

References

1. Kazancev A.V., Aksartova L.M., Aksartov M.M. Reactions of lithium-*o*-carboranes with α,β -nitroolefines and their functional derivatives // Organometallic chemistry. — 1990. — Vol. 3. — № 6. — P. 1345–1350.
2. Kazancev A.V., Aksartova L.M., Aksartov M.M. Some reactions of lithium salts of carboranyl substituted nitroalkanes // Synthesis and studying of functionally unsaturated, substituted compounds. Presiding. — Karaganda, 1986. — P. 52–58.

УДК 547.917; 547.455

Конденсация гликозилизотиоцианата с гидразидами *o*- и *p*-гидроксibenзойных кислот

Condensation of glycosylisothiocyanate with hydrazides of *o*- and *p*-hydroxybenzoic acids

Нуркенов О.А., Сатпаева Ж.Б.

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан», Караганда
(e-mail: nurkenov_oral@mail.ru)

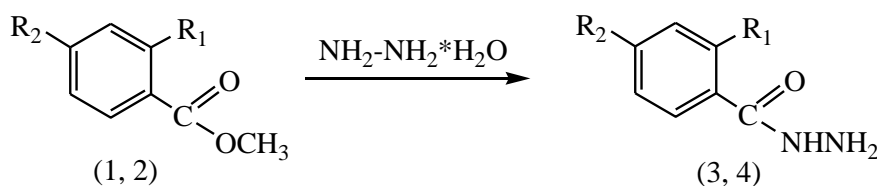
Орто- және *п*-гидроксibenзой қышқыл гидразидтерінің 1-изотиоциано-1-дезоксi-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозбен, қорғасын роданидiмен ксiлолды ерiтiндiде, тиiстi ацетилденген тиосемикарбазидтi туындылары алынды. Синтезделген қосылыстардың құрылымы мен құрамы ИҚ-, ЯМР ^1H -спектроскопия сынды қазiргi заманғы физикалық-химиялық әдiстер арқылы дәлелдендi. Алынған көмiрсулардың тиосемикарбазидтi туындылары биологиялық белсендi заттар болып келедi. Оның iшiнде белсендiлiгi жоғары микробқа қарсы зат табылған.

Interaction of hydrazides of *o*- and *p*-hydroxybenzoic acids with 1-isothiocyano-1-deoxy-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranose obtained from tetra-*O*-acetyl- α -*D*-glucopyranosylbromide in xylene solution with lead thiocyanate were synthesized corresponding acetylated thiosemicarbazide derivatives. With application of modern methods as IR-, NMR ^1H -spectroscopy the structure of the compounds synthesized was established. Obtained carbohydrates containing thiosemicarbazide derivatives are potentially biological active compounds, among which the substance with moderately expressed antimicrobial activity was found.

Как известно, гликозилизотиоцианаты играют большую роль в химии углеводов, являясь синтонами в синтезе различных биологически активных соединений. Кроме того, из литературных данных известно [1], что введение углеводных остатков в структуру биологически активных веществ приводит к увеличению их растворимости в воде и снижению токсичности. Следует отметить, что среди органических производных серы важное место занимают тиосемикарбазиды. Интерес к этим соединениям обусловлен, прежде всего, их высокой физиологической активностью, так как тиосемикарбазидные производные обладают ценными биологическими свойствами [2]: антимикробными, противовоспалительными и другими видами активности.

В связи с этим для нас представлял интерес синтез новых тиосемикарбазидных производных на основе широко используемых в медицинской практике препаратов метилсалицилата (метилловый эфир *o*-гидроксibenзойной кислоты) (1) и нипагина (метилловый эфир *p*-гидроксibenзойной кислоты) (2).

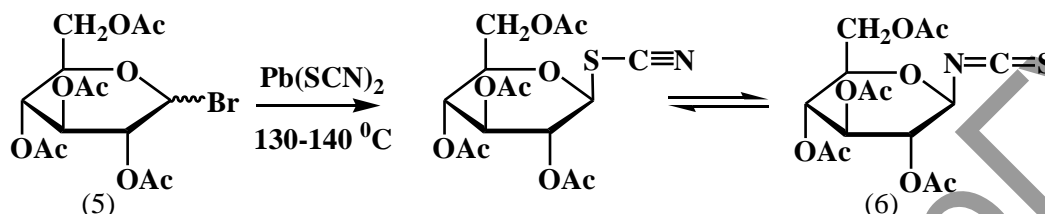
Так, взаимодействием метилсалицилата и нипагина с гидразингидратом осуществлены синтезы гидразидов *o*- и *p*-гидроксibenзойных кислот (3, 4).



где: $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (1, 3); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{OH}$ (2, 4).

