

Раздел 5. «Химия»

МРНТИ 31.01.01

А.Х. Жакина, С.К. Кабиева, Р.К. Жаслан

*Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан
(E-mail.ru: alzhakina@mail.ru, kabieva.s@mail.ru, rims93@list.ru)***Синтез и строение модифицированных производных п-аминобензойной кислоты**

Поиски новых эффективных препаратов, обладающих биологически активными свойствами, является одной из актуальных проблем химической науки. В последнее время для интенсификации процесса их синтеза и повышения эффективности протекания химических реакций, используют химическую модификацию. Повышенный интерес исследователей вызывают синтезы соединений, обладающие биологически активными свойствами с использованием природного соединения. Большими перспективами для их получения обладают п-аминобензойная кислота. В данной статье получены новые модифицированные производные п-аминобензойной кислоты путем взаимодействия п-аминобензойной кислоты с различными изотиоцианатами. Установлено, что продуктами реакции являются производные тиомочевины на основе п-аминобензойной кислоты, которые образуются в результате присоединения амина по связям $C = N$ изотиоцианата. С использованием современных физико-химических методов (элементный анализ, ИК-, ПМР-спектроскопия) установлена структура синтезированных соединений. Введение в структуру п-аминобензойной кислоты изотиоцианатов расширяет границы модификации этого соединения и полученные в работе данные могут быть использованы при целенаправленном поиске новых биоактивных веществ.

Ключевые слова: п-аминобензойная кислота, изотиоцианаты, модификация, синтез, структура, тиомочевинные производные, биологически активные вещества

Введение

Биологически активные вещества всегда привлекали к себе повышенное внимание исследователей. Использование таких веществ в медицине имеет большое значение для решения многих практических и теоретических задач. Очевидно, что одна из главных проблем, стимулирующих развитие теоретически исследований, заключается в расшифровке молекулярных механизмов действия этих соединений на важнейшие процессы жизнедеятельности живого организма. К одним из таких соединений относится п-аминобензойная кислота. Она обладает уникальными свойствами, которые дают основание отнести это природное соединение к биологически активным и позволяют использовать ее в различных областях человеческой деятельности. Несмотря на то, что эта кислота была открыта более века назад, интерес к изучению ее свойств не иссякает, а многие механизмы ее действия остаются мало изученными. Все эти факты определяют актуальность дальнейшего исследования этой кислоты и ее производных.

п-Аминобензойная кислота (ПАБК) – природное соединение, синтезируемое большинством микроорганизмов. Для них ПАБК жизненно необходимо, и этот факт объясняет еще одно название вещества – бактериальный витамин Н. Для многих микроорганизмов ПАБК является фактором роста и входит как структурный фрагмент в молекулу фолиевой кислоты (1) (витамина В₉), играющей важную роль в метаболизме белков и нуклеиновых кислот [1].

В последнее время у п-аминобензойной кислоты обнаружен ряд интересных особенностей. Так наличие генетической активности у ПАБК было открыто И.А.Рапопортом в 1938 году [2]. В конце 70-х годов появилась серия работ, с несомненностью подтверждающих высокую эффективность ПАБК. Одно из проявлений генетической активности ПАБК заключается в способности этой кислоты репарировать (устранять) повреждения генетического материала, вызываемые радиацией, ультрафиолетовыми лучами и многими химическими соединениями.

Раздел 5. «Химия»

p-Аминобензойная кислота, обладая антимутагенными свойствами, устраняет эффекты мутагенов и в этом плане, можно сказать, является фактором, обеспечивающим стабильность генетического материала клетки. Особенность репарагенного действия ПАБК заключается в том, что антимутагенный эффект проявляется лишь при ее присутствии в клетке непосредственно в момент воздействия мутагена.

Необходимо отметить, что между поврежденным генетическим материалом в момент действия мутагена и появлением мутации, или химического изменения этого материала, лежит целая цепь событий и это указывает на временной и многоступенчатый характер формирования мутации. ПАБК воздействует лишь на первый этап протекающего во времени процесса образования искусственных мутации – на индуцированные мутагеном повреждения, способствуя репарации этих повреждений.

Оказалось, что эффективность ПАБК очень высока [3]. Эта кислота снижает частоту мутаций, индуцируемый у кишечной палочки очень мощными химическими мутагенами в 5-60 раз. Степень снижения зависит от концентрации ПАБК.

