### **НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ИНСТИТУТ ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. И.РАЗЗАКОВА**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**им. Ж.БАЛАСАГЫНА**

Межведомственный диссертационный совет Д. 02.15.506

**На правах рукописи**

УДК 545.496.3: 66.091(572.2)(043.3)

**БАКИРОВА АИДА АДИЛБЕКОВНА**

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИН НА ОСНОВЕ

# РЕАКЦИИ ТИОНИРОВАНИЯ

02.00.03 - Органическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

**Бишкек - 2015**

Работа выполнена в лаборатории органической химии Института химии и химической технологии Национальной академии наук Кыргызской Республики

|  |  |
| --- | --- |
| **Научный руководитель:**  **Официальные оппоненты:**  **Ведущая организация:** | кандидат химических наук, доцент  Эрназарова Бактыгул Кочкорбаевна  доктор химических наук  Турдумамбетов Кенешбек;  кандидат химических наук, доцент  Сартова Кулумкан Абдыкеримовна  АО «Институт химических наук  им. А.Б. Бектурова» (г. Алматы) |

Защита диссертации состоится 12 ноября 2015 года в 1400 часов на заседании межведомственного диссертационного совета Д. 02.15.506 при Институте химии и химической технологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, Кыргызском Государственном Техническом Университете МОН КР им. И. Раззакова и Кыргызском Национальном Университете им. Ж. Баласагына МОН КР по адресу: 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 267.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке КГТУ им. И. Раззакова по адресу: 720044, г. Бишкек, пр. Мира, 66.

Автореферат разослан “\_\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2015 года.



Ученый секретарь межведомственного

диссертационного совета,

кандидат химических наук,

старший научный сотрудник Ахматова Ж.Т.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** В последнее десятилетие мочевине и её производным уделяется большое внимание, связанное с их химическими и биологическими свойствами [S.I. George, 2005]. В области химии углеводов интерес к некоторым гликозилмочевинам был вызван тем, что еще в начале 80-х г. прошлого века, гликозил с пиримидином коричной кислоты, псевдоолигосахариды, содержащие гликозилмочевинные связи, показали антибиотическую активность.

Поэтому большой интерес в этом направлении обусловил изучение углеводсодержащих производных мочевин, проявляющих широкий спектр биологической активности. Однако, не меньший интерес представляют тиомочевинные производные моносахаридов, поскольку введение атома серы в молекулу гликозилмочевин приводит к увеличению нуклеофильных свойств тиомочевин, что особенно важно в синтезе гетероароматических систем с различным содержанием гетероатомов в цикле [Zhu Yan-Ping, 2012].

Органические соединения серы (производные тиомочевин) играют важную роль в современном органическом синтезе, так как они составляют особенно полезный класс синтонов и обладают биологической активностью, такой как фунгицидная, бактерицидная, инсектицидная и противоопухолевая [L.V. Krivenko, 2000].

В этой связи особенно актуальной становится проблема изучения целого спектра биологической активности гликозилтиомочевин.

**Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИХ и ХТ НАН КР по проектам: 1. «Разработка технологических способов переработки металлических руд, минерального и органического сырья КР с целью создания новых материалов» (№ гос. регист. 0003939). Раздел - «Получение новых высокоэффективных стимуляторов роста и средств защиты растений, биологически активных соединений, органических и органоминеральных удобрений»; 2. «Создание новых материалов путем разработки инновационных технологий комплексной переработки минерального и органического сырья КР» (№ гос. регист. 0006132». Раздел - «Получение новых высокоэффективных стимуляторов роста и биологически активных соединений». Подпроект - «Разработка методов получения новых биологически активных веществ и лекарственных препаратов на основе природных соединений».

**Цель и задачи исследования.** Цель настоящей работы - разработка методов синтеза производных тиомочевин с помощью 2,4-бис-(п-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (реагента Lawesson). В соответствии с научным направлением и для успешного решения цели были поставлены следующие основные задачи:

* разработка методов синтеза производных тиомочевин с помощью реагента Lawesson;
* разработка синтеза тионирования производных сахаров с гликозидтиоамидными связями;
* изучение физико-химических и биологических свойств, новых соединений, а также проведение компьютерного прогнозирования биологической активности синтезированных соединений.

**Научная новизна полученных результатов.** В результате проведенного исследования разработан новый способ получения производных тиомочевин с применением реагента Lawesson. Показано, что выход конечных продуктов (гликозилтиомочевин) существенно выше при использовании пиридина в качестве промоутора, чем триэтиламина.

Впервые разработаны методы синтеза гликозилметилтиомочевин, имеющие ряд преимуществ перед ранее известными методами.

Определены условия проведения реакций тионирования с помощью реагента Lawesson, обеспечивающих получение новых биологически активных соединений.

Научная новизна и практическая значимость разработанного способа подтверждена Патентом Кыргызской Республики.

**Практическая значимость полученных результатов.** Показана возможность и перспективность использования реагента Lawesson для тионирования производных тиомочевин, заключающаяся в новом способе приготовления активной формы реагента Lawesson, активность которого существенно возрастает при добавлении оснований в стехиометрическом соотношении. Разработанные способы синтеза гликозилметилтиомочевин могут быть использованы в органическом синтезе при создании биологически активных соединений. Предложенные в настоящем исследовании экспериментальные методы по созданию при гликозидном центре тиоамидных связей без нарушения структуры углеводного кольца могут быть использованы на практике в синтезе физиологически активных веществ.

**Экономическая значимость полученных результатов.** Разработанный способ получения гликозилметилтиомочевин, имеющий ряд преимуществ перед ранее известными методами, открывает возможность создания жизненно необходимых и эффективных лекарственных препаратов.

Полученный патент Кыргызской Республики: № 1251, 2010 г. «Способ получения гликозилметилтиомочевин» лег в основу получения новых биологически активных соединений.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

Научное направление по изучению тионирования с применением реагента Lawesson является одним из перспективных подходов создания новых биологически активных соединений.

В качестве тионируюшего реагента для получения производных тиомочевин был использован реагент Lawesson, благодаря которому происходило превращение карбонильных соединений в соответствующие тиокарбонильные.

Разработанный новый способ получения гликозилметилтиомочевин имеет ряд преимуществ по сравнению с ранее известными, заключающихся в упрощении, ускорении и исключении из технологического процесса высокого давления и дорогостоящих реактивов.

Показано, что тионирование карбамидов сахаров с применением реагента Lawesson дает возможность получения биологически активных соединений с гликозидтиоамидными связями.

Впервые был разработан метод получения N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-тионикотиноил-тиосемикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-тиоизоникотиноил-тиосемикарбазида с использованием реагента Lawesson без изменения структуры углеводного кольца.

