

O.A. Nurkenov¹, S.D. Fazylov¹, A.M. Gazaliev¹,
Zh.B. Satpaeva¹, Zh.K. Amerkhanova², G.Zh. Karipova¹

¹Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda;

²E.A. Buketov Karaganda State University MES RK

E-mail: nurkenov_oral@mail.ru

SYNTHESIS AND PROPERTIES DERIVATIVES OF HYDRAZIDE ISONICOTINIC ACID

Abstract. The article presents the literature and experimental materials on chemical transformation of a known anti-TB drug - isonicotinylhydrazide (INH), the study of the structure of its many derivatives and their pharmacological activity. A one-step method for the synthesis of isonicotinylhydrazide interaction isonicotinic acids and hydrazine hydrate under microwave irradiation, characterized by reducing the number of stages, the intensification of the process. Benzoyl isothiocyanate and condensation of furan-2-carbonilisotiotsianate (prepared *in situ* by heating the corresponding acid chlorides with potassium thiocyanate in acetone) with isonicotinylhydrazide were synthesized thiosemicarbazide-derivatives. When studying the interaction of INH with 2,3-dibromopropylisotiotsianate it is shown that the reaction undergo intramolecular heterocyclization substituted thiourea intermediately formed with the formation of the 1,3-thiazoline. In interactions INH with metakrilolizotiotsianate was obtained corresponding thiosemicarbazide derivative. It has been shown that increasing the reaction time and raising the temperature of the reaction mixture undergoes intramolecular heterocyclization thiosemicarbazide to form 5,6-dihydro-1,3-thiazine-4-one. The interaction of INH with carbon disulfide in the presence of potassium hydroxide to form a potassium salt hydrozinothioisonicotino acid mixture and subsequent acidification with hydrochloric acid gave the product solution of 5- (pyridin-4-yl) -1,3,4-oxadiazol-2 (3H) -thione. The results show the feasibility and prospects search of highly biologically active substances among the new multifunctional derivatives on the basis of isonicotinic acid hydrazide.

Keywords: hydrazide isonicotinic acids, flivazid, hydrazones, thiosemicarbazides, TB drugs, NMR-spectroscopy.

УДК 547.7/.8+547:541.427

О.А. Нуркенов¹, С.Д. Фазылов¹, А.М. Газалиев²,
Ж.Б. Сатпаева¹, Ш.К. Амерханова³, Г.Ж. Карипова¹

¹Институт органического синтеза и углехимии РК, г. Караганда;

²Карагандинский государственный университет имени Е. А. Букетова МОН РК

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

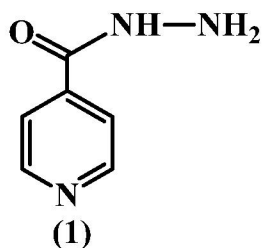
Аннотация. В статье представлен литературный и экспериментальный материал по химической трансформации известного противотуберкулезного препарата - гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), изучению строения его многочисленных производных и их фармакологической активности. Разработан одностадийный метод синтеза ГИНКа взаимодействием изоникотиновой кислоты и гидразин-гидрата в условиях микроволнового облучения, характеризующийся сокращением числа стадий, интенсификацией

процесса. Конденсацией бензоилизотиоцианатов и фуран-2-карбонилизотиоцианата (полученных *in situ* нагреванием соответствующих хлорангидридов с роданистым калием в среде ацетона) с гидразидом изоникотиновой кислоты были синтезированы тиосеми-карбазидные производные. При изучении взаимодействия ГИНКа с 2,3-дибромпропилизотиоцианатом показано, что реакция претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию промежуточно образующегося замещенного тиомочевины с образованием 1,3-тиазолина. При взаимодействии ГИНКа с метакрилолизотиоцианатом было получено соответствующее тиосемикарбазидное производное. Показано, что при увеличении продолжительности реакции и повышении температуры реакционной смеси тиосемикарбазид претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием в 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она. Исследовано взаимодействие ГИНКа с сероуглеродом в присутствии едкого калия с образованием калиевой соли гидразинодитиоизоникотиновой кислоты и последующее подкисление смеси раствором соляной кислоты привело к продукту 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тиона. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности и перспективности поиска высокоэффективных биологически активных веществ среди новых полифункциональных производных на основе гидразида изоникотиновой кислоты.

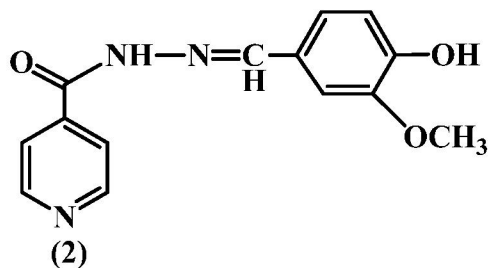
Ключевые слова: гидразид изоникотиновой кислоты, фтивазид, гидразоны, тиосемикарбазиды, противотуберкулезные препараты, ЯМР-спектроскопия.

Соединения, содержащие в своей структуре гидразидный фрагмент, широко используются в различных отраслях науки, техники и медицины, являясь достаточно хорошо изученными. Несмотря на большое число публикаций по синтезу различных гидразидных производных, их свойствам и строению, они и в настоящее время перспективны для дальнейшего изучения и усовершенствования [1, 2].

Известно, что ГИНК и его производные являются на сегодняшний день одним из основных широко используемых и довольно недорогостоящих туберкулостатиков, он все же по многим клиническим параметрам не удовлетворяет требованиям, предъявляемым к современным препаратам. На основе ГИНКа (1) синтезировано множество различных производных с широкой вариацией противотуберкулезной активности и токсичности соединений [3].

