

**А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, М. Н. Семененко,
С. М. Хомутов**

**ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
ДИГИДРОТИАЗИН-ТИАЗОЛИНОВОГО РЯДА
В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ**

При действии водного раствора щелочи на гетероциклы дигидротиазин-тиазолинового ряда происходит их раскрытие, приводящее к образованию уреидоалкантиолов. Исследование сольволиза гетероциклов под действием аммиака позволило обнаружить новую реакцию раскрытия гетероциклического кольца, протекающую с образованием 2(3)-гуанидиноалкантиолов. Разработан новый препаративный способ получения 2(3)-гуанидиноалкантиолов.

Ключевые слова: 2,3-гуанидиноалкантиолы, сольволиз.

К числу наиболее эффективных противолучевых средств относятся S,N-содержащие соединения, такие, как 2(3)-аминоалкантиолы и соответствующие им амидиновые производные — гуанидиноалкантиолы. Среди последних обнаружены соединения с выраженной радиозащитной активностью [1, 2]. В связи с этим представляет интерес разработка новых методов синтеза ранее недоступных 2(3)-гуанидиноалкантиолов и последующий поиск среди них эффективных радиопротекторов.

Известно несколько способов синтеза 2(3)-гуанидиноалкантиолов. Так, гуанидиноэтантол образуется в результате взаимодействия гуанидина и тиоокиси этилена [3]. Недостаток этого метода заключается в том, что гуанидиноэтантол склонен к окислению в условиях реакции, в результате чего целевое соединение выделяется с низким выходом (10%).

Взаимодействие аминокантиола с S-метилизотиомочевинной позволяет получать целевое соединение с выходом до 40% [4]. Однако синтез гуанидинов этим способом сопровождается образованием больших количеств побочных продуктов (дисульфидов, цианамидов), продукт реакции трудно выделить в чистом виде. Поэтому этот метод представляет лишь теоретический интерес.

При взаимодействии S-метилизотиомочевинной и аммиака образуется гуанидин, который при действии на него дибромалканов превращается в гуанидиноалканбромид, вступающий далее в реакцию с сероводородом. Конечным продуктом является гуанидиноалкантиол [5]. Однако этот метод позволяет получать производные гуанидиноалкантиолов с хорошими выходами в случае, когда расстояние между гуанидиновой и тиольной группой более трех углеродных атомов.

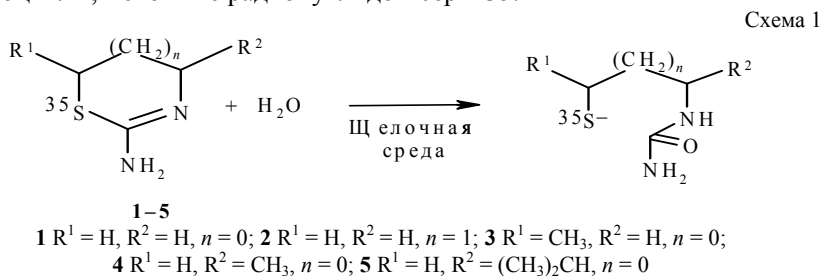
Наиболее интересны с точки зрения синтеза потенциальных радиозащитных средств соединения, где расстояние между функциональными группами не превышает двух-трех атомов углерода,

т. е. 2(3)-гуанидиноалкантиолы. Поэтому важным методом получения этих соединений является внутримолекулярная перегруппировка солей S-(аминоалкил)изотиомочевин, которая протекает в нейтральных или в слабощелочных водных растворах. Для нейтрализации соли и создания нужных значений pH раствора используют гидроксид натрия [6, 7], гидроксид бария [8], гидроксид аммония [6, 8, 9, 10].

В результате реакции образуется смесь веществ, выделить из которых целевое соединение весьма сложно.

Ранее нами было показано, что 2-амино-2-тиазолин (1) и 2-амино-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин (2) устойчивы в водных растворах в диапазоне pH 1–7 при 20 °С в различных условиях [11].

Проведено исследование превращений гетероциклов дигидротиазин-тиазолинового ряда в щелочных водных растворах. Гетероциклы в этих условиях способны превращаться в соответствующие уреидоалкантиолы [12, 13]. Методом тонкослойной радиохроматографии мы количественно исследовали зависимость скорости сольволиза гетероциклов от их строения и температуры в водном (2 моль/л) растворе гидроксида калия (схема 1). Для проведения этих экспериментов были синтезированы гетероциклы, меченные радионуклидом серы-35.



Эффективные константы скорости реакции рассчитывали по уравнению для необратимой реакции первого порядка (табл. 1).