**Личный вклад соискателя.** В основу диссертационной работы положены результаты научных исследований, выполненных непосредственно автором за период с 2005 по 2012 гг. Автором самостоятельно разработаны способы получения производных тиомочевин с применением реагента Lawesson, проведена экспериментально-научная интерпретация результатов эксперимента.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты проведенных исследований апробированы и обсуждены на: научно-практических конференциях мо­лодых ученых КНУ им. Ж. Баласагына (г. Бишкек, 2007, 2008, 2010 гг.), региональной научно-практической конференции ОшГУ (г. Ош, 2009 г.), научно-практической конференции молодых ученых и аспирантов НАН КР «Старт в науку», посвященной 55-летию со дня образования НАН КР (г. Бишкек, 2009 г.), конкурсе «Лучшая работа года» ИХ и ХТ НАН КР (г. Бишкек, 2010 г.), «IV Высших курсах стран СНГ» для молодых ученых, аспирантов и студентов по современным методам исследований наносистем и материалов (г. Москва-Дубна, 2011 г.), международной научной конференции молодых ученых НАН КР «Наука - важнейший ресурс развития страны» (г. Бишкек, 2011 г.), международной научной конференции «Успехи и перспективы развития органической химии и технологии биологически активных соединений, переработки нефтяных углеводородов, угля и растительных веществ» (г. Алма-Ата, 2012 г.), научной конференции выпускников Высших курсов стран СНГ «Синхротронные и нейтронные исследования наносистем» (г. Москва-Дубна, 2012 г.), международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты естественных и математических наук» (г. Новосибирск, 2012г.), международной научной конференции «Молодые ученые - объединяющая сила мировой науки и культуры» (г. Ашхабад, 2013 г.), научно-практической конференции молодых ученых Кыргызстана НАН КР «Старт в большую науку» (г. Бишкек, 2013 г.).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** Материалы диссертационной работы опубликованы в 16 печатных работах: из них 10 - научных статей, 5- тезисов и 1 - Патент КР.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введе­ния, литературного обзора и экспериментальной части, обсуждения полученных результатов, выводов, библиографии и приложения. Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного набора, содержит 30 таблиц, 20 рисунков, 72 схемы, библиографический список включает 156 наименований.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

*Во введении* обосновывается актуальность темы, определены цель и задачи исследования, основные пути их реализации, показаны научная и практическая значимость работы.

*В литературном обзоре*  представлены результаты применения реагента Lawesson в органическом синтезе, указаны механизмы реакции тионирования. Показано, что синтез и изучение свойств производных мочевин, семикарбазидов и углеводных производных, полученных при использовании реагента Lawesson, до сих пор остается мало исследованной проблемой.

*В экспериментальной части* приведены методики синтеза новых соединений, их спектральные характеристики, физико-химические свойства и данные элементного анализа

Особый интерес представляло использование реагента Lawesson для проведения превращения гликозилмочевины в гликозилтиомочевины в одну стадию. Превращение производных гликозилмочевин в гликозилтиомочевины с использованием реагента Lawesson и изучение биологической активности производных тиомочевин относится к основным направлениям решения задач данной диссертации. Реакция получения производных тиомочевин с использованием реагента Lawesson позволила синтезировать новые углеводные соединения тиомочевины.

Химическая модификация этих соединений может привести к получению биологически активных серусодержащих производных углеводов для нужд медицины. Кроме того, расширение числа представителей производных тиомочевины с углеводными фрагментами является важной составляющей в формировании фундаментального пласта химической науки.

**Результаты исследования**

Представляло интерес получение новых производных замещенных мочевин и изучение влияния заместителей на ход реакции тионирования.

Установлено, что взаимодействие мочевины, фенилмочевины, дифенилмочевины, t-бутилмочевины с реагентом Lawesson в пиридине в присутствии углекислого газа приводит к образованию соответствующих тиомочевины, фенилтиомочевины, дифенилтиомочевины, t-бутилтиомочевины [А.А.Бакирова, 2012].

Реакция протекает в течение двух часов в тетрагидрофуране в присутствии углекислого газа. Выход продуктов составляет около 75%. Все полученные производные мочевин являются желтыми порошкообразными веществами, легко растворимыми в воде. Строение полученных продуктов было подтверждено физико-химическими методами (табл. 1 и 2).

Синтез тиомочевины и её производных с помощью реагента Lawesson осуществлен: А) в тетрагидрофуране в присутствии триэтиламина, Б) в толуоле в присутствии триэтиламина, В) в пиридине согласно схеме 1, причем выходы в пиридине были несколько выше, чем в тетрагидрофуране и толуоле.



где: 1. R=R1=H. 2. R= С6H5; R1=H. 3. R=R1=С6H5. 4. R=С(СH3)3; R1=H

Схема 1. Реакция получения производных тиомочевины.

Таблица 1 - Физико-химические характеристики производных тиомочевин

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Тпл.,0С | Выход % | Rf\*, \*\*,  \*\*\* | Вычислено, % (найдено, %) | | | |
| С | H | N | S |
| 1 | Тиомочевина | 182 | 75,69 | 0,6\* | 15,77  (15,01) | 5,29  (5,86) | 36,80  (36,14) | 42,11  (41,86) |
| 2 | Фенилтиомочевина | 152-153 | 49,23 | 0,8\*\* | 55,23  (55,98) | 5,29  (5,77) | 18,40  (18,03) | 21,06  (21,75) |
| 3 | Дифенилтиомочевина | 157-158 | 25,71 | 0,8\*\*\* | 68,39  (68,81) | 5,29  (5,90) | 12,27  (11,98) | 14,04  (14,78) |
| 4 | Третбутилтиомочевина | 217-218 | 43,18 | 0,9\*\*\* | 45,42  (45,99) | 9,14  (9,76) | 21,18  (20,88) | 24,24  (24,95) |
| \*Система: толуол: тетрагидрофуран (1:9); \*\*система: толуол: тетрагидрофуран (1:1);  \*\*\*система: толуол: тетрагидрофуран (5:1) | | | | | | | | |

Таблица 2 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах производных тиомочевины

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Характеристические колебания, см-1 | | | | | |
| Arom C-H | С-N | С=S | -NH2 | N-H | С(СН3)3 |
| 1 | Тиомочевина | - | 1090 | 1431,  1467 | 3258  3363 | 1588 | - |
| 2 | Фенилтиомочевина | 696-809 | 1230  1274 | 1316,  1344 | 3423 | 1610,  1589 | - |
| 3 | Дифенилтиомочевина | 635-758 | 1239 | 1314,1342 | - | 1590,1599 | - |
| 4 | Третбутилтиомочевина | - | 1255 | 1403 | 3405 | 1596-1702 | 1378-1365 |

**Синтез производных пикрат S-бензил-N-изотиомочевины**

Нами была изучена реакция получения производных пикрат S-бензил-N-изотиомочевины [А.А. Бакирова, 2012]. При взаимодействии мочевины в тетрагидрофуране и абсолютного триэтиламина с помощью реагента Lawesson в присутствии углекислого газа при кипячении в течение двух часов с последующим добавлением бензил хлористого и пикриновой кислоты были получены пикрат S-бензил-N-изотиомочевины. Выход продуктов составляет 28%. Аналогичным способом получены S-метил-N-фенилизотиомочевины, S-бензил-N-N1-дифенилизотиомочевины, S-бензил-N-третбутилизотиомочевины, имеющие четкую температуру плавления, согласно схеме 2.



