

O. V. БАКБАРДИНА

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ МОНОТИООКСАМИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

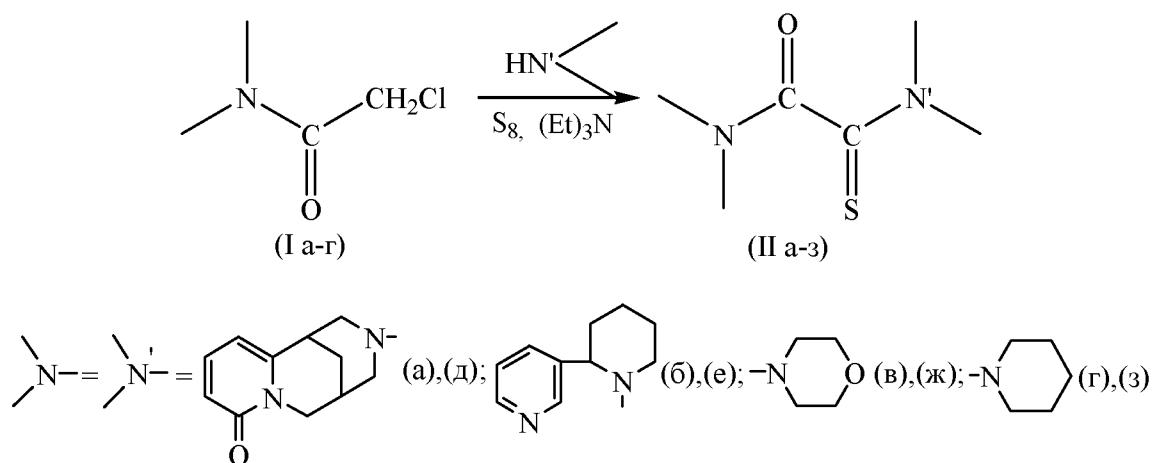
Взаимодействием хлорацетамидов с элементной серой и циклическими аминами в присутствии триэтиламина осуществлен синтез монотиооксамидов, а также изучена возможность получения тиогидразидов оксаминовых кислот, имеющих в одной молекуле амидные и тиогидразидные фрагменты. Проведена реакция N-(S)-замещенных монотиооксамидов с солянокислым гидроксиламином в пиридине с образованием соответствующих карбамоиламидоксимов. Определены оптимальные условия синтеза новых монотиооксамидов и их производных.

Интерес к химии монотиооксамидов обусловлен их уникальными комплексообразующими свойствами и возможностью синтеза на их основе самых разнообразных соединений, в том числе гетероциклических.

Как известно [1], монотиооксамиды содержат в своей молекуле максимально сближенные амидные и тиоамидные группы. Подобное сочетание фрагментов в структуре производных природных алкалоидов, таких, как цитизин и анабазин, можно придать соединениям подчас неожиданные свойства, позволяющие выйти за рамки традиционного синтетического потенциала, складывающегося из известных свойств указанных соединений. Таким образом, путем последовательной модификации функциональных групп монотиооксамидов открываются возможности создания самых разнообразных продуктов.

Среди описанных в литературе способов [2, 3] наиболее простым и удобным является метод синтеза монотиооксамидов, основанный на реакции замещенных амидов, главным образом хлорацетамидов, с элементной серой и аминами [4]. Однако этот способ, в котором реагенты смешиваются одновременно, обладает рядом существенных недостатков, связанных с необходимостью длительного нагревания реакционной массы, при котором сера взаимодействует с аминами с образованием сложной смеси продуктов, что значительно затрудняет процесс получения и выделения монотиооксамидов.

В целях получения новых потенциально биологически активных соединений нами был осуществлен синтез монотиооксамидов (Па-з) взаимодействием хлорацетамидов (Ia-г) с элементной серой и аминами в присутствии триэтиламина в среде диметилформамида при комнатной температуре (20 °C).