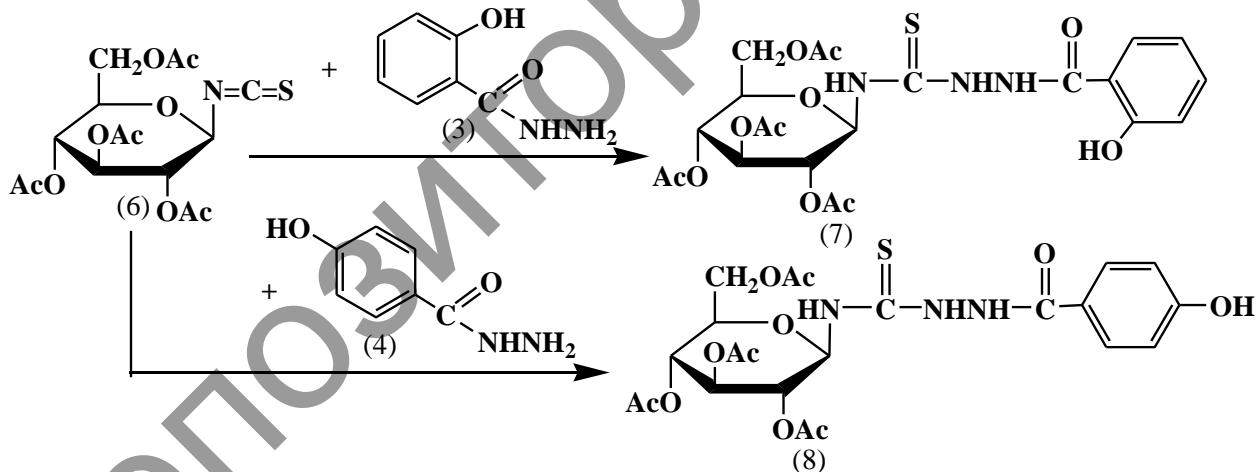
С целью получения гликозилтиосемикарбазидных производных на основе гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойной кислот (3, 4) нами осуществлена следующая цепь превращений.

Вначале, исходя из пентаацетата *D*-глюкозы и раствора ацетоброма, представляющего собой раствор бромоводорода и бромацетангидрида в уксусной кислоте, нами синтезирован тетра-*O*-ацетил- α -*D*-глюкопиранозилбромид (ацетобромглюкоза) (5) по собственной разработанной и упрощенной методике, заметно отличающейся от классической, описанной по Вейганду [3], как простой выполнения, так и заметно более высоким выходом и чистотой. Далее полученную ацетобромглюкозу (5) вводили в реакцию замещения с полторакартатным избытком роданида свинца.



Для более полной конверсии в изотиоцианат реакцию проводили при кипячении в *o*-ксилоле в течение 8–12 часов. Далее полученный ксилольный раствор 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозы (6) использовали без выделения в реакциях нуклеофильного присоединения гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойных кислот (3, 4), сочетание которых с углеводным фрагментом может привести к существенному снижению токсичности.

Установлено, что 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопираноза (6) довольно легко реагирует с указанными гидразидами в растворе *o*-ксилола при комнатной температуре. Синтезированные соединения (7, 8) после испарения растворителя получают с выходом 96,5 и 57,8 % соответственно. Это белые порошкообразные вещества, хорошо растворимые во многих органических растворителях, кроме предельных углеводородов. При этом соединения (7, 8) довольно легко очищаются методом перекристаллизации из смеси изопропанол–гексан или бензол–гексан с получением белых прозрачных кристаллов.



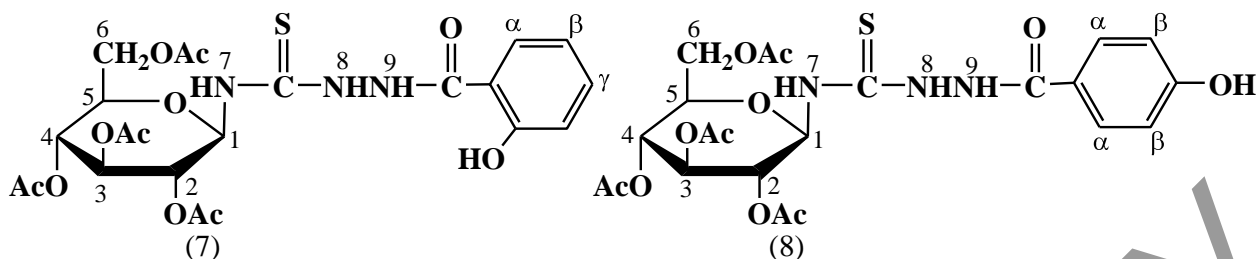
Основные физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений (3, 4, 7, 8) приведены в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (3, 4, 7, 8)

