

615.2
В 31

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВЕРБА А.В.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ
СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ТИОМОЧЕВИНЫ И МОЧЕВИНЫ**

(на русском языке)

(№ 15792—фармацевтическая химия)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук

Библиот.

Львов—1972

615.2
B31

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВЕРБА А.В.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ И МОЧЕВИНЫ

(на русском языке)

(№ 15.792 - фармацевтическая химия)

014-045457

a-3414

к

2



Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

**ЗАПОРІЗЬКИЙ
МЕДИНСТІТУТ
БІБЛІОТЕКА**

ЛЬВОВ - 1972

Работа выполнена на кафедре фармацевтической химии (зав. кафедрой - кандидат химических наук, доцент И.А.Мазур) Запорожского государственного медицинского института (ректор - кандидат медицинских наук, доцент И.И.Токаренко).

Научный руководитель - доктор фармацевтических наук,
профессор Н.М.Туркевич

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук Л.И.Рапапорт (Киев),
кандидат фармацевтических наук, доцент А.Ф.Минка (Львов).

Ведущее научное учреждение, давшее отзыв на диссертационную работу - Кишиневский государственный медицинский институт.

Автореферат разослан " 15 " апреля 1972 г.

Защита диссертации состоится " " в мае 1972 г.
на заседании Ученого Совета фармацевтического факультета Львовского государственного медицинского института (290010 г. Львов, ул. Пекарская, 52, аудитория кафедры фармакологии).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке института (г. Львов, ул. 17 Вересня, 6).

Ученый секретарь Совета - доцент В.Г.Зубенко

Ответственный редактор - доктор фармацевтических наук,
профессор Н.М.Туркевич.

Производные тиомочевины, в том числе и циклические соединения содержащие тиокарбамидную группировку, а также замещенные мочевины применяются в настоящее время во многих отраслях народного хозяйства. Известно, что тиомочевина, обладая комплексообразующими и восстановительными свойствами, находит применение как реактив в аналитической химии; дифенилтиомочевина является собирателем в пенной флотации, применяющейся для обогащения полезных ископаемых. Большое значение приобрели тиомочевина и мочевины, а также их производные в органическом синтезе и сельском хозяйстве.

Кроме того, в ряду замещенных тиомочевин найдена большая группа противотуберкулезных, антибактериальных, антитиреоидных и антигельминтных средств, а также веществ противоопухолевого действия

Целый ряд производных мочевины применяется в медицине в качестве гипогликемических, рентгеноконтрастных и спазмолитических средств.

Учитывая большое практическое значение некоторых производных тиомочевины и мочевины, пути синтеза и превращений этих соединений изучены довольно подробно. Однако электронное их строение почти не исследовалось.

Для выяснения вопроса строения органических соединений все большее значение приобретают физические и физико-химические методы исследования. Среди них важное место отводится методу спектроскопии в УФ-области, который позволяет определить характер электронных переходов и переносов в молекуле и влияние на них внешних и внутренних факторов.

В своей работе мы попытались изучить с помощью УФ-спектро -

скопии электронное строение производных тиомочевины и мочевины и поставили перед собой задачи:

1. Синтезировать различные производные тиомочевины и мочевины.
2. Изучить УФ-спектры поглощения и химическое строение S-алкилзамещенных фенилтиомочевины и их производных.
3. Исследовать УФ-спектры поглощения и химическое строение фенилтиомочевины и фенилмочевины, а также их производных.
4. Изучить УФ-спектры поглощения и химическое строение N-ацетильных производных тиомочевины.

Ввиду высокой биологической активности многих соединений, в состав которых входит тиокарбамидная группировка, несомненный интерес представляло изучение противомикробной активности некоторых синтезированных нами веществ.

Диссертация состоит из пяти глав:

Первая глава посвящена обзору литературы, касающейся методов синтеза и биологической активности производных тиомочевины и мочевины, а также спектров поглощения тиомочевины и ее производных.

Во второй главе приведены экспериментальные данные по синтезу производных тиомочевины и мочевины.

В третьей главе рассмотрены электронные спектры поглощения и химическое строение S-алкилзамещенных производных тиомочевины.

В четвертой главе представлены результаты изучения электронных спектров в различных растворителях фенилтиомочевины и фенилмочевины, а также их метоксипроизводных.

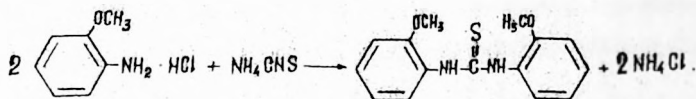
Пятая глава посвящена исследованию УФ-спектров поглощения N-ацетилированных производных фенилтиомочевины.

I. ПОЛУЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ

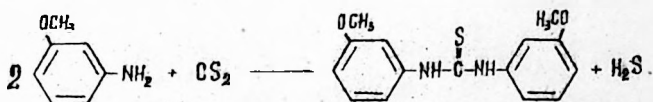
а) Синтез N- и N,N'-замещенных тиомочевин

С целью изучения производных тиомочевин мы решили синтезировать симметричные диарилтиомочевин как по методу Н.Б. Галстуховой и М.Н. Щукиной, так и по методу Е.В. Владзимирской, а также синтезировать в качестве несимметрично замещенных тиомочевин продукты взаимодействия изотиоцианатов с различными аминами.