где: 1. R=R1=H; R/=СH2Cl-C6H5; R//=СH2-C6H5; R///=HОC6H2(NO2)3.

2. R=C6H5; R1=H; R/=СH3I; R//=СH3; R///=HОC6H2(NO2)3.

3. R= R1=C6H5; R/=СH2Cl-C6H5; R//=СH2-C6H5; R///=HCl.

4. R=C(CH3)3; R1=H; R/=СH2Cl-C6H5; R//=СH2-C6H5; R///=HОC6H2(NO2)3.

Схема 2. Пикрат производные S-бензил-N-изотиомочевины.

Полученные экспериментальные данные позволили предположить возможность получения S-алкил, S-арил - изотиомочевин с помощью реагента Lawesson, исходя непосредственно из мочевины «one pot», что и было показано на примере получения S-бензилизотиомочевины с выходом 27,6%, считая на пикрат.

Физико-химические данные синтезированных новых соединений указаны в табл. 3 и 4.

Таблица 3 - Физико-химические характеристики производных пикрат S-бензил N-изотиомочевины

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Тпл., 0С | Выход % | Вычислено, %  (найдено, %) | | | |
| С | H | N | S |
| 1 | Пикрат S-бензил  N-изотиомочевины | 188-189 | 27,60 | 42,53  (42,07) | 3,31  (3,01) | 17,71  (17,14) | 8,10  (8,81) |
| 2 | Пикрат S-бензил  N-фенилизотиомочевины | 175-176 | 45,00 | 42,53  (42,98) | 3,31  (3,66) | 17,71  (17,00) | 8,10  (8,95) |
| 3 | Пикрат S-бензил-N,N'-дифенилизотиомочевины | 151-153 | 46,36 | 67,68  (67,01) | 5,39  (5,93) | 7,89  (7,08) | 9,03  (9,78) |
| 4 | Пикрат S-бензил-N-трет-бутилизотиомочевины | 105-107 | 41,75 | 47,88  (47,10) | 4,68  (4,02) | 15,51  (15,97) | 7,10  (7,84) |

Таблица 4 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах пикрат S-бензил-N-изотиомочевины

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Характеристические колебания, см-1 | | | | | |
| Arom  C-H | С-N | С-S | N-H | -S-CH3  -S-СН2 | Другие  сигналы |
| 1 | Пикрат S-бензил  N-изотиомочевины | 647-783 | 1274 | 1314  1363 | 1605, 1647  3366, 3460 | 1157  1077 | 3081-3275(ОН)  1647 (NO2) |
| 2 | Пикрат S-бензил-N-фенилизотиомочевины | 696-786 | 1236 | 1332  1362 | 1652  3398 | 1075  1157 | 3097 (ОН),  1566 (NO2) |
| 3 | Пикрат S-бензил-N,N'-дифенилизотиомочевины | 658-828 | 1255 | 1341  1395 | 1646  3180 | 1142  1118 | - |
| 4 | Пикрат S-бензил-N-трет-бутилизотиомочевины | 523-830 | 1265 | 1343  1431 | 1608 | 1149  1085 | 1265-1343  (СН3)3-С-)  3103(ОН),  1633(NO2) |

**Новый способ получения гликозилметилтиомочевин**

До настоящего времени единственным доступным способом синтеза углеводных производных тиомочевин являлся изотиоцианатный метод, разработанный в 1914 году Э. Фишером [E. Fisher, 1914].

Синтез гликозилметилтиомочевин, как правило, осуществляется по классическому методу, который на наш взгляд имеет ряд существенных недостатков, а именно - многостадийность, использование дорогостоящих реагентов (солей серебра), агрессивных веществ, дорогостоящего катализатора (двуокиси платины), ядовитых реагентов (азида натрия, брома), дефицитного производного изотиоцианата, проведение реакции при высоком давлении в течение длительного времени.

В связи с этим нам представляло интерес разработать методы синтеза гликозилметилтиомочевины с использованием реагента Lawesson.

Нами впервые разработаны методы получения гликозилметил-тиомочевины [Патент КР №1251, Ж.А. Джаманбаев, В.С. Дермугин и др., 2010]. Задача предлагаемого способа - упрощение, ускорение и исключение из технологического процесса высокого давления, дорогостоящих реактивов.

Сущность предлагаемого способа заключается во взаимодействии гликозилметилмочевин с реагентом Lawesson при соотношении 1:1 в среде пиридина, в присутствии углекислого газа (схема 3).



где: Ry = ксилоза, глюкоза и галактоза

Схема 3. Механизм реакции тионирования гликозилметилмочевин.

Реакция протекает достаточно быстро, так что зафиксировать образование промежуточных соответствующих продуктов нам не удалось. Вероятнее всего, это происходит при распаде реагента Lawesson на дитиометафосфонат, который имеет резонансную структуру. Взаимодействие дитиометафосфоната с гликозилметилмочевиной приводит к образованию промежуточного циклического тиокеталя, при последующем разложении которого образуется конечный продукт.

Таблица 5 - Физико-химические свойства N-метил-N1-(β-D)-гликопиранозил-тиомочевины

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Тпл.оС | Выход  % | Rf | Вычислено, % (найдено, %) | | | |
| С | Н | N | S |
| 1 | N-метил-N1-(β-D-ксило-пиранозил)-тиомочевина | 122-125 | 53 | 0,2 | 38,00 (40,10) | 5,92  (5,77) | 12,66  (13,20) | 14,49  (13,51) |
| 2 | N-метил-N1-(β-D-галакто-пиранозил)-тиомочевина | 168-170 | 48,8 | 0,8 | 38,09  (40,02) | 6,39  (6,15) | 11,10  (11,29) | 12,71  (11,15) |
| 3 | N-метил-N1-(β-D-глюко-пиранозил)-тиомочевина | 165-167 | 58,4 | 0,6 | 38,09  (39,01) | 6,39  (6,40) | 11,10  (11,25) | 12,71  (11,08) |

Синтезированные соединения по новому способу представляют собой кристаллические вещества, характеризующиеся химической стабильностью. Они хранятся без разложения при комнатной температуре, устойчивы в условиях ТСХ.

Индивидуальность и строение целевых продуктов подтверждены методами спектроскопии 13С ЯМР, 1Н, ИК-спектроскопии (табл. 5 - 8).

