

УДК. 547.495.2(088.8)

А. А. БАКИРОВА¹, Б. К. ЭРНАЗАРОВА², Ж. А. ДЖАМАНБАЕВ¹

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ТИОНИРОВАНИЯ ГЛИКОЗИЛМЕТИЛМОЧЕВИН

¹Институт химии и химической технологии НАН КР, Бишкек, Кыргызстан,

²Жалал-Абадский государственный университет, Жалал-Абад, Кыргызстан.

E-mail: aida1181@mail.ru

Аннотация. Установлено, что при взаимодействии N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил-)-мочевина с реагентом Lawesson (LR) при соотношении 1:1 в пиридине, в присутствии углекислого газа происходит образование N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевин. Изучен механизм реакции тионирования гликозилметилмочевин.

Ключевые слова: реагент Lawesson, гликозилметилтиомочевина, механизм реакции тионирования.

Производные тиомочевина применяются в различных областях экономики с целью их использования в качестве лекарственных препаратов, стимуляторов роста растений, зооцидов, родентицидов, для получения полимерных материалов и гетероциклических соединений, что определяет перспективность развития новых путей синтеза производных тиомочевин.

До настоящего времени, единственным доступным способом синтеза углеводных производных тиомочевин является изотиоцианатный метод, разработанный в 1914 г. Э. Фишером [1] по схеме 1.

Классический метод синтеза гликозилметилтиомочевин, на наш взгляд, имеет ряд существенных недостатков, а именно, многостадийность, использование дорогостоящих реагентов (соли серебра), агрессивных веществ, использование дорогостоящего катализатора (двуокиси платины), ядовитых реагентов (азиды натрия, брома), дефицитного производного изотиоцианата, проведение реакции при высоком давлении, в течение длительного времени.

Учеными Кыргызстана [2] был разработан способ получения гликозилметилмочевин в условиях нуклеофильного катализа (схема 2).

Попытки применить данную реакцию к углеводным производным тиомочевин не увенчались успехом. По-видимому, это связано с более высокой

