

УДК 547.94; 547.917/918

## Получение новых биологически активных веществ из 2-винилоксиэтилизотиоцианата

О. А. НУРКЕНОВ, И. В. КУЛАКОВ, С. Д. ФАЗЫЛОВ, А. Ж. САРСЕНБЕКОВА

*Институт органического синтеза и углехимии РК,  
ул. Алиханова, 1, Караганда 100008 (Республика Казахстан)**E-mail: kulakov\_iv@mail.ru*

(Поступила 20.02.12; после доработки 17.05.12)

### Аннотация

Взаимодействием алкалоидов цитизина, *l*-эфедрина, *d*-псевдоэфедрина, аминогликозидов глюкозил- и ксилозилбензиламина с винилоксиэтилизотиоцианатом и его ацетальными производными синтезированы и охарактеризованы новые 2-винил-, *N*-1-пропаргил- и *N*-1-фенилоксиэтоксипропаргил-амино-тиомочевины. На примере *N*-винилэтоксипропаргил-амино-тиомочевинных производных *l*-эфедрина, *d*-псевдоэфедрина показано, что указанные тиомочевины довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии кислот. На основе гидразида салициловой кислоты осуществлен синтез и изучен кислотный гидролиз соответствующего винилоксиэтилтиосемикарбазида. Состав и строение синтезированных тиомочевинных производных подтверждены данными ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом.

**Ключевые слова:** винилоксиэтилизотиоцианат, алкалоиды цитизин, анабазин, *l*-эфедрин, *d*-псевдоэфедрин, рентгеноструктурный анализ

### ВВЕДЕНИЕ

Тиоамиды – один из важных классов химических соединений, нашедших широкое применение как в органическом синтезе, так и в промышленности, в сельском хозяйстве, медицине [1, 2]. Наиболее распространенный метод синтеза производных тиомочевины основан на взаимодействии изотиоцианатов с аминами. Особый интерес среди изотиоцианатов в качестве исходного объекта представляет 2-винилоксиэтилизотиоцианат (**1**) – высокоактивный бифункциональный синтон с уникальными синтетическими возможностями простых виниловых эфиров и изотиоцианатов, открывающий доступ ко многим, ранее неизвестным производным изотиоцианата.

Введение тиоамидного фрагмента в структуру алкалоидов расширяет границы модификации структур этих природных соедине-

ний и может инициировать новые виды биоактивности [3, 4].

С целью поиска новых биологически активных веществ нами проведена реакция конденсации 2-винилоксиэтилизотиоцианата **1** с алкалоидами цитизином, анабазином, сальсолином, *l*-эфедрином и *d*-псевдоэфедрином. Реакция проведена при эквимольном соотношении реагирующих веществ в спиртовой среде при температуре реакционной смеси (0±5) °С с последующим нагреванием до 40 °С. Соединения **2–6** представляют собой хорошо кристаллизующиеся бесцветные соединения (схема 1).

В ИК-спектрах соединений **2–6** имеются характерные полосы поглощения, отвечающие колебаниям функциональных групп NH–, NH–CS, CH<sub>2</sub>=CH, и –C=S в областях 3460–3440, 1510–1500, 1645–1621 и 1220–1200 см<sup>–1</sup> соответственно.



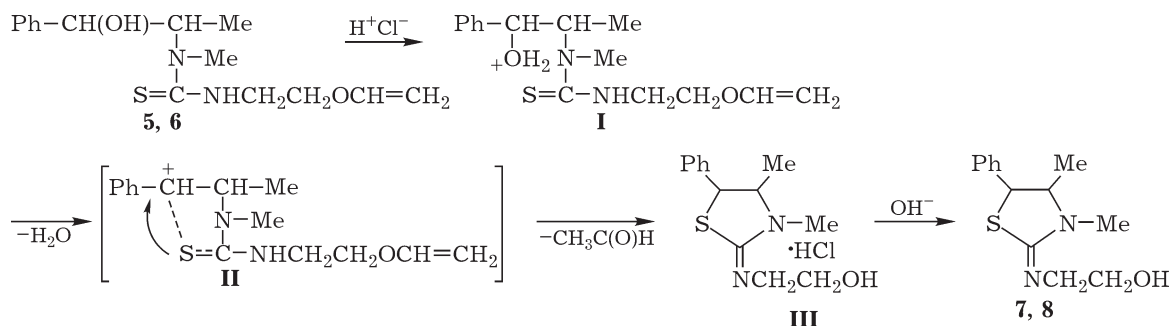
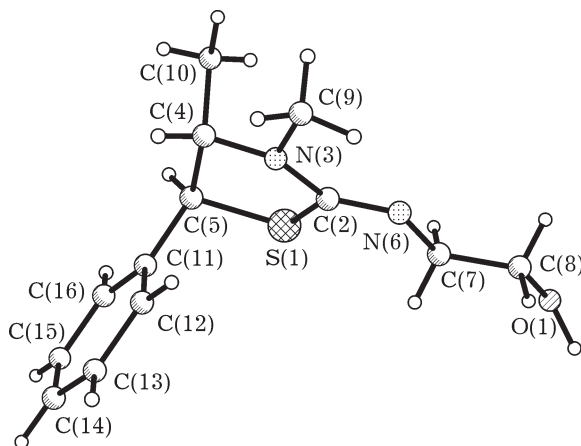


Схема 2.

