

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИТОТЕХНОЛОГИИ**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Диссертационный совет Д.02.21.629

На правах рукописи

**УДК 545.496.3: 66.091(572.2)**

**ЭРНАЗАРОВА БАКТЫГУЛ КОЧКОРБАЕВНА**

**СИНТЕЗ УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОЧЕВИН  
С ГЛИКОЗИД(ТИО)АМИДНЫМИ СВЯЗЯМИ И КОМПЬЮТЕРНОЕ  
МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗЕЙ ИХ СТРУКТУРЫ СО СВОЙСТВАМИ  
(ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ)**

02.00.03 - органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

**Бишкек - 2022**

**Работа выполнена** на кафедре химии Жалал-Абадского государственного университета им. Б. Осмонова и в лаборатории органической химии Института химии и фитотехнологии НАН КР.

**Научный консультант:** Джуманазарова Асилкан Зулпукаровна, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией химии и технологий растительных веществ Национальной Академии наук Кыргызской Республики

**Официальные оппоненты:** Байкенова Гульжан Гаусильевна, доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой экологии и оценки Карагандинского университета Казпотребсоюза

Мурзагулова Кунназ Баймухановна, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров Казахского национального университета им. Аль-Фараби

Бандаев Сирочиддин Гадоевич  
доктор химических наук, профессор кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни

**Ведущая организация:** Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека (100174, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Университетская, 4).

Защита диссертации состоится 7 октября 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 02.21.629 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) химических наук при Институте химии и фитотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики и Ошском государственном университете по адресу: 720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 265-а, конференц зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: [https://vc.vak.kg/b/d\\_0-quu-d2e-lwm](https://vc.vak.kg/b/d_0-quu-d2e-lwm)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке НАН КР (720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265-а), библиотеке Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте Национальной аттестационной комиссии Кыргызской Республики <https://vak.kg>.

Автореферат разослан 6 сентября 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник



Э. А. Шабданова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Известно, что мочевины и её производные являются соединениями с ярко выраженной биологической активностью, в числе которых имеются препараты, которые непосредственно применяются в качестве лекарственных средств. Тиомочевина и её производные также играют важную роль в современном органическом синтезе. Они обладают широким спектром биологической активности, такими, как фунгицидная, бактерицидная, инсектицидная и противоопухолевая [K. Davarski, 1989].

С точки зрения модификации структуры мочевины и её производных, несомненный интерес представляют углеводные производные мочевины, которые используются в химии в качестве молекулярного каркаса для создания разнообразных биологически активных молекул.

Введение углеводного фрагмента в молекулу приводит к увеличению растворимости соединения, уменьшению токсичности; они могут служить транспортной формой лекарств, и, в зависимости от природы углевода, избирательными при взаимодействии с живым организмом [В. А. Афанасьев, Ж. А. Джаманбаев, Г. Е. Заиков, 1982].

Известен широкий круг оксосодержащих производных гликозилмочевин, которые в экспериментах на животных проявили высокую противоопухолевую, антимикробную, антигельминтную активность. Не меньший интерес представляют тиомочевинные производные моносахаридов, поскольку введение атома серы в молекулу гликозилмочевин может привести к резкому изменению биологической активности, отличной от оксопроизводных. Кроме этого, введение атома серы приводит к увеличению нуклеофильных свойств производных тиомочевин, что особенно важно для синтеза соединений, содержащих гетероароматические системы с различным числом гетероатомов в цикле [Zhu Yan-Ping, 2012].

Поэтому синтез и сравнительное изучение физико-химических и биологических свойств оксо- и тио- содержащих гликозилпроизводных мочевины вызывает большой интерес, сохраняет высокую актуальность, а разработка новых эффективных методов их синтеза позволит расширить круг соединений с полезными свойствами.

**Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями.**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национальной академии наук Кыргызской Республики в лаборатории биоорганической химии и Жалал-Абадским государственным

университетом на кафедре химии по проектам: «Создание новых материалов путем разработки инновационных технологий комплексной переработки минерального и органического сырья КР» (№ гос. регистрации 0006132), подпроект «Разработка методов получения новых биологически активных веществ и лекарственных препаратов на основе природных соединений» и «Синтез, изучение свойств новых веществ и материалов с использованием местного сырья» (№ гос. регистрации 0004008).

**Целью работы** является разработка эффективных методов синтеза и получение новых оксо- и тио- содержащих производных гликозилмочевин, изучение их строения, физико-химических и биологических свойств, для пополнения арсенала перспективных соединений с практически значимыми свойствами.

**Задачи исследования:**

1. Разработать новый эффективный метод гликозилкарбамоилирования гетероциклических соединений и аминокислот:

а) изучить взаимодействие ксило-, глюко-, галактозилнитрозомочевин с гидразидами никотиновой кислоты, изоникотиновой кислоты, этиловым эфиром *n*-аминобензойной кислоты;

б) изучить взаимодействие ксило-, глюко-, галактозилнитрозомочевин с аминокислотами - гидрохлоридом гистидина, гидрохлоридом лизина.

2. Модифицировать метод получения реагента Lawesson (2,4-бис-(*p*-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4- дисульфида), эффективного агента для тионирования.

3. Разработать эффективный метод тионирования производных мочевины и гликозилмочевины:

а) разработать общие подходы для синтеза простых тиомочевин на основе реакции тионирования с помощью реагента Lawesson;

б) разработать общие подходы для синтеза производных гликозилтиомочевин на основе реакции тионирования с помощью реагента Lawesson;

в) создать методологию направленного синтеза новых производных тиокарбамидов сахаров и производных семикарбазидов.

4. Идентифицировать новые синтезированные соединения с помощью ИК-,  $C^{13}$ ЯМР -, ПМР-спектроскопии и элементного анализа.

5. Провести компьютерное прогнозирование (программа PASS) спектра биологической активности синтезированных соединений с целью выбора среди них:

а) соединений с выраженными бактерицидными и бактериостатическими действиями;

б) соединений с противоопухолевыми свойствами;

в) соединений с наименее выраженными токсическими свойствами.

6. Провести экспериментальное изучение отобранных соединений методами *in vitro* и *in vivo* для подтверждения спрогнозированных бактерицидной, бактериостатической, противоопухолевой и токсической активностей, что может служить основанием для рекомендации использования их на практике.

**Научная новизна полученных результатов.** В работе решена важная научно-прикладная проблема, разработана методология направленного синтеза новых типов оксо- и тио- содержащих производных мочевины и гликозилмочевин на основе реакции гликозилкарбамоилирования и тионирования. Развита методология расширяет возможности синтеза и использования производных мочевины и создает основу для эффективного синтеза широкого круга потенциально биологически активных соединений, материалов и т.д.

1. Впервые систематически изучены реакции гликозилнитрозомочевин с нуклеофильными реагентами такими как гидразид (изо)никотиновой кислоты, гидрохлорид гистидина, гидрохлорид лизина и этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты, с целью создания гликозиламидных связей в структуре гетероцикла и аминокислот, для повышения растворимости и снижения токсичности веществ.

2. Предложен модифицированный, легко доступный способ получения реагента Lawesson (2,4-бис-(*p*-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидам), эффективного реагента для тионирования производных мочевины и гликозилмочевин.

3. Впервые разработана общая методика и осуществлено тионирование с помощью реагента Lawesson:

а) простых производных мочевины; показано, что выход конечных продуктов существенно выше при использовании пиридина в качестве промотора, чем триэтиламина;

б) получение гликозилметилтиомочевин, имеющий ряд преимуществ перед ранее известным методом Фишера;

в) семикарбазидов, в результате получены новые ранее неизвестные соединения - N-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-тиосемикарбазиды, N-( $\beta$ -D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид и его изомер N-( $\beta$ -D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид.

4. Впервые с помощью компьютерной программы PASS проведено прогнозирование и проанализирован спектр биологических активностей углеводных производных гликозид(тио)мочевин, в том числе противоопухолевой, антибактериальной активностей и токсические эффекты, которые были подтверждены в результате экспериментального тестирования методом *in vitro* и *in vivo* подтвердили наличие спрогнозированной противоопухолевой, бактерицидной, бактериостатической активностей.

5. Получено новое соединение N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид с выраженным бактерицидным, бактериостатическим свойствами и низкой токсичностью, установленные методами *in vitro* и *in vivo*, которое может быть рекомендовано для применения на практике.

6. Научная новизна и практическая значимость разработанных способов (гликозилкарбамоилирование гетероциклических соединений и аминокислот и тионирование гликозилмочевин) подтверждены Патентами Кыргызской Республики.

#### **Практическая значимость полученных результатов.**

Впервые разработанные новые подходы для получения гетероциклических соединений, аминокислот, производных семикарбазидов с гликозил (тио) амидными связями, основанные на реакции гликозилкарбамоилирования и тионирования, ввиду своей простоты реализации являются важным инструментом в современной органической химии, который открывает возможности для синтеза широкого ряда соединений с потенциально биологически активными свойствами и представляют интерес медицины.

Предложенные экспериментальные методы по созданию тиамидных связей при гликозидном центре без разрушения структуры углеводного кольца используются на практике в синтезе новых физиологически активных веществ, что подтверждено патентами:

- № 1251 «Способ получения гликозилметилтиомочевин» 2010 г.;
- № 1785 «Галактопиранозилтиосемикарбазид обладающий антибактериальной активностью» 2015 г.;
- № 2042 «Способ получения 1-[N-( $\beta$ -D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразола» 2017 г.;
- № 2147 «Способ получения N-( $\beta$ -D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-( $\beta$ -D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида» 2019 г.

Вышеуказанные методы синтеза гликозилкарбамоилирования гетероциклических соединений внедрены в учебный процесс для студентов по специальности «Фармация» и «Химия».

**Методология и методы.** При выполнении диссертационного исследования для выделения и очистки получаемых соединений использовались классические методы выделения, перекристаллизации, фильтрования, осаждения, тонкослойной и бумажной хроматографии. Для полноты получения информации о составе и структуре синтезированных соединений нами были использованы физико-химические методы анализа, такие как ИК-,  $C^{13}$ ЯМР-,  $H^1$ ЯМР- спектроскопия, микро нагревательный столик Boetuis, прибор ВМ-20 (ВЛМ-20г-М), сахариметр марки СУ-2, ТСХ на пластинках «Silufol UV-254», бумажная хроматография с использованием бумаги марки FN-5 и FN-2. Эти методы взаимно

дополняют друг друга для идентификации структуры синтезированных органических соединений.

Фармакологический скрининг новых соединений производился при помощи методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. **Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. Разработанный метод гликозилкарбамоилирования, в результате которого впервые синтезированы новые углеводные производные мочевины на основе реакции гликозилнитрозомочевин с гетероциклическими соединениями и аминокислотами:

а) *ксило-, галакто-, глюконикотиноилсемикарбазиды, ксило-, галакто-, глюкоизоникотиноилсемикарбазиды;*

б) *этиловые эфиры ксило-, галакто-, глюкопиранозилкарбамоил-аминобензойной кислоты;*

в) *галактопиранозилкарбамоил гистидина и глюкопиранозилкарбамоил лизина.*

2. Модифицированный способ получения реагента Lawesson (2,4-бис-(*p*-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида), позволяющий получить легкодоступный и эффективный агент для синтеза тиосодержащих производных мочевины.

3. Реакция тионирования производных мочевины и гликозилмочевин с помощью реагента Lawesson:

б) разработанная общая методика тионирования простых мочевины;

в) разработанная общая методика тионирования производных гликозилмочевин (*ксило-, галакто-, глюко-*);

г) методология направленного синтеза новых производных тиокарбамидов сахаров и производных тиосемикарбазидов.

4. Результаты идентификации структуры синтезированных соединений (ИК-,  $C^{13}$ ЯМР -, ПМР-спектроскопии, элементного анализа, бумажной и ТСХ, определение температуры плавления).

5. Анализ данных впервые спрогнозированного спектра биологической активности производных (тио)карбамидов сахаров (программа PASS), в том числе:

а) *соединений с противоопухолевыми свойствами;*

б) *соединений с бактерицидными и бактериостатическими действиями;*

в) *соединений с наименее выраженными токсическими свойствами.*

6. Результаты экспериментального тестирования, изученных соединений методом *in vitro*, проведено испытание на противоопухолевую, бактерицидную, бактериостатическую активности и методом *in vivo* изучены параметры острой токсичности.

**Вклад автора.** В основу диссертационной работы положены результаты научных исследований, выполненных непосредственно автором за

период с 2003 по 2021гг. Личный вклад автора состоит в том, что она самостоятельно определила цели и задачи исследований, их планирование и теоретическое обоснование. Ею непосредственно разработаны методику синтеза, их аппаратное оформление и проведение экспериментов. Интерпретация и обсуждение полученных результатов проведено самостоятельно.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты работы докладывались и обсуждались на: научно-практической конференции молодых ученых и аспирантов НАН КР «Старт в науку», посвященной 55-летию со дня образования НАН КР (г. Бишкек, 2009), Международной научно-практической конференции «Перспективы развития научно-инновационной деятельности» (г. Бишкек, 2010), Международной научной конференции «Молодые ученые - объединяющая сила мировой науки и культуры» (г. Ашхабад, 2013), научно-практической конференции молодых ученых Кыргызстана НАН КР «Старт в большую науку» (г. Бишкек, 2013), XV всероссийской научно-практической конференции имени А. Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» (г. Москва, 2018), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2017), научно-практических конференциях Таджикского национального университета (г. Душанбе, 2019), Korea International Women's Invention Exposition. Hosted by Korean Intellectual Property Office (KIPO), organized by Korean Women Inventors Association (KWIA) and supported by International Federation of Inventor's Associations (IFIA) (Korea, 2015), международном студенческом конгрессе, «HEALTH SCIENCES», КазНУ, (Алматы, 2018), 1-st International Congress of The Turkic World on Health and Natural Sciences Kyrgyzstan-Turkey (Osh, 2019), международной научно-практической конференции «Дни науки-2019», посвященные 80-летию КГМА им. И. К. Ахунбаева. (Бишкек, 2019).

И других республиканских и международных конференциях.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** Материалы диссертационной работы опубликованы в 36 печатных работах: из них 4 Патента КР, 1 монография, 3 статьи опубликованных, в базе Web of Science, а также в базовом пакете Mendeley.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, экспериментальной части, обсуждения полученных результатов, выводов, библиографии и приложений. Диссертация изложена на 230 страницах компьютерного набора, содержит 51 таблицу, 25 рисунков, 47 схем, библиографический список состоит из 171 наименования.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснованы актуальность и выбор объектов исследований, определены цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость и сформулированы положения, выносимые на защиту.

**Глава 1. Литературный обзор** включает в себя 2 раздела.

В первом разделе обобщены и проанализированы имеющиеся в литературе данные по синтезу и биологическим свойствам производных N-нитрозосоединений. Отмечено, что всестороннее исследование реакционной способности и фармакологического действия производных N-нитрозосоединений является актуальным.

Второй раздел посвящен литературным сведениям о нескольких способах тионирования органических соединений, играющих важную роль для синтеза серосодержащих веществ. Сделаны акцент на наиболее эффективном способе тионирования с помощью реагента Lawesson.

Из анализа литературных данных сделан вывод о том, что тионирование производных мочевин, семикарбазидов и их углеводных производных реагентом Lawesson до сих пор остается мало изученным объектом. Указано на необходимость синтеза целевых тиосодержащих соединений заданного строения, с целью их дальнейшего использования в качестве биологически активных веществ.

**Глава 2. Материалы и методы исследования.** В этой главе обозначены объект и предмет исследования.

**Объектами исследования** являются производные мочевин и тиомочевин, гликозилмочевины, гликозилнитрозомочевины, гетероциклические соединения, аминокислоты, реагент Lawesson.

**Предметом исследования** является закономерность протекания и условия синтеза производных гетероциклических соединений, аминокислот с углеводными фрагментами методом гликозилкарбамоилирования и тионирование производных мочевин и их углеводных аналогов с применением реагента Lawesson с получением новых соединений с гликозидтиоамидными связями.