Имеется ряд немногочисленных исследований, посвященных выяснению конкретных механизмов антимутагенного эффекта ПАБК. Репарагенное действие ПАБК объясняется вмешательством этого соединения в систему репарации клетки, изменением доступности ДНК для ферментативной репарации. Для ПАБК характерно образование лабильных комплексов. Такой комплекс с ДНК – а это взаимодействие с генетическим материалом четко показано – защищает структуры ДНК от повреждений. С другой стороны, за счет комплексообразования ПАБК активирует ферменты, в том числе участвующие в процессах репарации.

ПАБК также повышает жизнеспособность организма при действии физических факторов, она снимает ингибирующее влияние сульфаниламидных препаратов и представляет собой абсолютно безвредное в мутагенном отношении соединение, которое можно смело применять, не рискуя причинить вред окружающей среде.

ПАБК повышает активность ферментов. Наиболее убедительные доказательства существенного повышения ферментативной активности при действии ПАБК получены в модельных экспериментах с использованием очищенных ферментов. При этом, активность фермента может увеличиваться почти в 3 раза.

ПАБК представляет собой природное соединение с уникальными генетическими свойствами. Это соединение по вызываемому им репарагенному, антимутагенному эффекту не сравнимо ни с одним из известных антимутагенов, так как ПАБК абсолютно безопасна в мутагенном отношении даже в высоких концентрациях. ПАБК не оказывает вмешательства в спонтанный мутационный процесс, в то же время активируя функцию генетического материала на уровне хромосом (пуфы) или на уровне генных продуктов, каковыми являются белки-ферменты.

Интерес к модифицированным производным ПАБК продолжает расти из-за их химических и биологических свойств [4-5]. Особенно перспективными являются работы в области синтеза новых модифицированных производных ПАБК. Как известно, модифицированные производные ПАБК известны своей антиоксидантной, офтальмологической, антибактериальной и противовирусной активностью. Модифицированные производные ПАБК также используются как биоактивный компонент в солнцезащитных кремах, которые уменьшают от повреждения УФ-лучей. Кроме этого, производные ПАБК идентифицированные как сильнодействующие противомикробные агенты, показали подавляющие свойства, прежде всего, грамположительных кокков.

В последнее время возрос интерес у исследователей в области синтеза изоцианатов. Изоцианаты являются одним из четырех важных классов органических соединений, объединенных общим названием гетерокумулены, которые содержат двойную связь углерод – азот и способны вступать в реакции нуклеофильного присоединения. Гетерокумулены нашли широкое применение в органической химии как синтетические интермедиаты, а изоцианаты и их производные являются потенциальными биологически активными соединениями.

Анализ литературных данных показал, что модифицированные производные ПАБК, содержащие изоцианатный фрагмент мало изучены. Изоцианаты, относящиеся к гетерокумуленам, очень реакционноспособны и легко присоединяют основания с образованием тиамида группы, введение которой в структуру ПАБК расширяет границы модификации этого соединения и может привести к возникновению новых видов биоактивности.

Целью данной работы является синтез тиомочевинных производных p-аминобензойной кислоты и исследование их строения.

Раздел 5. «Химия»

Экспериментальная часть

4-(3-бензоилтиомочевино)-аминобензойной кислоты (1). 1,4 г (0,01 моль) бензоилхлорида и 0,97 г (0,01 моль) роданида калия кипятили в 20 мл ацетона в течение 2 ч. После отфильтровали KCl. К реакционной массе при перемешивании добавили 1,37 г (0,01 моль) *n*-аминобензойной кислоты в 10 мл этилового спирта. Далее перемешивали при комнатной температуре 3ч. Отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали при охлаждении. Продукт перекристаллизовывали из смеси изопропилового спирта с ДМФА. Получили 2,39 г (79,7%) кристаллического вещества с т. пл. 240-241 °С.

4-(3-акрилоилтиомочевино)-аминобензойной кислоты (2) синтезирован аналогично соединению (1) из 0,9 г (0,01 моль) хлорангидрида акриловой кислоты и 0,97 г (0,01 моль) роданида калия и 1,37 г (0,01 моль) *n*-аминобензойной кислоты. Получили 1,58 г (63,2%) кристаллического вещества с т. пл. 183-184°С.

4-(3-(4-метилбензоил) тиомочевино)-аминобензойной кислоты (3) синтезирован аналогично соединению (1) из 1,54 г (0,01 моль) *p*-метилбензоилхлорида, 0,97 г (0,01 моль) роданида калия и 1,37 г (0,01 моль) *n*-аминобензойной кислоты. Получили 2,42 г (78%) кристаллического вещества с т. пл. 232-233°С.

