

УДК 547.496.3

*М.Ж. ЖУРИНОВ, А.М. ГАЗАЛИЕВ, М.Б. ИСАБАЕВА,  
О.В. БАКБАРДИНА, А.С. ЕСКАЛИЕВ, М.К. ИБРАЕВ*

## СИНТЕЗ ТИОМОЧЕВИННЫХ И ТИАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

В данной работе осуществлено взаимодействие 1,3,5-триметил-4-аминометиленпиразола с различными изотиоцианатами. Полученные соединения представляют собой потенциально биологически активные соединения.

Известно, что вещества, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты, в том числе и азотсодержащие, занимают первое место в общем арсенале всех лекарственных препаратов [1]. Среди них, вследствие большей препартивной доступности, особое место занимают производные пиразолов. За последние годы это вызвано все большим применением его производных в качестве лекарственных препаратов, красителей, люминесцентных и флюoresцентных веществ. Производные пиразола относятся к старейшим противовоспалительным и обезболивающим лекарственным веществам. Среди фармацевтических препаратов с пиразольным гетероциклом особое значение приобрели производные антипирина (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолона), амидопирина и анальгина, проявляющие жаропонижающее и болеутоляющее действие [2]. Исследования по поиску новых биологически активных производных в ряду соединений с пиразольным циклом продолжаются. Так, в работе [3] приведен синтез и противодиабетическая активность новых 1-замещенных производных 3,5-диметилпиразола.

Тиомочевинные производные также обладают рядом ценных и практически полезных свойств, широко применяются не только в органическом синтезе, но и в промышленности, сель-

ском хозяйстве, медицине. Из литературных данных известно, что тиомочевинные производные обладают ценными фармакологическими свойствами, проявляют инсектицидную, фунгицидную и другие виды биологической активности и применяются в качестве антитуберкулезных, противоопухолевых, противовоспалительных, antimикробных, противоязвенных и других терапевтически активных веществ [4, 5]. Кроме того, известно, что введение серы в структуру органических соединений за счет ее легкой окисляемости в организме приводит к общему снижению токсичности.

В то же время, на основе базового пиразольного фрагмента, соединения, содержащие тиомочевинные или тиоамидные группировки, в литературе практически не описаны.

С этой целью нами на основе 1,3,5-триметил-4-аминометиленпиразола осуществлено взаимодействие с аллилизотиоцианатом, 2,3-дигромпропилизотиоцианатом [6], 4-бромбензоилизотиоцианатом и 2-фуранкарбоксизотиоцианатом. Синтез ацильных изотиоцианатов проводили препаративно удобным методом *in situ* (без выделения), нагреванием соответствующих хлорангидридов (*n*-бромбензоилхлорид, хлорангидрид 2-фуранкарбоновой кислоты) с роданистымカリем в среде ацетона.

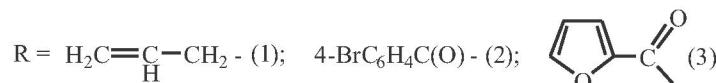
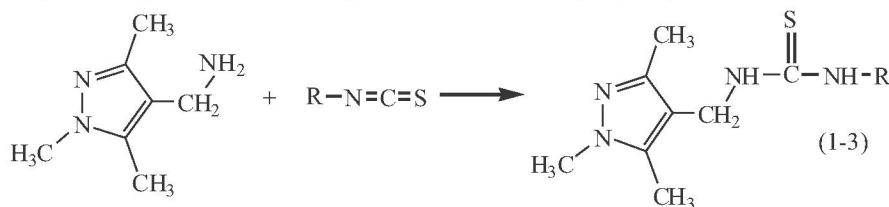


Таблица. Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1-3)

№ соед.	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
2.1	86	71-72	55,79	7,17	23,66	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	55,43	7,61	23,51
2.2	79	132-133	47,59	4,12	14,75	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> OS	47,25	4,49	14,69
2.3	74	97-98	53,67	5,21	19,29	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	53,41	5,52	19,16

Установлено, что реакция 1,3,5- trimethyl-4- аминометиленпиразола с выбранными изотиоцианатами протекает легко при небольшом нагревании реакционной смеси до 50 °C.

