

соединений. –2010. –№4. –С. 494-496.

19. <http://195.178.207.233/PASS/predict.php>.

20. Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Хим. фарм. журн. – 2002. – Т.36. №10. – С. 21-26.

## **АНАБАЗИН АЛКАЛОИДТЫҢ ТИОМОЧЕВИНА ТУЫНДЫЛАРЫ - ЖАҢА БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ ЗДЕСТІРУ КЕЗІНДЕ ПЕРСПЕКТИВТЫҚ ҚОСЫЛЫСТАР.**

**О.А. Нүркенов, И.В. Кулаков, Ж.Б. Сәтпаева, С.Д.Фазылов**

«ҚР Органикалық синтез және көмір химиясының институты», Қазақстан, Қарағанды, e-mail: ivankul@mail.ru

*Синтез, құрылыс, биологиялық белсенділік және алкалоидтың тиомочевина туындыларының кертартпа қабілеттілігін зерттеу нәтижелерінің мәліметтер келтірілген. Қазіргі әдістердің қолдануымен, ІН- ЯМР - спектроскопия және РКА синтезделген қосылыстардың құрылысы анықталған.*

## **THIOUREA DERIVATIVE OF ANABAZINE ALKALOID AS PERSPECTIVE COMPOUNDS IN SEARCH OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

**O.A.Nurkenov, I.VKulokov, Z.B.Satpaeva, S.D.Fazylov**

«Institute of organic synthesis and coal chemistry of RK»,  
Kazakhstan, Karaganda, e-mail: ivankul@mail.ru

*Data on synthesis, a structure, biological activity and studying of reactionary ability thiourea derivatives of anabazine alkaloid is presented. With application of modern methods - IR-, NMR-spectroscopy and RSA the structure of the synthesized compounds is established.*

**УДК 547.587.11**

## **СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ТИОСЕМИКАРБАЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

**О.А. Нуркенов<sup>1</sup>, И.В. Кулаков<sup>1</sup>, Ж.Б. Сәтпаева<sup>1</sup>, А.Х. Жакина<sup>1</sup>, Калугин С.Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> «Институт органического синтеза и углехимии РК», г. Караганда, [kulakov\\_iv@mail.ru](mailto:kulakov_iv@mail.ru)

<sup>2</sup> Казахский государственный университет им. аль-Фараби, г. Алматы

*Взаимодействием гидразида салициловой кислоты с различными изотиоционатами получены тиосемикарбазидные производные, являющиеся потенциально биологическими активными веществами и синтонами в синтезе гетероциклических соединений. С применением современных методов ИК-, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектроскопии и РСА установлено строение синтезированных соединений.*

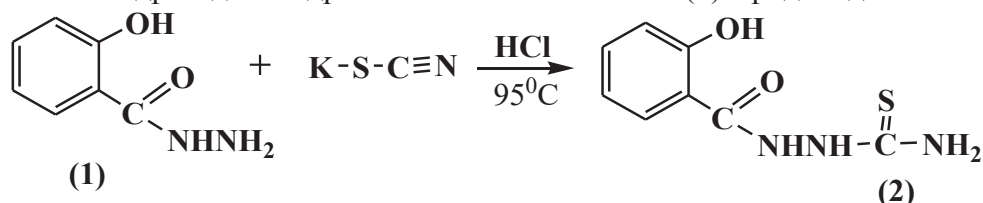
Из анализа литературных данных следует /1-4/, что производные салициловой кислоты обладают широким спектром биологической активности, например, салицилат натрия, её

амид (салициламид) и ацетилсалициловую кислоту (аспирин) используют как жаропонижающие, противоревматические, противовоспалительные и болеутоляющие средства; феноловый эфир салициловой кислоты – как антисептик, *n*-аминсалициловую кислоту (ПАСК) и *n*-бензоиламиносалицилат кальция (БЕПАСК) – как противотуберкулёзные средства.

Особый интерес представляет собой синтез гидразинсодержащих производных на основе салициловой кислоты, так как многие производные гидразина обладают широким спектром биологической активности: анальгетической, сердечно-сосудистой, противосудорожной, противовирусной, противомикробной, противотуберкулезной и другими видами активности /2-6/.

