

А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, А. А. Родюнин,
М. Н. Семененко

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА N'-МОНОПРОИЗВОДНЫХ 2(3)-ГУАНИДИНОАЛКАНТИОЛОВ АМИНОЛИЗОМ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

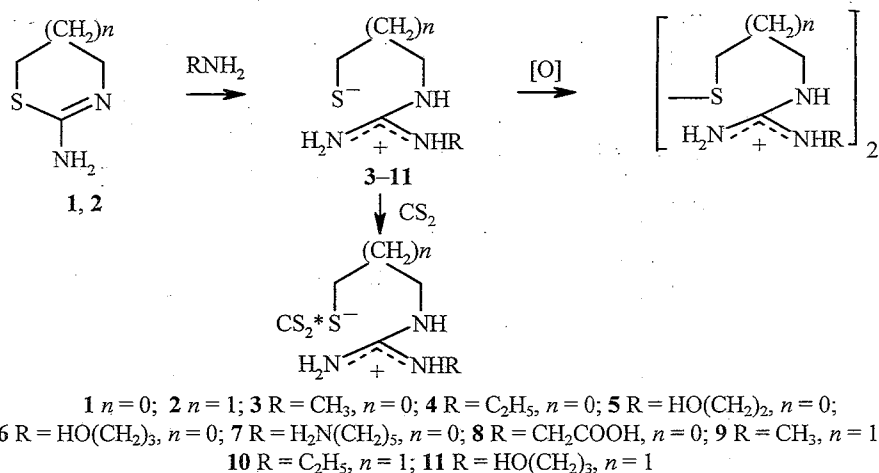
Исследование сольволиза гетероциклов под действием аминов позволило обнаружить новую реакцию раскрытия гетероциклического кольца, протекающего с образованием N'-монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов. Разработан новый препаративный способ получения N'-монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов.

Ключевые слова: N'-монопроизводные 2(3)-гуанидиноалкантиолов, аминоллиз, сольволиз гетероциклов.

Тиолы и близкие соединения занимают особое место среди биологически активных серосодержащих веществ. Интерес к этим соединениям объясняется тем, что многие аминокантиолы и их производные проявляют заметную противолучевую активность. 2-Гуанидиноалкантиол и 3-гуанидиноалкантиол известны как высокоэффективные средства в радиозащите млекопитающих [1, 2]. В связи с этим представляет интерес разработка новых методов синтеза 2(3)-гуанидиноалкантиолов (ранее [3] мы описали способ синтеза незамещенных гуанидиноалкантиолов). В предлагаемой работе описан новый способ синтеза N'-монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов с целью поиска среди них эффективных радиопротекторов.

N'-Метилгуанидино- [4] и N'-этилгуанидиноэтаннтиолы [5] получают "трансгуанидированием" соответствующих N-производных S-(2-аминоэтил)изотиомочевин в нейтральных водных растворах. В результате этой реакции образуется смесь веществ, выделить из которой целевое соединение весьма сложно. Как следствие, выходы гуанидинов низки.

С целью поиска новых методов получения N'-монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов мы исследовали превращения 2-амино-2-тиазолина (1) и 2-амино-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазина (2) в водных растворах в присутствии аминов. Основными продуктами реакции в этих условиях являются соответствующие N'-монопроизводные 2(3)-гуанидиноалкантиолов. Среди побочных продуктов аминоллиза гетероциклов в незначительных количествах обнаружены соответствующие аминокантиолы и гуанидин. Продукты щелочного гидролитического расщепления производных гетероциклов — соответствующие уреидоалкантиолы — в этом случае не обнаружены.



