

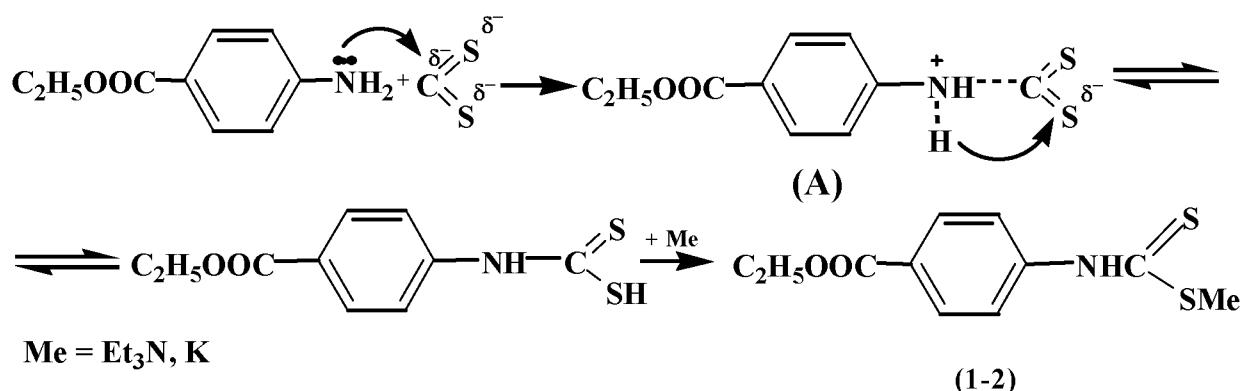
*М.Ю. КУРАПОВА, А.Х. ЖАКИНА,
А.М. ГАЗАЛИЕВ, О.А. НУРКЕНОВ, М.Ж. ЖУРИНОВ*

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

С целью получения новых соединений среди производных 4-аминобензойной кислоты, осуществлен синтез ряда дитиокарбаматов её этилового эфира с алкалоидами и их структурными аналогами – морфолин и пиперидин.

Интерес к 4-аминобензойной кислоте и ее производным обусловлен тем, что это важнейшая из ароматических аминокислот является ростовым фактором микроорганизмов [1], она входит как структурный фрагмент в молекулу фолиевой кислоты (витамина В_c), играющей важную роль в метаболизме белков и нуклеиновых кислот [2].

Продолжая поиск биологически активных соединений среди производных 4-аминобензойной кислоты, нами осуществлен синтез триэтиламмониевой и калиевой соли 4-этоксикарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (1-2), взаимодействием этилового эфира 4-аминобензойной кислоты с сероуглеродом в присутствии основания (триэтиламин, едкий кали):

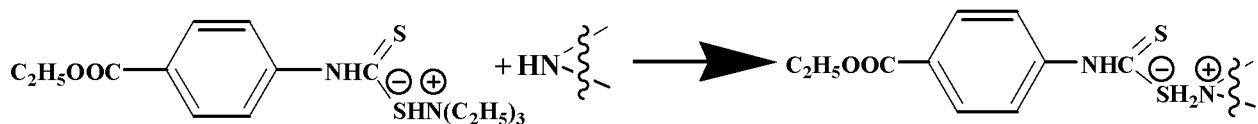


Молекула этилового эфира 4-аминобензойной кислоты, содержащая атом азота с неподеленной парой электронов атакует электронодефицитный атом углерода в сероуглероде, образуя биполярный интермедиат (А). Перенос протона от атома азота к атому серы приводит к образованию дитиокарбаминовой кислоты, которая в присутствии основания переходит в соответствующие соли (1-2) [3-5].

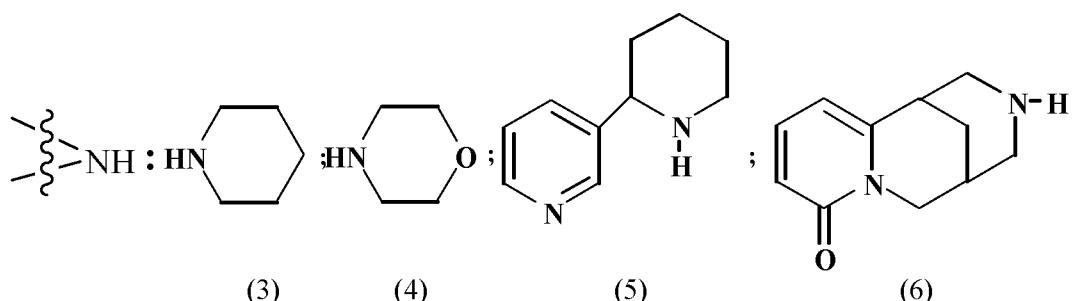
Полученные соединения (1-2) представляют собой кристаллические продукты, хорошо растворимые в воде и спирте, плохо – в органических растворителях. Установлено, что максимальный выход продукта (1) – 89% достигается при использовании в качестве растворителя смесь диэтиловый эфир – этанол (2:1) при температуре 40 °C, а для продукта (2) выход 81% достигается при использовании в качестве растворителя этилового спирта, при температуре реакционной среды 45-50°C.

При изучении влияния силы и природы оснований, таких как гидроксид калия и третичный амин – триэтиламин в образовании дитиокарбаматов (1-2), нами экспериментально установлено, что наибольшие выходы и чистота целевых продуктов достигается при использовании в качестве основания триэтиламина. Это объясняется тем, что основание, образующее катион, должно быть достаточно сильным, но с другой стороны, когда применяется слишком сильное основание (KOH), это может привести к нежелательным побочным реакциям, вследствие их взаимодействия с продуктами. Руководствуясь практическими результатами, дальнейшее получение аминосолей дитиокарбаматов проводили в присутствии триэтиламина.

