

У.БАЛТАБАЕВ, Ж. РИЗАЕВ



**МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ
ЗАМЕЩЕННЫХ
БЕНЗОИЛИЗОТИОЦИАНАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**



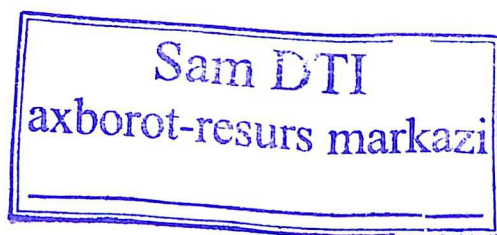
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

У. БАЛТАБАЕВ, Ж. РИЗАЕВ

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОИЛИЗОТИО-
ЦИАНАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

МОНОГРАФИЯ



ТАШКЕНТ-2018

УДК: 547.496.3

ББК: 24.23Б 20

Авторы:

Балтабаев У.А. – д.х.н., профессор кафедры медицинской и биологической химии ТГСИ

Ризаев Ж.А. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапевтической стоматологии ТГСИ

Рецензенты:

Ходжиметов А.А. – д.б.н., профессор заведующий отделом научного сектора Республиканского спортивно-медицинского научно-практического Центра,

Джураев А.Д. – д.х.н., профессор кафедры медицинской и биологической химии ТГСИ

В монографии авторы систематизировали и проанализировали мировую научную литературу и итоги собственных исследований в области синтеза новых производных тиомочевины и тиокарбаматов, полученные на основе реакции ароматических изотиоцианатов с органическими соединениями, содержащих гидроксильную-, amino- и иминогрупп. Также показано, что большинство рассмотренных соединений проявляют различные физиологические и биологические свойства. Многие из них рекомендованы к применению в различных отраслях медицины, сельского и народного хозяйства.

В монографии представлена научная литература последних 50 лет.

Монография предназначена для научных сотрудников, докторантов, преподавателей химических кафедр медицинских вузов, студентов и магистров химических факультетов высших учебных заведений.

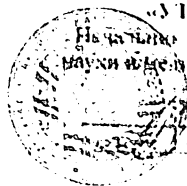
ISBN 978-9943-5121-2-2

© "DELTA-PRINT" SERVICE
© У. БАЛТАБАЕВ, Ж. РИЗАЕВ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ

«СОГЛАСОВАНО»
Начальник Ученого отдела
инновационного развития

Н. Г. Хабитов
2017 г.

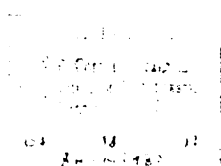


«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник Главного управления
науки и инновационного образования

У. С. Неманов
2017 г.

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
БЕНЗОИЛАЗОТИОЦИАНАТОВ И
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(МОНОГРАФИЯ)



Ташкент - 2017

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	7
Глава 1. Электронное строение изотиоцианатной группы.....	9
1.1. Реакции фенил- и бензоилизотиоцианатов с соединениями, содержащими аминогруппу.....	14
1.2. Синтез производных тиомочевины.....	46
1.2.1. Реакции фенилизотиоцианата и бензоилизотиоцианатов с α -аминокислотами.....	48
1.2.2. Реакции фенилизотиоцианата и бензоилизотиоцианатов с первичными аминами.....	54
1.2.3. Реакции бензоилизотиоцианатов с урацилом и оротовой кислотой.....	62
1.2.4. Реакции никотиноилизотиоцианата с первичными ароматическими аминами.....	65
Глава 2. Реакции фенил- и бензоилизотиоцианатов с соединениями, содержащими ОН-группу.....	68
2.1. Реакции фенилизотиоцианата и бензоилизотиоцианатов с фенолами и нафтолами.....	76
2.2. Реакции фенилизотиоцианата, бензоилизотиоцианатов с борнеолом, <i>n</i> -оксибензойной кислотой, 1,2-диоксиантрахиноном и 1,2,5,8-тетраоксиантрахиноном.....	78
2.3. Реакции гексаметилендиизоцианата с 3,5-дидод-4-оксибензойной кислотой и 2,4,6-тридифенолом.....	85
Глава 3. Биологически активные производные тиомочевины и тиокарбаматов.....	89
3.1. Противовоспалительная активность.....	95
3.2. Рентгеноконтрастная активность.....	99
3.3. Красящая активность.....	99

3.4. Ускоряющая активность вулканизации	101
3.5. Бактерицидная активность	102
3.6. Фунгицидная активность	103
3.7. Противоопухолевая активность.....	104
3.8. Противовирусная активность.....	104
3.9. Противогрибковые свойства.....	105
3.10. Гербицидные свойства	105
Список использованной литературы.....	107

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ
В МОНОГРАФИИ**

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. ИТЦ | – изотиоцианат |
| 2. ФИТЦ | – фенилизотиоцианат |
| 3. БИТЦ | – бензоилизотиоцианат |
| 4. АрИТЦ | – арилизотиоцианат |
| 5. АИТЦ | – ароилизотиоцианат |
| 6. АцИТЦ | – ацилизотиоцианат |
| 7. АХ | – антрахинон |
| 8. ААХ | – аминокантрахинон |
| 9. 1,2-ДОАХ | – 1,2 -диоксиантрахинон |
| 10. 1,2,5,8-ТОАХ | – 1,2,5,8-тетраоксиантрахинон |
| 11. 1-МАБ | – 1-метил-2-аминобензимидазол |
| 12. ФТМ | – фенилтиомочевина |
| 13. БТМ | – бензоилтиомочевина |
| 14. АТМ | – ароилтиомочевина |
| 15. ФТК | – фенилтиокарбамат |
| 16. БТК | – бензоилтиокарбамат |
| 17. АТК | – ароилтиокарбамат |
| 18. ДМФА | – N,N-диметилформамид |

ВВЕДЕНИЕ

Химия органических изоцианатов и изотиоцианатов является одной из наиболее бурно развивающихся областей органической химии. Большой интерес к этому классу соединений обусловлен тем, что они благодаря своей высокой реакционной способности стали важными исходными и промежуточными продуктами для синтеза многих типов и классов органических соединений, имеющих большое теоретическое и практическое значение.

Современный период изысканий по синтезу органических веществ характеризуется углубленными исследованиями в области химии изотиоцианатов, среди которых значительная роль отводится производным тиомочевины и тиокарбаматов на основе ароматических изотиоцианатов.

Многочисленные исследования производных тиомочевины и тиокарбаматов вызваны не только теоретическими, но и практическими потребностями. С этой точки зрения производные тиомочевины и тиокарбаматов представляют несомненный интерес как вещества, обладающие различной биологической и фармакологической активностью. Они успешно применяются в технике в качестве ускорителей вулканизации резин, присадки к смазочным маслам, используются как исходные продукты для производства полимеров и как ингибиторы коррозии. В сельском хозяйстве они применяются как гербициды, фунгициды, инсектициды, нематоциды, ларвициды, акарациды, бактерициды, ростстимуляторы и т.д. Особый интерес представляет использование этих веществ в медицине в качестве противовирусных, противоопухолевых, диуретических, противоязвенных, противотуберкулёзных, противосудорожных, гипогликемических, противодиабетических, гипотензивных, противогипоксических и других лекарственных средств.

Несмотря на большое количество синтезированных препаратов – производных тиомочевины и тиокарбаматов, поиск на их основе новых биологически активных соединений продолжается, о чем можно судить по многочисленным публикациях в мировой научной и патентной литературе.

Однако сведения о методах синтеза и свойствах этого класса соединений разбросаны по многочисленным научным журналам и не обобщены.

Настоящим монографией мы хотим восполнить этот пробел.

Глава 1. Электронное строение изотиоцианатной группы

Химия органических изотиоцианатов является одной из наиболее бурно развивающихся областей органической химии. Большой интерес к этому классу соединений обусловлен тем, что они благодаря наличию группы $-N=C=S$ являются очень реакционноспособными соединениями и легко вступают в различные химические реакции, механизм которых во многом определяется строением этой группы и распределением электронной плотности в молекуле.

И прежде, чем перейти к рассмотрению химических свойств изотиоцианатов, мы сочли необходимым остановиться на строении NCS-группы и распределении электронной плотности в молекулах изотиоцианатов как в статическом, так и в динамическом состоянии, так как именно этими факторами во многом определяется характер реакций, в которые вступают изотиоцианаты.

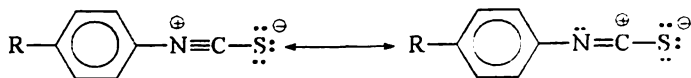
В работах [1,2] показана линейная структура группы $-N=C=S$, а величина угла между связями R-N и N-C меняются с природой группы R [3]. Бед и Дайлей [4] указали, что угол C-N-C в метилизотиоцианате составляет 142° . Гам и Виллис [5] показали, что в ароматических изотиоцианатах этот угол равен 140° и группа $-N=C=S$ лежит вне плоскости ароматического ядра.

Однако, на основе исследования дипольного момента большого числа арилизоцианатов Антош и др. [6] установили, что отрицательный полюс момента группы $-N=C=S$ находится, в основном на атоме серы и что угол между связями C-N и N-C в этих случаях близок к 180° , но не равен ему.

Отсюда было сделано заключение о том, что эффект сопряжения между изотиоцианатной группой и заместителем проявляется слабо. Такой вывод подтверждается результатами изучения ИК-спектров ряда арилизоцианатов [7]. При этом показано, что в области интенсивного поглощения ($2000-2200\text{ см}^{-1}$) наблюдается линейная зависимость частоты колебания (ν) группы

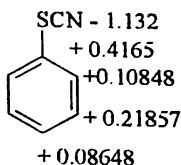
$-N=C=S$ от Гамметовской константы заместителя и значения наклона ρ равно -54.89 .

На основании вышеуказанных данных в работе [6] была предложена следующая схема структуры арилизоотиоцианатов:

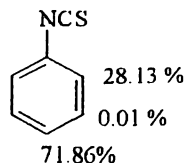


Эта схема согласуется с выводами об электроноакцепторном характере группы $-N=C=S$ [8] и положительной Гамметовской константе заместителя этой группы, которая равна $+0.49$ и $+0.38$ для мета и пара положений, соответственно [8, 9].

На основе данных дипольного момента рассчитали [10] теоретический выход реакции электрофильного замещения у фенилизотиоцианата и электронную плотность на отдельных углеродных атомах бензольного кольца [8]:



Электронная плотность



Теоретический выход

Исходя из сказанного, можно заключить, что взаимодействие изотиоцианатной группы с ароматическим ядром напоминает галогены [8], т.е. проявляются $+C$ - и $-I$ -эффекты.

Учитывая результаты работы [6], Забородин [11], рассчитав электронную структуру фенилизотиоцианата методом самосогласованного поля в Парра, Поризера, Попла, показал, что отрицательный заряд у атома серы (-0.176) больше, чем у азота (-0.112) и что у атома углерода проявляется значительный недостаток электронов ($+0.320$).

Заградник и сотруд. [12] из экспериментальных данных по электронному спектру группы $-N=C=S$ в арилизоотиоцианатах и расчета по методу молекулярных орбиталей указали, что электронная плотность у азота и серы груп-

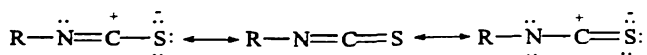
пы $-N=C=S$ почти одинакова (1.632 у серы, по сравнению с 1.624 у азота) и различно в электронной плотности углеродных атомов ароматического ядра незначительно; это также свидетельствует о слабом мезомерном взаимодействии между ядром и заместителем.

Однако относительно превалирования отрицательного заряда на азоте или сере изотиоцианатной группы единое мнение отсутствует.

Изотиоцианатная группа – это кумулированная система с линейным расположением атомов и, следовательно, в ней можно выделить две ортогональные подсистемы π -орбиталей- π_y и π_z – орбиталь. Вследствие разделения орбиталей по энергии, взаимодействие электронов на этой орбитали с электронами π -системы должно быть значительно больше, чем с локализованными электронами - σ -остова. На наличие такого π - π -сопряжения указывает укороченная длина связей N-C в молекуле RNCS. Поэтому для изотиоцианатов применяется модель, в которой орбиталь атома азота π_{yN} рассматривается как квази π -орбиталь [13, 14]. Малая величина энергии сопряжения группы $-N=C=S$ становится понятной, если учесть, что π - связи N=C и C=S, образованные углеродом за счет P_y и P_z – электронов, расположены во взаимнопендикулярных плоскостях.

Полный электронный заряд атомов в группе $-N=C=S$ играет, по-видимому, определенную роль, которая сводится к некоторому ориентирующему воздействию на реакционные центры, атакующие эту группу [15]; фактором, определяющим реакционную способность связей $-N=C$ и $C=S$ по отношению к реакции присоединения являются π -электронные заряды атомов в той части сопряженной системы, в которой идет присоединение. Следовательно, более вероятно, что при взаимодействии спиртов или аминов с изотиоцианатами первоначальная атака группы OH или NH_2 будет направлена по связи $C=S$ с образованием промежуточного продукта, который затем переходит в конечный продукт (тиокарбамат или тиомочевина).

Химическое поведение изотиоцианатов наиболее полно согласуется с таким распределением зарядов и электронных плотностей в $-N=C=S$ группе, которое описывается следующими мезомерными структурами [16]:

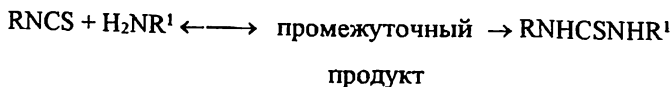


Наличие двух двойных связей при одном атоме углерода и двух гетероатомов N и S с необобщенными электронами делает электронное облако изотиоцианатной группы очень плотным и легко подвижным, что обуславливает реакционную способность $-N=C=S$ группы [17].

Таким образом, изотиоцианатная группа может подвергаться как нуклеофильным, так и электрофильным атакам. В большинстве случаев изотиоцианаты проявляют себя как электрофильные реагенты. Наиболее типичны для них реакции нуклеофильного присоединения с участием кислород- и азотсодержащих веществ.

Изотиоцианаты содержат группу $-N=C=S$ с высокой степенью ненасыщенности. Они легко вступают во взаимодействие со многими химическими соединениями, в том числе, с веществами, содержащими активированные атомы водорода. Отдельные реакции могут идти без переноса водорода и, в таких случаях, реакции обычно протекают с раскрытием двойной связи $N=C$.

Взаимодействие ИТЦ с первичными аминами, имеющее непосредственное отношение к теме настоящего исследования, можно представить следующей схемой:



Характер и механизм реакций, в которые вступают ИТЦ во многом определяются электронной структурой NCS-группы. Высокая плотность и легкая подвижность электронного облака ИТЦ-группы обуславливают ее реакционную способность. Углерод ИТЦ- группы обладает сильным электрофильным свойством. Азот и сера ИТЦ - группы несут, в основном, отрицательный заряд и обладают нуклеофильными свойствами. В связи с этим

ИТЦ – группа может быть подвергнута как нуклеофильной, так и электрофильной атаке. В большинстве случаев ИТЦ проявляют себя как электрофильные реагенты [17].

Реакционная способность ИТЦ группы зависит также от влияния, которое оказывают на эту структуру различные атомные группы, непосредственно связанные с атомом азота. На основании экспериментальных данных можно сделать вывод, что электроноакцепторные заместители увеличивают реакционную способность ИТЦ в реакциях присоединения к нуклеофильным реагентам, в то время как электроннодонорные – уменьшают. Эту закономерность некоторые авторы объясняют соответственно, увеличением или уменьшением доли положительного заряда атома углерода NCS-группы. Так, в работах [15,18,19] показано, что в случае замещенных АриТЦ, плотность заряда на углеродном атоме коррелирует с Гамметовскими константами заместителя. Увеличение доли положительного заряда на атоме NCS-группы при введении в ядро ароматического кольца электроноакцепторных заместителей и уменьшение ее при введении электроннодонорных заместителей согласуются с изменениями реакционной способности АриТЦ. При возрастании дефицита электронной плотности на углеродном атоме группы NCS увеличивается константа скорости присоединения нуклеофильного реагента (ROH) к ИТЦ. Отдать предпочтение какому-либо мнению на основании данных литературы довольно трудно.

Поэтому в дальнейшем мы будем принимать со всей определенностью тот факт, что электроноакцепторные заместители повышают реакционную способность ИТЦ в реакциях с нуклеофильными соединениями, а электроннодонорные – понижают, не касаясь вопроса о том, происходит ли это за счет увеличения положительного заряда на атоме углерода или за счет стабилизации переходного состояния.

В обычных реакциях присоединение первичных аминов происходит по двойной связи азот-углерод с образованием соответствующих стабильных производных тиомочевины.

Реакциям ИТЦ посвящено большое число работ. По химии ИТЦ опубликован целый ряд обзорных статей [20-24].

