

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

СОЛЬВОЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-2-ТИАЗОЛИНА АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНОСПИРТАМИ

Исследован ряд закономерностей раскрытия тиазолинового кольца при действии аминоспиртов. Изучено влияние соотношения реагентов, строения гетероциклов и аминоспиртов на процесс аминолита. Разработан новый способ и осуществлен пренативный синтез ряда N¹-(гидроксиалкил)-2-гуанидиноалкантиолов.

Ключевые слова: N¹-(гидроксиалкил)-2-гуанидиноалкантиолы, производные 2-амино-2-тиазолинов, сольволиз.

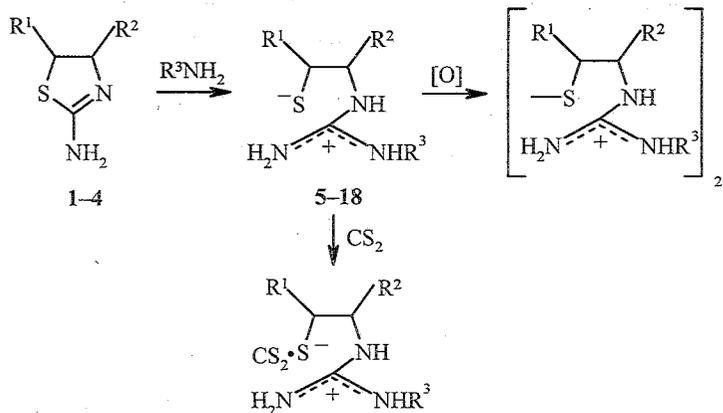
В настоящее время синтезированы и изучены в опытах на млекопитающих тысячи соединений, среди которых обнаружены эффективные радиозащитные вещества. К числу наиболее активных противолучевых средств относятся S,N-содержащие органические соединения, такие как 2(3)-аминоалкантиолы и их амидиновые производные: соответствующие S-(аминоалкил)изотиомочевины и гуанидиноалкантиолы. Приведенные в литературе данные по исследованию противолучевой активности гуанидиноалкантиолов немногочисленны, что, во многом, объясняется трудностями синтеза этих соединений [1].

Ранее мы показали, что введение гидроксигруппы в молекулу 2-амино-2-тиазолина и S-(аминопропил)изотиомочевины существенно снижает токсичность при сохранении высокого радиозащитного эффекта [2]. Установлено, что введение гидроксигруппы в молекулу аминотиола также не приводит к утрате последней радиозащитной активности. Так, 3-амино-4-меркаптобутанол-2 проявляет высокую активность в опытах на мышах [3]. Учитывая эти данные, мы предприняли попытку разработки препаративного синтеза производных ряда N¹-(гидроксиалкил)-2-гуанидиноалкантиолов.

По нашим данным, производные дигидротиазин – тиазолинового ряда в водных растворах в присутствии аммиака способны превращаться в соответствующие 2(3)-гуанидиноалкантиолы [4]. В настоящей работе мы исследовали сольволиз производных 2-амино-2-тиазолина при воздействии на них различных алифатических аминоспиртов. Основными продуктами реакции являются соответствующие N¹-(гидроксиалкил)-2-гуанидиноалкантиолы. В качестве побочных продуктов реакции обнаружены в незначительных количествах соответствующие аминоалкантиолы, их дисульфиды и незамещенный гуанидин. Продукты гидролитического расщепления производных тиазолинов – соответствующие уреидоалкантиолы – отсутствуют.

Для выбора оптимальных условий осуществления препаративного синтеза гуанидина **5** реакцией тиазолина **1** с 3-аминопропанолом (**19**) исследовали влияние соотношения реагентов на выход продукта реакции.

Так, при взаимодействии 0.01 моль/л тиазолина **1** с аминспиртом **19**, взятым в различных молярных количествах, выход тритиокарбоната **5** составлял (в скобках указано количество **19**): 35 (0.01), 51 (0.02), 55 (0.03), 59 (0.04), 65 (0.05) и 66% (0.06).