4-(3-бутирилтиомочевино)-аминобензойной кислоты (4) синтезирован аналогично соединению (1) из 1 г (0,01 моль) хлорангидрида масляной кислоты и 0,97 г (0,01 моль) роданида калия и 1,37 г (0,01 моль) *n*-аминобензойной кислоты. Получили 1,73 г (69%) кристаллического вещества с т. пл. 213-214°С.

4-(3-метакрилоилтиомочевино)-аминобензойной кислоты (5) синтезирован аналогично соединению (1) из 1 г (0,01 моль) хлорангидрида метакриловой кислоты и 0,97 г (0,01 моль) роданида калия и 1,37 г (0,01 моль) *n*-аминобензойной кислоты. Получили 1,64 г (69%) кристаллического вещества с т. пл. 244-245°С.

Элементный анализ на содержание углерода, водорода и азота определены на элементном анализаторе Elementar Unicube.

ИК-спектры получены на спектрометре "Specord" в таблетках KBr. Диапазон волновых чисел составлял 4000-400 см⁻¹, погрешность определения волновых чисел не превышала 2 см⁻¹.

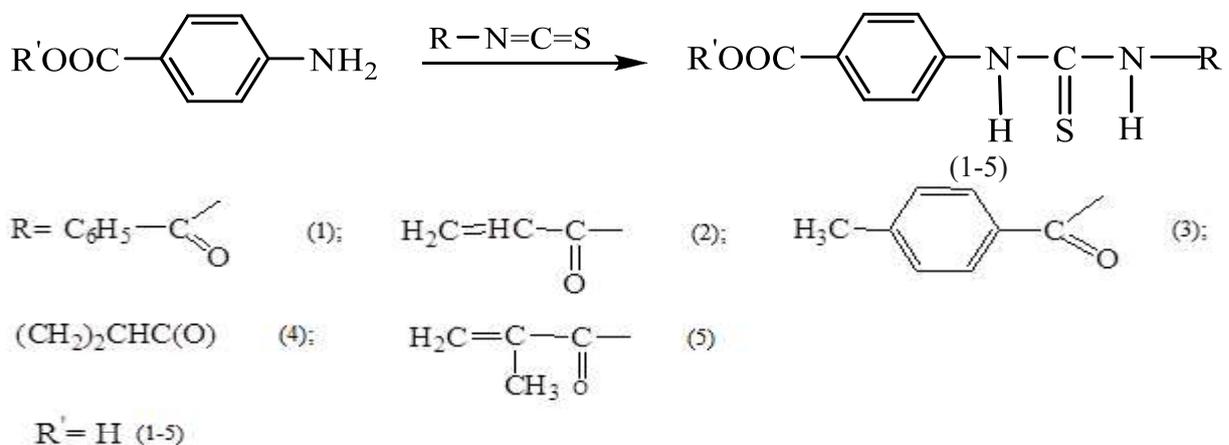
Температуры плавления определяли на нагревательном столике "Voetius".

Контроль за чистотой выделенных продуктов осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV – 254.

Спектры ЯМР ¹H снимали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 (частота 399.78 и 100.53 МГц соответственно). Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя.

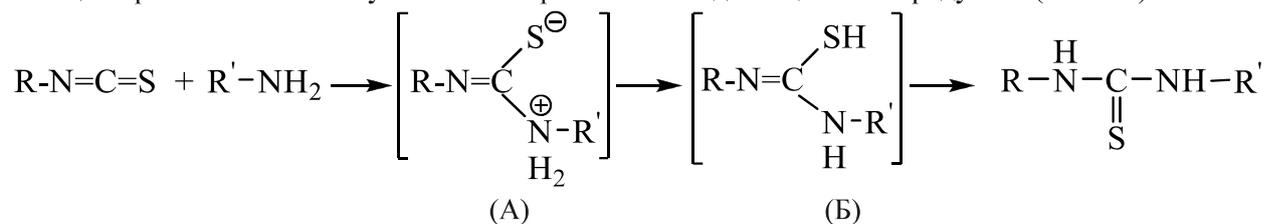
Результаты и обсуждение

С целью поиска новых биологически активных веществ нами изучена реакция *p*-аминобензойной кислоты с различными изотиоцианатами. Установлено, что продуктами этой реакции являются производные тиомочевины на основе *p*-аминобензойной кислоты, которые образуются в результате присоединения амина по связям C = N изотиоцианата.



Раздел 5. «Химия»

Реакция протекает в мягких условиях с хорошими выходами целевых продуктов (60-80%).



