

О.М. Фігурка, І.Р. Бучкевич, О.В. Станько, В.П. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ТІОСЕЧОВИНИ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Фігурка О.М., Бучкевич І.Р., Станько О.В., Новіков В.П., 2012

Синтезовано тіосечовини та гетероциклічні структури на основі ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону. Визначено оптимальні шляхи і умови синтезу ацилізотіоціанатів, фізико-хімічними методами здійснено аналіз отриманих сполук. Отримані результати вказують на доцільність подальших перетворень та досліджень.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, ацилізотіоціанати, тіосечовини.

New thioureas and heterocyclic structures based on acylisothiocyanates of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone were synthesized. The optimal routes and conditions of synthesis of acylisothiocyanates defined, obtained physico-chemical analysis of test compounds these results indicate feasibility of further transformations and research.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, acylisothiocyanates, thioureas.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями

Мета. Визначення шляху і умов синтезу ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону та на їх основі отримання тіосечовин та гетероциклічних структур.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій

Галогеніди карбонових кислот найбільш реакційно здатні структури серед інших похідних карбонових кислот, вони найлегше піддаються багатьом синтетичним перетворенням. Хлорангідриди є найчастіше отримуваними галогенангідридами на основі карбонових кислот [1].

Численні реагенти використовуються для заміщення ОН карбонових кислот на Hal, але тіонілхлорид і оксалілхлорид залишаються найпопулярнішими реагентами для отримання хлорангідридів з таких причин: (I) можуть бути використані в надлишку; (II) реагенти леткі і легко виводяться з реакції; (III) побічні продукти лише в газоподібному стані, виділення котрих припиняється після закінчення реакції; (IV) реагенти є у продажу за доступними цінами. Хлориди фосфору PCl_3 , PCl_5 і $POCl_3$ – не так часто використовуються, як тіоніл або оксаліл хлориди, це зумовлено млявою реакційною здатністю, а також за вищих температур синтезу хлориди фосфору дають побічні продукти, а саме продукти окислення [1].

Переважаюча реакція здійснюється з використанням надлишку тіоніл чи оксаліл хлориду під час кип'ятіння в інертному розчиннику впродовж 2–3 год, що дає високі виходи хлорангідриду.

Хлорангідриди завжди виділяють упарюванням надлишку хлоруючого агента. Це допомагає запобігти гідролізу утворених хлорангідридів карбонових кислот, котрі, як відомо, є чутливими до вологи. Хлорангідриди можуть бути очищені перекристалізацією, але сирі хлорангідриди не потребують очищення перед використанням в подальших перетвореннях. Крім того, для багатьох синтетичних перетворень не виділяють і не характеризують галогенангідриди кислот, просто розглядаючи їх як реакційно активні проміжні компоненти.

Тіоніл та оксал хлориди, як правило, вступають у реакцію з карбоновими кислотами за відсутності каталізаторів, хоча іноді необхідні каталізатори, такі як піридин, вторинні (наприклад, дициклогексиламін), третинні аміни (наприклад, триетиламін), ДМФА чи хлориди лужних металів.

У випадку використання сильних кислот і деяких просторово-утруднених кислот, які реагують повільно, найчастіше як каталізатор використовують піридин або ДМФА для прискорення реакції або для можливості проведення реакції при низьких температурах.

Проте ці хлоруючі агенти не можна використовувати з субстратами, що містять кислото-чутливі групи, через можливу взаємодію із побічними продуктами HCl та SO₂. Вирішення цієї проблеми передбачає проведення реакції в присутності надлишку основи (наприклад, піридину або триетиламіну) [3].

