

РОЗДІЛ III

Органічна хімія

УДК 544.433.22:543.272.45:546.12

Ю. І. Геваза – доктор хімічних наук, професор кафедри товарознавства та експертизи харчових продуктів Київського національного торговельно-економічного університету;

Н. Ю. Сливка – кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії Волинського національного університету імені Лесі Українки;

Л. М. Никитюк – магістр хімічного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки

Синтез 1-аліл-2-тіогідантоїну та його циклізація під дією галогенів

Роботу виконано на кафедрі органічної та біоорганічної хімії ВНУ ім. Лесі Українки та у відділі механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України

Уперше синтезовано сполуку 1-аліл-2-тіогідантоїн. У результаті реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 1-аліл-2-тіогідантоїну під дією бром та йоду одержано відповідні галогеніди 2-бром(йод)метил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло[2,1-*b*]-гідантоїнію. Реакцією алкілування за атомом Сульфуру синтезовано 1-аліл-2-алкенілтіогідантоїни.

Ключові слова: електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація, бромовання, йодування, 1-аліл-2-тіогідантоїн, бромід 2-бромметил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло[2,1-*b*] гідантоїнію, йодид 2-йодметил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло[2,1-*b*]гідантоїнію, 1-аліл-2-цинамілгідантоїн, бромід 2-бромметил-2,3-дигідро-7-цинамілтіазоло[2,1-*b*]гідантоїнію.

Геваза Ю. І., Сливка Н. Ю., Никитюк Л. М. Синтез 1-аллил-2-тиогидантоину и его циклизация под действием галогенов. Впервые синтезировано соединение 1-аллил-2-тиогидантоин. В результате реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации 1-аллил-2-тиогидантоину под действием брома и йода получено соответствующие галогениды 2-бром(йод)метил-2,3-дигидро-7(*H*)-тиазоло-[2,1-*b*]гидантоинию. Реакцией алкилирования по атому сери синтезированы 1-аллил-2-алкенилтиогидантоины.

Ключевые слова: электрофильная внутримолекулярная циклизация, бромирование, иодирование, 1-аллил-2-тиогидантоин, бромид 2-бромметил-2,3-дигидро-7(*H*)-тиазоло[2,1-*b*]гидантоинию, йодид 2-йодметил-2,3-дигидро-7(*H*)-тиазоло[2,1-*b*]гидантоинию, 1-аллил-2-цинамилгидантоин, бромид 2-бромметил-2,3-дигидро-7-цинамилтиазоло[2,1-*b*]гидантоинию.

Gevaza Yu. I., Slyvka N. Yu., Nykytyuk L. M. Synthesis of 1-allyl-2-Tiohidantoyinu and Cyclization of Derivatives Under the Action of Halogens. First synthesized compound – 1-allyl-2-tiohidantoyin. As a result of the reaction of electrophilic intramolecular cyclization of 1-allyl-2-tiohidantoyin under the action of bromine and iodine where obtained corresponding halides of 2-bromo(iodo)methyl-2,3-dihydro-7(*H*)-thiazolo[2,1-*b*]hidantoyiniy. By alkylation reaction on the Sulphur atom were synthesized – 1-allyl-2-alkeniltiohidantoyins.

Key words: 1-allyl-2-tiohidantoyin, electrophilic intramolecular cyclization, bromination, iodination, bromide 2-bromomethyl-2,3-dihydro-7(*H*)thiazolo[2,1-*b*]hidantoyiniyu, iodide 2-yodmetyl-2,3-dihydro-7(*H*)thiazolo[2,1-*b*]hidantoyiniy, 1-allyl-2-tsynamiltiohidantoyin, bromide 2-bromomethyl-2,3-dihydro-7-tsynamiltiazolo[2,1-*b*]hidantoyiniy.

Постановка наукової проблеми та її значення. Аналіз останніх досліджень із цієї проблеми. Реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених функціонально заміщених сполук останнім часом широко застосовуються для отримання різних гетероциклічних систем. Роз-

роблення нових методів отримання похідних тіогідантоїну, які володіють властивостями біологічно активних сполук методом електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації, сьогодні є актуальною, тому що цей метод не тільки відносно простий у реалізації, а й дає змогу отримувати широкий спектр різноманітних сполук, які можуть і безпосередньо використовуватися, і слугувати вихідними речовинами для синтезу інших гетероциклів. Крім цього, 2-тіогідантоїни та їх алкільовані похідні привертають увагу науковців як зручні синтетичні інтермедіати, які містять і електрофільні, і нуклеофільні атоми Карбону.