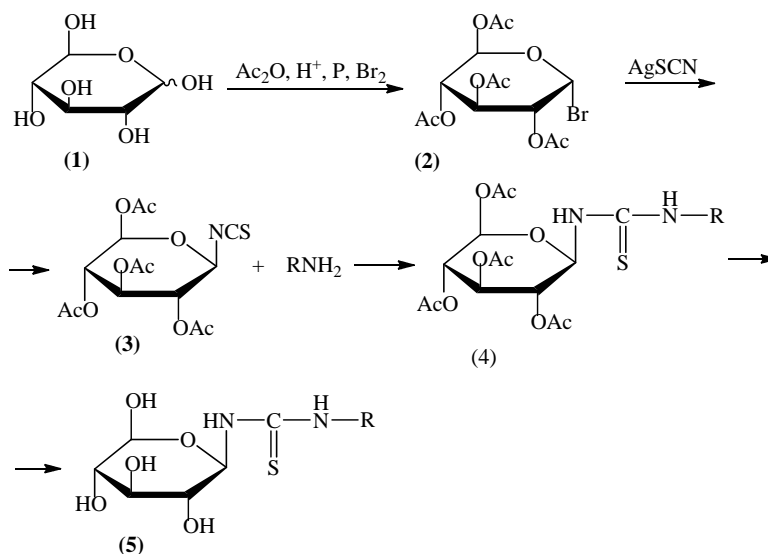


Схема 1

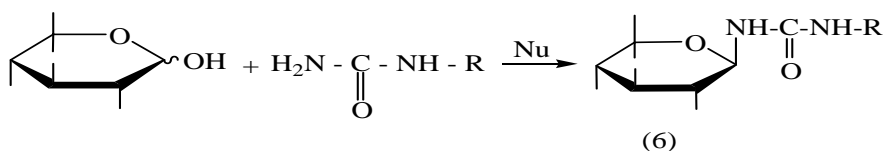


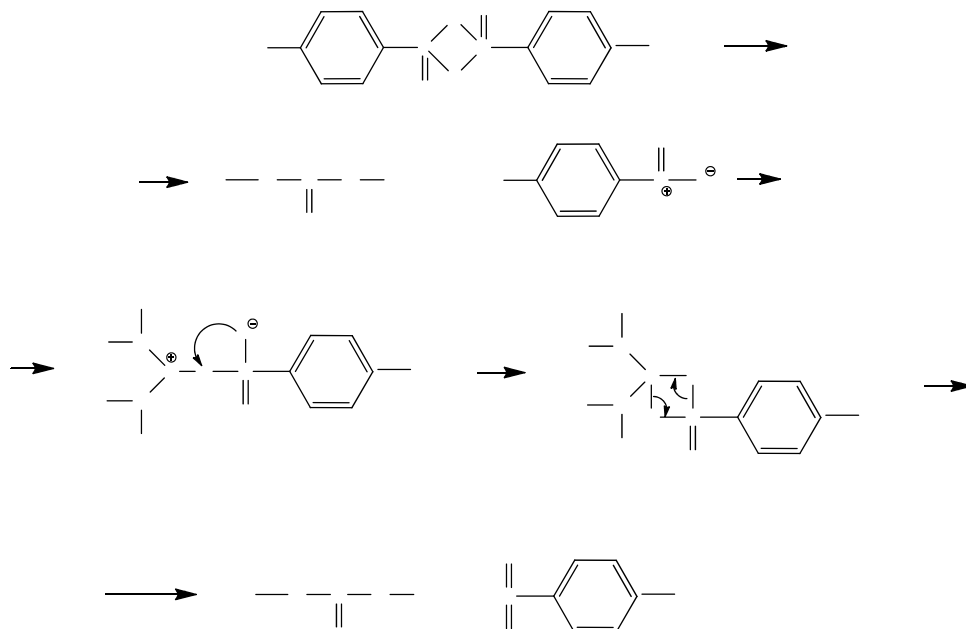
Схема 2

нуклеофильностью атома серы по сравнению с атомом азота. В связи с этим представляло интерес использовать реагент Lawesson для превращения гликозилметилмочевин в гликозилметилтиомочевин в одну стадию. Получение углеводных производных тиомочевин с применением реагента Lawesson является неизученным объектом. В связи с этим актуальным является изучение реакции тионирования гликозилметилмочевин с использованием реагента Lawesson [3] с целью получения новых производных тиомочевин.

Целью настоящей работы является разработка нового, простого и упрощенного метода синтеза гликозилметилтиомочевин с применением реагента Lawesson, на основе которого можно синтезировать ценные серосодержащие физиологически активные соединения с углеводными фрагментами.

Сущность предлагаемого способа заключается во взаимодействии гликозилметилмочевин (9) с реагентом Lawesson (7) при соотношении 1:1 в пиридине, в присутствии углекислого газа (схема 3).

Реакция протекает достаточно быстро, так что зафиксировать промежуточное образование соответствующих продуктов нам не удалось. Вероятнее всего, это происходит с распадом реагента Lawesson (7) на дитиометафосфонат (8), который имеет резонансную структуру. Взаимодействие дитиометафосфоната с гликозилметилмочевин (9) приводит к образованию промежуточного циклического тиокетала при последующем разложении которого образуется конечный продукт.



где Ry = ксилоза, глюкоза и галактоза

Схема 3 – Механизм реакции тионирования гликозилметилмочевин

Синтезированные по новому способу соединения представляют собой кристаллические вещества, характеризующиеся химической стабильностью. Они хранятся без разложения при комнатной температуре, устойчивы в условиях ТСХ. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице 1.

Индивидуальность и строение целевых продуктов подтверждены методами спектроскопии ЯМР ^{13}C , ^1H , ИК спектроскопии, а также элементарным анализом. В спектрах ЯМР ^{13}C , ^1H синтезированных соединений наблюдаются сигналы всех соответствующих ядер, входящих в состав полученных веществ.