**Глава 3. Результаты собственных экспериментальных исследований**

**Глава 4. Обсуждение результатов исследований.**

**4.1. Реакция гликозилкарбамоилирования гетероциклических соединений и аминокислот.** Для решения поставленных задач нами впервые разработан эффективный способ синтеза новых гетероциклических соединений и аминокислот с гликозиламидами связями по методу гликозилкарбамоилирования (схема 4.1).

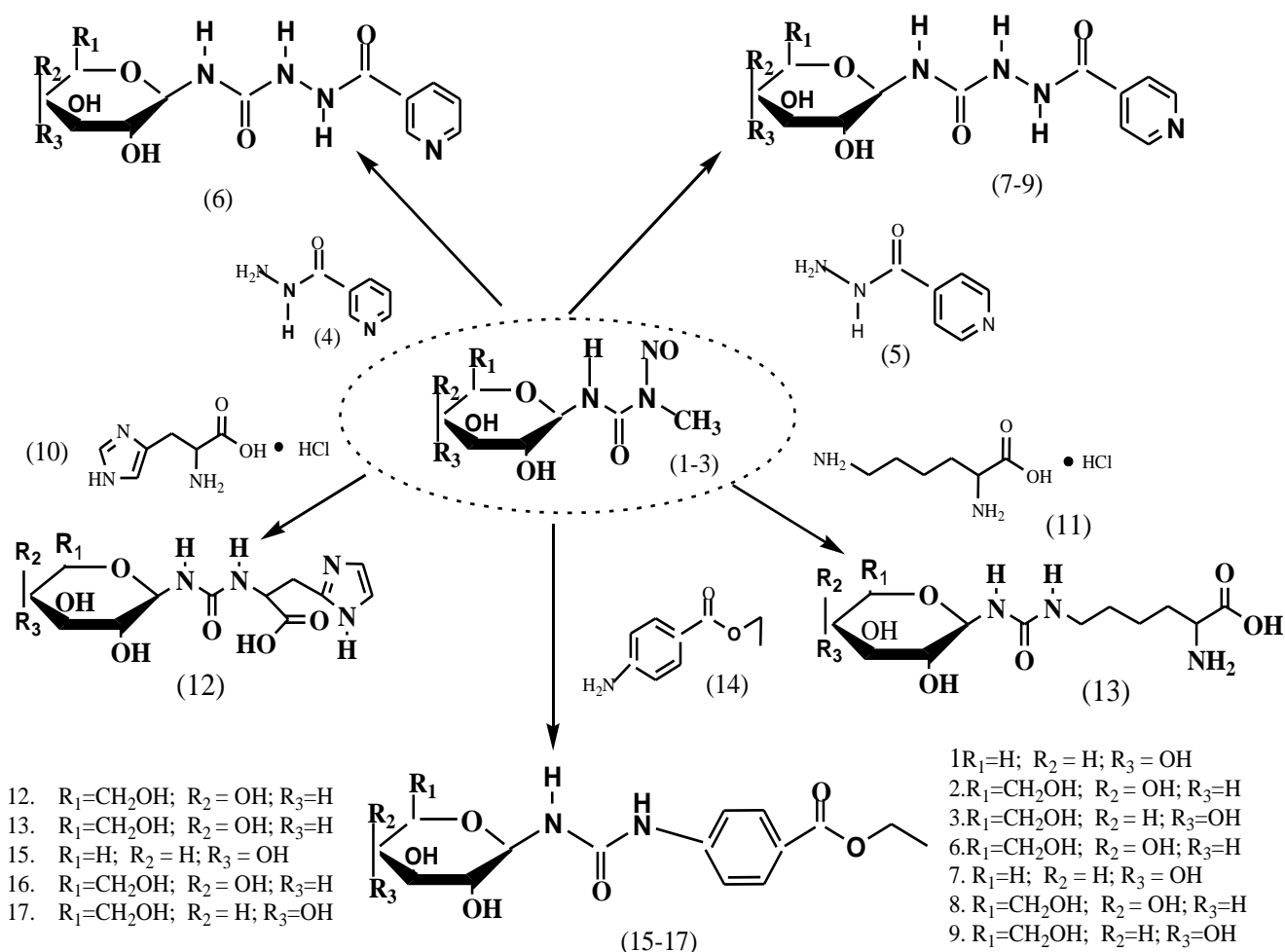


Схема 4.1 - Реакция гликозилкарбамоилирования гетероциклических соединений и аминокислот.

В качестве исходного соединения мы выбрали N-метил-N'-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевины. Установлено, что гликопиранозил-нитрозоалкилмочевины с гидразидом (изо)никотиновой кислоты, анестезином, аминокислотами способны вступать в реакции нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ), с высокими выходами. Из результатов экспериментального исследования можно сделать заключение, что присоединение аминных групп, вероятнее всего, происходит по синхронному механизму с одновременным разрывом старой и образованием новой связи C-N. Реакция нуклеофильного замещения не требует добавок катализирующих агентов. Это свидетельствует о том, что введение нитрозогруппы само по себе оказывает достаточно сильное активирующее действие, которое сводится, главным образом, к разрыхлению связи C-N. Строение продуктов реакции и сохранение конфигурации при углеводном кольце указывает на то, что взаимодействие с аминами происходит по карбонильной группе нитрозомочевинного фрагмента с разрывом связи

C-N (NO). Уникальная реакционная способность гликозилнитрозомочевин в перспективе позволяет получить препараты, обладающие высокой биологической активностью, а использование гликозиламидной связи в качестве транспортной функции способствует повышению избирательности действия и снижению токсичности лекарственных препаратов.

**4.1.1. Синтез углеводовных производных изониазида и ниазида.** В настоящее время проблема лечения больных туберкулезом не решается несмотря на получение новых противотуберкулезных препаратов. Лечение против туберкулеза включает три или четыре различных вида антибактериальных препаратов. Эти препараты - изониазид (INH), пипразинамид (PZA), этамбутол (EMB) и рифампицин (RIP). Противотуберкулезные лекарственные средства (ПТЛС) не обладают абсолютной избирательностью действия и могут влиять на разные органы и системы организма, вызывая нежелательные побочные эффекты и неблагоприятные побочные реакции. Кроме этого, бактерии становятся устойчивыми к антибиотикам. Устойчивые бактерии труднее лечить, требуются более высокие дозы или альтернативные лекарства. Поэтому получение альтернативных препаратов против туберкулеза является важной задачей в органическом синтезе. Химическая модификация изониазида может привести к получению новых биологически активных соединений.

В связи с этим перед нами стояла задача разработать эффективный способ получения изониазида и ниазида с гликозиламидными связями. Была изучена реакция взаимодействия галактозилнитрозометилмочевины с гидразидом (изо)никотиновой кислотой. В качестве моносахаридов мы выбрали ксилозу, глюкозу и галактозу.

Установлено, что при непродолжительном нагревании эквимольных количеств реагентов в спиртовой среде гликозилнитрозометилмочевина гладко вступает в реакцию конденсации с гидразидом никотиновой кислоты (4) и ее изомером - гидразидом изоникотиновой кислоты (5) в течение 20 минут, в результате образуются соответствующие новые соединения - N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазид (6) и его изомер N-(β-D-гликопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазид (7-9) (схема 4.1) При проведении реакции можно наблюдать бурное выделение газообразного азота.

Соединения (6-9) являются светло-желтыми кристаллическими веществами, хорошо растворяются в воде, не растворяются в метаноле, этаноле, хлороформе, ацетонитриле, бензоле, диметилсульфоксиде (ДМСО). Выход продуктов составляет около 70%. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» в системе хлороформ-метанол 1:1.

Преимущество данного способа заключается в его простоте; реакция протекает в течение 20 минут при умеренной температуре с хорошими

выходами целевого продукта (Патент №2147 «Способ получения N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида» 2019 г.).

Физико-химические характеристики полученных соединений 6-9 из схемы 4.1 приведены в таблице 4.1. Строение полученных продуктов были доказаны данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 4.2, 4.3).

В ИК-спектре N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида (6) (табл.4.2), β-положение углеводного кольца наблюдается в области  $906\text{ см}^{-1}$ . Широкая полоса ОН-группы углеводного кольца наблюдается в районе  $2914\text{--}3460\text{ см}^{-1}$ , а  $1642\text{ см}^{-1}$  характерны для валентных колебаний С=О группы (амид I), полосы поглощения  $1580\text{ см}^{-1}$  относятся к деформационным колебаниям связи N-H (амид II), а валентные колебания связей изониазида наблюдаются в районе  $626, 675, 705, 745\text{ см}^{-1}$ ,  $1548\text{--}1601\text{ см}^{-1}$  относятся колебаниям связи  $>\text{C}=\text{C}<$ .

В ПМР-спектре соединения (6) (рисунок 4.1, табл. 4.2) группа сигналов в районе  $\delta\ 4.7\text{--}4.84$  м.д. и  $\delta\ 3.5\text{--}4.0$  принадлежит протонам углеводного кольца. Сигнал протона N-H - группы наблюдается в области  $\delta\ 5,4$  м.д. Сигналы ароматических протонов наблюдались при  $\delta\ 7,53\text{--}8,89$  м.д.

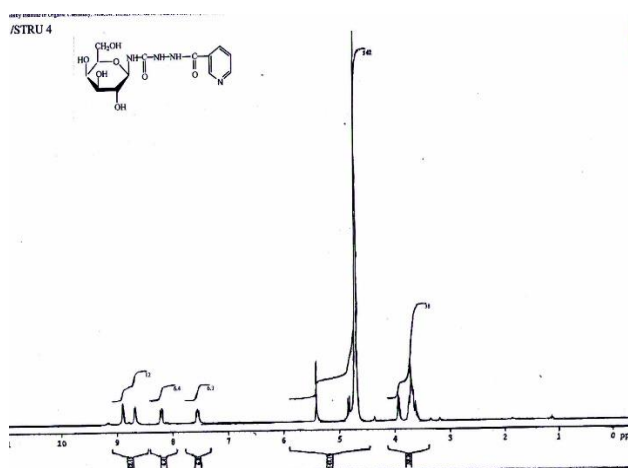


Рисунок 4.1 - ПМР - спектр соединения (6).

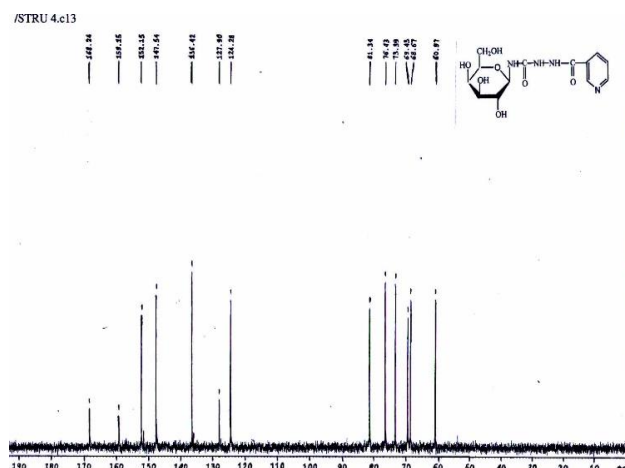


Рисунок 4.2 -  $^{13}\text{C}$  ЯМР - спектр соединения (6).

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах соединения (6) (рисунок 4.2, табл. 4.3) аномерные атомы углерода углеводного кольца обнаруживаются в области  $\text{C}_1$  (81,34 м.д);  $\text{C}_2$  (69,43 м.д);  $\text{C}_3$  (73,39 м.д);  $\text{C}_4$  (68,67 м.д);  $\text{C}_5$  (76,43 м.д);  $\text{C}_6$  (60,97 м.д), что также свидетельствует о β-конфигурации гликозидной связи. Сигналы в области  $\delta\ 60.97$  м.д. и  $\delta\ 68.67$  м.д. говорят о том, что гликозидный остаток в обсуждаемых соединениях находится в пиранозной форме. Химические сдвиги атомов углерода никотиновой кислоты находятся в области  $\text{C}_2$  (152,1 м.д);  $\text{C}_3$  (127,9 м.д);  $\text{C}_4$  (136,4 м.д);  $\text{C}_5$  (124,28 м.д);  $\text{C}_6$  (147,5 м.д). Сигналы атомов углерода С=О находятся в области 168,24 и 159,15 м.д.

**4.1.2. Способ получения N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил) - гистидина и N-(β-D-глюкопиранозилкарбамоил)-лизина.** Аминокислоты и их производные относительно давно и достаточно эффективно применяются в медицинской практике в виде самостоятельных лекарственных средств и широко распространены в неврологической, офтальмологической практике, в терапии многих заболеваний для метаболической коррекции. Для расширения числа ряда производных аминокислот нами впервые синтезированы новые производные аминокислот с углеводными фрагментами. Осуществлено взаимодействие N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевин (1-3) с гидрохлоридом гистидина (10) и гидрохлоридом лизина (11) в спиртовой среде, в результате которых получены соединения (12, 13) (схема 4.1). Аминогруппа аминокислоты в роли нуклеофила вступает в реакцию нуклеофильного замещения S<sub>N</sub>2 с гликозилнитрозомочевинами. Следует отметить, что находящаяся рядом карбоксильная группа, проявляющая электроноакцепторные свойства, несколько снижает выраженность нуклеофильных свойств аминогруппы. Кроме этого аминокислота в растворе находится в виде цвиттер-иона, т. е. суммарный заряд молекулы равен нулю. Поэтому при получении углеводных производных аминокислот мы столкнулись с такими трудностями, что реакции не протекала при использовании свободных аминокислот. Только тогда, когда мы использовали их гидрохлориды, а именно гидрохлорид гистидина (10) и гидрохлорид лизина (11) мы получили целевые продукты, реакция прошла достаточно гладко. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью методов тонкослойной хроматографии в системах: этанол-вода (3:1).

Предложенный метод может рассматриваться как удобный подход к синтезу ранее неизвестных и труднодоступных производных ряда карбамидов сахаров с гликозиламидными связями.

Соединения 12,13 хорошо кристаллизующиеся вещества, белого цвета, без запаха, устойчивы при длительном хранении. Физико-химические характеристики соединений 12, 13 приведены в табл. 4.1. Строение целевых продуктов было подтверждено методами ПМР, ЯМР C<sup>13</sup> и ИК-спектроскопии (табл. 4.2, 4.3).

В ИК-спектрах соединения 13 (табл.4.3) фиксируется широкая полоса в области 3413-3050 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний групп ОН и NH. Полосы поглощения в области 2920 см<sup>-1</sup> относятся к валентным колебаниям NH<sub>2</sub>. Поглощение карбонильной COOH-групп наблюдается при 1740 см<sup>-1</sup> в длиноволновой области. Полосы поглощения в области 1025, 1050, 1081, 1128 см<sup>-1</sup> относятся к валентным колебаниям углеводного кольца. Также наблюдаются деформационные колебания N-H (амид II) в области 1630 см<sup>-1</sup> и валентные колебания C=O (амид I) в области 1520 см<sup>-1</sup>.

В ПМР спектре соединения 13 (табл. 4.3) проявляются характерные сигналы протонов углеводного кольца в виде мультиплета с центром при 3,7 м.д.- 3,9 м.д. Сигнал, принадлежащий NH-протону, связанный с  $\beta$ -гликопиранозным остатком, проявляется в виде дублета при  $\delta=5,15$  м.д. Протоны аминокислотного остатка наблюдаются при 3.2 м.д. в виде уширенного синглета и в виде триплета протоны  $\text{NH}_2$  группы в области - 3 м.д. Сигнал протона карбонильной группы наблюдаются в области 4,7 м.д.

При определении индивидуальности новых соединений сигналы, соответствующие гидрохлоридам, не найдены, это может свидетельствовать о том, что, вероятно, гидрохлориды остаются в маточном растворе.