Мета дослідження – на основі реакцій внутрішньомолекулярної циклізації розробити методики синтезу конденсованих похідних 2-тіогідантоїну.

Матеріали та методи. Контроль за ходом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufor UV – 254 (елюент: ацетон (12 мл) : метанол (4 мл) та хлороформ (14 мл) : ацетон (2 мл)).

Сpektри ЯМР ^1H розчинів отриманих речовин записані на спектрометрі «Varian VXR – 300» в ДМСО – d_6 ; ПМР – 299,95 МГц (внутрішній стандарт – ТМС (тетраметилсилан)).

1-Ацетил-3-аліл-2-тіогідантоїн (1). У ступці розтирають 1 г (0,013 моль) гліцину з 1,3 мл (0,013 моль) алілізотіоціанату. Отриману масу переносять у колбу ємністю 100 мл і додають 7,5 мл оцтового ангідриду. Суміш нагрівають на піщаній бані за 90 °С протягом години. Після цього отриманий розчин виливають у 20 мл води з льодом і тримають у холодильнику впродовж доби. Осад, що випав, відфільтровують і сушать.

Вихід: масло.

1-Аліл-2-тіогідантоїн (2). У двогорлу колбу ємністю 250 мл, устатковану зворотним холодильником і магнітною мішалкою, завантажують 1,3 г (0,0173 моль) гліцину, 10 мл води і 15 мл піридину. Починають перемішування суміші за допомогою мішалки та поступово невеликими кількостями додають 1 н. натрій гідроксид, щоб рН середовища було 9. Тоді вносять у колбу 1,7 мл (0,0173 моль) алілізотіоціанату й починають нагрівання за 40 °С, підтримуючи при цьому рН = 9 протягом реакції. Реакцію вважають закінченою, коли рН середовища 9 і не змінюється впродовж 5 хв. Далі суміш екстрагують бенzenом: тричі по 10 мл. Отриманий екстракт завантажують у круглодонну колбу на 50 мл, оснащену зворотним холодильником та колбонагрівачем, і додають 4,5 мл концентрованої хлоридної кислоти до рН=7. Отриману суміш нагрівають при легкому кип'ятінні протягом двох годин. Після цього розчин охолоджують, осад, що випав, фільтрують і сушать.

Вихід 41 %. $T_{\text{пл}}$ 87 – 88 °С. Спектр ПМР у ДМСО – d_6 (δ , м.д., J, Гц): 4.26 (2H, д., NCH_2); 5.06, 5.19 (2H, д., $=\text{CH}_2$); 5.83 (1H, м., $=\text{CH}$); 4.17 (2H, с., NCH_2 цикл.); 10.21 (1H, с., NH). Знайдено (%): С 46.35; Н 5.28; N 17.33; S 20.62. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано (%): С 46.15; Н 5.12; N 17.94; S 20.54.

Бромід 2-бромметил-2,3-дигідро-7(Н)-тіазолол[2,1-*b*]гідантоїнію (3а). У конічній колбі, обладнаній магнітною мішалкою і ділільною лійкою, розчиняють 0,3 г (0,002 моль) 1-аліл-2-тіогідантоїну (2) в 5 мл хлороформу. Додають під час постійного охолодження й перемішування розчину бромиду 0,16 мл (0,003 моль) у 15 мл хлороформу (одна крапля за хвилину). Осад, який випав, відфільтровують і сушать.

Вихід 83 %. $T_{\text{пл}}$ 180 – 182 °С із розкладом. Спектр ПМР у ДМСО – d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.92 (1H, м., SCH); 4.01 (2H, м., CH_2Br); 4.62, 4.95 (2H, д., $-\text{CH}_2$). Знайдено (%): С 22.35; Н 2.35; N 8.89; Br 50.66; S 10.12. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{Br}_2\text{OS}$. Розраховано (%): С 22.78; Н 2.53; N 8.86; Br 50.63; S 10.14.

Йодид 2-йодметил-2,3-дигідро-7(Н)-тіазолол[2,1-*b*]гідантоїнію (3б). У конічній колбі, обладнаній магнітною мішалкою, розчиняють 0,15 г (0,00097 моль) 1-аліл-2-тіогідантоїну (2) в 5 мл етилового спирту. Після додавання 0,5 г (0,00195 моль) йоду, розчиненого в 15 мл етилового спирту, проводять синтез при постійному перемішуванні й охолодженні протягом години. Спирт випарюють, темно-оранжевий осад, який випав, відфільтровують і сушать.