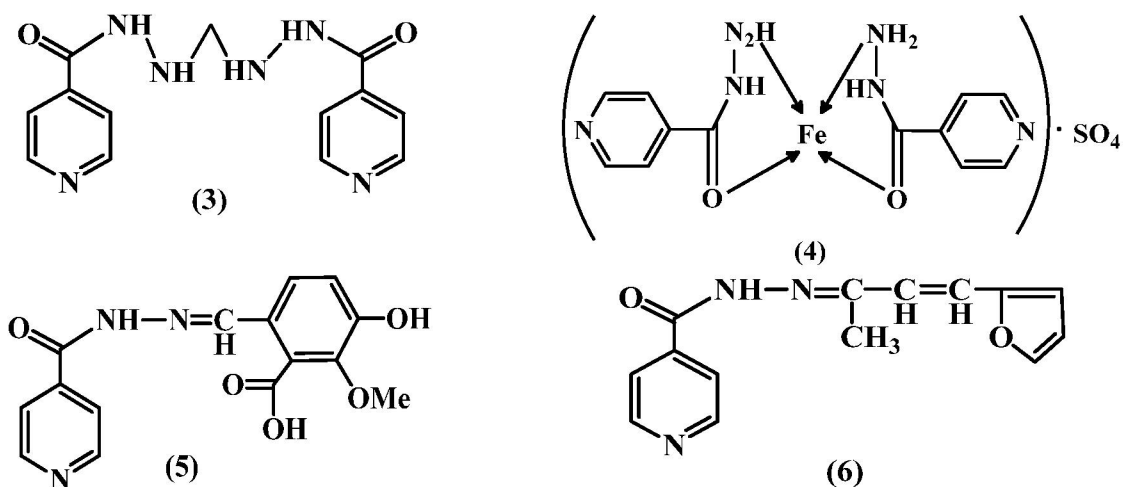


Данный метод синтеза новых противотуберкулезных соединений и к настоящему времени не потерял свою актуальность, т.к. до сих пор является одним из основных и наиболее простых путей получения новых противотуберкулезных препаратов [4]. Так, в 1951 г. в Советском Союзе был разработан синтез такого ценного препарата как фтивазид [5]. Фтивазид (2) является гидразоном, его получают взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты с ванилином. Фтивазид обладает меньшей токсичностью и лучшей индивидуальной переносимостью. Этот препарат в настоящее время занимает ведущее место в лечении различных форм туберкулеза [5]:

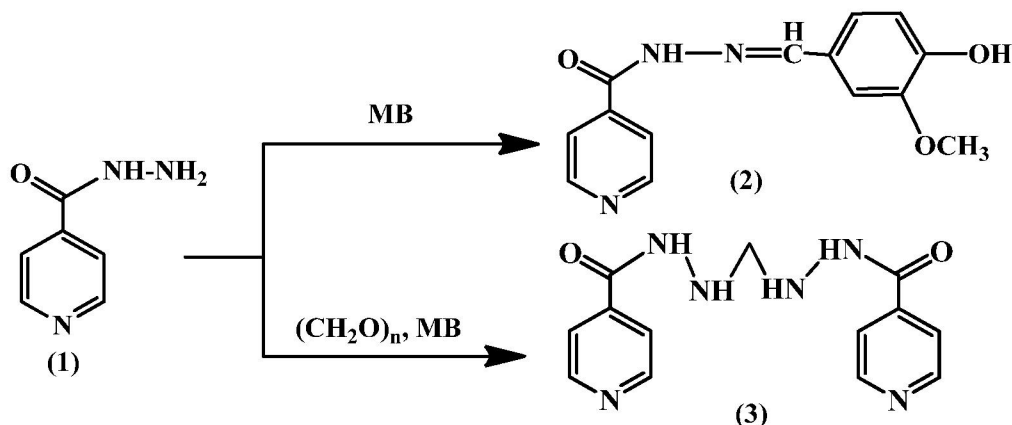


Трудности в лечении туберкулеза связаны с развитием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и утраты препаратом лечебного действия. В связи с этим синтез новых производных гидразидов изоникотиновой кислоты продолжается, и поиск высокоэффективных

противотуберкулезных препаратов по-прежнему является актуальной задачей [6]. В клинической практике сегодня широко используются производные гидразида изоникотиновой кислоты: метазид (3), феназид (4), салюзид (5) и ларусан (6).



Производные гидразида изоникотиновой кислоты – «Фтивазид» (2) и «Метазид» (3) – являются проверенными и эффективными лекарственными препаратами, применяемыми в лечении туберкулеза. С целью оптимизации процесса получения авторами [7] был изучен способ синтеза этих соединений (2) и (3) в условиях микроволнового облучения (МВО) по следующей схеме:

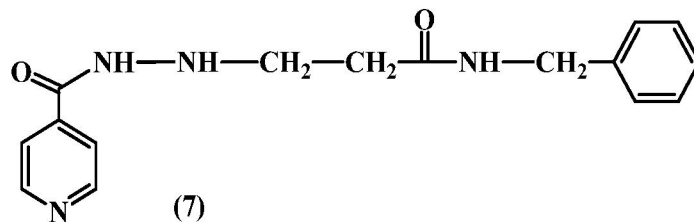


Конвекционный метод синтеза изоникотиноил-(3-метокси-4-гидроксибензилиден)-гидразона (2) заключался во взаимодействии гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина в течение 3 часов при температуре 50⁰С. Установлено, что в условиях МВО удается синтезировать соединение (2) в течение 1-2 мин при мощности излучения 360 Вт с выходом 97% [7].

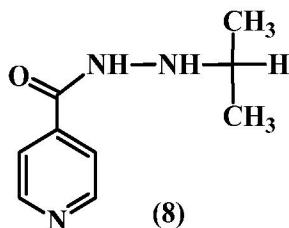
Бис-изоникотиноилгидразинометан (3) в классических условиях получен при нагревании смеси гидразида изоникотиновой кислоты и 37% раствора формалина в течение 1,5 часов при температуре 60-80⁰С. При применении МВ-активации удается синтезировать соединение (3) за 30 секунд при мощности МВИ – 360 Вт. Выход «Метазид» (3) составляет 95%. Физико-химические константы и данные ИК-спектров «Фтивазид» и «Метазид» совпали с ранее описанными в литературе [7].

Ингибиторы моноаминооксидазы часто более эффективны, чем другие антидепрессанты. Ингибиторы моноаминооксидазы в психиатрии используются при депрессиях, кроме того, уменьшают частоту и интенсивность приступов стенокардии. Некоторые производные ГИНКа как ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО) обладают обратимого и необратимого действия. Так, для ниаламид-(1-[2-бензилкарбамоил]этил)-2-изоникотино-илгидразиду (7) характерен необратимое действие. Опубликованы данные об эффективности ниаламида в комплексной терапии хро-

нического алкоголизма. Кроме того, ниаламид потенцирует действие барбитуратов, анальгетиков, местных анестетиков [8, 9].