Таблица 6 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевины

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Колебание углеводного фрагмента, ν, см-1 | | | Колебание агликона,  ν, см-1 | | |
| -С-О- | ОН | β-форма | N-H | С=S | СН3 |
| 1 | N-метил-N1-(β-D-ксило-пиранозил)-тиомочевина | 1029  1145 | 2838  3046 | 955 | 3288, 1658, 1602 | 1257, 1403  1439 | 1466  2958 |
| 2 | N-метил-N1-(β-D-глюко-пиранозил)-тиомочевина | 1024  1108 | 2939 | 926 | 3403, 1536, 1649 | 1256, 1461  1441 | 2836 |
| 3 | N-метил-N1-(β-D-галакто-пиранозил)-тиомочевина | 1030  1144 | 2958  3046 | 949 | 3288, 1572, 1602 | 1257, 1453 | 2837 |

Таблица 7 - Химические сдвиги протонов N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевин

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Химический сдвиг δ=м.д. | | | |
| Углеводная часть | | Агликоновая часть | |
| СН | ОН | NH | СН3 (3Н) |
| 1 | N-метил-N1-(β-D-ксило-  пиранозил)-тиомочевина | 4,7 уш.с.  3,2-3,7 м. | 4,5-4,8 уш. с. (3ОН) | 5,4с(1Н) | 2,7уш.с.(3Н) |
| 2 | N-метил-N1-(β-D-глюко-пиранозил)-тиомочевина | 3,5 трипл  3,6-3,8 м. | 4,6-4,8 уш. с (4ОН) | 5,4с(1Н) | 2,7 уш.с.(3Н) |
| 3 | N-метил-N1-(β-D-галакто-  пиранозил)-тиомочевина | 3,2-3,9 м. | 4,6-4,7 уш. с (4ОН) | 5,4с(1Н) | 2,7 уш.с.(3Н) |

Таблица 8 - Химические сдвиги 13С ЯМР N- метил- N1-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Углеводная часть | Агликоновая часть | |
| С1 - С6 | С=S | СH3 |
| 1 | N-метил-N1-(β-D-ксилопиранозил)-тиомочевина | 81,80 - 66,30 | 160,04 | 26,22 |
| 2 | N-метил-N1-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевина | 81,09 - 60,69 | 160,13 | 26,28 |
| 3 | N-метил-N1-(β-D-галактопиранозил)-тиомочевина | 81,51 - 60,99 | 160,23 | 26,22 |

Таким образом, проведены экспериментальные исследования, ко­торые подтверждают, что при взаимодействии N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-мочевин с реагентом Lawesson при соотношении реагентов 1:1 в пиридине, в среде углекислого газа происходит образование N-метил-N1-(β-D-глико-пиранозил)-тиомочевин. Преимуществом данного способа является упрощение, ускорение процесса и исключение из технологического процесса высокого давления, дорогостоящей двуокиси платины, ядовитых азида натрия и брома.

**Синтез пикрат S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевин**

Нами впервые разработан способ получения пикрат S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевин с применением реагента Lawesson (схема 4).



где: Ry= ксилоза, глюкоза и галактоза

Схема 4. Синтез пикрата S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевин.

Взаимодействие N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-мочевины и реагента Lawesson в абсолютном пиридине в среде углекислого газа в течение 30 минут приводит к образованию соответствующих продуктов. К полученному продукту добавляют этиловый спирт, бензил хлористый и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Затем к кипящему раствору прибавляют горячий 1%-ный водный раствор пикриновой кислоты. В результате образуется соответствующий пикрат S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевины.

Моносахаридные производные пикрата S-бензил-N-изотиомочевины - хорошо крис­таллизующиеся вещества, желтоватого цвета, без запаха, слегка горьковатого вкуса, легко растворимы в воде, устойчивы при длительном хранении.

Структура полученных соединений подтверждена методами физико-химического и спектрального анализа (табл. 9 и 10).

Таблица 9 - Физико-химические характеристики производных пикрата S-бензил N-метил-N/-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевины

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Тпл.,0С | Выход  % | (α)D20  град | Вычислено % (найдено %) | | | |
| С | H | N | S |
| 1 | Пикрат S-бензил N-метил-N/-(β-D-ксилопиранозил)-изотиомочевина | 137-  138 | 54,60 | -23 | 44,36  (44,55) | 4,28  (3,91) | 12,93  (13,35) | 5,92  (6,31) |
| 2 | Пикрат S-бензил N-метил-N/-(β-D-галактопиранозил)-изотиомочевина | 149 | 65,80 | +16,9 | 44,13  (44,39) | 4,41  (3,95) | 12,25  (12,86) | 5,61  (6,45) |
| 3 | Пикрат S-бензил N-метил-N/-(β-D-глюкопиранозил)-изотиомочевина | 156-  158 | 46,00 | -31,2 | 44,13  (43,12) | 4,41  (4,95) | 12,25  (13,54) | 5,61  (6,07) |

Таблица 10 - Характеристические максимумы полос поглощения в ИК-спектрах

пикрат S-бензил-N-метил-N1-(β-D-гликопиранозил)-изотиомочевин

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование соединений | Колебание углеводного  фрагмента, ν см-1 | | | Колебания агликона,  ν см-1 | | | |
| -С-О- | β-  форма | Пиранозного  кольца | NH  (OH) | C-S | С-Н аром | Другие  сигналы |
| 1 | Пикрат S-бензил N-метил-N/-(β-D-ксилопиранозил)-изотиомочевина | 1109 | 903 | 980  1109 | 3000  3500 | 1340  1425 | 675,713,  748,787 | 2930  (СН3) |
| 2 | Пикрат S-бензил N-метил-N/-(β-D-галактопиранозил)-изотиомочевина | 1158 | 921 | 1082 | 3068  3462 | 1365  1337  1425 | 603, 677,  716,786,  839 | 2925  (СН3) |
| 3 | Пикрат S-бензил N-метил-N/-(β-D-глюкопиранозил)-изотиомочевина | 1159 | 929 | 1079 | 2854  3067 | 1338  1424 | 601, 676,  787, 838 | 2925  (СН3) |

**Синтез производных тиосемикарбазидов**

Производные семикарбазиды все больше привлекают внимание исследователей как биологически активные вещества [З.А. Джаманбаева, 1984].

Проведены поисковые исследования по подбору условий проведения реакций производных семикарбазида с реагентом Lawesson c целью получения производных тиосемикарбазидов.

Установлено, что производные семикарбазида с реагентом Lawesson приводят к соответствующим продуктам образования (схемы 5 и 6).



Схема 5. Синтез тиосемикарбазида.



Схема 6. Синтез тиосемикарбазона метилэтилкетона.

С целью получения углеводных производных тиосемикарбазидов, в качестве исходного компонента применяли ранее синтезированные N-гликозилированные семикарбазиды, в которых концевая аминогруппа находится в своей активной форме, обладающей высокой нуклеофильной реакционной способностью.

Взаимодействие N-(β-D-гликопиранозил)-семикарбазидов с реагентом Lawesson в пиридине в cреде углекислого газа в течение 20 минут приводит к образованию соответствующих N-(β-D-гликопиранозил)-тиосемикарбазидов (схема 7).



где: R=H; R1= H; R2=OH;

R=CH2 OH; R1=OH; R2=H

Схема 7. Синтез N-(β-D-гликопиранозил)-тиосемикарбазидов.