Ниже представленный обзор по химии ИТЦ включает работы, имеющие наибольшее научное и практическое значение. Считаем целесообразным дать определенное количество работ, которые, как мы надеемся, вызовут интерес к этому классу веществ органической химии и будут служить материалом для дальнейшего глубокого изучения химии изотиоцианатов.

1.1. Реакции фенил- и бензоилизотиоцианатов с соединениями, содержащими аминогруппу

ФИТЦ, как и другие АрИТЦ давно привлекают внимание ученых как высокореакционноспособные и легко доступные реагенты для синтеза производных тиомочевины, имеющих исключительно широкое и разностороннее применение в качестве пестицидов, лекарственных препаратов и т.д.

ФИТЦ, из-за отсутствия положительного заряда у атома углерода кольца связанного с атомом азота ИТЦ-группы, не проявляют двойственной реакционной способности при реакции с анилином, поэтому реакция протекает только в направлении образования 1,3-дизамещенной тиомочевины [8]:

В работе [25] приведена реакция 4-бром ФИТЦ с различными по строению аминопиридинами в спирте. В результате этой реакции образуются производные тиомочевины с выходом 67-82%:



где R=2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-метил-2-пиридил, 4-метил-2-пиридил, 5-метил-2-пиридил, 6-метил-2-пиридил.

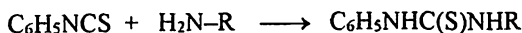
Полученные соединения применяются в качестве гербицидов и регулятора роста растений. Недостатком этого способа является большая продолжительность реакции (16 ч).

Присоединение 3-трифторметил-ФИТЦ к 2,6-диметилпиридину обычно проводят в эфире при 0°C в течение 12 ч. При этом образуются производные тиомочевины с выходом 59%. Низкий выход продукта и довольно про-

должительная реакция, вероятно, обусловлены пространственным экранированием NH группы метильными радикалами. Это производное тиомочевины также обладает гербицидной активностью [26].

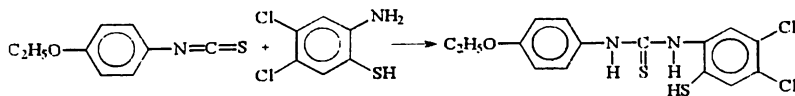
При смешивании 4-метил-ФИТЦ и 2,4-диметокси-ФИТЦ с бензиламином и этаноламином легко получают новые производные тиомочевины, обладающие антидепрессивным и антипаразитарным действием [27,28].

Значительный интерес представляют реакции ФИТЦ с аминоквинолином или метиламиноквинолинами. Реакции проведены в абсолютном бензоле при 100°C [29]. Получены производные фенилтиомочевины с выходом более чем в 90% и это показывает, что субстрат и реагент, по-видимому, под влиянием молекул бензола имеют высокую реакционную способность. Реакция протекает по схеме:



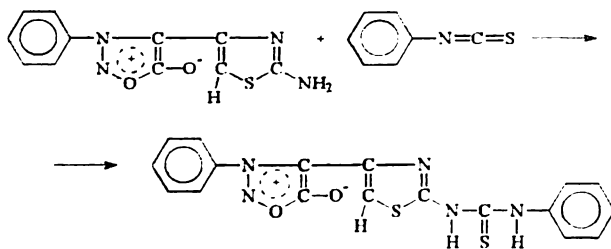
где R= хинолинил-4, хинолинил-5, хинолинил-7, хинолинил-8, 6-метилхинолинил-5, 8-метилхинолинил-5, 7-метилхинолинил-8.

С.М. Патил с соавт. [30] приводят данные, что при взаимодействии 4-этоксифитц с 2-амино-5,6-дихлортиофенолом при кипячении в спирте при 6-8 ч образуется N-(4-этоксифенил)-N-(5,6-дихлор-3-меркапто)-фенил-тиомочевина с низким выходом (60%). Реакция идет селективно за счет аминогруппы:

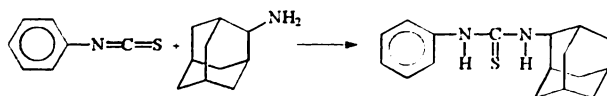


Полученные производные тиомочевины обладают противотуберкулезной активностью.

С.В. Бадачкар и др. [31] описали синтез ФИТЦ с 3-фенил-4-(2-аминотиазол-4-ил)-сидноном в органическом растворителе. Образуются производные тиомочевины, обладающие противовоспалительной активностью:

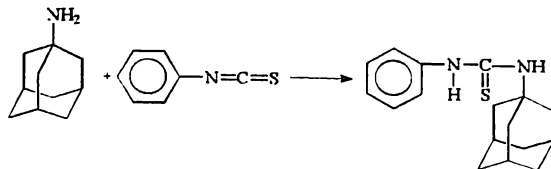


Реакция ФИТЦ с 2-аминоадамантаном в органическом растворителе представлена в работе [32]. Выход целевого продукта был относительно низким (47%):

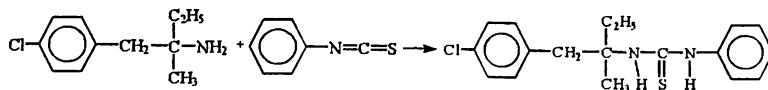


Полученное соединение обладает противовирусной активностью.

Аналогичная реакция с 1-аминоадамантаном в ТГФ при 2-часовом нагревании позволяет получить соответствующее производное тиомочевины с выходом 72% [33]. В этом случае, по-видимому, нуклеофильность аминогруппы адамантана повышается вследствие хорошей сольватации 1-аминоадамантана тетрагидрофураном:



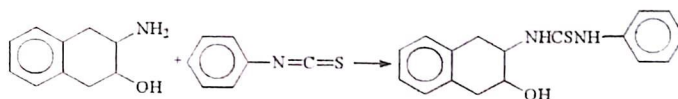
Реакция ФИТЦ с аралкиламинами протекала при охлаждении системы. Выход конечного продукта составлял 91-95% [34]:



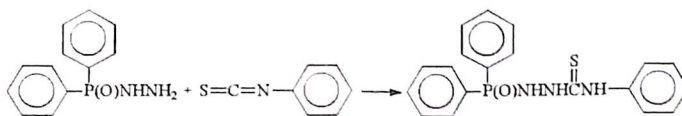
Синтез соединений на основе бензиламина и ФИТЦ описан В. Лачковой и др. [35]. Получены N-бензил-N¹-4-йод-, N-бензил-N¹-3-бром-, N-бензил-N¹-4-фторФТМ, обладающие гербицидной активностью.

Известен синтез производных тиомочевины в результате реакции 2-метокси-4-аминопиридина с ФИТЦ в безводном бензоле при перемешивании в течение 20 ч [36]. Выход целевого продукта был низкий (66%).

Г.Н. Василев и др. [37] представили реакцию транс-2-амино-3-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталина в спирте с эквивалентным количеством ФИТЦ. Выход продукта составил 86%:

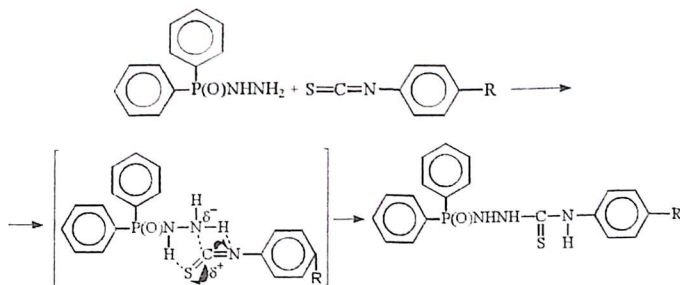


В работе [38] показано, что взаимодействие ФИТЦ с гидразидом дифенилфосфиновой кислоты в бензоле. Реакция протекает в отсутствие катализаторов:



В исследованиях Н.И. Янчука с соавт. [39] показано, что повышение скорости реакции гидразида дифенилфосфиновой кислоты с ФИТЦ в бензольном растворе в присутствии пиридина осуществляется по механизму общего основного катализа в соответствии со схемами:

Схема 1:



Sam DTI
axborot-resurs markazi

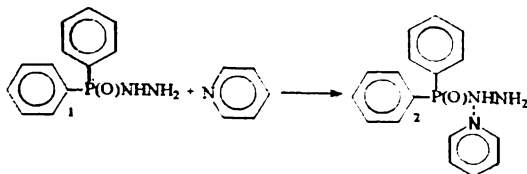
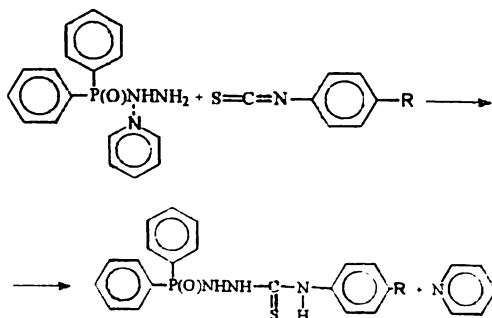


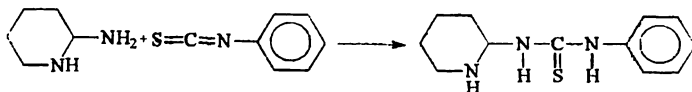
Схема 2:



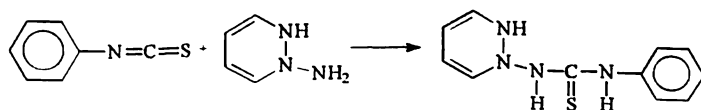
На первой стадии реакции [схема 1] гидразида и пиридина в результате равновесного взаимодействия получается предварительный комплекс, который в медленной стадии [схема 2] реагирует с ФИТЦ с образованием продукта реакции и регенерацией катализатора.

Кинетические закономерности реакции в присутствии алкилпиридинов принципиально не отличаются от закономерностей процесса, катализируемого пиридином.

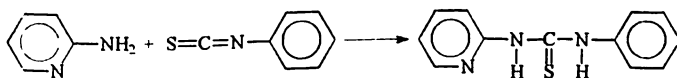
Конденсацией 2-аминопиперидина с ФИТЦ получена соответствующая N-(2-пиперидил)-N-ФТМ [40]:



Т. Окомотой и др. [41] описаны реакции АриТЦ с 2-аминопиридазином и замещенными анилинами в ацетоне. Выдерживание реакционной смеси в течение 16 ч при комнатной температуре позволяет получать арилтиомочевины с выходом около 80%:

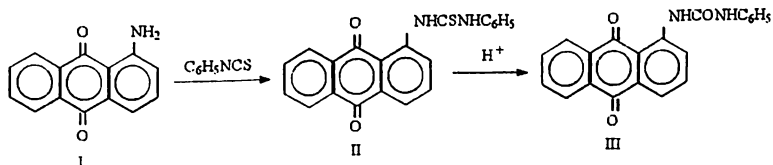


Приводятся данные [42] по синтезу N-пиридил-N¹-фенил тиомочевины по реакции:



Савельев В. А. с соавт. [43] синтезировали N¹-(1-антрахинонил)-N²-фенилтиомочевины и исследовали возможности ее гетероциклизации.

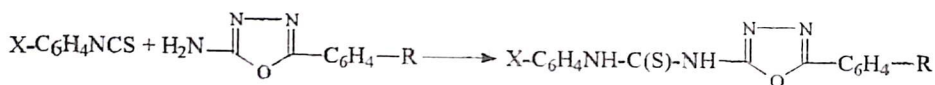
Как известно, изотиоцианаты являются менее активными, чем изоцианаты в реакции с 1-аминоантрахиноном (I). Так, в пиридине при 90°C амин I практически не реагирует с этил- и алкилизотиоцианатами, а с ФИТЦ реакция протекает значительно медленнее, чем с фенилизотиоцианатом. Выход антрахинонилтиомочевины II при этом не превышает 40%. Повышение температуры до 150-160°C при проведении реакции без растворителя (в избытке ФИТЦ) сопровождалось осмолением и рядом побочных реакций в частности, превращением тиомочевины II в мочевины III:



Г.В. Фишером и др. [44] приведена реакция $\text{HN}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ с ФИТЦ в н-бутиловом спирте при кипячении в течение 5 ч. Выход производного ФТМ составил 55%. Низкий выход продукта, вероятно, связан с пространственным влиянием заместителей: с орто-эффектом экранирования ИТЦ- группы метильными заместителями.

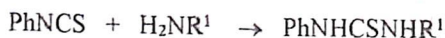
Реакцией 2-амино-5-алкилзамещенный фенил-1,3,4-оксадиазолов с замещенными ФИТЦ в среде спирта при кипячении в течение 2.5 ч с выходом

70% получают 1-(5¹-алкиламещенный фенил-1,3,4-оксадиазолил-2¹)-3-замещенный фенил-тиомочевины [45]:



где X=H, 2-EtO, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-Cl; R¹=4-MeO, 2-OH, 4-OH-3-MeO.

Запатентованы производные тиомочевины в качестве регуляторов роста растений [46], которые получают при реакциях ФИТЦ с ариламинами в среде спирта при ~ 20⁰ С до завершения кристаллизации (1-10 суток):



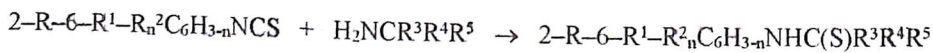
где R¹ = о-, м-или п-толил, α-или β-нафтил.

Хотя продукты реакции получены с высокими выходами (95-100%), недостатком этого метода является длительность реакции.

Аналогичным способом были синтезированы тиомочевины при взаимодействии дихлоранилинов с ФИТЦ [47]. Эти производные тиомочевины также являются регуляторами роста растений.

Наряду с этим, приведен способ получения производных тиомочевин формулы R₂C₆H₃NHC(S)NHCH₂CH₂R¹ [48]. Методика заключается в том, что к охлажденному до 0⁰ раствору этилендиамина в ТГФ за 4 ч прибавляют 2,6-дихлорФИТЦ. Смеси выдерживают 12 ч при 20⁰.

Новые производные N-алкил-N¹-арилтиомочевины [49], полученные взаимодействием замещенных ФИТЦ с алкил- и циклоалкилами при 20⁰ С в течение 12 ч:



где R¹R²=C₁-C₆- алкил, C₄-C₇-циклоалкил; R²=C₁-C₆-алкил, галогид;

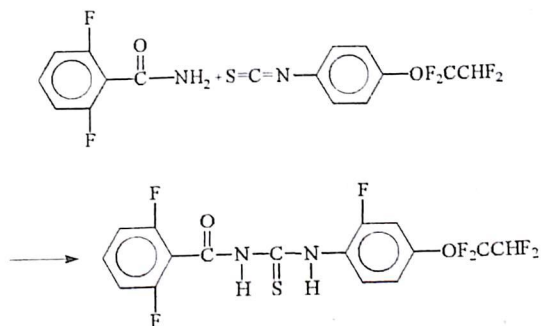
R³=H, C₁-C₆-алкил, C₄-C₇-циклоалкил; n=0-2.

Взаимодействием алкиламещенных ФИТЦ с алифатическими аминами получены N-арил-N¹-алкилтиомочевины [50], обладающие пестицидной активностью.

Соединение $\text{RNHC(S)NHC(O)CBrMe}_2$ (где R-фенил, содержащий в качестве заместителей галоген, алкил, алкоксил) получают реакцией RNH_2 и SCNC(O)CBrMe_2 [51]. Эти производные фенилтиомочевины обладают инсектицидной, акарицидной и фунгицидной активностью. Они могут применяться в комбинации с другими пестицидами.

Производные тиомочевины получены [52] реакцией АрИТЦ с бензил-аминами. Синтезированные тиомочевины обладают широким спектром фунгицидного действия и не токсичны для теплокровных.

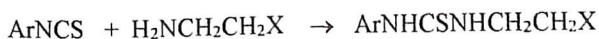
В условиях взаимодействия 2,6-дифторбензамида с 2-фтор-4-(тетрафторэтил)-фениленИТЦ в ксилоле при нагревании в течение 24 ч, образовался целевой продукт с выходом 60% [53]:

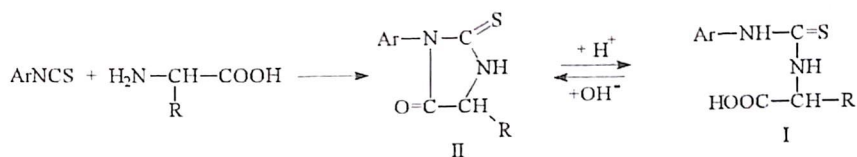


Недостаток описанного способа получения производного тиомочевины заключается в большой продолжительности времени реакции и в невысоком выходе целевого продукта.