В результате систематического изучения реакции S-функционализации хлорацетамидов (Ia-г) было выяснено, что на выходы конечных продуктов существенно влияет порядок смешивания реагирующих компонентов. Так, использование предварительно приготовленного раствора элементной серы в амине приводит к увеличению выходов монотиооксамидов (IIa-з) до 64,61%. Объясняется это тем, что под действием аминного компонента происходит расщепление восьмичленной циклической молекулы элементной серы и в растворе накапливается достаточно большое количество полисульфид-анионов, которые значительно облегчают протекание процесса тиолирования метиленового фрагмента хлорацетамидов (Ia-г). В случае же проведения реакции с одновременным вводом реагентов вероятность побочной реакции алкилирования аминов хлорацетамидами (Ia-г) увеличивается, что значительно снижает выход конечных продуктов.

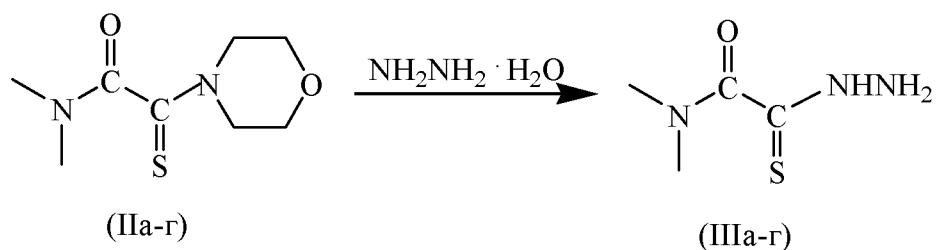
Синтезированные продукты (Па-з) представляют собой кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях.

Различие в реакционной способности тиоамидной и амидной групп определяет химические свойства монотиооксамидов. Вследствие легкой поляризуемости π -связи тиокарбонильная группа в отличие от карбонильной значительно легче взаимодействует с нуклеофильными реагентами, а также вступает в электрофильные и радикальные реакции. При этом близкое расположение амидных функций дополнительно активирует их и допускает проводить реакции в мягких условиях, что позволяет использовать монотиооксамиды не только как потенциальные биологически активные вещества, но и в качестве синтонов для дальнейшей трансформации.

Так, в продолжение исследований по использованию продуктов S-функционализации органических веществ была изучена возможность получения тиогидразидов оксаминовых кислот (Ша-г), имеющих в одной молекуле амидные и тиогидразидные фрагменты.

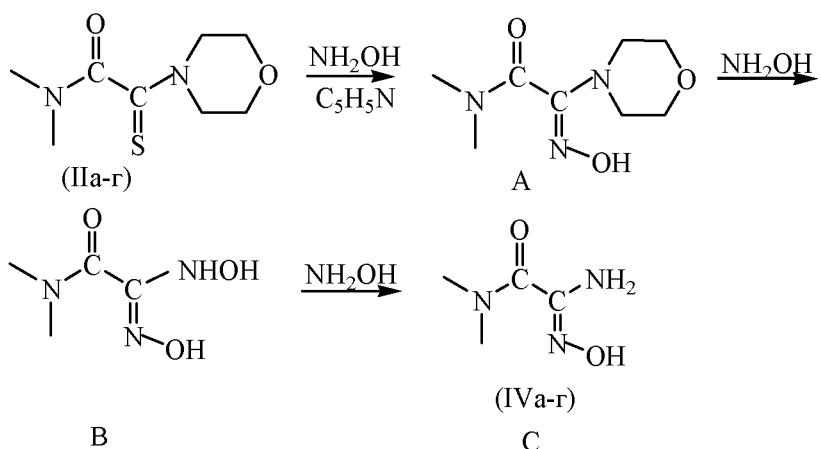
Ранее известные методы получения тиогидразидов оксаминовых кислот, имеющих заместители у концевого атома азота тиогидразидного фрагмента, являются трудоемкими [5], а незамещенные производные получают путем проведения трехстадийной реакции из хлорацетамидов [6].

Нами предложен оптимальный способ получения тиогидразидов оксаминовых кислот (Ша-г) путем одностадийного взаимодействия монотиооксамидов (IIа-г) с гидразингидратом по следующей схеме:



Соединения (IIIa-g) являются кристаллическими веществами, растворимыми во многих органических растворителях, обладают большими синтетическими возможностями и представляют значительный интерес в синтезе комплексообразующих структур и биологически активных соединений.