та. Метиленовые протоны  $\text{NCH}_2$  расщепляются в виде триплета в области 2.64 м. д. Два метиленовых протона  $\text{CH}_2\text{OH}$  наблюдаются в виде дублета в области 2.90 м. д.

С целью установления абсолютной конфигурации и стереохимии молекулы (4*S*,5*R*)-3,4-диметил-5-фенил-2-гидроксиэтилимино-1,3-тиазолидина **7** проведено его рентгеноструктурное исследование [7]. Строение молекулы **7** показано на рис. 2. Видно, что тиазолидиновый цикл принимает конформацию несколько искаженного 4β-конверта ( $\Delta C_s^4 = 9.57 \text{ \AA}$ ). Атом С4 выходит из плоскости остальных атомов цикла на  $\pm 0.49 \text{ \AA}$ , атомы S1, C2, N3, C5 копланарны с точностью до  $\pm 0.05 \text{ \AA}$ . В конформации 4β-конверт метильная группа при атоме С4 и фенильная группа при атоме С5 ориентированы аксиально (торсионные углы  $C10C4N3C2 = -91.72^\circ$ ,  $C11C5C2N3 = 88.54^\circ$ ). Метильная и гидроксиэтиламинная группы при

Рис. 2. Пространственное строение молекулы **7**.

атомах  $\text{N}^3$  и  $\text{C}^2$  имеют экваториальную ориентацию ( $C5C4N3C9 = -169.49^\circ$ ,  $C4N3C2N6 = 167.0^\circ$ ).

Благодаря наличию в оксазолидиновых производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина заместителей при  $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^5$ ,  $\text{N}^3$ , другая выгодная конформация цикла – 3α-конверт, в котором метильная группа при  $\text{N}^3$  имеет экваториальную ориентацию, а два других заместителя при вышеуказанных атомах – псевдоэкваториальную. Именно такую конформацию принимает большинство оксазолидиновых производных псевдоэфедрина, например (2*S*,4*S*,5*S*)-3,4-диметил-5-фенил-2-фенилэтинил-1,3-оксазолидин [8].

Высокая склонность двойной связи, активированной сопряженным атомом кислорода, к электрофильному присоединению функции с подвижным атомом водорода – основное и наиболее типичное химическое свойство виниловых эфиров, определяющее их широкое применение в органическом синтезе и на практике [9–11]. Среди разновидностей электрофильного присоединения к простым виниловым эфирам наиболее важна реакция присоединения спиртов, как простой метод синтеза ацеталей.

В плане создания новых биологически активных соединений несомненный интерес представляет синтез изотиоцианатных производных, содержащих сложные ацетальные фрагменты, поскольку это открывает доступ к синтезу более сложных тиомочевинных производных алкалоидов.

В этой связи целесообразно осуществить синтез ацеталей изотиоцианатозэтанола **9**, **10** взаимодействием пропаргилового спирта и фенола с 2-винилоксиэтилизотиоцианатом **1**. Катализатором реакции служит перфтормасляная или трифторуксусная кислота, методика описана в работе [12] (схема 3).

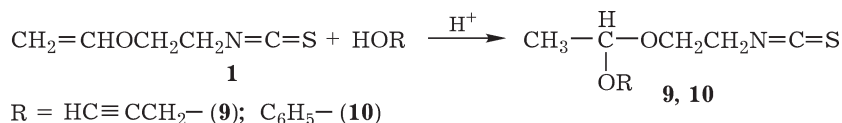


Схема 3.

Установлено, что в эквимолекулярном соотношении 2-винилоксиэтилизотиоцианат (**1**) присоединяет указанные спирты региоселективно по винилоксигруппе с образованием пропаргил- и фенил(2-изотиоцианатэтил)ацеталей ацетальдегида с почти количественными выходами.

Далее, на базе полученных ацетальных изотиоцианатов **9**, **10** было интересно провести синтез тиомочевинных производных на основе физиологически активных алкалоидов цитизина, *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина [13, 14]. Синтез осуществляли в спиртовой среде прямым присоединением алкалоидов к 1-пропаргил-оксиэтоксизетилизотиоцианату **9** и 1-фенилоксиэтоксизетилизотиоцианату **10** (схема 4).

Присоединение алкалоидов к соединениям **9** и **10**, относящимся к гетерокумуленам, протекает по общеизвестному механизму нуклеофильного присоединения.