В ИК спектрах, в частности, N-метил-N¹-(β-D-глюкопиранозил)тиомочевин фиксируется широкая полоса в области 3000-3550 cm^{-1} , характерная для валентных колебаний групп OH и NH. Полосы поглощения в области 1024, 1108 cm^{-1} относятся к валентным колебаниям углеводного кольца. Наличие сигналов при 926 cm^{-1} свидетельствует о β-положении пиранозного кольца. Колебания в области 1256-1441 cm^{-1} можно отнести к валентным колебаниям группы (C=S). Пики в области 2836 cm^{-1} относятся к колебаниям группы (CH₃) (таблица 2).

Важную структурную информацию несут спектры ЯМР на ядрах ^1H . По данным спектра ПМР, структуры полученных продуктов представляют собой соединения, образованные из гликозиламидной связи, с β-расположением гликозилметилтиомочевин.

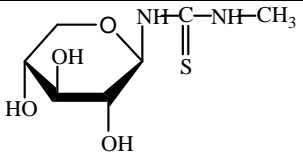
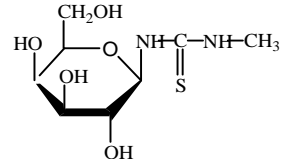
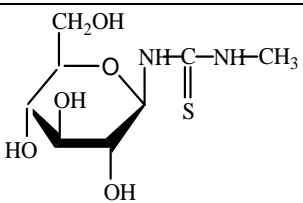
H

H₃C

N

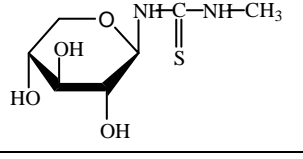
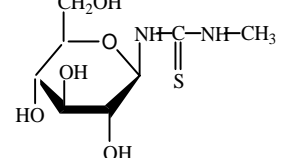
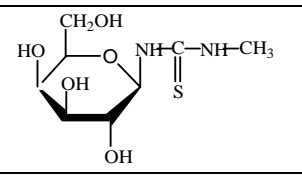
C O

Таблица 1 – Физико-химические свойства N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевины

Соединение	Тпл, °C	Выход, %	R _f *	Брутто формула	Вычислено % (найдено)%			
					C	H	N	S
	122-125	53,0	0,2	C ₇ H ₁₄ O ₄ N ₂ S	38,00 (40,10)	5,92 (5,77)	12,66 (13,20)	14,49 (13,51)
	168-170	48,8	0,8	C ₈ H ₁₆ O ₅ N ₂ S	38,09 (40,02)	6,39 (6,15)	11,10 (11,29)	12,71 (11,15)
	165-167	58,4	0,6	C ₈ H ₁₆ O ₅ N ₂ S	38,09 (39,01)	6,39 (6,40)	11,10 (11,25)	12,71 (11,08)

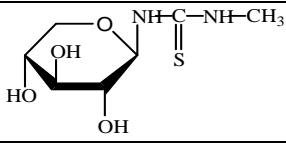
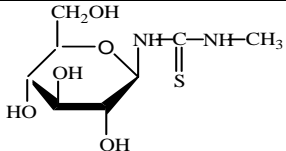
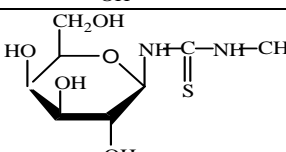
* Система: ацетонитрил: этанол (3:2).

Таблица 2 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевины

Соединение	Колебание углеводного фрагмента, ν, см ⁻¹			Колебание агликона, ν, см ⁻¹		
	-C-O-	OH	β-форма	N-H	C=S	CH ₃
	1029 1145	2838 3046	955	3288 1658 1602	1257 1403 1439	1466 2958
	1024 1108	2939	926	3403 1536 1649	1256 1461 1441	2836
	1030 1074 1144	2958 3046	949	3288 1572 1602	1257 1453	2837

Слабополярная часть ПМР спектра N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевины содержит сигналы, которые проявляются в виде мультиплета с центром при 3,6 – 3,8 м.д., соответственно, принадлежащие пятому аксиальному и пятому экваториальному атому водорода углеводного кольца. Экваториальный атом водорода при C-2 проявляется в виде дублета с химическим сдвигом при 3,8 м.д. Сигнал в виде уширенного синглета, принадлежащий к протонам метильной группы CH₃ наблюдается в области 2,7 м.д. В области 4,6 – 4,85 м.д. он относится к углеводным кольцам (таблица 3).

