ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 9, с. 1012–1018

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.233.1

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫХ ТИОМОЧЕВИН И ТИОГИДАНТОИНОВ НА ОСНОВЕ (*R*)- И (*S*)-1-(2,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТАН-1-АМИНОВ

© 2022 г. А. А. Барашкин, В. С. Поляков, Н. Л. Шикуть, А. Д. Путилова, А. Р. Горовой, В. А. Тафеенко, Н. В. Зык, Е. К. Белоглазкина*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3
**e-mail: bel@org.chem.msu.ru*

Поступила в редакцию 10.03.2022 г.
После доработки 18.03.2022 г.
Принята к публикации 22.03.2022 г.

Предложен удобный метод выделения (*R*)- и (*S*)-энантимеров 1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амина из рацемической смеси с использованием O,O-дибензоилвинных кислот. На основе (*R*)- и (*S*)-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-аминов реакцией с этилизотиоцианатоацетатом получены хиральные тиомочевины и 2-тиогидантоины.

Ключевые слова: разделение энантиомеров, 1-арилалкиламины, O,O-дибензоилвинная кислота, тиомочевины, тиогидантоины

DOI: 10.31857/S0514749222090117, **EDN:** JMTAJK

Получение органических производных в энантиомерно чистом виде является актуальной задачей, прежде всего для синтеза биологически активных соединений, у которых целевую активность, как правило, проявляет только один из стереоизомеров, а другие оказываются неактивными или даже токсичными [1–3]. Так, при исследовании действия энантиомеров α-пинена на различные виды бактерий и грибов было обнаружено, что из 25 исследованных видов бактерий 18 более подвержены влиянию (–)-энантиомера, тогда как для мицелиальных грибов активным оказался (+)-энантиомер [4]. (+)-(*S*)-Энантиомер 1-метил-3-(10*H*-фенотиазин-10-илметил)-1-азониабицикло[2,2,2]октанйодида на порядок более эффективен в качестве антагониста гистамина, чем (–)-(*R*)-энантиомер [5]. Один их стереоизомеров противоракового препарата нутлина (–)-нутлин-3 примерно в 150 раз более эффективно ингибирует взаимодействие белков p53-MDM2, чем его энантиомер (+)-нутлин-3 [6,7], а другие диастереомеры нутлина вообще не проявляют такой активности, но зато ингибируют антиапоптический фактор транскрипции NFkB [8].

Энантимерно чистые первичные амины являются удобными исходными соединениями для получения хиральных органических молекул. Чаще всего в синтезе используются асимметрические производные 1-арилалканаминов, так как они легко доступны благодаря реакциям восстановительного аминирования соответствующих ацетофенонов [9], могут быть разделены на индивидуальные энантиомеры через диастереомерные соли с винной кислотой [10] и устойчивы к рацемиза-

ции в присутствии оснований [11–13]. Кроме того, 1-арилалкиламинная группа может использоваться в качестве вспомогательной хиральной группировки с последующим удалением из целевой молекулы гидрогенолизом или ацидолизом [11].

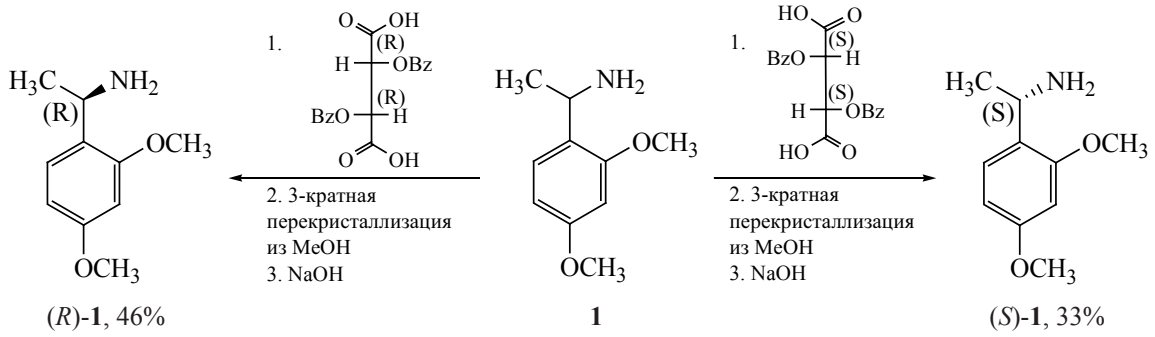
Несмотря на удобство разделения 1-арилалкиламинов на энантиомеры через диастереомерные тартраты, эта методика не является полностью универсальной, она дает удовлетворительные результаты лишь для простых производных 1-фенилэтиламина и некоторых его аналогов [14, 15]. До настоящего времени в литературе отсутствовали данные о разделении на энантиомеры 1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амина (**1**). Наши попытки провести такое разделение стандартным методом с использованием (+)- и (–)-винных кислот не привели к положительному результату из-за длительного (более 3 сут) процесса кристаллизации и загрязнения выделяющейся виннокислой соли вторым стереоизомером даже после многократных перекристаллизаций. В то же время 1-(2,4-диметоксифенил)иламиновый фрагмент в качестве вспомогательной хиральной группировки имеет преимущество перед 1-фенилэтиламиновым, поскольку производные амина **1** с метокси-группами в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца образуют более устойчивый бензильный катион при расщеплении ацидолизом, и 2,4-диметоксифенилэтильная группировка может быть удалена из целевой молекулы в условиях, когда фенилэтиламинная группировка не отщепляется [16]. Кроме того, в производных амина **1** дополнительные стерические эффекты способны усиливать различия в физико-химических свойствах получаемых на их основе пар диастереомеров, что может положительно сказаться на возможности их разделения.