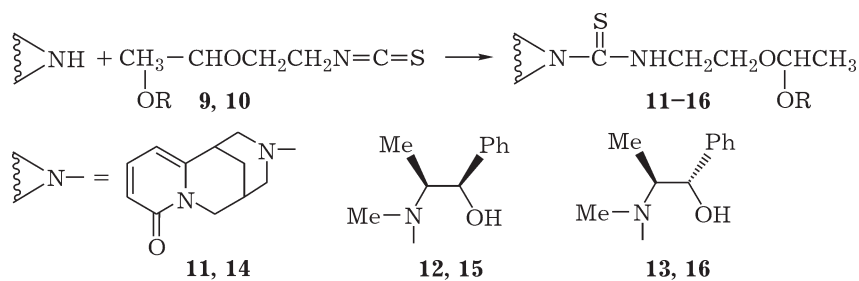
Синтезированные соединения **11–16** представляют собой кристаллические и маслообразные вещества белого цвета, умеренно растворимые в органических растворителях.

В ИК-спектрах соединений **11–16** в области 1530–1500 см<sup>-1</sup> проявляется тиоамидная группа. В ИК-спектрах соединений **11**, **14** присутствует интенсивный сигнал амидной группы (N–C=O) алкалоида цитизина в области 1651 см<sup>-1</sup>, а у соединений **12**, **13**, **15**,

**16** в области 3348–3416 см<sup>-1</sup> проявляются валентные колебания гидроксила.

При анализе масс-спектров соединений **11**, **15** выявлены молекулярные ионы и осколочные фрагменты, образующиеся при распаде молекулы под действием электронного удара.

В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах соединений **11–16**, помимо протонов алкалоидной части, идентифицированы также протоны тиоамидной составляющей. Так, в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре соединения **15** протоны метильной группы резонируют при 0.97 м. д. в виде дублета с КССВ *J* = 5.1 Гц. В сильной области спектра при 1.4 м. д. (*J*<sub>НН</sub> = 4.0 Гц) также проявляются протоны метильной группы фрагмента CH<sub>3</sub>–CHO. Трехпротонный синглет отнесен к протонам метильной группы у атома азота при 2.85 м. д. (3H, N–CH<sub>3</sub>). Метинный протон фрагмента CHN проявляется в виде мультиплета в области 2.50 м. д. Другой метинный протон фрагмента CHO эфедриновой части резонирует при 4.75 м. д. в виде дублета с КССВ *J* = 3.5 Гц. Следующая метиновая группа фрагмента CH<sub>3</sub>–CHO проявляется в виде квартета в области 5.43 м. д. В слабой области спектра в интервале 7.30–7.40 м. д. резонируют сигналы десяти протонов двух фенильных колец в виде сложного мультиплета. Интегральная кривая соответствует количеству протонов.



R = HC≡C–CH<sub>2</sub>- (**9**, **11–13**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- (**10**, **14–16**)

Схема 4.

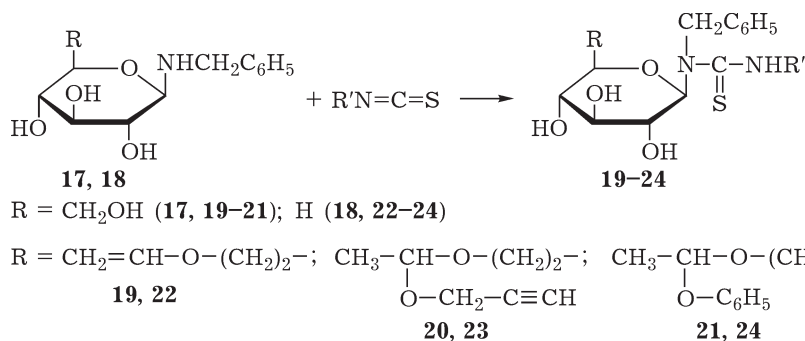


Схема 5.

Для окончательного подтверждения структуры соединения **11** выполнено  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопическое исследование [14].

С целью получения аналогичных производных тиомочевины на основе N-аминогликозидов нами осуществлено взаимодействие глюкозилбензиламина (**17**) и ксилозилбензиламина **18** с синтезированными по известным методикам соединениями **1**, **9**, **10**; получены соответствующие N-замещенные глюкозил- и ксилозилтиомочевины **19–24** [15] (схема 5).

Реакцию проводили в спиртовой среде при комнатной температуре. Синтезированные соединения **19–24** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в воде и в этаноле.

В ИК-спектрах соединений **19–24** в области  $1128\text{--}1150\text{ см}^{-1}$  проявляется тиокарбонильная группа ( $\text{C}=\text{S}$ ). В ИК-спектрах соединений **19**, **22** при  $1190\text{--}1236\text{ см}^{-1}$  проявляется фрагмент винилового эфира  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ .

При анализе  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра соединения **22** обнаружены протоны двух метиленовых групп  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , проявляющиеся в виде мультиплета в области  $3.84\text{--}3.97$  м. д. Метиленовые неэквивалентные протоны винильной группы прописываются в виде двух дублет дублетов в области с центром  $4.20$  м. д., а метиновый протон – в области  $6.25$  м. д.

в виде дублет дублета. Протоны Н(2)–Н(5) ксилопиранозного кольца прописываются мультиплетом в области  $3.15\text{--}3.70$  м. д. Аномерный протон Н(1) углеводного остатка проявляется дублетом при  $4.50$  м. д. с  $\text{KCCB}$   $J = 6.4$  Гц, характерной для  $\beta$ -аномера. Протоны метиленовой группы бензильного остатка прописываются синглетом в области  $3.83$  м. д. В области  $4.80\text{--}5.00$  м. д. выписываются три дублета гидроксильных протонов пиранозного кольца ксилозы. При  $7.12\text{--}7.29$  м. д. отмечаются сигналы протонов ароматического кольца.

В продолжение исследований по синтезу новых биологически активных веществ на основе винилоксиэтилизотиоцианата **1** нами осуществлено взаимодействие последнего с гидразидом салициловой кислоты в спиртовой среде при эквимолярном соотношении реагентов [16]. Реакция протекает в мягких для синтеза условиях с  $70\%$  выходом целевого продукта **25** (схема 6).

При анализе  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра соединения **25** наблюдаются характерные сигналы протонов ароматического кольца. Так, сигналы ароматических протонов  $\text{H}_1\text{--}\text{H}_4$  прописываются в области слабых полей: дублет  $\text{H}_1$  при  $6.97$  м. д., триплет  $\text{H}_2$  при  $7.45$  м. д., триплет  $\text{H}_3$  при  $6.92$  м. д., дублет  $\text{H}_4$  при  $7.87$  м. д. Сигналы четырех метиленовых протонов  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$  оксиэтильного фрагмента проявляются в виде

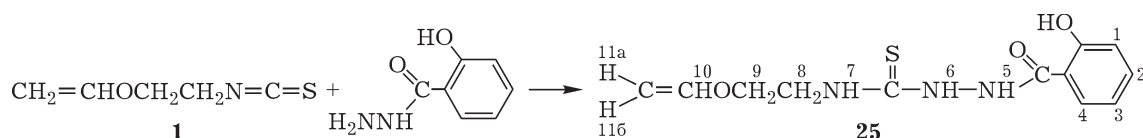


Схема 6.

двух триплетов в области 3.70 и 3.80 м. д. Метильный протон  $H_{10}$  винильного остатка выписывается в виде дублета дублетов в области 6.50 м. д. Метиленовые протоны  $H_{11a}$  и  $H_{11b}$  того же винильного фрагмента проявляются двумя дублетами в области 4.00 и 4.21 м. д. Протон ароматического гидроксила проявляется в виде синглета при 8.30 м. д. Амидные и тиоамидные протоны N–H выписываются в виде трех синглетов в области 11.92 ( $H_5$ ), 10.58 ( $H_6$ ) и 9.55 м. д. ( $H_7$ ).

В масс-спектре соединения **25** выявлены пики со следующими значениями  $m/z$  и относительной интенсивности ( $J_{отн}$ , %): молекулярный ион – 281 [ $M$ ]<sup>+</sup> (27 %), фрагменты осколочного распада молекулы – 248 (17 %), 144 (28 %), 121 (100 %), 86 (48 %).

Известно, что тиосемикарбазиды широко используются в органической химии в качестве исходных синтонов в синтезе многих азотсодержащих гетероциклических соединений. В этом плане перспективным представляется поиск антибактериальных свойств производных 1,2,4-триазол-3-тионов, многие из которых применяются в фармакологии [17, 18] и в сельском хозяйстве [19–21].

С целью расширения поиска новых биологически активных веществ полученное тиосемикарбазидное производное салициловой кислоты **25** далее подвергали внутримолекулярной циклизации в водно-щелочной среде при нагревании реакционной среды до 80–85 °С. В присутствии щелочи соединение **25** переходит в тионат-ион, а при дальнейшем его подкислении образуется 4-винилоксиэтил-

5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион **26**.

Тиомочевины и тиосемикарбазиды представляют собой слабые SH-кислоты, однако в растворе преимущественно присутствует тионная форма. Доля SH-формы незначительна и не способна повлиять на дальнейшее течение реакции. Действие щелочи основано на том, что при ее высоких концентрациях данные соединения практически полностью переходят в тиолаты. В результате электронное равновесие смещается, создаются условия для внутримолекулярной циклизации за счет атаки нуклеофильным атомом азота электронодефицитного атома углерода карбонильной группы с образованием стабильной гетероциклической системы (схема 7).

