа (табл. 1) и ИК, УФ и ЯМР спектров (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

**Характеристики синтезированных соединений 2–5**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	$R_f$	$M^+$	Выход, %
		С	Н	N				
<b>2a</b>	$C_{13}H_{13}N_3OS$	<u>60.98</u>	<u>5.05</u>	<u>15.9</u>	200–201 (бензол)	0.27	259	15
		61.66	5.14	16.6				
<b>2b</b>	$C_{10}H_{13}N_3OS$	<u>58.39</u>	<u>5.19</u>	<u>17.19</u>	Масло	0.18	223	25
		58.81	5.83	18.83				
<b>3a</b>	$C_{16}H_{16}N_4OS$	<u>60.95</u>	<u>5.01</u>	<u>17.05</u>	140–141 (спирт)	0.60	312	50
		61.54	5.13	17.95				
<b>3b</b>	$C_{13}H_{16}N_4OS$	<u>56.01</u>	<u>5.09</u>	<u>19.98</u>	Масло	0.57	276	45
		56.32	5.80	20.29				
<b>4a</b>	$C_{13}H_{14}N_2O_3S$	<u>55.98</u>	<u>4.98</u>	<u>9.97</u>	220–221 (спирт)	0.45	278	25
		56.12	5.04	10.07				
<b>4b</b>	$C_{10}H_{14}N_2O_3S$	<u>49.02</u>	<u>5.04</u>	<u>10.98</u>	Масло	0.35	242	22
		49.59	5.79	11.57				
<b>5a</b>	$C_{10}H_{10}N_2O_2$	<u>62.98</u>	<u>5.01</u>	<u>14.01</u>	160–162 (спирт)	0.75	190	10
		63.16	5.29	14.74				
<b>5b</b>	$C_7H_{10}N_2O_2$	<u>54.01</u>	<u>7.05</u>	<u>17.98</u>	95–97 (спирт)	0.27	154	8
		54.55	7.79	18.18				

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **2a,b–4a,b**

Соединение*	ИК спектр, $\nu$ , $cm^{-1}$	Спектр ЯМР $^1H$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>2a</b>	2253 ( $C\equiv N$ ), 1749 ( $C=O$ ), 3050 ( $\nu$ , $C_6H_5$ )	1.68 (3H, д, $J = 7.5$ , $CH_3$ ); 2.40 (2H, т, $J = 7.0$ , $CH_2-\alpha$ ); 7.00–7.50 (5H, м, Ar)
<b>2b</b>	2248 ( $C\equiv N$ ), 1765 ( $C=O$ )	1.75 (3H, д, $J = 7.0$ , $CH_3$ ); 2.42 (2H, $J = 7.2$ , $CH_2-\alpha$ ); 3.85 (2H, т, $J = 7.2$ , $CH_2-\beta$ ); 4.12 (1H, к. д, $J = 7.0$ , $J = 1.0$ , СН цикла); 4.20 (2H, д. т, $J = 5.6$ , $J = 1.0$ , N– $CH_2$ ); 5.03 (2H, т, $J = 10.4$ , $=CH_2$ ); 5.75 (1H, д. д. т, $J = 15.5$ , $J = 10.4$ , $J = 5.6$ , $=CH-$ )
<b>3a</b>	2252 ( $C\equiv N$ ), 1750 ( $C=O$ ), 3050 ( $\nu$ , $C_6H_5$ )	1.60 (3H, с, $CH_3$ ); 2.40 (4H, м, $CH_2-\alpha$ ); 3.12 (2H, т, $J = 7.0$ , $CH_2-\alpha$ ); 3.80 (1H, д. т, $J = 13.0$ , $J = 7.0$ , $CH_2-\beta$ ); 4.05 (1H, д. т, $J = 13.0$ , $J = 7.0$ , $CH_2-\beta$ ); 7.13–7.55 (5H, м, Ar)
<b>3b</b>	2251 ( $C\equiv N$ ), 1750 ( $C=O$ )	1.70 (3H, с, $CH_3$ ); 2.42 (4H, м, $CH_2-\alpha$ ); 3.12 (2H, т, $J = 7.0$ , $CH_2-\alpha$ ); 3.80 (1H, д. т, $J = 13.0$ , $J = 7.0$ , $CH_2-\beta$ ); 4.05 (1H, д. т, $J = 13.0$ , $J = 7.0$ , $CH_2-\beta$ ); 4.20 (2H, д. т, $J = 5.6$ , $J = 1.0$ , N– $CH_2$ ); 5.03 (2H, т, $J = 10.4$ , $=CH_2$ ); 5.75 (1H, д. д. т, $J = 15.5$ , $J = 10.4$ , $J = 5.6$ , $=CH-$ )
<b>4a</b>	3753 (NH), 3480 (OH), 1755 ( $C=O$ ), 1630 ( $C=O$ ), 1080, 1210 ( $C=S$ ), 3050 ( $\nu$ , $C_6H_5$ )	1.68 (3H, с, $CH_3$ ); 2.32 (1H, м, $CH_2-\alpha$ ); 2.48 (1H, $CH_2-\alpha$ ); 2.55 (1H, м, $CH_2-\beta$ ); 2.62 (1H, м, $CH_2-\beta$ ); 7.45 (2H, м, Ar); 7.65 (3H, м, Ar)
<b>4b</b>	3750 (NH), 3480 (OH), 1765 ( $C=O$ ), 1630 ( $C=O$ ), 1080–1210 ( $C=S$ )	1.75 (3H, с, $CH_3$ ); 2.32 (1H, м, $CH_2-\alpha$ ); 2.48 (1H, м, $CH_2-\alpha$ ); 2.55 (1H, м, $CH_2-\beta$ ); 2.62 (1H, м, $CH_2-\beta$ ); 4.40 (2H, д. т, $J = 5.6$ , $J = 1.0$ , N– $CH_2$ ); 5.03 (2H, т, $J = 10.4$ , $=CH_2$ ); 5.75 (1H, д. д. т, $J = 15.5$ , $J = 10.4$ , $J = 5.6$ , $=CH-$ )

\* УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $lg \epsilon$ ): **2a** 246 (3.21), 268 (4.01); **2b** 248 (3.25), 278 (4.01); **3a** 246 (3.25), 278 (4.01); **3b** 248 (3.17), 278 (4.01).