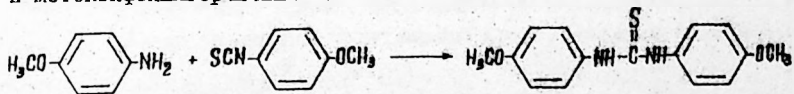
По первому методу гидрохлорид о-анилидина нагревался с роданидом аммония при 148-150° в среде вазелинового масла. Реакция проходила по схеме:



N,N'-Ди-(m-метоксифенил)-тиомочевина была получена нами взаимодействием m-анилидина с сероуглеродом в водном растворе КОН на холоду по схеме:



Этим методом, а также путем взаимодействия p-анилидина с p-метоксифенилгорчичным маслом по схеме

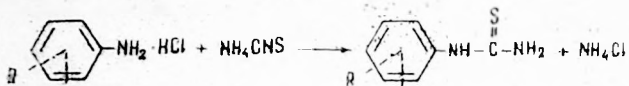


была получена N,N'-ди-(p-метоксифенил)-тиомочевина.

Используя реакцию взаимодействия амина с горчичным маслом нами были получены различные несимметричные дивалентные тиомочевин.

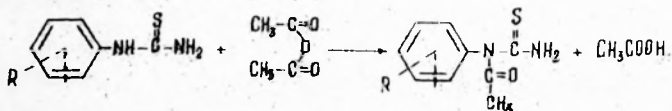
Монозамещенные тиомочевин были получены по способу

Р.П. Вельмана нагреванием гидрохлорида амина с роданидом аммония в среде хлорбензола по схеме:

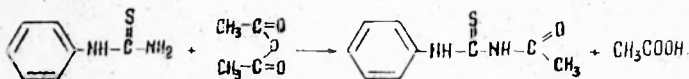


По этой схеме, но в водной среде, нами была получена *p*-метоксибензотиомочевина нагреванием в течение 2-х часов исходных веществ.

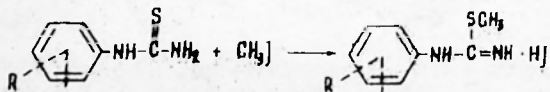
N-Ацетильные производные арилтиомочевин получены взаимодействием соответствующих арилтиомочевин с уксусным ангидридом, причем при нагревании на кипящей водяной бане в течение 30 минут реакция проходит по схеме:



а в очень мягких условиях (30-40° до растворения арилтиомочевин) - по схеме:



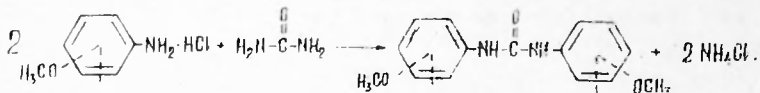
S-Алкилпроизводные арилтиомочевин получены по описанному в литературе способу взаимодействием соответствующих тиомочевин с йодистым алкилом в среде абсолютного этанола по схеме:



Гидролизаты *S*-алкилзамещенных симметричных диарилтиомочевин были переведены в основания действием гидрокарбоната натрия, с последующим извлечением хлороформом.

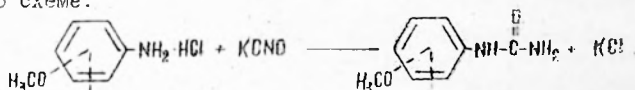
б) Синтез N- и N,N'-замещенных мочевины

Симметричные дизамещенные мочевины получены нами кипячением в воде в течение 4-х часов соответствующего гидрохлорида анизидина и мочевины по схеме:

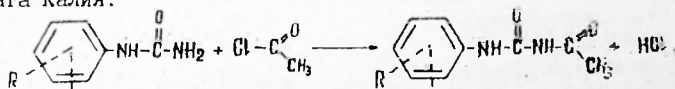


Горячую реакционную смесь фильтруют. При этом симметричная дизамещенная мочевина остается на фильтре, а образовавшаяся параллельно моноарилмочевина переходит в фильтрат.

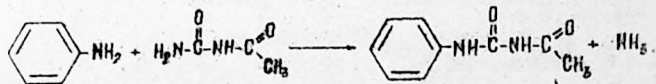
Кроме того, моноарилмочевины получали мы также взаимодействием гидрохлоридов анизидинов с цианатом калия в водном растворе по схеме:



N-Ацетильные производные арилмочевин получены взаимодействием соответствующих мочевины с хлористым ацетилом в присутствии карбоната калия:



Для получения N'-ацетилпроизводных арилмочевин нами использованы в качестве исходных веществ ацетилмочевина и анилин или анизидин. Разработаны условия проведения этой реакции:



В результате синтезов нами получено 60 соединений, из которых 27 не описано в доступной нам литературе.

Некоторые производные тиомочевины были предварительно исследованы *in vitro* в отношении туберкулостатической активности на кафедре туберкулеза Харьковского института усовершенствования

врачей. Наибольшую активность проявили N-(п-метоксифенил)-N'-(п-аминофенил)-тиомочевина и N-(п-метоксифенил)-N'-(п-ацетиламинофенил)-тиомочевина, которые в разведении 1:10000 задерживают рост туберкулезного микобактерия в течение более 10 суток (таблица 1).