Соединение	R ¹	R ²	R ³	Соединение	R ¹	R ²	R ³
1	H	H		10	H	H	CH ₂ CH(OH)Me
2	Me	H		11	H	H	Et(-CH)CH ₂ OH
3	H	Me		12	H	H	Me(-CH)CH ₂ (OH)
4	H	Et		13	H	H	Me(-CH)CH ₂ (OH)
5	H	H	(CH ₂) ₃ OH	14	Me	H	(CH ₂) ₂ OH
6	Me	H	(CH ₂) ₃ OH	15	Me	H	Et(-CH)CH ₂ OH
7	H	Me	(CH ₂) ₃ OH	16	H	Me	(CH ₂) ₂ OH
8	H	Et	(CH ₂) ₃ OH	17	H	Me	Et(-CH)CH ₂ OH
9	H	H	(CH ₂) ₂ OH				

Гуанидин **5** здесь и далее выделяли из реакционной среды и идентифицировали в виде соответствующего тритиокарбоната, получаемого взаимодействием гуанидина **5** с сероуглеродом.

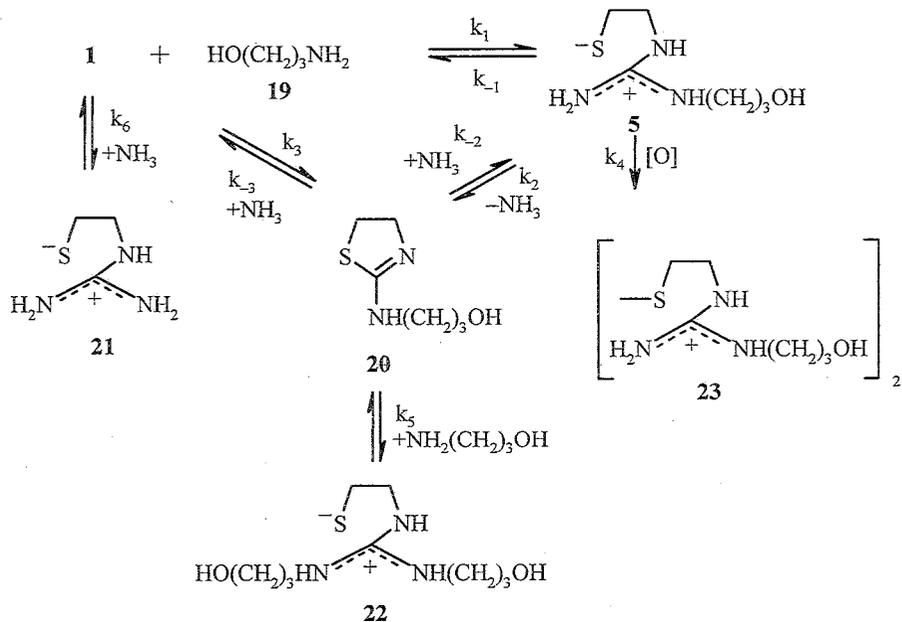
Выяснилось, что для получения приемлемого выхода гуанидина **5** необходим 4–5-кратный избыток амина **19**. Однако дальнейшее увеличение концентрации амина не дает значительного повышения выхода гуанидина. Кроме того оказалось, что при увеличении продолжительности проведения реакции выход целевого соединения снижается.

Ранее мы выяснили, что 2(3)-гуанидиноалкантиолы в водных растворах в диапазоне pH 2.5–9.8 необратимо превращаются в соответствующие производные дигидротиазина и тиазолина [5]. На основании этих данных мы предположили, что отсутствие влияния продолжительности реакции и повышения концентрации аминспирта **19** на увеличение выхода продукта сольволиза гуанидина **5** связано с циклизацией образующегося гуанидина **5** в условиях реакции аминолиза.