В развитии научных исследований в этой области прослеживается несколько тенденций, одной из которых является введение в молекулу фармакофорных фрагментов. К таким фрагментам можно отнести производные гидразина и гидразидную группировку /1, 2/.

В продолжении исследований по синтезу новых тиосемикарбазидных производных нами был осуществлен синтез монозамещенного тиосемикарбазидного производного (2), при взаимодействии гидразида *o*-гидроксibenзойной кислоты (1) с роданидом калия по схеме:

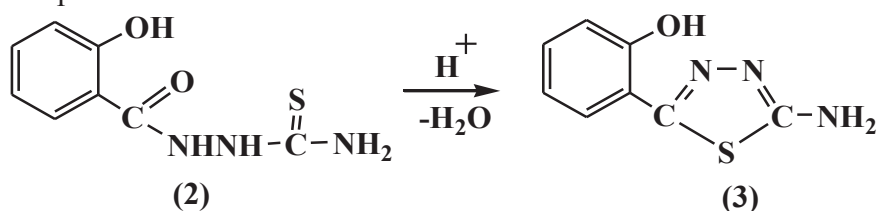


Реакцию проводили в кислой среде (разб. раствор соляной кислоты) при 95°C в течении 4-х часов. Выход продукта реакции (2) составил 84%.

В ИК-спектре тиосемикарбазида *o*-гидроксibenзойной кислоты (2) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH и NH<sub>2</sub> групп в области 3305-3210 см<sup>-1</sup>. В области 1660 см<sup>-1</sup>, 1270 см<sup>-1</sup> присутствуют полосы поглощения карбонильной (C=O) и тиокарбонильной (C=S) групп соответственно.

В органической химии проблеме создания циклических серосодержащих соединений придают большое значение в виду наличия у них ценных биологических свойств. Так, производные 1,3,4-тиадиазола широко используются в качестве лекарственных средств, ингибиторов окисления, цианиновых красителей и комплексообразователей с металлами. Основным методом синтеза тиадиазольной системы является циклизация тиосемикарбазид в сильно кислой среде /7/.

Нами для получения 5-(*o*-гидроксифенил)-2-(амино)-1,3,4-тиадиазола (3) проведена циклизация тиосемикарбазида *o*-гидроксibenзойной кислоты (2) в среде серной кислоты в течение 20 часов при 20°C.



В результате соответствующей обработки выделен с выходом 76% 5-(*o*-гидроксифенил)-2-(амино)-1,3,4-тиадиазол (3) с т. пл. 265-266°C.

В ИК-спектре 5-(*o*-гидроксифенил)-2-(амино)-1,3,4-тиадиазола (3) отсутствуют полосы поглощения C=S группы. Полосы поглощения: при 3305-3255 см<sup>-1</sup> вызваны валентными колебаниями NH<sub>2</sub> группы, 1605 см<sup>-1</sup> характерны для связи C=N. Также наблюдаются полосы поглощения в области 1515, 1480, 1390, 1235, 1040 и 860 см<sup>-1</sup> характерные для колебаний 1,3,4-тиадиазольного кольца /8/, полосы поглощения при 1320-1300 см<sup>-1</sup> относятся к валентным колебаниям C-N связи в ароматических аминах.

