

УДК 547.298.61

З.М. ЖАМБЕКОВ, И.В. КУЛАКОВ, С.Д. ФАЗЫЛОВ, А.А. АЙНАБАЕВ

## СИНТЕЗ ТИОСЕМИКАРБАЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДОВ ИЗОНİKOTИНОВОЙ И N-d-ПСЕВДОЭФЕДРИНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТ

На основе физиологически активных гидразидов изоникотиновой и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислот одностадийным изотиоцианатным методом синтезированы весьма перспективные в биологическом плане тиосемикарбазидные производные

Изотиоцианаты относятся к очень реакционноспособным соединениям и легко присоединяют амины с образованием тиоамидной группы, введение которой в структуру, например, гидразидов, не только расширяет границы модификации этих соединений, но и может привести к возникновению новых видов биоактивности [1]. В то же время известно, что многие тиосемикарбазидные и тиоамидные производные, такие как, например, тиоацетазон – тиосемикарбазон пара-ацетамилобензальдегида,  $\alpha$ -метилбензилтиомочевина и др. обладают бактериостатической и противовирусной активностью [2].

В связи с этим для нас представлял интерес синтез новых тиосемикарбазидных производных на основе широко используемого противотуберкулезного препарата ГИНКа (гидразид изоникотиновой кислоты) и гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты, также проявившего значительный ПТ-эффект [3].

Конденсацией бензоил-, *n*-метилбензоил-, *n*-бромбензоилизотиоцианатами и фуран-2-карбо-

нилизотиоцианатом в спиртовом или ацетоновом растворах при эквимольном соотношении используемых реагентов нами изучены и синтезированы тиосемикарбазидные производные (1-8) на основе гидразидов изоникотиновой и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислот, потенциально обладающие биологической активностью.

Реакция взаимодействия гидразидов изучаемых кислот протекает в довольно мягких для синтеза условиях, с хорошими выходами целевых продуктов (60-80%). Полученные соединения тиосемикарбазиды (1-8) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях. Состав и строение соединений (1-8) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ - и масс-спектроскопии. Физико-химические константы, данные элементного анализа синтезированных соединений (1-8) представлены в таблице.

В ИК-спектрах синтезированных соединений (1-8) имеется полоса поглощения в области 1539-

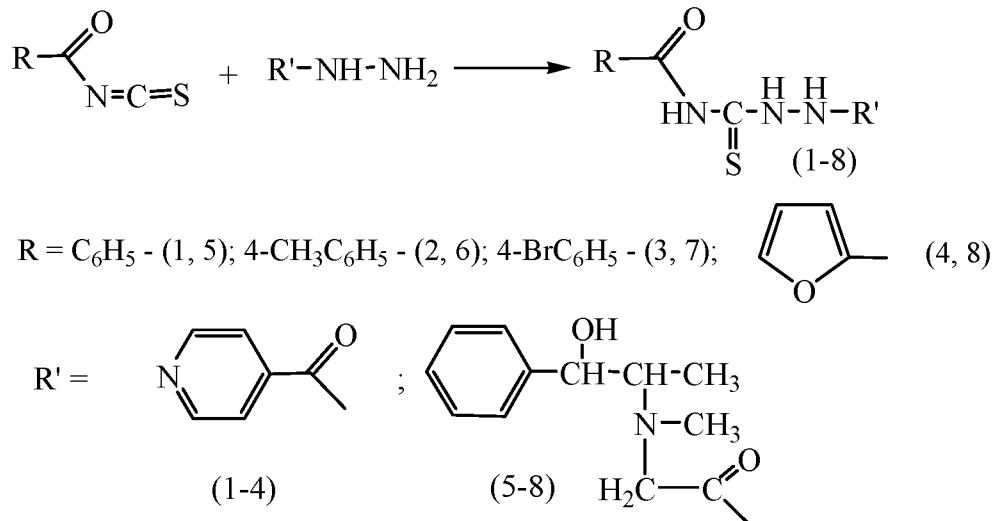


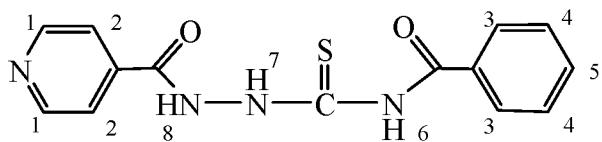
Таблица. Физико-химические константы, данные элементного анализа синтезированных соединений (1-8)

№соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1	73	209-210	55,46	3,78	18,11	$C_{14}H_{12}N_4O_2S$	55,99	4,03	18,65
2	67	183-184	56,91	3,98	17,25	$C_{15}H_{14}N_4O_2S$	57,31	4,49	17,82
3	60	211-212	44,01	3,24	14,97	$C_{14}H_{11}BrN_4O_2S$	44,34	2,92	14,77
4	63	196-197	49,93	3,24	19,68	$C_{12}H_{10}N_4O_3S$	49,65	3,47	19,30
5	70,0	176-177	59,44	5,57	13,41	$C_{20}H_{24}N_4O_3S$	59,98	6,04	13,99
6	72,5	129-130	60,29	5,84	12,98	$C_{21}H_{26}N_4O_3S$	60,85	6,32	13,52
7	58	185-187	50,34	5,13	11,87	$C_{20}H_{23}BrN_4O_3S$	50,11	4,84	11,69
8	55	290-292	55,62	5,85	14,59	$C_{18}H_{22}N_4O_4S$	55,37	5,68	14,35

1559 см<sup>-1</sup>, характерная для C=S группы тиосемикарбазидного фрагмента, полосы поглощения амидной группы C(O)NH проявляются в области 1689-1667 см<sup>-1</sup>, группа NH проявляется в виде пика средней интенсивности при 3241-3213 см<sup>-1</sup>.

В масс-спектре соединения N-(2-изоникотиноилгидразинокарбонотиоил)-бензамида (1) с m/z и относительной интенсивностью J<sub>отн.</sub> (%) помимо молекулярного иона 300 /M<sup>+</sup> (17%), выявлены фрагменты распада тиосемикарбазидной молекулы: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup> 105 (100%), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> 77 (75%), C<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> 51 (46%), C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> 267 (15%).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (1), снятого в DMSO-d6, в области сигналов слабого поля присутствуют характерные протоны H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub> 4-пиридинового цикла, проявляющихся соответственно в виде двух дублетов в области 8,80 и 8,00 м.д. с KCCB J = 8,5 Гц. Протоны ароматического кольца прописываются в виде дублета при 7,83 м.д. (2H<sub>3</sub>) и двух тройников при 7,68 м.д. (1H<sub>5</sub>) и 7,55 м.д. (2H<sub>8</sub>).



Амидные и тиоамидные N-H протоны выписываются в виде трех синглетов в области 12,31 м.д. (H<sub>6</sub>), 11,80 м.д. (H<sub>8</sub>) и 11,43 м.д. (H<sub>7</sub>). Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов (рисунок).

Таким образом, взаимодействием гидразидов (изоникотиновой и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислот) с карбоксизотиоцианатами синтезированы и охарактеризованы весьма перспективные

в биологическом плане новые N-(гидразинокарбонотиоил)бензамиды.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAN MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 еВ. Температуры плавления определены на приборе «Boetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Silufol UV-254» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

**N-(2-изоникотиноилгидразинокарбонотиоил)-бензамид (1)** К 1,63 г (0,01 М) бензоилизотиоцианата при перемешивании добавили 1,37 г (0,01 М) гидразида изоникотиновой кислоты в 10 мл абс. изопропилового спирта. Далее перемешивали при 60°C 3 ч. Отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали при охлаждении. Продукт перекристаллизовывали изmonoэтилового эфира этиленгликоля. Получили 2,19 г (73,0%) белого кристаллического вещества с т. пл. 209-210 °C.

**N-(2-изоникотиноилгидразинокарбонотиоил)-4-метилбензамид (2)** синтезирован аналогично соединению (1) из 1,77 г (0,01 М) 4-метилбензоилизотиоцианата и 1,37 г (0,01 М) гидразида изоникотиновой кислоты. Получили 2,10 г