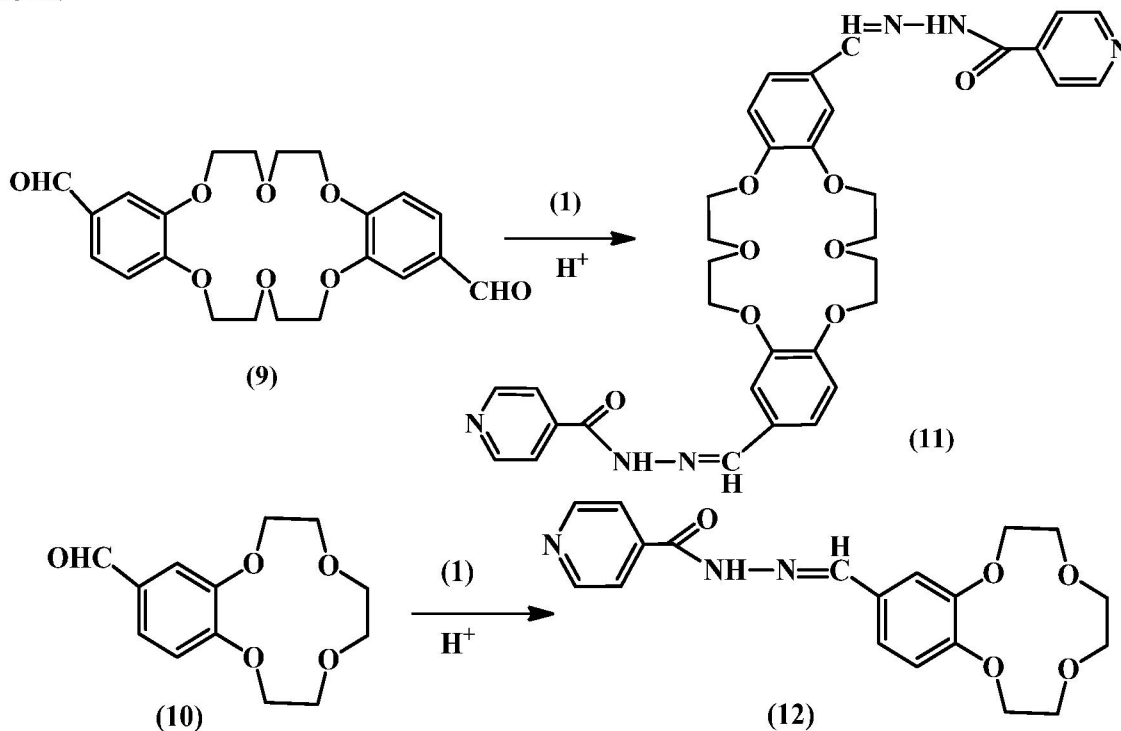


В 1951 г. Фокс в лаборатории Гофман Ля Рош при попытке синтезировать пиридиновый аналог тибона выделил промежуточный продукт ипрониазид (8) или изопропилгидразид изоникотиновой кислоты.



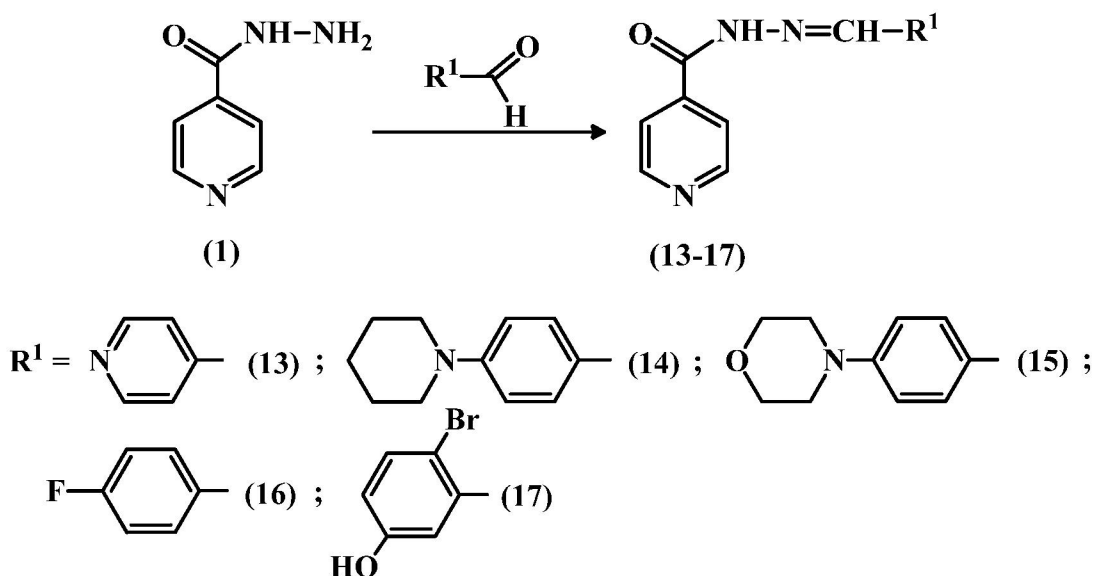
Ипрониазид (8) – неселективный ингибитор моноаминоксидазы. При дезалкилировании ипрониазид превращается в противотуберкулезный препарат изониазид. Ипрониазид, в отличие от изониазида, блокирует моноаминоксидазу и таким образом увеличивает содержание в организме, в частности, в головном мозгу, моноаминов и серотинина. Ипрониазид (8) обладает выраженным гепатотоксическим действием, из-за этого он исключен из списка лекарственных препаратов [10].

Авторами [11] с целью создания транспортных форм противотуберкулезных препаратов ГИНКа и фтивазида осуществлен синтез краун-гидразонов изониазида. Формил-замещенные краун-эфир (9) и (10) получали нагреванием дибензо-18-краун-6 или бензо-12-краун-4 со смесью уротропина и трифторуксусной кислоты. Гидразоны (11) и (12) синтезировали взаимодействием формил-замещенных (9) или (10) с ГИНКом в водно-спиртовой среде в присутствии уксусной кислоты.

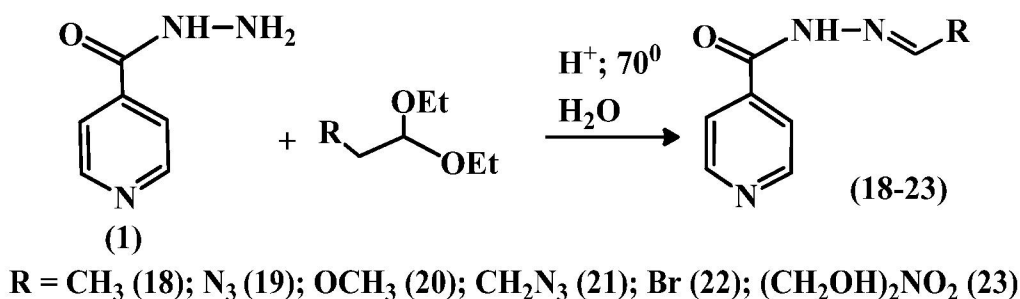


Среди различных подходов к созданию новых лекарственных препаратов важное место занимает принцип химического модифицирования структуры известных синтетических и природных лекарственных веществ [12]. В ряде случаев получают, так называемые, «гибридные» структуры, сочетающие в своем составе различные биологически активные вещества, например ацилгидразон на основе противотуберкулезного препарата – изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты) и витамина В6 [13].