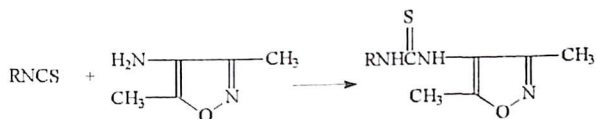
Установлено также, что 1,3-несимметрично замещенные *n*-этоксифенил-тиомочевины, полученные при взаимодействии *n*-этоксифенилизотиоцианата с аминами, обладают противотуберкулезной активностью [54].

Алиев Н.А. и др. [55] синтезировали при взаимодействии 2-циан-, 2-хлор- и 2-оксиэтиламинов с замещенными и незамещенными АрИТЦ в толуоле с хорошим выходом (75-94%) N-арил-N¹-β-окси-, циан-, этилтиомочевины:

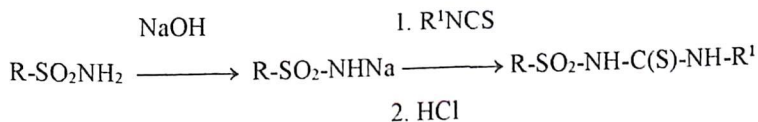




В поисках биологически активных соединений реакцией-3,5-диметилтиоказола с ИТЦ в бензоле были синтезированы [59] соответствующие тиомочевины:

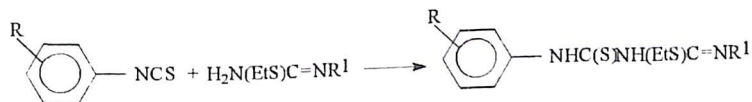


В.Г. Зубенко и М.И. Куликом [60] осуществлен синтез N-арилсульфанил-N¹-арил (алкил)-тиомочевины взаимодействием ароматических или алифатических ИТЦ с натриевыми солями арилсульфамидов в среде ацетона, с дальнейшим превращением тиомочевин в производные 2-иминотиазолидон-4:



где R=C₆H₅-, 4-CH₃C₆H₄-; R¹=C₂H₅-, C₆H₅-, 4-C₂H₅OC₆H₄-.

В работе [61] осуществлен синтез производных тиомочевины реакцией амина с замещенными ФИТЦ:

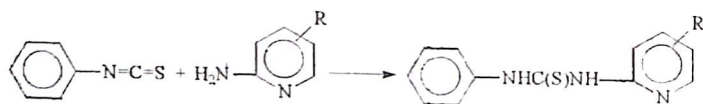


где R=H, p-MeO, p-Br, p-NO₂, R¹=H, p-MeOC₆H₄-, PhCH₂-, p-MeC₆H₄-, p-BrC₆H₄-.

В патентах [62,63] указывается, что взаимодействием N,S-диметилди-тиокарбамата с гетероциклическими аминами в среде пиридина при кипячении осуществлен синтез фармакологически активных производных тиомочевины формулы A (CH₂)_m S(CH₂)_n NHC(S)NHR. (R=H, алкил C₁-C₄,

A=имидазолил, пиридил, триазолил, изотриазолил, оксазолил, изоксазолил, триазаолил, замещенные алкилом C₁-C₄, оксигруппой, галогеном, NH₂; m=0,1, 2; n=2,3; m+n=3 или 4).

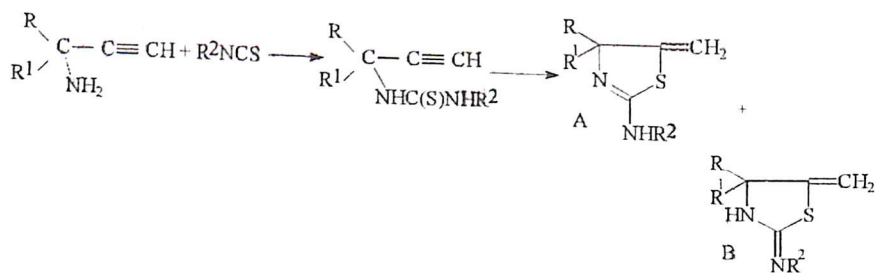
Г.Н. Василев и др. [64] осуществили реакцию замещенных ФИТЦ с метилпроизводными 2-аминопиридина в спиртовой среде при 20 °С в течение нескольких часов с выходом 47-100%:



где R=3-CH₃, 5-CH₃, 6-CH₃.

Эти производные тиомочевин являются регуляторами роста растений.

Показано [65], что первичные α-ацетиленовые амины реагируют с ИТЦ с образованием соответствующих этинилтиомочевин. Полученные этинилтиомочевин неустойчивы и в процессе реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации за счет присоединения тиола по тройной связи и образования тиазолинов А либо В типов:



где R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇; R¹=CH₃, C₂H₅; R²=C₆H₅, p-ClC₆H₅;

В работе [66] реакцией 2-аминоадамантана с ИТЦ получили N-(2-адамантил)-N¹-R-тиомочевин (R=β-нафтил, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄). Для этого раствор хлоргидрата 2-аминоадамантана обрабатывали в горячем спирте раствором этилатанатрия, затем 2-нафтилизоотиоцианатом и выдерживали 2 ч при кипячении. Выход продуктов составлял 69-78%.

Соединения формулы $ZNHC(S)NHC_6H_4R$ ($Z=2$ -х-пиридил-4; $X=F$, Br , HO , алкил, алкоксил, алкилтио, алкоксикарбонил, amino, ациламино, бензоиламино, карбалкоксиамино, CN или CF_3 , $R=H$, алкил, алкоксил, OH галоид) получают присоединением $ZNH_2K RC_6H_4NCS$ в безводном бензоле с выходом продуктов 49-85% [67].

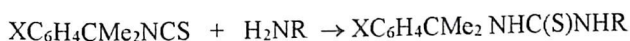
К недостаткам этого способа можно отнести большую продолжительность реакций и низкий выход продуктов.

В литературе имеются сведения [68], что взаимодействие монозамещенной тиомочевины с хлор-2,4-динитрофенолами приводит к образованию 1,3-дизамещенных тиомочевин с выходом 68-95%:



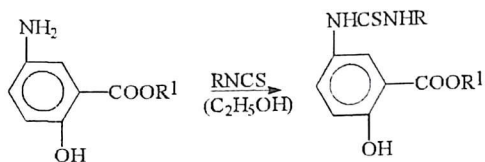
где $R=2,4$ -динитрофенил (ДНФ), 2,6-ДНФ, 2-Cl-4,6-ДНФ, 2-Br-4,6-ДНФ, 2-I-4,6-ДНФ, 3-Cl-4,6-ДНФ, 4-Cl-2,6-ДНФ, 2-Me-4,6-ДНФ, 3-Me-4,6-ДНФ, 4-Me-2,4,6-тринитрофенил (ТНФ), 3-Me-2,4,6-ТНФ и т.д. (всего 18 производных).

С Акира и др. [69] реакцией ИТЦ с алифатическими аминами в среде гексана при кипячении в течении 5 ч синтезировали производные тиомочевины:



где $X=H$, Cl , Me или CF_3 ; $R=$ бутил, втор-бутил, этил, гексил, октил, нолил, децил, додецил, тетрадецил, гексадецил.

П. А. Йонова и Г.Н. Василев [70] синтезировали фенилтиоуреидосалициловые кислоты реакцией ИТЦ с алкилэфирами *p*-аминосалициловых кислот в спиртовой среде:



где $R=Me$, Et , аллил, $n-Bu$, Ph ; $R^1=Me$, Et , $n-Pr$, $n-Bu$.

Исследована также взаимная связь между химической структурой и гербицидной и рострегулирующей активностью алкил и фенилтиоуреидосульфидных кислот и некоторых их эфиров.

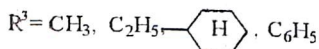
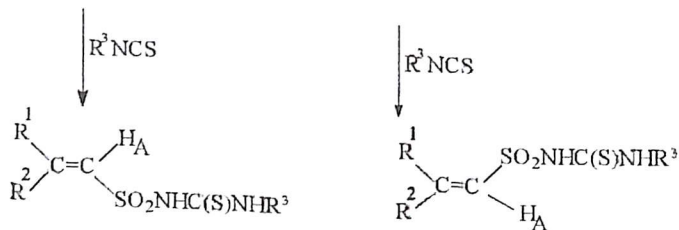
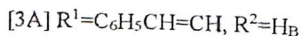
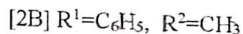
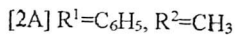
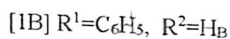
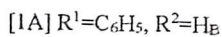
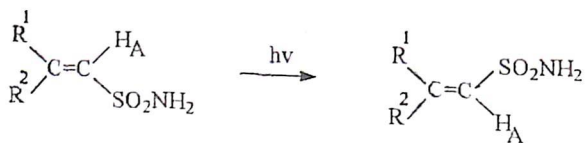
Замещенные тиомочевины формулы $\text{PhNHC(S)NHC}_6\text{H}_4\text{I}$ получают взаимодействием ФИТЦ с $4\text{-JC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ в среде органического растворителя. Установлено, что производные йодфенилтиомочевины являются регуляторами роста растений и по своей цитокининной активности превосходят кинетин [71].

А.А. Арьян и др. [72] реакцией ИТЦ с аминами в спирте при 100°C в течении 2 ч получили дизамещенные тиомочевины с выходом в 58-77%:

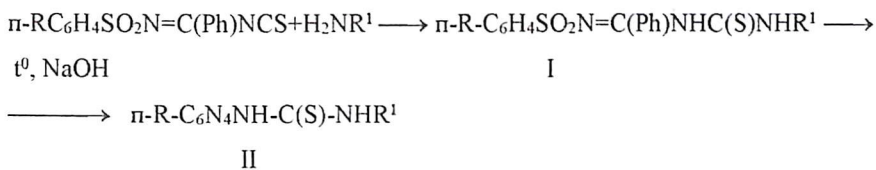


где $\text{R}=\text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{изо-Pr}, \text{Bu}, \text{изо-Bu}, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-C}_5\text{H}_{11}, \text{Cl}, \text{Br}$; $\text{R}^1=\text{PhCH}_2, \text{Me}, \gamma\text{-N-пиперидилпропил}, (\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2, (\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2, \gamma\text{-N-морфолилпропил}$.

В работе [73] приведены реакции алкил-, фенил- и *m*-циклогексил ИТЦ с *цис*- и *транс*-сульфаниламидами, при которых образуются соответствующие производные тиомочевины:

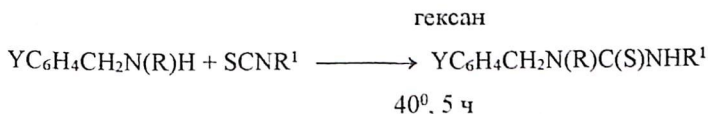


Реакцией ИТЦ с аминами синтезированы N-арилсульфонилбензими-
доилтиомочевины (I) с выходом в 45-85% . При обработке сильными основа-
ниями (20 мин. кипячения с 2н. NaOH) I элиминируют SO₂ и PhCN с образо-
ванием тиомочевин (II) с более простой структурой [74]:



где R=H, NO₂; R¹=Ph, CH₂Ph, CH₂CHMe₂, C₆H₄NO₂-п, C₆H₄OMe-п, CHMe₂,
морфолино.

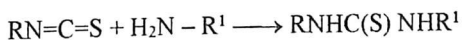
Ямадо Ясуо и др. [75] осуществили синтез производных тиомочевины
взаимодействием N-бензилциклоалкиламина с замещенными ИТЦ или N-
бензил-N-циклоалкилкарбамоилгалогенида с амином:



где R=циклоалкил; R¹=алкил, циклоалкил или Ph; Y=галоид, алкил,
CN или NO₂.

В работе [76] кипячением в течении 30 мин ИТЦ с аминами в толуоле
синтезируют производные тиомочевины.

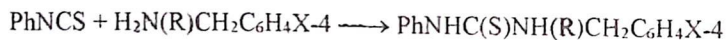
Для изучения биологической активности взаимодействием АриТЦ с
ароматическими аминами в среде спирта синтезированы тиомочевины с вы-
ходом продуктов в 58-86% [77]:



где R=PhCH₂, 3-MeC₆H₄; C₆H₅; 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-
BrC₆H₄; 4-FC₆H₄. R¹= 2-FC₆H₄; 2-EtOC₆H₄; 4-FC₆H₄; 2,4-Cl₂C₆H₃; 2,5-Cl₂C₆H₃;
4-НО-2-МеС₆Н₃; 5-Cl-2-НОС₆Н₃, пиазолил-3.

В заявке Т. Насимура с соавт. [78] приводятся данные по синтезу фенилтиомочевины формулы $\text{CCl}_3\text{CONHC(S)NHX}$ ($\text{X}=\text{Ph}$, галогенфенил, алкилфенил, галогеналкилфенил, алкоксифенил), которые эффективны в качестве инсектицидов, акарицидов и фунгицидов.

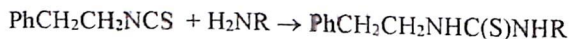
В заявке Ямада Ясуо с соавт. [79] описано получение производных тиомочевины, с выходом 80-92%, взаимодействием аминов с ФИТЦ в среде циклогексана:



где R= циклоалкил, метилциклоалкил; X =галоид.

Полученные соединения обладают фунгицидным действием, эффективны против болезней растений, вызываемых *Basidiomycetes*.

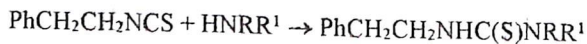
В авторском свидетельстве [80] предложен способ получения производных N-2-фенил-этилтиомочевины взаимодействием аминов с 2-фенилэтилотиоцианатом в спирте в течение 18 часов с количественным выходом :



где R=Ph, бензил, 2-толил, 3-толил, 4-толил, 1-нафтил, 2-нафтил.

Данные соединения применяются в качестве гербицидов, ингибиторов и стимуляторов роста растений и цитокининов.

В работе [81] реакцией изотиоцианатов с вторичными аминами в спирте получены N-замещенные тиомочевины:

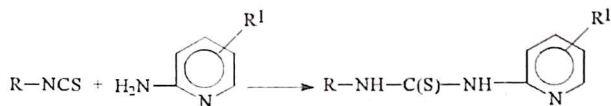


где R=H, Me, Et; R¹=Ph, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, изо-Pr, Bu, изо-PrCH₂, 2-F C₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-JC₆H₄, 3-JC₆H₄, 4-JC₆H₄, 2,3-Cl₂C₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₄, 2,5-Cl₂C₆H₄, 2,6-Cl₂C₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₄, 3,5-Cl₂C₆H₄.

Вышеуказанные синтезированные соединения обладают гербицидной активностью и способностью регулировать рост растений.

В патенте [82] 1-пиридилалкил-3-нафтилтиомочевины получены реакцией соответствующих нафтилизоотиоцианатов с соответствующими амино-

алкилпиридинами в среде ТГФ. Выдерживали смесь 23 ч при 20°C. Выход продуктов составлял 64-85%:



где R = 1-нафтил, 2-нафтил, R¹=2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-Et.

Полученные соединения улучшают эндогенное образование простагландинов у млекопитающих.

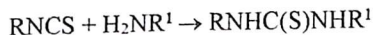
В работе [83] нагреванием замещенных ФИТЦ с этиленметоксианилином в абсолютном спирте синтезировали производные тиомочевины с выходом 85-90%:



где R = H, Me, OMe, OEt, Cl, Br;

Для борьбы с сорной растительностью предложен избирательный гербицид – дизамещенная тиомочевина, которую получают реакцией N-γ-оксипропил-3-трифторметиланилина с ФИТЦ [84]. Гербицид подавляет рост однолетних широколистных и злаковых сорняков в посевах хлопчатника при дождевой обработке в дозе 10 кг/га.

В работе [85] взаимодействием эквимолекулярных количеств гетероциклического амина с ИТЦ в спирте с последующим кипячением реакционной смеси в течении 4-5 ч синтезированы производные тиомочевины:



где R = Ph, o-MeC₆H₄, p-MeC₆H₄; R¹=замещ.пиридили-2, тиазолил-2, 5-NO₂-тиазолил-2.

В работе [86] конденсацией 1,4-замещенных пиперазинов с АрИТЦ в абсолютном бензоле синтезированы производные тиомочевины с остатком замещенных пиперазинов:

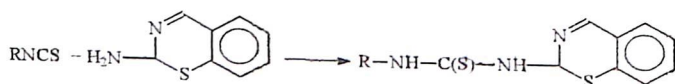


где R = Ph, p-MeC₆H₄, o-MeC₆H₄, p-MeC₆H₄, m-ClC₆H₄, p-ClC₆H₄, p-BrC₆H₄,
R¹ = Ph, p-MePh.

Среди синтезированных соединений найдены препараты с антигельминтной активностью.