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах соединения 13 (табл. 4.2) сигналы углерода углеводного кольца находятся между 62,2-82,9 м.д. т.к.,  $\text{C}_1$  (82,9 м.д);  $\text{C}_2$  (70,9 м.д);  $\text{C}_3$  (74,7 м.д);  $\text{C}_4$  (70,0 м.д);  $\text{C}_5$  (77,5 м.д);  $\text{C}_6$  (62,2 м.д), что также свидетельствует о  $\beta$ -конфигурации гликозидной связи. Сигналы в области  $\delta$  62.3 м.д. и  $\delta$  70.5 м.д. говорят о том, что гликозидный остаток в обсуждаемых соединениях находится в пиранозной форме. Химические сдвиги атомов углерода лизина находятся в области  $\text{C}_{10}$  (22,7 м.д);  $\text{C}_9$  (27,6 м.д);  $\text{C}_{12}$  (40,3 м.д);  $\text{C}_{11}$  (31,1 м.д);  $\text{C}_8$  (55,8 м.д). Сигналы атомов углерода  $\text{C}=\text{O}$  находятся в области 55,8 и 156,9 м.д.

**4.1.3. Синтез производных анестезина (этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты) с гликозидами связями.** Анестезин является активным местноанестезирующим средством, однако, имеет ряд побочных действий. Это послужило стимулом для дальнейшего исследования этого препарата с целью получения его малотоксичной и водорастворимой формы. Мы провели реакцию гликозилирования анестезина (этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты). Известно, что метод гликозилирования физиологически активного соединения или его отдельных фрагментов по гликозидному центру сахаров является одним из возможных путей получения малотоксичных и хорошо растворимых лекарственных средств.

Соединения 15-17 этиловых эфиров-*p*-N-( $\beta$ -D-гликопиранозилкарбамоил) - аминобензойной кислоты получали взаимодействием N-метил-N<sup>I</sup>-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-N-нитрозомочевин 1-3 с этиловым эфиром *p*-аминобензойной кислоты (14) в спиртовой среде, протекающих по схеме 4.1.

Соединения 15-17 хорошо кристаллизующиеся вещества, белого цвета, ватообразные, без запаха, слегка горьковатого вкуса, устойчивы при длительном хранении. Их физико-химические характеристики и спектральные данные приведены в табл. 4.1, 4.2, 4.3.

Таблица 4.1 - Физико-химические характеристики соединения 6-9, 12-13, 15-17

№	Тпл. °С	Выход %	$(\alpha)_D^{20}$ град	Rf <sup>*,**</sup>	Брутто формула	Вычислено, % (найдено, %)		
						С	Н	N
6	212-213	58,38	+21	0,5 <sup>***</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub>	45,61 (45,15)	5,30 (5,70)	16,36 (16,95)
7	225-226	65,6	+22	0,18 <sup>*</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	46,15 (46,02)	5,15 (5,25)	17,74 (17,92)
8	214-219	54,2	+14	0,25 <sup>*</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub>	45,61 (45,45)	5,30 (5,70)	16,36 (17,00)
9	212-213	48,6	+16	0,35 <sup>*</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub>	45,61 (45,15)	5,30 (5,40)	16,36 (16,60)
12	163-165	52%	+14	0,87 <sup>**</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>8</sub> N <sub>4</sub>	-	-	-
13	201-203	51%	+18	0,56 <sup>**</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	-	-	-
15	215-217	80	+13	0,16 <sup>*</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub>	52,94 (53,01)	5,92 (6,03)	8,23 (8,28)
16	224-226	75	+17	0,57 <sup>*</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	51,89 (51,95)	5,99 (6,05)	7,56 (7,62)
17	220-222	60	+19	0,31 <sup>*</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	51,89 (52,02)	5,99 (6,08)	7,56 (7,65)
*Система: хлороформ : метанол (3:1), **Система: этанол-вода (3:1) ***система:этанол:хлороформ:ацетон (2:1:1)								

В <sup>13</sup>С ЯМР спектрах соединения 16, аномерные атомы углерода углеводного кольца обнаруживаются в области 82,93-61,85 м.д (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), химические сдвиги атомов углерода анестезина находятся в области 114,33-168,87 м.д (C<sub>8</sub>-C<sub>13</sub>). Сигналы атомов углерода C=O находятся в области 168,87 м.д (табл. 4.2).

Таблица 4.2 - Данные  $C^{13}$  ЯМР спектры для соединения 6-9, 12, 13

№	Углеводная часть						Агликоновая часть			
	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub> (C <sub>6</sub> )	C=O	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub> (C <sub>6</sub> )
6	81,34	69,43	73,39	68,67	76,43 (60,97)	168,24 159,15	152,15	127,9	136,4	124,28 (147,5)
7	82,28	69,73	72,32	67,24	77,20 (-)	169,02 159,63	150,36	122,54	140,55	125,24 (145,43)
8	81,5	69,63	73,56	68,85	76,57 (61,13)	168,36 159,13	149,85	124,74	139,98	121,95 (144,86)
9	81,30	69,51	73,44	68,72	76,55 (60,75)	169,01 159,25	152,25	128,15	136,72	124,45 (147,85)
12	82,8	70,5	74,6	69,9	78,1 (62,2)	135,3 118,9	54,8	28,1	27,0	-
13	82,9	70,9	74,7	70,0	77,5 (62,2)	156,9 128,6	55,8	27,6	22,7	31,1 (40,3)

В ИК спектре соединения 16 (табл. 4.3) имеются характеристические полосы поглощения гидроксильной группы при 3000-3500  $cm^{-1}$ . Также наблюдаются деформационные колебания N-H (амид II) в области 1540  $cm^{-1}$  и валентные колебания C=O (амид I) в области 1665  $cm^{-1}$ . В области 1000-1150  $cm^{-1}$  находятся валентные колебания -C-O- спиртовых групп углеводной части молекулы.

В ПМР спектре соединения 16, протоны углевода проявляются при  $\delta$  3,2-4,3 м.д., при  $\delta$  1,35-1,29 м.д. и сигналы при  $\delta$  7.68- 7,7 м.д. принадлежат протонам агликона (табл. 4.3).

Таблица 4.3 - Данные  $H^1$  ЯМР и ИК-спектры для соединения 6-9, 12,13, 15-17

№	Химические сдвиги $\delta$ =м.д.				Характеристические полос поглощения					
	Углеводная часть		Агликоновая часть		Колебание углев. фрагмента, $\nu$ $cm^{-1}$			Колебания агликона, $\nu$ $cm^{-1}$		
	CH	OH	NH (1H)	C-H аром.	-C-N ( $\beta$ -фор)	C-O пиран.	NH (OH)	NH Амид II	C=O Амид I	C-H аром
6	4,7-4,84 уш.с. (8H)	3,5-4,0м (4 OH)	5,4с (1H)	8,89 с 7,53-7,57 м (2H)	1271 (906)	1070	2914 3460	1580	1642	$\delta$ (C-H) 626, 675,705
7	3,35-3,9 м (6H)	3,60-3,65м (3 OH)	4,84д (1H)	7,77-7,80м (4H)	1250 (897)	1054	2850 3500	1558	1650	$\delta$ (C-H) 650 685,710



Продолжение таблицы 4.3

8	4,54-4,71 уш.с. (8H)	3,95- 4,19 м (4 OH)	5,66д (1H)	8,92с (2H) 7,98с (2H)	1262 (893)	1058	2931 3629	1587	1640	$\delta$ (C-H) 628 730,768
9	4,75-4,94 уш.с. (8H)	3,6-4,3 м. (4 OH)	5,52с (1H)	7,56-8,79 м (4H)	1278 (915)	1085	3330 3222	1595	1648	$\delta$ (C-H) 680, 715,755
12	3,73-3,9м. (6H)	4,0-4,1 с. (4 OH)	5,15д (2H)	4,8м (1H) (COOH)	919	1082	3020 3410	1530	1650	1700 COOH
13	3,7-3,9м. (6H)	3,9-4,1 с. (4 OH)	5,15д (2H)	4,7 м (1H) (COOH)	922	1081	3050 3413	1520	1630	1740 COOH
15	3,2-3,5м. (5H)	4,2-4,4 трип. (3 OH)	4,84с (1H)	1,32-1,36; 6,62-7,74	900	1010	3100 3500 2950	1600	1650	1230 C-O-C
16	3,2-3,6м (6H)	4,2-4,5 кварт. (4OH)	4,8с (1H)	1,29-1,35; 6,58-6,62	890	1050	3000 3500 2950	1540	1665	1250 C-O-C
17	3,3-3,7м. (6H)	4,4-4,6 квар (4 OH)	5,1с (1H)	(1,30-1,36; 6,57-5,77)	905	1030 1074	2958 3400	1640 (2920 1572)		1210 (C-O-C)

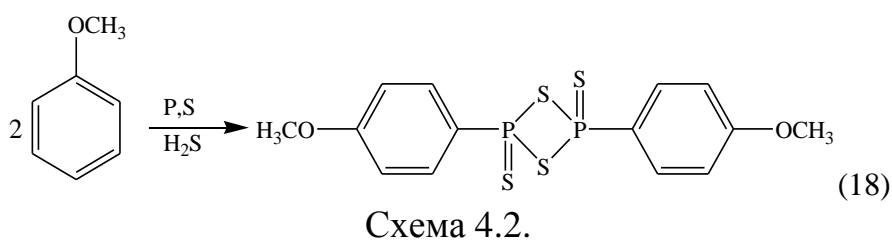
Таким образом, реакцией гликозилкарбамоилирования этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты получены углеводные производные анестезина. Эти соединения могут представить перспективные, ранее неизвестные лекарственные формы анестезина с более высокой биологической активностью.

#### 4.2. Реакция тионирования производных мочевины и гликозилкарбамидов.

**4.2.1. Синтез модифицированного способа реагента Lawesson (2,4-бис-(*p*-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид).** В последние годы возрос интерес к разработке методов синтеза органических соединений серы. В этом плане весьма перспективным является применение реагента Lawesson для тионирования органических соединений. Превращение амидов в более активные тиамиды приводит к получению новых биологически активных соединений. Для этой цели нами был использован реагент Lawesson для тионирования карбонильных соединений.

Мы воспроизвели синтез реагента Lawesson по описанной в литературе методике (*Org. Synth.* 1984, 62, 158), однако, вместо порошкообразного продукта, о чем говорится в работе, нами было получено маслообразное вещество, которое трудно было использовать для наших целей.

В связи с этим, мы разработали модифицированный способ получения реагента Lawesson по схеме 4.2.



В отличие от предыдущего способа, в нашем случае, вместо пентасульфида фосфора, использовали элементарные серу и красный фосфор, с последующим добавлением анизоль в среде углекислого газа. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли абс. эфиром и бензолом, перекристаллизовали из абс. толуола. Получены бледно-желтые, устойчивые кристаллы, физико-химические характеристики которых совпали с литературными данными реагента Lawesson (*Org. Synth.* 1984, 62, 158) (табл. 4.4).

Таблица 4.4 - Физико-химические характеристики реагента Lawesson

№	Формула	Выход, %	Тпл, °C	Найдено, % (Вычислено, %)		ИК-спектр, (KBr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ )		
				C	H	P=S P-C	R-O-CH <sub>3</sub>	C-H
18	LR	49	228-229	41,95 (41,57)	3,78 (3,49)	689 615	1022 1095 1180	1653- 1459

В ИК спектре реагента Lawesson валентные колебания связи P=S наблюдаются в области  $689 \text{ cm}^{-1}$ , а связи P=C - в области  $615 \text{ cm}^{-1}$ . Полосы поглощения 1022, 1095, 1180  $\text{cm}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям R-O-CH<sub>3</sub> групп, поглощение в области 1267, 1294, 1308, 1458, 1493  $\text{cm}^{-1}$  характерно для связи ароматического кольца.

**4.2.2. О возможности применения реагента Lawesson для тионирования производных мочевины.** **4.2.3. Синтез производных пикрат S-бензил-N-изотиомочевины.** Представлял интерес получение производных тиомочевин и изучение влияния заместителей на ход реакции тионирования. В результате проведенного эксперимента найдено, что наилучшие выходы получаются при введении в реакционную смесь реагентов основного характера, таких как триэтиламин, ТГФ, пиридин, последний к тому же может являться и растворителем.

В качестве исходных веществ для синтеза были взяты N-фенилмочевина, N-трет-бутилмочевина и дифенилмочевина. Известно, что фенильная группа

обладает - I индуктивным эффектом, сравнимым с -I индуктивным эффектом этиленовой группы, а третбутильная группа +I индуктивным эффектом (в схеме 4.3 указано только +I индуктивное влияние заместителей).

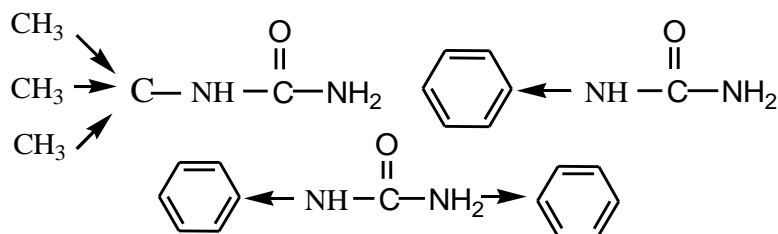


Схема 4.3.

С другой стороны, замещенное бензольное кольцо, имеющее ряд атомов со свободной электронной парой, например, таких как азот, обладает M мезомерным эффектом (схема 4.4), где указаны только мезомерные эффекты заместителей.

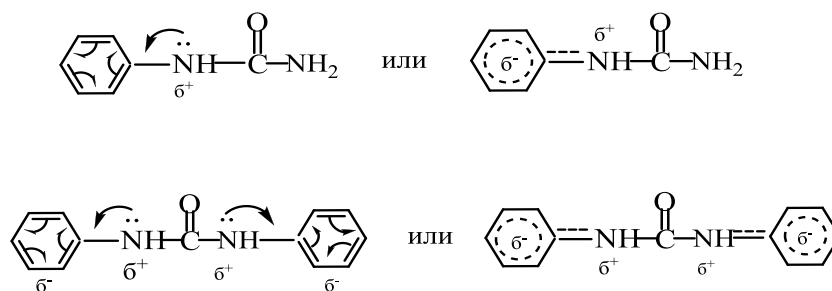


Схема 4.4.

Взаимодействие мочевины (19), фенилмочевины (20), дифенилмочевины (21), t-бутилмочевины (22) с реагентом Lawesson в пиридине, тетрагидрофуране, триэтилаmine в присутствии углекислого газа приводит к образованию соответствующей тиомочевины (23), фенилтиомочевины (24), дифенилтиомочевины (25) и t-бутилтиомочевины (26) (см. схему 4.5). В тетрагидрофуране реакция протекает в течение 2-х часов с выходом продукта около 50%, в пиридине - 65%, триэтилаmine - 45%.

Нами была изучена реакция получения производных пикрат S-бензил-N-изотиомочевины. При взаимодействии мочевины в тетрагидрофуране и абс. триэтилаmine с реагентом Lawesson в присутствии углекислого газа, при кипячении смеси в течение двух часов с последующим добавлением бензил хлористого и пикриновой кислоты был получен пикрат S-бензил-N-изотиомочевины (28). Выход продукта составляет 28% (табл. 4.5, схема 4.5).

Синтез тиомочевины и её производных с помощью реагента Lawesson был осуществлен: а) в тетрагидрофуране в присутствии триэтиламина, б) в

толуоле в присутствии триэтиламина, в) в пиридине, причем выход в пиридине был несколько выше, чем в тетрагидрофуране и толуоле (схема 4.5).