Т а б л и ц а 1

Бактериостатическая активность производных тиомочевины по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*

Среднения	Разведение						
	1:10 000			1:1000			
	Дни учета						
	5 ^й	10 ^й	20 ^й	5 ^й	10 ^й	20 ^й	30 ^й
п-Этоксифенилтиомочевина	0	Р	Р	0	0	0	Р
о-Метоксифенилтиомочевина	0	Р	Р	0	0	0	Р
м-Метоксифенилтиомочевина	0	Р	Р	0	0	0	Р
N,N'-Ди-(п-метоксифенил)- тиомочевина	0	Р	Р	0	0	0	Р
N,N'-Ди-(о-метоксифенил)- тиомочевина	0	Р	Р	0	0	0	Р
N,N'-Ди-(м-метоксифенил)- тиомочевина	0	Р	Р	0	0	Р	Р
N-п-Метоксифенил-N'-ацетил- тиомочевина	0	Р	Р	0	0	Р	Р
N-п-Метоксифенил-N'-Фенил- тиомочевина	Р	Р	Р	0	0	Р	Р
N-п-Метоксифенил-N'-п-амино- фенилтиомочевина	0	0	Р	0	0	0	Р
N-п-Метоксифенил-N'-п-ацетил- аминофенилтиомочевина	0	0	Р	0	0	0	Р
S-Этил-N,N'-ди-(п-метоксифе- нил)-изотиомочевина	0	Р	Р	0	0	Р	Р
Этоксид /N,N'-ди-(п-этоксифе- нил)-тиомочевина /	0	Р	Р	0	0	0	Р
Контроль	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р

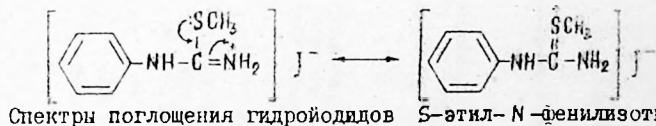
Примечание: Р - рост

0 - отсутствие роста

II. СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ И ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ S-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛТИОМОЧЕВИНЫ И ЕЕ o-, m- И p-МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ

Сульфат S-метилтиомиочевины в органических растворителях имеет одну полосу поглощения с максимумом при 218 нм (ϵ 4,21), который обусловлен переносом электронов в изотиоамидном хромофоре $-S-C(=NH_2)$ (таблица 2).

Введение арильного радикала по азоту аминогруппы S-метилтиомиочевины ведет к появлению новых полос, вызванных локальными возбуждениями фенильного ядра, которые четко наблюдаются на кривых поглощения o- и m-метоксипроизводных S-метил-N-фенилтиомиочевины ($\lambda_{\text{макс.}}=280$ нм, ϵ 5,67 и $\lambda_{\text{макс.}}=275$ нм, ϵ 3,72, соответственно). Для p-метоксиизомера и его безметоксильного аналога в этой области спектра наблюдается лишь bathochромное смещение кривой, но появляется полоса с максимумом при 250-255 нм, которая обусловлена переносом электронов в тиоамидном хромофоре, возникающим в результате поляризации молекулы:



Спектры поглощения гидродидов S-этил-N-фенилтиомиочевины и ее o-, m- и p-метоксипроизводных в слабых растворах кислот аналогичны, соответственно, своим спектрам в этаноле и воде. Это подтверждает тот факт, что дальнейшее солеобразование не происходит.

В концентрированной серной кислоте образуется двузарядный катион, в результате протонизации по атому азота, связанному с кольцом, о чем свидетельствует появление на кривой поглощения S-алкилзамещенных арилтиомиочевин максимумов характерных для бензола или анизола, соответственно, и изотиоамидного хромофора:

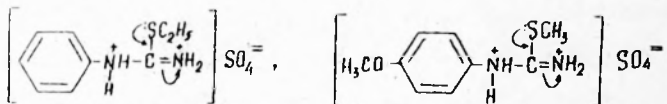
Т а б л и ц а 2

Классификация полос поглощения S- алкилзамещенных фенил-
тиомочевин и ее о-, м- и п-метоксипроизводных