В настоящей работе также изучена реакция N-(S)-замещенных монотиооксамидов (IIIa-g) с гидроксиламином с образованием соответствующих карбамоиламиодоксимов. В результате исследований показано, что при взаимодействии N-(S)-замещенных монотиооксамидов (IIIa-g) с избытком гидроксиламина гладко образуются соответствующие амидоксимы (IVa-g).



Процесс протекает с промежуточным образованием амидоксима А, который можно выделить из реакционной среды. В ходе реакции образуется, по-видимому, неустойчивый интермедиат В, который быстро восстанавливается в амидоксим С под действием избытка гидроксиламина. Установлено также, что влияние заместителей на выходы соответствующих амидоксимов незначительное.

Синтезированные продукты (IVa-g) являются кристаллическими веществами, растворимыми во многих органических растворителях.

Синтезированные новые монотиооксамиды и их производные могут представлять интерес для всестороннего изучения их физиологических свойств.

Строение полученных монотиооксамидов (IIIa-з), а также их производных – тиогидразидов оксаминовых кислот (IIIa-g) и амидоксимов (IVa-g) – доказано данными ИК, ЯМР¹Н-спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

В ИК-спектрах соединений (IIIa-з), (IIIa-g), (IVa-g) присутствует сильная полоса поглощения в области 1700–1730 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями группы C=O, в ИК-спектрах соединений (IIIa-з), (IIIa-g) наблюдается широкая полоса поглощения в области 1160 см⁻¹, связанная с валентными колебаниями C=S-группы. В ИК-спектрах соединений (IVa-g) также имеются полосы поглощения в области 3490–3500 см⁻¹, соответствующие гидроксильной группе, в интервале 1640–1680 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения, характеризующие валентные колебания C=N связи.

Анализ ЯМР¹Н спектров соединений (IIIa-з), (IIIa-g), (IVa-g) показывает, что значения химических сдвигов протонов аминного (алкалоидного) каркаса проявляются в характерных для них областях спектра [7], протоны NH₂-группы соединений (IVa-g) проявляются в виде синглета в области 5,70–5,90 м.д., сигнал в области 9,90–10,20 м.д. можно отнести к протону N-OH-группы. В ЯМР¹Н спектрах соединений (IIIa-g), протоны гидразидного фрагмента NH₂ проявляются в виде широкого синглета в области 3,47–3,65 м.д.

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных монотиооксамидов (IIIa-з), (IIIa-g), (IVa-g) приведены в таблице.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре AVATOR-320 в таблетках KBr, спектры ЯМР¹Н – на приборе «Bruker WM-250» (250 МГц) в ДМСО-*d*₆ относительно ГМДС. Температуры плавления

Выход, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (Па-з), (Ша-г), (IVa-г)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
Па,ж	64,61	117-118	58,79	6,05	12,10	$C_{17}H_{21}N_3O_3S$	59,03	6,78	12,73
Пб,ж	50,69	131-132	60,19	6,58	13,17	$C_{16}H_{21}N_3O_2S$	60,77	6,97	13,48
Пв,ж	53,18	121-122	49,18	6,55	11,75	$C_{10}H_{16}N_2O_3S$	50,25	7,02	12,48
Пг,ж	51,34	115-116	57,89	7,02	6,14	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	58,48	7,89	6,98
Па,д	37,50	116-117	64,00	5,78	12,44	$C_{24}H_{26}N_4O_3S$	64,19	5,83	12,37
Пб,е	37,56	104-105	67,00	6,60	14,21	$C_{22}H_{26}N_4OS$	67,18	6,57	14,38
Пб,з	53,25	158-159	64,35	7,25	13,24	$C_{17}H_{23}N_3OS$	64,44	7,38	13,35
Пг,з	35,13	188-189	60,00	8,33	11,67	$C_{12}H_{20}N_2OS$	60,25	8,45	11,49
Ша	50,02	142-143	53,42	5,48	19,18	$C_{13}H_{16}N_4O_2S$	38,27	5,99	22,38
Шб	50,16	135-136	54,55	6,06	21,21	$C_{12}H_{16}N_4OS$	54,68	6,17	21,32
Шв	74,85	147-148	38,09	5,82	22,22	$C_6H_{13}N_3O_2S$	38,09	5,82	22,22
Шг	65,47	139-140	44,32	8,56	22,46	$C_7H_{11}N_3OS$	44,48	8,73	22,58
IVa	61,03	164-165	56,52	5,80	20,29	$C_{13}H_{16}N_4O_3$	56,43	5,90	20,25
IVб	52,18	168-169	58,06	6,45	22,58	$C_{12}H_{16}N_4O_2$	58,16	6,53	22,51
IVв	34,67	153-154	41,62	6,36	24,28	$C_6H_{11}N_3O_3$	41,57	6,43	24,21
IVг	48,04	145-146	50,91	4,85	25,45	$C_7H_8N_3O_2$	50,82	4,78	25,51