Конденсация 1-амино-4-фенилпиперазина с соответствующими АриТЦ [87] приводит к образованию пиперазинотиомочевин, которые при кипячении с хлорангидридам хлоруксусной кислотой в AcOH в присутствии AcONa циклизируются в производные тиазолидин-4-оны. Синтезированные соединения испытаны на антигельминтозную активность.

В работе [88] конденсацией 2-амино-4H-3,1-бензотиазина с замещенными фенил и пиридил ИТЦ в бензоле при 50° в течении 2 ч синтезированы N-бензотиазинил-N¹-арил (пиридил) тиомочевины с низким выходом продукта 49-79%:



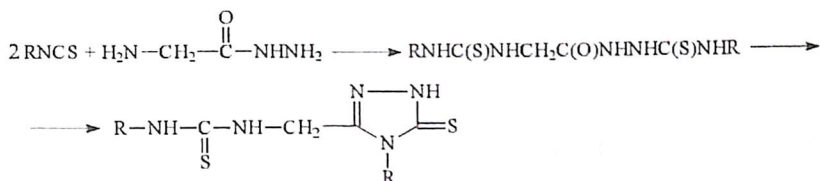
где R = 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-Ph,SC₆H₄, 2-пиридил,
5-хлорпиридин-2-ил, 5-бромпиридин-2-ил, 5-нитропиридин-2-ил,
5-фенилтио-пиридин-2-ил, 3-пиридил.

Полученные соединения испытаны на антигельминтозную активность.

В работе [89] установлено, что N-(2,6-дизамещенные пиридил-4)-N-фенилмочевины и их тиоаналоги являются регуляторами роста растений и их синтезируют не через ИТЦ, а из азида 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты и анилина в среде толуола при 100 °С в течение 3 ч. Выход продуктов составлял 80-87%.

В патенте [90] предложен способ получения новых тиомочевинных производных с остатком 1,2,4-триозолин-5-тиона, которые синтезируют взаимодействием в мольном соотношении 2:1 ИТЦ с гидразидом аминуксусной кислоты в течение 12-14 ч при 55-70 °С. Циклизацию продукта проводят

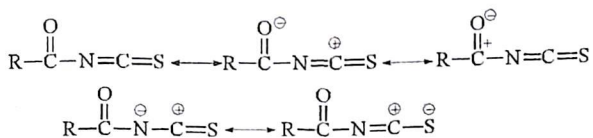
10%-ным раствором NaOH кипячением от 0.5 до 2 ч, с выходом продуктов 75-90% :



где R = p-MeC₆H₄, p-MeOC₆H₄, p-BrC₆H₄, C₆H₅.

В 1998 году [91] создано новое перспективное направление в химии изотиоцианатов. Оно заключается в синтезе ранее неизвестных элементоорганических аллилизотиоцианатов H₂C=CHCH - (SiMe₃)N=C=S. В основе синтеза этих продуктов лежит метод депротонирования аллилизотиоцианата диизопропиламидом лития и калия в смешанном растворителе ТГФ-ГК-эф. при -100 °С. В зависимости от природы противоиона, электрофила и условий эксперимента реакции могут идти легко и с высоким выходом в одну препаративную стадию.

АИТЦ в различных реакциях могут быть представлены в виде биполярных структур:

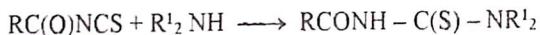


и способны взаимодействовать с любыми соединениями, содержащими NH₂ и NH-группы [20]. При отсутствии значительных стерических препятствий реакционная способность аминов обычно возрастает с увеличением их основности. Так, первичные алифатические амины реакционноспособны при 0-25° С. При взаимодействии их с АИТЦ в этих условиях образуются 1,3-дизамещенные тиомочевины с большим выходом:



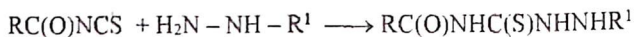
Вторичные алифатические и первичные ароматические амины, реагируют аналогичным образом, хотя с меньшей скоростью [92-112].

Вторичные ароматические амины еще менее реакционноспособны: [113-115]:

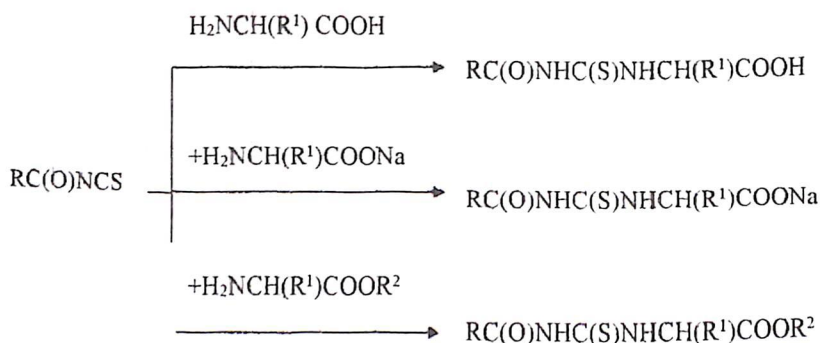


Однако алифатические и ароматические амины реагируют с АИТЦ практически количественно [20,21].

Другие азотсодержащие соединения, имеющие такую же основность, как и амины, например, - гидразины взаимодействуют с АИТЦ [116-120]:



Аминокислоты, их натриевые соли, эфиры [121,122] так же реагируют с АИТЦ:



Следует отметить, вышеприведенных реакция АИТЦ с аминокислотами образуют продукты с различными выходами - от 50 % до 72%. Такую сравнительно низкую реакционную способность реагирующих веществ, по-видимому, можно объяснить химической природой аминокислот и условиями проведения реакций (температурой и природой растворителя).

Изучены реакции присоединения аланина, глицина, содержащихся в дипептидах с аллил-, фенил- и бензоилизотиоцианатами в водной среде, при различных рН среды [123].

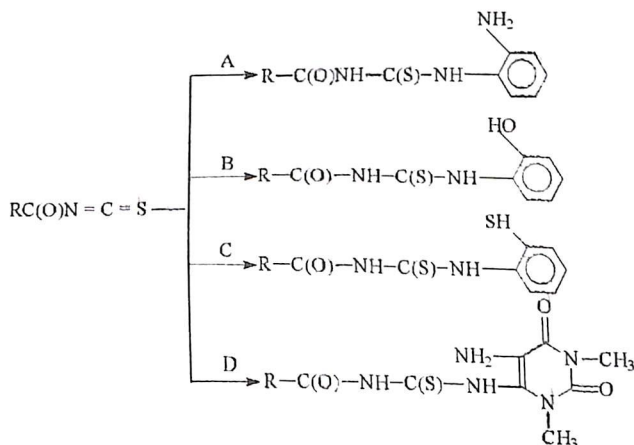
Первоначально формировались комплексы, т.е. N-аллил-, фенил- и бензоилтиомочевины затем при их преобразовании получали 3-аллил (фенил, бензоил)-2-тиогидантоины.

Результаты показали, что реакция присоединения и скорость распада

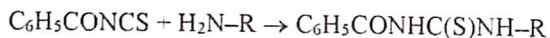
производных тиомочевин в щелочной и умеренно кислой среде, повышаются пропорционально рН, причем образование 2-тиогидантоина управляется концентрацией ионов гидроксония (H_3O^+). Для аллилИТЦ, ФИТЦ и БИТЦ реакции с аминокислотами и олигопептидами проходят при оптимальном значении рН растворов, равной 10 и 8.

АИТЦ применяются для синтеза различных производных гетероциклических соединений [124-127]: имидазола [128-129], тиазола [130-134], триазола [135-137], тиазина [138-140], дитиазина [138, 141, 142], триазина [136, 143], пиримидина [22, 104, 144-151], тиадиазола [152-155], дитиазолтиона [156], изотиазола [22, 157, 158], бензоксазина [159], индола [160], тиофена [161, 162], тиогидантоина [56, 58, 163], хиназолина [164, 165], оксатиолана [166], хинолина [29], изохинолина [167], тиазолина [65, 168, 169], тиазолидона – 4 [87, 105] и некоторых других [170, 171].

Взаимодействия бензоил- или 2-фурил ИТЦ с 1,2-(NH_2) $_2C_6H_4$, (A), 2- $NH_2C_6H_4OH$ (B), 2- $NH_2C_6H_4SH$ (C) и 5,6-диамино-1,3-диметилурацилом (D) в ацетоне или бензоле при кипячении приводит к образованию соответствующих дизамещенных тиомочевин [134]:

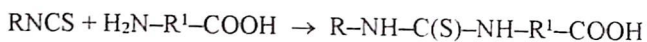


С. Ренато [137] синтезировал замещенные бензоилтиомочевины взаимодействием БИТЦ с аминами в среде бензола или ацетона в течении 3-5 ч, которые служат сырьем для получения производных 1,2,4-триазола:



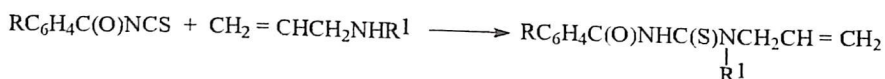
где R=Ph, *n*-C₆H₄, α-нафтил, β-нафтил, пиридил-2, 4-фенилтиазолил-2, 2-метилбензатиазолил-6, бензтиазолил-2, бензил, циклогексил.

В работе [150] изучены реакции глюконилизотиоцианата с глицином, L-фенилаланином, β-аланином, γ-аминомасляной и ε-аминокапроновой кислотами приводящие к образованию соответствующих тиомочевин:



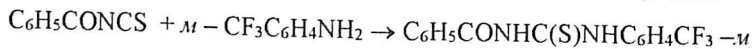
При взаимодействии глюконилизотиоцианата с *l*-аминобензойной кислотой в бензоле при кипячении образуются тиомочевины и тиохиназолингликозиды в соотношении 1:1. В реакции глюконилизотиоцианата с 2-аминопиридином и 2-аминоникотиновой кислотой в тетрагидрофуране образуются N-гликозил-N¹-(2-пиридил) тиомочевина и N-гликозил-N¹-(2-никотиноил) тиомочевина с высокими выходами продукта, без образования продуктов циклизации. Реакцией фенилацетилизотиоцианата с *o*-фенилендиамином, диаминомалеинонитрилом, 5-амино-1,3-диметилурацилом и 4,5-диамино-2,6-димеркаптопиримидином получают соответствующие 1-замещенный-3-фенилацетилтиомочевины с высоким выходом продуктов.

В работе [168] реакцией аллиламинов с АцИТЦ в среде диэтилового эфира получены ацилаллилтиомочевины:

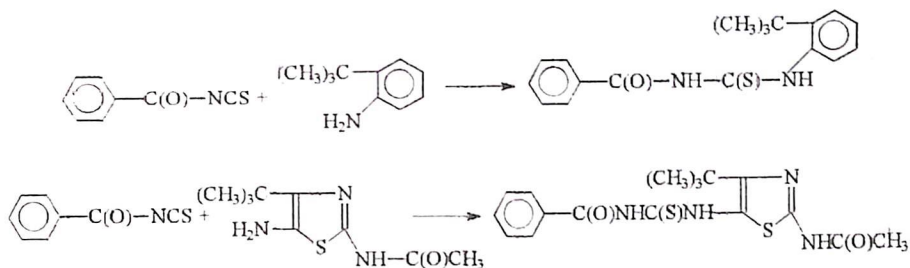


где R=H, 4-CH₃, 4-Cl; R¹=H, CH₃

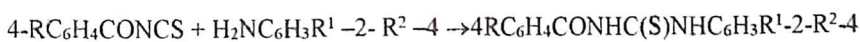
Э. Алимов [169] синтезировал 1-бензоил-3-(*m*-трифторметилфенил)-тио-мочевину реакцией БИТЦ с *m*-трифторметиланилином в ацетоне:



В работе [172] взаимодействием бензоилизотиоцианата с 2-третбутиланилином и 2-N-ацетил-4-трет-бутил-5-аминатиазолом в диэтиловом эфире получают несимметрично замещенные тиомочевины:

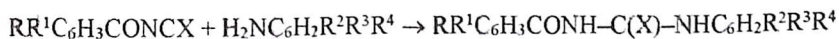


При прибавлении к раствору БИТЦ в ацетоне замещенных анилинов, с последующим кипячением в течение 20 мин и сливанием раствора в ледяную воду, в осадке были получены N-арил-N¹-бензоилтиомочевины [173]:



где R=H, Cl, Br; R¹ и R²=Cl, Br, C₁-C₄-алкил,

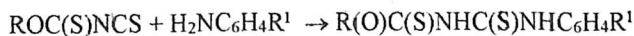
Саката Годзэ с сотр. [174] предложили способ получения N-бензоил-N¹-фенил(тио)мочевины реакцией АцИТЦ с аминами в инертном органическом растворителе в широком диапазоне температур от -20° до 100 °С. Длительность реакции колебалась от 0.5 до 24 ч:



где R=R¹=H, галоген, алкоксил или алкил; R²=XR⁵ (R⁵=хинолинил-2 или хиноксалинил-2, содержащие CF₃, NO₂ или галоген); R³ и R⁴=H или галоген; X=O или S.

Недостатком этого способа являются большая продолжительность реакции и жесткие условия эксперимента.

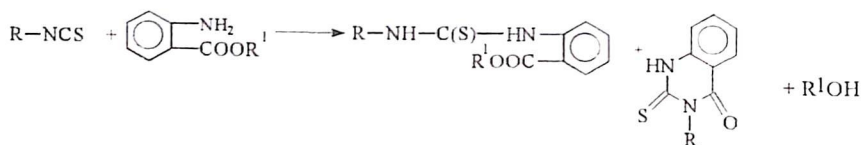
В работе [175] получены N-ацил-N¹-арилтиомочевины взаимодействием ароматических аминов с АцИТЦ в смеси воды и органического растворителя при pH=1-7.5 (лучше 3-6) с высокими выходами продукта (91-95%):



где R=алкил C₁-C₃, Ph; R¹=H, галоген, NH₂, NO₂.

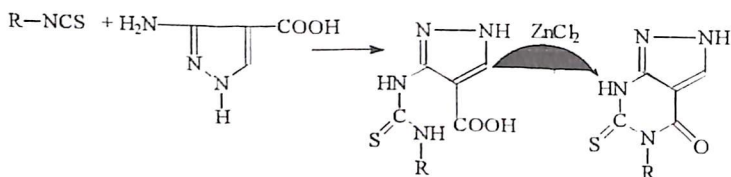
Х. Огура [22] показал, что глюкозилотиоцианат является важным ключевым соединением в синтезе аналогов нуклеозидов. При кипячении глюкозилотиоцианата с α-аминокислотой - антралиновой кислотой в бензоле об-

разуются тиомочевины и гликозиды тиохинолина, примерно в равных соотношениях:

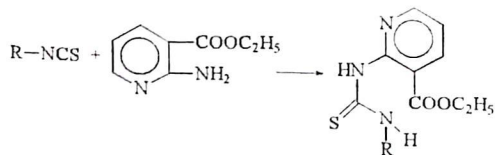


где R-углеводный остаток; R¹=H, CH₃

Аналогично реагирует 3-амино-пиразол-4-карбоновая кислота в бензоле с гликозилизотиоцианатом, давая тиомочевину и гликозидный аналог пиразоло [4,5-e] – пиримидина в соотношении 4:5. В присутствии хлористого цинка выход пиразолопиримидина повышается за счет циклизации тиомочевины:

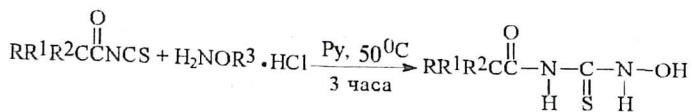


Этим же способом из ИТЦ и этилового эфира 2-аминоникотиновой кислоты с выходом 95% образуется тиомочевина:



Попытки циклизации её в соответствующий тиохинолон с помощью хлористого цинка или полифосфорной кислотой были безуспешными.

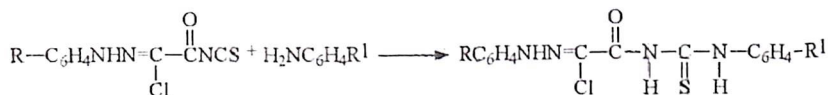
Ж.Л. Жексон [176] взаимодействием ИТЦ с NH₂OR•HCl синтезировал замещенные тиомочевины с низким выходом 39%:



где R=H, алкилзамещенные и незамещенные арил или аралкил; R¹ и R²=H,

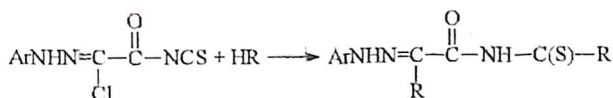
алкил (C₁ – C₇), арил, пиридил; R³ и R⁴=H или алкил (C₁ – C₇).