Присоединение п-аминобензойной кислоты к изотиоцианатам предположительно протекает по следующему механизму: аминогруппа атакует электронодефицитный атом углерода N=C=S группы, образуя биполярный интермедиат (А). Перенос протона от атома азота к сере приводит к образованию изотиомочевины (Б), которая изомеризуется в более стабильную форму – тиомочевину [121].

Синтезированные соединения (1-5) представляют собой белые и светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в спирте и ДМФА.

Состав, строение, индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, тонкослойной хроматографией, ИК- и ПМР-спектроскопии. Физико-химические константы соединений (1-5) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (1-5)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			С	Н	Н		С	Н	Н
1	79,7	240-241	60,38	3,75	8,94	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	59,99	4,03	9,33
2	63	183-184	53,12	3,71	10,73	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	52,79	4,03	11,19
3	78	232-233	61,62	3,97	8,44	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	61,13	4,49	8,91
4	69	213-214	54,64	4,97	9,98	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	54,12	5,30	10,52
5	65,1	244-245	54,94	4,12	10,11	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	54,53	4,58	10,60

В ИК-спектрах синтезированных соединений (1-5) проявляется полоса поглощения в области 1330-1310 см⁻¹, характерная для -NH-CS группы тиосемикарбазидного фрагмента, полосы поглощения амидной группы C(O)NH появляются в области 1690-1675 см⁻¹ и -NH-группы в области 3390-3360 см⁻¹.

При анализе спектра ЯМР ¹H соединений (1-5) наблюдаются характерные сигналы протонов ароматического кольца. Так, сигналы ароматических протонов Н₁ – Н₂ прописываются в области слабых полей: дублет Н₁ при 7,82 м.д., дублет Н₂ при 7,97 м.д. Спектры ЯМР ¹H тиомочевинных производных п-аминобензойной кислоты (1-5) приведены в таблице 2.

Таблица 1. Данные спектров ЯМР ¹H тиомочевинных производных п-аминобензойной кислоты (1-5)

№ соед.	ЯМР ¹ H спектр, δ, м.д., в ДМСО							
	Н1	Н2	Н3	Н4	Н5	Н6	Н7	Н8
1	7,82 д	7,94д	12,94с	12,75с	11,55с	8,1 т	7,68 м	-
2	7,86 д	7,99д	12,93с	12,72с	11,59с	4,08 т	5,95 м	-
3	7,83 д	7,92д	12,93с	12,76с	11,53с	7,97 м	7,28 д	2,60 с
4	7,85д	7,96д	12,95с	12,75с	11,54с	1,28 т	2,26 д.д	-
5	7,85д	7,96д	12,97с	12,76с	11,52с	1,87 с	5,76д.д-	-

Раздел 5. «Химия»

Выводы

По итогам проведенной работы по целенаправленному поиску и синтезу новых производных п-аминобензойной кислоты можно сделать следующие выводы: разработаны методы синтеза новых тиомочевинных производных п-аминобензойной кислоты, взаимодействием исходных реагентов с различными изотиоцианатами, имеющих в своей структуре одновременно карбоксильный, аминный и изотиоцианатные фрагменты, являющиеся основными биофрагментами анальгезирующих, антибактериальных, ростстимулирующих веществ. Установлены оптимальные условия их получения. С использованием современных физико-химических методов (элементный анализ, ИК-, ПМР-спектроскопия) установлена структура синтезированных соединений. Полученные в работе данные о синтезе, механизме образования и структуре производных ПАБК могут быть использованы при целенаправленном поиске новых биоактивных веществ и вносят определенный вклад в теорию органической химии.

Список литературы

- 1 Gravotto G., Cintas P., Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications, *Chemical Society Reviews*, 2006. Vol. 35, No. 2, 180-196. <https://doi.org/10.1039/B503848K>
- 2 Zhakina A.Kh., Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Kurapova M.Y., Synthesis and modification of new derivatives of 4-aminobenzoic acid ethyl ether, *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of chemistry and technical sciences*, 2007. No. 6, 88-91.
- 3 Saleh T.S., Abd EL-Rahman N.M., Ultrasound promoted synthesis of substituted pyrazoles and isoxazoles containing sulphone moiety, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2009. Vol. 16, No. 2, 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2008.07.012>
- 4 Mokhtar M., Saleh T.S., Ahmed N.S., Al-Thabaiti S.A., Al-Shareef R.A., An eco-friendly N-sulfonylation of amines using stable and reusable Zn-Al-hydrotalcite solid base catalyst under ultrasound irradiation, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2011. Vol. 18, No. 1, 172-176. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2010.05.001>
- 5 Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Koltsov N.I., 4-(3-Dialkylamino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoic acid esters, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2007. Vol. 43(3), 393-396. <https://doi.org/10.1134/S1070428007030104>