| № соед. | Выход, % | Т. пл., °С | Найдено, % | | | Брутто-формула | Вычислено, % | | |
|---------|----------|------------|------------|------|-------|--------------------------|--------------|------|-------|
| | | | С | Н | N | | С | Н | N |
| 3 | 96,5 | 147 | 55,49 | 5,57 | 18,82 | $C_7H_8N_2O_2$ | 55,26 | 5,30 | 18,41 |
| 4 | 58,8 | 278 | 55,53 | 5,46 | 18,73 | $C_7H_8N_2O_2$ | 55,26 | 5,30 | 18,41 |
| 7 | 96,5 | 136 | 48,95 | 5,43 | 7,95 | $C_{22}H_{27}N_3O_{11}S$ | 48,79 | 5,03 | 7,76 |
| 8 | 57,8 | 145 | 49,11 | 5,45 | 8,10 | $C_{22}H_{27}N_3O_{11}S$ | 48,79 | 5,03 | 7,76 |

Данные ПМР-спектров N-гликозилсодержащих тиосемикарбазидов (7, 8)



| № п/п | Химический сдвиг, δ , м.д.; КССВ, J, Гц; углеводный остаток | | | | | |
|-------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----------|
| | C^1H ($J_{H1, H2}$) | C^2H ($J_{H, H}$) | C^3H ($J_{H, H}$) | C^4H ($J_{H, H}$) | C^5H | $COCH_3$ |
| 7 | 4,88 д. (9,7 Гц) | 5,05 т. (9,1 Гц) | 5,30 т. (9,5 Гц) | 5,9 т. (9,1 Гц) | 4,19 | 1,99 с. |
| 8 | 4,88 д. (9,8 Гц) | 5,09 т. (9,3 Гц) | 5,31 т. (9,5 Гц) | 5,9 т. (9,1 Гц) | 3,71 | 1,98 с. |

| ароматический и тиосемикарбазидный остаток | | | | | |
|--|----------|-----------|----------|------------|------------|
| Ha ($J_{HaH\beta}$) | $H\beta$ | $H\gamma$ | $NHC(S)$ | $NHNHC(O)$ | $NHNHC(O)$ |
| 6,91 д. () | 7,44 т. | 6,94 т. | 8,62 с. | 10,48 с. | 11,70 с. |
| 7,76 д. (8,7 Гц) | 6,77 д. | – | 9,48 с. | 9,75 с. | 10,06 с. |

Синтезированное соединение (7) прошло биологическое испытание на антимикробную активность. В результате проведенного биоскрининга установлено, что исследованное соединение N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-2-(2-гидроксибензоил)гидразинокарботиоамид (7) проявляет умеренно-выраженную антибактериальную активность в отношении грамположительных штаммов (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*). Соединение N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-2-(2-гидроксибензоил)гидразинокарботиоамид (7) показывает умеренно выраженную активность в отношении граммотрицательного штамма *Escherichia coli* и дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Таким образом, нами на основе гидразидов *o*- и *p*-гидроксибензойных кислот получены весьма перспективные в биологическом плане углеводсодержащие тиосемикарбазидные производные, среди которых найдено вещество с умеренно выраженной антимикробной активностью.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре с фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометре «Bruker DRX500» с частотой 500 МГц в растворе $DMSO-d_6$ относительно внутреннего стандарта TMC. Температуры плавления определены на приборе «Voetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системе изопропиловый спирт–аммиак–вода — 7:3:1. Пластинки проявляли парами йода.

Гидразид *o*-гидроксибензойной кислоты (3). К 15,2 г (0,1 М) метилового эфира салициловой кислоты в 30 мл изопропилового спирта при перемешивании прикапывали 7,5 г (0,15 М) гидразин-гидрата. Содержимое колбы оставили на 48 часов. Выпавшие кристаллы гидразида салициловой кислоты отфильтровали и перекристаллизовали из изопропилового спирта. Получили 11 г белого кристаллического вещества с т. пл. 147–149 °С.

Гидразид *p*-гидроксибензойной кислоты (4) получен аналогично соединению (3).

N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-2-(2-гидроксибензоил)гидразинокарботиоамид (7). К 16 мл раствора 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозы в *o*-ксилоле, полученного *in situ* 8-часовым нагреванием при перемешивании ацетобромглюкозы, роданида свинца, добавляют 0,5 г (0,003 моля) гидразида *o*-гидроксибензойной кислоты и перемешивают при комнатной температуре около 2 часов до отсутствия по ТСХ глюкозилотиоцианата. Раствор упаривают под вакуумом до получения порошкообразного вещества белого цвета. Выход неочищенного вещества 1,72 г (96,5 %). После нескольких перекристаллизаций из бензола удается получить продукт с т. пл. 136–137 °С.

N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозил)-2-(4-гидроксибензоил)гидразинокарботиоамид (8) получен аналогично соединению (7).