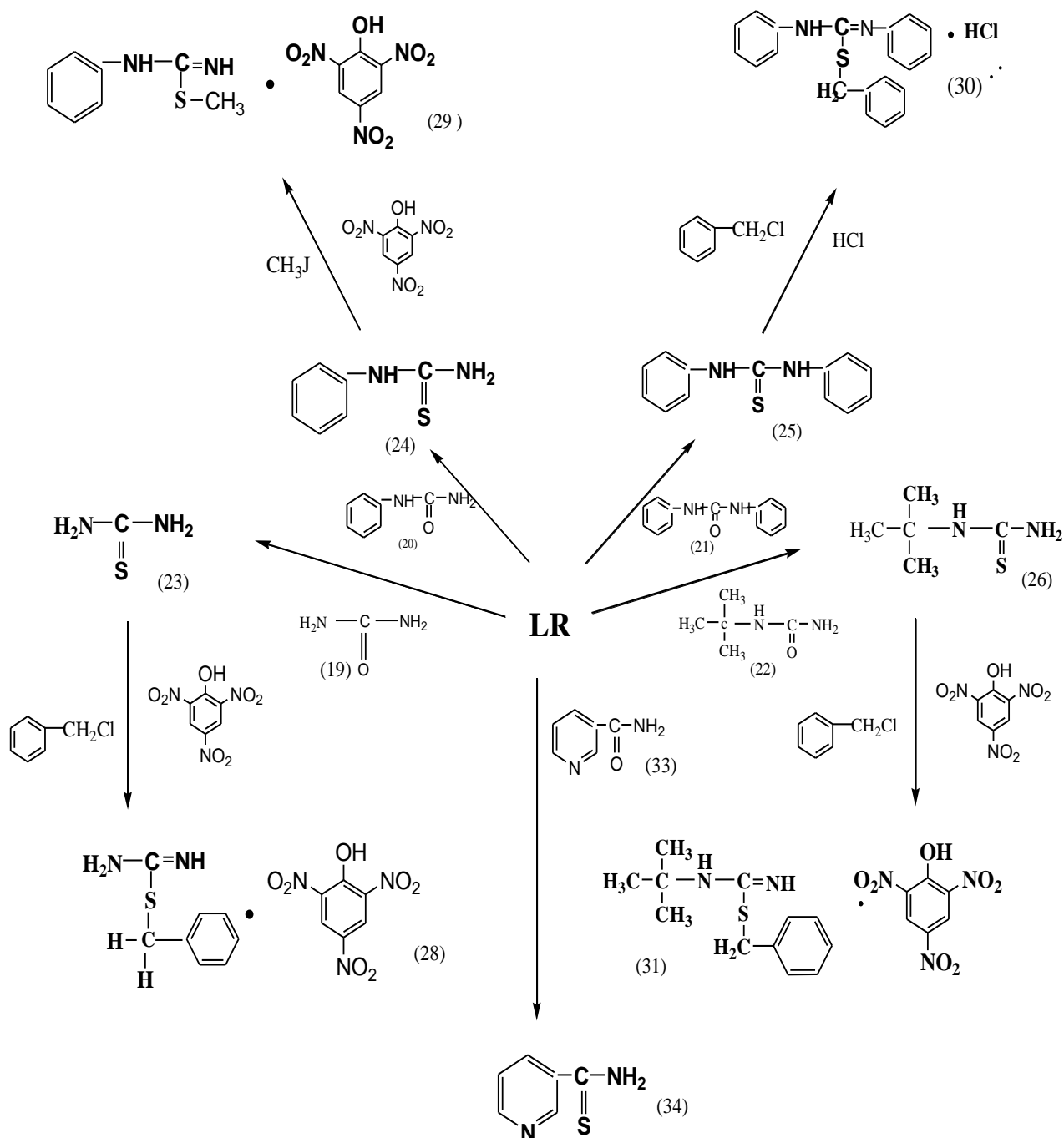


Схема 4.5 - Получение тиомочевины (23), фенилтиомочевины (24), дифенилтиомочевины (25), t-бутилтиомочевины (26), пикрата S-бензил-N-изотиомочевины (28), пикрата S-метил-N-фенилизотиомочевины (29), пикрата S-бензил-N,N'-дифенилизотиомочевины (30), пикрата S-бензил-N-третбутилизотиомочевины (31), тионикотинамид (34).

Таблица 4.5 - Физико - химические характеристики соединений 23-26, 28-31

№ соед.	Тпл., °C	Выход %	Rf*, **, ***	Брутто формула	Вычислено % (найденно %)				Характеристические колебания, см <sup>-1</sup>					
					C	H	N	S	Arom C-H	C-N	C=S	-NH <sub>2</sub>	N-H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
23	182	75,69	0,6*	CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S	15,77 (15,01)	5,29 (5,86)	36,80 (36,14)	42,11 (41,86)	-	1090	1431 1467	3258 3363	1588	-
24	152- 153	49,23	0,8**	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	55,23 (55,98)	5,29 (5,77)	18,40 (18,03)	21,06 (21,75)	696,749 809	1230 1274	1316 1344	3423	1610 1589	-
25	157- 158	25,71	0,8***	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	68,39 (68,81)	5,29 (5,90)	12,27 (11,98)	14,04 (14,78)	635,696 758	1239	1314 1342	-	1590 1599	-
26	217- 218	43,18	0,9***	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	45,42 (45,99)	9,14 (9,76)	21,18 (20,88)	24,24 (24,95)	-	1255	1403	3405	1596 1639	1378 1395
28	188- 189	27,60	-	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	42,53 (42,07)	3,31 (3,01)	17,71 (17,14)	8,10 (8,81)	647, 744 783	1274	1314 1363		1605 3460	3275 (OH) 1647 (NO <sub>2</sub> )
29	175- 176	45,00	-	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	42,53 (42,98)	3,31 (3,66)	17,71 (17,00)	8,10 (8,95)	696, 744 786	1236	1332 1362		1652 3398	3097 (OH) 1566 (NO <sub>2</sub> )
30	151- 153	46,36	-	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> SCl	67,68 (67,01)	5,39 (5,93)	7,89 (7,08)	9,03 (9,78)	658,740 828	1255	1341 1395		1646 3180	-
31	105- 107	41,75	-	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	47,88 (47,10)	4,68 (4,02)	15,51 (15,97)	7,10 (7,84)	523,702, 731,782, 830	1265	1343 1431		1608	3103 (OH) 1633 (NO <sub>2</sub> ) 1265, 1312 (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-)
*Система: толуол: тетрагидрофуран (1:9); **система: толуол: тетрагидрофуран (1:1); ***система: толуол: тетрагидрофуран (5:1).														

В ИК-спектре соответствующие поглощения конкретных функциональных групп производных тиомочевин наблюдаются довольно интенсивно (рисунок 4.3, 4.4).

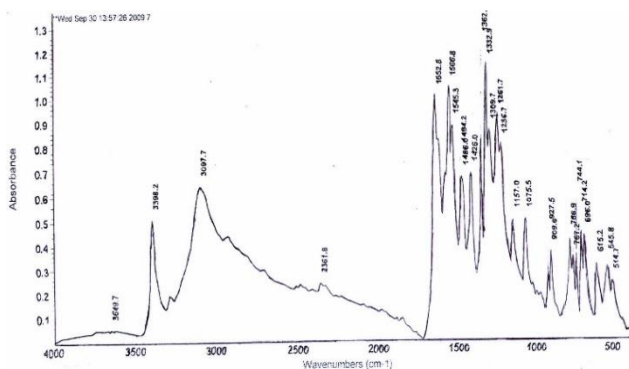


Рисунок 4.3 - ИК-спектр фенилтиомочевины.

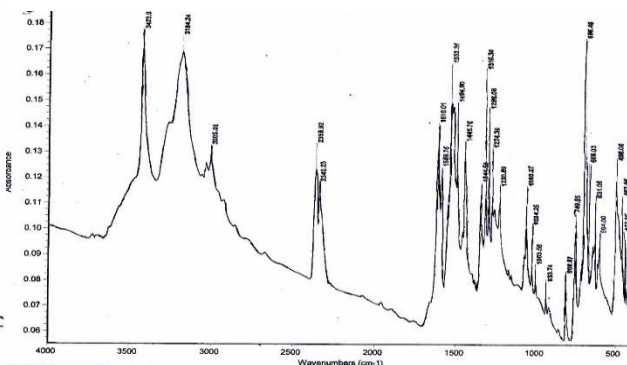


Рисунок 4.4 - ИК-спектр пикрат фенилтиомочевины.

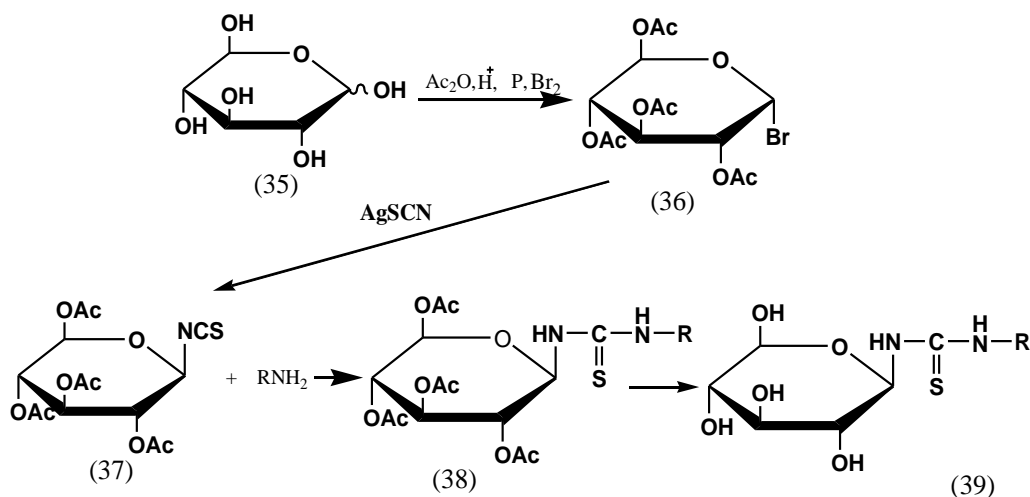
Таким образом было установлено, что наилучшие выходы получаются при введении в реакционную смесь реагентов основного характера, таких как триэтиламин, пиридин, последний к тому же может являться и растворителем.

**4.2.4. Тионирование никотинамида с применением реагента Lawesson.** Ранее для тионирования никотинамида использовался фторсодержащий аналог реагента Lawesson (Org. Lett.-2006 -V.8 - P.1093), недостатком которого являлись трудности освобождения от побочных продуктов. Мы провели тионирование никотинамида реактивом Lawesson (18), который позволяет сразу получить целевой продукт. Реакцию тионирования никотинамида проводили в тетрагидрофуране, в среде сухого углекислого газа, кипячением в течение двух часов. В результате получен целевой продукт тионикотинамид (34) с выходом 80%.  $T_{пл}=185-190^{\circ}\text{C}$ . Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии в системе: бензол: тетрагидрофуран (1:9).

В ИК-спектре тионикотинамида имеются следующие характеристические полосы поглощения: интенсивные полосы поглощения при 1681, 1635, 1589  $\text{cm}^{-1}$  относятся к деформационным колебаниям группы ( $\text{NH}_2$ ); в области 1458, 1402, 1313  $\text{cm}^{-1}$  проявляются валентные колебания группы ( $\text{C}=\text{S}$ ); полосы в области 734-630  $\text{cm}^{-1}$  свидетельствуют о наличии деформационных колебаний группы ( $\text{C}-\text{H}$ ). В ПМР спектрах содержатся сигналы протонов гетероциклического кольца в области 8,80; 7,61; 8,40; 9,20 м. д. (4H). Сигнал протонов  $\text{NH}_2$  группы в виде дублета, связанной  $\text{C}=\text{S}$ , наблюдается при 7,4 м.д.

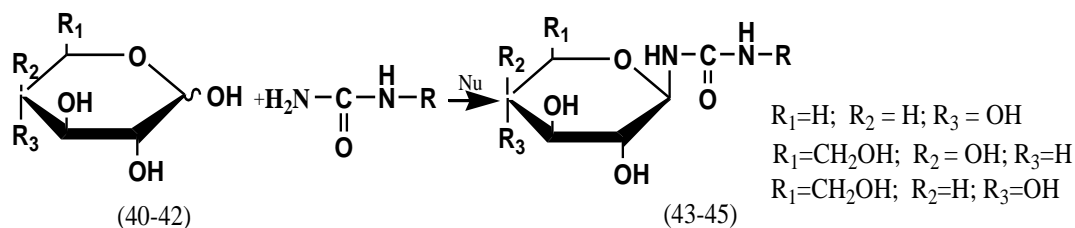
Таким образом, показано что в отличие от реакции тионирования никотинамида с фторсодержащим аналогом реагента Lawesson, наш метод получения тионикотинамида реагентом Lawesson (18) является простым и удобным.

**4.2.5. Новый способ получения гликозилметилтиомочевин.** До настоящего времени, единственным доступным способом синтеза углеводных производных тиомочевин являлся изотиоцианатный метод, разработанный в 1914 году Э. Фишером, протекающий по схеме 4.6.



Этот метод, на наш взгляд, имеет ряд существенных недостатков, а именно: многостадийность, использование дорогостоящих реагентов (соли серебра), агрессивных веществ, использование дорогостоящего катализатора (двуокиси платины), ядовитых реагентов (азиды натрия, брома), дефицитного производного изотиоцианата, высокого давления и длительность реакции.

В связи с этим представляло интерес применить реагент Lawesson для реакции тионирования гликозилмочевин. В качестве исходных продуктов нами были использованы гликозилметилмочевины (43-45), способ получения которых был разработан учеными Кыргызстана (Афанасьев В.А., Джаманбаев Ж.А., 1971) в условиях нуклеофильного катализа (схема 4.7).



Получение углеводных производных тиомочевин с применением реагента Lawesson является практически неизученным объектом и в связи с этим является весьма актуальным. В предлагаемом способе схема упрощается, процессы ускоряются и из технологического процесса исключаются использование высокого давления и дорогостоящих реактивов.

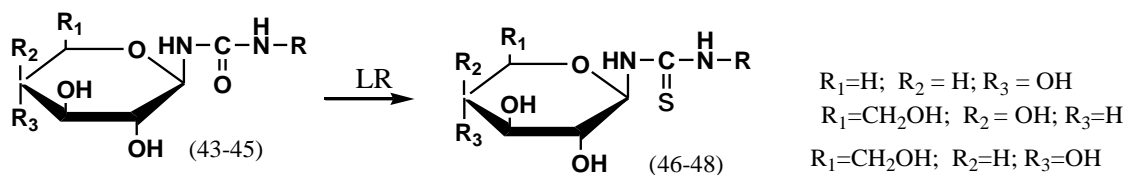
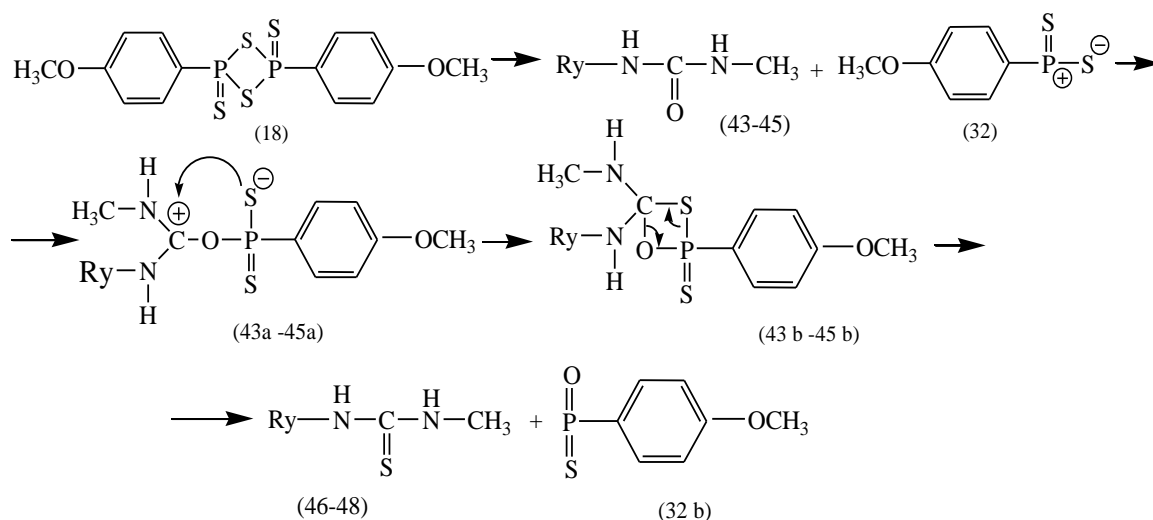


Схема 4.8.

При взаимодействии гликозилметилмочевин (43-45) с реагентом Lawesson (18) в пиридине при соотношении 1:1, в среде углекислого газа, получены целевые продукты - гликозилметилтиомочевины (46-48) (схема 4.9).



где: Ry = ксилоза, галактоза и глюкоза

Схема 4.9 - Механизм реакции тионирования гликозилметилмочевины.