Однако при проведении внутримолекулярной гетероциклизации нами неожиданно было выделено соединение А, продукт гидролиза которого – 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион **26**. Таким образом, при подкислении, наряду с циклизацией, протекает кислотный гидролиз винильного остатка через образование неустойчивого промежуточного полуацетала, который легко распадается на ацетальдегид и соответствующий спирт.

Образование производного **26** однозначно доказано результатами масс-спектрометрии, ИК- и <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа.

При анализе масс-спектра соединения **26** выявлены пики со следующими значениями  $m/z$  и относительной интенсивности ( $J_{отн}$ , %):

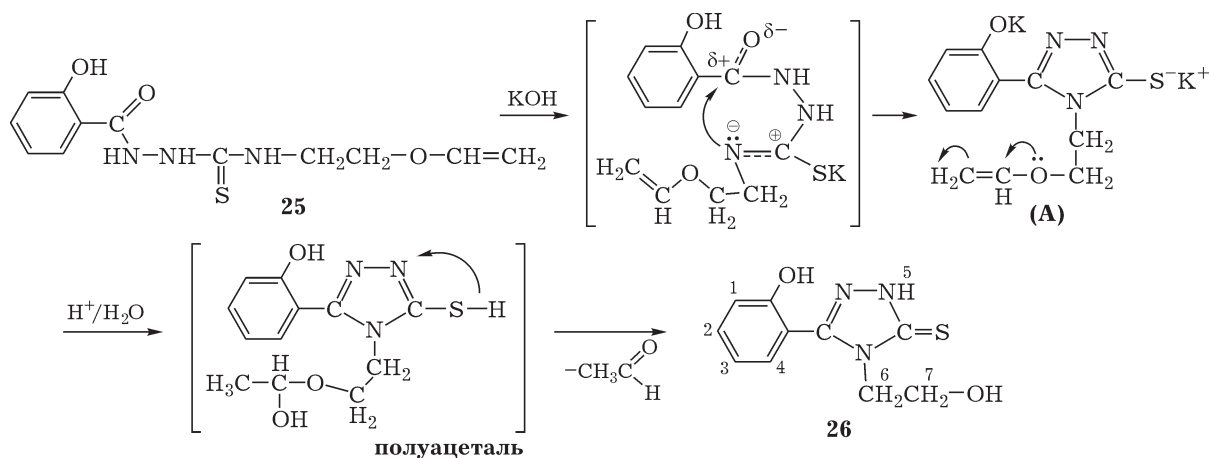


Схема 7.

молекулярный ион  $237 [M]^+$  (51 %), фрагменты осколочного распада молекулы – 194 (59 %), 193 (100 %), 120 (31 %).

При анализе  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра соединения **26**, в отличие от соединения **25**, наблюдается некоторое смещение ароматического протона  $\text{H}_4$ . Так, дублет протона  $\text{H}_4$  смещается в более сильное поле с 7.87 м. д. (для соединения **25** на 7.31 м. д. Триплет  $\text{H}_2$  проявляется при 7.40 м. д., дублет  $\text{H}_1$  – при 7.00 м. д., триплет  $\text{H}_3$  – при 6.94 м. д. Сигналы четырех метиленовых протонов  $\text{H}_6$  и  $\text{H}_7$  оксиэтильного фрагмента проявляются также в виде двух триплетов в области 3.49 и 3.90 м. д. Протон ароматического гидроксила проявляется синглетом при 10.25 м. д., а протон оксиэтильного гидроксила  $\text{H}_9$  – уширенным синглетом при 4.74 м. д. Тиоамидный протон N–H триазольного цикла проявляется узким синглетом в довольно слабopольной области спектра при 13.80 м. д. Соотношение интегральных интенсивностей соответствует структуре соединения **26**.

С целью установления пространственного строения 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидрокси-фенил)-2H-1,2,4-триазоло-3(4H)-тиона **26** проведено его рентгеноструктурное исследование [16]. Общий вид молекулы **26** представлен на рис. 3.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре Avatar-320 в таблетках с KBr,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры записаны на спектрометре Bruker

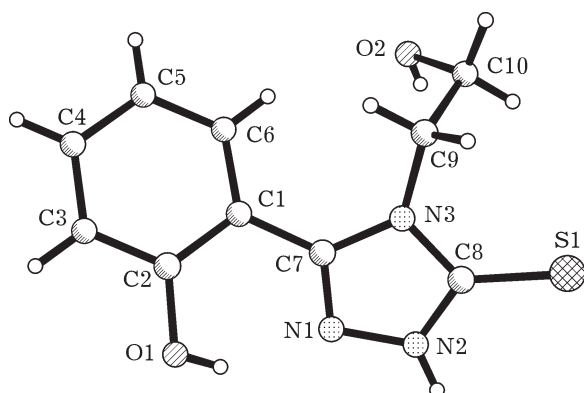


Рис. 3. Пространственное строение молекулы соединения **26**.

