

M. A. Dyusebaeva, **Sh. S. Akhmedova**

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

## SYNTHESIS OF HYDRAZIDES AND THIOSEMICARBAZIDES OF AMINO CARBOXYLIC ACIDS

**Annotation.** According to the literature derivatives of hydrazides and thiosemicarbazides aminocarboxylic acids include compounds exhibiting a different biological activity. In the present work, in order to synthesize the starting synthons - methyl 3-(2-diethylamino)ethoxy)-2-methylpropanate (III) and methyl 2-methyl-3-(2-piperidine-1-yl) ethoxy)propanate (IV) carried out reaction of aminoalcohols (I, II) with methyl methacrylate. Hydrazinolysis of synthesized carboxylic acids esters (III, IV) led to 3-(2-(diethylamino)ethoxy)-2-methylpropanehydrazide (V) and 2-methyl-3-(2-(piperidin-1-yl) ethoxy)propanehydrazide (VI). During the interaction of hydrazides (V, VI) with phenyl isothiocyanate were obtained 3-(2-diethylamino)ethoxy)-2-methyl-N'-(phenylcarbonthiol)propanehydrazide (VII) and 2-methyl-N'-(phenylcarbonthiol)-3-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)propanehydrazide (VIII). The structure of the obtained compounds established by IR and NMR spectroscopy. Purity of the synthesized was confirmed by TLC. Determined physicochemical properties of the final products of the reactions. Developed methods of synthesis of new aminocarboxylic acids derivatives may be used in preparative organic chemistry for synthesis of aliphatic and heterocyclic biological substances.

**Key words:** aminoalcohols, diethylamine, piperidine, esters, hydrazides, thiosemicarbazides, biological activity.

УДК 547.312

M. A. Дюсебаева, **Ш. А. Ахмедова**

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

## СИНТЕЗ ГИДРАЗИДОВ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ АМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Аннотация.** По данным литературы среди производных гидразидов и тиосемикарбазидов аминокислот имеются соединения, проявляющие различную биологическую активность. В настоящей работе, с целью синтеза исходных синтонов - метил 3-(2-диэтиламино)этоксид)-2-метилпропаната (III) и метил 2-метил-3-(2-пиперидин-1-ил)этоксид)пропаната (IV) проведена реакция аминокислот (I, II) с метилметакрилатом. Гидразинолиз синтезированных эфиров карбоновых кислот (III, IV) привел к 3-(2-(диэтиламино)этоксид)-2-метилпропаногидразиду (V) и 2-метил-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразиду (VI). При взаимодействии гидразидов (V, VI) с фенилизотиоцианатом получены 3-(2-диэтиламино)этоксид)-2-метил-N'-(фенилкарбонотиол)пропаногидразид (VII) и 2-метил-N'-(фенилкарбонотиол)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразид (VIII). Структура полученных соединений установлена данными ИК-, ПМР-спектроскопии. Чистота синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии. Определены физико-химические свойства конечных продуктов реакций. Разработанные методики синтеза новых производных аминокислот могут быть использованы в препаративной органической химии для получения потенциально биологических веществ алифатического и гетероциклического ряда.

**Ключевые слова:** аминокислоты, диэтиламин, пиперидин, сложные эфиры, гидразиды, тиосемикарбазиды, биологическая активность.