Реакция протекает достаточно быстро, поэтому зафиксировать промежуточное образование соответствующих продуктов нам не удалось. Вероятнее всего, реакция протекает с распадом реагента Lawesson (18) на дитиометафосфонат (32), который имеет резонансную структуру. Взаимодействие дитиометафосфоната с гликозилметилмочевинами (43-45) приводит к образованию промежуточных циклических тиокеталей (43а-45а), при последующем разложении которых образуются конечные продукты (46-48). Синтезированные по новому способу соединения представляют собой кристаллические вещества, обладающие химической стабильностью. Они хранятся без разложения при комнатной температуре, устойчивы в условиях ТСХ. Физико-химические характеристики и спектральные анализы продуктов (46-48) приведены в табл. 4.6. В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $^1\text{H}$  ЯМР синтезированных соединений (46-48) наблюдаются сигналы всех соответствующих ядер, входящих в состав полученных веществ (табл. 4.7).

В ИК-спектрах, в частности, N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевины (48) наблюдается широкая полоса в области 3000-3550 см<sup>-1</sup>,



характерная для валентных колебаний групп ОН и NH. Полосы поглощения в области 1024, 1108  $\text{см}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям углеводного кольца. Колебания в области 1256 - 1441  $\text{см}^{-1}$  можно отнести к валентным колебаниям группы (C=S). Пики в области 2836  $\text{см}^{-1}$  относятся к колебаниям группы (CH<sub>3</sub>).

Слабопольная часть ПМР спектра соединения (48) содержит сигналы, которые проявляются в виде мультиплета с центром при 3,6 м.д. - 3,8 м.д., соответственно, принадлежащие пятому аксиальному и пятому экваториальному атому водорода углеводного кольца. Экваториальный атом водорода при C-2 проявляется в виде дублета с химическим сдвигом при 3,8 м.д. Сигнал в виде уширенного синглета, принадлежащий к протонам метильной группы CH<sub>3</sub>, наблюдается в области 2,7 м.д. Полосы поглощения в области 4,6 м.д. - 4.85 м.д. относятся к углеводным кольцам (табл. 4.7., рисунок 4.5).

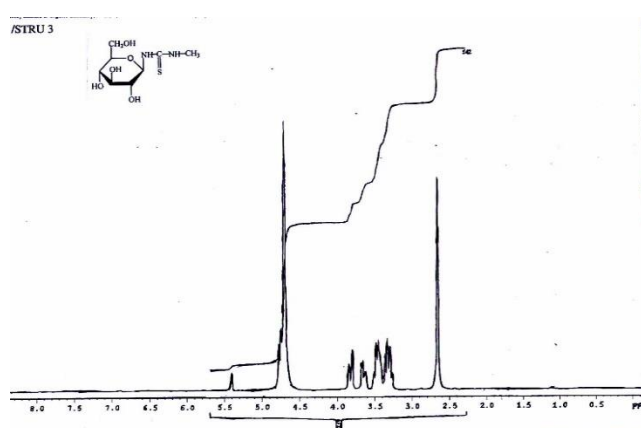


Рисунок 4.5 - ПМР-спектр соединения 48.

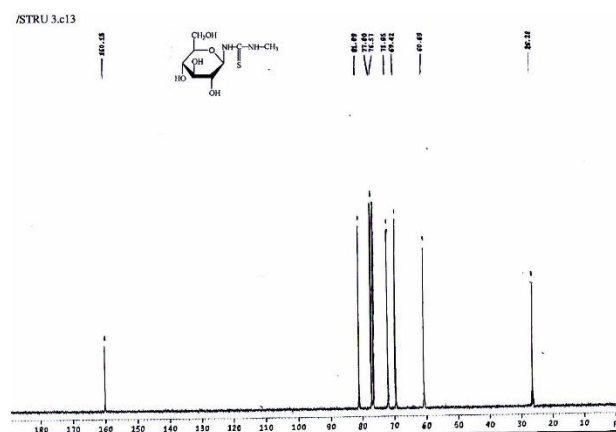


Рисунок 4.6 - <sup>13</sup>C ЯМР спектр соединения 48.

В <sup>13</sup>C ЯМР спектрах N-метил-N'-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевинь аномерные атомы углерода обнаруживаются в области δ 60,69 - 81,09 м.д., что также свидетельствует в пользу β-конфигурации гликозидной связи. Сигналы в области δ 60.69 м.д. и δ 69.42 говорят о том, что глюкозидный остаток в обсуждаемых соединениях находится в пиранозной форме. Сигналы в области δ 26,28 м.д. относятся к метильной группе, сигналы C=S наблюдаются в поле δ 160,13 м.д. (рисунок 4.6).

Совокупность спектральных характеристик синтезированных соединений (46-48) не оставляет сомнений в том, что все полученные вещества представляют собой индивидуальные соединения (*Патент № 1251 «Способ получения гликозилметилтиомочевин» 2010 г.*), (*Organized by Korean Women Inventors Association (KWIA) and supported by International Federation of Inventor's Associations (IFIA), Bronze medal, Korea, Seoul 2015y*).

Таким образом, преимуществом данного способа является упрощение, ускорение процесса и исключение из технологического процесса высокого давления, дорогостоящей двуокиси платины, ядовитых азидов натрия и брома.

Таблица 4.6 - Физико - химические характеристики N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевин (46-48) и пикратов S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевин (50-52)

№ соед.	Тпл., °C	Выход %	Rf*	Брутто формула	Вычислено % (найдено %)				Колебание углеводного фрагмента, ν, см <sup>-1</sup>			Колебание агликона, ν, см <sup>-1</sup>		
					C	H	N	S	-C-O-	ОН	β- форма	N-H (ОН)	C=S	CH <sub>3</sub>
46	122- 125	53	0,2	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S	38,00 (40,10)	5,92 (5,77)	12,66 (13,20)	14,49 (13,51)	1029 1145	2958 3046	955	1658 1602 2958	1257 1403 1439	2838
47	165- 167	58,4	0,6	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> S	38,09 (38,24)	6,39 (6,50)	11,10 (11,25)	12,71 (12,87)	1030 1074 1144	3288 3046	949	1572 1602 2958	1257 1453	2837
48	168- 170	48,8	0,8	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> S	38,08 (38,25)	6,39 (6,50)	11,10 (11,29)	12,71 (12,85)	1024 1108	3000 3550	926	2939 1536 1649	1256 1461 1441	2836
50	137- 138	54,60	-	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> O <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S	44,36 (44,55)	4,28 (3,91)	12,93 (13,35)	5,92 (6,31)	1109	3500	903	3000	1340 1425	2930
51	156- 158	46,00	-	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>12</sub> N <sub>5</sub> S	44,13 (43,12)	4,41 (4,95)	12,25 (13,54)	5,61 (6,07)	1158	3462	921	3068	1365 1337 1425	2925
52	149- 150	65,80	-	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>12</sub> N <sub>5</sub> S	44,13 (44,39)	4,41 (3,95)	12,25 (12,86)	5,61 (6,45)	1159	3067	929	2854 3067	1338 1424	2925
* Система: ацетонитрил: этанол (3:2)														

Таблица 4.7 - Химические сдвиги соединения 46-48

№	Химический сдвиг $\delta$ =м.д. ПМР			Химический сдвиг $\delta$ =м.д. $^{13}\text{C}$ ЯМР					
	Углеводная часть	Агликоновая часть		Углеводная часть					Аглик. часть
	CH (OH)	NH	CH <sub>3</sub> (3H)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub> (C <sub>6</sub> )	C=S (CH <sub>3</sub> )
46	4,7 уш.с. 3,2-3,7м. (4,5-4,8 уш.с.) (3 OH)	5,4с (1H)	2,7 уш.с. (3H)	81,80	71,82	76,63	69,13	66,30 (-)	160,04 (26,22)
47	3,2-3,9м. (4,6-4,7 уш.с.) (4 OH)	5,4с (1H)	2,7 уш.с. (3H)	81,51	69,54	73,43	68,69	76,08 (60,99)	160,23 (26,22)
48	3,5триплет 3,6-3,8м. (4,6-4,8 уш.с.) (4 OH)	5,4с (1H)	2,7 уш.с. (3H)	81,09	71,95	76,57	69,42	77,00 (60,69)	160,13 (26,28)

Нами впервые разработан способ получения пикратов S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-изотиомочевин (50-52) с применением реагента Lawesson. Взаимодействие N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-мочевины (43-45) 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 минут. Затем, к кипящему раствору прибавляют горячий 1%-ный водный раствор пикриновой кислоты. В результате образуются соответствующие пикраты S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-тиомочевин (50-52) (схема 4.10). В результате реакции было доказано, что, поскольку атом серы является нуклеофильным центром, то группа C=S примет активное участие в реакции и превратится в C-S-связанные продукты.

Соединения (50-52) хорошо кристаллизующиеся вещества, желтоватого цвета, без запаха, хорошо растворимые в воде, устойчивые при длительном хранении (табл. 4.6).

В ИК-спектре соединения (52), полосы поглощения 1079, 1159, 1279, 1338 см<sup>-1</sup> относятся к колебаниям углеводного кольца. Деформационные колебания группы N-H (амид II) наблюдаются в области 1424 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения связи S-R наблюдаются в области 601 см<sup>-1</sup>, а связи N-CH<sub>3</sub> - в области 1637 см<sup>-1</sup>.

В ПМР-спектре соединения (52), пики при 3,84 м.д., 3,37 м.д., 4,73 м.д. принадлежат протонам углеводного кольца. Сигнал в виде дублета,

принадлежащий протону NH-группы, связанный с гликозидным центром, наблюдается при 8,8 м.д. Уширенный синглет, принадлежащий протонам -CH<sub>2</sub> и -CH<sub>3</sub> групп, связанных с фенильным кольцом, наблюдается при 3,9 м.д. Протоны фенильного кольца, наблюдаются в области 7.0-8,1 м.д., сигнал при 8,97-8,7 м.д. принадлежит тринитрофенильным протонам.

**4.2.6. Тионирование 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамоил]-3,5-диметилпи-разола, 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-(β-D-галактопиранозил)-карбамоилдиэтилен-диамина и N-(β-D-гликопиранозил) фенилмочевины.** Проведены поисковые исследования по подбору условий тионирования ранее синтезированных соединений 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамоил]-3,5-диметилпиразола (61), 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-(β-D-галактопиранозил)-карбамоилдиэтилендиамина (62) и N-(β-D-гликопиранозил)-фенилмочевин (63-64). Нам удалось заменить атом кислорода на атом серы в молекулах карбамидов сахаров с помощью реагента Lawesson. Установлено, что кипячение в течение двух часов соединений (61-64) в тетрагидрофуране и триэтилаmine в среде углекислого газа с реагентом Lawesson приводит к образованию соответствующих целевых продуктов (65-68), (схема 10). (Патент № 2042 «Способ получения 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразола», 2017 г.)

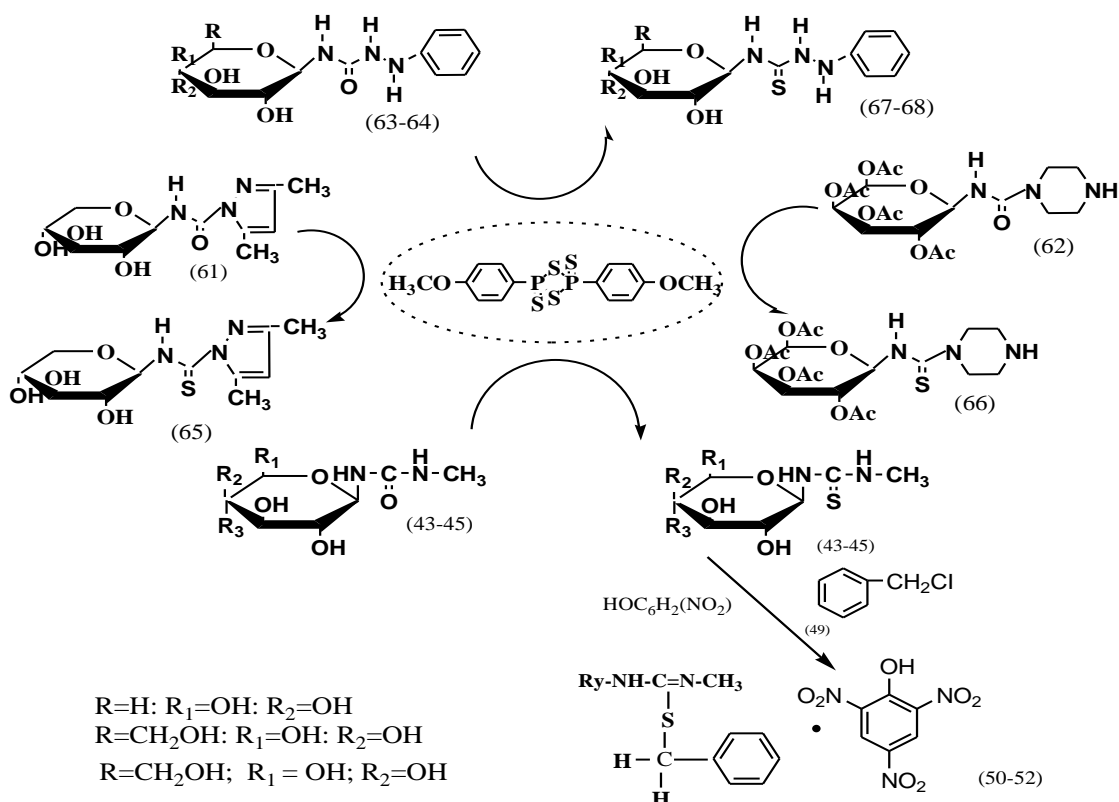


Схема 4.10 - Тионирование карбамидов сахаров.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли, используя методы тонкослойной и бумажной

хроматографии в системах: толуол-ТГФ (2:1) и хлороформ - этанол (3:1). Полученные соединения белого цвета, без запаха, хорошо кристаллизуются, устойчивы при длительном хранении.

В ИК-спектре соединения 65 в области  $3453\text{ см}^{-1}$  и  $3269\text{ см}^{-1}$  появляется широкая полоса поглощения, характерная для ОН группы. Колебания характеристических полос поглощения связи  $\text{C}=\text{S}$  проявляются в области  $1216\text{ см}^{-1}$ . Полоса при  $1626\text{ см}^{-1}$  относится к колебаниям связи  $\text{HC}=\text{CH}$ , что скорее всего указывает на циклическую структуру пиразольного кольца.

В спектрах ПМР соединения 65 обнаружены сигналы протонов при углеродных атомах углеводной цепи в области  $\delta=3,9\text{--}3,41$  м.д. (5H). Сигнал, принадлежащий протону NH-группы, связанный с  $\text{C}_1$  D-ксилопиранозным остатком, проявляется при  $\delta=7,2$  м.д. Протоны гидроксильных групп наблюдаются при  $\delta=4,5\text{--}4,8$  м.д (3H). Сигналы метильных протонов пиразольного кольца наблюдаются в области 2,8 м.д. в виде уширенного синглета (6H). Кроме того, наблюдается сигнал при  $\delta=5,9$  м.д., (1H) обусловленный СН-пиразольными протонами.

В ИК-спектре соединения 66 деформационные колебания группы N-H (амид II) наблюдаются в области  $1421\text{ см}^{-1}$ . Колебания характеристических полос поглощения связи  $\text{C}=\text{S}$  проявляются в области  $1228\text{ см}^{-1}$ .

В ПМР спектре соединения 66 наблюдаются протоны диэтилендиамина в области 3,55 м.д. в виде квартета. В спектре проявляются характерные сигналы протонов углеводного кольца (3.9-4,35 м.д). Сигнал протона N-H группы наблюдается в виде дублета при 4,8 м.д.

В соединениях (67-68) полосы поглощения связи  $\text{C}=\text{S}$  наблюдаются в области  $1233$ ;  $1228\text{ см}^{-1}$ , деформационные колебания N-H - группы (амид II) - в области  $1748$ ;  $1750\text{ см}^{-1}$ .