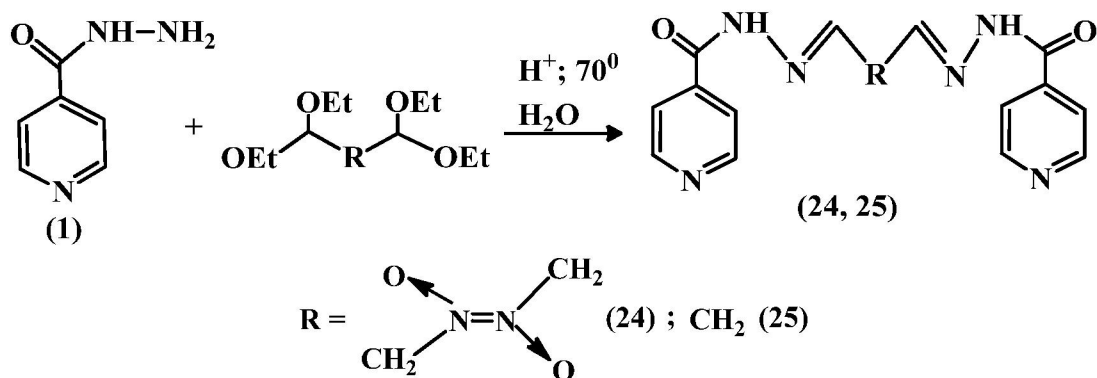
Авторами [14] были проведены химические превращения гидразида изоникотиновой кислоты с различными альдегидами с целью получения гидразонов (13-17).



В работе [15] проведена модификация ГИНКа конденсацией с ацетальными производными карбонильных соединений (18-23). В литературе крайне мало встречается сведения о подобных реакциях. Основным достоинством применения ацеталей является то, что многие альдегиды нестабильны и могут быть получены только с защищенной карбонильной группой. При исследовании области применения ацеталей в синтезе гидразида изоникотиновой кислоты выяснилось, что метод имеет достаточно общий характер и может быть с успехом применен для синтеза широкого круга этих соединений с незначительной корректировкой условий. Конденсация протекает в две стадии. Вначале происходит кислотный гидролиз ацетала, затем, образующийся альдегид вступает в реакцию с гидразидом изоникотиновой кислоты. Реакция протекают в одном реакторе, причем альдегид после первой стадии не нуждается в выделении и очистке и вступает в реакцию по мере накопления [15].

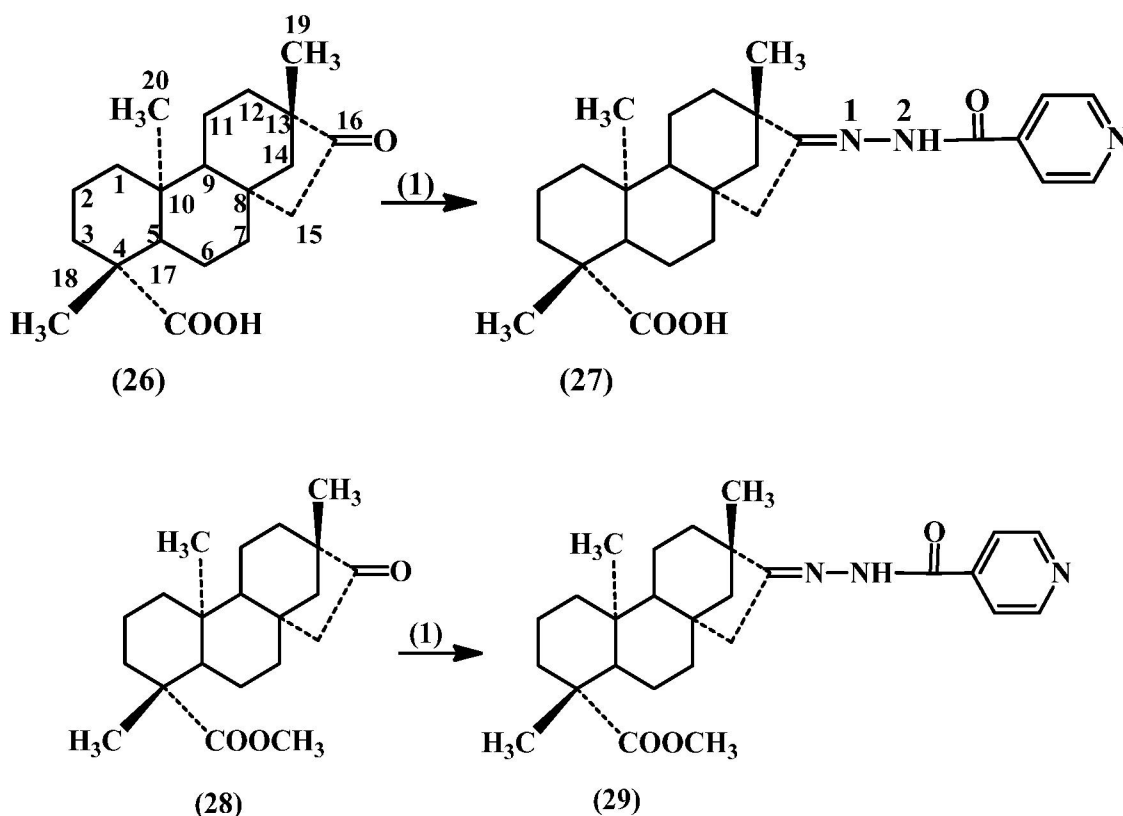


В случае использования ацеталей диальдегидов (24, 25) реакция конденсации протекает аналогично с участием карбонильных групп, образующихся при кислотном гидролизе.