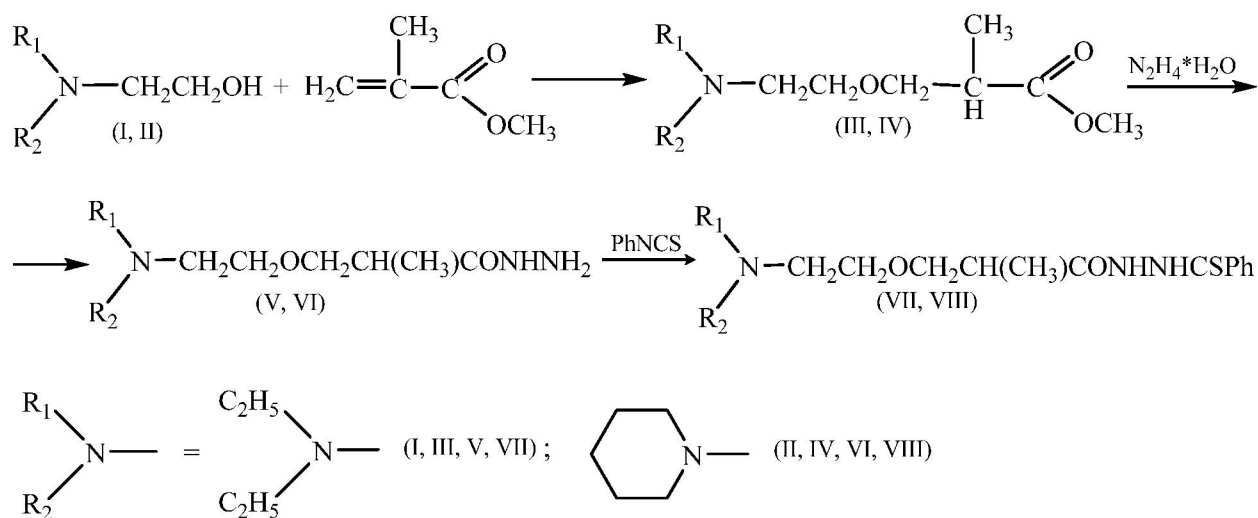
**Введение.** Большое практическое значение функционально замещенных аминов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, определяется уже имеющимися на сегодняшний день данными о ценных фармакологических свойствах этих соединений. Многие из них, проявляют спазмолитические, седативные, антиоксидантные, местно-анестезирующие, анальгетические антиаритмические свойства и применяются в качестве лекарственных средств [1].

Одной из наиболее широко используемых функциональных групп для построения гетероциклических систем является  $-C(O)NHNH_2$ -группа, так как в своей структуре содержит два различных по своей природе нуклеофильных центра. Введение гидразидной группы в структуру соединения в значительной степени изменяет биологические свойства. Поэтому на основе гидразидов и их функциональных производных был синтезирован целый ряд лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезными, антибактериальными и другими свойствами [2-4]. В сельском хозяйстве гидразиды нашли применение как регуляторы и стимуляторы роста растений, инсектициды, фунгициды, гербициды, в промышленности – для анализа органических и неорганических соединений, в качестве стабилизаторов, восстановителей, в химии красителей, цветной фотографии и др [5].

Тиосемикарбазиды являются полифункциональными соединениями, что позволяет использовать их для формирования разнообразных гетероциклов, включая гетероциклические ансамбли и конденсированные системы. На основе конденсаций тиосемикарбазидов с моно- и биелектрофилами могут быть получены производные тиазолов, пиразолов, тиадиазолов, триазолов, оксадиазолов, тиадиазинов, триазинов и других азотсодержащих гетероциклов. Интерес к тиосемикарбазидам и соединениям, полученным на их основе, обусловлен наличием в их ряду значительного количества биологически активных соединений.

### Результаты и их обсуждение

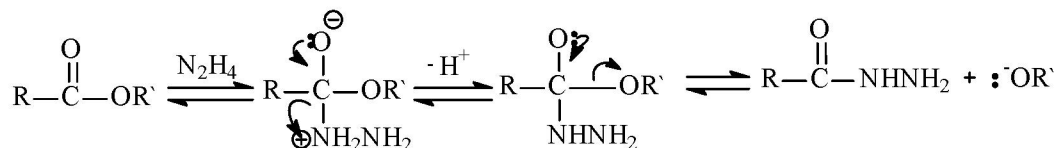
Исходя из вышесказанного и в продолжение целенаправленных синтезов [6], нами из ранее описанных спиртов (I, II) при взаимодействии с метилметакрилатом синтезированы соответствующие сложные эфиры карбоновых кислот (III, IV).



Синтезированные соединения идентифицированы по данным ПМР-, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

В ИК-спектрах соединений (III, IV) появляются характерные полосы поглощения валентных колебаний простой эфирной связи в области  $1710-1720 \text{ см}^{-1}$ ,  $C=O$  группы (эфирная группа) в области  $1725 \text{ см}^{-1}$  и полоса поглощения  $C-O-C$  группы в области  $1245 \text{ см}^{-1}$ .

В литературе имеются данные о том, что реакции, используемые для получения гидразидов, чрезвычайно многочисленны. Одним из основных способов получения гидразидов является взаимодействие сложных эфиров карбоновых кислот с гидразингидратом [7].