Вихід 72 %. $T_{\text{пл}}$ 196 – 197 °С із розкладом. Спектр ПМР у ДМСО – d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.88 (1H, м., SCH); 4.00 (2H, м., CH_2I); 4.58, 4.89 (2H, д., $-\text{CH}_2$). Знайдено (%): С 17.56; Н 1.95; N 6.83; I 61.95; S 7.80. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{I}_2\text{OS}$. Розраховано (%): С 17.73; Н 1.83; N 6.76; I 62.23; S 8.04.

1-Аліл-2-цінамілтіогідантоїн (4). У круглодонну колбу, оснащену зворотним холодильником, наливають 20 мл етилового спирту й додають 0,45 г (0,008 моль) калій гідроксиду. Після повного розчинення луку додають ще 0,9 г (0,006 моль) 1-аліл-2-тіогідантоїну (2) та 1,1 мл (0,008 моль) цінаміл хлориду. Отриману суміш нагрівають при легкому кип'ятінні протягом 15 годин. Потім розчин відфільтровують від калій хлориду й упарюють. Отриманий осад сушать.

Вихід 54%, $T_{\text{пл}}$ 131 – 132 °С. Знайдено (%): С 66.15; Н 5.66; N 10.33; S 11.46. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано (%): С 66.19; Н 5.88; N 10.29; S 11.76.

Бромід 2-бромметил-2,3-дигідро-7-цинамілтіазоло[2,1-*b*]гідантоїнію (5). У круглодонну колбу, оснащену зворотним холодильником, наливають 10 мл етилового спирту й додають 0,1 г (0,0018 моль) калій гідроксиду. Після розчинення лугу додають 0,36 г (0,0015 моль) броміду 2-бромметил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло[2,1-*b*]гідантоїнію (**3a**) і 0,25 мл (0,0018 моль) цинаміл хлориду. Суміш нагрівають протягом години при легкому кип'ятінні. Далі розчин відфільтровують від калій хлориду і випарюють.

Вихід: масло.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Для досягнення поставленої мети на початковому етапі синтезували вихідну сполуку – 1-ацетил-3-аліл-2-тіогідантоїн (**1**). Для цього суміш гліцину з алілізотіоціанатом нагрівали в оцтовому ангідриді протягом години (схема 1). Розчин витримували в холодній воді з льодом упродовж доби в холодильнику. Масло, що отримали по закінченню реакції, затирали в наступних розчинниках: гексан, діетиловий етер, бензен. У результаті не вдалося виділити вихідну сполуку – 1-ацетил-3-аліл-2-тіогідантоїн у вільному стані, тому в подальшій роботі його не використовували.

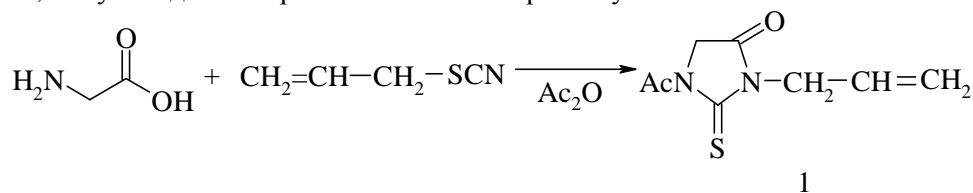


Схема 1

Проаналізувавши літературні джерела, які стосуються похідних 2-тіогідантоїну й умови проведення синтезу 1-ацетил-3-аліл-2-тіогідантоїну, було прийняте рішення внести зміни в методику синтезу вихідної сполуки. У результаті розроблено методику синтезу вихідної сполуки, яка не містить ацильного замісника у своїй будові – 1-аліл-2-тіогідантоїну (**2**) (схема 2). Суміш гліцину з алілізотіоціанатом нагрівали в лужному середовищі вода – піридин упродовж 1,5 години і при постійному перемішуванні. Отриманий розчин екстрагували й кип'ятили впродовж двох годин у присутності концентрованої хлоридної кислоти. Склад та будову вперше синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та методом ЯМР ^1H спектроскопії. Так у спектрі сполуки (**2**) ідентифіковано сигнали алільного замісника: дублет двох протонів групи NCH_2 при 4.259 м.ч., дублети $=\text{CH}_2$ групи при 5.063, 5.128 м.ч., мультиплет протона $\text{CH}=\text{CH}_2$ групи при 5.830 м.ч. і характерні сигнали гідантоїнового циклу: синглет групи NCH_2 при 4.165 м.ч. і сигнал протону 7-Н в області 10.208 м.ч.