З кінця XIX століття відомий стандартний метод отримання ацилізотіоціанатів карбонових кислот взаємодією хлорангідридів карбонових кислот з неорганічними тіоціанатами (NH₄SCN, KSCN чи Pb(SCN)₂) [2]. Таку реакцію проводять в абсолютно сухих інертних розчинниках: бензолі, ацетонітрилі, ацетоні. Також вкрай важливо проводити синтез при нагріванні, з метою уникнення можливості утворення ацилітіоціанату [4]. Під час зберігання ацилізотіоціанати здатні полімеризуватися, утворюючи твердий темнокоричневий продукт, тому їх негайно використовують в подальших перетвореннях [2, 4].

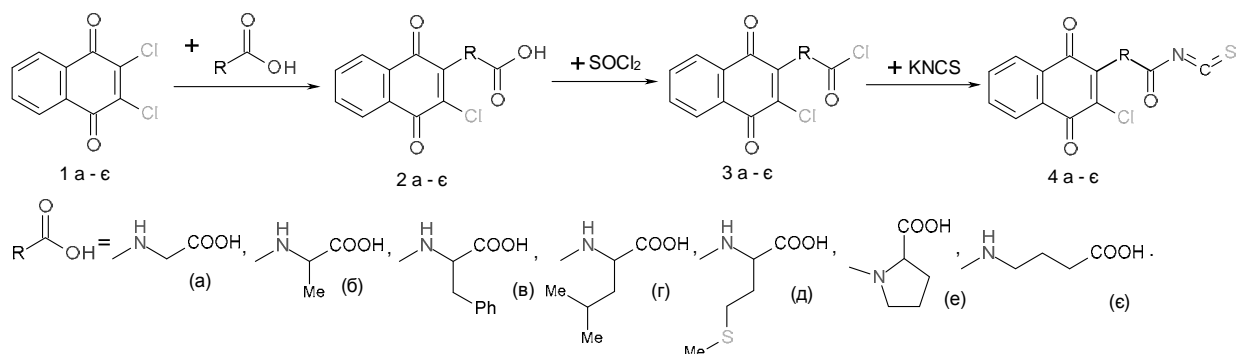
Ацилізотіоціанати володіють хорошою розчинністю в більшості органічних розчинників, дуже легко вступають в реакції приєднання, заміщення і циклізації. Ароматичні та аліфатичні аміни, амінокислоти, аміни гетероциклічного ряду в реакціях із ацилізотіоціанатами утворюють цільові продукти з високими виходами. Ацилізотіоціанати часто використовуються як інтермедіати для синтезу бактеріостатичних та бактерицидних реагентів, а також для синтезу гетероциклічних структур. Отже, отримані на їхній основі похідні можуть бути цінними об'єктами в синтетичному та практичному застосуваннях.

Обговорення результатів

Користуючись даними, наведеними вище, нами було синтезовано ряд ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону і перетворено їх у відповідні тіосечовини. Як базові структури було використано амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону [5].

