SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF THIOCARBAMATES AND THIOUREA, WHICH HAVE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Baltabayev U.A.[1], Khusanov M.A.[2] (Republic of Uzbekistan)
Email: Baltabayev542@scientifictext.ru

[1]Baltabayev Ubaydulla Abduvakilovich – PhD in Chemistry, Full Professor,
DEPARTMENT OF MEDICAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY;
[2]Khusanov Muhammadaziz Abdulaziz ugli – Bachelor,
DEPARTMENT OF SURGERY STOMATOLOGY,
TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: *the reactions of nitro- and halogen-substituted benzoyl isothiocyanates with borneol, α-amino acids in the medium of dry pyridine or dimethylformamide at a temperature of 80-90 ° C for 4-5 hours are presented. The structure of the obtained compounds is confirmed by elemental analysis data, as well as by IR- and mass-spectroscopy. The effects of substituents of the aromatic nucleus of isothiocyanates on their reactivity. The study of the anti-inflammatory activity of new compounds was carried out. It was established that the sodium salt of 1 - (para- nitro-benzoyl) -3-cysteninyl-thiourea has more pronounced anti-inflammatory activity.*
Keywords: *substituted benzoylisothiocyanates, borneol, α-amino acids, pyridine, dimethylformamide, anti-inflammatory active.*

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОКАРБАМАТОВ И ТИОМОЧЕВИНЫ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Балтабаев У.А.[1], Хусанов М.А.[2] (Республика Узбекистан)

[1]Балтабаев Убайдулла Абдувакилович – кандидат химических наук, профессор
кафедра медицинской и биологической химии;
2Хусанов Мухаммадазиз Абдулазиз угли – бакалавр,
факультет хирургической стоматологии,
Ташкентский государственный стоматологический институт,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: *в работе приведены реакции нитро- и галогензамещенных-бензоилизотиоцианатов с борнеолом, α-аминокислотами в среде сухого пиридина или диметилформамида при температуре 80-90℃ в течение 4-5 ч. Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, а также ИК- и масс-спектроскопией. Изучено влияние заместителей ароматического ядра изотиоцианатов на их реакционную способность. Проводилось изучение противовоспалительной активности новых соединений. Установлено, что натриевая соль 1-(п-нитробензоил)-3-(цистеннил)-тиомочевины обладает более выраженной противовоспалительной активностью.*
Ключевые слова: *замещенные бензоилизотиоцианаты, борнеол, α-аминокислоты, пиридин, диметилформамид, противовоспалительная активность.*

Введение. В течение ряда лет нами ведутся систематические исследования по синтезу новых производных тиокарбаматов и тиомочевины на основе ароматических изотиоцинатов с различными органическими реагентами с целью выявления биологически активных соединений [1-3]. Интерес к этим классам соединений объясняется большими возможностями получения ценных в практическом отношении веществ, а также аспектами теоретического характера.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами были проведены опыты по получению новых производных тиокарбаматов и тиомочевины путем взаимодействия – реакцией нуклеофильного присоединения (рис. 1) п-нитро-м-нитро-, п-хлор-, п-бром-, о-бромбензоилизотиоцианатов с борнеолом, α-аминокислотами в среде сухого пиридина или диметилформамида при температуре 80-90℃ в течение 4-5 ч (таблицы 1 и 2) по схеме:

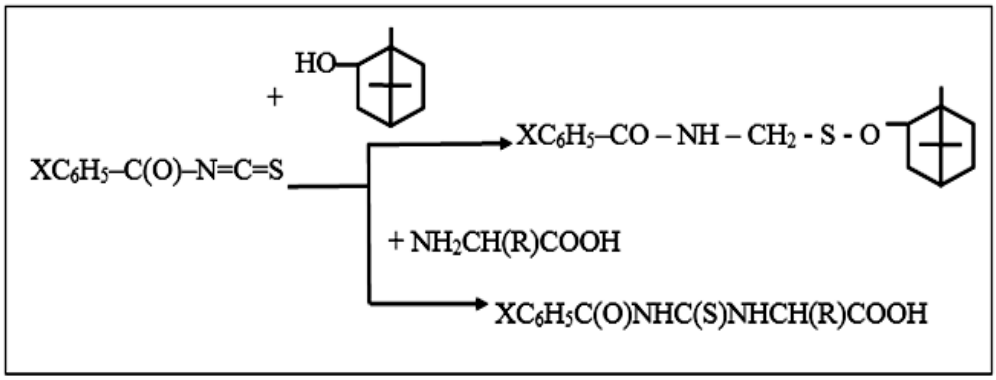

Рис. 1. Реакция

Результаты и обсуждение. Следует отметить, что при взаимодействии замещенных бензоилизотиоцианатов с борнеолом выход целевых продуктов довольно высокий. При этом наблюдается некоторое влияние заместителей ароматического ядра изотиоцианатов на их реакционную способность. Например, на выход ароилтиокарбаматов влияют природа и положение заместителей в ядре исходных бензоилизотиоцианатов. Причем электроноакцепторные заместители можно расположить в убывающий ряд *о*-Br>*м*-NO_2>*п*-NO_2≥*п*-Cl~*п*-Br (таблица 1), что связано, по-видимому, с электро-отрицательностью замести-телей.