Целевой продукт (1), далее подвергли взаимодействию с алкалоидами и их структурными аналогами – морфоролин и пиперидин, приводящие к образованию комплексных солей:



где



Полученные соединения (3-6) представляют собой белые кристаллические вещества.

Выходы конечных аминосолей дитиокарбаматов (3-6) зависят от основности вторичных аминов, которая определяется характером заместителя. Заместители в молекуле азотсодержащего вещества влияют на способность атома азота к отдаче электронов. Электронодонорные заместители в молекуле амина способствуют увеличению скорости реакции и выхода продукта, в то время как электроноакцепторные заместители уменьшают реакционную способность амина.

Наибольший выход среди модифицированных солей 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовых кислот получен у пиперидиновой соли 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (3) – 79%, имеющий электронодонорный циклоалкильный заместитель. Понижение выходов морфолин- и цитизинсодержащих продуктов (67% (4) и 64% (6) соответственно), объясняется электроноакцепторным влиянием атома кислорода. Невысокий выход соединений (5) – 60%, связан наличием в структуре анабазина объемного пиридинового заместителя, который экранирует реакционный центр.

Полученные соединения (3-6) очищались перекристаллизацией из изопропилового спирта. Чистота выделенных продуктов контролировалась с помощью ТСХ. Строение синтезированных соединений доказано ИК- и ПМР- спектроскопией.

В ИК- спектрах соединений (1-6) проявляется полоса поглощения характерная для валентных колебаний группы C=S ($1255\text{-}1295\text{ см}^{-1}$), спектры также содержат полосы поглощения в области $752\text{-}796\text{ см}^{-1}$, характерная для валентных колебаний C-S связи. Сильные полосы поглощения в области $3310\text{-}3380$ и $3420\text{-}3450\text{ см}^{-1}$, характерны для валентных колебаний N-H и O-H связей. Полосы поглощения для C=O проявляются в области ($1720\text{-}1760\text{ см}^{-1}$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получены на спектрометре «Specord UR 20» в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на нагревательном столике «Boetius». Контроль за чистотой выде-

ленных продуктов осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV - 254, элюент этанол : гексан, 3:1.

Триэтиламмониевая соль 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (1). К 0,06 моль этилового эфира 4-аминобензойной кислоты и 0,06 моль триэтиламина в 20 мл. смеси диэтиловый эфир – этанол (2:1) при перемешивании и охлаждении ($-5\text{-}0^\circ$) добавляли по каплям 0,06 моль сероуглерода. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 40°C . Выделенный продукт отфильтровали и перекристаллизовывали из спирта. Выход соединения (1) составляет 89%, $T_{\text{пл.}} = 101\text{-}102^\circ\text{C}$.

Калиевая соль 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (2). К 0,06 моли этилового эфира 4-аминобензойной кислоты и 0,06 моли щелочи в 20 мл. этанола при перемешивании и охлаждении ($-5\text{-}0^\circ$) добавляли по каплям 0,06 моль сероуглерода. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при $45\text{-}50^\circ\text{C}$. Выделенный продукт отфильтровали и перекристаллизовывали из изо-пропилового спирта. Выход соединения (2) составляет 81%, $T_{\text{пл.}} = 164\text{-}165^\circ\text{C}$.

Пиперидиновая соль 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (3). К 0,06 моль триэтиламмониевой соли 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты в 20 мл. этанола при перемешивании добавляли по каплям 0,06 моль вторичного амина, также растворенного в этаноле. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при $55\text{-}60^\circ\text{C}$. Выделенный продукт отфильтровали и перекристаллизовывали из спирта. Выход продукта (3) составляет 79%, $T_{\text{пл.}} = 146\text{-}147^\circ\text{C}$.

Морфолиновая соль 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (4). Получают аналогично соединению (3) с выходом 67%, $T_{\text{пл.}} = 154\text{-}155^\circ\text{C}$.

Анабазиновая соль 4-этилкарбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (5). Получают маслообразный продукт аналогично соединению (3) с выходом 60%, $T_{\text{пл.}} = 164\text{-}165^\circ\text{C}$.

Цитизиновая соль 4-карбоксифенилдитиокарбаминовой кислоты (6). Получают аналогично соединению (3) с выходом 64%, $T_{\text{пл.}} = 175\text{-}176^\circ\text{C}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 ч. М.: Медицина, 1993, 967с.
2. *Беликов В.Г.* Фармацевтическая химия. В 2 ч. Ч. 1. Общая фармацевтическая химия. М.: Высш. шк., 1993, 432 с.
3. *Гаутман З., Грефе Ю., Ремане Х.* Органическая химия. М.: Химия, 1979. 300 с.
4. *Оаэ С.* Химия органических соединений серы. М.: Химия, 1975. С. 62.
5. *Быръко В.М.* Дитиокарбаматы. М.: Наука, 1984. С.15.

Резюме

4-аминобензой қышқылының жаңа туындыларын алу мақсатында 4-аминобензой қышқылының этил эфирін алкалоидтармен және олардың құрамдық аналогтары – морфолинмен, пиперидинмен әрекеттестіру арқылы дитиокарбаматтар синтезделді.

ТОО «Институт органического
синтеза и углехимии РК»,
г. Караганда

Поступила 30.11.2007 г.