Соединения /в виде гидробонидов/	П о л о с а					
	Переноса электронов в изотиоамидном хромофоре		тиоамидная		локального возбуждения фенильного ядра	
	λ _{макс} /нм/	ε	λ _{макс} /нм/	ε	λ _{макс} /нм/	ε
(в этаноле)						
S-метилтиозтиомочевина	218	4,21	-	-	-	-
S-этил-N-фенилтиозтиомочевина	219	4,49	250	3,99	-	-
S-метил-N-(п-метоксифенил)-тиозтиомочевина	220	4,51	255	4,04	-	-
S-метил-N-(о-метоксифенил)-тиозтиомочевина	216	4,55	-	-	280	3,57
S-метил-N-(м-метоксифенил)-тиозтиомочевина	218	4,58	250 ^x	3,93	275 ^x	3,72
(в воде)						
S-метилтиозтиомочевина	220	4,30	-	-	-	-
S-этил-N-фенилтиозтиомочевина	227	4,40	255 ^x	3,90	-	-
S-метил-N-(п-метоксифенил)-тиозтиомочевина	227	4,44	260 ^x	3,85	-	-
S-метил-N-(о-метоксифенил)-тиозтиомочевина	218	4,52	-	-	280	3,68
S-метил-N-(м-метоксифенил)-тиозтиомочевина	220	4,56	-	-	275 ^x	3,70
(в конц. H ₂ SO ₄)						
S-метилтиозтиомочевина	223	4,29	-	-	-	-
S-этил-N-фенилтиозтиомочевина	239	4,20	-	-	-	-
S-метил-N-(п-метоксифенил)-тиозтиомочевина	225	4,23	-	-	288 ^x	3,55
S-метил-N-(о-метоксифенил)-тиозтиомочевина	238	4,42	-	-	280 ^x	3,59
S-метил-N-(м-метоксифенил)-тиозтиомочевина	220	4,40	-	-	292 ^x	3,57
	235 ^{xx}	4,28	-	-	-	-

x - средняя точка на изгибе кривой

xx - λ_{макс} полосы переноса электронов с заместителя на фенильное кольцо



При этом кривая S-этил-N-фенилизотиомочевины имеет одну широкую полосу поглощения с максимумом при 239 нм (ϵ 4,20), которая представляет собой результат взаимного перекрывания полос локального возбуждения бензола и переноса электронов в изотиоамидном хромофоре. Метоксипроизводные S-метил-N-фенилизотиомочевины имеют две полосы поглощения, из которых коротковолновая является результатом наложения изотиоамидной полосы на полосу поглощения метоксигруппы с циклом. Только у м-метокси-изомера обнаруживаются в отдельности как изотиоамидный максимум (220 нм), так и коротковолновая полоса анизола в виде изгиба (235 нм).

Со щелочами S-алкиламещенные арилизотиомочевины вступают в необратимые реакции и судить о структурных изменениях из проведенных исследований невозможно.

Методом УФ-спектроскопии с использованием модельных соединений /гидрохлоридов S-метил-N-метил-N-(п-оксибензил)-изотиомочевины и S-метил-N-фенилизотиокарбамоиллаперидина/ нами установлено, что изучаемые S-алкиламещенные арилизотиомочевины отличаются в растворе структуре, которая приведена на странице 9.

III. СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ И ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ФЕНИЛИЗОТИОМОЧЕВИНЫ И ФЕНИЛМОЧЕВИНЫ, А ТАКЖЕ ИХ о-, м- И п-МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ

В органических растворителях фенилизотиомочевина и ее метокси-производные имеют три полосы поглощения в областях 240-242 нм,

259–267 нм и около 280 нм. Из них наиболее характерной является вторая полоса, соответствующая переносу электронов в тиоамидном хромофоре. Аналогичную полосу ($\lambda_{\text{макс.}} = 266 \text{ нм}$, $\epsilon = 4,10$) имеет тиоацетамид, имеющий только один тиоамидный хромофор $\text{H}_2\text{N}-\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\text{S}$. Замена NH_2 -группы на аминную в тиоацетамиде ведет к затруднению переноса электронов в этом хромофоре, а поэтому к гипсохромному смещению его максимума поглощения до 241 нм ($\epsilon = 4,08$), как это наблюдается у тиомочевины. Естественно, что ослабление влияния этой амьногруппы на перенос электронов, путем введения фенильного заместителя, приводит к bathochromному смещению тиоамидной полосы тиомочевины, что и наблюдается нами у изучаемых соединений.

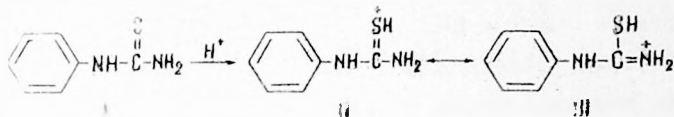
Наличие второго хромофора в молекуле в виде арильного радикала обуславливает появление остальных двух полос поглощения, характерных для анилина или анизидинов. Однако, ввиду большой интенсивности тиоамидной полосы, полосы переноса электронов с заместителя на кольцо (240–242 нм) и локального возбуждения фенильного ядра (280 нм) не всегда обнаруживаются.

Переход от этанола к воде сопровождается исчезновением на кривых поглощения фенилтиомочевины и ее метоксипроизводных тиоамидной полосы и появлением одного интенсивного максимума в области 246–250 нм ($\epsilon = 4,20-4,30$) при сильном bathochromном смещении кривой около 270 нм, где только о-метоксизомер характеризуется четким изгибом (275 нм). Ввиду того, что слабые этанольные и водные растворы соляной кислоты не изменяют, соответственно, этанольных и водных кривых поглощения фенилтиомочевины и ее метоксипроизводных позволяет предположить, что на характер поглощения существенное влияние оказывает природа растворителя. Сопоставление кривых водных растворов исследуемых соединений с кривыми N-алкилзамещенных анилина и анизидинов показывает уд-

цветворительное их сходство, что возможно в результате гидратации молекул арилтиомочевин.

Разбавление водных растворов изучаемых соединений этанолом ведет к возврату их этанольных спектров.