Так, в ИК спектрах присутствуют полосы поглощения групп  $C=O$  (**2a,b–5a,b**),  $C\equiv N$  (**2a,b** и **3a,b**), NH (**4a,b**, **5a,b**) и OH (**4a,b**). Расположение

полос поглощения в УФ спектрах соединений **2a,b** и **3a,b** характерно для продуктов S-алкилирования [17]. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a,b**, **4a,b** синглетная форма сигнала группы 5-CH<sub>3</sub> указывает на отсутствие в положении 5 протона и, следовательно, на наличие в этом положении второго заместителя. Интегральная интенсивность, форма и положение сигналов протонов заместителей для всех соединений **2–5** согласуются с предложенными структурами. В масс-спектрах соединений **2–4** имеются пики молекулярных ионов средней интенсивности, характер распада которых подтверждает строение этих продуктов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры (таблетки KBr) получены на Фурье-спектрометре Perkin–Elmer 2000, масс-спектры – на приборе MX-1303, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе INM 4–100 в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). УФ спектры растворов в этаноле сняты на спектрометре Hitachi EPS-3T. Чистота продуктов и ход реакции контролировались методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе метанол–бензол, проявитель пары иода.

**Взаимодействие 3-R-5-метил-2-тиогидантоинов 1a,b с акрилонитрилом.** К 20 мл спиртового раствора 1.98 г (0.015 моль) акрилонитрила добавляют 1.03 г (0.005 моль) тиогидантоина **1a** и каталитическое количество гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивают 1 ч, при этом образуется прозрачный раствор, из которого начинает выпадать обильный белый осадок. Реакционную массу выдерживают 1 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта, получают 0.78 г 5-метил-3-фенил-5-(β-цианоэтил)-2-(β-цианоэтилтио)гидантоин (**3a**). Фильтрат упаривают, остаток – маслянистые кристаллы светло-желтого цвета обрабатывают 5% раствором гидроксида натрия и отфильтровывают еще 0.1 г продукта **3a**. Щелочной маточник нейтрализуют разбавленной соляной кислотой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола, получают 0.19 г 5-метил-3-фенил-2-(β-цианоэтилтио)гидантоина (**2a**). Нейтральный маточник подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 3, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта, получают 0.35 г 5-метил-3-фенил-5-(β-карбоксиил)-2-тиогидантоина (**4a**). Маточник после отделения соединения **4a** подкисляют соляной кислотой до pH 1, выпавший осадок перекристаллизовывают из спирта (для удаления примеси исходного соединения **1a**), получают 0.095 г 5-метил-3-фенилгидантоина (**5a**).

Аналогично осуществляют взаимодействие акрилонитрила с тиогидантоином **1b** и выделяют, соответственно, 3-аллил-5-метил-2-(β-цианоэтилтио)гидантоин (**2b**), 3-аллил-5-метил-5-(β-цианоэтил)-2-(β-цианоэтилтио)гидантоин (**3b**), 3-аллил-5-метил-5-(β-карбоксиил)-2-тиогидантоин (**4b**) и 3-аллил-5-метилгидантоин (**5b**).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Ienaga, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4587 (1987).
2. С. А. Аветисян, Л. В. Азарян, С. А. Кочаров, *Арм. хим. журн.*, **39**, 151 (1986).
3. E. Ware, *Chem. Rev.*, **46**, 403 (1950).
4. О. А. Раевский, *Введение в конструирование биологически активных веществ*, МХТИ им. Д. И. Менделеева, Москва, 1985, 4.
5. P. Edman, *Acta Chem. Scand.*, **4**, 277 (1950).

6. А. И. Гинак, К. А. Вьюнов, Е. Г. Сочилин, *ЖОХ*, **41**, 1815 (1971).

7. А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин, *ЖОрХ*, **6**, 1738 (1970).

8. М. А. Борисова, А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин, *ЖОрХ*, **40**, 942 (1970).
9. А. И. Гинак, В. В. Бармина, К. А. Вьюнов, Е. Г. Сочилин, *ЖОХ*, **40**, 942 (1970).
10. М. И. Кабачник, *ДАН*, **83**, 407 (1952).
11. Д. И. Эгамов, Х. М. Шахидоятов, *Узб. хим. журн.*, № 1, 26 (1999).
12. М. Л. Юн, Р. А. Самиев, Х. М. Шахидоятов, *Узб. хим. журн.*, № 1, 66 (1994).
13. Н. Д. Абрамова, Б. В. Тржцинская, *ХГС*, 1591 (1988).
14. О. В. Дябло, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1155 (1997).
15. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 156.
16. H. Finkbeiner, *J. Org. Chem.*, **30**, 3414 (1965).
17. К. А. Нуридджанян, Г. В. Кузнецова, *ХГС*, 695 (1973).

*Институт химии растительных веществ  
АН Республики Узбекистан  
им. акад. С. Ю. Юнусова, Ташкент 700170  
e-mail: Auqr@icps.org.uz*

*Поступило в редакцию 20.02.2002  
После доработки 14.02.2003*