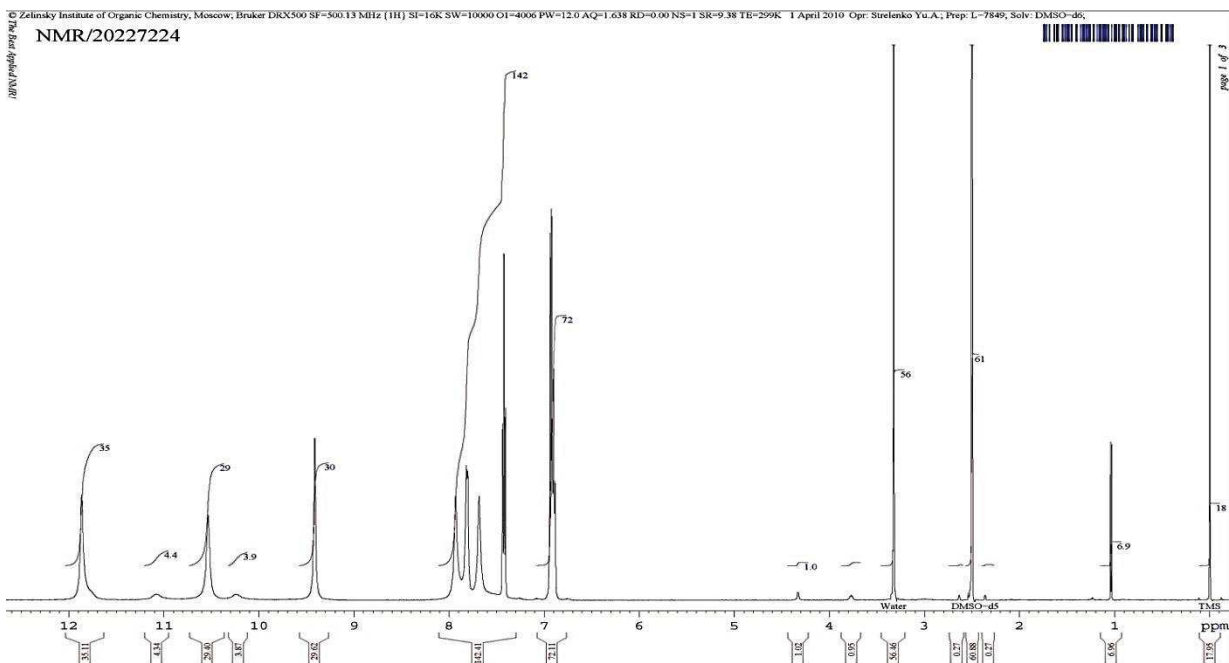


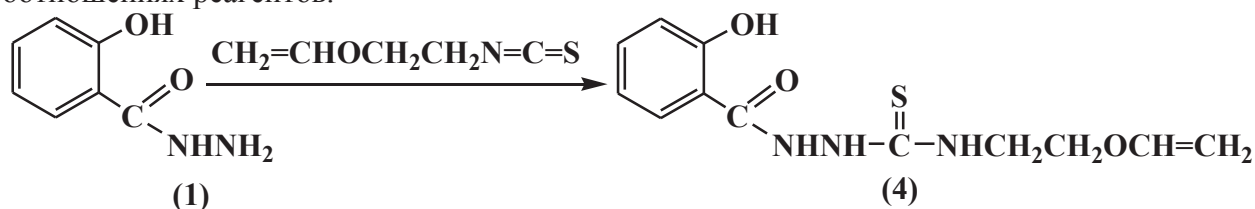
Рисунок 1 - ЯМР  $^1\text{H}$  спектр тиосемикарбазида *o*-гидроксibenзойной кислоты (2)

При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (2) наблюдаются характерные сигналы протонов ароматического кольца. Так, сигналы ароматических протонов  $\text{H}_1$  –  $\text{H}_4$  прописываются в области слабых полей: дублет  $\text{H}_1$  при 6,89 м.д., триплет  $\text{H}_2$  при 7,42 м.д., дублет  $\text{H}_3$  при 6,93 м.д., дублет  $\text{H}_4$  при 7,81 м.д. Протон ароматического гидроксила проявляется синглетом при 9,42 м.д. Амидные и тиоамидные N-H протоны выписываются в виде трех синглетов в области 11,89 м.д. ( $\text{H}_5$ ), 10,52 м.д. ( $\text{H}_6$ ) и 7,9 м.д. ( $\text{H}_7$ ).

Присоединение гидразидов к изотиоцианатам является одним из удобных методов синтеза тиосемикарбазидов. Известно [9], что производные тиосемикарбазидов обладают широким диапазоном биологического действия: противосудорожного, глипогликемического, противовоспалительного и антибактериального.

В связи с этим для нас представлял интерес осуществить синтез новых тиосемикарбазидных производных на основе гидразида салициловой кислоты (1) и изучить их химические превращения.