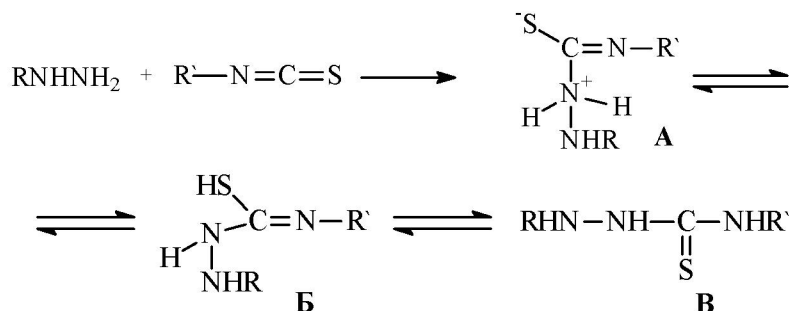
Нами, при взаимодействии эфиров карбоновых кислот (III, IV) с гидразин гидратом выделены кристаллические вещества белого цвета, растворимые в полярных растворителях и по спектральным данным соединениям приписаны структуры гидразидов карбоновых кислот (V, VI).

В ИК-спектре соединения (V, VI) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний  $\text{NH}_2$  группы в области  $3310\text{-}3260\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{NH}$  группы в области  $3180\text{ см}^{-1}$ , карбонильной  $\text{C}=\text{O}$  группы в области  $1690\text{ см}^{-1}$ , а также простой эфирной связи в области  $1710\text{-}1720\text{ см}^{-1}$ .

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метилпропангидразида (V) наблюдаются типичные для  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  фрагмента сигналы – трилет группы  $\text{CH}_3$  в области 1.10 м.д. и квадруплет  $\text{CH}_2$ -группы в области 3.00 м.д. Метильные и метиленовые протоны  $>\text{N}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $(-\text{O}-\text{CH}_2-)$  и  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-$  фрагментов резонируют в виде триплетов и дублета при значениях 2.50, 3.40, 3.70 и 2.90 м.д. соответственно. Протоны первичной  $\text{NH}_2$ -группы гидразида резонируют при значении 8,84 м.д. и наиболее слабopольное значение 10,92 м.д. принадлежит протону  $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{N}<$  группы гидразида.

Для получения серусодержащих производных на основе гидразидов аминокарбоновых кислот (V, VI) был осуществлен синтез тиосемикарбазидов (VII, VIII) при взаимодействии гидразидов (V, VI) с фенилизотиоцианатом.

Присоединение гидразидов к изотиоцианату, относящимся к гетерокумуленам, предположительно протекает по следующему механизму:



Нуклеофил (гидразид) с неподеленной парой электронов, атакует электро-нодефицитный центр в изотиоцианате – атом углерода  $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ -группы, образуя биполярный интермедиат (A). Перенос протона от атома азота к сере приводит к образованию фрагмента изотиомочевины (B), которая легко изомеризуется в более стабильную форму – тиомочевину (B).

Реакции проводили в кислой среде (разб. раствор  $\text{HCl}$ ) при  $95^\circ\text{C}$  в течении 4-х часов. Продукты реакции (VII, VIII) получены с выходом 64-70% и четкими температурами плавления.

Соединения (VII, VIII) идентифицированы на основании ИК-, ПМР-спектров и элементного анализа как 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метил- $N'$ -(фенилкарбонотиол)-пропаногидразид (VII) и 2-метил- $N'$ -(фенилкарбонотиол)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)-пропаногидразид (VIII).

В ИК-спектрах соединений (VII, VIII) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний аминогрупп в области  $3387\text{ см}^{-1}$ ,  $3257$  и  $3169\text{ см}^{-1}$ . В области  $1702$  и  $1623\text{ см}^{-1}$  присутствуют полосы поглощения карбонильной группы и деформационные колебания аминогрупп соответственно. Колебания тиокарбонильной ( $\text{C}=\text{S}$ ) группы наблюдаются области  $1270\text{-}1275\text{ см}^{-1}$ . Полосы поглощения в области  $3040$ ,  $1605\text{-}1450$ ,  $690\text{ см}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям ароматического кольца.