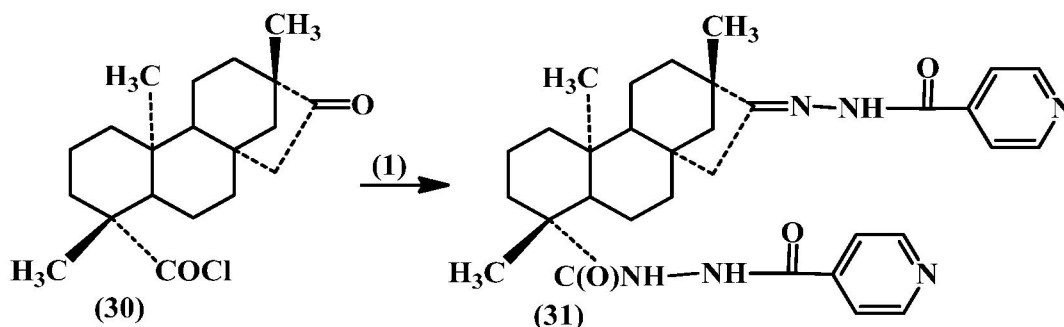


Изониазид признан лучшим по многим показателям и входит в состав практически всех схем профилактики и лечения туберкулеза. Однако изониазид токсичен ($\text{LD}_{50} = 178 \text{ мг/кг}$). Поэтому с целью снижения общей токсичности авторы [16] предлагают присоединить гидразида изоникотиновой кислоты к энтбейерановому каркасу изостевиола и его эфиру. Дитерпеноидизостевиол (26) - основной продукт кислотного гидролиза гликозидов растения *Stevia rebaudiana Bertoni*. Он проявляет антигипертензивный и гипотензивный эффекты, ингибирует окислительное фосфорилирование, снижает АТФ-активность некоторых фосфатаз, оксидаз и дегидрогеназ.

Реакции изостевиола (26) и его метилового эфира (28) с гидразидом изоникотиновой кислоты (1) проводили в безводном метаноле в присутствии пара-толуолсульфокислоты (p-TsOH).



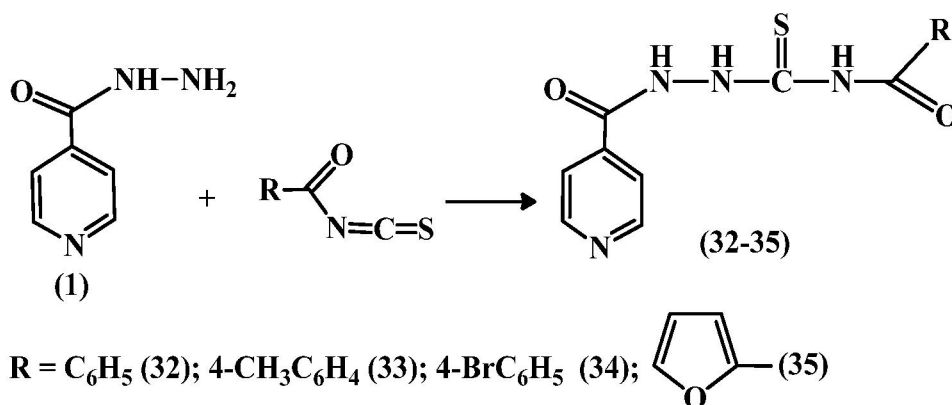
Гибридное соединение (31) изостевиола с двумя молекулами изониазиды было синтезировано в две стадии. Сначала реакцией хлорангидрида изостевиола (30) с избытком изониазиды (1) в пиридине при нагревании был получен продукт замещения по хлорангидридной группе. На второй стадии он был вовлечен в реакцию с избытком изониазиды в кипящем метаноле в присутствии p-TsOH, в результате чего было получено соединение (31) [16].



В результате изучения антитуберкулезной активности синтезированных гибридных соединений в отношении штамма $H_{37}RV$ (*in vitro*) было установлено, что полученные соединения (**27**, **29**, **31**) ингибируют рост *M. tuberculosis* при минимальной ингибирующей концентрации 20 мкг/мл. Получается ковалентное связывание дитерпеноида изостевиола (**26**) с противотуберкулезным препаратом изониазидом снизило значение минимальной ингибирующей концентрации с 50 до 20 мкг/мл [16].

Известно [17], что производные тиосемикарбазидов обладают широким диапазоном биологического действия: противосудорожного, глипогликемического, противовоспалительного и антибактериального. Присоединение гидразидов к изотиоцианатам является одним из удобных методов синтеза тиосемикарбазидов, являющихся важным классом серосодержащих органических соединений, которые находят широкое применение, как в органическом синтезе, так и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Кроме того известно [18], что присутствие атома серы в молекулах органических соединений обуславливает не только их высокую физиологическую активность, но, зачастую приводит к снижению токсичности. В связи с этим для нас представлял интерес осуществить синтез новых тиосемикарбазидных производных (**32-35**) на основе гидразида изоникотиновой кислоты. Изотиоцианатный способ, ввиду своей высокой реакционной способности, позволяет ввести в структуру гидразидов тиоамидную группу с образованием тиосемикарбазидов, что не только расширяет границы модификации этих соединений, но и может привести к возникновению новых видов биоактивности и возможному снижению токсичности соединений.

Конденсацией бензоилизотиоцианатов и фуран-2-карбонилизотиоцианата (полученных *in situ* нагреванием соответствующих хлорангидридов с роданистым калием в среде ацетона) с гидразидом изоникотиновой кислоты были синтезированы тиосемикарбазидные производные (**32-35**) [19]:



Реакция протекает в довольно мягких условиях, с хорошими выходами целевых продуктов (54-82%). Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях при нагревании.

В ИК спектрах синтезированных соединений (**32-35**) имеется полоса поглощения в области $1539-1559\text{ см}^{-1}$, характерная для C=S группы тиосемикарбазидного фрагмента, полосы поглощения

амидной группы C(O)NH проявляются в области 1689-1667 cm^{-1} , группа NH проявляется в виде пика средней интенсивности при 3241-3213 cm^{-1} .

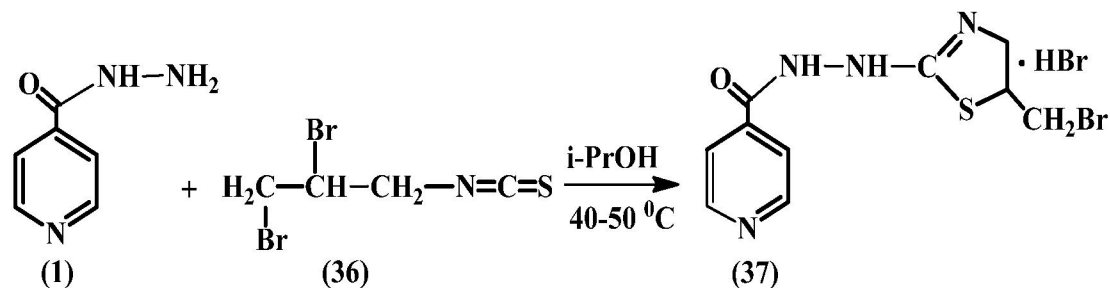
В масс-спектрах соединений (32-35) проявляются молекулярные ионы, свидетельствующие об относительной устойчивости тиосемикарбазидного каркаса. Так, в масс-спектре соединения 32 с m/z и относительной интенсивностью $J_{\text{отн.}}$ (%) помимо молекулярного иона 300 $[\text{M}]^+$ (17%) выявлены фрагменты распада тиосемикарбазидной молекулы: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$ 105 (100%), C_6H_5^+ 77 (75%), C_3NH^+ 51 (46%), $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+$ 267 (15%).