М.О. Лозинский с сотр. [177] установили, что при взаимодействии ИТЦ арилазохлоруксусных кислот с ароматическими аминами в среде безводного ацетона образуются 1-(1'-арилазохлорацетил)-3- арилтиомочевины:



где R=п-CH₃, п-Cl; R¹=п-F, п-COOH, 2,4-Cl₂, п-OC₂H₅, 3-OH-4-COOH

Реакция ИТЦ арилазохлоруксусных кислот с алифатическими и циклическими аминами идет как по ИТЦ группе, так и с заменой атома хлора на остаток амина.

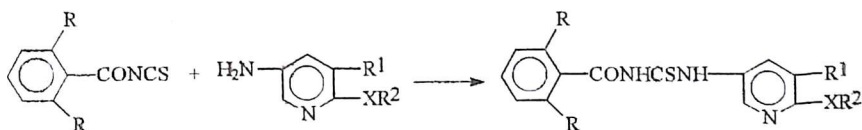


где R= -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -NHCH₂C₆H₅, морфолил, пиперидил

Двойное течение реакции можно объяснить, по-видимому, тем, что алифатические и циклические амины обладают большей нуклеофильностью, чем ароматические.

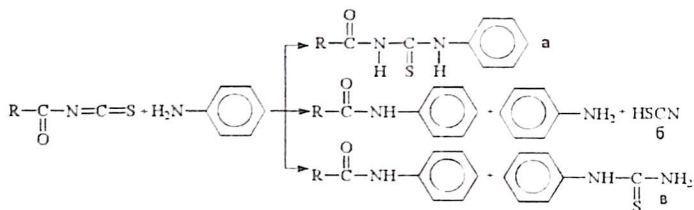
В работе [178], используя реакцию 1-амино-5-хлориндолина с БИТЦ в кипящем тетрагидрофуране с последующем омылением продукта в разбавленном NaOH получили 1-(5-хлориндолинил-1)-3-бензоилтиомочевину.

Взаимодействием замещенных 3-аминопиридинов с БИТЦ в среде этилацетата в течение 18 ч синтезировали N-бензоил-N¹-(алкокси- или алкилтио-пиридил) тиомочевины [179]:

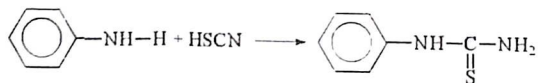


где R=Cl, F, -CH₃, CH₃-; R¹=H, Cl, CH₃, -C₂H₅; R²=C₂ – C₅-алкил, C₃-C₅-алкенил, галоидалкил, циклоалкил, алкоксиалкил; X=O, S, SO, SO₂.

А.В.Фокин и др. [180] показали, что реакции АцИТЦ с анилином могут идти по 3 направлениям:



Высокий выход ацилированной тиомочевины удалось получить только в реакции хлорАцИТЦ с анилином в мягких условиях, в бензоле при охлаждении (а). В ТГФ хлорАцИТЦ превращается в основном по направлениям (б) и (в). Трихлор- и трифторАцИТЦ даже в таких условиях выступают как ацилирующие средства. В любом случае образуются только анилиды кислот. Вторым продуктом реакции при этом является тиоцианатанилина, а при нагревании в полярных растворителях - арилтиомочевина, образующаяся, по-видимому, в результате перегруппировки тиоцианата:



В результате получается производное тиомочевины с выходом 24-35%. Недостатком этой реакции является образование сложной смеси продуктов и невысокий выход целевых продуктов-производных тиомочевины.

В работе [181] описан синтез производного тиомочевины в результате взаимодействия 2-аминобензоиламида с 1-хлор-этилИТЦ в ацетонитриле при кипячении в течение 48 ч. Такой продолжительный период протекания реакции является недостатком этого способа получения производного АТМ.

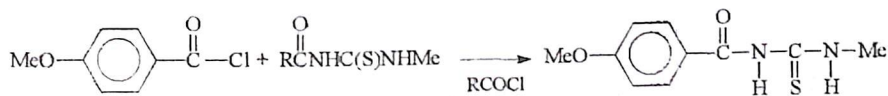
Ж. Жирман с соавт. [182] разработали два метода синтеза производных АТМ:

I-метод - Прибавляют ароилхлорангидрид к раствору N,N¹-дизамещенных ацетилтиомочевин в ацетоне, доводят до кипения и отгоняют ацетон. В результате образуются N-ароил-N¹-АТМ.

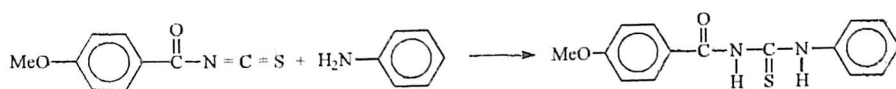
II-метод - Прибавляют раствор роданистого аммония в ацетоне к ароил-хлорангидриду в ацетоне, кипятят 15 мин, охлаждают до 15⁰С, отделяют выпавший в осадок аммоний хлорид. К фильтрату добавляют 1.5 м. молей анилина. При этом смесь самопроизвольно разогревается. После охлаждения отделяют производные АТМ. Выход целевого продукта составляет 57%.

Первый метод предпочтителен для получения производного АТМ с ароматическим ядром, содержащим электроноакцепторные заместители.

Схема реакции:



I-метод



II-метод

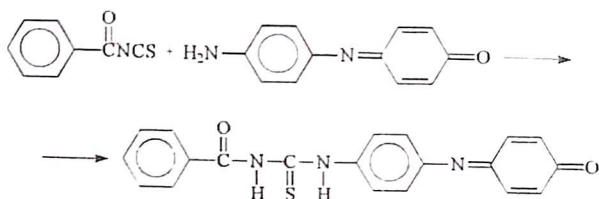
При реакции производного АИТЦ с цианоэтилгидразином в диоксане получают производное АТМ. Затем продукт быстро превращается в 3-фенил-2-(2-цианоэтил)-Δ³-1,2,4-триазалин-5-тионы [183]. В процессе взаимодействия замещенного АИТЦ с гидразидом 2-цианоуксусной кислоты в ацетоне образуются производные тиомочевины [184].

В работе [185] описана реакция БИТЦ с 2-хлор-4,5-дигидроимидазолом в хлороформе образуется сложная смесь продуктов, при гидролизе которых получают производные АТМ:

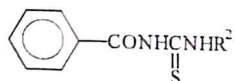


В патенте [186] осуществлено взаимодействие БИТЦ с производным 4-аминоиндана в ацетоне. Выход производного тиомочевины составил 66%. Полученный продукт применяется для лечения язвенной болезни. Недостат-

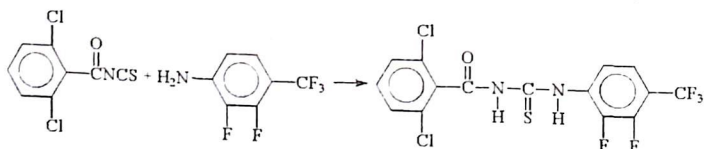
ком этой реакции является относительно невысокий выход целевого продукта:



Авторы работы [187] предложили разные методы синтеза производных тиомочевины при взаимодействии замещенного бензоилхлорангидрида с NH_4SCN в ацетоне при 40°C в течение 45 мин. После добавления диалкиламина $[\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ ($\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{Me}$; трет-Ви; Ph; $\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$)] в течение 40 мин в ацетоне, MePh, MeCN или эфире при 50°C получены бензоилтиомочевины:



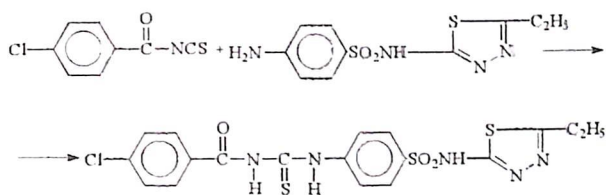
Используя реакцию замещенного БИТЦ с 2,3-дифтор-4-трифтор-метиланилином [188] были получены тиомочевины с выходом 58%:



Аналогично получают N-(О-хлорбензоил)-N¹-фенилтиомочевину, N-(о-бромбензоил)-N¹-фенилтиомочевину, N-(бензоил)-N¹-фенилтиомочевину, N-(2,4-дифторбензоил)-N¹-фенилтиомочевину, N-(2,6-дифторбензоил)-N¹-фенилтиомочевину, N-(2-хлор-6-фторбензоил)-N¹-фенилтиомочевину и т.д.

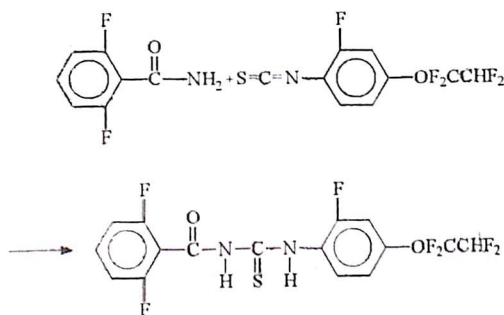
Описана [189] реакция БИТЦ с 3,5-дихлор-4-оксианилином в ацетонитриле. Выход БТМ как целевого продукта составили 96%. Они используются в качестве пестицидов.

С.И. Вирбанова с сотр. [190] разработали способ получения производных тиомочевин в взаимодействии *n*-хлор-БИТЦ с этазолом в спирте при кипячении в течение 3 ч. Выход целевого продукта составил 94%:



Эти тиомочевины обладают антибактериальными и фунгицидными свойствами.

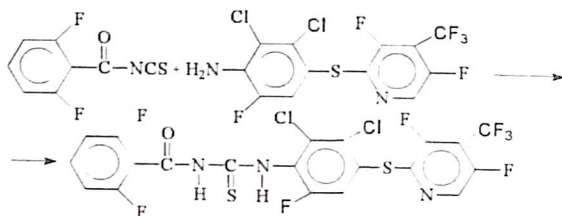
Т. Мори с сотр. [191] предложили новый способ получения производных тиомочевин взаимодействием 2,6-дифторбензоилизотиоцианата с соответствующим фторсодержащим дихлорфенилиденамином в толуоле, при охлаждении, в присутствии гидрида натрия. Продукт отфильтровывали и высушивали. Выход целевого продукта составлял 85%:



Полученные таким способом производные тиомочевины обладают инсектицидной и акарицидной активностью.

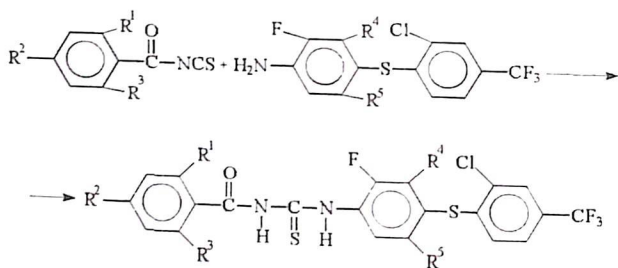
В работе [192] описано взаимодействие 2,6-дифторБИТЦ с 3,5-дихлоранилином в кислой среде при нагревании. Образуется производное тиомочевины с высоким выходом (89%), обладающее инсектицидной и акарицидной активностью.

В заявке [193] приведена реакция 2,6-дифтор-БИТЦ с 2(3-Ф-4-СF₃-5-Ф-С₅HNS)-2,3-Cl₂-5-Ф-С₆H₄NH₂ в толуоле, протекающая в течение 24 ч.



Получено производное тиомочевины с инсектицидной и акарицидной активностью. Выход целевого продукта составил 90%. Недостаток этого способа – большая продолжительность реакции.

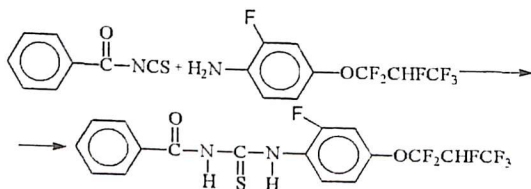
Н. Сакамото с соавт. [194] осуществили реакцию 2,4,6-тризамещенных БИТЦ с 4-(2-Cl-4-CF₃C₆H₃S)-2-F-3-R⁴5-R⁵C₆H₃NH₂ в ксилоле. Выход производных тиомочевин составил 64%:



где R¹=F; R²=H; R³=F; R⁴=H; R⁵=Cl

Эти производные тиомочевины пригодны в качестве инсектицидов, акарицидов и стерилиантов насекомых. Недостатком описанного способа является невысокий выход целевого продукта.

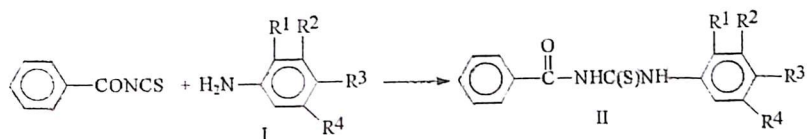
При взаимодействии БИТЦ с 3-F-4-NH₂C₆H₃OCHF₂CHF₃ в толуоле получено производное тиомочевины с инсектицидной активностью [195]. Выход целевого продукта - 80%:



В работе [196] описан синтез БИТЦ из производных анизида и фени-
тидина в органическом растворителе. Получены замещенные тиомочевины:
 $2,6-R_2 C_6H_3C(O)NHC(Y)NHC_6H_4R^1R^2 - 4$ ($R=Cl, F, MeO; R^1=O$ или $S; R^2 =$ га-
лоидметил или галоидэтил). Полученными соединениями в дозе 0.01-1 мг/кг
скармливают животных для уничтожения личинок насекомых, размножаю-
щихся в навозе.

А. Миссир и др. [197] осуществили синтез производных 3,4,5-триме-
токсibenzoилтиомочевины реакцией 3,4,5-триметокси БИТЦ с $HNRR^1$ в без-
водном этилацетате при кипячении в течение 2 ч с низким выходом продукта
в 30-52% ($R=R^1=Et, Pr, Bu$, пирролидино, морфолино).

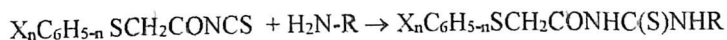
В работе [198] взаимодействием БИТЦ с первичными аминами в нагретом
ацетоне в короткое время получают N-арил-N¹-бензоилтиокарбаиды.



где в «а» и везде неуказанные $R=H$, б) $R^1=Me$, в) $R^2=Me$, г) $R^3=Me$,
д) $R^1=MeO$, е) $R^2=MeO$, ж) $R^3=MeO$, з) $R^1=Cl$, и) $R^2=Cl$, к) $R^3=Cl$, л) $R^1=EtO$,
м) $R^3=EtO$, н) $R^3=Br$, о) $R^1=R^2=Me$, п) $R^1=R^3=Me$, р) $R^1=R^4=Me$, с) $R^1=R^4=MeO$,
т) $R^1=R^4=MeO$, у) $R^1=R^4=EtO$, ф) $R^1=R^2=Cl$, х) $R^1=R^3=Cl$, ц) $R^1=R^4=Cl$;

На крысах изучены антитероидные свойства полученных соединений.
Все соединения активны. Наибольшей активностью обладает II к, ф, х, ц.

Реакцией АИТЦ с аминами в ацетоне при 20 °С через 2 ч получают про-
изводные АТМ [199]:



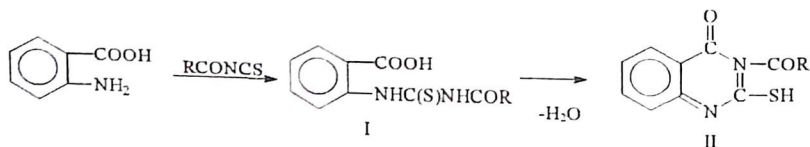
где $X=H$, галоид, Me , алкоксил или NO_2 ; $n=1$ или 2 ; $R=Ph, ClC_6H_4CH_2$.

Согласно изложенному в работе [200] взаимодействие бензоилизотио-
цианата с гетероциклическими аминами, т.е. с 5-амино-4-карбоксамидоими-
дазолом приводит к образованию 5-(N¹-бензоилтиомочевина)-4-карбоксия-

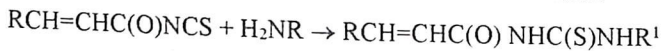
мидоимидазолу, с дальнейшим превращением последнего в производные гуанина.

В работе [201] показано, что с АИТЦ, подобно аминам, реагируют α -аминонитрилы и их замещенные. Эта реакция обычно приводит к получению замещенных тиомочевины, но дальнейшее продолжение реакции в метаноле приводит к образованию (в случае БИТЦ) 1-бензоил-2-меркапто-5-аминоимидазола и 2-аминобензоил-4-аминокарбонил-5-аминотиазола.