Особый интерес среди изотиоцианатов в качестве исходного объекта представляет 2-винилоксиэтилизоотиоцианат, являющийся высокоактивным бифункциональным синтоном с уникальными синтетическими возможностями, открывающим доступ ко многим ранее неизвестным производным изотиоцианата. С целью расширения арсенала биологически активных веществ осуществлена реакция конденсации 2-винилоксиэтилизоотиоцианата с гидразидом *o*-гидроксibenзойной кислоты (1) в спиртовой среде при эквимольных соотношениях реагентов.

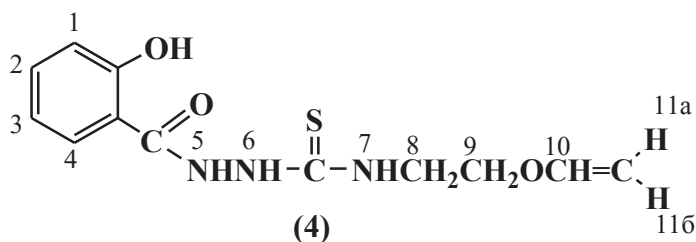


Реакция протекает в мягких для синтеза условиях с 70% выходом целевого продукта (4).

Полученное соединение (4) представляет собой кристаллическое вещество, хорошо растворимое в полярных органических растворителях.

В ИК-спектре синтезированного соединения (4) имеется полоса поглощения в области  $1310\text{ см}^{-1}$ , характерная для -NH-CS группы тиосемикарбазидного фрагмента, полосы поглощения амидной группы  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  появляются в области  $1675\text{ см}^{-1}$  и -NH-группы в

области  $3390\text{ cm}^{-1}$ .



При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (4) наблюдаются характерные сигналы протонов ароматического кольца. Так, сигналы ароматических протонов  $\text{H}_1 - \text{H}_4$  прописываются в области слабых полей: дублет  $\text{H}_1$  при 6,97 м.д., триплет  $\text{H}_2$  при

7,45 м.д., триплет  $\text{H}_3$  при 6,92 м.д., дублет  $\text{H}_4$  при 7,87 м.д. Сигналы четырех метиленовых протонов  $\text{H}_8, \text{H}_9$  оксиэтильного фрагмента проявляются в виде двух триплетов в области 3,70 м.д. и 3,80 м.д. Метиновый протон  $\text{H}_{10}$  винильного остатка выписывается в виде дублета дублетов в области 6,50 м.д. Метиленовые протоны  $\text{H}_{11a}$  и  $\text{H}_{11b}$  того же винильного фрагмента проявляются двумя дублетами в области 4,00 м.д. и 4,21 м.д. Протон ароматического гидроксила проявляется синглетом при 8,30 м.д. Амидные и тиоамидные N-H протоны выписываются в виде трех синглетов в области 11,92 м.д. ( $\text{H}_5$ ), 10,58 м.д. ( $\text{H}_6$ ) и 9,55 м.д. ( $\text{H}_7$ ).