Таблица 3 – Химические сдвиги протонов N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевин

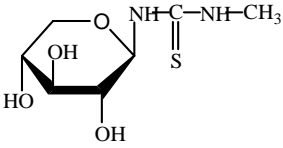
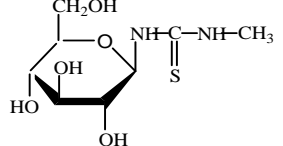
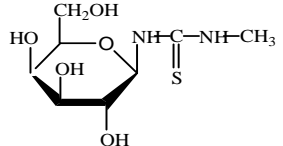
Соединение	Химический сдвиг δ=м.д.			
	Углеводная часть		Агликоновая часть	
	СН	ОН	NH	CH ₃ (3H)
	4,7 уш.с. 3,2-3,7 м.	4,5-4,8 уш.с. (3 ОН)	5,4с (1Н)	2,7 уш.с. (3Н)
	3,5 триплет 3,6-3,8 м.	4,6-4,8 уш.с. (4 ОН)	5,4с (1Н)	2,7 уш.с. (3Н)
	3,2-3,9 м.	4,6-4,7 уш.с. (4 ОН)	5,4с (1Н)	2,7 уш.с. (3Н)

В спектрах ЯМР¹³С N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевины аномерные атомы углерода обнаруживаются в области δ 60,69 - 81,09 м.д., что также свидетельствует в пользу β-конфигурации гликозидной связи. Сигналы в области δ 60,69 м.д. и δ 69,42 говорят о том, что гликозидный остаток в обсуждаемых соединениях находится в пиранозной форме. Сигналы в области δ 26,28 м.д. относятся к метильной группе, сигналы C=S наблюдаются в поле δ 160,13 м.д.

Совокупность спектральных характеристик синтезированных соединений не оставляет сомнений в том, что все полученные вещества представляют собой индивидуальные соединения.

Таким образом, установлено, что при взаимодействии N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)мочевин с реагентом Lawesson при соотношении реагентов 1:1 в пиридине, в среде углекислого газа происходит образование N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевин. Преимуществом данного способа является упрощение, ускорение процесса и исключение из технологического процесса высокого давления, дорогостоящего диоксида платины, ядовитых азидов натрия и брома.

Таблица 4 – Химические сдвиги ЯМР ^{13}C N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)тиомочевин

Соединение	Углеводная часть						Агликоновая часть	
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C=S	CH ₃
	81,80	71,82	76,63	69,13	66,30	–	160,04	26,22
	81,09	71,95	76,57	69,42	77,00	60,69	160,13	26,28
	81,51	69,54	73,43	68,69	76,08	60,99	160,23	26,22

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР- ^{13}C получены на приборе «Bruker DRX 500» с рабочей частотой 126 МГц ^{13}C при температуре 295⁰К, в качестве внутреннего стандарта использовались ТМС. Спектры сняты в дейтерированных растворителях – ДМСО-d₆. ЯМР ^1H спектры сняты на приборе «Bruker DRX 500» с рабочей частотой 500 МГц при температуре 293⁰К, в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. ИК спектры получены на спектрофотометре «Nicolet Avatar 370» DTGS фирмы Electron Corporation в области 500-4000 см⁻¹ (прессование с KBr). Температуру плавления соединений измеряли на микронагревательном столике Voetuis со скоростью подъема температуры - 4⁰С/мин.

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254», бумажной хроматографии марки FN-5 и FN-2.