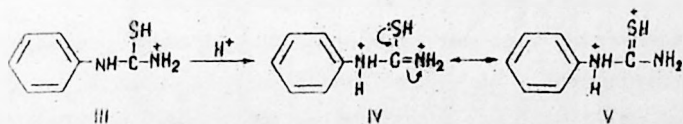
В 5 М этанольном растворе HCl фенилтиомочевина и ее метоксипроизводные подвергаются протонизации по атому серы, с последующим переносом положительного заряда на атом азота:



Подтверждением этому является аналогия в характере спектров поглощения фенилтиомочевин и ее метоксипроизводных в 5 М этанольном растворе HCl и гидройодидов S-алкил-N-фенилизотиомочевин и ее метоксипроизводных в этаноле, соответственно.

Максимум при 239 нм у фенилтиомочевин в 5 М этанольном растворе HCl обусловлен тиоамидным хромофором структуры II, которая возможна в результате поляризации молекулы, а батохромное смещение кривой в области 270 нм – низкоинтенсивной полосой локального возбуждения фенильного ядра.

В концентрированной серной кислоте спектры фенилтиомочевин и ее метоксипроизводных идентичны спектрам модельных S-алкиламмированных арилтиомочевин в концентрированной серной кислоте, что свидетельствует о дальнейшей протонизации молекул:

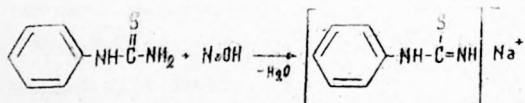


Появление двух несопряженных хромофоров (структура IV), бензола (анизола) и изотиоамидного, ведет к появлению соответствующих полос поглощения. У фенилтиомочевин полоса локального возбуждения бензольного ядра перекрывается батохромно смещенной

изотиоамидной полосой с образованием одной широкой полосы с максимумом при 241 нм. У метоксипроизводных наблюдаются четко полосы локального возбуждения фенильного ядра, а коротковолновые полосы являются сложными в результате взаимного перекрывания изотиоамидной полосы и полосы сопряжения между метоксигруппой и фенильным ядром, хотя у м-метоксизомера в концентрированной серной кислоте на кривой поглощения эти полосы наблюдаются каждая в отдельности (таблица 3).

В слабых этанольных и водных растворах щелочей спектры поглощения фенилтиомочевины и ее метоксипроизводных идентичны, соответственно, своим спектрам в этаноле и воде.

По мере увеличения щелочности растворов, наблюдается исчезновение тиоамидного максимума, что возможно в результате солеобразования и образования тиольной структуры. В области 272-284 нм ($\lg \epsilon$ 3,65-3,96) появляется полоса локального возбуждения фенильного ядра, а изотиоамидная полоса проявляется в виде интенсивного концевоего поглощения.



Замена атома серы в молекуле производных тиомочевины на кислород приводит не только к изменению в их физиологическом действии, а также к изменению их спектров поглощения.

Фенилмочевина и ее метоксипроизводные во всех растворителях характеризуются 2-мя четкими полосами поглощения в области 236-246 нм ($\lg \epsilon$ 4,07-4,36) и 280-290 нм ($\lg \epsilon$ 3,04-3,60). Сравнение кривых поглощения фенилтиомочевины и фенилмочевины показывает, что первая, наряду с фениламинными полосами, имеет тиоамидную полосу при 267 нм, а отсутствие собственного поглощения у амидного хромофора в области выше 220 нм позволяет считать,

Таблица 3

Классификация полос поглощения фенолтиомочевины и ее метоксипроизводных

Соединения	П о л о с а							
	изотно-амидная		сопряжения заместителя с циклом		тио-амидная		локального возбуждения фенольного ядра	
	λ макс/нм/με	λ макс/нм/με	λ макс/нм/με	λ макс/нм/με	λ макс/нм/με	λ макс/нм/με	λ макс/нм/με	
(в этаноле)								
тиомочевина	-	-	-	-	241	4,08	-	-
N-фенилтиомочевина	-	-	241	4,12	267	4,19	-	-
N-(p-метоксифенил)-тиомочевина	-	-	-	-	260	4,25	-	-
N-(o-метоксифенил)-тиомочевина	-	-	246	4,08	259	4,15	281 ^x	3,98
N-(m-метоксифенил)-тиомочевина	-	-	244	4,07	266	4,15	-	-
(в воде)								
N-фенилтиомочевина	-	-	248	4,30	-	-	-	-
N-(o-метоксифенил)-тиомочевина	-	-	246	4,20	-	-	275 ^x	3,90
N-(m-метоксифенил)-тиомочевина	-	-	250	4,24	-	-	-	-
(в 5 М этанольном растворе HCl)								
N-фенилтиомочевина	-	-	-	-	239	4,06	-	-
N-(p-метоксифенил)-тиомочевина	220	4,03	-	-	260	3,82	-	-
N-(o-метоксифенил)-тиомочевина	219	4,40	-	-	-	-	280	3,80
N-(m-метоксифенил)-тиомочевина	220	4,40	-	-	250	3,72	280 ^x	3,58
(в конц. H ₂ SO ₄)								
N-фенилтиомочевина	241	4,13	-	-	-	-	-	-
N-(p-метоксифенил)-тиомочевина	-	-	235 ^x	3,98	-	-	288	3,62
N-(o-метоксифенил)-тиомочевина	232	4,41	-	-	-	-	282	3,71
N-(m-метоксифенил)-тиомочевина	216	4,45	235 ^x	4,14	-	-	290	3,61

x - средняя точка на изгибе кривой

что у изучаемых производных мочевины первая полоса является полосой переноса электронов с аминогруппы на кольцо, а вторая — локального возбуждения фенильного ядра.