Полученные производные 1,3,5-trimethyl-4- аминометиленпиразола представляют собой хорошо кристаллизующиеся белые кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях. Полученные соединения представляют собой потенциально биологически активные соединения.

Состав, строение и индивидуальность синтезированных соединений (1-3) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопией и масс-спектрометрией.

В ИК-спектрах полученных соединений (1-3) присутствуют полосы поглощения в области 1545-1535см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (1-3) проявляются метильные протоны пиразольного кольца в виде трех синглетов, а также протоны ароматических и алифатических остатков.

Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (1) в области 2,06 и 2,16, 3,6 м.д. присутствуют интенсивные узкие синглеты почти эквивалентных метильных протонов пиразольного кольца. Аллильные протоны CH<sub>2</sub>= тиомочевинного фрагмента проявляются четким квартетом дублетов в области 5.10-5.35 м.д. с КССВ J = Гц. Метиновый протон при двойной CH= связи проявляется сложным мультиплетом с центром 5,91 м.д. Интегральная кривая соответствует общему количеству протонов.

### 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 растворах CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> относительно внутреннего стандарта TMC (погрешность измерений ±0,1-0,2 м.д.).

Температура плавления определена на приборе «Boetius» (погрешность измерений ±0,1°C).

**1-Аллил-3-((1,3,5- trimethyl-1H-пиразол-4-ил)метил)тиомочевина (1).** К раствору 0,005 моль 1,3,5-trimethyl-4- аминометиленпиразола в 15 мл изопропилового спирта при охлаждении и перемешивании постепенно прибавили 0,005 моль аллилизотиоцианата в 10 мл изопропилового спирта. Контроль над ходом реакции производили при помощи тонкослойной хроматографии. После испарения растворителя выпал осадок белого цвета. Перекристаллизовывали из бензола. Выход 86 %..

**1-(4-бромбензоил)-3-((1,3,5- trimethyl-1H-пиразол-4-ил)метил)тиомочевина (2) и 1-((1,3,5- trimethyl-1H-пиразол-4-ил)метил)-3-фуран-2-ил-тиомочевина (3)** синтезированы аналогично соединению (1).

Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1-3) представлены в таблице.

### ЛИТЕРАТУРА

- Солдатенков А.Т., Колдина Н.М., Шендрек И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.
- Иванский И.В. Химия гетероциклических соединений: учеб. пособие для ун-тов. М.: Высшая школа, 1978. 559 с.
- Soliman R., Darwish Suzan A.S. Antidiabetic activity of some 1-substituted 3,5-dimethylpyrazoles // J. Med. Chem. 1983. V.26, №11. P. 1659-1663.
- Мозолис В.В., Йокубайтите С.П. Синтез N-замещенных тиомочевин // Успехи химии. 1973. №7. С.1310-1324.
- Патент США 5190961. Производные тиомочевины. Антимикробные и противовязтельные средства на их основе /William W.B., Dickson H.L.; опубл. 02.03.93, РЖХим. 1995. 15059П.
- Федесеев В.М., Литвинов Л.Н. Синтез 2-окси-5-изотиоуронийметилтиазолина // Журнал общ. химии. 1964. Вып. 34. С.557.

### Резюме

Берілген жұмыста 1,3,5-үшметил-4- аминометилпиразолдың түрлі изотиоцианаттармен өзара әрекеттесуі жүзеге асырылды. Алынған қосылыстар потенциалды биологиялық белсенелі қосылыстар болып табылады.

### Summary

In the work there has been performed the interaction of 1,3,5-trimethyl-4-aminomethylpyrazol with different isothiocyanates. The compounds obtained represent potentially biologically active compounds.

Карагандинский государственный технический университет

Поступила 16.06.2010 г.