Синтез 2,4-бис (п-метоксифенил)-1,3-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (реagenta Lawesson (LR)). В колбу, снабженную обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой, помещают 3,661 г (0,114 моль) серы и 1,4 г (0,045 моль) красного фосфора и кипятят. Реакционную массу охлаждают, добавляют 12 мл (0,11 моль) анизол и кипятят. После охлаждения до комнатной температуры выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают абс. эфиром и бензолом. Перекристаллизовывают из абс. толуола.

Выход: 4,36 г, (47,8%), T_{пл} 228-229⁰С.

ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 689 (P=S), 615 (P=C), 1022, 1095, 1180 (R-O-CH₃), 1267, 1294, 1308, 1458, 1493, 1592 (аром.).

C₁₄H₁₄O₂P₂S₄ 404,475 Вычислено, %: С 41,57; Н 3,49; Р 15,32; S 31,71.

Найдено, %: С 41,95; Н 3,78; Р 15,1; S 32,0.

Синтез N-метил-N¹-(β-D-ксилопиранозил)тиомочевины. В колбу помещают 0,05 г (0,2 ммоль) N-метил-N¹-(β-D-ксилопиранозил)мочевины, 0,1 г (0,24 ммоль) LR и 3 мл абс. пиридина. Колбу наполняют сухим углекислым газом и кипятят с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 45 мин. Раствор упаривают под вакуумом при температуре бани 50-60⁰С досуха. К остатку добавляют 3мл дист. воды и кипятят с обратным холодильником в течение пяти мин. Раствор отфильтровывают и фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси спирт:бензол. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход: 0,0265 г (53,0 %).

Синтез N-метил-N¹-(β-D-галактопиранозил)тиомочевины. В колбу помещают 0,05 г (0,2 ммоль) N-метил-N¹-(β-D-β-галактопиранозил)мочевины, 0,08 г (0,19ммоль) LR и 3мл абс. пиридина. Колбу наполняют сухим углекислым газом и кипятят с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 45 мин. Раствор упаривают под вакуумом при температуре бани 55-65⁰С досуха. К остатку добавляют 3 мл дист. воды и кипятят с обратным холодильником в течение пяти мин. Раствор отфильтровывают и фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из водного спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход: 0,0244 г (48,8 %).

Синтез N-метил-N¹-(β-D-глюкопиранозил)тиомочевины. В колбу помещают 0,05 г (0,2 ммоль) N-метил-N¹-(β-D-глюкопиранозил)мочевины, 0,08 г (0,19 ммоль) LR и 3 мл абс. пиридина. Колбу наполняют сухим углекислым газом и кипятят с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 45 мин. Раствор упаривают под вакуумом при температуре бани 60-65⁰С досуха. К остатку добавляют 3 мл дист. воды и кипятят с обратным холодильником в течение пяти мин. Раствор отфильтровывают и фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из водного спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход: 0,0292 г (58,4%).

Литература

- [1] Fisher E. Senthene neuer glycoside // Ber. – 1914. – Bd. 47. – P. 1377–1393.
- [2] Афанасьев В.А. Джаманбаев Ж.А., Заиков Г.Е. Производные углеводы с карбамидными фрагментами // Успехи химии. – М., 1982. – Т. 51, вып. 4. – С. 661–677.
- [3] Бакирова А.А. Дермугин В.С., Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Эрнарзова Б.К. Синтез и физико-химические свойства реагента Lawesson (LR) // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. – 2007. – Сер. 5, вып. 1. – С. 221–224.

Summary

A. A. Bakirova, B. K. Ernazarova, J. A. Dzhamanbaev

THE MECHANISM OF REACTION THIONATION OF GLIKOZILMETILUREA

It was established that the interaction of N-methyl-N¹-(β-D-glycopiranozil)urea with reagent Lawesson (LR) at a ratio of 1 : 1 in pyridine, in the presence of carbon dioxide are formed N-methyl-N¹-(β-D-glycopiranozil)thiourea. The mechanism of the thionation reaction of glycozilmetilurea was studied.

Key words: Reagent Lawesson, glycozilmetilthiourea mechanism a reaction reagent pyridine.