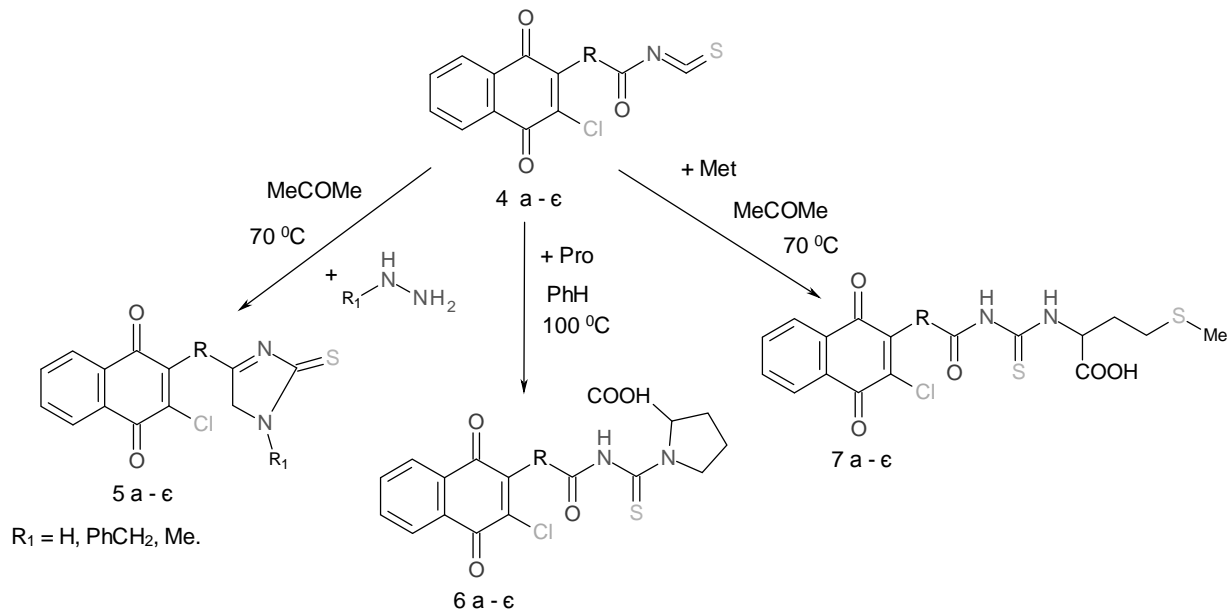
Реакції хлорування різних амінокислотних похідних (гліцину, аланіну, фенілаланіну, лейцину, метіоніну, проліну та γ-аміномасляної кислоти) проводили за різних температурних умов, а також використовували різні розчинники (бензол, дихлорметан, ацетон) – це було зумовлено різною розчинністю кожного отриманого амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону, а також фізико-хімічними властивостями розчинників.

За спроб отримання хлорангідридів усіх амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, окрім γ-аміномасляного похідного 1,4-нафтохінону, виникала проблема утворення хлорводневої солі внаслідок взаємодії амінокислотного похідного із побічним продуктом HCl [6]. Щоб знизити ймовірність її утворення, використовували ДМФА у кількостях, більших від каталітичних, і реакцію проводили при охолодженні.



Оскільки хлорангідридна група є високореакційним центром, синтезовані хлорангідриди не виділяли і не зберігали. Упаривши із реакційної суміші розчинник разом із леткими побічними продуктами реакції, продовжували перетворення. Взаємодією хлорангідридів із роданідом калію в ацетоні чи ацетонітрилі, обов'язково при нагріванні, було отримано ацилізотіоціанати амінокислотних похідних із більш ніж середніми виходами (60–90 %).

Нашою метою було отримання тіосечовин та гетероциклічних структур на їх основі, котрі могли б володіти певними корисними біологічними активностями. Для отримання водорозчинних тіосечовин нами було проведено взаємодії ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону із амінокислотами (пролін та метіонін), котрі можна легко перевести у солі, для отримання гетероциклічних тіосечовин із похідними гідразину [7]. Водорозчинні сполуки викликають велике зацікавлення у випадку наявності у них біологічної активності, тому що це спрощує їх використання як медичних препаратів, а гетероцикли відомі як широкофункціональні структури.



Структура та ідентичність всіх отриманих сполук було підтверджено фізико-хімічними аналізами і спектральними даними, контроль за ходом реакції здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії.

Експериментальна частина

1. Ацилізотіоціанати на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (4 a – ε). Загальна методика.

а) отримання ацилізотіоціанатів γ-аміномасляного похідних 1,4-нафтохінону: до суспензії гліцинового чи γ-аміномасляного похідного 1,4-нафтохінону (2 а, є) (0,002 моль) у 30 мл безводного дихлорметану повільно при нагріванні в межах 40 °С додавали (0,003 моль) тіоніл хлориду, витримували при нагріванні 5 год, до припинення виділення HCl та SO₂. Вносили 2 краплі ДМФА. По закінченні реакції розчинник упарили. До залишку додавали розчин (0,002 моль) роданіду калію в ацетонітрилі, перемішували при нагріванні 80 °С впродовж 6 годин. Розчинник було упарено, залишки роданіду калію відмито толуолом;