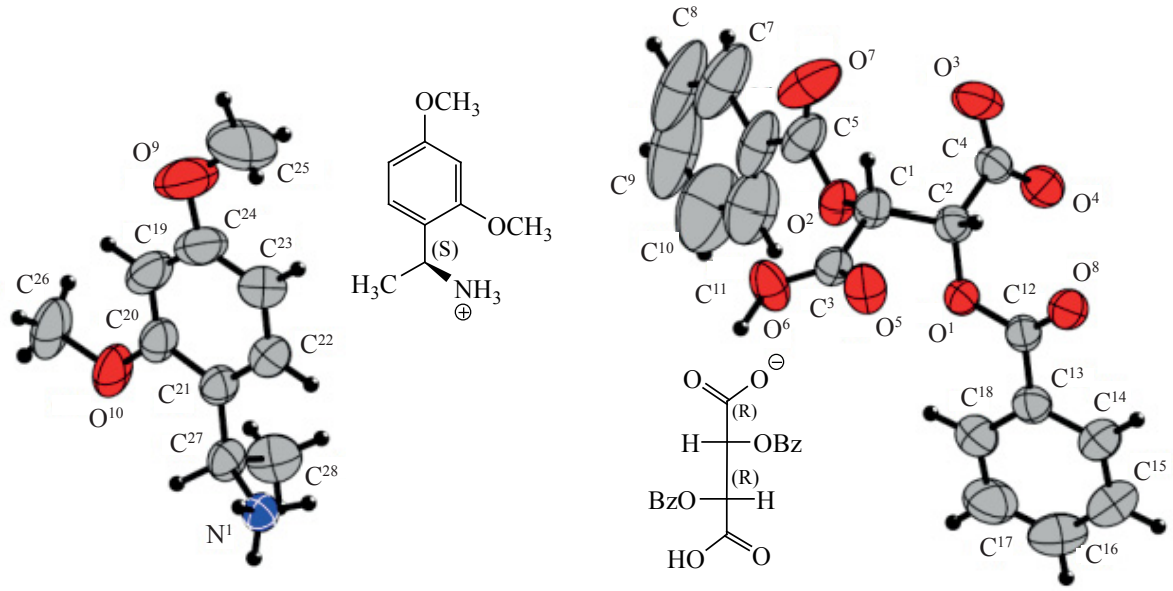
В данной работе мы предлагаем удобный препаративный способ разделения рацемического 1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амина на энантиомеры с использованием (+)- и (–)-O,O-дибензоилвинных кислот и демонстрируем возможность использования полученных (+)- и (–)-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-аминов (*R*)-**1** и (*S*)-**1** для получения оптически активных тиомочевин и тиогидантоинов без рацемизации в процессе синтеза.

Рацемический 1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амин **1** был получен из резорцина в результате трехстадийного синтеза [17–19] и разделен на энантиомеры после трехкратной перекристаллизации из метанола его диастереомерных солей с (*R*,*R*)- и (*S*,*S*)-O,O-дибензоилвинными кислотами (ODBTA). Для выделения аминов (*R*)-**1** и (*S*)-**1** в виде свободных оснований полученные соли обрабатывали гидроксидом натрия (схема 1). Для синтезированных аминов (*R*)-**1** и (*S*)-**1** было определено удельное вращение методом поляриметрии; энантиомерную чистоту подтверждали методом хиральной ВЭЖХ.

