

УДК 551.547.5:542.951.1

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ТИОНИРОВАНИЕ НИКОТИНАМИДА
ЖАҢЫ ЫКМАДА НИКОТИАМИДДИ ТИОНИРЛӨӨ СИНТЕЗИ
NEW SYNTHESIS METHOD TIONING NICOTINAMIDE

Бакирова А.А. –к.х.н., и.о. доцент ЖАГУ, aida1181@mail.ruЭрназарова Б.К. –к.х.н., доцент ЖАГУ, nauca_07@mail.ruБечелова А.Т. –старший преподаватель ЖАГУ, abechelova1977@mail.ru

Аннотация: Разработан способ синтеза тионикотинамида реакцией тионирования никотинамида с использованием реагента Lawesson. Проведена оценка биологической активности соединений.

Аннотация: Тионикотинамидди синтездөөдө реагент Lawessonду колдонуу менен никотиамидди тионирлөө реакциясынын ыкмасы иштелди. Биологиялык бирикмелердин активдүүлүгү бааланды.

Annotation: A method for the synthesis of thionicotinamide by the reaction of nicotinamide thionizing using Lawesson reagent has been developed. The evaluation of the biological activity of the compounds.

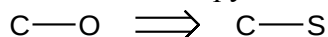
Ключевые слова: Синтез, никотинамид, реагент Lawesson, физико-химические свойства и прогноз биологической активность.

Ачык сөздөр: Синтез, никотинамид, реагент Lawesson, физикалык-химиялык касиеттер жана биологиялык активдүүлүккө божомол.

Keywords: Sintez, nicotinamide, reagent Lawesson, physical-chemical Zeldman Prediction biologičeskoy aktivnost.

Успехи в области синтеза физиологически активных соединений тесно связаны с разработкой новых синтетических методов и реакций, позволяющих проводить специфические трансформации молекулы.

Изогипсические превращения представляют собой реакции, с помощью которых можно изменить функциональные группы, приводящие к синтезу новых биологически активных соединений. Они подразделяются на реакции элиминирования, присоединения и замещения. Нами была изучена реакция изогипсического замещения, в результате которой один электроотрицательный атом обменивается на другой электроотрицательный атом:



В последние годы возрос интерес к разработке синтеза органических соединений серы. В этом плане весьма перспективно применение реагента Lawesson (LR) для тионирования органических соединений. Были показаны преимущества LR по сравнению с другими классическими реагентами тионирования [1].

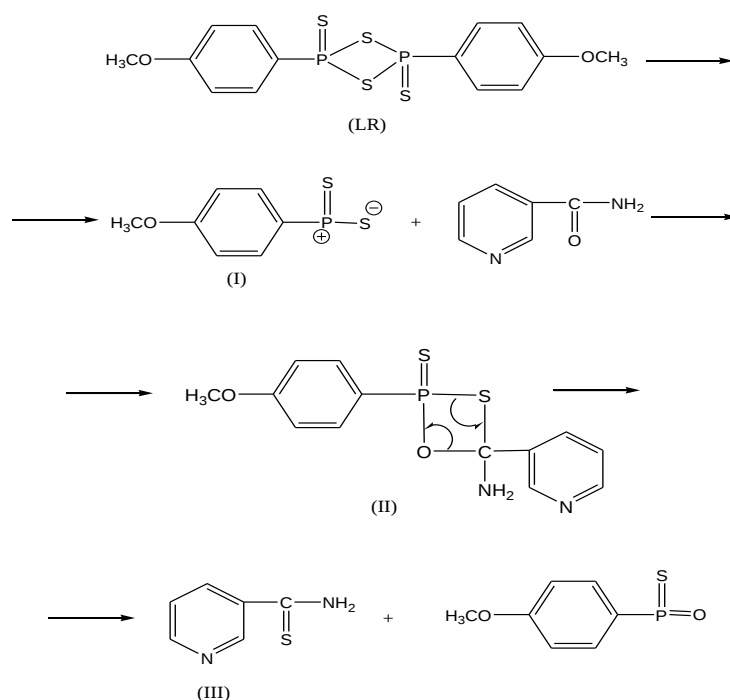
Из литературы известно, что реагент Lawesson (LR) используется для тионирования кетонов, лактонов, сложных эфиров, аминокислот и других веществ, а превращение амидов в более активные тиамины приводит к получению новых биологически активных соединений [2].