В ПМР спектре соединений (67-68) имеются сигналы, которые проявляются в виде мультиплета 3,41-4,7 8 м.д, 3,5 м.д., соответственно принадлежащие атомам водорода углеводного кольца. Сигнал в виде дублета, принадлежащий протону NH-группы, связанной с гликозидным центром наблюдается при 7,18; 7,2 м.д. Протоны ароматического кольца наблюдаются в области при 6,6-7,1 м.д.

**4.2.6. Синтез пикратов S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-тио-мочевин.** Нами впервые разработан способ получения пикратов S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевин с применением реагента Lawesson (схема 4.10). В результате реакции было доказано, что, поскольку атом серы является нуклеофильным центром, то группа  $\text{C}=\text{S}$  примет активное участие в реакции и превратится в C-S-связанные продукты. Подтверждением тому является реакция взаимодействия тиокарбамида с бензилом хлористого. В молекуле бензоилхлорида атом хлора обладает наиболее сильным

отрицательным индуктивным эффектом. В связи с этим атом хлора обладает частично отрицательный заряд, а углерод приобретает частично положительный заряд, в итоге индуктивный эффект позволяет разрыву атома хлора от углеродного атома. В связи с этим подвижный атом хлора хлористого бензила легко вступает в реакции нуклеофильного замещения, что позволяет получить ряд органических соединений. В результате реакции алкилирования тиокарбамидов образуются пикраты S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-тиомочевин. В ИК-спектре пикрат S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-глюкопиранозил)-тиомочевин наиболее характерные полосы поглощения валентных колебаний О-Н и N-H групп наблюдается в районе 3067 и 3500 см<sup>-1</sup>. Валентные колебания углеводного кольца наблюдается в районе 1079, 1159, 1279, 1338 см<sup>-1</sup> и полосы поглощения в области 1640 см<sup>-1</sup> относится к деформационным колебаниям группы N-H. Полосы поглощения в области 2925 см<sup>-1</sup> обусловлены валентными колебаниями СН<sub>3</sub>-группы.

В ПМР спектре, в частности пикрата S-бензил-N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-ксилопиранозил)-тиомочевин слабополярная часть спектра содержит сигналы, которые проявляются в виде триплета с центром при 3,84 м.д, 3,37 м.д., соответственно принадлежащие пятому аксиальному и пятому экваториальному атому водорода углеводного кольца. Экваториальный атом водорода при C-2 проявляется в виде синглета с химическим сдвигом при 4,73 м.д. Протон NH-группы, связанной с гликозидом наблюдается в районе 8,8 м.д в виде дублета. Имеются полосы поглощения при 3,9 м.д в виде уширенного синглета, принадлежащий протонам -CH<sub>2</sub> и -CH<sub>3</sub> групп, связанных с фенильным кольцом, Протоны фенильного кольца, наблюдаются в области 7.0-8,1 м.д., и сигнал при 8,97-8,7 м.д. принадлежит тринитрофенильным протонам. В спектре интенсивность полос поглощения и химические сдвиги моносахаридов (глюко-, галакто-, ксило-) изменяется в зависимости от природы моносахаридного остатка.

Таким образом, в результате проведенных исследований были разработаны методы синтеза и получен ряд новых углеводсодержащих производных тиокарбамидов.

#### **4.2.7. Синтез углеводных производных тиосемикарбазидов.**

Производные семикарбазидов все больше привлекают внимание исследователей как биологически активные вещества. В связи с этим нами были проведены поисковые работы по подбору условий проведения реакций получения тиосемикарбазид (54) с помощью реагента Lawesson (схема 4.11).

Для получения углеводных производных тиосемикарбазид использовали ранее синтезированные N-гликозилированные семикарбазиды, в которых концевые аминогруппы находятся в своей активной форме и обладают высокой нуклеофильной реакционной способностью.

Взаимодействие N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-семикарбазидов (61-63) с реагентом Lawesson в пиридине, в среде углекислого газа в течение 20 минут приводит к образованию соответствующих N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-гликопиранозил)-тиосемикарбазидов (58-60) (схема 4.11).

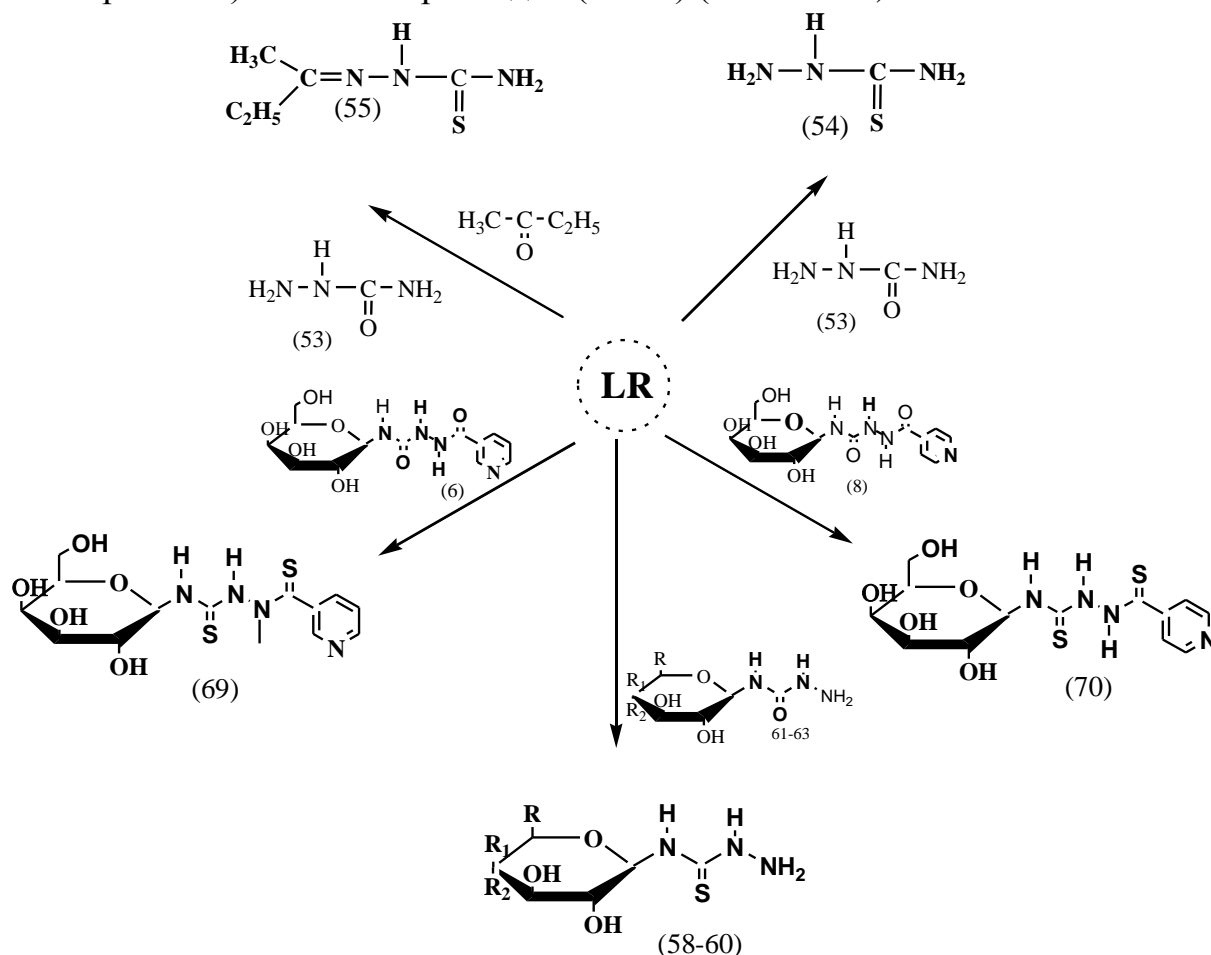


Схема 4.11 - Тионирования производных семикарбазидов.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли используя методы тонкослойной и бумажной хроматографии в системах: хлороформ-этанол-метилэтилкетон (1:2:1). Структура полученных соединений была подтверждена данными физико-химического и спектрального анализов (табл. 4.8, 4.9).

В ИК-спектрах соединения 59 наиболее информативной для идентификации является область  $1332, 1439 \text{ см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям группы  $\text{C}=\text{S}$ . Полосы поглощения в области  $1530 \text{ см}^{-1}$  указывают на деформационные колебания N-H группы, а в области  $1138 \text{ см}^{-1}$  и  $999 \text{ см}^{-1}$  - на наличие углеводных компонентов.

В спектрах ПМР соединения 58 обнаружены сигналы протонов углеводного кольца в области  $\delta 4,81-3,35$  м.д. Сигнал, принадлежащий протону NH-группы связанного с C<sub>1</sub> D-ксилопиранозным остатком, проявляется в виде

Таблица 4.8 - Физико-химические характеристики соединений 54, 55, 58, 59, 60

№ соед.	Тпл., °С	Вых од %	Rf*	Брутто формула	Вычислено % (найдено %)				Колебание углеводного фрагмента, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			Колебание агликона, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		
					C	H	N	S	-C- O-	ОН	$\beta$ - фор	N-H	C=S	NH <sub>2</sub>
54	180- 183	43,7	0,5*	CH <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S	13,17 (14,71)	5,53 (5,02)	46,10 (46,94)	35,18 (34,73)	-		-	1583 1662 3195	1349 1375 1440	3462
55	104- 105	33,5	-	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> S	41,06 (42,01)	8,27 (7,77)	28,73 (27,14)	21,92 (21,03)	-		-	$\nu$ (NH) 3063 $\delta$ (NH) 1587	1388 1482	3432
58	217- 219	35,6	0,8**	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S	32,28 (32,40)	5,86 (6,10)	18,82 (18,97)	14,36 (14,47)	1108	3000 3500	901	$\nu$ (NH) 3251 $\delta$ (NH) 1505	1377 1461	3377
59	210- 211	46,0	0,5**	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S	33,19 (33,36)	5,97 (6,28)	16,59 (16,75)	12,66 (12,98)	1138	3000 3400	908	$\nu$ (NH) 3251 $\delta$ (NH) 1530	1332 1439	3369
60	225- 226	45,6	0,3	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S	33,19 (33,46)	5,97 (6,33)	16,59 (16,81)	12,66 (12,88)	1120	3000- 3500	895	$\nu$ (NH) 3250 $\delta$ (NH) 1520	1350	3380
*Система: толуол: тетрагидрофуран (5:1); **система: хлороформ:этанол:метилэтилкетон (1:2:1).														



дублета при  $\delta=8,78$  м.д. Сигналы, принадлежащие протонам  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ , проявляются в районе  $\delta=7,1$  м.д. и  $7,7$  м.д.

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах 58 аномерные атомы углерода углеводного кольца обнаруживаются в области  $\text{C}_1$  (90,5 м.д),  $\text{C}_2$  (73,9 м.д),  $\text{C}_3$  (77,0 м.д),  $\text{C}_4$  (70,1 м.д),  $\text{C}_5$  (67,8 м.д), что также свидетельствует о  $\beta$ -конфигурации гликозидной связи. Сигналы  $\text{C}=\text{S}$  наблюдаются в поле  $\delta$  183,6 м.д.

Таблица 4.9 - Спектры ПМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединений 58, 59, 60.

№	Химический сдвиг $\delta$ =м.д. (ПМР)				Химический сдвиг $\delta$ =м.д. ( $^{13}\text{C}$ ЯМР)						
	Углеводная часть		Аглик. часть		Углеводная часть						Аглик.
	CH	OH	NH	-NH-NH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C=S
58	3,83 уш.с. 3,49-3,76м (6H)	3,35- 4,81м (3 OH)	8,78д (1H)	7,1; 7,7 с (3H)	90,5	73,9	77,0	70,1	67,8	-	183,6
59	3,9 уш.с. 3,4-3,6м.(7H)	4,7-4,81м (4 OH)	8,75д (1H)	6,9; 7,5 с. (3H)	88,3	74,2	74,8	71,2	79,1	62,0	180,5
60	3,82 уш.с. 3,3-3,7м.(7H)	4,6-4,85м (4 OH)	8,81д (1H)	6,95; 7,56 с. (3H)	87,5	74,5	73,4	72,8	75,5	63,9	178,2

Таким образом, было установлено, что взаимодействие N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-семикарбазидов с реагентом Lawesson приводит к образованию соответствующих N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-гликопиранозил)-тиосемикарбазидов, которые, благодаря своим конечным активным аминогруппам, дают возможность синтезировать ряд серосодержащих производных карбамидов сахаров (Патент № 1785 «Галактопиранозилтиосемикарбазид обладающий антибактериальной активностью», 2015 г).

При тионировании соединений 6 и 8 с помощью реагента Lawesson (схема 4.11) нам удалось получить кристаллы углеводных производных (изо)никотиноилтиосемикарбазидов (69, 70). Реакцию вели в среде абс. пиридина. Выход продуктов составляет около 50%. Ход реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии в системе этиловый спирт-вода 1:1. В ИК-спектре соединения 69  $\beta$ -положение углеводного кольца наблюдается в области  $906\text{ см}^{-1}$ . Полосы в области  $1134, 1091, 1051\text{ см}^{-1}$  характерны для углеводных компонентов. Также полосы поглощения  $2938-2997\text{ см}^{-1}$  характерны для колебаний OH группы углеводного кольца, валентные колебания связи  $\text{C}=\text{S}$  наблюдаются в области  $1354-1474\text{ см}^{-1}$ , полосы

поглощения при  $1633\text{ см}^{-1}$  относятся к деформационным колебаниям связи N-H (амид II). Валентные же колебания связей ниазида наблюдаются в районе 433, 502, 603, 678  $\text{см}^{-1}$ . В ПМР спектре 69 наблюдаются протоны ниазида в области 8,10- 8,91 м.д. (4H) в виде синглета. В спектре проявляются характерные сигналы протонов углеводного кольца (3.8-4,5 м.д). Сигналы протонов N-H группы наблюдаются в области 8.5; 5.7 м.д.

Совокупность спектральных характеристик синтезированных соединений служит доказательством того, что все полученные соединения являются индивидуальными веществами.

**4.2.8. Корреляции между физико-химическими характеристиками оксо- и тио- производных карбамидов сахаров.** Для моделирования связи структура-свойства, мы рассмотрели корреляции между физико-химическими характеристиками оксо- и тио- производных карбамидов сахаров. На рисунке 4.5, 4.6, 4.7 показаны изменения температуры плавления, оптической плотности, дипольных моментов, теплоты образования при замене кислорода на серу в углеводных производных мочевины.

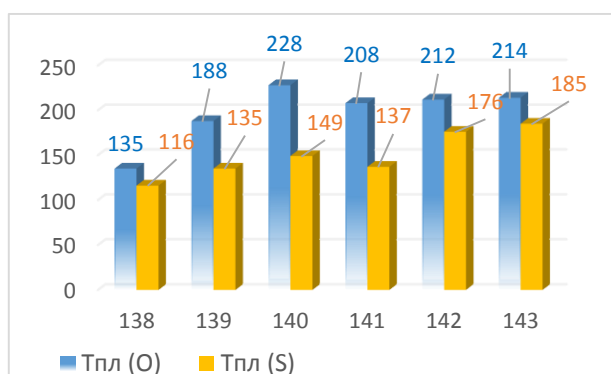


Рисунок 4.5 - Изменение температуры плавления углеводных производных мочевины при замене кислорода на серу.

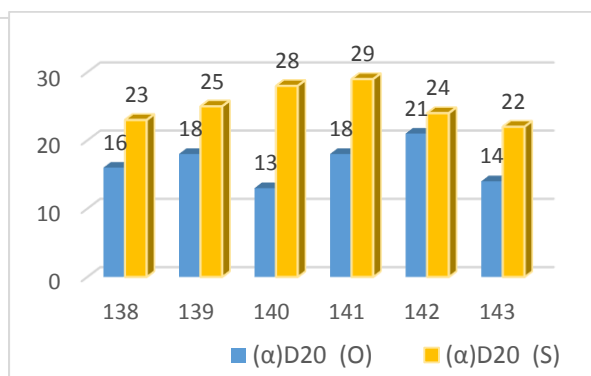


Рисунок 4.6 - Изменение оптической активности углеводных производных мочевины при замене кислорода на серу.