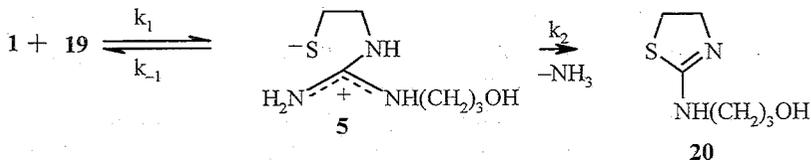
В связи с этим возникла необходимость более подробного изучения механизма реакции тиазолина **1** с аминспиртом **19**, что и было осуществлено методом ТСХ с применением гетероцикла **1**, меченного углеродом-14.

Мы исследовали зависимость изменения относительных концентраций гетероцикла **1** ($c_0 = 0.01$ моль/л) во времени в реакции с аминспиртом **19** ($c_0 = 0.02$ моль/л) в воде при 100 °С. Оказалось, что по мере течения

реакции происходит накопление гуанидина **5**, который затем расходуется на образование еще одного вещества – N¹-(3-гидроксипропил)-2-амино-2-тиазолина (**20**). Этот гетероцикл был выделен из реакционной среды и идентифицирован. Кроме того, гуанидин **5** с течением времени в условиях реакции частично окисляется в дисульфид **23**. Экспериментальные данные позволили предположить следующую схему процесса:



Анализ полученных данных, с учетом ряда ограничений, позволил существенно упростить эту схему. Так, в условиях, исключающих присутствие кислорода, степень окисления гуанидина **5** (стадия k_4) мала (менее 10%) и этим процессом можно пренебречь. Как известно, в реакциях сольволиза замещенные тиазолины (типа **20**) намного устойчивее, чем незамещенные гетероциклы (типа **1**) [4–6], поэтому в начале процесса реакция по стадии k_1 более предпочтительна, чем реакция по стадии k_5 . Возможно также исключить из рассмотрения без больших погрешностей маловероятные реакции, протекающие по стадиям k_2 , k_3 , k_6 . Это допустимо, так как концентрация аммиака в реакционной смеси в начале реакции значительно меньше, чем аминспирта **19**. Таким образом, если рассматривать, в основном, начальные периоды протекания реакции, процесс аминолита достаточно корректно описывается упрощенной схемой:



Мы провели кинетические исследования аминолита тиазолина **1** с целью оценить константы скоростей циклизации гуанидина **5** в тиазолин **1** (k_{-1}) и замещенный тиазолин **20** (k_2). Для этого был осуществлен синтез гуанидина **5**, меченого углеродом-14. С целью получения сопоставимых условий проведения аминолита гетероциклов аминспиртами мы исследовали

Таблица 1

Константы скорости циклизации гуанидина **5** ($c_0 = 0.1$ моль/л) в гетероциклы **1** и **20** при 100°C в воде

19, моль/л	24, моль/л	$k_1 \cdot 10^5, \text{c}^{-1}$	$k_2 \cdot 10^5, \text{c}^{-1}$
—	0.2	6.2 ± 0.8	13.1 ± 1.8
0.1	0.2	6.9 ± 1.1	13.8 ± 2.2

сольволиз [^{14}C]-**5** в реакционной смеси, состоящей из спирта **19** и N,N-диметиламинопропанола (**24**). Результаты определения констант скоростей параллельных реакций первого порядка, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о предпочтительности циклизации гуанидина **5** в данных условиях в замещенный тиазолин **20**. Следует отметить, что в условиях реакции аминолиза реакция гидролиза тиазолина **1** до N-меркаптоэтил-мочевины в заметной степени не идет. Так, кипячение водного раствора **24** с тиазолином **1** в течение 2 ч показало, что последний в этих условиях устойчив.

Сопоставление значений констант скоростей циклизации гуанидина **5** (k_2 и k_1) убедительно свидетельствует о том, что для достижения максимального выхода N'-замещенных гуанидинов при аминолизе необходимо проводить процесс в течение оптимального, экспериментально подобранного, временного интервала.

На основании изучения реакций аммонолиза [4], а также кинетических результатов, полученных нами, мы предприняли попытку создать препаративные способы синтеза производных N'-(гидроксиалкил)-2-гуанидиноалкантиолов. Для выбора оптимальных условий получения гуанидинов мы вводили гетероциклы в реакцию с аминоспиртами при 100°C и 5-кратном молярном избытке амина без растворителя.