Полученные энантиомерно чистые амины (*R*)-**1** и (*S*)-**1** не описаны в литературе, поэтому монокристаллы обоих стереоизомерных тартратов амина **1** были исследованы методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Молекулярная структура соединения (*S*)-**1·ODBTA** представлена на рисунке. Установлено, что использование (–)-ODBTA с конфигурацией стереоцентров (*R*,*R*) позволяет выделить (*R*)-(+)-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амин, а (+)-ODBTA с конфигурацией стереоцентров (*S*,*S*) – (*S*)-(–)-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амин; таким образом были соотнесены направление оптического вращения и абсолютная конфигурация полученных аминов.

Схема 1. Выделение энантимерных аминов (*R*)-**1** и (*S*)-**1**





Молекулярная структура O,O-дибензоилтартрата 1-(2,4-диметоксифенил)этиламина (*S*)-**1**

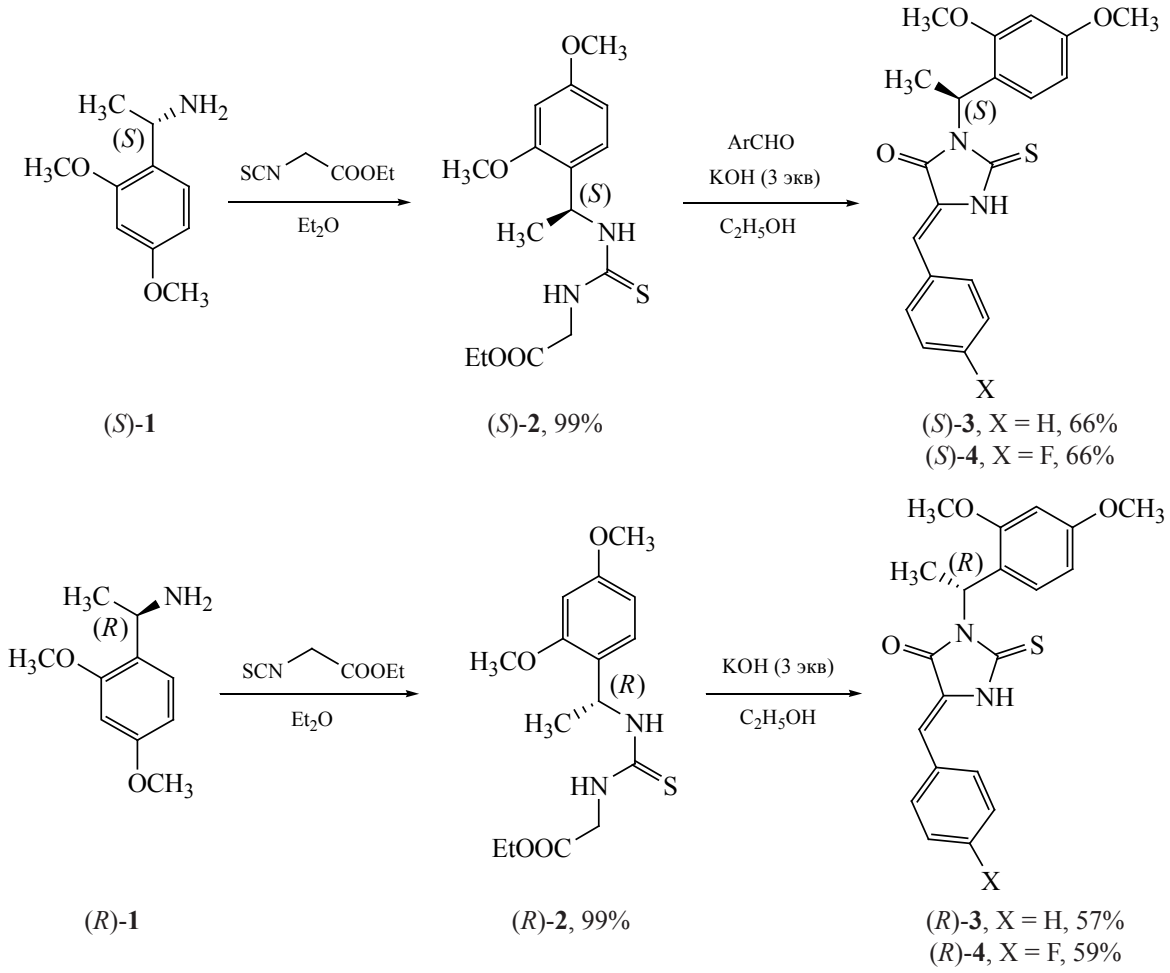
На основе полученных аминов (*R*)-**1** и (*S*)-**1** далее были получены тиомочевины (*R*)-**2** и (*S*)-**2** и арилидентиогидантоины (*R*)-**3**/(*S*)-**3** и (*R*)-**4**/(*S*)-**4**. Для этого энантиомерные амины **1** вводили в реакцию с этиловым эфиром изотиоцианоуксусной кислоты, и далее полученную тиомочевину **2** использовали в реакции с бензальдегидом и 4-фторбензальдегидом (схема 2).