DRX 500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO- $d_6$  относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе Finnigan MAT.INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. ТСХ-анализ выполнен на пластинках Sorbfil, молярное соотношение в системе изопропиловый спирт/бензол/аммиак составляет 10 : 5 : 2, проявление парами йода.

**2-Винилоксиэтилизотиоцианат (1).** К 8.7 г (0.1 М) винилоксиэтиламина добавляли 10.12 г (0.1 М) триэтиламина в 20 мл хлороформа при перемешивании, затем прикапывали 7.61 г (0.1 М) сероуглерода. Перемешивали в течение 10–15 мин, добавляли еще 10.12 г (0.1 М) триэтиламина и прибавляли по каплям 14.0 г (0.1 М) хлористого бензоила. Далее перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Промывали трижды водой, хлороформный слой оставили на ночь над  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , отгоняли растворитель. Остаток разгоняли в вакууме масляного насоса. Т. кип. = 67–68 °С (3 мм рт. ст.). Получили 10 г (78 %) прозрачной жидкости с  $n_D^{20} = 1.5324$ .

**N-(N-Винилоксиэтилтиокарбамоил)цитизин (2).** К раствору 1.90 г (0.01 М) цитизина в 20 мл бензола при перемешивании медленно добавили растворенный в 5 мл бензола 1.29 г (0.01 М) 2-винилоксиэтилизотиоцианата. Реакционную смесь после этого перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при температуре 39–40 °С – в течение 2 ч. После окончания реакции отогнали растворитель при пониженном давлении. Реакционную смесь оставляли на ночь, выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли бензолом. Выход составил 2.55 г (89 %), т. пл. 167–168 °С.

**N-(N-Винилоксиэтилтиокарбамоил)анабазин (3)** получен аналогично соединению **2** из 1.62 г (0.01 М) анабазина и 1.29 г (0.01 М) 2-винилоксиэтилизотиоцианата. Получено кристаллическое вещество белого цвета. Выход 2.9 г (80 %), т. пл. 84–85 °С.

**N-(N-Винилоксиэтилтиокарбамоил)сальсолин (4)** получен аналогично соединению **2** из 1.93 г (0.01 М) сальсолина и 1.29 г (0.01 М) 2-винилоксиэтилизотиоцианата. Получено кристаллическое вещество белого цвета. Выход 2.35 г (73 %), т. пл. 153–154 °С.

***l*-N-(N'-винилоксиэтилтиокарбамоил)-эфедрин (5)**. К 2 г (0.012 М) *l*-эфедрина, растворенного в 5 мл этанола, добавили 1.5 г (0.012 М) винилоксиэтилизотиоцианата, перемешивали при комнатной температуре в течение 20–30 мин, затем отогнали 1/3 часть растворителя. Оставили на 12 ч. Отфильтровали выпавший кристаллический продукт, промыли эфиром. Получили 2.9 г (86 %) соединения **1** с т. пл. 96–97 °С. Найдено, %: С 61.27, Н 7.36. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.22, Н 7.48. ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 1530–1500 (NH-C(S)-), 3400–3200 (ОН). ЯМР <sup>1</sup>H, м. д.: 0.86 д (СН<sub>3</sub>СН), J<sub>НН</sub> 8.4 Гц, 2.01 с (СН<sub>3</sub>N), 2.34–2.52 м (СН-СН<sub>3</sub>), 4.43 д (СН-О), J<sub>НН</sub> 10.6 Гц, 7.10–7.24 м (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.06–3.40 дд (СН<sub>2</sub>), 6.44 д (СН=C), 3.50 д (С=СН<sub>2</sub>).

**(4*S*,5*R*)-3,4-Диметил-5-фенил-2-гидроксиэтилимино-1,3-тиазолидин (7)**. К 1.5 г (0.009 М) *l*-N-(N'-2-винилоксиэтилтиокарбамоил)эфедрина **5** при комнатной температуре добавили по каплям 10 мл концентрированной соляной кислоты. Перемешивали в течение 3 ч. Затем прибавили шестикратный объем воды, отогнали воду в вакууме. К остатку добавили 40 % водный раствор NaOH. Продукт экстрагировали бензолом, органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, удалили растворитель. Получили 0.76 г (60 %) кристаллического продукта с т. пл. 108–109 °С. Найдено, %: С 62.35, Н 7.12. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 62.40, Н 7.20. ИК, ν, см<sup>-1</sup>: 1680–1650 (С=N), 3500–3000 (ОН). ЯМР <sup>1</sup>H, м. д.: 0.92 д (СН<sub>3</sub>СН), J<sub>НН</sub> 8.6 Гц, 2.10 с (СН<sub>3</sub>N), 2.30–2.50 м (СН-СН<sub>3</sub>), 4.93 д (СН-S), J<sub>НН</sub> 10.6 Гц, 7.00–7.15 м (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.20 д (N-СН<sub>2</sub>), 3.40 д (СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub>).