Ранее нами была предложена модифицированная методика синтеза реагента Lawesson из красного фосфора, серы и анизола [3].

В настоящей работе представлены данные по замещению кислородсодержащей группы на серосодержащую действием реагента Lawesson (LR) на примере никотинамида. Реакцию тионирования никотинамида проводили в кипящем тетрагидрофуране. Контроль

за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии в системе: бензол: ТГФ (1:9).

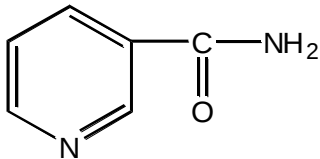
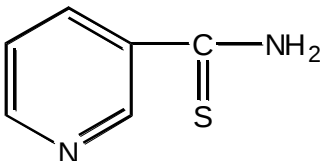
Механизм тионирования никотинамида представлен на схеме:



Как видно из схемы на первой стадии происходит распад LR на дитиометафосфонат, который имеет резонансную структуру (I). Взаимодействие (I) с никотиномидом приводит к образованию промежуточного циклического тиокетала (II) при последующем разложении которого образуется конечный продукт (III).

Структура тионикотинамида была доказана физико-химическими методами исследования (табл. 1).

Таблица 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений

№	Формула	Выход, %	T, °C	Rf*	Найдено, % (Вычислено,%)			ИК-спектр, (KBr, ν , cm^{-1})				
					C	H	N	P=S P-C	NH ₂ -C=S, C=S	Амид 1 (C=O), Амид 2 (N-H)	NH ₂ , NH	C-H
1.	LR	66	228-229	-	41,95 (41,57)	3,78 (3,49)	-	837 804 689 615	-	-	-	1653-1459
2.		77	130-131	0,79 0,50*	58,53 (59,04)	5,00 (4,95)	22,96 (22,94)	-	-	1698 1682	3367 3156	1423 1395 1029 703-604
3.		80	189-190	0,97	51,77 (52,15)	5,07 (4,38)	20,13 (20,27)	-	1458 1402 1313	1681 1635 1589	3566	916 737 699 630
система: бензол-ТГФ (1:9) *система: бутанол-вода												

В ИК-спектре тионикотинамида имеются следующие характеристические полосы поглощения: интенсивные полосы поглощения при 1681, 1635, 1589 см^{-1} относятся к деформационным колебаниям группы (NH_2), в области 1458, 1402, 1313 см^{-1} проявляются валентные колебания группы ($\text{C}=\text{S}$), область 734-630 см^{-1} свидетельствует о наличии деформационных колебаний группы ($\text{C}-\text{H}$).

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре «NicoletAvatar-370» DTGS фирмы ElectronCorporation 4000-400 см^{-1} , KBr.

Индивидуальность соединений и ход реакций контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках SilufolUV-254 в системах бензол - ТГФ (1:9) и бутанол - вода. Температуру плавления измеряли на микронагревательном столике Boetius.

Синтез никотинамида

К 15г (0,1 моль) никотиновой кислоты при перемешивании приливают 18 мл 25%-ного водного аммиака. Реакционную смесь нагревают до 100-105 $^{\circ}\text{C}$ и отгоняют избыток с аммиаком. Температуру повышают до 180-185 $^{\circ}\text{C}$ и пропускают газообразный аммиак в течение 30 часов. Продукты реакции охлаждают до 90 $^{\circ}\text{C}$ и растворяют в 12 мл дистиллированной воды. Раствор обесцвечивают активированным углем. Никотинамид кристаллизуют в течение 3 часов при 5 $^{\circ}\text{C}$.

Выход: 11,5г (77 %). $T_{\text{пл}}=130-131^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,97$ (система - бензол: ТГФ (1:9), 0,50 (система: бутанол-вода)).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{ON}_2$ 122, 127. Найдено %: C-59,04; H-5,00; N-22,96.

Вычислено %: C-59,01; H-4,95; N-22,94.

ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3367, 3156 ν (NH_2), 1698, 1682 ($\nu\text{C}=\text{O}$, $\delta\text{N}-\text{H}$), 1423, 1395, 1029, 703, 645, 625, 604 δ ($\text{C}-\text{H}$).

Синтез тионикотинамида

К смеси 0, 246г (0,002 моль) амида никотиновой кислоты и 0,25г реактива LR добавляют 5 мл тетрагидрофурана и кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем охлаждают, добавляют 0,25г реактива LR и кипятят 30 минут. Содержимое колбы упаривают, остаток промывают водой и перекристаллизуют из спирта.

Выход: 0,22г (80%). $T_{\text{пл}}=189-190^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,97$ (система: бензол - ТГФ (1:9)).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{SN}_2$ 138, 196. Найдено %: C-51,77; H-5,07; N-20,13.

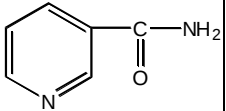
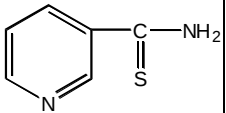
Вычислено %: C-52,15; H-4,38; N-20,27.

ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3566 ν (NH_2), 1681, 1635, 1589 ν ($\text{N}-\text{H}$), 1458, 1402, 1313 ν ($\text{NH}_2-\text{C}=\text{S}$), 916, 737, 645, 699, 630 δ ($\text{C}-\text{H}$).

Нами был проведен сравнительный прогноз биологической активности синтезированных соединений на основе квантово-химических расчетов с помощью программы PASS [4]. В результате анализа полученных результатов предсказана противоопухолевая, антивирусная, антисеборетическая, противотуберкулезная и другие виды активности. Выявлено, что замена атома кислорода на атом серы приводит к изменению спектра фармакологического действия.

Никотинамид проявляет высокую антисеборетическую, противоопухолевую, антиасматическую, антианемическую активность и относится к классу нетоксичных веществ, а тионикотинамид обладает высокой антидепрессивной, антисекреторной, противотуберкулезной активностью и малой токсичностью (табл. 2). В связи с этим, перспективным является разработка способов синтеза новых производных никотинамида и тионикотинамида.

Таблица 2. Компьютерный прогноз биологической активности никотинамида и тионикотинамида

Формула	Вид биологической активности												
	Анти-себоретическая	Анти-депрессивная	Средство, стимулирующее слюноотделение	Противоопухолевая	Анти-астматическая	Анти-анемическая	Анти-секреторная	Аналептическая	Антивирусная	Противотуберкулезная	Антиалкогольная	Антимикробактериальная	Токсичность
	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i	P _a /P _i
	0,824 0,021	-	0,781 0,007	0,705 0,030 (lymphoma) 0,496 0,082 (leikemia)	0,630 0,004	0,628 0,038	-	0,599 0,010	0,595 0,077 (Arbovirus) 0,546 0,045 (Picornavirus)	0,540 0,008	0,573 0,005	0,453 0,018	0,313 0,104 Anti-toxic
	0,783 0,033	0,806 0,020	0,733 0,018	0,393 0,277 (lymphoma) 0,560 0,076 (leikemia)	-	0,369 0,201	0,602 0,020		0,492 0,133 (Arbovirus) 0,427 0,118 (Picornavirus) 0,405 0,035 (Papilloma)	0,666 0,004	0,346 0,046	0,585 0,007	0,373 0,118

Список использованной литературы:

1. Thioation reactions of Lawesson's reagents / M.P. Cava, M.I. Levinson // Tetrahedron. - 1985. -V.41. -N 22.-P 5061-5087.
2. Applications of Lawesson's reagent in organic and organometallic synthesis / M. Jesberger, T.P. Davis, L. Barner // Synthesis.- 2003.- N 13.- P. 1929-1958.
3. Синтезифизико-химическисвойствареагента Lawesson (LR) / БакироваА.А., ДермугинВ.С., ДжаманбаевЖ.А., АбдурашитоваЮ.А., ЭрназароваБ.К. // ВестникКНУим. Ж. Баласагына.- 2007.- Вып.1.- Сер.5. -С. 221-224.
4. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // <http://www.imbck.msk.ru/PASS/>