Структура полученных соединений подтверждена методами физико-химического и спектрального анализа (табл. 11, 12).

Таблица 11 - Физико-химические характеристики производных тиосемикарбазидов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование соединений | Тпл., 0С | Выход % | Rf\*, \*\* | Вычислено, % (найдено, %) | | | |
| С | H | N | S |
| 1 | Тиосемикарбазид | 180-183 | 43,70 | 0,5\* | 13,17  (14,71) | 5,53  (5,02) | 46,10  (46,94) | 35,18  (34,73) |
| 2 | Тиосемикарбазон | 104-105 | 33,50 | - | 41,06  (42,01) | 8,27  (7,77) | 28,73  (27,14) | 21,92  (21,03) |
| 3 | N-(β-D-ксилопира-нозил)-тиосемикар-базид | 217-219 | 35,60 | 0,8\*\* | 32,28  (31,70) | 5,86  (5,00) | 18,82  (18,02) | 14,36  (15,14) |
| 4 | N-(β-D-галактопи-ранозил)-тиосеми-карбазид | 210-211 | 46,00 | 0,9\*\* | 33,19  (33,96) | 5,97  (6,28) | 16,59  (15,91) | 12,66  (11,98) |
| \*Система: толуол:ТГФ (5:1); \*\*система: хлороформ:этанол:метилэтилкетон (1:2:1) | | | | | | | | |

Таблица 12 - Характеристические максимумы полос поглощения в ИК-спектре

производных тиосемикарбазида

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Колебание  углеводного  фрагмента, ν см-1 | | | Колебания агликона, ν см-1 | | | |
| -С-О- | β-фор | Пиран. кольца | NH(OH) | NH2 | C=S | Другие  сигналы |
| 1 | Тиосемикарбазид | - | - | - | 1583, 1662  3195 | 3462 | 1349  1440 | 1060  (С-N) |
| 2 | Тиосемикарбазон | - | - | - | ν(NH)3063  δ(NH)1587 | 3432 | 1388  1482 | 2882 (СН3)  1685(С=N) |
| 3 | N-(β-D-ксилопира-нозил)-тиосеми-карбазид | 1108 | 901 | 1028 | ν(NH)3251  δ(NH)1505  3000-3500 (OH) | 3377 | 1377  1461 | - |
| 4 | N-(β-D-галактопи-ранозил)-тиосеми-карбазид | 1138 | 908 | 999 | ν(NH)3263  δ(NH)1530  3000-3400 (OH) | 3369 | 1332 | - |

По результатам проведенных исследований установлено, что замена гетероатома кислорода на серу приводит к изменению спектра биологической активности, что свидетельствует о перспективности поиска новых БАС на основе углеводных производных семикарбазида и тиосемикарбазида.

**Тионирование карбамидов сахаров**

Ранее были синтезированы 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил-карбамоил)-диэтилендиамин, 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамоил]-3,5-диметилпиразол и N-(β-D-гликопиранозил)-фенилмочевина, обладающие антигельминтной и анальгетической активностью [Б.К. Эрназарова, Ж.А. Джаманбаев и др., 2011]. Известно, что превращение кислородсодержащих соединений в серусодержащие резко изменяет фармакологическую активность.

В связи с этим нами установлено, что 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозилкарбамоил)-диэтилендиамин, 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамоил]-3,5-диметилпиразол и N-(β-D-ксило(галакто)пиранозил)-фенил-мочевины в тетрагидрофуране и триэтиламине при кипячении в течение двух часов с углекислым газом с помощью реагента Lawesson приводят к образованию целевых продуктов (схемы 8-10).



Схема 8. Синтез 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметил-пиразола.



Схема 9. Синтез 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозилтиокарбамоил)-

диэтилендиамина.



где: R=H; R1= H; R2=OH;

R=CH2 OH; R1=OH; R2=H;

Схема 10. Синтез N-(β-D-ксило(галакто)пиранозил)-фенилтиомочевины.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 13-14.

Таблица 13 - Физико-химические характеристики производных тиокарбамидов сахаров

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Тпл. 0С | Выход % | (α)р20 град | Rf\*,  \*\*,\*\*\* | Вычислено % (найдено %) | | | |
| С | H | N | S |
| 1 | 1-[N-(β-D-ксило-пиранозил)-тиокар-бамоил]-3,5-диметилпиразол | 116-116,5 | 58,5 | +32 | 0,89\* | 45,98  (45,07) | 5,96  (5,13) | 14,62  (13,70) | 11,15  (10,25) |
| 2 | 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галакто-пиранозил-тиокарба-моил)-диэтилен-диамин | 135-137 | 62,5 | +25,7 | 0,84\*\* | 48,61  (47,97) | 4,93  (4,28) | 8,95  (8,33) | 6,82  (6,21) |
| 3 | N-(β-D-ксилопира-нозил)-фенил-тиомочевина | 94-96 | 52,23 | -26 | 0,87 \*\*\* | 50,69  (50,04) | 5,67  (4,98) | 9,85  (8,94) | 11,27  (10,76) |
| 4 | N-(β-D-галактопира-нозил)-фенил-тиомочевина | 137-140 | 56,24 | -29 | 0,84  \*\*\* | 49,67  (49,21) | 5,77  (5,18) | 8,91  (8,44) | 10,19  (9,77) |
| \*Система: хлороформ:этанол (3:1); \*\*система: толуол:тетрагидрофуран (1:2); \*\*\*ацетонитрил | | | | | | | | | |

Таблица 14 - Характеристические максимумы полос поглощения в ИК-спектрах производных тиокарбамидов сахаров

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Колебания углевод. фрагмента, ν см-1 | | | Колебания агликона, ν см-1 | | | |
| -С-О- | β-форма | Пиранозн. кольц | NH(OH) | NН  АмидII | C=S | Другие сигналы |
| 1 | 1-[N-(β-D-ксилопирано-зил)-тиокарбамоил]  -3,5-диметилпиразол | 1216 | 909 | 1068 | **ν**(NH)3269  δ(NH)1533  (ОН)3453 | 1626 | 1424 | 2919  (СН3) |
| 2 | 2,3,4,6-тетра-О-ацетил  -β-D-галактопиранозил-тиокарбамоил)-диэтилендиамин | 1228 | 918 | 1038 | 3371(NH) | 1541 | 1367  1421 | 601(CH аром.)  1332  (ОАс) |
| 3 | N-(β-D-ксилопиранозил)-фенилтиомочевина | 1233 | 912 | 1044 | **ν**(NH)3028  δ(NH)1525  (ОН)3463 | 1748 | 1364  1448 | 482-834  (С-Н аром) |
| 4 | N-(β-D-галактопирано-зил)-фенилтиомочевина | 1228 | 915 | 1042 | **ν**(NH)2960  δ(NH)1536  (ОН)3339 | 1750 | 1371  1499 | 492-831  (С-Н аром) |

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что новый способ тионирования карбамидов сахаров открывает возможность синтеза серусодержащих биологически активных соединений с углеводными фрагментами.