С антраниловой кислотой АцИТЦ, в отличие от алкил-(арил)-ИТЦ [202-204], в сухом бензоле образуются соответствующие, довольно устойчивые 1-(2-карбоксифенил)-3-ацетилтиомочевины (I) [205]. Последние при нагревании в ДМФА и растворении в концентрированной серной кислоте дают 2-меркапто-3-ацетил хиназолон (II) [205]:

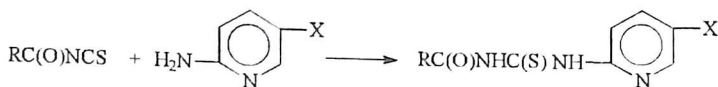


Р. Кристиан и др. [206] получили дизамещенные тиомочевины с выходом 64-84% взаимодействием АИТЦ с первичными аминами в среде ацетон-бензол при 20 °С или с MeOH при кипячении в течение 45 мин.:



где R=Me, PhCH₂, H, Ph, фурил-2; R¹=фурил-2, Me, PhCH₂, Ph, OMe.

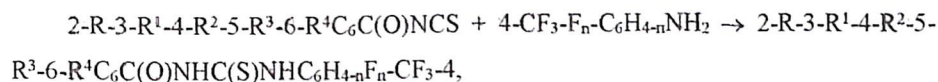
В заявке [207] предложен способ получения пиридилтиомочевин реакцией АИТЦ с 2-амино-5-галогидпиридином:



где R-алкил, галоидалкил, циклоалкил, замещенный или незамещенный аралкил, аралкенил, арилоксиалкил, арил или алкенил, алкоксил, галоидалкоксил или 5-7 членный гетероциклический радикал; X=Cl, Br.

Синтезированные тиомочевины обладают низкой токсичностью по отношению к теплокровным. Они могут применяться для борьбы с патогенными грибами, которые паразитируют на частях растений, находящихся в земле. Такие грибы заражают посевной материал и почву и вызывают трахеомикоз.

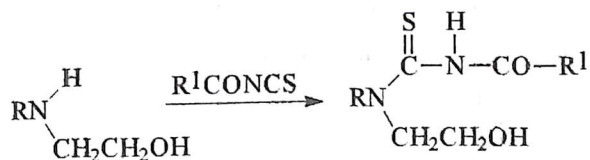
В работе [208] к раствору фторпроизводных ароматических аминов в толуоле прибавляют замещенные БИТЦ и с высоким выходом продукта получают замещенные бензоилтиомочевины:



где R=H, галоген, NO₂, Me, CF₃; R¹R²=H, F, Cl; R³=H, F; R⁴=H или галоген; n=2-4.

В работе [209] показана реакция аминспиртов с АцИТЦ. Поскольку в молекуле аминспирта имеются два конкурентноспособных реакционных центра (NH и OH), в результате реакции могут образоваться N-, O-, и N,O-замещенные аминспирты.

В результате варьирования условий, автору удалось установить, что реакция аминспирта с АцИТЦ проходит в апротонных растворителях (ацетон, бутанон, гексан, циклогексан, бензол) в присутствии незначительного количества пиридина с образованием N-ацил-N¹-β-оксипропан-2-илтиомочевин, с выходом 70-80%:



Попытки выделить и идентифицировать N,O-дизамещенный продукт автору не удалось.

1.2. Синтез производных тиомочевины

Реакция получения производных тиомочевины состоит в прямом взаимодействии АрИТЦ и АИТЦ с соединениями, имеющими аминогруппу, и удобен для получения несимметричных тиомочевины [20-112, 121-123, 172-176, 178-209].

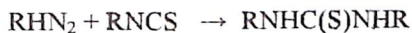
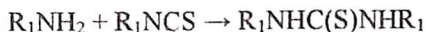
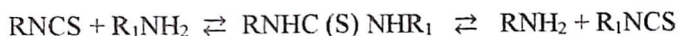
Реакция АрИТЦ и АИТЦ с соединениями, имеющими аминогруппу, обычно проводится в этиловом спирте [30,45,46,64,66,70,72, 77,81,83,85]. Могут быть использованы и другие растворители: ацетон [28,40,41,67,134,169, 177,182,186,187,198,199,206,209,210], бензол [29,36,67,86,88,134,180,202, 206, 209], толуол [55,89,193,195,208], пиридин [39,43,62], ТГФ [48,79,82,178,180] и другие [26,28,44,57,69,172,179,181,183,185,188,194].

В литературе имеются сообщения о возможности проведения реакции без растворителя [211, 212].

Процесс обычно ведут при охлаждении или при комнатной температуре [25,27,37,38,46,48,64,77,82,174,185,194], иногда при нагревании [26,29, 43,72, 85,88,90,174,187, 208, 209,213,214].

Выход производных тиомочевины колеблется в широких пределах – от 30 до 100% [25,26,29,32,33-37,43,64,67,72,77,82,90,175,176,180, 182,185,188, 189,191-197].

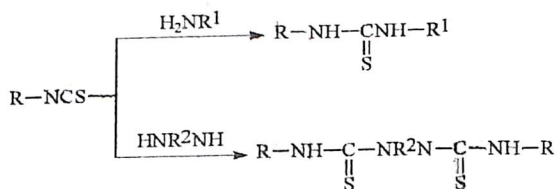
Реакция первичных аминов с ИТЦ обычно приводит к несимметричным 1,3-дизамещенным тиомочевинам. Однако, по некоторым данным [215, 216], конденсация гетероциклических аминов с АрИТЦ при более длительном нагревании проходит неоднозначно: наряду с несимметрично 1,3-дизамещенными тиомочевинами образуются симметрично 1,3-дизамещенными тиомочевинами. Симметричные замещенные тиомочевины, по-видимому, являются продуктами вторичных превращений образующихся несимметричных тиомочевин, расщепление которых приводит к накоплению в смеси двух разных аминов и двух разных изотиоцианатов, далее дающих две симметричные тиомочевины:



Движущей силой такого превращения являются различия в основностях аминов RNH_2 и R_1NH_2 , с одной стороны, и реакционной способности аминов и арилизоотиоцианатов - с другой. Соотношение продуктов реакции зависит от устойчивости первично образующегося производного тиомочевины.

Для синтеза замещенных тиомочевин нами использованы ФИТЦ, никотинолизотиоцианат, *пара*-, *мета*-, *орто*- нитрозамещенные, *пара*-, *мета*-, *орто*-хлорзамещенные, *пара*-, *мета*-, *орто*-бромзамещенные, *пара*-, *мета*-, *орто*-йодзамещенные БИТЦ, а также различные α -аминокислоты, *n*-дециламин, сульфаминовая кислота, *n*-аминобензойная кислота, 2-аминопиридин, 4-аминопиридин, 4-аминодифенил, 4-аминоантипирин, 1-аминоантрахинон, 2-аминоантрахинон, урацил, 2,4-диокси-6-карбоксихимидин (оротовая кислота), 1-амино-2-нафтол-4-сульфо кислота, *n*-аминобензолсульфо кислота, (сульфаниловая кислота) 1-метил-2-аминобензимидазол, анилин, *орто*- и *мета*-хлорзамещенные анилины, *орто*-йоданилин, *пара*- и *мета*-нитрозамещенные анилины, *пара*- и *орто*-бромзамещенные анилины.

В зависимости от наличия в соединениях NH_2 - и NH -групп образуются 1,3-дизамещенные тиомочевины по схеме [217-249].



где R = фенил, замещенный бензоил, никотиноил, R^1 = остатки выше-названных соединений, R^2 = остатки урацила и оротовой кислоты.

Процессы синтеза с участием указанных выше исходных соединений ранее не были изучены. Это определило необходимость разработки новых

способов реакции с целью повышения выхода продуктов, исследования закономерностей осуществления таких реакций, выявления биологической активности синтезированных соединений, с целью увеличения арсенала биологически активных веществ, установления зависимости биологической активности полученных соединений от их химического строения, а также высказать суждение о механизме реакции образования замещенных тиомочевин. Методы получения АИТЦ аналогичны описанным [122, 144, 250-256].

1.2.1. Реакции фенилизотиоцианата и бензоилизотиоцианатов с α -аминокислотами

В последние годы во всем мире интенсивно развивается производство аминокислот. Основным их потребителем, обеспечивающими постоянный спрос, является пищевая промышленность, где глутамат натрия [257-260], глутамил-глицил-серин [261] используются как эффективные усилители вкуса; лизин, орнитин, гистидин, аргинин, аспарагиновая кислота, аланин, валин, лейцин, изолейцин и пролин могут служить активными ингредиентами различных дезодорантов для пищевых продуктов [262].

Синтезировано [263] несколько препаратов сополимера L-лейцина с L-цистином различного состава и молекулярного веса, из которых методом мокрого прядения получены волокна.

Производные аргинина (их соли и эфиры) обладают противомикробным и противогрибковым действием и могут применяться как дезинфицирующие и антисептические средства в зубных порошках, пастах, туалетных примочках [264].

Могут служить избирательными гербицидами производные N-бензоилаланина [265, 266] и алкил-, арил-, галоген-, алкоксил-, N,N-дизамещенные аланины [267].

Основой дефолиантов может быть L-лизин [268].

Хлоргидрат цистеина входит в состав препарата, стимулирующего рост кукурузы, рассады томатов, саженцев плодовых деревьев [269].

В качестве фунгицидных и бактерицидных веществ для полеводства и садоводства запатентованы хлоргидрат лаурилового эфира валина и другие высшие алкильные эфиры различных аминокислот [270].

Аспарагиновую кислоту, ее соли рекомендуют добавлять к фосфорорганическим, хлорорганическим и карбаматным инсектицидам – это стимулирует развитие обрабатываемых растений, снимает фитотоксичное действие препаратов [271].

Учитывая, что аминокислоты обладают нетоксичностью, весьма интересными и разнообразными свойствами [257-266] и являются наряду с белками естественными составными частями пищевых продуктов, нами осуществлён синтез производных тиомочевин на основе аминокислот.

Как отмечено в главе 1.1., для синтеза производных тиомочевин часто необходимо длительное нагревание, причем выход продукта обычно низкий [43,57,64,67,176,180,182,185,188,194,197]. Одной из основных задач нашего исследования была разработка новых способов получения производных тиомочевин на основе α -аминокислот с высоким выходом целевого продукта при сокращении продолжительности времени синтеза и выявления среди них новых биологических свойств.

В литературе [57,56,58,121-123,150,202-205] приведены способы получения замещенных тиомочевин на основе различных аминокислот.

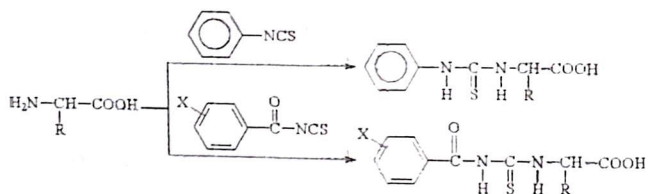
Недостатком известного метода [57] является очень большая продолжительность реакции, а также невысокий выход (38-55%) целевого продукта (N-фенил-N¹-карбметоксиалкилтиомочевин).

В целях повышения выхода продуктов реакции - производных тиомочевин – мы сократили процесс до 3 ч. При этом выход продуктов увеличился до 83 %.

Разработаны два способа получения производных тиомочевин.

Первый способ [217-227, 229]: взаимодействие фенол- и ароил- ИТЦ с α -аминокислотами в присутствии ДМФА при температуре 80-90 °С в течение 4-5 ч. (способ I в гл. IV).

Второй способ: [228, 230, 383, 484,487] взаимодействие фенол- и ароил-ИТЦ с α -аминокислотами в среде ДМФА и гидроксида натрия (1 м раствор) в соотношении 1:1 при температуре 0°С в течение 3 ч (способ IV в гл. IV) по следующей схеме:



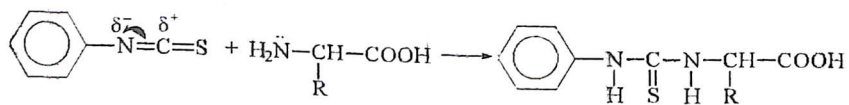
где X = 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-J, 3-J, 4-J,

R = H-, CH₃-, HOOC-CH₂-, HOOC-CH₂-CH₂-, H₂N-CO-CH₂-,

CH₃-S-CH₂-CH₂-, цистинил, тирозил, триптофанил.

Полученные двумя способами соединения имеют идентичные температуры плавления и проба смещения не дает депрессии.

При исследовании реакции ФИТЦ и замещенных БИТЦ с α -аминокислотами выявлено, что они протекают быстро в растворителях, имеющих основной характер. Как известно, в зависимости от количества карбоксильных и аминогрупп молекулы α -аминокислот подразделяются на нейтральные, основные и кислые, а реакционная способность α -аминокислоты H₂N-CH(R)COOH в определенной степени зависит от строения и химической природы радикала (R) и его расположения в молекуле. Взаимодействие ФИТЦ с различными α -аминокислотами с образованием производных тиомочевин протекает в щелочной среде по механизму нуклеофильного присоединения по схеме:



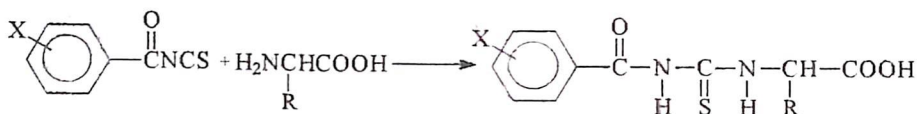
Как видно из работы [57], в реакциях фенил(алкил)-изотиоцианатов с эфирами аминокислот получен низкий выход продуктов (38-55%), что, вероятно, обусловлено побочными процессами.

Мы разработали способ получения карбоксиалкилтиомочевин, при котором процесс осуществлялся в мягких условиях (0°C), продолжительность реакции была сокращена до 3 ч, это позволило увеличить выход продуктов. Выход соединений N-фенил- N^1 – глицилтиомочевины (I) и N-фенил- N^1 – аланилтиомочевины (II) равен соответственно 83 и 78%, которые выше, чем для соединений N-фенил- N^1 – аспараноилтиомочевины (III) и N-фенил- N^1 – глутаминоилтиомочевины (IV) (73.5% и 74%). Это, по-видимому, объясняется тем, что соединения III и IV образованы из аминокислот, имеющих более кислый характер, в свою очередь обуславливающий повышение кислотности реакционной среды, а следовательно, снижение выхода целевого продукта.

Соединение N-фенил- N^1 – цистинилтиомочевины (VII) получено с относительно низким выходом (73%). Это, очевидно связано с тем, что радикал в его аминокислоте содержит дисульфидную группу. Вполне возможно, что два атома серы и другие атомные группировки создают пространственное затруднение при атаке изотиоцианата NH_2 -группой цистина.

В реакции фенилаланина с ФИТЦ (VIII) выход продукта составляет 79%. Это несколько выше, чем для тирозина (75%). Тирозин содержит OH -группу, что, по-видимому, повышает кислотность реакционной среды, вследствие этого реакционная способность реагентов уменьшается и по этому выход тиомочевины в случае тирозина низкий.

Нами осуществлены реакции нитро-, хлор-, бром-, йодзамещенных БИТЦ с различными α -аминокислотами в среде ДМФА и гидроксиде натрия (1 м раствор) в соотношении 1:1, протекавшие при температуре 0°C в течение 3 ч по следующей схеме:



При взаимодействии замещенных БИТЦ с α -аминокислотами образуются производные N-замещенных бензоилтиомочевин, при этом на реакционную способность α -аминокислот оказывает влияние химическая природа их радикалов. Например, соединения N-(п-хлорбензоил)-N¹-глицилтиомочевины (XI), N-(п-хлорбензоил)-N¹-аланилтиомочевины (XII) получены с выходом 80-84%, тогда как соединения XIII, XIV относительно низким выходом (75-76 %). Это объясняется тем, что соединения XI, XII получены из аминокислот, содержащих нейтральные (H, CH₃) радикалы, а соединения XIII, XIV получены от α -аминокислот, содержащих две карбоксильные группы. Они придают молекулам кислый характер, что, по-видимому, повышает кислотность реакционной среды и вследствие соответственно уменьшается реакционная способность аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Как видно из [267, 268], в реакциях с аминокислотами, содержащими 2 аминогруппы, при их растворении в воде образуются основные растворы.

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, реакционная способность α -аминокислоты, в радикалах которой содержится сера, снижается, если для N-(п-нитробензоил)-N¹-метионилтиомочевины выход продукта составил 86%, то для N,N-(п-нитробензоил)-N¹,N¹-цистинил-бистиомочевины, содержащего остаток цистина, – всего 68%. Это, по-видимому, объясняется тем, что в цистине присутствует дисульфидная группа. Вполне возможно, что группа с двумя атомами серы с другими атомными группировками создает пространственное затруднение при атаке изотиоцианата NH₂-группой изотиоцианата или же это, по-видимому, обусловлено химической природой серусодержащей аминокислоты.

При синтезе N-замещенных бензоилтиомочевин одной из главной роли играют химическая природа α -аминокислот и характер ее радикалов (нейтральные, основные, кислые).