Таблица 1

Эффективные константы скорости ($k \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$) сольволиза гетероциклов 1–5 ($C_0 = 0.01$ моль/л) в воде (2 моль/л КОН)

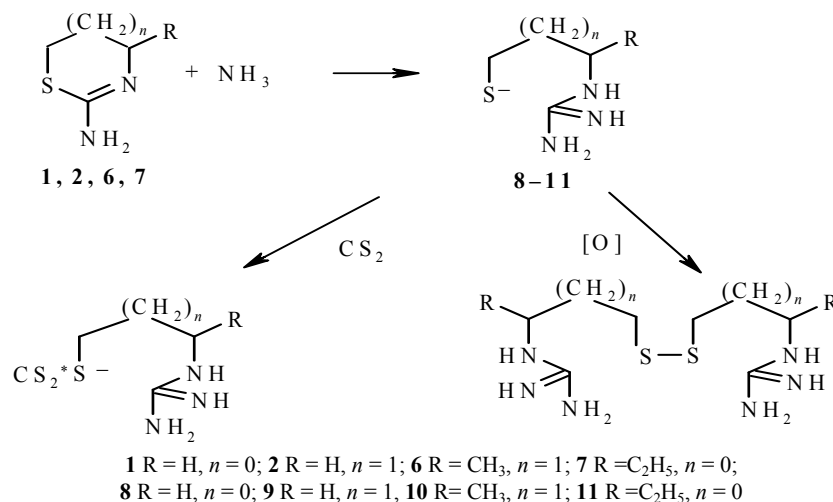
Соединение	T, °C	k	E _a , кДж
1	40	0.061 ± 0.005	88
	55	0.35 ± 0.02	
	70	1.8 ± 0.1	
	85	7.0 ± 0.4	
2	40	0.38 ± 0.02	69
	55	2.0 ± 0.1	
	70	4.7 ± 0.2	
	85	18.3 ± 1.5	
3	70	0.82 ± 0.05	—
4	70	1.6 ± 0.1	—
5	70	1.7 ± 0.1	—

Оказалось, что шестизвенный гетероцикл 2 в этих условиях менее устойчив, чем пятизвенные гетероциклы 1, 3–5. На прочность связи S-C₂ тиазолинового кольца в условиях сольволиза оказывают влияние алкильные заместители. Так, метильный заместитель в положении 5 цикла

дестабилизирует соединение. В то же время, введение алкильных заместителей в положение 4 практически не влияет на скорость сольволиза гетероцикла.

Мы также исследовали сольволиз гетероциклов **1**, **2**, 2-амино-4-метил-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазина (**6**) и 2-амино-4-этил-2-тиазолина (**7**) в водных растворах в присутствии избытка аммиака (схема 2). Основными продуктами реакции в этих условиях являются соответствующие 2(3)-гуанидиноалкантиолы. Продукты аммонолиза гетероциклов были выделены из реакционной смеси методом препаративной бумажной хроматографии в виде дисульфидов, а также гуанидиноалкан-триотиокарбонатов. Их спектральные и хроматографические характеристики совпали с соответствующими физико-химическими параметрами гуанидиноалкантиолов, полученных встречным синтезом из соответствующих S-аминоалкилизотиомочевин.

Схема 2



Среди побочных продуктов реакции аммонолиза гетероциклов обнаружены в незначительных количествах соответствующие аминокантиолы и гуанидин. Продукты щелочного гидролитического расщепления производных гетероциклов — соответствующие уреидоалкантиолы — в этом случае не обнаружены.

С целью разработки нового препаративного метода получения 2(3)-гуанидиноалкантиолов мы исследовали зависимость выхода гуанидинов от времени и температуры проведения реакции, строения исходных гетероциклов, а также концентрации гидроксида аммония, присутствующего в растворе.

В связи с тем, что 2(3)-гуанидиноалкантиолы легко окисляются кислородом воздуха, процесс их получения целесообразно проводить в атмосфере инертного газа. Выходы 2(3)-гуанидиноалкантиолов при аммонолизе гетероциклов в зависимости от времени проведения реакции, температуры и строения исходного гетероцикла представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Выходы (%) 2(3)-гуанидиноалкантиолов при аммонолизе гетероциклов ($C_o = 0.01$ моль/л) в присутствии гидроксида аммония ($C_o = 0.025$ моль/л) в зависимости от времени (ч) проведения реакции, температуры ($^{\circ}\text{C}$) и строения гетероцикла 1, 2, 10, 11

Соединение	50		70		90		100	
	Время	Выход	Время	Выход	Время	Выход	Время	Выход
1	5	75	4	70	2	60	0.5	65
2	36	20	30	21	18	39	10	60
10	22	18	12	25	8	30	5	45
11	19	40	10	65	9	70	4	65

Для поиска оптимальных условий препаративного синтеза 2(3)-гуанидиноалкантиолов мы оценили зависимость их выхода от количества гидроксида аммония, присутствующего в реакционной смеси (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Выход (%) 2(3)-гуанидиноалкантиолов при аммонолизе гетероциклов 1 и 2 ($C_o = 0.01$ моль/л) в зависимости от концентрации гидроксида аммония в водном растворе при 100°C

Соединение	Время проведения реакции, ч	Концентрация гидроксида аммония, моль/л				
		0.0125	0.025	0.0375	0.05	0.1
1	5	45	75	75	60	55
2	10	40	65	70	67	65

Анализ представленных данных показывает, что выход 2(3)-гуанидиноалкантиолов наиболее высок при 2–2.5-кратном избытке гидроксида аммония. Дальнейшее увеличение количеств гидроксида аммония не приводит к увеличению выхода 2(3)-гуанидиноалкантиолов.