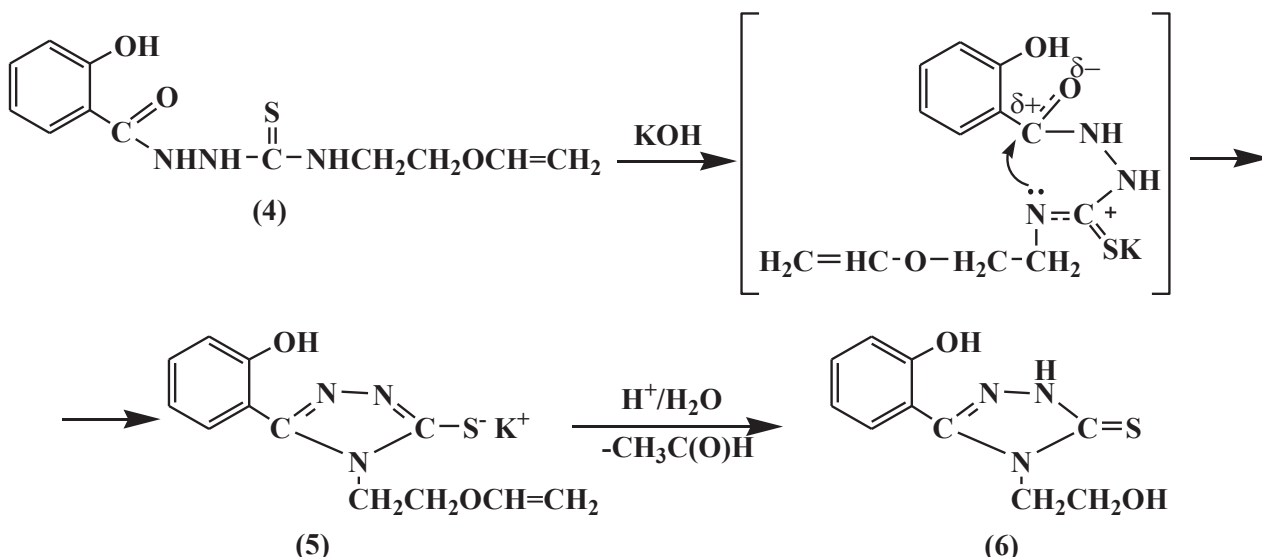
В масс-спектре соединения (4) выявлены пики со значениями  $m/z$  и относительной интенсивностью  $J_{\text{отн.}}$  (%): молекулярный ион 281  $/M^+$  (27%), фрагменты осколочного распада молекулы – 248 (17%), 144 (28%), 121 (100%), 86 (48%).

Известно, что тиосемикарбазиды широко используются в органической химии в качестве исходных синтонов в синтезе многих азотсодержащих гетероциклических соединений.

С целью расширения поиска новых биологически активных веществ полученное тиосемикарбазидное производное салициловой кислоты (4) далее подвергли внутримолекулярной циклизации. В этом плане перспективным представляется поиск антибактериальных свойств у производных 1,2,4-триазол-3-тионов, многие из которых применяются в фармакологии /10, 11/ и сельском хозяйстве /12-14/.

Циклизация тиосемикарбазидного производного салициловой кислоты была проведена в водно-щелочной среде при нагревании реакционной среды до  $80-85^\circ\text{C}$ . В присутствии щелочи соединение (4) переходит в тиолат и при дальнейшем его подкислении образуется 5-(2-гидроксифенил)-4-винилоксиэтил-1,2,4-триазол-3-тион (6).

Тиомочевины и тиосемикарбазиды являются слабыми SH-кислотами, однако в растворе в основном присутствует тионная форма и совсем ничтожный процент SH-формы, который не может повлиять на дальнейшее течение реакции. Действие щелочи основывается на том, что при ее высоких концентрациях практически полностью данные соединения переходят в тиолаты, в результате чего электронное равновесие смещается, и создаются условия для внутримолекулярной циклизации за счет атаки нуклеофильным атомом азота электронодефицитного атома углерода карбонильной группы, с образованием стабильной гетероциклической системы.



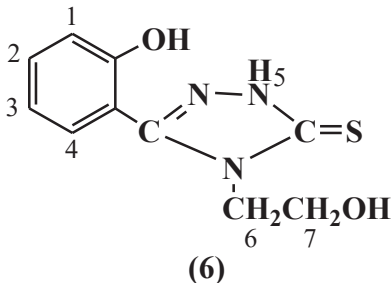
Однако, при проведении внутримолекулярной гетероциклизации, нами было выделено не ожидаемое соединение (5), а продукт его гидролиза – 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион (6).

Синтезированное соединение (6) представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в полярных органических растворителях.

Образование производного (6) однозначно было доказано с применением масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  – спектроскопии.

В ИК- спектре синтезированного соединения (6) имеются полосы поглощения гидроксильной группы в области  $3370\text{ см}^{-1}$ , группа  $\text{C}=\text{S}$  проявляется в области  $1265\text{ см}^{-1}$ .

При анализе масс-спектра соединения (6) выявлены пики со значениями  $m/z$  и относительной интенсивностью  $J_{\text{отн.}}$  (%): молекулярный ион  $237/\text{M}^+$  (51%), фрагменты осколочного распада молекулы – 194 (59%), 193 (100%), 120 (31%).