По отношению к внутренним и внешним возмущениям фенилмочевина и ее метоксипроизводные являются более устойчивыми, чем их тиоаналоги. Однако, уже в 1 М водном растворе едкого натра, хотя и менее выражено чем у тиомочевин, наблюдается тенденция к солеобразованию.

IV. СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ И ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ N-АЦЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛТИОМОЧЕВИНЫ И ЕЕ МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ

В зависимости от места присоединения ацетильной группы в молекуле фенилтиомочевин и ее метоксипроизводных изменяются и спектры их поглощения (таблица 4).

Известно, что введение в молекулу тиомочевин фенильного радикала сопровождается bathochromным смещением тиоамидной полосы ее до 267 нм. Следовательно, введение по тому же атому азота второй электроноакцепторной группы должно приводить к дальнейшему смещению тиоамидной полосы. И действительно, переходу электронов в тиоамидном хромофоре N-ацетил-N-фенилтиомочевин и ее метоксипроизводных соответствует максимум в области 283-300 нм, который незначительно смещается гипсохромно при введении в фенильный радикал метоксигруппы.

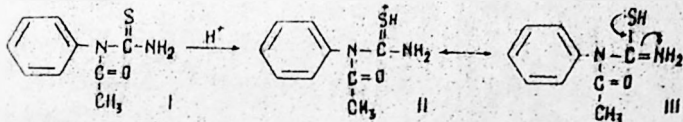
Сравнение спектров поглощения N-ацетил-N-фенилтиомочевин и ее метоксипроизводных в этаноле со спектрами ацетилида и ацетилтиомочевин позволяет отнести полосу с максимумом при 248-262 нм к полосам локального возбуждения фенильного ядра. Возникновение тонкой структуры этой полосы в растворе диоксана является характерным для полос локального возбуждения.

Кроме этих полос, метоксипроизводные *N*-ацетил-*N*-фенилтиомочевини имеют длинноволновую полосу локального возбуждения фенильного ядра ($\lambda_{\text{макс.}}=309-314$ нм) и полосу переноса электронов с заместителя на фенильное кольцо ($\lambda_{\text{макс.}}=230-250$ нм).

В воде ацетильные производные фенилтиомочевини подвергаются, по-видимому, гидратации, т.к. исчезают тиоамидная полоса и длинноволновая полосу локального возбуждения при сохранении полосы, обусловленной ацетанилдной частью молекулы.

1,5 М водный раствор H_2SO_4 и 5 М этанольный раствор HCl не изменяют, соответственно, водных и этанольных спектров изучаемых соединений, что свидетельствует о сильно пониженной их основности.

Солеобразование имеет место в концентрированной H_2SO_4 , о чем свидетельствуют изменения на кривых поглощения - исчезают тиоамидная полоса и полосу ($\lambda_{\text{макс.}}=248-262$ нм) локального возбуждения фенильного ядра с появлением на их месте широкого изгиба (270-285 нм) или, как на кривой *n*-метоксиизомера, одного максимума при 290 нм. Наряду с этим, в коротковолновой части спектра возникает новый высокоинтенсивный максимум (220-235 нм). Такие изменения приводят к подобию кривых *N*-ацетил-*N*-фенилтиомочевини и ее метоксипроизводных с соответствующими кривыми *S*-метил-*N*-фенилизотиомочевини и ее *o*-, *m*- и *p*-метоксипроизводных в этаноле. Поскольку ацетанилд и его метоксипроизводные не подвергаются солеобразованию даже в концентрированной H_2SO_4 , схему солеобразования *N*-ацетил-*N*-арилтиомочевини можно представить следующим образом:



Следовательно, в концентрированной H_2SO_4 коротковолновая полосу - полосу переноса электронов в изотиоамидном хромофоре, а

Т а б л и ц а 4
Классификация полос поглощения N-ацетилпроизводных арилтиомочевин в этаноле

Соединения	П о л о с а			
	сопряжения заместителя с циклом	локального возбуждения фенольного ядра	тио-амидная	локального возбуждения фенольного ядра, длинноволновая
	$\lambda_{\text{макс}}/\text{нм} / \mu\text{е}$	$\lambda_{\text{макс}}/\text{нм} / \mu\text{е}$	$\lambda_{\text{макс}}/\text{нм} / \mu\text{е}$	$\lambda_{\text{макс}}/\text{нм} / \mu\text{е}$
N-ацетил-N-фенилтиомочевина	-	248	298	4,10
N-ацетил-N-(п-метоксифенил)-тиомочевина	250 ^x 4,12	262 4,24	287 4,05	309 3,95
N-ацетил-N-(о-метоксифенил)-тиомочевина	230 4,17	259 4,07	283 3,90	314 4,10
N-ацетил-N-(м-метоксифенил)-тиомочевина	230 ^x 4,22	255 4,05	300 4,01	-
N-фенил-N'-ацетилтиомочевина	-	-	277 4,14	-
N-(п-метоксифенил)-N'-ацетилтиомочевина	-	-	279 4,15	-

x - средняя точка на изгибе кривой

Т а б л и ц а 5
Классификация полос поглощения N-ацетилпроизводных арилтиомочевин в конц. H₂SO₄