Из рисунка 4.5 видно, что температура плавления оксо- содержащих карбамидов сахаров заметно выше, чем тио- содержащих соединений; это объясняется тем, что при переходе оксо-группы на тио- группы происходит ослабление межмолекулярных сил Ван-дер-Ваальса.

Оптическая активность, при замене атома кислорода на серу, в молекуле гликозил(тио)карбамидов меняется, и угол вращения тио-содержащих соединений намного выше чем их оксо-аналогов (рисунок 4.6).

При введении в молекулу атома серы заметно увеличивается дипольный момент и теплота образования N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-(изо)никотиноилсемикарбазида и его тио- аналоги (рисунок 4.7).

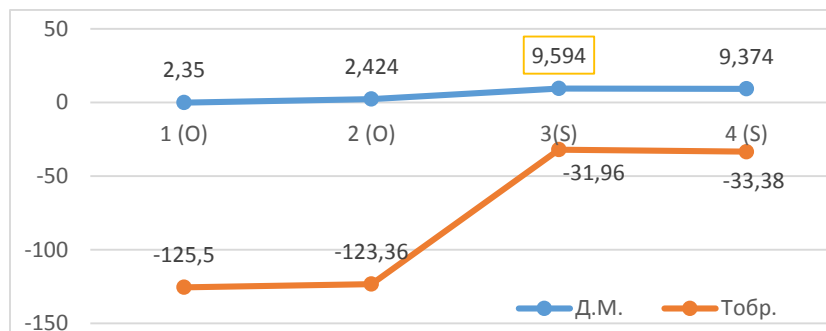


Рисунок 4.7 - Корреляция между теплотой образования (Тобр.) и дипольным моментом (д.м.) соединения 6, 8 и их тио- аналоги.

## Глава 5. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS.

**5.1. Компьютерное прогнозирование биологической активности производных мочевины с углеводными фрагментами.** На этапе до экспериментального скрининга (in silico) использована компьютерная система PASS. Из 54 виртуальных соединений из класса углеводных производных (тио)мочевин, 40 соединений проявляют биологическую активность - способность ингибировать и стимулировать активность фермента трансферазы, с вероятностью  $Pa > 0,8$  (Transferase inhibitor, Transferase stimulant). Для галакто- и глюко- стереохимических изомеров производных мочевины программа PASS показывает одинаковый спектр прогнозируемой биологической активности, поэтому мы проанализировали результаты прогноза только для одного из них.

Для протестированных соединений с вероятностью  $Pa > 0,5$  прогнозируются такие виды фармакологической активности: Angiogenesis inhibitor, Antibacterial, Antidiabetic, Antidiabetic symptomatic, Antihelminthic (Nematodes), Antihemorrhagic, Antimycobacterial, Antineoplastic, Antioxidant, Antituberculosic, Antiviral, Cytostatic, DNA synthesis inhibitor, Immunostimulant, Restenosis treatment. Для сравнения фармакологического действия спрогнозированных оксосодержащих и тиосодержащих соединений построены графики (рисунок 5.7, 5.8).

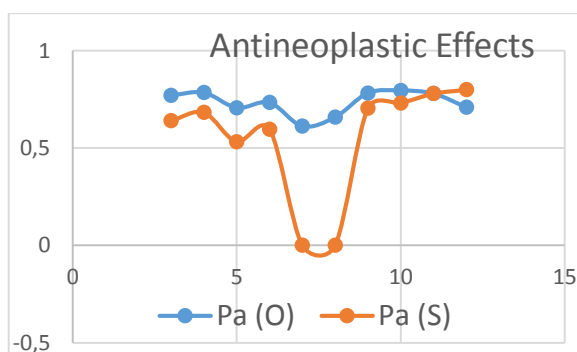


Рисунок 5.7 - Антинеопластический эффект углеводных производных (тио)мочевин.

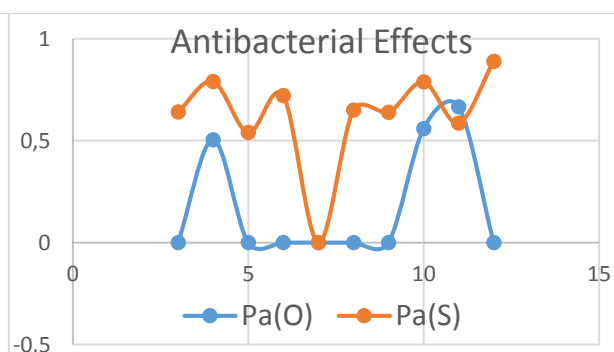


Рисунок 5.8 - Антибактериальный эффект углеводных производных (тио)мочевин.

Из рисунка 5.7 видно, что антинеопластические свойства углеводовных производных мочевины намного выше, чем их тиосодержащих соединений. Наоборот антибактериальные свойства тиосодержащих углеводовных производных мочевины при прогнозировании показывают хорошие активности, чем их серосодержащий аналог (рисунок 5.8).

Далее мы провели сравнительный анализ спрогнозированного спектра биологической активности N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида и его оксо- аналога (рисунок 5.9). Из графика видно, что вероятность проявления антимикробактериального действия N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида равна Pa/Pi 0,802/0,004, что указывает на перспективы его дальнейшего тестирования методом *in vitro* и *in vivo*.

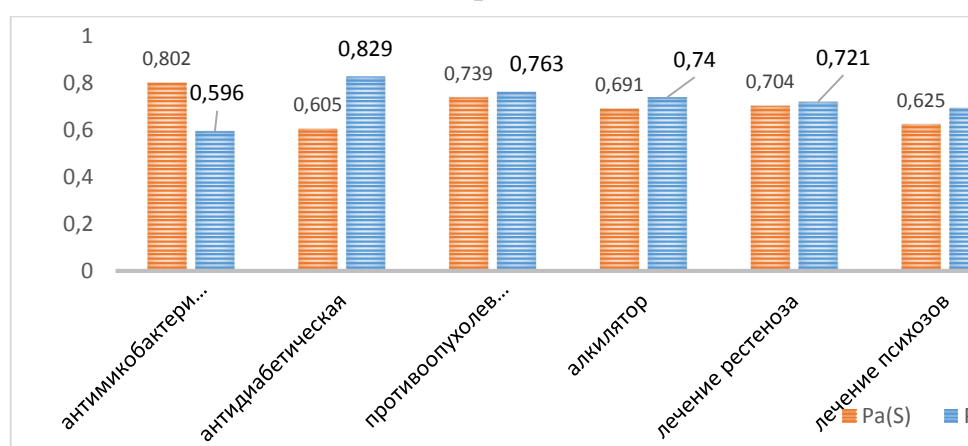


Рисунок 5.9 - Прогноз спектра биологической активности N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-галактопиранозил)-семикарбазида и N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида.

Из результатов компьютерного прогнозирования спектра биологической активности можно видеть, что замена оксо- на тио- группу резко изменяет фармакологические эффекты соединений.

**Глава 6. Экспериментальное изучение спрогнозированных биологических активностей углеводовных производных мочевины и тиомочевины.** Спрогнозированные активности изученных соединений были подвергнуты первичному биологическому скринингу на наличие противоопухолевой, бактерицидной, бактериостатической активности и острой токсичности.

Противоопухолевая активность исследовалась на базе лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России методом *in vitro*.

Бактерицидная и бактериостатическая активности и острая токсичность изучены на кафедре биотехнологии и химии Кыргызского аграрного университета им. К. И. Скрябина и в отделе бактериологии Кыргызского республиканского центра диагностики и экспертизы, методом *in vitro* и *in vivo*.

### **6.1. Изучение цитотоксической активности производных мочевины.**

Цитотоксическую активность исследовали *in vitro* на 5 клеточных линиях опухолей человека: карцинома легкого A549, аденокарциномы простаты PC-3; Т-клеточный лимфобластный лейкоз Jurkat; карцинома толстой кишки HCT-116; аденокарцинома молочной железы MCF-7. В результате первичного скрининга, показано, что исследованные соединения являлись малоактивными. Для большинства исследованных виртуальных соединений получена низкая вероятность проявления цитостатической активности и высокая вероятность проявления противоопухолевой активности, обусловленная, согласно прогнозу, предположительно, антиангиогенными свойствами. Целесообразно исследование их на экспериментальных опухолях *in vitro* даже при отрицательных результатах исследования цитотоксичности на культурах клеток, а также дальнейший поиск потенциальных противоопухолевых соединений из класса гликозидных производных мочевины.

**6.2. Исследования антибактериальной активности спрогнозированных соединений 8, 15, 59.** Нами проведены экспериментальные исследования по тестированию антибактериальной и бактериостатической активности спрогнозированных новых соединений: N-( $\beta$ -D-галактопиранозил-1)-изоникотиноил-семикарбазида (8), этилового эфира-п-[N-( $\beta$ -D-ксилопиранозилкарбомойл)] аминокислоты (15) и N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида (59) методом *in vitro*. Спектры бактерицидного и бактериостатического действия изучены по отношению шести музейным штаммам: сальмонеллезная инфекция ягнят (*Salmonella typhi murium*, 04), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus* 081), колипатогенные серотипы кишечной палочки (*Escherichia coli* 055, 026), сальмонеллез телят (*Salmonella Dublin*, 09), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa* 071), кишечная палочка (*Esch. coli* 026, *Esch. coli* 055). Нами установлено, что соединения 8, 15, 59 проявили бактерицидную активность против всех бактериальных культур (*Salmonella typhi murium* 04, *Staphylococcus aureus* 081, *Esch. coli* 026, *Pseudomonas aeruginosa* 071). При этом специфичность соединения 8, 59 к определенному виду изученных микробов не наблюдается, т.е. лизисная зона вокруг бактериальных колоний сильно не различается в размере. В то же время наблюдается некоторая специфичность в бактерицидном действии вещества 15 против кишечнопалочной культуры: лизисная зона больше у других культур и кишечные палочки гибнут при разведении 1:256, тогда как при этом разведении препарат не вызывает гибель остальных культур микробов. При изучении бактериостатической активности соединения 8, 15, 59 результаты опытов показали, что соединение 8 бактериостатически действует на *Esch. coli* 026 с разведения 1:1280, на *Sal. typhi murium* 04 с разведения 1:380, а на остальные культуры с разведения 1:160.

Соединение 15 бактериостатически действует на *Esch. Coli* 026 с разведения 1:380, на остальные культуры - с разведения 1:160. Результаты опытов показали, что соединение 59 бактериостатически действует на *Esch. coli* 055 в разведении 1:380, на остальные культуры - в разведении 1:640. В контрольных пробирках с добавлением стерильной дистиллированной воды гибель микроорганизмов не отмечается.

Анализ полученных результатов проведенных нами опытов, позволяет сделать заключение, что рассмотренное новое синтетическое соединение -N-( $\beta$ -D-галактопиранозил-1)-изоникотиноил-семикарбазида (8), этиловый эфир-п-[N-( $\beta$ -D-ксилопиранозилкарбомойл)]-аминобензойной кислоты (15), N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид (59) в изученных концентрациях обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим действиями против изученных штаммов микроорганизмов.

**6.3. Изучение острой токсичности N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида (59) методом *in vivo*.** Исследования острой токсичности предназначены для определения дозы, которая вызовет смертность или серьезные токсикологические эффекты при однократном или более чем нескольких введениях. Они также служат для предоставления информации о дозах, которые следует использовать в последующих исследованиях. Для определения переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причины гибели животных, нами изучены параметры острой токсичности нового соединения N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида (59) методом *in vivo*.

В результате экспериментальных данных, было установлено, что предельно переносимая доза - ( $LD_0$ ) N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида (59) для белых мышей была составляет 400 мг/кг.  $LD_{16}$  – 754 мг/кг, средне смертельная доза  $LD_{50}$  - 1134 (957 $\pm$ 1311) мг/кг,  $LD_{84}$  – 1534 мг/кг и абсолютно смертельная доза ( $LD_{100}$ ) составила 2000 мг/кг.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид (59) является малотоксичным для теплокровных животных. Его средне смертельная доза для белых мышей равна  $LD_{50}$  = 1134 (957 $\pm$ 1311) мг/кг. Это значит, что по ныне существующей классификации опасности, N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид относится к веществам III класса умеренной опасности.

Низкая токсичность и высокая антибактериальная активность N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида, является предпосылкой для разработки методов его использования в синтезе противомикробных препаратов для нужд медицины и ветеринарии. Это служит доказательством перспективности дальнейшего изучения данного соединения в этом направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате экспериментальных и теоретических исследований разработано новое перспективное научное направление гликозилкарбамоилирования гетероциклических соединений и аминокислот, тионирование производных мочевины и их углеводных производных. Показано, что разработанная методология направленного синтеза производных мочевины и тиомочевины позволяет получать широкий спектр соединений, содержащие гетероатомы с углеводными фрагментами, многие из которых обладают биологической активностью, что является существенным вкладом в развитие химии органических соединений. В ходе выполнения работы получено более 35 производных (тио)мочевины, из которых 21 соединение получено впервые.

2. Разработан новый эффективный способ гликозилкарбамоилирования гетероциклических соединений и аминокислот, установлено, что гликопиранозилнитрозометилмочевины способны вступать в реакции нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ) с гидразидом (изо)никотиновой кислоты, анестезином, аминокислотами, в результате получены ранее неизвестные карбамиды сахаров с высокими выходами.

3. Предложенный модифицированный способ получения реагента Lawesson делает его легкодоступным, а его применение позволило впервые эффективно синтезировать трудно доступные серосодержащие производные мочевины (фенил-, дифенил-, *t*-бутил-), семикарбазида, никотинамида, гликопиранозилмочевины, которые подвергаются нуклеофильной атаке по  $C=S$  связи в присутствии хлористого бензила, иодистого метила и пикриновой кислоты с получением устойчивых соответствующих пикратов. Показано, что выход конечных продуктов существенно выше при использовании пиридина в качестве растворителя.

4. Впервые предложен простой и одностадийный метод синтеза производных гликозилметилтиомочевины с помощью реагента Lawesson, который имеет ряд преимуществ по сравнению с ранее известными методами, заключающийся упрощении от четырех до одной стадии, ускорении и исключении из технологического процесса высокого давления и дорогостоящих реактивов. Реакции тионирования гликозилметилмочевины без участия оснований не происходят.

5. Применение реагента Lawesson позволило впервые разработать новый и простой препаративный метод получения ряда ранее неизвестных производных тиокарбамидов сахаров и углеводных производных тиосемикарбазидов, которые благодаря своим концевым активным аминогруппам дают возможность синтезировать производные тиокарбамидов сахаров с заданными полезными свойствами.

6. Впервые проведенное прогнозирование различных видов биологического и токсического эффектов углеводных производных (тио)мочевин с помощью компьютерной программы PASS позволило обнаружить, что при замене оксо- на тио- группу происходят существенные изменения в проявлении фармакологических свойств соединений. На основании прогноза установлено, что N-(β-D-ксилопиранозил-1)-2-(изо)никотиоилсемикарбазид, этиловый эфир-п- N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)-аминобензойной кислоты, N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазид обладают выраженными бактерицидными и бактериостатическими действиями, наименьшими токсическими свойствами, которые были подтверждены при экспериментальном тестировании *in vitro* и *in vivo*.

7. В результате исследования на культурах раковых клеток N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)-п-бромфенилмочевин (ксило-, галакто-), этилового эфира-п-[N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)-бензойной кислоты], 1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил-3,5-диметилпиразола, N-(β-D-гликопиранозил)-п-хлорфенилмочевины, для которых были спрогнозированы противоопухолевые свойства, обнаружена их низкая цитотоксичность, что может быть основанием для поиска потенциальных противоопухолевых соединений с антиангиогенными свойствами.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

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

**2. 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.

**3. 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.

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

**5. Эрназарова, Б. К.** Синтез N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-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.



**6. Эрназарова, Б. К.** О возможности применения реагента Lawesson's (LR) для тионирования карбамидов сахаров [Текст] / Б. К. Эрназарова // Достижения вузовской науки. - Новосибирск, 2013.- № 3. - С. 174-177.

**7. Эрназарова, Б. К.** Тионирование углеводных производных пиразола с применением реагента lawesson's [Текст] / Б. К. Эрназарова // Наука и современность, - Новосибирск 2013. - № 21. - С. 176 - 181.