Результаты исследования реакционной способности 4- и 5-замещенных тиазолинов при их взаимодействии с аминоспиртом **19** представлены в табл. 2.

Удалось установить, что незамещенный тиазолин обладает самой высокой реакционной способностью, максимальный выход продукта реакции достигается через 30 мин после начала реакции. Введение в положение 5 гетероцикла метильной группы несколько снижает реакционную способность тиазолина **2**. Однако время проведения реакции для получения максимального выхода не меняется. Введение алкильных заместителей в положение 4 тиазолинового кольца соединений **3, 4** изменяет время оптимального проведения синтеза соответствующего

Таблица 2

Зависимость выхода тритиокарбонатов **5–8** от продолжительности реакции тиазолинов **1–4** с соединением **19** при 100°C (молярные соотношения реагентов 1:5)

Соединение	Выход, %, через t , мин				
	10	20	30	60	90
5	80	85	95	65	51
6	68	72	83	57	55
7	78	63	55	49	51
8	66		59		21

Выход тригидрокарбонатов 5, 9–13 при реакции тиазолина 1 с различными аминоспиртами (молярные соотношения 1:5) при 100 °С

Соединение	$t_{\text{опт}}$, мин	Выход, %	Соединение	$t_{\text{опт}}$, мин	Выход, %
5	30	95	11	30	44
9	45	92	12	30	61
10	15	51	13	30	58

гуанидина. В то же время выходы продуктов реакции в случае использования гетероциклов 3 и 4 существенно ниже, чем при проведении реакции с тиазолином 1.

Представляло интерес изучить влияние строения нуклеофила на максимальный выход гуанидинов 5, 9–13. Для этого мы изучили реакции тиазолина 1 с различными аминоспиртами в сопоставимых условиях (см. табл. 3).

Оказалось, что оптимальное время проведения реакции существенно зависит от строения аминоспирта. Наиболее высокие выходы гуанидинов достигнуты при взаимодействии с аминоспиртом 19 и 2-аминоэтанолом. Возможно, меньшая реакционная способность аминоспиртов, в которых аминогруппа находится у вторичного атома углерода, связана со стерическими препятствиями.

Проведено исследование аминолита замещенных тиазолинов 2–4 с наиболее реакционноспособными аминоспиртами (табл. 4). Наиболее высокий выход гуанидинов наблюдается в случае незамещенного тиазолина 1 (табл. 3). Заместители, введенные в положения 4 и 5 гетероциклов 2–4, приводят к заметному снижению выхода целевого соединения.

Дальнейшие исследования аминолита производных тиазолинов дали возможность подобрать оптимальные условия получения, а затем осуществить с высокими выходами препаративные синтезы ряда новых N-(гидроксиалкил)гуанидиноалкантиолов.

Следует отметить, что на выход целевых продуктов и условия проведения реакции не влияет применение исходных гетероциклов в виде соли или основания. Выбор гетероциклов и их солей обусловлен лишь их синтетической доступностью. Процесс получения гуанидинов целесообразно проводить в атмосфере инертного газа, так как они легко окисляются кислородом воздуха при 100 °С. Для идентификации и последующего получения различных солей N'-(гидроксиалкил)гуанидиноалкантиолы удобно выделять в виде малорастворимых в воде стабильных при

Таблица 4

Выход тригидрокарбонатов 6–8, 14–18 при реакциях тиазолинов 2–4 с различными аминоспиртами (молярные соотношения 1:5, 100 °С, 30 мин)

Гетероцикл	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{Et}$
2	45	66	33
3	66	63	51
4	—	65	—