Для доказательства отсутствия рацемизации в ходе представленных на схеме 2 реакций полученные соединения (*R*)-**2**, (*S*)-**2**, (*R*)-**3**, (*S*)-**3**, (*R*)-**4** и (*S*)-**4** были исследованы с помощью аналитической ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой. По результатам анализа в выделенных продуктах отсутствуют примеси противоположных энантиомеров.

(*R*)-1-(2,4-Диметоксифенил)этил-1-амин [(*R*)-1]. В конической колбе растворяли 4.354 г (0.0116 моль, 1.01 экв) (+)-ODBTA в метаноле (50 мл), нагревали до кипения, после чего по каплям прибавляли 2.075 г рацемического амина **1** (0.0115 моль, 1 экв). Колбу охлаждали до комнатной температуры, декантировали раствор с выпавших игольчатых кристаллов, добавляли к ним 50 мл метанола и нагревали до полного растворения, после чего охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок. Перекристаллизацию из метанола повторяли еще 2 раза, после чего образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, растворяли в воде, добавляли избыток КОН, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Эфирный экстракт сушили над сульфатом натрия и упаривали растворитель. Выход 0.959 г (46%), бесцветная жидкость. $[\alpha]_D^{20}$ +46.6° (без растворителя) или +25.8° (*c* 1.0, $CHCl_3$). Для соли с (+)-ODBTA $[\alpha]_D^{20}$ +87° (*c* 0.2, MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.36 д (3H, CH_3, *J* 6.7 Гц), 1.58 с (2H, NH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.28 к (1H, CH, *J* 6.8 Гц), 6.47–6.45 д.д (2H, Ar, *J* 2.4, 2.0 Гц), 7.21–7.23 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 23.31, 45.53, 55.14, 98.57, 103.69, 126.07, 128.34, 157.67, 159.40, 212.08. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 182.1176 $[M + H]^+$. $C_{10}H_{16}NO_2$. *M* 182.1181.

(*S*)-1-(2,4-Диметоксифенил)этил-1-амин [(*S*)-1)]. В конической колбе растворяли 27.789 г (0.0739 моль, 1.01 экв) (–)-ODBTA в метаноле (100 мл), нагревали до кипения, после чего по каплям прибавляли 13.244 г рацемического амина **1** (0.0732 моль, 1 экв). Колбу охлаждали до комнатной температуры, декантировали раствор с выпавших игольчатых кристаллов, добавляли к ним 50 мл метанола и нагревали до полного растворения, после чего охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок. Перекристаллизацию из метанола повторяли еще 2 раза, после чего образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, растворяли в воде, добавляли из-

Схема 2. Синтез энантиомерно чистых тиомочевин **2** и тиогидантоинов **3**



быток КОН, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Эфирный экстракт сушили над сульфатом натрия и упаривали растворитель. Выход 4.37 г (33%), бесцветная жидкость. Спектральные данные аналогичны таковым изомера **(*R*)-1**. $[\alpha]_D^{20}$ –46.4° (без растворителя) или –25.6° (*c* 1.0, $CHCl_3$). Для соли с (–)-ODBTA $[\alpha]_D^{20}$ +87° (*c* 0.2, MeOH).