В спектре ЯМР ^1H соединения 32, снятого в ДМСО- d_6 , в области сигналов слабого поля присутствуют характерные протоны H_1 и H_2 4-пиридинового цикла, проявляющихся соответственно в виде двух дублетов в области 8,80 и 7,82 м.д. с КССВ $J = 6,07$ Гц. Четыре протона ароматического кольца прописываются в виде двух дублетов при 7,92 м.д. (2H_{11}) и 7,76 м.д. (2H_{10}) с КССВ $J = 8,57$ Гц. Амидные и тиоамидные N-H протоны выписываются в виде трех синглетов в области 12,25 м.д. (N-H₉), 11,90 м.д. (N-H₇) и 11,43 м.д. (N-H₈). Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов.

В последнее время увеличивается число публикаций, относящихся к синтезу и исследованию биологической активности различных тиазолидинов, гидразонов и их производных. В ряду соединений, содержащих тиазолидиновое кольцо, найдены не только радиозащитные средства, но и гербициды, пестициды, стимуляторы роста растений [20].

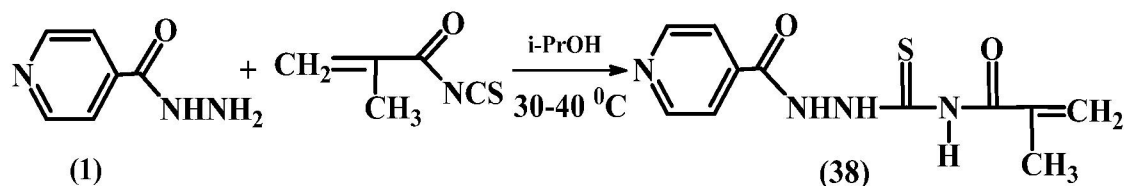
В качестве изотиоцианатного реагента для синтеза 1,3-тиазолинов нами был выбран 2,3-дибромпропилизотиоцианат (36), синтезированный бромированием аллилизотиоцианата в среде хлороформа. 2,3-Дибромпропилизотиоцианат является довольно реакционноспособным соединением, используемым для одностадийного синтеза 5-бромметил-1,3-тиазолиновых производных посредством внутримолекулярной гетероциклизации промежуточно образующихся замещенных тиомочевин [19].

Реакция также протекает в мягких условиях с хорошим выходом целевого продукта (70%). Полученный в виде гидробромида тиазолин (37) представляет собой устойчивое кристаллическое вещество светло-желтого цвета, растворимое в горячих полярных растворителях.



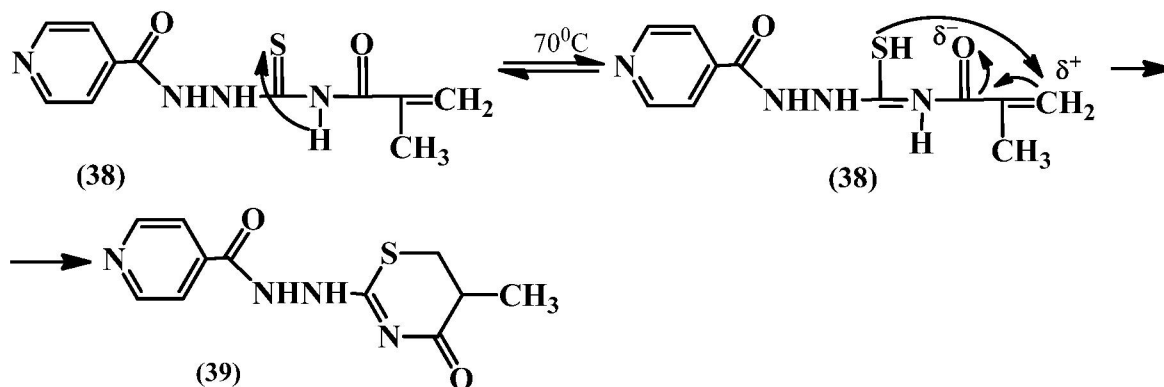
В ИК спектре соединения (37) имеется полоса поглощения в области 1601-1621 cm^{-1} , характерная для C=N группы тиазолинового фрагмента, полосы поглощения амидной группы C(O)NH проявляются в области 1682-1679 cm^{-1} , группа NH проявляется в виде пика средней интенсивности при 3292-3223 cm^{-1} .

С целью получения новых синтонов нами взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты с метакрилолизотиоцианатом (полученный *in situ* нагреванием метакрилоил-хлорида с роданистым калием в среде ацетона) было получено тиосемикарбазидное производное (38) с ацильным остатком активированной двойной C=C связи [19]:



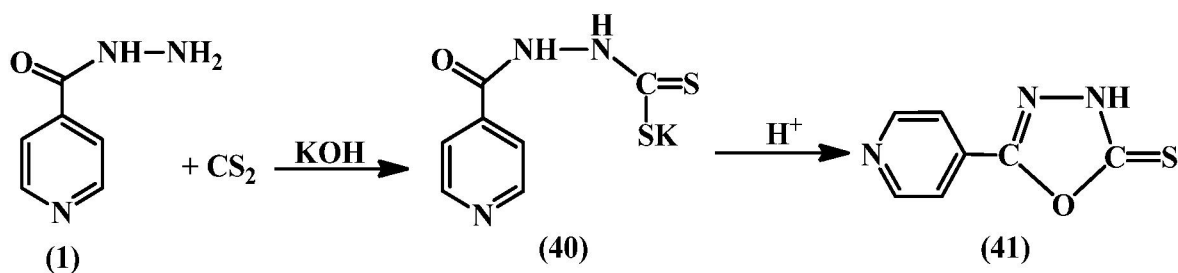
Реакция протекает в довольно мягких условиях при температуре 30-40 $^\circ\text{C}$ в среде 2-пропанола. При этом продукт реакции выделяется из спиртовой среды в виде желтоватого мелкокристаллического вещества.

ческого осадка. При увеличении продолжительности реакции до 16 ч и повышении температуры реакционной смеси до 70⁰С было замечено, что исходная суспензия тиосемикарбазида (38) растворяется в спиртовой среде и происходит (по данным ТСХ) образование совершенно другого продукта реакции. В результате образуется продукт внутримолекулярной гетероциклизации соединения (38) – β-N-(5-метил-4-оксо-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-2-ил)изоникотингидразид (39).