При непосредственном выделении солей гуанидиноалкантиолов, полученных в результате сольволиза водных растворов гетероциклов, продукт реакции содержит примеси гетероциклов, неорганические соли. Известен способ выделения и идентификации гуанидиноалкантиолов в виде флавианатов [6, 7] в связи с тем, что гидрогалогениды гуанидиноалкантиолов кристаллизуются очень плохо. Гуанидиноалкантиолы, кроме того, могут быть выделены в виде салицилатов [14]. В нашем случае оказалось, что гуанидиноалкантиолы наиболее удобно осаждать из водного раствора действием сероуглерода. Полученный тритиокарбонат можно сохранять в течение 3 лет в неизменном виде. В случае необходимости иметь индивидуальный гуанидиноалкантиол соответствующий тритиокарбонат разлагают сильной минеральной кислотой [10, 15].

Таким образом, исследования сольволиза производных гетероциклов позволили обнаружить новую реакцию раскрытия гетероциклического кольца действием аммиака в водных растворах. В результате этих экспериментов разработан новый способ синтеза и осуществлено препаративное получение ряда 2(3)-гуанидиноалкантиолов.

Т а б л и ц а 4

Константы гуанидиноалкантриптокарбонатов 8-11 и гетероцикла 5*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	R_f^{*2}	Выход, %
		C	H	N			
8-CS ₂	C ₄ H ₉ N ₃ S	<u>24.69</u>	<u>4.75</u>	<u>21.42</u>	142, 140—142 [10]	0.51(1)	80
		24.61	4.61	21.54			
9-CS ₂	C ₅ H ₁₁ N ₃ S ₃	<u>29.03</u>	<u>4.77</u>	<u>20.51</u>	132—134 133—135 [10]	0.58(1)	83
		28.84	4.80	20.19			
10-CS ₂	C ₆ H ₁₃ N ₃ S ₃	<u>32.41</u>	<u>5.91</u>	<u>19.15</u>	140—141	0.67(1)	74
		32.28	5.83	18.83			
11-CS ₂	C ₆ H ₁₃ N ₃ S ₃	<u>32.39</u>	<u>5.96</u>	<u>18.89</u>	167—168	0.74(1)	79
		32.28	5.83	18.83			
5	C ₆ H ₁₃ BrN ₂ S	<u>32.10</u>	<u>5.84</u>	<u>12.29</u>	134	0.68(2)	40
		32.00	5.77	12.44			

* Масс-спектр: 10-CS₂ — 114 (C₅H₁₂N₃⁺), 86 (C₃H₈N₃⁺), 76 (CS₂), 44 (CH₄N₂⁺), 30 (CH₄N⁺).
Спектр ЯМР ¹³C: 8-CS₂ — 238.48 (CS₃⁻), 156.7 (CN₃⁺), 40.53 (CH₂N), 38.59 м. д. (CH₂S);
11-CS₂ — 232.5 (CS₃⁻), 155.65 (CN₃⁺), 52.74 (CH₂N), 44.39 м. д. (CH₂S).
ИК спектр: 9-CS₂ — 3300 (N–H), 1630, 1600, 1570 см⁻¹ (C=N).

*² В скобках — хроматографические системы.

Т а б л и ц а 5

Физико-химические характеристики, химические и радиохимические выходы гетероциклов 1–5

Соединение	Т. пл., °C	Удельная радиоактивность, МБк/моль	R_f в системах*			Выход, %* ²	
			1	2	3	A	B
1	175—176, 175—176 [7]	28	60	55	0.54	60	55
	134—135 134—135 [6]						
2	128—129 129—130 [19]	24	80	62	0.63	80	62
	127—128 128—129 [19]						
3	127—128 128—129 [19]	19	81	75	0.61	81	75
	134—135						
4	134—135	18	0.51	0.68	0.70	40	80

* Хроматографические системы см. в экспериментальной части.