В спектре ПМР 2-метил- $N'$ -(фенилкарбонотиол)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)-пропаногидразида (VIII) все протоны соответствуют ожидаемым значениям химических сдвигов. Метиленовые протоны пиперидинметиленового фрагмента резонируют при 1.4, 1.6, 2.4 м.д. (метиленовые протоны пиперидина) и 3.1 м.д. (протоны  $>\text{N}-\text{CH}_2$ -фрагмента). Метиленовые протоны  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  и  $-\text{OCH}_2-$  фрагментов прописываются в виде триплета и дуплета в области 3.4 и 3.7 м.д. соответственно. Ароматические протоны фенильного радикала наблюдаются в области 7.1-7.5 м.д., протоны  $\text{N}-\text{H}$  групп – в области 9.3-9.8 м.д. в виде уширенного синглета.

Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений (I-VI)

№ соединения	Выход, %	Т. кип., °С (р, мм рт. ст.)	$n_D^{20}$	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
III	87	93 (5)	1.4115	61.90	13.90	11.55	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	61.55	13.10	11.45
IV	89	102 (5)	1.4755	65.77	11.90	10.84	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	65.30	11.41	10.92
V	84	124 (6)	1.4305	55.01	10.21	18.85	C <sub>10</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	55.27	10.67	19.34
VI	78	Т.пл. 88-90	–	58.06	10.90	18.64	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	57.61	10.11	18.32
VII	52	Т.пл. 102-104	–	60.98	8.04	12.80	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	60.50	8.06	12.45
VIII	56	Т.пл. 124-125	–	61.12	7.10	12.60	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	61.86	7.79	12.02

### Экспериментальная часть

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Spesord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WM 250 и спектрометре Bruker DRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц при температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD<sub>3</sub>OD, ДМСO-d<sub>6</sub>, химические сдвиги протонов выражены в шкале δ, м.д.

**Синтез метил 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метилпропаната (III).** К смеси 11.7 г (0.1 м) 2-(диэтиламино)этанола (I) и 21 г (0.15 м) прокаленного карбоната калия, в 200 мл безв. ацетона прибавляют 11.0 г (0.11 м) свежеперегнанного метилметакрилата. Реакцию проводят при температуре 55-60°C в течении 8 часов. Растворитель отгоняют, остаток разгоняют. Получают 18.88 г (87%) метил 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метилпропаната (III) с т. кип. 93°C/5 мм.рт.ст.,  $n_D^{20}$  1.4115.

Аналогичным способом из 2-(пиперидин-1-ил)этанола (II) синтезировано 18.3 г. (80%) метил 2-метил-3-(2-пиперидин-1-ил)этоксидпропаната (IV) с т. кип. 102°C/5 мм.рт.ст.,  $n_D^{20}$  1.4755.

**Синтез 3-(2-(диэтиламино)этоксид)-2-метилпропаногидразида (V).** Смесь 21.7 г (0.1 м) метил 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метилпропаната (III), 6 г (0.12 м) гидразингидрата (100%) нагревают в этиловом спирте в течении 2 часов при температуре 75-80°C. По окончании реакции этанол отгоняют. Продукт реакции представляет собой вязкое, маслообразное вещество, которое используют для дальнейших синтезов без очистки. Получают 18.20 г (84%) 3-(2-(диэтиламино)этоксид)-2-метилпропаногидразида (V).

Аналогичным способом из метил 2-метил-3-(2-пиперидин-1-ил)этоксидпропаната (IV) синтезировано 18.30 г. (80%) 2-метил-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразида (VI) с т. пл. 88°C.

**Синтез 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метил-N-(фенилкарбонотиол)пропаногидразид (VII).** Смесь 2.17 г (0.01 м) 3-(2-(диэтиламино)этоксид)-2-метилпропаногидразида (V), 1.1 г (0.015 м) роданида калия, 1.5 мл соляной кислоты в 20 мл воды при перемешивании нагревают в течение 4 часов при 95°C. Реакционную смесь оставляют на сутки при комнатной температуре. Раствор подщелачивают до pH = 6-7, выпавший осадок кристаллизуют из этанола. Получают 1.92 г (57,0%) 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метил-N-(фенилкарбонотиол)пропаногидразид (VII) с т. пл. 102-104°C.

Аналогичным способом из 2-метил-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразида (VI) синтезировано 2.79 г. (80%) 2-метил-N-(фенилкарбонотиол)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразид (VIII) с т. пл. 124-125°C.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Юнникова Л.П., Горохов В.Ю., Махова Т. В., Александрова Г. А. Синтез и антимикробная активность аминов с азаксантеновым фрагментом // Химико-фарм. журнал. – 2013. – Т. 46, № 6. – С. 15-17.
- [2] Majumdar P., Pati A., Patra M., Behera R.K., Behera A.K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and / or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, N 5. – P. 2942-2977.
- [3] Китаев Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б.И. Бузыкин. – М.: Наука, 1974. – 405 с.