Для выбора оптимальных условий осуществления препаративного синтеза N' -монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов мы исследовали зависимость выхода гуанидинов от строения исходных гетероциклов, концентрации аминов, а также влияния растворителя. Результаты исследования влияния изменения соотношения реагентов на выход продукта реакции представлены в табл. 1. Удалось установить, что для получения оптимального выхода необходим пятикратный избыток амина, причем дальнейшее увеличение концентрации амина приводит к уменьшению выхода гуанидина. Кроме того, экспериментально установлено, что для данных исследований увеличение продолжительности реакции приводит к заметному снижению выхода целевого соединения. Добавки ацетонитрила в реакционную смесь не оказывают существенного влияния на выход продукта реакции, однако его присутствие существенно ускоряет образование кристаллических осадков, выделяющихся после добавления сероуглерода.

Таблица 1

Выход (%) N' -монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантриокарбонатов при аминолизе гетероциклов 1 и 2 ($C_0 = 0.01$ моль/л) в зависимости от концентрации аминов в водном растворе при 100 °С в течение 1 ч

Соединение	Концентрация метиламина (3-аминопропанола) (моль/л)							
	0.001	0.02	0.03	0.04	0.05	0.055	0.06	0.07
1	25	30	50	89	86/85*	90/88*	79	70
2	20	25	47	52	60	70/75*	62	55
	(35)	(51)	(55)	(59)	(75)	(60)	(54)	(49)

* Растворитель вода-ацетонитрил, 1 : 3.

Поскольку тиолы легко окисляются кислородом воздуха, причем этот процесс существенно катализируется присутствующими в растворе ионами железа, меди и других металлов [6], то синтез производных гуанидинов проводили в атмосфере инертного газа, используя деионизированную воду.

Непосредственное выделение солей N' -монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов из реакционной смеси затруднено присутствием амина, неорганических солей и исходного гетероцикла. Наиболее удобным способом

Характеристики N-производных 2(3)-гуанидиноалкантиолов

Соединение (·CS ₂)	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Спектр ЯМР ¹³ C, δ, м. д.					ИК спектр, ν, см ⁻¹		Выход, %
		C	H	N		CH ₃	CN ⁺ ₃	CH ₂ N	CH ₂ S	другие сигналы	N-H	C=N	
3	C ₅ H ₁₁ N ₃ S ₃	<u>28.63</u> 28.71	<u>5.37</u> 5.26	<u>20.17</u> 20.10	166–168	239.10	156.24	40.70	38.45	28.01 (CH ₃)	3200	1650, 1630, 1570	86
4	C ₆ H ₁₃ N ₃ S ₃	<u>32.24</u> 32.26	<u>5.98</u> 5.87	<u>18.58</u> 18.87	154–156	238.87	155.43	40.73	38.51	36.13 (C ⁵ H ₂ N) 14.33 (CH ₃)	3200	1660, 1640, 1600	90
5	C ₆ H ₁₃ N ₃ OS ₃	<u>29.93</u> 30.10	<u>5.52</u> 5.47	<u>17.21</u> 17.55	162–164	238.87	156.10	40.85	38.87	43.89 (C ⁵ H ₂ N) 59.52 (CH ₂ O)	3200	1670, 1610	69
6	C ₇ H ₁₅ N ₃ OS ₃	<u>33.01</u> 33.20	<u>5.94</u> 5.93	<u>16.60</u> 16.81	145–147	238.50	155.65	40.73	38.44	31.47 (C ⁶ H ₂ O) 57.93 (CH ₂ O)	3200	1670, 1620	89
7	C ₉ H ₂₀ N ₄ S ₃	<u>38.57</u> 38.71	<u>6.96</u> 7.07	<u>19.77</u> 20.00	120	238.70	156.10	40.77	38.67		3200	1630, 1590	47
8	C ₆ H ₁₀ N ₃ NaO ₂ S ₃	<u>26.45</u> 26.18	<u>3.48</u> 3.30	<u>15.05</u> 15.27	185–187	238.83	156.53	40.65	38.35	176.37 (COO) 39.79 (C ⁵ H ₂ N)	3200	1680, 1610, 1570	72
9	C ₆ H ₁₃ N ₃ S ₃	<u>32.22</u> 32.26	<u>5.92</u> 5.87	<u>18.76</u> 18.81	123–125	238.71	156.35	40.78	38.55	28.50 (CH ₃)	3200	1650, 1640, 1580	75
10	C ₇ H ₁₅ N ₃ S ₃	<u>35.41</u> 35.44	<u>6.50</u> 6.33	<u>17.43</u> 17.72	142–144	239.42	155.36	40.83	37.10	35.90 (C ⁶ H ₂ N), 28.29 (CH ₂), 14.30 (CH ₃)	3280 3140	1640, 1620.	72
11	C ₈ H ₁₇ N ₃ OS ₃	<u>35.41</u> 35.46	<u>6.30</u> 6.37	<u>15.40</u> 15.73	121–123	239.38	155.59	40.34	38.31	28.25 (C ³ H ₂), 31.45 (C ⁷ H ₂), 57.92 (CH ₂ O)	3200	1660, 1620, 1600, 1580.	75