(*R*)- и (*S*)-Этил-{[1-(2,4-диметоксифенил)-этил]карбамотиоил}глицинаты (2). (+)-Изомер [(*R*)-2]. К раствору 5.43 г амина **(*R*)-1** (0.03 моль, 1 экв) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли 4.35 г этилизотиоцианатоацетата (0.03 моль, 1 экв). Перемешивали 30 мин, упаривали растворитель. Выход 9.5 г (98%), желтоватое маслянистое вещество. $[\alpha]_D^{20}$ +38.7° (*c* 1.0, MeOH).

(–)-Изомер [(*S*)-2] синтезировали аналогично соединению **(*R*)-2**. Выход 9.7 г (99%), желтоватое маслянистое вещество. $[\alpha]_D^{20}$ –38.8° (*c* 1.0, MeOH).

Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.17–1.22 д (3H, O–CH_2–C$\underline{H}_3$, *J* 7.0 Гц), 1.31 д (3H, CH–C$\underline{H}_3$, *J* 6.9 Гц), 3.74 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 4.03 к (1H, C$\underline{H}$–CH_3, *J* 6.9 Гц), 4.09 к (2H, O–C$\underline{H}_2$–CH, *J* 7.0 Гц), 4.22 д (2H, NH–C$\underline{H}_2$, *J* 7.5 Гц), 6.48 д (1H, Ar, *J* 8.3 Гц), 6.54 с (1H, Ar), 7.09 д (1H, Ar, *J* 8.3 Гц), 8.03 д (1H, NH, *J* 7.5 Гц), 7.64 уш.с (1H, NH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 327.1373 $[M + H]^+$. $C_{15}H_{23}N_2O_4S$. *M* 327.1371.

Тиогидантоины 3 и 4 (*общая методика*). К раствору тиомочевины **(*R*)-2** или **(*S*)-2** (1 экв) в этаноле добавляли альдегид (1.1 экв). Далее при перемешивании добавляли твёрдый КОН (3 экв). Полученный раствор жёлтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2–3 ч, контроль по ТСХ, система ПЭ–ЭА, 3:1. После окончания реакции добавляли избыток насыщенного раствора хлорида аммония; при этом выпадал

осадок жёлтого цвета, который отфильтровывали и сушили на воздухе.

(*R,Z*)-(+)-5-Бензилиден-3-[1-(2,4-диметоксифенил)этил]-2-тиооксоимидазолидин-4-он [(*R*)-3] получали из 0.326 г тиомочевины **(*R*)-2** (1 ммоль), 0.117 г бензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль). Выход 0.21 г (57%), т.пл. 78–80°C. $[\alpha]_D^{20}$ +82.0° (*c* 1.0, MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.71 д (3H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 6.04 к (1H, CH. *J* 7.3 Гц), 6.49 м (2H, Ar), 6.52 с (1H, HC=), 7.31 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.35–7.47 м (3H, Ar), 7.74 д (2H, Ar, *J* 6.6 Гц), 12.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.07, 39.81, 40.02, 40.23, 48.00, 55.60, 56.02, 98.67, 104.77, 112.45, 119.91, 126.44, 129.19, 129.67, 130.62, 132.74, 157.98, 160.40, 164.32, 179.34. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 369.1267 $[M + H]^+$. $C_{20}H_{21}N_2O_3S$. *M* 369.1268.

(*S,Z*)-(–)-5-Бензилиден-3-[1-(2,4-диметоксифенил)этил]-2-тиооксоимидазолидин-4-он [(*S*)-3] получали из 1.4 г тиомочевины **(*S*)-2** (3.8 ммоль), 0.445 г г бензальдегида (4.2 ммоль) и 0.638 г гидроксида калия (11.4ммоль). Выход 0.92 г (66%). $[\alpha]_D^{20}$ –81.7° (*c* 1.0, MeOH). Спектральные данные аналогичны таковым изомера **(*R*)-3**.

(*R,Z*)-(+)-3-[1-(2,4-Диметоксифенил)этил]-5-(4-фторбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он [(*R*)-4] получали из 0.326 г тиомочевины **(*R*)-2** (1 ммоль), 0.136 г 4-фторбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль). Выход 0.228 г (59%), т.пл. 73–75°C. $[\alpha]_D^{20}$ +65.2° (*c* 1.0, MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.69 д (3H, CH_3, *J* 7.4 Гц), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.74 с (3H, CH_3), 6.02 д (1H, CH, *J* 7.4 Гц), 6.47–6.53 м (3H, HC=, Ar), 7.22–7.32 м (3H, Ar), 7.80 д.д (2H, Ar, *J* 9.0, 5.4 Гц), 12.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.04, 55.58, 55.99, 98.58, 104.66, 111.39, 116.14, 116.36, 126.16, 129.34, 129.14, 133.04, 157.93, 160.36, 161.57, 164.28. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: –110.73. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 387.1173 $[M + H]^+$. $C_{20}H_{20}FN_2O_3S$. *M* 387.1173.