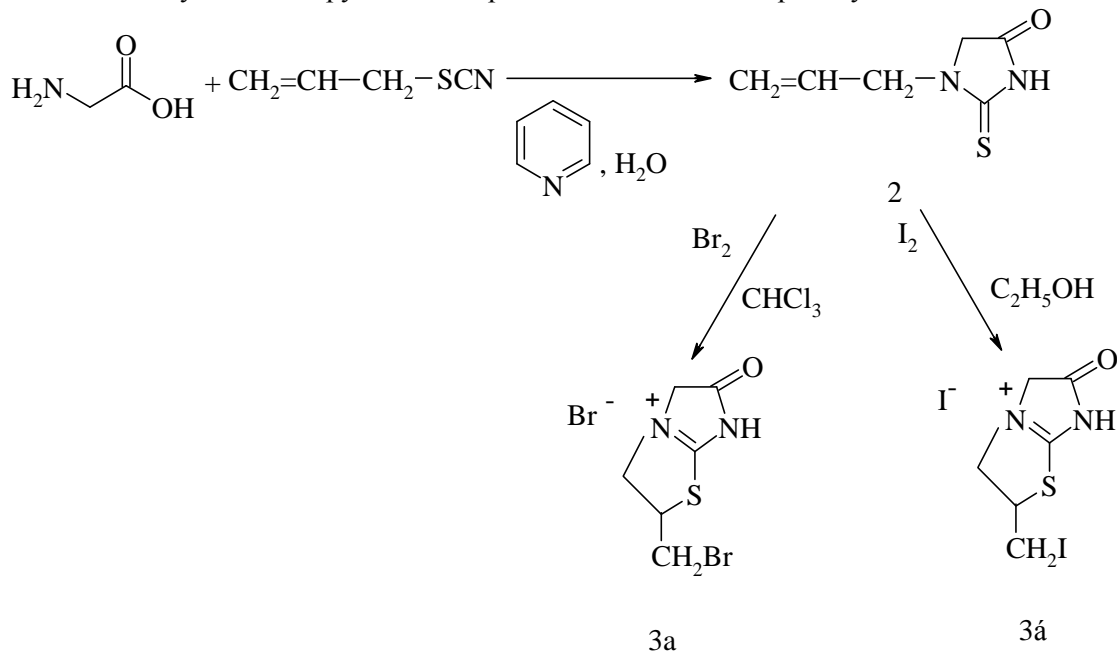


Схема 2

Реакцією електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації вперше синтезованого алілзаміщеного гідантоїну одержано його конденсовані похідні. Так, при взаємодії 1-аліл-2-тіогідантоїну (**2**) з бромом у хлороформі та йодом в етанолі утворюється солеподібна речовина, що містить галогенід іони. Реакції проводили в льоді при постійному перемішуванні протягом години. Результатом реакції стало одержання броміду 2-бромметил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло[2,1-*b*]гідантоїнію **3a** та йодиду 2-йодметил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло-[2,1-*b*]гідантоїнію **3b**.

Дані спектра ПМР указують на те, що сигнал фрагмента SCH має форму мультиплету в області 3.882-3.924 м.ч., сигнал групи CH₂Hlg має вигляд мультиплету при 4.000- 4.006 м.ч та сигнал групи –CH₂ має форму двох дублетів при 4.583-4.618, 4.894-4.947 м.ч., що надійно підтверджують утворення тіазольного (п'ятичленного) циклу. Отже, селективність проходження реакції визначається природою та положенням замісників в алільному фрагменті, зв'язаному з атомом Нітрогену й підпорядковується правилу Марковнікова.

Проаналізувавши літературу, яка стосується алкілювання похідних піримідину, триазину та бензтіазолу за атомом Сульфуру, було встановлено, що гетероциклічні сполуки досить легко алкілюються замісниками, у тому числі й тими, що містять ненасичені зв'язки.