**8.** Способ получения 1-[N-(β-D-ксилопиранозил)-тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразола [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Патент КР. - Бишкек, 2017. - № 2042.

**9. Эрназарова, Б. К.** Тионирование углеводных производных семикарбазидов [Текст] / Б. К. Эрназарова // Наука и современность. – - Новосибирск, 2013. - № 21. - С. 182 - 186.

**10. Эрназарова, Б. К.** О превращении N-гликозилированных фенолсемикарбазидов на серосодержащее соединение с помощью LR [Текст] / Б. К. Эрназарова // Вестник Жалал-Абадского государственного университета.- Жалал-Абад, 2013. - № 1 (27). - С. 491 - 495.

**11. Эрназарова, Б. К.** N-Нитрозосоединения. Editorial: LAP LAMBERT Academic Publishing. Publicado en: 2013-06-05.

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

**13. Эрназарова, Б. К.** Целенаправленный синтез биологически активных соединений на основе N-гликозидов [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Т. Бечелова, М. Э. Сатканкулова // Международная научно-практическая конференция «Развитие науки в XXI веке. - Харьков, 2015. - Ч. 2. - С. 22 - 26.

**14. Эрназарова, Б. К.** Изучение биологической активности галактопиранозил-тиосемикарбазида [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Вектор развития современной науки: сборник материалов X Международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 1244 - 1251.

**15. Эрназарова, Б. К.** Перспективы синтеза углеводных производных семикарбазидов [Текст] / Б. К. Эрназарова, С. Т. Асанова // В сборнике: Теоретические и практические проблемы развития современной науки. сборник материалов XI международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 5 - 8.

**16. Эрназарова, Б. К.** Изучение антибактериальных свойств соединения N-(β-D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида [Текст] / Б. К. Эрназарова // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты: VIII Международная научно-практическая интернет-конференция. – Чита, 2017. - С. 337-345.

**17.** Галактопиранозилтиосемикарбазид обладающие антибактериальной активности [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, В. С. Дермугин, Ж. А. Джаманбаев, М. Арзыбаев // Патент КР. - Бишкек, 2015. - № 1785.

**18.** Эрназарова, Б. К. Гликозидные производные мочевины как потенциальные противоопухолевые соединения [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Е. Бармашов, Г. Н. Апрышко, В. В. Поройков // Российский биотерапевтический журнал. - Москва, 2018. - Т. 17.- № 5. - С. 87 - 88.

**19.** Эрназарова, Б. К. Применения реагента Lawesson для тионирования производных мочевины [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // European Scientific Conference. сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2018. - Ч. 2. - С. 12 - 15.

**20.** Эрназарова, Б. К. Новый метод синтеза тионирование никотинамида [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Вестник Жалал-Абадского государственного университета. - Жалал-Абад, 2018. - № 4 (39). - С. 39 - 44.

**21.** Эрназарова, Б. К. Синтез производных аминокислот с углеводными фрагментами [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. Т. Бечелова // Известия НАН КР. - Бишкек, 2018. - С. 205 -210.

**22.** Эрназарова, Б. К. Синтез и изучение физико-химических свойств углеводных производных никотиноила [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова // Известия НАН КР. - Бишкек, 2018. - С. 93 - 99.

**23.** Способ получения N- (β-D-галактопиранозил-1)-2-никотиноил-семикарбазида и N-(β-D-галактопиранозил-1)-2-изоникотиноил-семикарбазида [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. Т. Бечелова // Патент КР. - Бишкек, 2019. - № 2147.

**24.** Эрназарова, Б. К. Предсказание токсических эффектов углеводных производных пиразола и пиразолона *in silico* [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. З. Джуманазарова, Г. Н. Апрышко // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - Бишкек, 2019. - № 2. - С. 47 - 52.

**25.** Эрназарова, Б. К. Поиск противоопухолевых средств среди новых углеводных производных мочевины [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. З. Джуманазарова, А. Е. Бармашов, Г. Н. Апрышко // Российский биотерапевтический журнал. - Москва, 2019. - Т. 18. - № 3. - С. 31 - 38.

**26.** Эрназарова, Б. К. Исследование методом *in silico* и *in vitro* углеводных производных (тио)мочевины с противоопухолевыми свойствами [Текст] / Б. К. Эрназарова, А. А. Бакирова, А. З. Джуманазарова, Г. Н. Апрышко // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. - Душанбе, 2019. - № 2. - С. 240 - 245.

**27.** Эрназарова, Б. К. Прогнозирование биологической активности N - (β - d - гликопиранозил) – п - хлорфенилмочевины методом *in silico* [Текст] /

Б. К. Эрнazarova, А. А. Бакирова, А. З. Джуманазарова, Г. Н. Апрышко // Вестник КГМА. - Бишкек, 2019. - Ч. I. - С. 46 - 49.

**28. Эрнazarova, Б. К.** Целенаправленный синтез производных аминокислот с гликозиламидными связями [Текст] / Б. К. Эрнazarova, А. Т. Бечелова // Вестник КГМА. - Бишкек, 2019. - Ч. I. - С. 116 - 117.

**29. Ernazarova, B. K.** A method for producing glikozilmetiltiomochevin Korea International Women's Invention Exposition [Text] / **B. K. Ernazarova** // - Korea, 2015. - P. 186.

**30. Ernazarova, B. K.** Purposeful synthesis of drugs by glycosylation [Text] / B. K. Ernazarova, A. A. Bakirova, R. Kumar // Международный студенческий конгресс «HEALTH SCIENCES» КазНУ. - Алматы, 2018. - С. 10-11.

**31. Ernazarova, B. K.** Synthesis and Prediction of The Spectrum of Biological Activity of New Chemical Compounds From Class Amino Acid Method in Silico [Text] / B. K. Ernazarova, A. T. Bechelova // Congress Abstract Book 1-st International Congress of The Turkic World on Health and Natural Sciences Kyrgyzstan-Turkey. - Osh/Kyrgyzstan, 21-23 April, 2019. - P. 70.

**32. Ernazarova, B. K.** Prediction of Biological Activity For N-( $\beta$ -D-Galaktopiranosil) -2,4-Dichlorophenyl (Tio) Uride by Web Resource Pass [Text] / B. K. Ernazarova, A. Z. Dzhumanazarova, A. Mametova, M. R. Mirzaeva // Online Congress Abstract Book 1-st International Congress of The Turkic World on Health and Natural Sciences Kyrgyzstan-Turkey. - Osh/Kyrgyzstan, 21-23 April 2019. - P. 70.

**33. Ernazarova, B.** Thionization method of glycosylurea and carbamide sugars [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova, Z. Abdullaeva, S. Berkmatov, and G. Zhusupbaeva // International Journal of Organic Chemistry/ ISSN-2161-4687. - V. 10. - № 3. - September 2020, - P. 111 - 122. ISSN Online: 2161 - 4695. ISSN Print: 2161 - 4687.

**34. Ernazarova, B.** Synthesis, assessment of biological activity and toxicity for N-( $\beta$ -D-glycopyranosyl)-thiosemicarbazides [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova, Z. Abdullaeva, G. Zhusupbaeva, Zarylkan Asylbek Kyzy, M. Arzybaev // International Journal of Organic Chemistry/ ISSN-2161-4687. - V. 10. - № 4. - December 2020, - P.159 - 169. ISSN Online: 2161 - 4695. ISSN Print: 2161 - 4687.

**35. Ernazarova, B.** In silico and in vitro studies of urea-derived sugars that exhibit potential antitumor properties [Text] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova // "Process Management and Scientific Developments" Birmingham, United Kingdom. - Novotel Birmingham Centre, May 1, 2021. - Part, 2. - P. 240 - 248.

**36. Ernazarova, B.** Study of Biological Activity and Toxicity of Thiosemicarbazides Carbohydrate Derivatives by in Silico, in Vitro and in Vivo Methods [Text ] / B. Ernazarova, A. Bakirova, A. Dzhumanazarova // Journal of Agricultural Chemistry and Environment / ISSN Online: 2325-744 X ISSN Print: 2325-7458, 2022, 11, 15-23.

**Эрназарова Бактыгүл Кочкорбаевнанын «Гликозид(тио)амиддик байланышы бар карбамиддердин углеводдук туундуларын синтездөө, алардын түзүлүшүнүн жана касиеттеринин (физикалык-химиялык жана биологиялык) ортосундагы байланышты компьютердик моделдөө» деген темада 02.00.03 - органикалык химия адистиги боюнча химия илимдеринин доктору окумуштуулук даражасына сунуш кылынган диссертациясынын РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** нитрозокошулмалар, Lawesson реагенти, түзүлүш, гликозилмочевина, синтез, касиет, ыкмалар, дары, божомолдоо, активдүүлүк, уулуулугу, скрининг, углевод.

**Изилдөөнүн объектиси:** мочевина жана тиокарбамиддердин туундулары, гликозилмочевиналар, гликозилнитрозочевиналар, гетероциклдүү бирикмелер, аминокислоталар, Lawesson реагенти.

**Иштин максаты:** мурун белгисиз болгон гликозилмочевинанын жаңы оксо- жана тио- камтыган жаңы туундуларын синтездөөнүн эффективдүү ыкмаларын иштеп чыгуу, алардын түзүлүшүн, физикалык-химиялык жана биологиялык касиеттерин изилдөө, практикада маанилүү касиеттери бар келечектүү бирикмелердин арсеналын толуктоо.

**Изилдөө ыкмалары:** бөлүп алуу, кайра кристаллдаштыруу, чыпкалоо, тазалоо, элементтик анализ, балкуу температура, хроматография, оптикалык тыгыздык, *in silico*, *in vitro*, *in vivo* ыкмалары.

**Илимий жабдуулар:** ИКС-29, Фурье-ИК-спектрометр «Nicolet Avatar 370», Bruker AM-300, SF=75,47MHz, Bruker AM-300, SF=300,13MHz, микро жылыткыч үстөлчөсү Boetuis, СУ-2 маркасындагы сахариметре.

**Натыйжалар жана жаңылыктар:** заттардын эригичтигин жогорулатуу жана уулуулугун азайтуу максатында биринчи жолу гликозилнитрозомочевиналардын (изо)никотин кислотасынын гидразида, гистидин гидрохлориди, лизин гидрохлориди жана п-аминобензой кислотасынын этил эфири сыяктуу нуклеофилдик реагенттер менен гетероцикл жана аминокислоталардын түзүмүндө гликозиламиддик байланыш түзүлгөн. Мочевина жана гликозилмочевинанын туундулары тиондоштуруу үчүн оңой жеткиликтүү, модификацияланган эффективдүү Lawesson реагентин алуу ыкмасы сунушталат. Биринчи жолу Lawesson реагентинин жардамы менен мочевинынын туундуларын жана семикарбазиддерди тиондоштуруунун жалпы ыкмасы иштелип чыкты. Натыйжада *in vitro* жана *in vivo* ыкмалары менен эксперименталдык тестирилөөдө шишик оорусуна каршы бактерициддик, бактериостатикалык активдүүлүктөрдүн бар экендиги жана уулуу эффектилери аз экендиги тастыкталды.

**Колдонуу тармагы:** органикалык химия, органикалык синтез, фармацевтикалык химия, медицина.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Эрназаровой Бактыгул Кочкорбаевны на тему: «Синтез углеводных производных мочевины с гликозид (тио)амидными связями и компьютерное моделирование связей их структуры со свойствами (физико-химическими и биологическими)» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03—органическая химия

**Ключевые слова:** нитрозосоединения, реагент Lawesson, структура, гликозилмочевины, синтез, свойства, методы, препараты, прогноз, активность, токсичность, скрининг, углеводы.

**Объекты исследования:** производные мочевины и тиомочевины, гликозилмочевины, гликозилнитрозомочевины, гетероциклические соединения, аминокислоты, реагент Lawesson.

**Цель исследования:** разработка эффективных методов синтеза и получение новых оксо- и тиосодержащих производных гликозилмочевины, изучение их строения, физико-химических и биологических свойств, для пополнения арсенала перспективных соединений с практически значимыми свойствами.

**Методы исследования:** методы выделения, перекристаллизации, фильтрования, очистки, элементный анализ, температуры плавления, хроматография, оптические плотности, *in silico*, *in vitro* и *in vivo*.

**Научное оборудование:** ИКС-29, «Spectrum BX II», Фурье-ИК-спектрометр «Nicolet Avatar 370», Bruker AM-300, SF=75,47MHz, Bruker AM-300, SF=300,13MHz, нагревательный столик Boetuis, сахариметр марки СУ-2.

**Полученные результаты и новизна:** Впервые систематически изучены реакции гликозилнитрозомочевины с нуклеофильными реагентами такими как гидразид (изо)никотиновой кислоты, гидрохлорид гистидина, гидрохлорид лизина и этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты, с целью создания гликозиламидных связей в структуре гетероцикла и аминокислот, для повышения растворимости и снижения токсичности веществ. Предложен модифицированный, легко доступный способ получения реагента Lawesson, эффективного реагента для тионирования производных мочевины и гликозилмочевины. Впервые разработана общая методика и осуществлено тионирование производных мочевины и семикарбазидов с помощью реагента Lawesson. В результате экспериментального тестирования методом *in vitro* и *in vivo* подтвердили наличие спрогнозированной противоопухолевой, бактерицидной, бактериостатической активностей.

**Область применения:** органическая химия, органический синтез, фармацевтическая химия, медицина.

## SUMMARY

**the dissertation of Ernazarova Baktygul Kochkorbaevna on the topic: "Synthesis of carbohydrate derivatives of ureas with glycoside (thio)amide bonds and computer modeling of the relationships of their structure with properties (physico-chemical and biological)" for the degree of Doctor of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03 -organic chemistry**

**Key words:** nitroso compounds, Lawesson reagent, structure, glycosylureas, synthesis, properties, methods, preparations, prognosis, activity, toxicity, screening, carbohydrate.

**Objects of study:** derivatives of ureas and thioureas, glycosylureas, glycosylnitrosoureas, heterocyclic compounds, amino acids, Lawesson reagent.

**Purpose of the work:** Development of effective methods for the synthesis and preparation of new oxo- and thio-containing derivatives of glycosylureas, study of their structure, physicochemical and biological properties, to replenish the arsenal of promising compounds with practically significant properties.

**Research methods:** methods of isolation, recrystallization, filtration, purification, elemental analysis, melting points, chromatography, optical densities, in silico, in vitro and in vivo.

**Scientific equipment:** Spectrum BX II, Nicolet Avatar 370 Fourier IR spectrometer, Bruker AM-300, SF=75.47MHz, Bruker AM-300, SF=300.13MHz, Boetuis micro heating table, SU-2.

**Results and novelty:** For the first time, the reactions of glycosylnitrosoureas with nucleophilic reagents such as (iso)nicotinic acid hydrazide, histidine hydrochloride, lysine hydrochloride and p-aminobenzoic acid ethyl ester were systematically studied for the first time in order to create glycosylamide bonds in the structure of the heterocycle and amino acids, to increase solubility and reduce the toxicity of substances. A modified, easily accessible method for obtaining Lawesson's, an effective reagent for thionation of urea and glycosylurea derivatives, is proposed. For the first time, a general procedure was developed and thionization of urea and semicarbazide derivatives was carried out using the Lawesson reagent. A result of experimental testing by the in vitro method and in vivo confirmed the presence of the predicted antitumor, bactericidal, bacteriostatic activity.

**Scope of application:** organic chemistry, organic synthesis, pharmaceutical chemistry, medicine.

*Особую благодарность автор выражает своему научному руководителю д.х.н., профессору Джумаазаровой А.З. за постановку задачи и постоянное внимание к работе, а также за творческую атмосферу и постоянную научную поддержку. Автор искренне признателен д.х.н., профессору Джаманбаеву Ж.А., к.х.н., с.н.с. Дермугину В.С. за ценные советы и обучение методам тонкого органического синтеза, д.б.н., профессору Поройкову В.В. и Апрышко Г.Н. за плодотворное сотрудничество в области прогнозирования синтезированных соединений.*

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.  
Тираж 100 экз.