При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (6) в отличие от соединения (1) наблюдается некоторое смещение, в частности, ароматического  $\text{H}_4$  протона. Так, дублет протона  $\text{H}_4$  смещается в более сильное поле с 7,87 м.д. (у соединения 1 с соседней карбонильной группой) на 7,31 м.д. Триплет  $\text{H}_2$  проявляется при 7,40 м.д., дублет  $\text{H}_1$  при 7,00 м.д., триплет  $\text{H}_3$  при 6,94 м.д. Сигналы четырех метиленовых протонов  $\text{H}_6$  и  $\text{H}_7$

оксиэтильного фрагмента проявляются также в виде двух триплетов в области 3,49 м.д. и 3,90 м.д. Протон ароматического гидроксила проявляется синглетом при 10,25 м.д., а протон оксиэтильного гидроксила – уширенным синглетом при 4,74 м.д. Тиоамидный N-H протон триазольного цикла проявляется узким синглетом в довольно слабополярной области спектра при 13,80 м.д.

С целью установления пространственного строения 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тиона (6), было проведено его рентгено-структурное исследование. Общий вид молекулы (6) представлен на рисунке 2.

Таким образом, нами получены весьма перспективные в биологическом плане новые тиосемикарбазидные производные салициловой кислоты и изучена возможность их циклизации в 1,3,4-тиадиазол и 1,2,4-триазол.

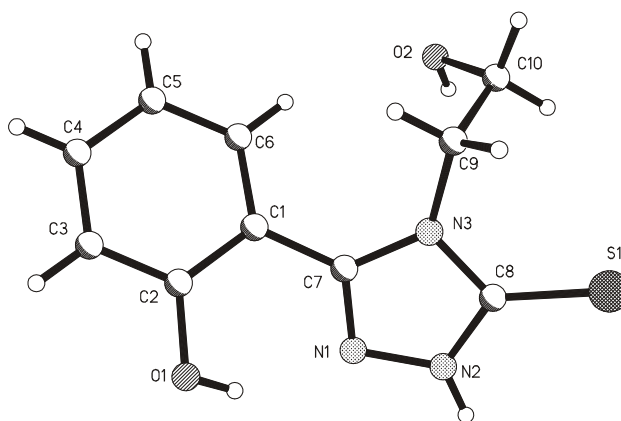


Рисунок 2 - Пространственное строение молекулы 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2H-1,2,4-триазоло-3(4H)-тиона (6)

### Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е издание. - М.: ООО РИА «Новая волна», 2007. - С. 163-167, - С. 863-864.
2. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. - Йошкар-Ола, 1976. - 263 с.
3. Пат. 3290 Япония. Способ получения сложных эфиров ацетилсалициловой кислоты / Митио Н., Масахиро Т., Ресукэ К.; опубл. 06.02.1968. РЖХим. – 1969. - №10. – 10Н.332П.
4. Пат. 527797 Швейцария. Способ получения новых эфиров амидов салициловой кислоты / Kurt E.; опубл. 31.10.1972. РЖХим. – 1973. - №19. – 19Н.291П.
5. Пат. 52-85138 Япония. Производные салициланилида / Таканори М., Масанори Ф. и др.; опубл. 15.07.1977. РЖХим. – 1978. - №14. – 14О.67П.
6. Пат. 5342 Франция. Лекарственные препараты на основе салицилатов салициловых эфиров аминспиртов / Grander R.; опубл. 04.09.1967. РЖХим. – 1969. - №23. – 23Н.321П.
7. Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р., Енгоян А.П., Мелик-Оганджян Р.Г. Синтез замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов // Химия гетероцикл. соед. – 2004. - № 9. – С. 1377-1381.
8. Катрицкий А.Р. Физические методы в химии гетероциклических соединений. - Л.: Мир, 1966. - 515 с.
9. Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р. // Синтез и изучение биологических свойств замещенных тиосемикарбазонов и гидразонотиазолинов // Армянский хим. журн. - 1984. - Т.37, №4. - С. 249-253.
10. Селезнева Е.С., Белоусова З.П., Иванчина А.И., Теньгаев Е.И. // Хим. фарм. журн. - 2006. Т.40, №3. - С.27-29.
11. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. - М.: Высш. Школа, 1978. – 559 с.
12. Берим И.Г. Химическая защита растений. - С.-П.: Наука. 1996. - С. 115.
13. Гольшин Н.М. // Ж.В.Х.О. им. Д.И.Менделеева. - 1984. - Т.29, №1. - С. 74-83.
14. Van Gestel J., Heeres J., Janssen M., Van Reet G. // Pestic. Sci. – 1980. - V11, №1. - P. 95-103.