**Синтез N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида**

**и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида**

Производные изониазида являются биологически активными соединениями и занимают место в ряду наиболее эффективных химиопрепаратов для лечения больных туберкулезом [А.К. Стрелис, 2002]. Поэтому поиск путей получения углеводсодержащих производных гидразидникотиновой и изоникотиновой кислоты и внедрение их в практику значительно расширяет терапевтические возможности борьбы с туберкулезными болезнями.

С целью выяснения влияния природы углеводного фрагмента на биологическую активность известных медицинских препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, нами изучены реакции гликозилкарбамоилирования гидразидникотиновой и изоникотиновой кислоты.

Данное соединение получают в результате взаимодействия N-метил-N1-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевины с гидразидникотиновой и изоникотиновой кислотой (схемы 11-12).



Схема 11. Синтез N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида.



Схема 12. Синтез N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида.

Реакция протекает гладко в спиртовой среде. Полученные углеводные производные никотиноилсемикарбазидов являются желтыми кристаллическими веществами, легко растворимыми в воде. Выход продуктов составляет около 54%. Физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений приведены в табл. 15 - 18.

Таблица 15 - Физико-химические характеристики N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Тпл. 0С | Выход % | (α)р20 град | Rf\* | Вычислено, %  (найдено, %) | | |
| С | H | N |
| 1 | N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид | 214-219 | 54,26 | +14 | 0,25 \* | 45,61  (45,15) | 5,30  (5,70) | 16,36  (17,00) |
| 2 | N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид | 212-213 | 58,38 | +21 | 0,5\*\* | 45,61  (44,90) | 5,30  (5,59) | 16,36  (16,95) |
| \*Система: хлороформ:метанол (1:1); \*\*система: этанол:хлороформ:ацетон (2:1:1) | | | | | | | | |

Таблица 16 - ИК-спектры N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Колебания углеводного фрагмента, ν см-1 | | | Колебания агликона, ν см-1 | | | |
| -С-О- | β-форма | Пиранозн. кольца | NH  (OH) | NН  АмидII | C=О  АмидI | С-Н аром |
| 1 | N-(β-D-галактопирано-зил-1)-2-никотиноил-семикарбазид | 1271 | 906 | 1070 | 3322  1548  3208 | 1580 | 1642 | δ(СН)  626-745  ν (СН)2914 |
| 2 | N-(β-D-галактопирано-зил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид | 1262 | 893 | 1058 | 3311  1535  3181 | 1587 | 1640 | δ(СН)  628-768  ν(СН) 2931 |

Таблица 17 - Химические сдвиги протонов N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Химические сдвиги δ=м.д. | | | | |
| Углеводная часть | | Агликоновая часть | | |
| СН | ОН | NH(1H) | NH-СО | С-Н аром (4Н) |
| 1 | N-(β-D-галактопирано-зил-1)-2-никотиноил-семикарбазид | 4,7 уш.с.(8Н) | 3,55-4м (4ОН) | 5,4с (1Н) | 4,8д (1Н) | 8,9с (1Н),  8,65д(1Н)  8,2д(1Н),  7,55т(1Н) |
| 2 | N-(β-D-галактопирано-зил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид | 4,7 уш.с.(8Н) | 3,95-4,19м (4ОН) | 5,65с (1Н) | 5д (1Н) | 8,9с (2Н),  8с (2Н) |

Таблица 18 - ЯМР 13С N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Углеводная часть | | | | | |
| С1 | С2 | С3 | С4 | С5 | С6 |
| 1 | N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид | 81,34 | 69,43 | 73,39 | 68,67 | 76,43 | 60,97 |
| 2 | N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид | 81,5 | 69,63 | 73,56 | 68,85 | 76,57 | 61,13 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Наименование  соединений | Агликоновая часть | | | | | |
| С=О | С2 | С3 | С4 | С5 | С6 |
| 1 | N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид | 168,2  159,1 | 152,1 | 127,9 | 136,4 | 124,28 | 147,5 |
| 2 | N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид | 168,3  159,1 | 149,85 | 124,74 | 139,98 | 121,95 | 144,8 |

Результаты показывают, что взаимодействие N-метил-N1-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевин с гидразид - никотиновой и изоникотиновой кислотой в спиртовой среде приводит к образованию соответствующих N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазидов.

Полученные продукты тионировали с применением реагента Lawesson в абс. пиридине с углекислым газом в течение 80 мин. Углеводные производные никотиноилтиосемикарбазидов являются сиропообразными веществами, легко растворимыми в воде. Выход продуктов составляет около 50%. Ход реак­ции контролировали с помощью ТСХ в системе этиловый спирт-вода 1:1. Данные ИК-спектры показано в табл.19.

Таблица 19 - Характеристические максимумы полос поглощения в ИК-спектрах N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-тионикотиноил-тиосемикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-тиоизоникотиноил-тиосемикарбазида



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | R1 | Колебание углеводного фрагмента ν, см-1 | | | Колебания агликона, ν см-1 | | | |
| -С-О- | β-форм | Пиранозкольц | NH(OH) | NН  Амид II | C=S  Амид I | С-Н аром |
| 1 |  | 1258 | 892 | 1051 | ν(NH)2997  (ОН)3100 | 1633 | 1354, 1401  1425, 1474 | δ(С-Н)678  711,784 |
| 2 |  | 1249 | 837 | 1067 | ν(NH) 2937  (ОН)3384 | 1630 | 1357  1444 | δ(С-Н)658  670,707 |

**Биологические испытания углевод - производных тиосемикарбазидов**

С целью предварительной оценки влияния природы углеводного носителя на активность и избирательность действия углеводных аналогов тиосемикарбазида были проведены опыты на кафедре биотехнологии и химии Кыргызского национального аграрного университета им. К.И. Скрябина и в отделе бактериологии Кыргызского республиканского центра диагностики и экспертизы методом in vitro c использованием общепринятых методик бактериологии [Д.А. Васильев, 2003].

Результаты опытов, проведенных на плотной питательной среде, показывают, что испытуемое соединение проявляет бактерицидную активность против выбранных микробных культур, хотя выраженная видовая специфичность в его действии не наблюдается.

Бактериостатическая активность вещества изучалась путем его разведения в мясопептонном бульоне в тех же концентрациях, что и в предыдущем опыте, с последующим посевом чистых культур в нем. Результаты этой серии опытов показали, что вещество бактериостатически действует на Esch. coli 055 в разведении 1:380, а на остальные культуры в разведении 1:640.

Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что изученное новое синтетическое соединение - N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида в исследованных концентрациях обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим действием.

При изучении острой токсичности нового синтетического соединения - N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида установлено, что вещество относится к малотоксичным для теплокровных животных веществом. Его среднесмертельная доза для белых мышей равна ЛД 50 = 1134 (957±1311) мг/кг. Это значит, что по ныне существующей классификации опасности, вещества N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид относится к веществам III класса умеренной опасности.