*² А — немеченое соединение, В — меченое соединение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры получены на приборе Varian MAT III при введении образца непосредственно в ионизирующий источник. Спектры ЯМР ¹³C получены на приборе Bruker NH-80 в метаноле, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры регистрировали на приборе Perkin-Elmer 457 в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 или

с целлюлозным покрытием в системах: бутиловый спирт, насыщенный 12% бромистоводородной кислотой (система 1), органический слой смеси бутиловый спирт—уксусная кислота—вода, 4:1:5 (система 2) и бутиловый спирт—ацетон—85% муравьиная кислота, 1:1:1 (система 3), проявление реактивом Гроте [16].

Гуанидиноалкантринтиокарбонаты соединений 8–11. Растворяют 0.01 моль соответствующего гидробромида гетероцикла в 7 мл 7% водного раствора гидроксида аммония (0.025–0.05 моль, табл. 3). Раствор помещают в ампулу, продувают аргоном и запаивают. Нагревают при оптимальной температуре в течение нескольких часов (табл. 2). После охлаждения до 0 °С ампулу вскрывают, добавляют при перемешивании 2 мл сероуглерода, оставляют на 12 ч при 0 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой, затем пропанолом-2. Выходы соединений представлены в табл. 2.

Встречный синтез гуанидиноалкантиолов осуществляют *транс*-гуанидированием соответствующих S-аминоалкилизотиомочевин [6, 7, 17, 18]. Растворяют 0.02 моль соответствующего дигидробромида S-аминоалкилизотиомочевин в 50 мл 5% раствора аммиака, охлаждают до 0 °С. Через 15 мин добавляют при перемешивании 8 мл сероуглерода, оставляют на 12 ч при 0 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой, затем пропанолом-2.

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

Гидробромид 4-изопропил-2-амино-2-тиазолина 5. Кипятят 31.50 г (0.14 моль) гидробромида 2-амино-1-бром-3-метилбутана в воде с 11.64 г (0.12 моль) роданида калия 50 ч [19]. По окончании реакции раствор упаривают досуха. Соединение 5 перекристаллизовывают из безводного этанола.

Характеристики синтезированных веществ приведены в табл. 4 и 5. Соединения 8–11, полученные аммонолизом гетероциклов 1, 2, 6, 7, не дают депрессии температуры плавления при смешении их с гуанидиноалкантринтиокарбонатами, полученными по методам [6–9]. Результаты элементного анализа подтверждают состав полученных соединений (табл. 4).

Кинетические исследования. Методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol определяют константы скорости раскрытия гетероциклов. Для этого были синтезированы гетероциклы, меченные серой 35. Синтез осуществляют по методикам, приведенным для нерадиоактивных соединений (табл. 5). Кинетические эксперименты проводят в капиллярах. Заполнение капилляров и хроматографический анализ проб осуществляют в токе аргона. Радиохроматограммы просчитывают дифференциальным методом на жидкостном сцинтиляционном счетчике. Обработку полученных данных проводят по кинетическому уравнению для необратимых реакций первого порядка. Статистическая обработка экспериментальных данных проведена стандартным способом по методу наименьших квадратов.

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. Ф. Ю. Рачинский, А. С. Мозжухин, М. М. Славачевская, *Успехи химии*, **28**, 1488 (1959).
4. P. Bavin, G. Durant, R. W. G. Spickett, Brit. Pat. 1018450; *РЖХ*, 8Н 245П (1967).
5. P. G. Agnihorti, J. P. Irovedi, *J. Indian Chem. Soc.*, **54**, 1186 (1977).
6. D. J. Doherty, R. Shapira, W. T. Burnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5567 (1957).
7. J. X. Khim, D. J. Doherty, R. Shapira, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 33421 (1958).
8. T. Taguchi, O. Komori, M. Kojima, *J. Pharm. Soc.*, **34**, 1233 (1961).
9. R. J. Dummel, E. A. Garlock, *J. Org. Chem.*, **27**, 1049 (1962).
10. W. O. Foye, T. Mickels, R. Duval, T. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **6**, 509 (1963).
11. А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, А. Г. Тарасенко, В. С. Чурилин, *Механизмы природной и модифицированной радиочувствительности*, Изд-во Моск. ун-та, Москва, 1977, 58.

12. G. L. Schmir, B. A. Cunningham, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5692 (1965).
13. A. Schoberl, M. Kawohl, *Angew. Chem.*, **63**, 268 (1951).
14. W. O. Foye, S. H. An, T. G. Maher, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1168 (1984).
15. Е. Д. Манолов, *Фармация*, № 15, 271 (1965).
16. И. М. Хайс, К. Мацек, *Хроматография на бумаге*, ИЛ, Москва, 1962, 722.
17. J. X. Khim, R. Shapira, D. J. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5563 (1957).
18. D. J. Doherty, R. Shapira, *J. Org. Chem.*, **28**, 1339 (1963).
19. A. Schoberl, M. Kawohl, R. Hamm, *Chem. Ber.*, **84**, 571 (1951).

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

Поступило в редакцию 18.03.99