Кроме того, отмечено влияние заместителей в ароматическом кольце БИТЦ на их реакционную способность.

Установлено, что в реакциях БИТЦ с α -аминокислотами на реакционную способность БИТЦ, следовательно и на выход продуктов реакции оказывает влияние химическая природа заместителя в ароматическом кольце БИТЦ. Например, выход продукта в реакциях аспарагиновой и глутаминовой кислот с хлорзамещенным БИТЦ 75 и 76% соответственно ниже, чем в реакциях с нитро-БИТЦ (соответственно 77 и 78%).

Наиболее высокую реакционную способность в реакциях с аминокислотами показывают *пара*-замещенные БИТЦ.

Следует отметить, что электроноакцепторные группы повышают силу кислотности соединений, причем этот эффект, так же как и в случае замещенных бензойных кислот, наиболее отчетливо выражен при замещении в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях [269] (табл. 1).

Таблица 1

Показатели рКа *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенной бензойной кислоты

X	рКа		
	<i>о</i> -изомер	<i>м</i> -изомер	<i>п</i> -изомер
Cl	2.94	3.83	3.99
Br	2.85	3.81	4.00
NO ₂	3.17	3.43	3.45
3,5-(NO ₂) ₂	2.83		

Как известно и по данным таблицы 1 просматривается четкая закономерность: чем меньше рКа, тем выше сила кислотности соответствующего вещества.

Особенно сильный эффект, наблюдается при введении электроноакцепторных групп в *орто*-положении. Это объясняется, по-видимому, тем, что индуктивный эффект сильнее всего действует на кратком расстоянии.

Отсюда следует, что *орто*-замещенные БИТЦ проявляют более кислый характер, чем *пара*-замещенные БИТЦ. Последние, в свою очередь повышают кислотность реакционной среды, в результате чего уменьшается скорость реакции нуклеофильного присоединения.

Экспериментально выявленная нами относительно маленькая разница в выходе продуктов между *орто*-замещенными и *мета*-замещенными БИТЦ, а также между *пара*-замещенными и *мета*-замещенными БИТЦ, в среднем на 3-5%, соответствует их рКа (табл. 1).

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что такое небольшое различие рКа между *орто*-, *мета*- и *пара*-положениями отражается на реакционной способности соединений и последующем, на выход целевого продукта.

1.2. 2. Реакции фенилизотиоцианата и бензоилизотиоцианатов с первичными аминами

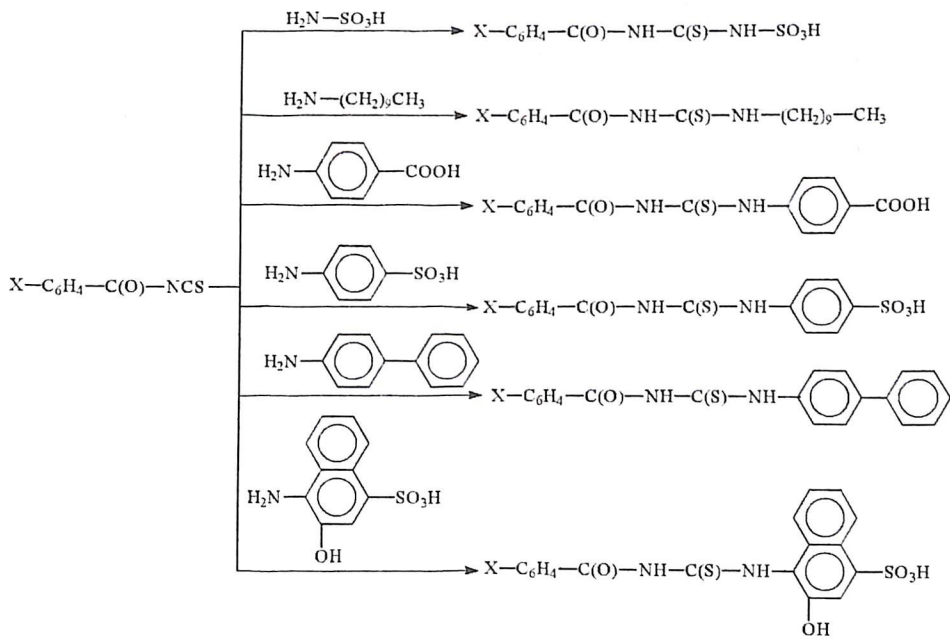
Одной из задач данного раздела явилось изучения реакции ФИТЦ, никотиноилизотиоцианата и АИТЦ с *n*-дециламином, сульфаминовой кислотой, сульфаниловой кислотой, 4-аминобензойной кислотой, 4-аминодифенилом, 1-амино-2-нафтол-4-сульфокислотой, 2- и 4-аминопиридинами, 4-аминопиридином, 1-амино-1,3,4-триазолом и 1-метил-2-аминобензимидазолом.

В литературном обзоре [46,49,54,60,69,72,77,173,174,177,202-204] приведены реакции образования 1,3-дизамещенных тиомочевины в различных условиях. Работы [44,60,66,72,173] отличаются трудоемкостью и длительностью процесса (- 20^h до 100^oC, до 10 суток) и низким выходом целевого продукта (58-86 %).

Ранее нами были получены производные тиомочевины, обладающие бактерицидной, гербицидной и фунгицидной активностью [270-279].

Чтобы изучить реакционную способность аминов и проследить возможное изменение биологической активности в полученных рядах соединений мы решили модифицировать структуру известных производных тиомочевины ($R-NH-C(S)-NHR^1$) заменой аминного ($-R^1$) фрагмента на алкильный, сульфгидрильный, сульфофениловый, карбоксифениловый, сульфонафтоловый радикалы.

Для этого нами были получены новые производные тиомочевины взаимодействием эквимолекулярных количеств фенилизотиоцианата, 2-нитро-, 3-нитро-, 4-нитро-, 2-хлор-, 3-хлор-, 4-хлор-, 2-бром-, 3-бром-, 4-бром-, 2-йод-, 3-йод-, 4-йодбензоилизотиоцианатов с *n*-дециламином, сульфаминовой кислотой, *n*-аминобензолсульфокислотой, 1-амино-2-нафтол-4-сульфокислотой, 4-аминобензойной кислотой, 4-аминодифенилом в среде ДМФА и ацетона по схеме [221, 225, 226, 231-236, 384-390, 474]:



Оптимальные условия реакции взаимодействия ФИТЦ и замещенных БИТЦ с алифатическими и ароматическими аминами установлены экспериментально: температура 80°C, растворитель ДМФА, продолжительность реакции 5 ч., в случае с *n*-аминобензойной кислотой использовали методику [177].

Следует отметить, что выходы производных тиомочевин высокие. Это согласуется с выводами работы [20,21].

Экспериментальные данные показывают, что реакционность аминов в реакциях с ФИТЦ и замещенными БИТЦ в ряду : сульфаминовая кислота > 4-аминодифенил > *n*-аминобензойная кислота > *n*-аминобензолсульфокислота > 1-амино-2-нафтол-4-сульфокислота снижается.

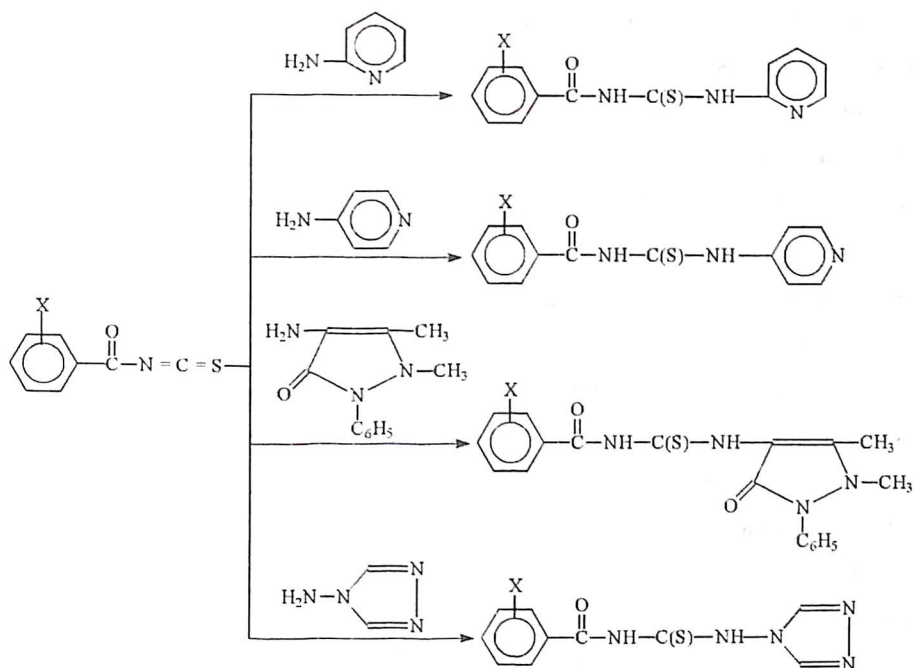
Изучены также реакции ароилизотиоцианатов с первичными гетероциклическими аминами.

Реакции ИТЦ с аминопиридинами и их замещенными изучены в работах [25, 36, 42, 60, 64, 67, 137,150, 179,].

Недостатками способов [25,36,179] являются долгая продолжительность процесса (16-20 ч.) и низкий выход целевых продуктов (66-82%).

Среди ацильных производных 4-аминоантипирина получены активные противовоспалительные вещества [280-283].

Исходя из вышеизложенного, целью наших исследований явились сокращения времени синтеза, увеличение выхода тиомочевин, а также увеличение арсенала биологически активных соединений. Способ заключается в конденсации йод-, бром-, хлор-, нитрозамещенных БИТЦ с 2-аминопиридином, 4-аминопиридином, 4-аминоантипирином и 1-амино-1,3,4-триазолом в среде ДМФА по схеме [232, 235-239]:



При взаимодействии замещенных БИТЦ с 2-амино- и 4-аминопиридином установлено, что реакция протекает более легко и происходит образование 1,3-дизамещенных тиомочевин без побочных продуктов с высоким выходом (72-96%), в течение 4 ч.

Следует отметить, что реакционная способность 2-аминопиридина в реакциях с замещенными БИТЦ ниже, чем с 4-аминопиридином. Такое явление, по-видимому, можно объяснить влиянием электроотрицательного атома азота пиридинового цикла, который, по всей вероятности, уменьшает основность атома азота аминогруппы в положении 2 больше, чем в положении 4.

Реакционная способность замещенных БИТЦ, как показали экспериментальные данные, зависит от природы заместителей в ароматическом ядре. Более электроноакцепторная нитрогруппа значительно повышает их реакционную способность, чем электроноакцепторные галогены.

Следует отметить, что такие же закономерности характерны для реакции замещенных БИТЦ с 1-амино-1,3,4-триазолом.

В реакциях никотиноилизотиоцианата и замещенных БИТЦ реакционная способность 4-аминоантипирином относительно низкая. Видимо, нуклеофильность NH_2 -группы в 4-аминоантипирине понижена из-за возникновения внутримолекулярной водородной связи и делокализации электронного облака между NH_2 и $\text{C}=\text{O}$ группами пиразолонового цикла. Вследствие этого нуклеофильная атака NH_2 группой ИТЦ пассивна, что приводит к низкому выходу продукта реакции.

Установлено, что повышение температуры выше 100°C или увеличение продолжительности реакции не приводит к повышению выхода 1-(замещенных бензоил (никотиноил)-3-(4-антипиринил)тиомочевин.

Наряду с этим исследовано взаимодействие фенилизотиоцианата и арилизоцианатов с аминоантрахинонами.

В результате реакции присоединения 1-аминоантрахинона (1-АХ) и его 2 и 4-замещенных к арил- и алкилизотиоцианатам образуется N^1 -(1-антрахинонил)- N^2 -арил (алкил)-мочевины с выходом 67 % [284,285]. При этом установлено, что заместители в положении 4 (Cl , OH) практически не влияют на способность аминогруппы присоединяться к алкил- и арилизоцианатам с образованием соответствующих мочевины. Заместители в положении 2 (Cl , CH_3) снижают скорость реакции с арилизоцианатами и дезактивируют присоединение амина к алкилизотиоцианатам: при увеличении времени реакции в 5-10 раз выход образующихся мочевины остается на одинаковом уровне.

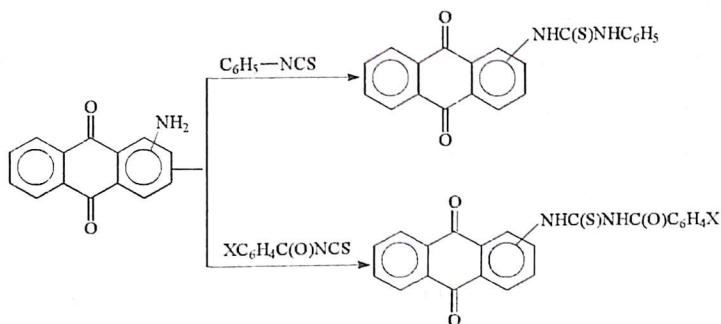
Как отмечали А.В. Савельев и В.А. Лоскутов [43, 286], конденсация 1-ААХ с ФИТЦ проходит с образованием N^1 -(1-антрахинонил)- N^2 -фенилтиомочевины при температуре 90°C в растворе пиридина. Выход замещенной N,N^1 -тиомочевины составляет 40%. При температуре $150 - 160^\circ\text{C}$ реакция в отсутствие растворителя сопровождается осмолением и превращением тиомочевины в мочевины. Десульфуризация замещенной тиомочевины наблюдается также в ДМСО или ДМФА при нагревании ($80-100^\circ\text{C}$) в присутствии каталитических количеств кислоты и при комнатной температуре [43].

N^1 -(1-AX)- N^2 -фенилтиомочевина в определенных условиях может превращаться в антрахинонтиазол и антрахинонимидазолтиол [43,286, 287].

Относительно низкий выход N^1 -AX- N^2 -фенилтиомочевины (40%), по нашему мнению, связан с побочными процессами (циклизация в производное тиазола), а также с осмолением.

С целью получения антрахинонлтиомочевин с высокими выходами изучены реакции ФИТЦ и замещенных БИТЦ с 1-ААХ и 2-ААХ что, позволило бы получить потенциально новые биологически активные антрахинонлтиомочевины [226, 236, 238], а также было интересно выяснить влияние заместителей в ароматическом кольце (карбонильная группа) антрахинона (АХ) на ход реакции.

С этой целью изучали реакции 1-ААХ и 2-ААХ с ФИТЦ и замещенными БИТЦ (2-йод-, 3-йод-, 4-йод-, 2-хлор-, 3-хлор-, 4-хлор-, 2-бром-, 3-бром-, 4-бром-, 2-нитро-, 3-нитро-, 4-нитроБИТЦ). Реакции проводили в растворе ДМФА путем нагревания при 90°C в течение 5 ч. Без нагревания реакция не идет.



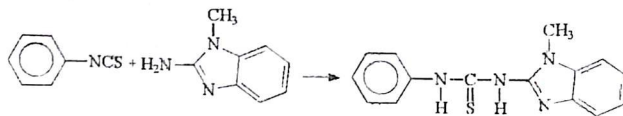
где $\text{X} = 2-, 3-, 4-\text{NO}_2$; $2-, 3-, 4-\text{Cl}$; $2-, 3-, 4-\text{Br}$; $2-, 3-, 4-\text{I}$; группы NH_2 , $\text{NHC(S)NHC}_6\text{H}_5$, $\text{NHC(S)NHC(O)C}_6\text{H}_4\text{X}$ находятся в положении 1 или 2.

Как и ожидалось, получен хороший выход 1-(1-AX)-3-ароил(фенил)тиомочевин и 1-(2-AX)-3-ароил(фенил)тиомочевин. В реакции ФИТЦ с 2-ААХ образовался с количественным выходом продукт 1-(2-AX)-3-ФТМ.

Реакционную способность аминогруппы в ААХ определяют ее основность, а также пространственное расположение в кольце. В отличие от 1-изомера в молекуле 2-ААХ аминогруппа далека от карбонильной и не находится под ее влиянием за счет образования водородных связей NH_2 -группы с карбонильной группой. При сравнении выходов продуктов взаимодействия замещенных БИТЦ с 1-ААХ установлено, что выход тиомочевин в случае 2-ААХ больше, чем 1-ААХ. Рассматривая это как результат большого влияния электроноакцепторного заместителя на реакционную способность АИТЦ по сравнению с электроноположительным влиянием заместителя, можно прийти к выводу, что NO_2 -группа усиливает реакционную способность тиокарбонила ИТЦ группы. Возможно, помимо этого, надо иметь в виду каталитическое влияние $-\text{C}=\text{O}$ группы 1-ААХ на комплексообразование в переходном состоянии или промежуточном соединении, а также роль растворителя ДМФА.