Низкая токсичность и высокая антибактериальная активность N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида является предпосылкой для разработки на его основе противомикробных препаратов для нужд медицины и ветеринарии.

Это подтверждает перспективность дальнейшего изучения данного соединения в этом направлении.

**ВЫВОДЫ**

1. Разработан модифицированный способ получения реагент Lawesson для синтеза труднодоступных производных тиомочевин.
2. На основе реакции тионирования с применением реагента Lawesson разработаны способы синтеза производных тиомочевин. Синтезировано всего 27 соединений, из них 16 соединений получены впервые и предложены возможные области их практического использования.
3. Впервые разработан новый способ получения гликозилметил-тиомочевин, который имеет ряд преимуществ по сравнению с ранее известными, заключающихся в упрощении, ускорении и исключении из технологического процесса высокого давления и дорогостоящих реактивов.
4. Показано, что реакция тионирования с реагентом Lawesson в присутствии оснований (триэтиламина, пиридина) способствует повышению выхода конечных гликозилтиомочевин. Установлено, что реакции тионирования гликозилмочевин без участия оснований не происходят.
5. Предложен новый метод тионирования гликозилсемикарбазидов с активной концевой группой. Установлено, что N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида обладает малой токсичностью и высокой антибактериальной активностью.
6. Проведен компьютерный прогноз биологической активности новых соединений с помощью программы PASS. Установлено, что замена гетероатома кислорода на серу приводит к изменению спектра биологической активности органических соединений.
7. Впервые разработан способ тионирования 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)-диэтилендиамина, 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамоил]-3,5-диметилпиразола и N-(β-D-гликопиранозил)-фенилмочевины с применением реагента Lawesson.
8. Показано, что взаимодействие гликозилнитрозометилмочевины с изоникотиновой кислотой приводит к образованию соответствующих производных карбамидов сахаров и выявлены условия тионирования полученных соединений при применении реагента Lawesson.
9. Установлено, что новый способ тионирования карбамидов сахаров с использованием реагента Lawesson открывает возможность синтез новых биологически активных соединений для нужд медицины и ветеринарии.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. **Бакирова, А.А.** Синтез и физико-химические свойства реагента Lawesson (LR) [Текст] / А.А. Бакирова, В.С. Дермугин, Ж.А. Джаманбаев и др. // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. - Бишкек, 2007. - Сер. 5. - В. 1. - Т. 1. - С. 221 - 224.

2. **Бакирова, А.А.** Синтез и физико-химические свойства ксантил-фенилмочевины [Текст] / А.А. Бакирова, Ж.А. Джаманбаев, В.С. Дермугин и др. // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. - Бишкек, 2008. - Сер. 5. - В. 1. - Т. 1.

- С. 76 - 80.

3. **Бакирова, А.А.** Синтез производных тиомочевин [Текст] / А.А. Бакирова // Вестник ОшГУ. - Ош, 2009. - С. 10 - 14.

4. **Бакирова, А.А.** О реакции тионирования с помощью реактива Lawesson (LR) [Текст] / А.А. Бакирова, Ж.А. Джаманбаев, В.С. Дермугин и др. // Тезисы докл. На научно-практической конференции молодых ученых и аспирантов НАН КР «Старт в науку». - Бишкек, 2009. - С. 45.

5. **Бакирова, А.А.** Использование реактива Lawesson (LR) в органическом синтезе [Текст] / А.А. Бакирова // Известия НАН КР. - Бишкек, 2010. - № 2.

- С. 103 - 107.

6. Способ получения гликозилметилтиомочевин [Текст] / Ж.А. Джаманбаев, В.С. Дермугин, А.А. Бакирова и др. // Патент КР. - Бишкек, 2010. - № 1251.

7. **Бакирова, А.А.** Новый метод синтеза гликозилметилтиомочевин [Текст] / А.А. Бакирова, Б.К. Эрназарова, Ж.А. Джаманбаев и др. // Тезисы докл. II Международной научно-практической конференции «Перспективы развития научно-инновационной деятельности». - Бишкек, 2010. - С. 62.

8. **Бакирова, А.А.** О механизме тионирования карбонильных соединений под действием реагента Lawesson (LR) [Текст] / А.А. Бакирова // Наука и новые технологии. - Бишкек, 2010. - № 3. - С. 138 - 141.

9. **Бакирова, А.А.** Изогипсические реакции амидов [Текст] / А.А. Бакирова, В.С. Дермугин, Ж.А. Джаманбаев и др. // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. - Сер. 3. - В. 1. - Бишкек, 2010. - С. 60 - 65.

10. **Бакирова, А.А.** О возможности применения реагента Lawesson для тионирования производных мочевин [Текст] / А.А. Бакирова // Химический журнал Казахстана. - Алма-Ата (Казахстан), 2012. - Специальный выпуск 38.

- С. 78 - 84.

11. **Бакирова, А.А.** Новый способ синтеза производных тиомочевин [Текст] / А.А. Бакирова // Тезисы докл. конференции выпускников Высших курсов стран СНГ «Синхротронные и нейтронные исследования наносистем». СИН НАНО.

- Москва-Дубна (Россия), 2012. - С. 30 - 32.

12. **Эрназарова, Б.К.** Применение LR в качестве реагента для тионирования гликозилметилмочевин [Текст] / Б.К. Эрназарова, А.А. Бакирова, Ж.А. Джаманбаев // Материалы международной заочной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты естественных и математических наук». - Новосибирск (Россия), 2012. - С. 137 - 144.

13. **Эрназарова, Б.К.** Синтез N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галакто-пиранозил)-тиокарбамоил]-пиперазина с помощью реагента Lawesson (LR) [Текст] / Б.К. Эрназарова, А.К. Бейшеналиев, А.А. Бакирова и др. // Известия ВУЗов. - Бишкек, 2013. - № 2. - С. 59 - 61.

14. **Бейшеналиев, А.К.** Синтез галактопиранозилтиосемикарбазида [Текст] / А.К. Бейшеналиев, А.А. Бакирова, Б.К. Джашакуева // Вестник КНУ им. Ж. Баласагына. - Бишкек, 2013. - В. 2. - С. 11 - 14.

15. **Бакирова, А.А.** Целенаправленный синтез новых биологически активных веществ с применением реагента Lawesson [Текст] / А.А. Бакирова, Б.К. Эрназарова // Тезисы докл. Международной конференция "Молодые ученые - объединяющая сила мировой науки и культуры". Электрон. опт. диск (DWD-RW), (PDF); Секция II. - Достижения молодых ученых в области точных наук. - Ашхабад (Туркменистан), 2013. - С. 371 - 373.

16. **Бакирова, А.А.** Синтез производных тиомочевин с помощью реагента Lawesson’s [Текст] / А.А. Бакирова // Тезисы докл. научно-практической конференции молодых ученых Кыргызстана «Старт в большую науку». Сборник материалов НАН КР. - Бишкек, 2013. - С. 134 - 135.