выделения гуанидинов из реакционной смеси оказалось введение в охлажденный реакционный раствор сероуглерода. В этом случае образуются хорошо кристаллизующиеся N'-монопроизводные 2(3)-гуанидиноалкантритиокарбонаты ярко-желтого цвета, которые легко поддаются идентификации. При необходимости иметь соль производного гуанидина соответствующий тритиокарбонат разлагают сильной минеральной кислотой [7, 8].

С целью дальнейшего исследования возможности сольволиза гетероциклов мы изучили аминолиз последних при воздействии различных аминов в тех же условиях. Выходы N'-монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантритиокарбонатов и их физико-химические характеристики представлены в табл. 2.

Таким образом, исследование сольволиза гетероциклов позволило обнаружить новую реакцию раскрытия гетероциклического кольца под воздействием аминов. В результате этих экспериментов разработан новый способ и осуществлено препаративное получение ряда новых N'-монопроизводных 2(3)-гуанидиноалкантиолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C получены на приборе Bruker HX-80. Регистрацию спектров проводили в метаноле, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры регистрировали на приборе Perkin-Elmer 457 в таблетках KBr.

Гуанидиноалкантритиокарбонаты соединений 8–11. Растворяют 0.01 моль соответствующего гидробромида гетероциклов **1, 2** в 10 мл воды или 60% растворе ацетонитрила в воде, добавляют соответствующий амин при мольном соотношении гетероцикл-амин 1 : 1 – 1 : 6 (7). Раствор помещают в ампулу, продувают аргоном и запаивают. Нагревают 1 ч при 100 °С. После охлаждения до 0 °С ампулу вскрывают, добавляют при перемешивании 15 мл воды, 2 мл сероуглерода, оставляют на 12 ч при 0 °С. Отфильтровывают твердый остаток ярко-желтого цвета, промывают последовательно спиртом, эфиром и сушат. Выходы соединений представлены в табл. 2.

Гидрохлориды 8–11 получают в виде водных растворов разложением соответствующих гуанидиноалкантритиокарбонатов эквивалентным количеством соляной кислоты при 20 °С в токе аргона, необходимого для предотвращения окисления образующихся тиолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Владимиров, И. И. Красильников, О. В. Арапов, *Радиопротекторы: структура и функции*, Наукова думка, Киев, 1989, 263.
2. А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, О. В. Дубовая, А. А. Родюнин, М. М. Константинова, Г. В. Донцова, *Радиац. биол. Радиоэкол.*, **39**, 256 (1999).
3. А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, М. Н. Семенов, С. М. Хомутов, *ХГС*, 1550 (2000).
4. D. J. Doherty, R. Shapira, W. T. Burnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5567 (1957).
5. A. Hanaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1223 (1971).
6. Ф. Ю. Рачинский, А. С. Можухин, М. М. Славачевская, *Успехи химии*, **28**, 1488 (1959).
7. W. O. Foye, T. Mickels, R. Duval, T. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **6**, 509 (1963).
8. Е. Д. Манолов, *Фармация*, No. 15, 271 (1965).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: mandrug@radio.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 25.01. 2000