А.Х. Жакина, С.К. Кабиева, Р.Қ. Жаслан

п-Аминобензой қышқылының модификацияланған туындыларының синтезі және құрылымы

Биологиялық белсенді қасиеттері бар жаңа тиімді препараттарды іздеу химия ғылымының өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Жақында олардың синтез процесін күшейту және химиялық реакциялардың тиімділігін арттыру үшін химиялық модификация қолданылады. Табиғи қосылысты қолдана отырып, биологиялық белсенді қасиеттері бар қосылыстардың синтезі зерттеушілердің қызығушылығын арттырады. Оларды алудың үлкен перспективалары п-аминобензой қышқылы. Бұл мақалада п-аминобензой қышқылының әртүрлі изотиоцианаттармен әрекеттесуі арқылы п-аминобензой қышқылының жаңа модификацияланған туындылары алынды. Реакция өнімдері п-аминобензой қышқылына негізделген тиомочевина туындылары болып табылатыны анықталды, Олар аминнің C = N изотиоцианатпен байланысы арқылы қосылуынан түзіледі. Заманауи физика-химиялық әдістерді (элементтік талдау, ИҚ-, ПМР-спектроскопия) пайдалана отырып, синтезделген қосылыстардың құрылымы белгіленді. п-аминобензой қышқылының құрылымына изотиоцианаттарды енгізу осы қосылыстың модификациясының шекараларын кеңейтеді және жұмыста алынған деректерді жаңа биоактивті заттарды мақсатты іздеуде пайдалануға болады.

Раздел 5. «Химия»

Түйін сөздер: п-аминобензой қышқылы, изотиоцианаттар, модификация, синтез, құрылым, тиомочевина туындылары, биологиялық белсенді заттар

A.Zhakina, S. Kabieva, R. Zhaslan

Synthesis and structure of modified derivatives of p-Aminobenzoic acid

The search for new effective drugs with biologically active properties is one of the urgent problems of chemical science. Recently, chemical modification has been used to intensify the process of their synthesis and increase the efficiency of chemical reactions. Researchers are particularly interested in synthesizing compounds with biologically active properties using a natural compound. P-aminobenzoic acid has great prospects for their production. In this article, new modified derivatives of p-aminobenzoic acid were obtained by reacting p-aminobenzoic acid with various isothiocyanates. It has been established that the reaction products are thiourea derivatives based on p-aminobenzoic acid, which are formed as a result of the addition of amine by C = N isothiocyanate bonds. Using modern physico-chemical methods (elemental analysis, IR, PMR spectroscopy), the structure of the synthesized compounds has been established. The introduction of isothiocyanates into the structure of p-aminobenzoic acid expands the boundaries of modification of this compound and the data obtained in this work can be used in the purposeful search for new bioactive substances.

Keywords: p-aminobenzoic acid, isothiocyanates, modification, synthesis, structure, thiourea derivatives, biologically active substances

References

- 1 Gravotto G., Cintas P., Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications, *Chemical Society Reviews*, 2006. Vol. 35, No. 2, 180-196. <https://doi.org/10.1039/B503848K>
- 2 Zhakina A.Kh., Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Kurapova M.Y., Synthesis and modification of new derivatives of 4-aminobenzoic acid ethyl ether, *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of chemistry and technical sciences*, 2007. No. 6, 88-91.
- 3 Saleh T.S., Abd EL-Rahman N.M., Ultrasound promoted synthesis of substituted pyrazoles and isoxazoles containing sulphone moiety, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2009. Vol. 16, No. 2, 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2008.07.012>
- 4 Mokhtar M., Saleh T.S., Ahmed N.S., Al-Thabaiti S.A., Al-Shareef R.A., An eco-friendly N-sulfonylation of amines using stable and reusable Zn-Al-hydrotalcite solid base catalyst under ultrasound irradiation, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2011. Vol. 18, No. 1, 172-176. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2010.05.001>
- 5 Kolyamshin O.A., Danilov V.A., Koltsov N.I., 4-(3-Dialkylamino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoic acid esters, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2007. Vol. 43(3), 393-396. <https://doi.org/10.1134/S1070428007030104>