На основі цього сполуку (**2**) – 1-аліл-2-тіогідантоїну вводили в реакцію алкілювання із цинаміл хлоридом (схема 3) за атомом Сульфуру. Реакцію проводили в етанолі при нагріванні в присутності KOH упродовж 15 годин. Контроль за ходом реакції здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії. Реакцію вважали закінченою, коли отримували індивідуальну пляму на пластинці. Після закінчення реакції розчин випарювали та отримували осад 1-аліл-2-цинамілтіогідантоїну (**4**).

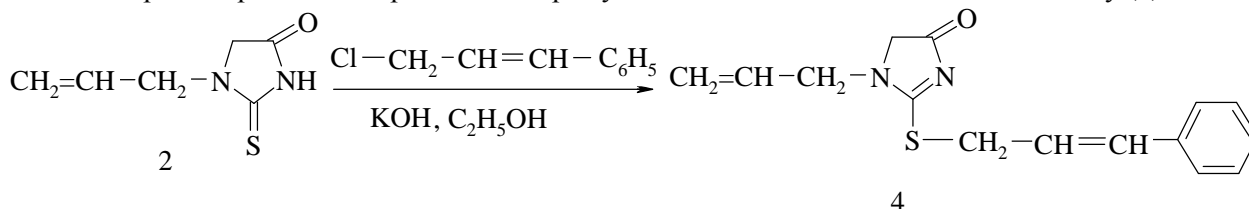


Схема 3

Цікавим було б дослідити реакцію алкілювання за атомом Нітрогену вперше синтезованих циклічних продуктів. Для цього одержаний циклічний бромід 2-бромметил-2,3-дигідро-7(*H*)-тіазоло[2,1-*b*]гідантоїнію (**3a**) вводили в реакцію алкілювання із цинаміл хлоридом. Цю реакцію проводили в етанолі при нагріванні в присутності KOH протягом години (схема 4). Отриманий розчин випарювали досуха, у результаті речовину отримували у вигляді масла, яке пізніше затирали в бензені, гексані, діетиловому етері, проте отримати речовину в кристалічному вигляді не вдалося. Причиною цього може бути низька температура плавлення даних похідних гідантоїну, які за високих температур повітря виділити у вільному стані не можна.

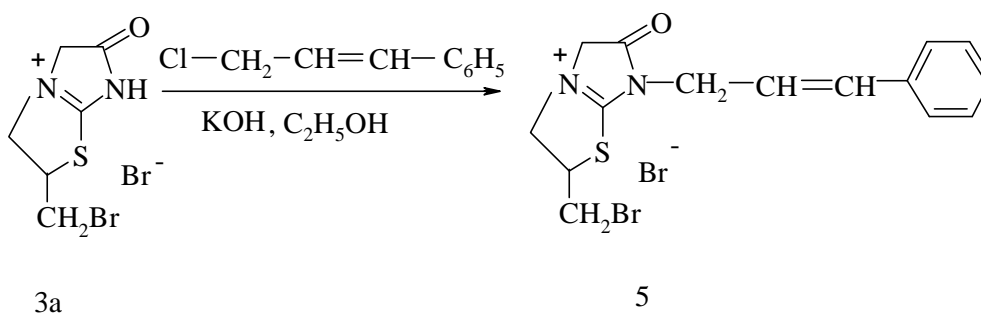


Схема 4

Висновки. Уперше синтезовано вихідну сполуку 1-аліл-2-тіогідантоїн. Розроблено методики синтезу N- та S- алкєнілзаміщених похідних 2-тіогідантоїну. Установлено, що реакції внутрішньомолекулярної електрофільної циклізації алкєнілзаміщених похідних тіогідантоїну відбуваються регіо-селективно, і в результаті утворюється лише один продукт. Розмір нового утвореного циклу можна прогнозувати на підставі теоретичних уявлень правила Марковнікова.

Список використаної літератури

1. Геваза Ю. И. Реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации алкенил- и алкинилзамещенных гетероциклов, протекающие с участием их нуклеофильных центров / Ю. И. Геваза, В. И. Станинец // Укр. хим. журн. – 2002. – Т. 68, № 12. – С. 67–75.
2. Reyes S. On Formation of Thiohydantoins from Amino Acids under Acylation Conditions / S. Reyes, K. Burgess // Org. Chem. – 2006, Vol. 71. – P. 2507–2509.
3. Khodair A. I. Glycosylation of 2-thiohydantoin derivatives. Synthesis of some novel S-alkylated and S-glucosylated hydantoins / A. I. Khodair // Carbohydrate Research. – 2001. – Vol. 331. – P. 445–453.

Стаття надійшла до редколегії
04.04.2012 р.