определяли на нагревательном столике Boetius. Ход реакции и чистоту продуктов контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254, элюент EtOAc-гексан, 1:1 по объему. Хлорацетамид синтезировали по методике [8].

Общая методика получения монотиооксамидов (Па-з). К 1,01 г (0,005 моль) хлорацетамида (Iа-г) прибавляли предварительно приготовленный раствор соответствующего амина (0,005 моль) и серы 0,16 г (0,005 моль) в присутствии 0,7 г (0,005 моль) триэтиламина в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при $t = 20$ °C в течение 30 мин, затем разбавляли 25 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Полученный продукт растворяли в ацетоне (10 мл), раствор фильтровали. Остаток, полученный после удаления ацетона, перекристаллизовывали из EtOH.

Общая методика получения тиогидразидов оксаминовых кислот (Ша-г). К 0,25 г (0,008 моль) монотиооксамида (Ша-г) при перемешивании добавляли 2 мл ДМФА и 1,5 г (0,03 моль) гидразин-гидрата, смесь оставили при комнатной температуре на 24 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь выливали в 50 мл воды, подкисляли соляной кислотой до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH.

Общая методика получения N(2)-незамещенных амидоксимов (IVa-г). К 0,11 г раствору (0,005 моля) монотиооксамида в 5 мл пиридина добавляли 0,19 г (0,021 молей) $NH_2OH \cdot HCl$. Смесь кипятили с обратным холодильником 45 мин (контроль по ТСХ), охлаждали до 20 °C и добавляли 50 мл воды. Спустя 12 ч выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Пере-кристаллизовывали из смеси этанол-вода, 1÷1,5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1993. 967 с.
2. Thiel W., Mayer R. // J. Prakt. Chem. 1989. P. 331.
3. Milligan B., Swan M. // Chem. Soc. 1961. P. 1194.
4. Краюшкин М.М., Яровенко В.Н., Заварзин В.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2004. № 3. С. 491-501.
5. Abdallah M., Mosselhi M., Riyadh S. J. // Chem. Reg Synopses. 1998. 700 p.
6. Thiel W., Mayer R.J. // Prokt. Chem. 1989. 331 р.
7. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы: Фылым, 1992. 208 с.
8. Воронцова О.Ю., Нурукенов О.А., Газалиев А.М. Взаимодействие морфолиламида хлоруксусной кислоты с дитио-карбаматами и ксантолигнатами // Синтез, превращение и свойства синтетических природных органических соединений и полимеров: Сб. науч. тр. Караганда, 2002. С. 82-84.

Резюме

Ушәтиламин қатысында хлорацетамидтардың элементті күкірт және циклдық аминдармен әрекеттесуі ба-рысында түзілетін монотиооксамидтардың синтезі, соны-мен қатар бір молекуласында амидтық және тиогидразид-тық фрагменттері бар оксамин қышқылдарының тиогид-разидтарының алыну жолдары зерттелді. Нәтижесінде сәйкес карбамоиламиодоксимдарды түзетін пиридиндегі N-

(S)-орынбасқан монотиооксамидтардың түз қышқылды гидроксиламинмен реакциясы жүргізді. Жаңа монотиооксамидтардың және олардың туындыларының синтезінің тиімді жағдайлары анықталды.

*Институт органического
синтеза и углехимии РК,
г. Караганда*

Поступила 20.02.06г.