**Цитизино-N-(1-пропаргилоксиэтоксиэтилтиокарбамид (11))**. К 1.85 г (0.01 М) 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианата добавили 1.9 г (0.01 М) цитизина, растворенного в 10 мл абс. бензола. Перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Раствор с выпавшим осадком охлаждали и отфильтровывали. Получили 3.41 г (91 %) кристаллического вещества белого цвета с т. пл. 120–121 °С (бензол). Найдено, %: С 60.78, Н 6.65, N 11.19, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 60.42, Н 6.65, N 10.69. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I<sub>отн.</sub>, %): 375 (M<sup>+</sup> (7)), 189 (51), 276 (55), 233 (40), 130 (56), 146 (67), 39 (100). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J, Гц): 1.18 (3H,

д, Н-16, J<sub>16,15</sub> = 7.0), 1.90 (2H, м, Н-7), 3.08 (1H, уш. д, Н-8), 3.16 (2H, м, Н-10), 3.32 (1H, м, Н-6), 3.40 (4H, м, Н-13, Н-14), 3.45 (2H, м, Н-11), 3.65 (1H, м, Н-9a), 3.97 (1H, д, Н-9e, J<sub>9e,9a</sub> = 15.0), 4.13 (1H, к, Н-15, J<sub>15,16</sub> = 7.1), 4.73 (2H, м, Н-17), 4.86 (1H, т, Н-19, J = 10.3), 6.12 (1H, д, Н-4, J<sub>4,3</sub> = 7.0), 6.20 (1H, д, Н-2, J<sub>2,3</sub> = 8.8), 7.31 (1H, дд, Н-3, J<sub>3,4</sub> = 6.9), 7.61 (1H, уш.с, N-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 163.29 (C-1), 117.53 (C-2), 138.83 (C-3), 105.52 (C-4), 148.33 (C-5), 34.85 (C-6), 26.00 (C-7), 27.87 (C-8), 53.16 д (C-9), 54.67 (C-10), 48.82 (C-11), 183.76 (C-12), 46.04 (C-13), 74.46 (C-14), 99.40 (C-15), 19.65 (C-16), 63.97 (C-17), 79.54 (C-18), 77.06 (C-19).

**N-1-пропаргилоксиэтоксиэтило-N'-эфедринотиомочевина (12)**. К 1.85 (0.01 М) 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианата добавили 1.65 г (0.01 М) *l*-эфедрина, растворенного в 5 мл абс. бензола. Далее перемешивали в течение 4 ч при слабом нагревании. Отгоняли растворитель. Остаток пропустили через колонку с силикагелем (элюент – бензол). Получили 2.66 г (76.1 %) бесцветного маслообразного вещества, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.5630.

**N-1-пропаргилоксиэтоксиэтило-N'-псевдоэфедринотиомочевина (13)**. Синтезирована аналогично соединению **12** из 1.85 г (0.01 М) 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизотиоцианата и 1.65 г (0.01 М) *d*-псевдоэфедрина. Получили 3.11 г (89.1 %) маслообразного вещества светлого желтого цвета, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.5528.

**N-бензил-N'-винилоксиэтило-β-D-глюкопиранозилтиокарбамид (19)**. К раствору 1.34 г (0.005 М) глюкозилбензиламина **17** в 3 мл спирта при перемешивании и 20–22 °С медленно прибавляли раствор 0.005 М 2-винилоксиэтилизотиоцианата в 5 мл этанола. Через 20–30 мин после прибавления раствора 2-винилоксиэтилизотиоцианат выпал осадок. Осадок отфильтровали, промыли абсолютным спиртом, перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Выход 0.99 г (49.8 %), т. пл. 66–67 °С.

**N-2-Винилоксиэтилтиосемикарбазид салициловой кислоты (25)**. К раствору 1.52 г (0.01 М) гидразида салициловой кислоты в 25 мл изопропилового спирта при комнатной температуре медленно, по каплям добавляли 1.29 г (0.01 М) 2-винилоксиэтилизотиоцианата, растворенного в 5 мл изопропилового



спирта. Смесь перемешивали при 40–45 °С в течение 2 ч, затем охлаждали. Выпавший кристаллический осадок белого цвета отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из абсолютного изопропилового спирта. Выход продукта **25** составил 70 %, т. пл. 163–165 °С.