**Бакирова Аида Адилбековнанын «Тионирлөө реакциясынын негизинде тиомочевинанын туундуларын синтездөө» деген темадагы 02.00.03-органикалык химия адистиги боюнча химия илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасына сунуш кылынган диссертациясынын**

**КОРУТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** синтез, тиомочевина, тиосемикарбазид, гликозилтиомочевина, спектр, Lawesson реагенти, биологиялык скрининг, карбамид.

**Изилдөөнун обьектиси**: тионирлөө, тиомочевинанын туундулары, Lawesson реагенти, күкүрткармалган бирикмелер.

**Иштин максаты:** Lawesson реагентинин жардамы менен тиомочевинанын туундуларын синтездөө жолун иштеп чыгуу, углеводдук фрагменти бар тиомочевинанын туундуларын жөнөкөй жана экономдуу жол менен алууну издөө.

**Изилдөөнун ыкмалары**: жука катмардык хроматография, элементтик анализ, ИК, 1Н жана 13С ЯМР-спектроскопиялары, уф-спектрометриясы, поляриметрия.

**Аппараттар:** ИКС-29, Specord M-80 спектрофотомерлери «Soft Spectra» программасы менен, «Spectrum BX II» Фурье-ИК-спектрометри, «Bruker AM-300, SF=300,13MHz», «Bruker AM-300, SF=75,47MHz» ЯМР-спектрометрлери, СУ-2 поляриметри, «Boetuis» микро ысытуучу столчо.

Жумушта кыйынчылык туудурган тиомочевинанын туундуларын алуу үчүн модифицирленген Lawesson реагентин алуу жолу иштелип чыкты жана тиомочевинанын, тиосемикарбазиддин, сахардын тиокарбамиддеринин туундуларын алуу реакциялары изилденди.

Гликозилтиомочевинанын жаны ыкмасы иштелип чыкты, бул ыкманын өзгөчөлүгү болуп - стадиянын кыскарышы, реакциянын тез жүрүшү, жогорку басымды жана кымбатка турган уулу натрийдин азидин жана бромду технологиялык процесстен алынып салышы.

Биринчи жолу N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид жана N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноилсемикарбазид синтезделип чыкты жана Lawesson реагентинин жардамы менен анын тионирлөө шарттары аныкталды.

Сахардын карбамиддерин тионирлөө медицина жана ветеринария үчүн түрдүү баалуу күкүрт кармалган физиологиялык активдүү заттарды синтездөөгө жол ачат.

**Колдонуу аймагы:**  химия, медицина, ветеринария жана айыл - чарбасы.

**РЕЗЮМЕ**

**диссертации Бакировой Аиды Адилбековны на тему «Синтез производных тиомочевин на основе реакции тионирования», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия**

**Ключевые слова:** синтез, тиомочевина, тиосемикарбазид, гликозил-тиомочевина, спектр, реагент Lawesson, биологический скрининг, карбамид.

**Объект исследования**: тионирование, производные тиомочевины, реагент Lawesson, серусодержащие соединения.

**Цель работы:** разработка методов синтеза производных тиомочевин с применением реагента Lawesson, изыскание простого и экономически выгодного способа получения производных тиомочевин с углеводными фрагментами.

**Методы исследования:** тонкослойная хроматография, элементный анализ, ИК, 1Н и 13С ЯМР-спектроскопии, ультрафиолетовый спектрометр, поляриметрия.

**Аппаратура:** спектрофотометры ИКС-29, Specord M-80 с программой «Soft Spectra», «Spectrum BX II» Фурье-ИК-спектрометр, ЯМР-спектрометры «Bruker AM-300, SF=300,13MHz», «Bruker AM-300, SF=75,47MHz», поляриметр СУ-2, микронагревательный столик «Boetuis».

В работе разработан модифицированный способ получения реагента Lawesson для синтеза труднодоступных производных тиомочевин, изучены реакции тионирования производных мочевин, семикарбазидов, карбамидов сахаров.

Разработан новый метод получения гликозилметилтиомочевин, преимуществом которого является упрощение, ускорение и исключение из технологического процесса высокого давления, дорогостоящей двуокиси платины, ядовитых азида натрия и брома.

Синтезированы N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид и выявлены условия тионирования полученных соединений с применением реагента Lawesson. Тионирование карбамидов сахаров открывает возможность для синтеза разнообразных ценных серусодержащих физиологически активных соединений для нужд медицины и ветеринарии.

**Область применения:**  химия, медицина, ветеринария и сельское хозяйство.

**RESUME**

**of the dissertation of Bakirova Aida Adilbekovna on the theme "Synthesis of derivatives of thioureas by thionation reaction" presented for getting of the scientific degree of the candidate of chemical sciences on 02.00.03- organic chemistry specialty**

**Key words**: synthesis, thiourea, thiosemicarbazide, glycozilthiourea, spectrum, properties, Lawesson reagent, biological screening, urea.

**Object of research**: thionation, thiourea derivatives, Lawesson​​ reagents, sulfur-containing compounds.

**Purpose of work:** to develop methods for the synthesis of thioureas with Lawesson reagent, finding a simple and economical method of producing derivatives of thioureas with carbohydrate fragments.

**Methods of research:** thin layer chromatography, element analysis, IR, 1H and13C NMR spectroscopy, ultraviolet spectrometry, polarimetry.

**Equipment**: spectrophotometers-IKS-29, Specord M-80 with the program «Soft Spectra», «Spectrum BX II» FT-IR Spectrophotometer, NMR spectrometers «Bruker AM-300, SF = 300,13 MHz», «Bruker AM-300, SF = 75,47 MHz», polarimeter SU-2, micro heating table «Boetuis».

A modified method of reagent Lawesson producing for the synthesis of hard-thiourea derivatives, was developed the reactions of thionation of urea derivatives, semicarbazides, sugar carbamides were studied.

A new method for obtaining of glycozilmetilthioureas advantage of which is simplification, acceleration, and exception from the technological process of high pressure, expansive platinum dioxide, toxic sodium azide and bromine was developed.

N-(β-D-galactopyranosyl-1)-2-nicotinoyl-semicarbazide and N-(β-D- galacto-pyranosyl-1)-2-isonicotinoyl - semicarbazide were synthesized and conditions of the obtained compounds thionation by Lawesson reagent using were detected. Thionation of sugars carbamides opens up the possibility for the synthesis of a variety of sulfur-containing physiologically active compounds for the needs of medicine and veterinary.

**Field of using**: chemistry, medicine, veterinary and agriculture.

Автор выражает искреннюю благодарность кандидату химических наук Дермугину В.С. за помощь, оказанную при работе над экспериментальной частью данного исследования.

Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная.

Объем 1,625 п.л.Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии «Айат»

г. Бишкек, ул. Ташкентская, 60