### САЛИЦИЛ ҚЫШҚЫЛЫ НЕГІЗДЕ ТИОСЕМИКАРБАЗИДТАРДЫҢ ТУЫНДЫЛАРДЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ІШКІМОЛЕКУЛАЛЫҚ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯСЫ

О.А.Нүркенов<sup>1</sup>, И.В.Кулаков<sup>1</sup>, Ж.Б.Сатпаев<sup>1</sup>, А.Х.Жақина<sup>1</sup>, С.Н.Калугин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «ҚР Органикалық синтез және көмір химиясының институты», Қарағанды,

Салицил қышқылының гидразидымен әр түрлі изотиоцианаттар арасындағы әрекеттесуімен биологиялық белсенді заттар және гетероцикл қосылыстардың синтездегі синтон болатын тиосемикарбазид туындылар алынған. ІН- ЯМР - спектроскопия және РСА заманауи әдістердің қолдануымен синтезделген қосылыстардың құрылысы анықталған.

## SYNTHESIS AND INTRAMOLECULAR GETEROCYCLEZATION OF THIOSEMYCARBOZIDE DERIVATIVES ON THE BASIS SALICYLIC ACID

**O.A.Nurkenov<sup>1</sup>, I.V.Kulakov<sup>1</sup>, Z.B.Satpaeva<sup>1</sup>, A.H.Zhakina<sup>1</sup>, Kalugin C.H.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> «Institute of organic synthesis and coal chemistry of RK», Karaganda, kulakov\_iv@mail.ru

<sup>2</sup> Kazakh national university of al-Farabi, Almaty

*By interaction of hydrozide of salicylic acid with various isothiocyanate are obtained the thiosemicarbozide derivatives which are potentially biological active substances and synthon in synthesis of heterocyclic compounds. With application of modern methods IR -, NMR-spectroscopy and RSA the structure of the synthesized compounds is established.*

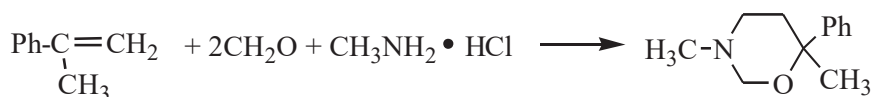
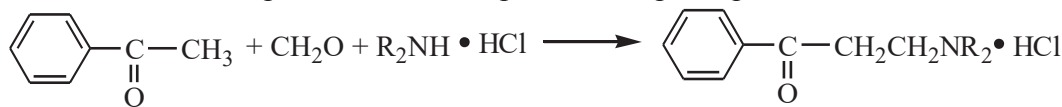
## СИНТЕЗ АМИНОМЕТИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

**Р. Байжуманова., Е. Шалданбаева., Д. Омарова., С.Н.Калугин**

Казахский Национальный университет им. аль-Фараби

*Осуществлена реакция аминометилирования непредельных соединений в две стадии: предварительный синтез аминометилирующих агентов и последующее аминометилирование*

В настоящее время аминометилирование соединений, содержащих π-системы, является эффективным методом синтеза азотсодержащих соединений, таких как β-аминокетоны, непредельные амины, производные пиперидина, тетрагидрооксазина и т.д. /1,2/.



Рассмотрение механизма реакции аминометилирования непредельных соединений показывает, что данная реакция протекает в две стадии.

На первой стадии происходит образование хлорида метиленимина, который на второй стадии при взаимодействии с π-системой дает продукт аминометилирования /3/.