б) отримання ацилізотіоціанатів гліцинового, фенілаланінового та аланінового похідних 1,4-нафтохінону: до суспензії амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону (2 б, в) (0,002 моль) в 30 мл безводного бензолу повільно при кімнатній температурі в межах 20 °С додавали (0,0025 моль) тіоніл хлориду, продовжували перемішування до припинення виділення HCl та SO₂. Вносили 3 кр. ДМФА. По закінченні реакції розчинник упарили. До залишку додавали розчин (0,002 моль) роданіду калію в ацетоні, перемішували при нагріванні 70 °С впродовж 9 годин. Розчинник було упарено, залишки роданіду калію відмито толуолом;

в) отримання ацилізотіоціанатів пролінового, метіонінового та лейцинового похідних 1,4-нафтохінону: до суспензії амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону (2 е) (0,002 моль) у 30 мл безводного дихлорметану повільно при охолодженні в межах 0 – 10 °С додавали (0,0025 моль) тіоніл хлориду, реакція тривала. Вносили 4 кр. ДМФА. По закінченні реакції розчинник упарили. До залишку додавали розчин (0,002 моль) роданіду калію в ацетоні, перемішували при нагріванні 70 °С впродовж 7 годин. Розчинник було упарено, залишки роданіду калію відмито толуолом.

2. Тіосечовини на основі ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону (5, 6, 7 а – є).

Загальна методика:

а) триазоли: до розчину отриманих ацилізотіоціанатів (4 а – є) (0,0023 моль) в 30 мл ацетону додавали ацетоновий розчин певного похідного гідразину (0,0025 моль), після чого реакційну суміш перемішували при нагріванні до 70 °С впродовж 5 годин. По завершенні реакції розчинник упарювали, а продукт промивали водою;

б) пролінові тіосечовини ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних: до розчину ацилізотіоціанатів (4 а – є) (0,0014 моль) в 30 мл бензолу додавали попередньо розчинений в бензолі пролін (0,0014 моль), реакцію проводили при нагріванні в межах 100 °С. Розчинник упарювали, а продукт промивали водою;

с) метіонові тіосечовини ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних: до розчину ацилізотіоціанатів (4 а – є) (0,0014 моль) в 30 мл ацетону додавали попередньо розчинений в ацетоні або у бензолі метіонін (0,0014 моль), реакцію проводили при нагріванні в межах 70 °С. Розчинник упарювали, а продукт промивали водою.

Висновки

Підібрано оптимальні умови синтезу ацилізотіоціанатів амінокислотних похідних на основі заміщеного 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, та здійснено їх перетворення у тіосечовини, структури котрих підтверджено фізико-хімічними аналізами.

1. A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, *Comprehensive organic functional group transformation II.* – 2004. – Vol. 5. – P. 8–12. 2. Alan R. Katritzky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, *Comprehensive organic functional group transformations.* – 1995. Vol. 5. *Synthesis: carbon with attached heteroatoms with at least one carbon-to-heteroatom multiple link.* – P. 9–12, 1047–1051. 3. Greg T. Hermanson, *Bioconjugate techniques, Second editio.* – 2008. – P. 170. 4. М. О. Lozinskii, P. S. Pel'kis, *The chemistry of acyl and sulphonil isocyanates, isothiocyanates, and isoselenocyanates.* – 1968. – *Russian Chemical Reviews*, 37 (5). – P. 363–372. 5. Фігурка О.М., Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. Синтез і властивості ацилізотіоціанатних похідних 1,4-нафтохінону // *Вісник Нац. ун-ту "Львівська політехніка"*. – 2011. – № 700. – С. 137–143. 6. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. *Органічна хімія*, 2006. – С. 485. 7. Durant G.J., Kline Smith, *The reaction of benzoyl isothiocyanate with hydrazine derivatives. Part I. Reaction of Some alkyl hydrazines.* – 1967. *J. Chem. Soc. (C).* – P. 92–94.