Физико-химические характеристики N-производных 2(3)-гуанидиноалкантиолов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Спектр ЯМР ¹³ C, δ, м. д.					Выход, %
		C	H	N		CS ₃	CN ⁺ ₃	CH ₂ O	CH ₂ S	Другие группы	
5•CS ₂	C ₇ H ₁₅ N ₃ OS ₃	<u>33.01</u> 33.20	<u>5.94</u> 5.93	<u>16.81</u> 16.60	145–147	238.50	155.65	57.93	38.44	40.73 (C ⁴ H ₂ N); 31.74 (C ⁶ H ₂ N); 30.78 (CH ₂)	95
6•CS ₂	C ₈ H ₁₇ N ₃ OS ₃	<u>35.71</u> 35.95	<u>6.37</u> 6.15	<u>15.64</u> 15.74	145–146	238.67	155.77	57.90	46.95	46.22 (C ⁵ H ₂ N); 38.38 (C ³ H ₂ N); 31.41 (CH ₂); 16.30 (CH ₃)	63
7•CS ₂	C ₈ H ₁₇ N ₃ OS ₃	<u>35.62</u> 35.95	<u>6.10</u> 6.37	<u>15.48</u> 15.73	142–143	238.71	155.01	57.91	45.74	47.38 (CH); 38.37 (CH ₂ N); 31.43 (CH ₂); 19.74 (CH ₃)	60
8•CS ₂	C ₉ H ₁₉ N ₃ OS ₃	<u>37.84</u> 38.43	<u>6.43</u> 6.76	<u>14.53</u> 14.95	170–172	238.98	155.50	57.93	44.34	38.42 (C ³ H ₂ N); 10.06 (CH ₃); 52.92 (CH)	66
9•CS ₂	C ₆ H ₁₃ N ₃ OS ₃	<u>29.84</u> 30.12	<u>5.10</u> 5.45	<u>17.50</u> 17.57	162–164	238.87	156.10	59.52	38.70	48.89 (C ⁵ H ₂ N); 40.85 (C ³ H ₂ N)	92
10•CS ₂	C ₇ H ₁₅ N ₃ OS ₃	<u>32.41</u> 32.20	<u>5.90</u> 5.77	<u>16.85</u> 16.60	155–157	238.43	155.60	57.82	38.38	48.89 (C ⁵ H ₂ N); 38.33 (C ³ H ₂ N); 38.38 (CH ₂ S); 31.39 (CH ₃)	51
11•CS ₂	C ₈ H ₁₇ N ₃ OS ₃	<u>35.54</u> 35.93	<u>5.99</u> 6.37	<u>15.66</u> 15.73	141–143	238.42	155.75	62.55	39.35	40.72 (CH ₂ N); 54.87 (CHN); 32.71 (CH ₂); 10.14 (CH ₃)	44
12•CS ₂	C ₇ H ₁₅ N ₃ OS ₃	<u>33.71</u> 33.20	<u>5.42</u> 5.93	<u>16.44</u> 16.60	156–158	238.53	155.72	55.66	38.36	35.90 (C ⁶ H ₂ N); 28.29 (CH ₂); 14.30 (CH ₃)	61
13•CS ₂	C ₈ H ₁₇ N ₃ OS ₃	<u>35.31</u> 35.93	<u>6.21</u> 6.37	<u>15.82</u> 15.73	148–150	238.24	155.56	63.61	38.38	40.66 (C ⁴ H ₂ N); 38.43 (CH ₂), (CH), 223.73 (CH ₃)	58
14	C ₇ H ₁₅ N ₃ OS ₃	<u>32.95</u> 33.20	<u>5.35</u> 5.93	<u>16.75</u> 16.60	160–163	238.56	156.15	59.40	46.94	46.29 (C ⁵ H ₂ N); 43.74 (C ³ H ₂ N); 16.33 (CH ₃)	66
15•CS ₂	C ₉ H ₁₉ N ₃ OS ₃	<u>38.19</u> 38.43	<u>6.55</u> 6.76	<u>14.41</u> 14.95	128–130	238.46	155.90	62.70	46.80	54.95 (C ⁵ H ₂ N); 46.30 (C ³ H ₂ N); 23.76 (CH ₂); 10.10 (CH ₃)	51
16•CS ₂	C ₇ H ₁₅ N ₃ OS ₃	<u>32.97</u> 33.20	<u>5.71</u> 5.93	<u>16.70</u> 16.60	167–168	238.83	155.34	59.42	45.73	47.48 (CH); 43.85 (CH ₂ N); 19.76 (CH ₃)	45
17•CS ₂	C ₈ H ₁₇ N ₃ OS ₃	<u>38.03</u> 38.43	<u>6.10</u> 6.76	<u>14.80</u> 14.95	130–132	238.69	155.10	63.52	45.72	54.89 (C ⁵ H ₂ N); 47.30 (C ³ H ₂ N); 23.72 (CH ₂); 10.13 (CH ₃)	33
20*	C ₆ H ₁₂ N ₂ OS	<u>44.80</u> 45.00	<u>7.82</u> 7.50	<u>17.28</u> 17.50	139–141	–	–	–	–	–	62