Циклизация соединения (38) в 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-он (39), видимо, происходит посредством внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома серы в тиольной форме по электронно-дефицитному атому углерода при ненасыщенной С=С связи. Образование циклического 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она (39) доказано отсутствием в спектре ЯМР ¹Н концевых метиленовых протонов =СН₂, проявляющихся для соединения (38) двумя дублетами при 5,73 и 6,02 м.д., а также синглета амидного N-Н протона при 12,15 м.д., участвующего в необходимой при циклизации тион-тиольной перегруппировке.

С целью поиска новых противотуберкулезных и противогрибковых средств и изучения природы заместителей в карбонильной и гидразидной компонентах на строение продуктов конденсации автором работы [21] исследовано взаимодействие гидразида изоникотиновой кислоты (1) с сероуглеродом в присутствии едкого калия с образованием калиевой соли гидразиодитионикотиновой кислоты (40) и последующее подкисление смеси 0,1% раствором соляной кислоты привело к продукту 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тиона (41).



Таким образом, представленный в настоящем обзоре материал свидетельствует о целесообразности и перспективности поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ среди полифункциональных производных гидразида изоникотиновой кислоты. Модификация известных противотуберкулезных препаратов и к настоящему времени не потеряла свою актуальность, т.к. является одним из основных путей получения на их основе новых лекарственных средств. Функциональные возможности гидразида изоникотиновой кислоты и их производных подчеркивают необходимость продолжения работ в этом направлении, что в итоге может привести к выявлению новых противотуберкулезных препаратов.

Источник финансирования исследований. Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки РК по «Программно-целевое финансирование», № гос. регистрации 0115РК01782.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. - Йошкар-Ола: Марийское книжное издательство, 1976. –260 с.
- [2] Баншников В.М., Столяров Г.В. Психозы, вызываемые противотуберкулезными препаратами – изониазидом и проиназидом и применение препаратов для лечения психических заболеваний // Журн. невропат. и психиатр. –1961. -№1. –С. 127-139.
- [3] Федоряк С.Д., Присяжнюк П.В., Сидорчук И.И. Синтез и биологическая активность изоникотиноилгидразонов некоторых ди- и трикарбонильных соединений // Хим.-фарм. журн. – 1982. – № 1. – С. 48-50.
- [4] Глушков Р.Г., Машковский М.Д. Современные принципы поисков новых лекарственных средств // Хим.-фарм. журн. – 1990. – №7. – С. 4-10.
- [5] Гуревич А.О., Кузнецова Е.Е., Румелис И.Л. Эффективность лечения фтивазидом в амбулаторных условиях // Проблемы туберкулеза. – 1955. – № 6. – С. 21-26.
- [6] Ferreira M.L., Gonçalves R.S.B., Cardoso L.N.F., Kaiser C.R., Candéa A.L.P., Henriques M.G.M.O., Lourenço M.C.S., Bezerra F. A. F. M., Souza M. V. N. Synthesis and antitubercular activity of heteroaromatic isonicotinoyl and 7-chloro-4-quinolinyl hydrazine derivatives // The Scientific World JOURNAL, -2010. -№10. -P. 1347–1355.
- [7] Фазылов С.Д., Хрусталеv Д.П., Хамзина Г.Т., Мулдахметов З.М. Синтез N-окисей азотсодержащих гетероциклов пиридинового ряда в условиях микроволнового облучения // Вестник КазНУ. –2008. –Т.2. –С.46-49.
- [8] Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Основные направления поиска новых противотуберкулезных средств // Хим.-фарм. журнал. –2000. –№ 1. –С. 12-19.
- [9] Гуревич А.О., Кузнецова Е.Е., Румелис И.Л. Эффективность лечения фтивазидом в амбулаторных условиях // Проблемы туберкулеза. – 1955. – № 6. – С. 21-26.
- [10] Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. -М.: Медицина, 1971. –С. 182.
- [11] Овчинникова И.Г., Казанцева Н.А., Федорова О.В., Русинов Г.Л. Новые гидразоны бензо-краун эфиров // Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", Новосибирск, -2003, –С. 223.
- [12] Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
- [13] Rollas Sevim. Biological activities of hydrazone derivatives // Rollas Sevim, S. Güniz Küçükgülzel, Molecules. –2007. -№12. –С. 1910-1939.
- [14] Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Аринова А. Е., Толепбек И.С., Мулдахметов З.М. Синтез и химические превращения 4-аминобензальдегида // Известия НАН РК (Серия химии и технологии), –2012. –№1. –С. 21-24.
- [15] Колено Д.И. Модификация гидразидов изоникотиновой и п-бромбензойной кислот карбонильными соединениями // Наука и современность. – 2012. – № 17. – С. 241-244.
- [16] Тюпогина А.В., Андреева О.В., Ганиева Ф.Р. Исследование соединений изостевиола с гидразидом изоникотиновой кислоты. Синтез, строение и антитуберкулезная активность // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т.15. – № 12. – С. 119-121.
- [17] Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Нуркенов О.А., Кулаков И.В. Химия и фармакология гидразидов. – Алматы: Гылым, 2002. – 130 с.
- [18] Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Ибраев М.К. Тиопроизводные алкалоидов: методы синтеза, строение и свойства. - Алматы: Гылым, 2006. - 220 с.
- [19] Кулаков И.В. Синтез, строение и биологическая активность гидразинсодержащих производных некоторых алкалоидов: дис. ... канд. хим. наук. – Караганда: КарГУ, 1999. – С. 124.
- [20] Туркевич Н.М., Агаев К.А., Стеблюк П.Н., Семенцов Р.И. Производные тиазолидина с адамантильными заместителями // Хим. фарм. журн. – 1982. – № 9. – С. 1068-1069.
- [21] Кулаков И.В. Поиск новых антимикробных средств на основе гидразидов изоникотиновой и N-d-псевдо-эфедринилуксусной кислот // Сб. статей III Межд. науч. конф. «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». – Алматы, 2009. – С. 112-115.