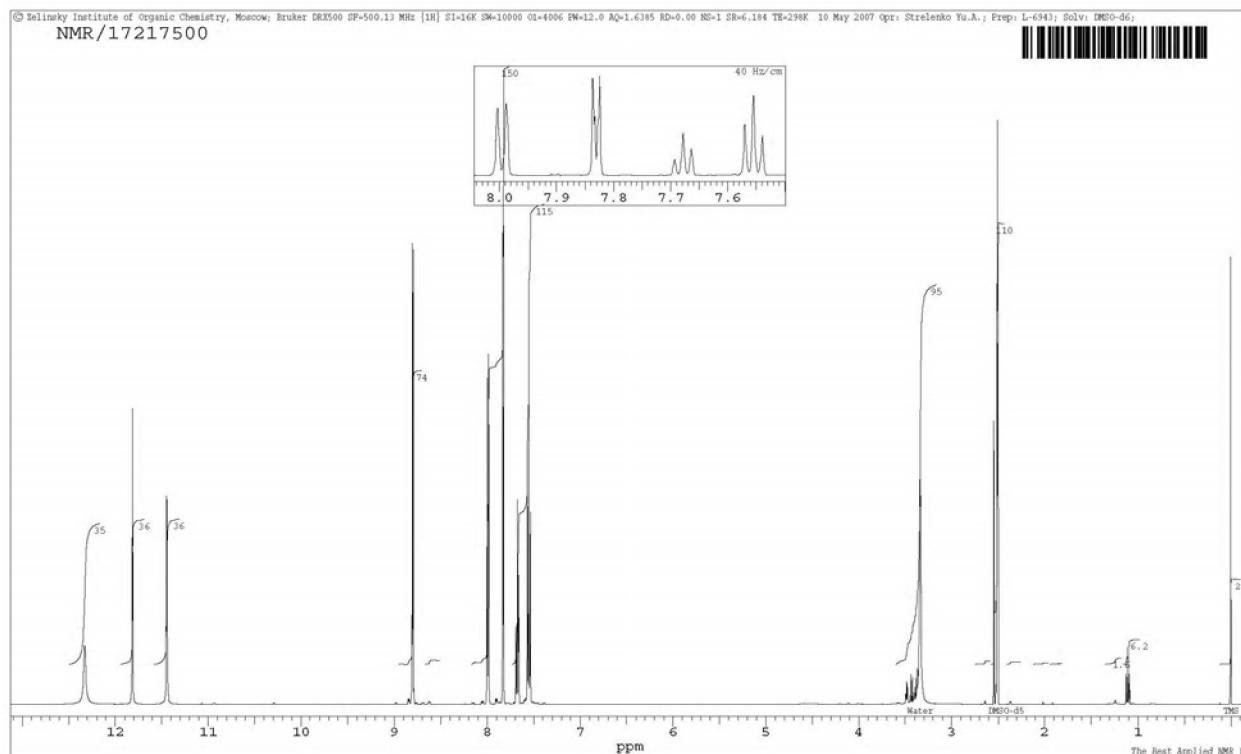


Рис. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-(2-изоникотиноилгидразинокарбонтиоил)-бензамида (1)

(67,02%) белого кристаллического вещества с т. пл. 183–184 °C.

**N-(2-изоникотиноилгидразинокарбонтиоил)-4-бромбензамид (3)** синтезирован аналогично соединению (1) из 2,42 г (0,01 М) 4-бромбензоилизотиоцианата и 1,37 г (0,01 М) гидразида изоникотиновой кислоты. Получили 1,56 г (60,0%) белого кристаллического вещества с т. пл. 211–212 °C.

**N-(2-изоникотиноилгидразинокарбонтиоил)фuran-2-карбоксиамид (4)** синтезирован аналогично соединению (1) из 1,53 г (0,01 М) фуран-2-карбоилизотиоцианата и 1,37 г (0,01 М) гидразида изоникотиновой кислоты. Получили 1,46 г (63,0%) белого кристаллического вещества с т. пл. 196–197 °C.

**N-(2-d-псевдоэфедриноацетилгидразинокарбонтиоил)бензамид (5)** К 1,63 г (0,01 М) бензоилизотиоцианата при перемешивании добавили 2,37 г (0,01 М) гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты в 10 мл ацетона. Далее перемешивали при 50 °C 3 ч. Отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали при охлаждении. Продукт перекристаллизовывали

из смеси ИПС:этанол. Получили 2,80 г (70,0%) белого кристаллического вещества с т. пл. 176–177 °C.

**N-(2-d-псевдоэфедриноацетилгидразинокарбонтиоил)-4-метилбензамид (6)** синтезирован аналогично соединению (5) из 1,77 г (0,01 М) n-метилбензоилизотиоцианата и 2,37 г (0,01 М) гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты. Получили 3,0 г (72,5%) белого кристаллического вещества с т. пл. 129–130 °C.

**N-(2-d-псевдоэфедриноацетилгидразинокарбонтиоил)-4-бромбензамид (7)** синтезирован аналогично соединению (5) из 2,42 г (0,01 М) 4-бромбензоилизотиоцианата и 2,37 г (0,01 М) гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты. Получили 2,77 г (58,0%) белого кристаллического вещества с т. пл. 185–187 °C.

**N-(2-d-псевдоэфедриноацетилгидразинокарбонтиоил)фuran-2-карбоксиамид (8)** синтезирован аналогично соединению (5) из 1,53 г (0,01 М) фуран-2-карбоилизотиоцианата и 2,37 г (0,01 М) гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты. Получили 2,14 г (55,0%) белого кристаллического вещества с т. пл. 290–292 °C.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Агоронян А.А. Синтез и фармакологическая активность новых 1,4-замещенных тиосемикарбазидов // Хим.-фарм. ж., 1999. Т.33, №10. С. 15-16.
2. Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Новая Волна, 1998. С. 320.
3. Исакова Ж.О. Скрининг и первичная фармакологическая оценка противотуберкулезной активности гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты: автореф. канд. мед. наук. – Караганда, 1999. 22с.

4. Мельников Н.Н., Баскаков Ю.А. Химия гербицидов и регуляторов роста растений. – М.: ГХИ, 1962. С. 624.

## Резюме

Физиологиялық белсенді изоникотин және N-d-псевдоэфедринилсірке қышқылдары гидразидтерінің негізінде бірсағылы изотиоцианаттық әдіспен биологиялық тұрғыда перспективті тиосемикарбазидті туындылары синтезделінді.

TOO “Институт органического  
синтеза и углехимии РК”,  
г. Караганда

Поступила 29.04.2008 г.