

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И РАСТВОРИМОСТЬ 5-ИЗОПРОПИЛИДЕН-2-ТИБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Владимирова Н.И.

научный руководитель: д-р хим. наук, профессор Головнев Н.Н.

Сибирский Федеральный Университет

2-Тиобарбитуровая кислота (2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1Н,5Н)-дион, H₂TBA) (рис.1). – органическое гетероциклическое соединение из группы барбитуратов. Впервые 2-тиобарбитуровая кислота была получена Михаэлом в 1887 году [1], а первое ее дизамещенное производное (5,5-диэтил-2-тиобарбитуровая кислота) синтезировано Фишером в 1904 году [2]. Производные 2-тиобарбитуровой кислоты являются успокоительными лекарствами, которые среди общего класса депрессантов известны как тиобарбитураты. Она является ключевым соединением, используемым при синтезе целого ряда ее производных имеющих важное терапевтическое значение, например тиопентала натрия, тиобарбитала (5,5-диэтил-2-тиобарбитуровая кислота) и тиобутабарбитала (5-(2-бутил)-5-этил-2-тиобарбитуровая кислота) [3]. H₂TBA широко используется как реагент для определения малонового диальдегида, продукта перекисного окисления липидов.

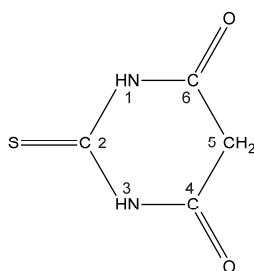
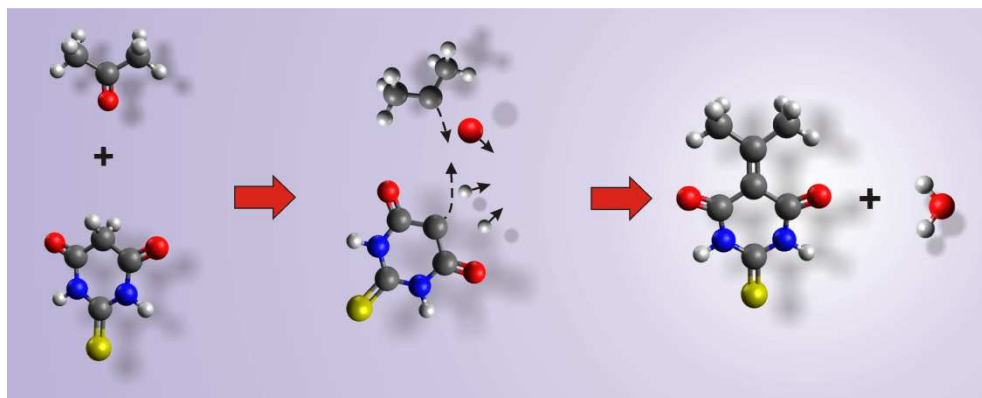


Рис. 1. Формула и нумерация атомов в молекуле 2-тиобарбитуровой кислоты (H₂TBA).

Биологическая активность соединений главным образом связана с их таутомерными и кислотно-основными равновесиями. В кристаллическом состоянии и в растворе тиобарбитуровая кислота может существовать как в тиондикарбонильной (кетонной) так и тионмонокарбонильной (енольной) форме. Обычно синтез соединений тиобарбитуровых кислот проводится в среде органических растворителей и надо принимать во внимание возможное их взаимодействие. В настоящей работе при взаимодействии 2-тиобарбитуровой кислоты с ацетоном получена 5-изопропилиден-2-тиобарбитуровая кислота (**I**), определены ее кристаллическая структура, параметры термического разложения и ИК-спектроскопические характеристики.

В синтезе использовали 2-тиобарбитуровую кислоту (ч.д.а.) и ацетон (ч.д.а.) без дополнительной очистки. К 0.1 мг 2-тиобарбитуровой кислоты добавляли 5 мл ацетона и оставляли смесь на 3-5 дней при комнатной температуре в закрытом сосуде. Образовавшиеся на дне сосуда желтые иглы отфильтровывали и сушили на воздухе. Вещество труднорастворимо в ацетоне, спирте и воде, но растворимо в диметилсульфоксиде и хлороформе.

Реакцию конденсации H₂TBA с ацетоном можно представить схемой:



Структура соединения определена методом монокристалльного РСА. Независимая часть ячейки соединения **I** содержит одну молекулу $C_7H_8N_2O_2S$ (рис. 2).

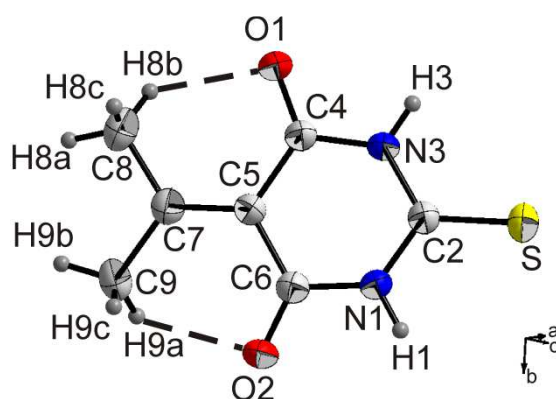


Рис. 2. Независимая часть ячейки **I**. Внутримолекулярные водородные связи показаны пунктиром.