[4] Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J.M., Lorenzo J.G.F., Athayde-Filho P.F. Synthetic approaches and pharmacological activity of 1,3,4-oxadiazoles: a review of the literature from 2000–2012 // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, N 9. – P. 10192-10231.

[5] Греков А.П. Органическая химия гидразина. – Киев: Техника, 1966. – 235 с.

[6] Дюсебаева М.А., Калугин С.Н., Ахмедова Ш.С. Синтез эфиров на основе ненасыщенных спиртов гетероциклического ряда // *Известия НАН РК. Сер. хим.* – 2015.-Т 5. – С. 149-154.

[7] Мешерякова С. А., Катаев В. А., Николаева К. В. Синтез, изомерия гидразидов пиримидинилуксусной кислоты, содержащих 1-оксотетановый и 1,1-диоксотетановый циклы // *Башкирский химический журнал*. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 21-24.

#### REFERENCES

[1] Yunnikova L.P., Gorohov V.Yu. Mahova T.V., Aleksandrova R.A. *Chem. Pharm. J.* **2013**, Vol. 46, N 6. P. 15-17 (in Russ.).

[2] Majumdar P., Pati A., Patra M., Behera R.K., Behera A.K. *Chem. Rev.* **2014**. Vol. 114. N 5. P. 2942–2977 (in Eng.).

[3] Kitaev Yu.P. *M.: Nauka*, **1974**. 405 с.

[4] Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J.M., Lorenzo J.G.F., Athayde-Filho P.F. *Molecules*. **2012**. Vol. 17, N 9. P. 10192-10231 (in Eng.).

[5] Grekov A.P. Organic chemistry hydrazine *Kiev: Tehnika*, **1966**. 235 с.

[6] Dyusebaeva M.A., Kalugin S.N., Akhmedova Sh.S. *Izvestiya NAN RK, ser. chem.* **2015**. N 5. C. 149-154 (in Russ.).

[7] Mesheryakov S.A., Kataev V.A., Nikolaeva K.V. *Bashkirskiy himicheskiy jurnal*, **2014**. Vol. 21, N 3. C. 21-24 (in Russ.).

М. А. Дюсебаева, Ш. А. Ахмедова

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

#### АМИНОКАРБОН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ ГИДРАЗИД ЖӘНЕ ТИОСЕМИКАРБАЗИДТЕРІНІҢ СИНТЕЗІ

**Аннотация.** Әдебиеттерден алынған мәліметтер бойынша аминқышқылдардың гидразидтері мен тиосемикарбазидтерінің арасында әртүрлі биологиялық активтілік көрсететін қосылыстар бар. Бұл жұмыста бастапқы синтондарды - метил 3-(2-диэтиламино)этоксид-2-метилпропанат (III) және метил 2-метил-3-(2-пиперидин-1-ил)этоксидпропанат (IV) – алу мақсатында аминспирттердің (I,II) метилметакрилатпен реакциялары жүргізілді. Синтезделген карбон қышқылдарының эфирлерінің гидразинолизі 3-(2-(диэтиламино)этоксид)-2-метилпропаногидразид (V) және 2-метил-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразидтің (VI) алынуына алып келді. Гидразидтердің (V, VI) фенилизотиоцианатпен әрекеттесуі нәтижесінде 3-(2-диэтиламино)этоксид)-2-метил-N`-(фенилкарбонотиол)пропаногидразид (VII) және 2-метил-N`-(фенилкарбонотиол)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этоксид)пропаногидразид (VIII) алынды. Алынған қосылыстардың құрылыстары ИК-және ПМР-спектроскопия әдістерімен дәлелденді. Синтезделген қосылыстардың тазалығы жұқа қабатты хроматографиямен анықталды. Реакцияның соңғы өнімдерінің физико-химиялық қасиеттері анықталды. Жаңа аминқышқылдардың туындылары синтезінің әдістемелері препаративті органикалық химияда потенциалды алифатикалық және гетероциклдік биологиялық активті қосылыстарды алу үшін қолданыла алады.

**Түйін сөздер:** аминспирттер, диэтиламин, пиперидин, күрделі эфирлер, гидразидтер, тиосемикарбазидтер, биологиялық активтілік.