REFERENCES

- [1] Colla V.E., Berdinsky I. S. Pharmacology and Chemistry of hydrazine derivatives. - Yoshkar-Ola: Mari Book Publishing House, 1976. 260 p. (in Russ.)
- [2] Banshnikov V.M., Stolyarov G.B. *Journal. neuropathy. and a psychiatrist*, 1961, 1, P. 127-139. (in Russ.)
- [3] Fedoriak S.D., Prisiajniuk P.V., Sidorchuk I.I. *Chemical - pharm. Journal* – 1982. – № 1. – P. 48-50. (in Russ.)
- [4] Gluwkov R.G., Mawkovsky M.D. *Chemical - pharm. Journal* – 1990. – №7. – P. 4-10. (in Russ.)
- [5] Gurevich S.A., Kuznetsova E.E., Rumelis I.L. *Problems of tuberculosis*, 1955, 6, P. 21-26. (in Russ.)
- [6] Ferreira M.L., Gonçalves R.S.B., Cardoso L.N.F., Kaiser C.R., Candéa A.L.P., Henriques M.G.M.O., Lourenço M.C.S., Bezerra F.A.F.M., Souza M.V.N. *The Scientific World JOURNAL*, 2010, 10, P. 1347–1355. (in Eng.)
- [7] Fazylov S.D., Khrustalev D.P., Khamzina G.T., Muldahmetov Z.M. *Vestnik KazNU*, 2008, 2, P.46-49. (in Russ.)
- [8] Kayukova L.A., Praliyev K.D. *Chemical - pharm. Journal*, 2000, 1, 12-19. (in Russ.)
- [9] Gurevich S.A., Kuznetsova E.E., Rumelis I.L. *Problems of tuberculosis*, 1955, 6, P. 21-26. (in Russ.)
- [10] Rubtsov M.V., Baychikov A.G. Chemical synthetic – pharmaceuticals preparation. M.: Medicine, 1971, P. 182. (in Russ.)
- [11] Ovchinnikov I.G., Kazantsev N.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L. New hydrazones benzo-crown ether // Youth

Scientific School-Conference, "Actual Problems of Organic Chemistry", Novosibirsk, **2003** - P. 223. (in Russ.)

[12] Soldatenkov A.T. Basics of organic chemistry of medicinal substances // Soldatenkov A.T., Kolyadina N.M., Shendrik I.V. - M.: Mir, **2003**, P. 192. (in Russ.)

[13] Rollas Sevim. *Molecules*. **2007**, 12, P. 1910-1939. (in Eng.)

[14] Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Arinova A.E. Tolepbek I.S., Muldahmetov Z.M. *Proceedings of National Academy of Sciences of Kazakhstan (Series Chemistry and Technology)*. **2012**, 1, P. 21-24. (in Russ.)

[15] Koleno D.I. *Science and modernity*. **2012**, 1, P. 241-244. (in Russ.)

[16] Tyutyugina A.V., Andreeva O.V., Gariev F.R. *Vestnik of the Kazan State Technological University*, **2012**. V. 15, 12, P. 119-121. (in Russ.)

[17] Gazaliev A.M., Zhurinov M.Zh., Nurkenov O.A., Kulakov I.V. *Almaty Gylym*, **2002**, P. 130. (in Russ.)

[18] Zhurinov M.Zh., Gazaliev A.M., Fazylov S.D., Ibrayev M.K. *Almaty: Gylym*, **2006**. - P. 220. (in Russ.)

[19] Kulakov I.V. Synthesis, structure and biological activity containing gidrazine dervatives some alkaloids: dis. ... cand. chem. science – Karaganda: KarGU, **1999**. – P. 124. (in Russ.)

[20] Turkevich N.M. Agayev K.A., Steblyuk, P.N., Semenciw R.I. *Chemical - pharm. Journal* – **1982**. – № 9. – P. 1068-1069. (in Russ.)

[21] Kulakov I.V. The search for new antimicrobial agents on the basis of isonicotinic hydrazide and N-d-psevdoefedrnilacetic acids // Collection of Articles III international scientific conference "Innovative development and relevance of science in modern Kazakhstan" - Almaty, **2009**. - P.112-115. (in Russ.)

**О.А. Нүркенов¹, С.Д. Фазылов¹, А.М. Ғазалиев²,
Ж.Б. Сәтбаева¹, Ш.К. Амерханова³, Г.Ж. Кәріпова¹**

¹Органикалық синтез және көмір химия институты ҚР, Қарағанды қ.

²Қарағанды мемлекеттік техникалық университеті, ҚР БҒМ

³Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті, ҚР БҒМ

ИЗОНИКОТИН ҚЫШҚЫЛ ГИДРАЗИДІ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ МЕН ҚАСИЕТТЕРІ

Аннотация. Мақалада белгілі туберкулезге қарсы препарат - изоникотин қышқыл гидразиінің (ИНҚГ) химиялық трансформациясы туралы тәжірибелік және әдеби материалдар және оның көптеген туындыларының құрылыстары мен олардың фармакологиялық белсенділігі бойынша зерттеулері келтірілген. Кезек санының қысқаруымен және үрдістің сәйкестенуімен сипатталатын изоникотин қышқылы мен гидразин-гидраттың микротолқынды сәулелену әсерінде әрекеттесуі арқылы ИНҚГ-ін бірсатылы синтездеу әдісі жасалды. Бензоилизотиоцианат пен фуран-2-карбонилизотиоцианатың (ацетонда сәйкес хлорангидридтер мен калий роданидінің *in situ* қыздыру арқылы алынған) изоникотин қышқылы гидразиімен конденсациялау арқылы тиосемикарбазид туындылары синтезделді. ИНҚГ-нің 2,3-дибромпропилизотиоцианатымен әрекеттесуін зерттеу кезінде, реакция молекула гетероциклизацияға ұшырап аралық орынбасқан тиомочевина кейін 1,3-тиазолинді түзеді. ИНҚГ-ін метакрилолизотиоцианатпен әрекеттесуі кезінде сәйкес тиосемикарбазид туындылары алынды. Реакциялық қоспаның температурасын жоғарлату және уақытын арттыру кезінде тиосемикарбазид 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-онын түзе отырып молекула аралық гетероциклизацияға ұшырайды. ИНҚГ-ің күкірт көміртегімен күйдіргіш калийдің қатысуымен әрекеттесуі кезінде калий тұзының гидразинотиоизоникотин қышқылы түзіліп, кезекті қоспаны тұз қышқылы ерітіндісімен қышқылдандыру арқылы 5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион өнімінің түзілуіне әкелетіні зерттелінді. Алынған нәтижелер, изоникотин қышқыл гидразиі негізінде жаңа көпфункционалды туындыларының арасында тиімділігі жоғары биологиялық белсенді заттарды іздестіру жұмыстары өзекті және пайдалы екенін растайды.

Тірек сөздер: гидразид изоникотин қышқылы, фтивазид, гидразондар, тиосемикарбазидтер, туберкулезге қарсы препараттар, ЯМР-спектроскопия.