

УДК 547.577.15

М.Ю.КУРАПОВА, А.Х.ЖАКИНА, А.М.ГАЗАЛИЕВ, О.А.НУРКЕНОВ

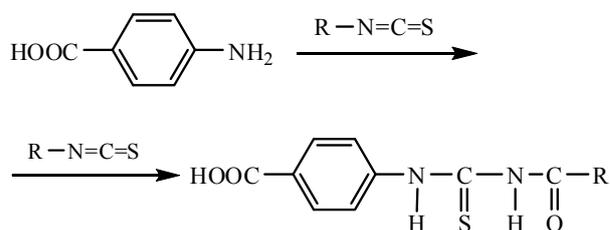
СИНТЕЗ ТИОМОЧЕВИННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ П-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

С целью получения новых потенциально биологически активных веществ в ряду производных п-аминобензойной кислоты, осуществлен синтез ряда соединений, содержащих в своей структуре тиомочевинный фрагмент.

Известно, что тиоамиды являются одним из важных классов химических соединений, нашедших широкое применение, как в органическом синтезе, так и в практике – промышленности, сельском хозяйстве, медицине [1]. Удобным методом синтеза тиомочевин рассматривается синтез тиоамидов взаимодействием изотиоцианатов с аминами [2,3]. Интерес к тиомочевине и её производным можно объяснить и её широким спектром их биологического действия. Они отличаются ценными фармакологическими свойствами [4], обладают инсектицидной, фунгицидной [5, 6], и другими видами биологической активности. Не менее широким спектром биологической активности обладает и п-аминобензойная кислота (ПАБК), которая является природным соединением, синтезируемым большинством микроорганизмов. Для них ПАБК жизненно необходима, и этот факт объясняет еще одно название вещества — бактериальный витамин Н. Для многих бактерий и водорослей ПАБК является фактором роста [7]. Одно из проявлений генетической активности ПАБК заключается в способности этой кислоты репарировать (или устранять) повреждения генетического материала, вызываемые радиацией, ультрафиолетовыми лучами и многими химическими соединениями [7].

С целью поиска новых потенциально биологически активных веществ в ряду производных п-аминобензойной кислоты, а также в связи с малой изученностью многих аспектов химии тиомочевин на ее основе, нами предприняты попытки, осуществить синтез производных п-аминобензойной кислоты, содержащих в своей структуре тиомочевинный фрагмент. В качестве исходных изотиоцианатов нами выбраны: акрилолизотиоцианат, 4-метилбензоил изотиоцианат, бутирил-изотиоцианат и метакрилолизотиоцианат. Реакция проведена путем конденсации п-аминобензойной кислоты с изотиоцианатами в

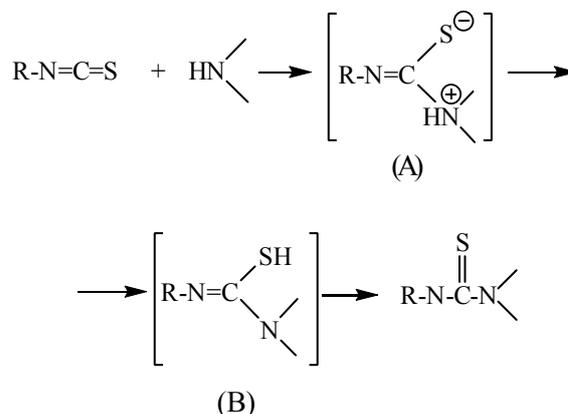
спиртовой среде при эквимольном соотношении реагентов:



R = CH=CH₂(1), C₆H₄CH₃(2),
(CH₂)₂CH₃(3), (CH₃)C=CH₂(4)

Реакция протекает в мягких условиях с хорошими выходами целевых продуктов (60-80%). Синтезированные соединения (1-4) представляют собой белые и светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в спирте и ДМФА.

Присоединение п-аминобензойной кислоты к изотиоцианатам предположительно протекает по следующему механизму: аминогруппа п-аминобензойной кислоты атакует электронодефицитный атом углерода изотиоцианатной группы N=C=S группы, образуя биполярный интермедиат (А). Перенос протона от атома азота к сере приводит к образованию изотиомочевины (В), которая изомеризуется в более стабильную форму – тиомочевину.



Чистота выделенных продуктов контролировалась с помощью ТСХ. Строение синтезированных соединений доказано ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопией.