* ИК спектр, ν, см⁻¹: 3250 (=NH); 1650, 1620, 1570, 1430 (=C=N-); 1000, 960, 860, 800 (≡C-S-C≡).

хранении тригиокарбонатов, которые выпадают в осадок при введении в реакционную смесь сероуглерода [7]. Затем полученный раствор тригиокарбонатов разлагают действием нужной кислоты [8].

Продукты реакций сольволиза производных тиазолинов 1–4 были выделены и идентифицированы (см. табл. 5).

Таким образом, исследован ряд закономерностей раскрытия тиазолинового кольца при воздействии на них алифатических аминоспиртов. Изучено влияние на процесс аминолиза соотношения реагентов, строения гетероциклов и аминоспиртов. В результате разработан новый способ и осуществлено препаративное получение ряда новых N¹-(гидроксиалкил)-гуанидиноалкантиолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Гуанидиноалкантригиокарбонаты соединений 5–17. Растворяют 0.01 моль соответствующего гидробромида гетероцикла 1–4 в 0.01–0.06 моль аминоспирта. Раствор помещают в ампулу, продувают аргоном и затем ампулу запаивают. Нагревают при оптимальной температуре в течение определенного времени. После охлаждения до 0 °С ампулу вскрывают, добавляют при перемешивании 2 мл сероуглерода, оставляют на 12 ч при 0 °С. Отфильтровывают остаток, промывают водой, а затем пропанолом-2 и эфиром. Физико-химические и спектральные характеристики соединений представлены в табл. 5.

Гидрохлориды 5–17 получают в виде водных растворов разложением соответствующих гуанидиноалкантригиокарбонатов эквивалентным количеством соляной кислоты при 20 °С в токе аргона, необходимого для предотвращения окисления образующихся тиолов.

Кинетические исследования проводят методом ТСХ (см. табл. 1). Меченный углеродом-14 гуанидин 5 синтезируют по методике получения немеченного соединения. Синтез меченного углеродом-14 тиазолина 1 описан нами ранее [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Владимиров, И. И. Красильников, О. В. Арапов, *Радиопротекторы: структура и функции*, Наукова думка, Киев, 1989, 263.
2. В. М. Федосеев, *Тиазолины и тиазины – новый тип радиозащитных соединений. Вопросы современной радиационной фармакологии*, Наука, Москва, 1980, 10.
3. G. Hendrik, E. Atkinson, *J. Med. Chem.*, **9**, 558 (1966).
4. А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, М. Н. Семенов, С. М. Хомутов, *ХГС*, 1550 (2000).
5. А. А. Мандругин, В. М. Федосеев, С. М. Хомутов, А. А. Родюнин, Ю. А. Лещев, *ХГС*, 1572 (1987).
6. Н. М. Туркевич, Б. И. Швыдкий, *Укр. хим. журн.*, **18**, 513 (1952).
7. W. O. Foye, T. Mickels, R. N. Duval, T. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **6**, 509 (1963).
8. Е. Д. Манолов, *Фармация*, № 15, 271 (1965).

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

Поступило в редакцию 10.04.2000