(*S,Z*)-(–)-3-[1-(2,4-Диметоксифенил)этил]-5-(4-фторбензилиден)-2-тиооксоимидазолидин-4-он [(*S*)-4] получали из 0.326 г тиомочевины **(*S*)-2** (1 ммоль), 0.136 г 4-фторбензальдегида (1.1 ммоль) и 0.168 г гидроксида калия (3 ммоль). Выход 0.253 г (66%). $[\alpha]_D^{20}$ –65.0° (*c* 1.0, MeOH). Спектральные данные аналогичны таковым изомера **(*R*)-4**.

Для синтеза использовались следующие реактивы: этиловый эфир изотиоцианоуксусной кислоты (97%б Sigma-Aldrich), O,O-дибензоилвинная кислота (98%, Sigma-Aldrich), 3,4-диметоксибеензальдегид (99%, Sigma-Aldrich), 4-Фторбензальдегид (98%, Sigma-Aldrich).

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записывали на приборе Bruker Avance (Германия) с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно, δ, м.д. В качестве растворителя использовали дейтерохлороформ и ДМСО-d_6. Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на приборе Bruker microTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполняли на положительных ионах (напряжение на капилляре – 4500 В). Диапазон сканирования масс – *m/z* 50–3000 D, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibration Solution, Fluka). Вещества вводили в виде растворов в ацетонитриле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса 180°C. Для подтверждения энантиомерной чистоты соединений использовали хроматограф Shimadzu Prominence LC20 с коллектором фракций. Температура анализа 40°C, скорость потока элюента – 1 мл/мин. Колонка Chiralpak AS-H 250×4 мм, зернение 5 мкм. Режим элюирования градиентный, элюент A – гексан, элюент B – изопропанол. Градиент: до 0.5 мин – 15% B, от 0.5 до 10.5 мин – от 15 до 50% B, от 10.5 до 12 мин – 50% B, от 12 до 14 мин – от 50 до 15% B, полное время анализа – 20 мин. Масс-детектор: одинарный квадрупольный масс-спектрометр Shimadzu LCMS-2020 с источником ионизации DUIS. Температура нагревателя – 400°C, капилляра – 250°C, поток обдувающего газа – 1.5 л/мин, высушивающего газа – 15 л/мин. Ионизация в совместном режиме ESI/

APCI с регистрацией положительных и отрицательных ионов в режиме Scan. Измерение угла оптического вращения проводили на автоматическом поляриметре «A. Kruss Optronic GmbH» в виде однoблочного прибора с интерференционным светофильтром с максимумом пропускания на длине волны 589 нм, фокусирующей оптической системой и диапазоном измерений на данной длине волны от –90° до +90° и абсолютной погрешностью не более ±0.003°. Измерения проводили в стеклянной кювете с длиной оптического пути 100 мм для растворов с концентрацией 1 г/100г метанола или хлороформа или для чистых жидких веществ без растворителя.

Рацемический амин 1 синтезировали трехстадийной последовательностью реакций, исходя из резорцина, по методикам [17–19]. (+)- и (–)-O,O-Дибензоилвинные кислоты (*ee* 98+%, партия 62708-56-9, ООО «ХимПроцесс», г. Москва) получали по методике [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рацемический 1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амин может быть разделён на энантиомеры с использованием (+)- и (–)-O,O-дибензоилвинных кислот. Выделенные (*R*)- и (*S*)-энантиомеры 1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амина могут быть использованы для препаративного синтеза оптически активных тиомочевин и тиогидантоинов без рацемизации в процессе синтеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