Данные рентгеноструктурного анализа подтверждают тиондикарбонильную структуру 5-изопропилиден-2-тиобарбитуровой кислоты. Длина связи $d(C5-C7)=1.363(4)$ Å в **I** заметно короче длины одинарной связи $d(C5-C7)=1.551(4)$ Å между аналогичными атомами в 5-изопропил-2-тиобарбитуровой кислоте [4], т.е. в синтезированном нами соединении она является двойной. Валентные углы в **I** лучше соответствуют sp^2 гибридизации атома C5 (в °): $\angle C4-C5-C6=116.3(3)$, $\angle C6-C5-C7=121.6(3)$, $\angle C7-C5-C4=122.1(3)$. В структуре 5-изопропил-2-тиобарбитуровой кислоты они существенно отличаются и ближе к характерным для sp^3 гибридизации атома C5 [4]: $\angle C4-C5-C6=115.2(2)^\circ$, $\angle C6-C5-C7=112.0(3)^\circ$, $\angle C7-C5-C4=111.7(3)^\circ$. Средние значения длин связей C4-C5 и C5-C6 (1.48 Å) в **I** и (1.50 Å) в 5-изопропил-2-тиобарбитуровой кислоте ближе к одинарной связи. Другие длины связей C-O, C-N и C-C и соответствующие валентные углы в гетероцикле молекулы **I** оказались близки к найденным ранее для молекул тиондикарбонильного таутомера в пяти полиморфных модификациях 2-тиобарбитуровой кислоты [5]. Таким образом, введение в тиобарбитуровую кислоту 5-изопропилиденового заместителя в положение 5 приводит к тиондикетонной структуре соединения.

Водородные связи показаны на рис. 3. Три межмолекулярных водородных связей образуют слои. Между слоями нет водородного связывания. Также отсутствует π - π взаимодействие между гетероциклическими кольцами, так минимальное расстояние между центрами колец составляет 4.807(2) Å. За счёт водородных связей образуются межмолекулярные структурные мотивы типа $R_2^2(8)$, $R_2^1(6)$ и $R_4^4(16)$. Кроме того,

внутримолекулярные водородные связи C8—H8b...O1 и C9—H9a...O2 замыкают 6-членные циклы (мотив S(6)).

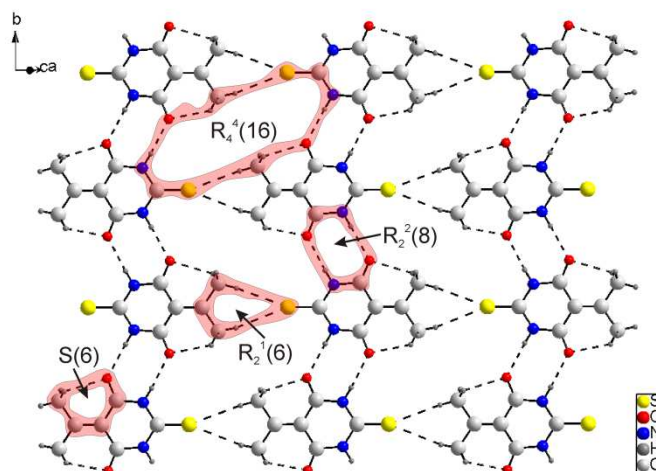


Рис. 3. Часть структуры **I**, в которой выбраны молекулы из одного слоя. Штриховой линией показаны водородные связи.

Таким образом, впервые получена новое соединение - 5-изопропилиден-2-тиобарбитуровая кислота с потенциально полезными фармацевтическими свойствами. Определена ее геометрическая и супрамолекулярная структура, подтверждающая ее тиондикарбонильное строение. Оценена растворимость соединения в нескольких растворителях.

1. Michael A. über neue Reaktionen mit Natriumacetessig und Natriummalonsäureaether // Jour. Prakt. Chem. 1887. V.35. 2. S.456.
2. Fisher E., Dilthey A. über C-Dialkylbarbitursäuren und über die Ureide der Dialkyllessigsäuren // Annalen. 1904. V. 335, S. 334.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. 1206 с.
4. Дворкин А.А., Соболева С.Г., Симонов Ю.А., Андронати С.А., Малиновский Т.И. Кристаллическая и молекулярная структура 5-изо-пропилтиобарбитуровой кислоты // Докл. АН СССР. 1982, Т.262, № 1, С.99-103.
5. Chierotti M.R., Ferrero L., Garino N. et. al. The Richest Collection of Tautomeric Polymorphs: The Case of 2-Thiobarbituric Acid // Chem. Eur. J. 2010. V.16. P.4347 – 4358.