Соединения	П о л о с а	
	изотиоамидная	локального возбуждения фенольного ядра
	$\lambda_{\text{макс}}/\text{нм} / \mu\text{е}$	$\lambda_{\text{макс}}/\text{нм} / \mu\text{е}$
N-ацетил-N-фенилтиомочевина	220 4,42	270 ^x 4,08
N-ацетил-N-(п-метоксифенил)-тиомочевина	222 4,44	290 3,97
N-ацетил-N-(о-метоксифенил)-тиомочевина	237 4,52	285 ^x 3,76
N-ацетил-N-(м-метоксифенил)-тиомочевина	230 4,42	285 ^x 3,65
N-фенил-N'-ацетилтиомочевина	218 4,18	258 ^x 3,62
N-(п-метоксифенил)-N'-ацетилтиомочевина	225 4,43	285 ^x 3,12

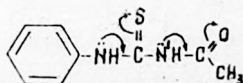
x - средняя точка на изгибе кривой

полоса в области 270-290 нм обусловлена локальным возбуждением фенильного ядра.

Разбавление сернокислых растворов веществ водой приводит к возврату спектра этих веществ в воде, что указывает на непрочность образующихся продуктов протонизации.

В щелочных растворах *N*-ацетил-*N*-фенилтиомочевина и ее метоксипроизводные подвергаются гидролизу с отщеплением ацетильной группы, о чем свидетельствует сходство их кривых с кривыми безацетильных аналогов в этаноле. Гидролиз полностью происходит уже при молярном соотношении вещества и щелочи 1:100.

Спектры *N*-фенил-*N'*-ацетилтиомочевины и ее *p*-метоксипроизводного в этаноле характеризуется одним максимумом поглощения в области 277-279 нм (ϵ 4,14-4,15). Введение ацетильной группы по атому *N'* (структура IV) ведет к усилению влияния атома серы на электроны атома *N*. Вследствие этого затрудняется перенос электронов с атома *N* на кольцо, что вызывает гипсохромное смещение фениламинных полос поглощения. При этом полоса сопряжения аминогруппы с циклом уходит в вакуумный ультрафиолет, а полоса локального возбуждения фенильного ядра, смещаясь гипсохромно, перекрывается тиоамидной с образованием одной полосы с максимумом при 277 нм (таблица 4).



IV

Аналогичные явления наблюдаются у *p*-метоксипроизводного *N*-фенил-*N'*-ацетилтиомочевины.

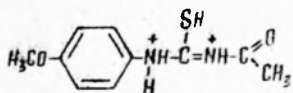
Этанольные растворы HCl (1:100, 5 M) не влияют на характер поглощения.

Водные растворы смещают тиоамидную полосу гипсохромно на

8 нм. Смещение увеличивается по мере усиления кислотности раствора. Одновременно намечается появление на кривой максимума около 223 нм.

В концентрированной H_2SO_4 *N*-фенил-*N'*-ацетилтиомочевина имеет четкую полосу с максимумом при 225 нм и изгиб при 258 нм. Подобные изменения имеются также в случае *p*-метоксипроизводного, отличие лишь в том, что средняя точка изгиба находится при 285 нм (таблица 5).

Таким образом, в воде ацетилпроизводные подвергаются частичной гидратации, а в концентрированной H_2SO_4 происходит солеобразование с образованием структуры подобной *S*-алкиламещенной фенилтиомочевине в концентрированной H_2SO_4 , поскольку спектры их подобны:



В щелочных растворах (молярное соотношение вещества и едкого натра 1:100) *N*-фенил-*N'*-ацетилтиомочевина и ее *p*-метоксипроизводное имеют спектры подобные, соответственно, спектрам фенилтиомочевины и *p*-метоксифенилтиомочевины в этаноле. Это позволяет утверждать, что в щелочах при комнатной температуре изучаемые соединения подвергаются гидролизу с отщеплением ацетильной группы.

В В О Д Н

I. Метод получения симметричных диарилзамещенных тиомочевин из соответствующих гидрохлоридов ароматических аминов и роданида аммония в среде вазелинового масла применим в случае гидрохлоридов *o*- и *m*-анилидинов, а не для гидрохлорида *p*-анилидина, т.к. в последнем случае получается только монозамещенная

p-метоксифенилтиомочевина.

2. N-Ацетилзамещенные арилмочевины образуются не только ацетилированием арилмочевин хлористым ацетилом, а также взаимодействием ароматических аминов и ацетилмочевин в среде амилового спирта.

3. В УФ-спектрах поглощения N- и S-замещенных тиомочевин наблюдаются полосы поглощения соответствующие переносам электронов в тиоамидном и изотиоамидном хромофорах, переносу электронов с заместителя на фенильный цикл и локальным возбуждениям фенильного ядра.