**4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион (26).** К водно-щелочному раствору 0.56 г (0.01 М) КОН в 30 мл дистиллированной воды добавляли 2.81 г (0.01 М) N-(2-винилоксиэтил)тиосемикарбазида салициловой кислоты **25**. Реакционную смесь нагревали при температуре 85 °С в течение 1 ч, после чего охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 70 % водного этанола. Выход продукта **26** составил 69 %, т. пл. 184–186 °С.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые взаимодействием алкалоидов цитизина, *l*-эфедрина, *d*-псевдоэфедрина, аминокликозидов глюкозилбензиламина и ксилозилбензиламина с винилоксиэтил-изотиоцианатом и его ацетальными изотиоцианатами синтезированы и охарактеризованы новые 2-винил-, N-1-пропаргил- и N-1-фенил-оксиэтоксипропаргил-N'-аминотиомочевины на основе указанных алкалоидов и аминокликозидов. На примере N-винилэтоксипропаргил-аминоэфедрина производных *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина и цитизино-N-(1-пропаргил-оксиэтоксипропаргил)тиокарбамида показано, что указанные тиомочевины довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии слабых кислот. На основе гидролиза салициловой кислоты осуществлен синтез и изучен кислотный гидролиз соответствующего винилоксиэтил-тиосемикарбазида в 1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион. Состав и строение синтезированных тиомочевинных производных подтверждены данными элементного анализа, ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Петров К. А., Андреев Л. Н. // Усп. химии. 1969. Т. 38, Вып. 1. С. 41–71.
- 2 Мозолис В. В., Йокубайтите С. П. // Усп. химии. 1973. Т. 42, Вып. 7. С. 1310–1324.
- 3 Газалиев А. М., Журинов М. Ж., Фазылов С. Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы: Гылым, 1992. 208 с.
- 4 Нуркенов О. А., Фазылов С. Д., Кулаков И. В., Мусина Л. А. Алкалоид анабазин и его производные. Караганда: Гласир, 2010. 222 с.
- 5 Ибраев М. К., Турдыбеков Д. М., Такибаева А. Т., Нуркенов О. А., Турдыбеков К. М., Газалиев А. М., Адекенов С. М. // Журн. общей химии. 2006. Т. 76, Вып. 4. С. 672–674.
- 6 Gazaliev A. M., Nurkenov O. A., Turdybekov K. M., Fazylov S. D., Ibraev M. K., Turdybekov D. M. and Issabaeva M. B. // Mendeleev Commun. 2006. Vol. 16, No. 4. P. 243–244.
- 7 Нуркенов О. А., Газалиев А. М., Ибраев М. К., Турдыбеков Д. М., Султанов А. С., Турдыбеков К. М., Адекенов С. М. // Журн. общей химии. 2006. Т. 76, Вып. 7. С. 1187–1189.
- 8 Нуркенов О. А., Маркова И. В., Шалбаева А. Б., Турдыбеков К. М., Газалиев А. М. // Журн. общей химии. 1999. Т. 69, Вып. 4. С. 679–682.
- 9 Недоля Н. А., Баранский В. А., Трофимов Б. А. // Журн. орг. химии. 1995. Т. 31, Вып. 3. С. 321–324.
- 10 Недоля Н. А., Брандсма Л., Трофимов Б. А. // ЖОрХ. 1995. Т. 31, Вып. 3. С. 325–329.
- 11 Дмитриева Л. Л., Никитина Л. П., Албанов А. И., Недоля Н. А. // ЖОрХ. 2005. Т. 41, Вып. 11. С. 1617–1627.
- 12 Недоля Н. А., Герасимова В. В., Павшева Н. П. // ЖОрХ. 1989. Т. 25, Вып. 12. С. 2501–2507.
- 13 Айнабаев А. А., Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Газалиев А. М. // Тез. докл. Всерос. науч. конф. “Современные проблемы органической химии”. Новосибирск, 2007. С. 129.
- 14 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Турдыбеков Д. М., Айнабаев А. А., Турдыбеков К. М., Газалиев А. М. // ХПС. 2009. № 1. С. 56–58.
- 15 Кулаков И. В. Синтез, строение, химические превращения и биологическая активность новых азот- и серо-содержащих полифункциональных производных некоторых алкалоидов, моносахаридов и гетероциклов: Автореф. ... д-ра хим. наук. Караганда, 2010. 49 с.
- 16 Алимбаева А. С., Нуркенов О. А., Жакина А. Х., Кулаков И. В., Турдыбеков Д. М., Турдыбеков К. М. // Журн. общ. химии. 2009. Т. 79, Вып. 7. С. 1175–1179.
- 17 Селезнева Е. С., Белоусова З. П., Иванчина А. И., Теньгаев Е. И. // Хим.-фарм. журн. 2006. Т. 40, № 3. С. 27–29.
- 18 Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высш. шк., 1978. С. 559.
- 19 Берим И. Г. Химическая защита растений. СПб.: Наука, 1996. С. 115.
- 20 Гольшин Н. М. // Журн. Всерос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. 1984. Т. 29, № 1. С. 74–83.
- 21 Van Gestel J., Heeres J., Janssen M., Van Reet G. // Pestic. Sci. 1980. Vol. 11, No. 1. P. 95–103.