В ИК спектрах соединений (1-4) имеются полосы поглощения, отвечающие колебаниям функциональных групп $\text{C}=\text{S}$, $\text{C}=\text{O}$ при $1525\text{-}1500\text{ см}^{-1}$, $1750\text{-}1730\text{ см}^{-1}$ соответственно, группа, NH группа в виде пика средней интенсивности в области $3330\text{-}3270\text{ см}^{-1}$.

При анализе спектра ЯМР ^1H соединений (1-4) обнаружены протоны бензольного кольца п-аминобензойной кислоты в области от $6,70\text{-}7,79$ м.д., тиоамидной и амидной групп в виде синглетов в области $4,11$ м.д. и $8,10$ м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получены на спектрометре «Specord UR 20» в таблетках КВг. Температуры плавления определяли на нагревательном столике «Voetius». Контроль за чистотой выделенных продуктов осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV - 254, элюент этанол:гексан, 3:1.

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d_6 относительно внутреннего стандарта ТМС.

4-(3-акрилоилтиомочевина)бензойной кислоты (1). К 5 г ($0,0035$ моль) п-аминобензойной кислоты, растворенной в 5 мл этанола, добавили $0,8\text{ г}$ ($0,007\text{ М}$) акрилоилизотионата также растворенного в 5 мл этилового спирта. Далее реакционную смесь перемешивали в течение $3\text{-}4$ часов. Отгоняли растворитель. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропилового спирта с ДМФА (4:1).. Получено $1,1\text{ г}$ (61%) белого кристаллического вещества с т.пл. $183\text{-}184\text{ }^\circ\text{C}$.

4-(3-(4-метилбензоил)тиомочевина)бензойной кислоты (2). Синтезирована аналогично соединению (1) из $0,5\text{ г}$ ($0,0035\text{ М}$) п-амино-

бензойной кислоты и $0,62\text{ г}$ ($0,0035\text{ М}$) 4-метилбензоилизотионата. Получено $0,9\text{ г}$ (78%) светло-желтого кристаллического вещества с т.пл. $232\text{-}233\text{ }^\circ\text{C}$.

4-(3-бутирилтиомочевина)бензойной кислоты (3). Синтезирована аналогично соединению (1) из $0,5\text{ г}$ ($0,0035\text{ М}$) п-аминобензойной кислоты и $0,46\text{ г}$ ($0,0035\text{ М}$) бутирилизотионата. Получено $0,6\text{ г}$ (67%) светло-желтого кристаллического вещества с т.пл. $213\text{-}214\text{ }^\circ\text{C}$.

4-(3-метакрилтиомочевина)бензойной кислоты (4). Синтезирована аналогично соединению (1) из $0,5\text{ г}$ ($0,0035\text{ М}$) п-аминобензойной кислоты и $0,45\text{ г}$ ($0,0035\text{ М}$) метакрилизотионата. Получено $0,65\text{ г}$ ($67,7\%$) белого кристаллического вещества с т.пл. $244\text{-}245\text{ }^\circ\text{C}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подгорная И.В., Таюшева Н.Н., Постовский И.Я. Синтезы производных тиомочевины, тиосемикарбазида, содержащих остаток пиперидина // ЖОХ. – 1964. – Т.34, №8. – С.2521-2525.
2. Газалиев А.М., Бессонов Д.В., Кулаков И.В., Нуркенов О.А. Синтез тиомочевинных производных на основе Д-глюкозы и некоторых фармакологически важных аминов // Региональный Вестник Востока, 2006. – №3. – С.39-42.
3. Петров К.А., Андреев Л.Н. Синтез тиоамидов // Успехи химии. – 1969. – Т. 38, Вып. 1. – С. 41-71.
4. Государственная фармакопея СССР (Изд. X.). – М.: Медицина, 1968. – 1080 с.
5. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. – М.: Мир, 1987. – 712 с.
6. Мельников Н.Н., Волков А.И., Короткова О.А. Пестициды и окружающая среда. – М.: Химия, 1977. – 240 с.
7. Белецкий Ю.Д. Пара-аминобензойная кислота – новое биологически активное соединение. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1993. – 59 с.

Резюме

п-аминобензоил кышкылдың туындыларының арасында жаңа потенциалды биологиялық белсенді заттар алу мақсатымен құрамында тиомочевинді фрагменті бар заттар алынды.

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК», г. Караганда Поступила 15.09.2008 г.