4. Наиболее характерные полосы поглощения для S-алкилзамещенных арилтиомочевин находятся в области 216-220 нм (изотиоамидный хромофор), для моноарилтиомочевин - в области 259-267 нм (тиоамидный хромофор), для N-ацетил-N-арилтиомочевин - в областях 248-262 нм (полоса локального возбуждения фенильного ядра) и 283-300 нм (тиоамидный хромофор), а для N-арил-N'-ацетилтиомочевин - в области 277-279 нм (тиоамидный хромофор).

5. Фенилтиомочевина, N-фенил-N'-ацетилтиомочевина и их метоксипроизводные в концентрированной серной кислоте образуют двузарядный катион в результате протонизации по сере и азоту, с последующим переносом положительного заряда с атома серы на второй атом азота; N-ацетил-N-фенилтиомочевина и ее метоксипроизводные дают соли только с одним эквивалентом кислоты.

6. Изучение УФ-спектров поглощения фенилтиомочевин и ее метоксипроизводных в щелочных растворах позволяет обнаружить, что в 1 M водном растворе едкого натра происходит переход тионной формы в тиоловую вследствие образования натривой соли, имеющей тиольное строение.

7. N-Ацетил-N-фенилтиомочевина и N-фенил-N'-ацетилтиомочевина, а также их метоксипроизводные в водных и этанольных растворах щелочей подвергаются гидролизу с отщеплением ацетиль-

ной группы. Полученные при этом безазотистые производные ведут себя как и фенилтиомочевина и ее метоксипроизводные в подобных растворителях.

8. Замена атома серы на кислород в фенилтиомочевине и ее производных, т.е. образование амидного хромофора вместо тиоамидного, приводит к исчезновению тиоамидной полосы поглощения при сохранении полосы переноса электронов с аминогруппы на фенильное кольцо, а также полосы локального возбуждения фенильного ядра.

9. Некоторые моно- и ди-(метоксибензил)-производные тиомочевин по своей туберкулоостатической активности не уступают этоксииду.

Диссертация (на русском языке) содержит 141 страницу машинописи, 19 таблиц и иллюстрирована 21 рисунком-спектрограммой. Библиография содержит 220 литературных источников.

В работе приводятся результаты синтетических и физико-химических (УФ-спектры) исследований фенилтиомочевин, S-алкил- и N-ацетилзамещенных ее, фенилмочевин, а также их метоксипроизводных. Проведены предварительные испытания на туберкулоостатическую активность некоторых производных тиомочевин.

С помощью УФ-спектров установлено наличие электронных переносов в тиоамидном хромофоре и локального возбуждения электронов фенильного ядра, а также характер влияния заместителей фенильного кольца. В кислотах производные тиомочевин подвергаются протонизации по сере и азоту, с последующим переносом положительного заряда с атома серы на второй атом азота. N-Ацетил-N-фенилтиомочевина и ее метоксипроизводные протонируются лишь одним эквивалентом кислоты и только в сильно кислой среде. В щелочных раст-

ворах арилтиомочевина и арилмочевина образуют соль, имеющую тильное строение, а *N*-ацетилпроизводные подвергаются гидролизу с отщеплением ацетильной группы.

Некоторые производные тиомочевины обладают выраженной туберкулостатической активностью.

ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ СЛЕДУЮЩИЕ РАБОТЫ:

1. ВЕРБА А.В., БЛИЗНЕКОВ В.И. Спектры поглощения и химическое строение фенилтиомочевины. I. Тиомочевина, *S*-метилтиомочевина, *S*-метил-*N*-фенилтиомочевина. В сб. "Химические исследования в фармации", Киев, 1970, 9-11.

2. ВЕРБА А.В. Спектры поглощения и химическое строение фенилтиомочевины. II. Изомерные *o*-, *m*- и *p*-метоксизамещенные *S*-метил-*N*-фенилтиомочевины. В сб. "Химические исследования в фармации", КИЕВ, 1970, 11-12.

3. ВЕРБА А.В., ТУРКЕВИЧ М.М. До питання вивчення структури *S*-алкілтіозосечовини. Фармацевтичний журнал, 1971, 6, 68-70.

4. ВЕРБА А.В., ТУРКЕВИЧ М.М. Синтез та дослідження деяких похідних *S*-метил-*N*-фенілтіозосечовини. Фармацевтичний журнал, 1972, 1, 13-16.

5. ВЕРБА А.В., ТУРКЕВИЧ М.М. Уф-спектри вбирання деяких похідних фенілтіозосечовини. Фармацевтичний журнал, 1972, 2, 14-16.

Матеріали дисертації доложены на:

1. Симпозиуме Всесоюзного науч.-фарм. общества "Синтез и анализ лекарственных веществ", (Львов, 1966).
2. Межвузовской юбилейной конференции, посвященной 100-летию периодического закона Д.И.Менделеева, (Запорожье, 1969).
3. Научной конференции, посвященной 200-летию г.Запорожья, (Запорожье, 1970).
4. Итоговой научной конференции Запорожского государственного медицинского института. (Запорожье, 1971).