Наши данные о реакциях присоединения аминокислот к замещенной бензоилизотиоцианатной группе согласуются с данными А.В. Фокина с сотр. [4] о взаимодействии ацилизотиоцианатов с амином. Снижение выхода тиомочевин, вероятно, обусловлено усилением псевдогалогенных свойств изотиоцианатов, в ароматическом кольце которых содержатся электроноакцепторные заместители, повышающие активность C=O группы. Идут конкурентные реакции ароилирования амина и образования ароиламидов. В результате снижается выход N-ароил-N^1-карбоксиалкилтиомочевин.

Наиболее высокую реакционную способность в реакциях с аминокислотами показывают *пара*-замещенные бензоилизотиоцианаты. Это подтверждают экспериментальные данные табл. 2.

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, а также ИК-, масс-спектроскопией. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Сравнение ИК-спектров производных тиокарбаматов и тиомочевины показывает их сходство, все они имеют характерные полосы поглощения для C=S, C=O=C, N=C, NH=CS, C=O групп. Например, ИК-спектр борнил-N-п-нитробензоилтиокарбамата (I) имеет валентные колебания, свойственные C=S- связи при 1080 $см^{-1}$. Для C=O=C- группы при 1240 и 1460 $см^{-1}$ имеется полоса поглощения, характерная для NH=CS-группы, при 1690 $см^{-1}$ – для C=O-связи, при 3200 $см^{-1}$ – NH-связи.

Таблица 1. Физико-химические константы производных тиокарбаматов

№	X	Выход, %	$T_{пл}$, °C	R_f	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					C	H		C	H
I	4-NO_2	83	133-5	0,84	59,31 59,25	5,88 5,71	$C_{18}H_{22}O_4N_2S$	59,66	6,08
II	3-NO_2	86	142-4	0,69	59,49 59,29	5,81 5,73	$C_{18}H_{22}O_4N_2S$	59,66	6,08
III	4-Cl	81	176-8	0,59	61,63 60,89	6,00 5,87	$C_{18}H_{22}O_2NSCl$	61,45	6,26
IV	2-Br	89	112-3	0,72	54,34 54,10	5,26 5,18	$C_{18}H_{22}O_2NSBr$	54,54	5,56
V	4-Br	80	125-7	0,82	54,27 54,12	5,33 5,17	$C_{18}H_{22}O_2NSBr$	54,54	5,56

Таблица 2. Физико-химические константы производных тиомочевины

№	X	R	Выход, %	$T_{пл}$, °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					C	H		C	H
VI	4-Cl	-CH_3	71	160-2	46,61 46,57	3,39 3,25	$C_{11}H_{11}O_3N_2SCl$	46,07	3,83
VII	3-NO_2	-CH_3	73	234-6	44,62 43,76	3,41 3,22	$C_{11}H_{11}O_5N_3S$	44,44	3,70

VIII	4-Cl	$-CH_2CH_2COOH$	79	173-5	44,91 44,80	3,43 3,39	$C_{13}H_{13}O_7N_2SCl$	45,28	3,77
IX	4-NO_2	$-CH_2CH_2COOH$	83	228-39	43,65 43,55	3,46 3,28	$C_{13}H_{13}O_7N_3S$	43,94	3,66
X	4-NO_2	$-CH_2-SH$	81	226-8	39,90 39,71	3,06 2,91	$C_{11}H_{11}O_5N_8S_2$	49,12	3,34
XI	4-NO_2	$-CH_2CO(NH_2)$	76	232-4	42,65 41,88	3,37 3,20	$C_{12}H_{12}O_6N_4S$	42,35	3,53

Высокая биологическая активность производных тиокарбаматов и тиомочевины предполагает возможность изыскания среди новых синтези-рованных соединений биологически активных препаратов. С этой целью проводилось изучение противовоспалительной активности новых соединений.

Эксперименты ставились на белых крысах массой 130-240 г. Воспаление вызывали известным методом – введением 0,2 мл 1%-го раствора формалина под апоневроз голеностопного сустава. Объем лапок подопытных животных измеряли до и через 3,6 ч после введения формалина. Изучаемое вещество вводили перорально в виде суспензии аравийской камеди в дозах 50, 100 и 200 мг/кг за 48, 24 ч и 30 мин до вызывания воспаления. Противоспалительную активность оценивали по разности объема лапок контрольных и подопытных животных.