ЯМР и РСА исследования в данной работе выполнены при поддержке Программы развития Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 21-13-00023) и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 19-33-90237).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antonchick A.P. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 10195−10202. doi 10.1016/j.tet.2011.04.056
2. D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1994**, *91*, 4082–4085. doi 10.1073/pnas.91.9.4082
3. Alper P.B., Meyers C., Lerchner A., Siegel D.R., Carreira E.M. Facile, *Angew. Chem*. **1999**, *111*, 3379–338. doi 10.1002/(SICI)1521-3757(19991102) 111:21<3379::AID-ANGE3379>3.0.CO;2-J
4. da Silva A.C.R., Lopes P.M., de Azevedo M.M.B., Costa D.C.M., Alviano C.S., Alviano D.S. *Molecules*. **2012**, *17*, 6305–6316. doi 10.3390/molecules17066305
5. Di Bugno C., Dapporto P., Giorgi R., Manzini S., Paoli P., Subissi A., Arcamone F. *Chirality*. **1994**, *6*, 382–388. doi 10.1002/chir.530060505
6. Fischer P.M. *Int. J. Peptide Res. Ther*. **2006**, *12*, 3–19. doi 10.1007/s10989-006-9016-5
7. El Sawy K., Verma C.S., Lane D.P., Caves L. *Cell Cycle*. **2013**, *12*, 3727–3735. doi 10.4161/cc.27273
8. Sharma V., Peddibhotla S., Tepe J.J. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 9137–9143. doi 10.1021/ja060273f
9. Baxter E.W., Reitz A.B. *Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents*. Ed. L.E. Overman. Wiley Online Library. **2004**, *59*. doi 10.1002/0471264180.or059.01
10. Ault A. *Org. Synth*. **1969**, *49*, 93–96. doi 10.15227/orgsyn.049.0093
11. Sallio R., Lebrun S., Capet F., Agbossou-Niedercorn F., Michon C., Deniau E. *Beilstein J. Org. Chem*. **2018**, *14*, 593–602. doi 10.3762/bjoc.14.46
12. Davies S.G., Huckvale R., Lee J.A., Lorkin T.J.A., Roberts P.M., Thomson J.E. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 3263–3275. doi 10.1016/j.tet.2011.12.084
13. Davies S.G., Lee J.A., Roberts P.M., Stonehouse J.P., Thomson J.E. *Tetrahedron Lett*. **2012**, *53*, 1119–1121. doi 10.1016/j.tetlet.2011.12.088
14. Kwan M.H.T., Breen J., Bowden M., Conway L., Crossley B., Jones M.F., Munday R., Pokar N.P.B., Screen T., Blacker A.J. *J. Org. Chem*. **2021**, *86*, 2458–2473. doi 10.1021/acs.joc.0c02617
15. Miyazaki M., Naito H., Sugimoto Y., Kawato H., Okayama T., Shimizu H., Miyazaki M., Kitagawa M., Seki T., Fukutake S., Aonuma M., Soga T. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 728–732. doi 10.1016/j.bmcl.2012.11.091
16. Barashkin A.A., Polyakov V.S., Shikut N.L., Putilova A.D., Gorovoy A.R., Degtiarev A.D., Tafeenko V.A., Tarasevich B.N., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. *Mendeleev Commun*. **2022**, *32*, 6641.

17. Schmidt N.G., Pavkov-Keller T., Richter N., Wiltschi B., Gruber K., Kroutil W. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2017**, *56*, 7615–7619. doi 10.1002/anie.201703270

18. Fardost A., Lindh J., Sjöberg P.J.R., Larhed M. *Adv. Synth. Catal*. **2014**, *356*, 870–878. doi 10.1002/ADSC.201301004

19. Kinbara K., Harada Y., Saigo K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. **2000**, *2*, 1339–1347. doi 10.1039/b000903m

20. Zetzsche F., Hubacher M. *Helv. Chim. Acta*. **1926**, *9*, 291–297. doi 10.1002/hlca.19260090134

Synthesis of Chiral of Chiral Enantiomerically Pure Thioureas and Thiohydantoins Based on (*R*)- and (*S*)-1-(2,4-Dimethoxyphenyl)ethane-1-amines

A. A. Barashkin, V. S. Polyakov, N. L. Shikut, A. D. Putilova, A. R. Gorovoy, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk, and E. K. Beloglazkina*

M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia
**e-mail: bogtv@mail.ru*

Received March 10, 2022; revised March 18, 2022; accepted March 22, 2022

A convenient method for isolating the (*R*)- and (*S*)-enantiomers of 1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethane-1-amine from their racemic mixture using O,O-dibenzoyltartaric acids have been proposed. Based on (*R*)- and (*S*)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethane-amines, chiral thioureas and 2-thiohydantoins were obtained by the reaction with ethyl isothiocyanatoacetate.

Keywords: separation of enantiomers, 1-arylalkylamines, O,O-dibenzoyltartaric acid, thioureas, thiohydantoines