В следующей серии опытов исследовали степень безопасного применения с вычислением $ЛД_{50}$ по методу Литчфильда и Уилкоксона. Белым мышам массой 17-22 г вводили изучаемый препарат перорально. Каждую дозу проверяли на шести животных. За подопытными наблюдали в течении 24 ч.

Для выяснения безопасного применения исследовали острую токсичность препаратов с вычислением $ЛД_{50}$ по методу Литчфильда и Уилкоксона. Полученные данные показали, что они проявляют весьма низкую токсичность. Так, при их пероральном введении до 3000 мг/кг гибель мыши не наблюдалась; $ЛД_{50}$ бутадиона равняется 250 мг/кг. Следовательно, новые производные тиомочевины более чем в 12 раз менее токсичны, чем бутадион.

Выводы. Установлено, что производные тиомочевины и их натриевые соли в определенных дозах обладают противовоспалительным действием. Так, натриевая соль 1-(п-нитробензоил)-3-(цистеннил)-тиомочевины в дозе 50 мг/кг подавляет формалиновый отек 16,0%, в дозе 100 мг/кг – на 42%. Дальнейшее увеличение дозы не усиливало противовоспалительной актив-ности. В тех же условиях бутадион задерживал развитие формалинового воспаления на 39%. Следовательно, новое производное тиомочевины в эквивалентной доле с бутадионом в 1,1 раза превосходит последний.

Экспериментальная часть.

Борнил-N-*п*-нитробензоилтиокарбамат. В четкрехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоральциевой трубкой, автомешалкой, термометром, капельной воронкой, помещают 1,54 г (0,01 моля) борнеола и 25 мл свежеперегнанного сухого пиридина (катализатора). Реакционную смесь нагревают на глицериновой бане до 40-45℃, при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют 2,08 г (0,01 моля) пара-нитробензоилизотиоцианата в 30 мл пиридина. Реакционную смесь выдерживают при температуре 90-95℃ в течение 5 ч.

По окончании реакции раствор охлаждают и к реакционной смеси добавляют 60 мл воды и 40 мл 5%-ного раствора соляной кислоты. Целевой продукт экстрагируют диэтиловым эфиром (2-3 раза). Эфирные вытяжки промывают водой и сушат над безводным сернокислым натрием, фильтруют и отгоняют эфир. Продукт имеет $T_{пл}$ 133 – 135℃, выход 3,0 г (83% от теории).

Полноту очистки контролируют методом ТСХ на окиси алюминия в системе гексан – бензол в соотношении 2:8, R_f = 0,84.

1-(п-хлорбензоил)-3-(аланил)-тиомочевина. Раствор, состоящий из 0,98 г (0,011 моля) α-аланина в 20 мл диметилформамид, нагревают до 55-66℃ и, не прекращая перемешивать, прибавляют по каплям 1,98 г (0,01 моля) пара-хлорбензоилизотиоцианата в 20 мл диметилформамида. Реакционную смесь выдерживают в течении 5 ч при температуре 85℃.

По окончании реакции смесь охлаждают и добавляют 150-200 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и 10%-ным раствором соляной кислоты. Полученный продукт сушат при температуре 40-50℃. Перекристаллизованный из бензола 1-(п-хлор-бензоил)-3-(аланил)-тиомочевина имеет $T_{пл}$ 160-162℃, выход 2,03 г (71% от теории).

Однородность целевого продукта контролируют методом тонко-слойной хроматографии на окиси алюминия II степени активности в системе бензол - этанол безводный в соотношении 1:1, R_f = 0,65.

Таким образом, нами синтезированы новые производные тиокарбамата и тиомочевины, доказаны их структуры. Установлено, что они обладают противовоспалительной активностью, большим противовоспалительным действием, чем бутадион, и представляют определенный практический интерес.

Список литературы / References

1. *Балтабаев У.А., Махсумов А.Г.* Синтез и свойства производных бензоилтиомочевины // Межд. конф. Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан: Тез. докл. Алматы–Шымкент, 2002. С. 41–44.
2. Патент РУз. № IDP 2001 0813/DF от 25.06.2007. Противовоспалительное средство. Балтабаев У.А., Шукурлаев К.Ш., Закиров А.У.
3. *Балтабаев У.А., Жураев А.Ж., Таджиева Х.С.* Синтез производных бензоилтиокарбаматов // Жур. Химия и химическая технология, 2012. № 3. С. 35-38.
4. *Фокин А.В., Коломиец А.Ф., Студнев Ю.Н., Рапкин А.И., Якутин В.И.* Строение и свойства галогенацилизотиоцианата // Изв. АН СССР. Серия Химия, 1974. № 10. С. 2349-2352.