Производные тиомочевины, содержащие бензимидазольный и ароматические радикалы, представляют интерес как физиологически активные вещества [288,289]. С целью синтеза соединений, обладающих биологической активностью карбамоилированием 1-метил-2-аминобензимидазола (1-МАБ) ФИТЦ и замещенными БИТЦ, получены замещенные N-(1-метил-2-бензимидазол)- N^1 -фенил(ароил)тиомочевины.

Реакцию 1-МАБ с ФИТЦ в растворе ДМФА [235,246] проводили при эквимолекулярном соотношении реагентов. Выделено кристаллическое вещество с т.пл. 178-179°C. Смешанная проба с известным образцом не дает депрессии температуры плавления.

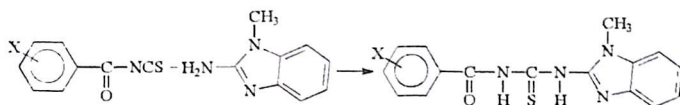


При ацилировании 1-МАБ возможно образование продукта по положению 3 или 2 [290]. В соответствии с данными Ю.Н. Шейнкера с сотр. [291],

А.Д.Гарновского с сотр. [292], реакция, вероятно, осуществляется в положении 2, без прототропной перегруппировки в гетероциклической системе.

В.И.Христоч с сотр. [293] показали, что ацилирование идет в положении 3 с последующей миграцией бензоильного остатка в положение 2.

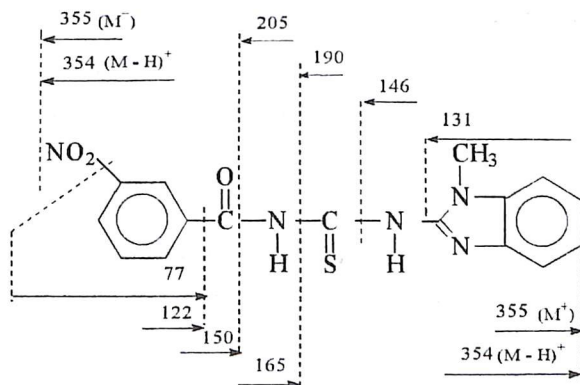
Реакцию замещенных АИТЦ с 1-МАБ осуществлялись аналогично описанной выше по схеме:



где X=3-NO₂, 4-NO₂, 3-Br, 4-Br, 2-Cl, 4-Cl, 2-J, 3-J, 2,4-NO₂.

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, в некоторых случаях -ИК-, -ПМР-, хромато-масс- спектроскопией. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В хромато-масс-спектре N-(1-метил-2-бензимидазолил)-N¹-(3-нитробензоил)тиомочевины имеется относительно интенсивная линия молекулярного иона M⁺ с m/z=355 и квазимолекулярного иона (M-H)⁺ с m/z=354. Заряд в молекулярном ионе предположительно локализован на карбонильной группе, тогда как в ионе (M-H)⁺ он локализован на азоте с метильным радикалом с образованием sp²-гибридной орбитали. Поэтому оба иона имеют различные пути фрагментации. Фрагментация метилбензимидазола при электронном ударе исследована в работе [483].

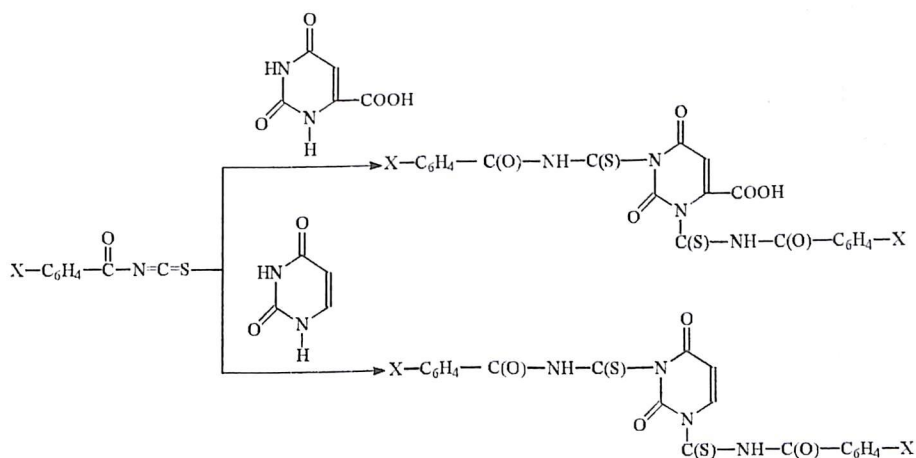


применяются при нарушениях белкового обмена и как общие стимуляторы обменных процессов, а метилтиоурацил применяется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функций щитовидной железы [294]. Метилурацил как стимулятор лейкопозза назначают при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, хроническом бензолном отравлении, при лейкопении. Применяют также метилурацил при вяло заживающих ранах, ожогах, переломах костей [295].

Имеются также данные об эффективности метилурацила и пентоксила при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и при хроническом гастрите [296, 297].

Противоопухолевые препараты, созданные на основе урацилов [298] и 5-фторурацил [299], применяются в онкологической практике.

Определенный интерес в этом плане представляют и другие производные оротовой кислоты и урацила, в частности 1,3-бис(галоген или нитрозамещенных бензоилтиокарбамоил)оротовой кислоты и 1,3-бис(галоген или нитрозамещенных бензоилтиокарбамоил)урацила. Для получения этих соединений была использована реакция хлор-, бром-, йод- и нитрозамещенных БИГЦ с оротовой кислотой и урацилом соответственно в среде ДМФА и пиридина, по схеме [243, 244, 247]:

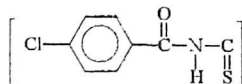


Для урацила и оротовой кислоты характерна лактим-лактаменная таутомерия. Обычно лактаменная форма в равновесии преобладает. Для урацила характерно ацилирование атомов азота в присутствии оснований, что обусловлено его значительной NH-кислотностью. Учитывая это, мы разработали способ, при котором замещенные БИТЦ в реакциях с оротовой кислотой и урацилом дают хорошие выходы продуктов от 70 до 91%. Благодаря достигается высокой реакционной способностью БИТЦ и созданию благоприятных условий реакции: растворитель пиридин и ДМФА, температура 100-105 °С, продолжительность реакции 5 ч.

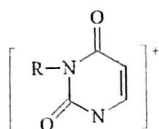
Высокую реакционную способность БИТЦ можно объяснить тем, что наличие двух двойных связей при одном атоме углерода и двух гетероатомов N и S с необобщенными электронами делает электронное облако ИТЦ-группы очень плотным и легко подвижным, что обуславливает реакционную способность ИТЦ-группы в БИТЦ. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что наличие электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце усиливают реакционную способность БИТЦ.

Следует отметить, что реакционная способность урацила в реакциях с замещенными БИТЦ выше, чем оротовая кислота. Это можно объяснить наличием карбоксильной группы в оротовой кислоте, которая увеличивает кислотность реакционной среды, в результате чего уменьшается реакционная способность реагентов и скорость реакции карбамоилирования.

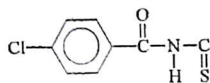
В хромато-масс-спектре 1,3-бис (п-хлорбензоилтиокарбамоил)урацила в хроматограмме наблюдаются три пика, первые два из них соответствуют радикалам:



и их фрагментации. Третий пик с временем удержания $t=6.554$ мин. соответствует самому веществу. В масс-спектре иону с $m/z=352$ соответствует линии иона со структурой.



т.е. с одним радикалом R:



При распаде ионов с $m/z=352$ и 507 другие линии ионов не наблюдаются, потому что при их фрагментации заряд локализован на осколках с меньшим потенциалом ионизации, таких как $m/z=75, 111, 139, 156$.

Среди синтезированных соединений выявлены эффективные противовоспалительные препараты, а также вещества с противомикробными и фунгицидными свойствами.

1.2.4. Реакции никотинолизотиоцианата с первичными ароматическими аминами

Никотиновая кислота, являясь основой никотинолизотиоцианата, играет исключительно важную роль в качестве незаменимого пищевого фактора (витамин PP) и эффективного лекарственного средства [300,301].

Доказано регулирующее участие никотинамида при эпилепсии [302], стрессовых ситуациях [303, 304] и гипоксии [305, 306]

За последние 30 лет было синтезировано и изучено большое число производных никотиновой кислоты, проявивших высокую фармакологическую активность. К их числу следует отнести известные препараты гексаницит, компламин, пикамилон, никорандил, ницерит, никофураноза, этофибрат, никофибрат, роникол, а также многих блокаторов кольцевых каналов, таких как фелодипин, никардипин, нифедрин, нимодипин и мн.др. [307].

В продолжении исследований по изысканию нейротропных средств среди производных никотиновой кислоты [304-306], в работе [308] проведены синтез и изучение психотропной активности амидов 2-аминоникотиновой кислоты, имеющих определенное электронно-структурное сходство с транквилизаторами бензодиазепинового ряда.

На основе эндогенного никотинамида получены электронно-структурные аналоги никоморфолина и азэтилникотината, обладающие в эксперименте высокой противосудорожной активностью [309].

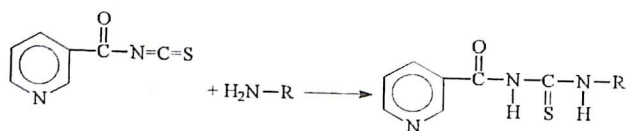
Никотиноилизотиоцианат впервые был получен в 1958 году при действии роданистого свинца или роданистого аммония на хлорангидрид никотиновой кислоты в бензольном растворе [256].

Однако в литературе отсутствуют данные о реакциях и производных никотиноилИТЦ.

Наиболее вероятно, что нетоксичные фармакологически эффективные препараты могут быть получены из веществ, близких по химическому строению имеющимся в организме. Производные никотиноилизотиоцианата вполне подходят в этом отношении.

В развитие вышеописанных исследований в настоящей работе синтезированы производные никотиноилтиомочевины и изучена их противовоспалительная активность.

Проведенные нами опыты показали, что никотиноилизотиоцианат при 80° – 90° С в среде ДМФА легко вступает в реакции с первичными ароматическими аминами с образованием по приведенной ниже схеме соответствующих производных никотиноилтиомочевины [248, 249]



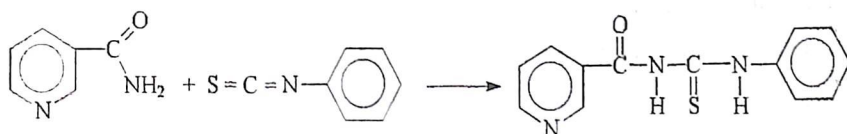
где R=C₆H₅, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-IC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄.

Известно, что введение электрооакцепторных групп в бензольное ядро обычно снижает основность атома азота ароматического амина. В этом отношении йод-, бром-, хлор- и нитро-группы в замещенных анилинах влияют мало, реакция анилина и его замещенных с никотиноилизотиоцианатом про-

текает гладко с образованием аддукта по аминогруппе. Об этом свидетельствуют довольно высокие выходы никотиноилтиомочевин.

Следует отметить, что при взаимодействии никотиноилизотиоцианата с анилинами в большинстве случаев выход целевых продуктов высокий (94-97%, табл.31).

1-Никотиноил-3-фенилтиомочевина получена также встречным синтезом:



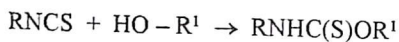
Нами установлено, что проба смещения синтезированного соединения 1-Никотиноил-3-фенилтиомочевины реакциями никотиноилизотиоцианата с анилином и ФИТЦ с никотинамидом не дает депрессии, так как они имеют одинаковую температуру плавления.

Таким образом, реакции никотиноилизотиоцианата с анилином и его производными приводит к 1,3-несимметрично замещенным тиомочевинам с высоким выходом. Также установлено, что 1-м-нитрофенил-3-никотиноилтиомочевина обладает более высокой противовоспалительной активностью и меньшей токсичностью, чем известные лекарственные препараты – бутадиион, вольтарен, индометацин [248].

Глава 2. Реакции фенил и бензоилизотиоцианатов с соединениями, содержащими ОН-группу

Почти все соединения, содержащие водород, связанный с кислородом, в определенных условиях реагируют с ИТЦ. Наиболее реакционными из них являются спирты. На реакции ИТЦ со спиртами так же как и на реакции со многими другими соединениями очень большое влияние оказывают стерические препятствия. Так, если первичные спирты быстро реагируют с ИТЦ при нагревании, то вторичные реагируют в 3 – 5 раза медленнее, а третичные – приблизительно в несколько десятков раз медленнее, чем первичные спирты [310-313].

Обычно при взаимодействии спирта с ИТЦ получается тиоуретан, который называют также тиокарбаматом:



Катализаторами этой реакции являются слабые и сильные основания, а также многие металлы. Данная реакция с соединениями, содержащими гидроксильные группы, является одной из наиболее известных реакций ИТЦ.

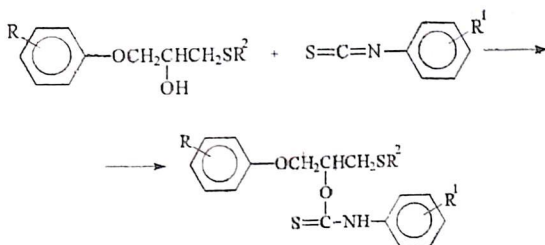
Фенолы, будучи более кислыми соединениями, чем алифатические спирты, реагируют с ИТЦ медленнее. Взаимодействие большинства ИТЦ с фенолами идет так медленно, что для ускорения реакции обычно используют катализаторы, например, третичный амин или пиридин [314-319].

Если соединения содержат помимо гидроксильной другие функциональные группы, то вначале ИТЦ реагирует с более реакционноспособной из них. Это было показано на примере алкилэфиров *n*-аминосалициловых кислот, *p*-аминофенилового эфира фосфорной кислоты, аминоксахаров и др. Как и можно было предполагать, сначала реагирует более реакционно-способная аминогруппа, а затем и гидроксильная [38, 320, 321].

ИТЦ вступают в реакции с целым рядом других гидроксилсодержащих соединений. Так, в работе [322] описан способ получения 7(6)-кумаринил-*N*-фенилтиокарбамата конденсацией ФИТЦ с 7(6)-оксикумарином в водно-аце-

тоновом растворе. Большая продолжительность реакции (12-15 дней) является недостаткам этого способа.

В.А.Гасанов с сотр. [323-325] предложили способ получения производных тиокарбамата на основе ФИТЦ. Взаимодействие ФИТЦ со спиртами осуществлено в безводном бензоле и свежеперегнанном триэтиламинe (каталитическое количество). Полученные тиокарбаматы обладают высокими противокоррозийными свойствами, однако в обоих случаях выход целевого продукта невысокий (50-55%):



где R=H, *o*-CH₃, *m*-CH₃, *n*-CH₃, *o*-Cl, *n*-Br; R¹=H, *o*-CH₃, *m*-CH₃.

R²=C₃H₇, C₄H₉, C₆H₁₃

В работе [326] предложен метод синтеза арилтиокарбаматов из ароматических аминов сероокиси углерода и галогидных алкилов в присутствии BuLi. Реакция PhNH₂ с BuLi проведена в ТГФ и ГМФД при -20⁰С с последующим действием СОS при -50-60⁰С и EtBr. Кипячение осуществлялось без присутствия катализатора. Был получен целевой продукт с выходом 17-25%. Недостатком этого способа является низкий выход продукта.

В работе [327] производные тиокарбамата получены окислительной конденсацией органических аминов с этилксантогенатом калия. Реакции с аминами [RNH₂ (R=Ph-, Me-, *изо*-Bu-)], а также с N-хлорамином и N-хлор-N-метиламином проводили в воде в присутствии окислителей KJ или NaOCl при pH>11. Выход целевых продуктов - 62-82%.

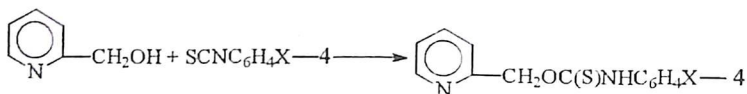
Взаимодействие ФИТЦ с спиртами при 20⁰С без растворителя и катализатора приведено в работе [328] и за 10-20 ч образуются тиокарбаматы - (EtO)₂P(O)C(S)-NHPh.

В работе [329] описан синтез производных тиокарбаматов взаимодействием замещенных ФИТЦ со спиртами, а также приведены подробные данные ТСХ полученных соединений.



где: R=H, F, Cl, Br, J; R¹=CH₃-, C₂H₅-, *n*-C₃H₇-, *n*-C₄H₉-, *n*-C₅H₁₁-

В патенте [330] описан способ получения 3-пиридилметилтиокарбаматов: к раствору 3-(НОСН₂)-пиридина в глицерине добавляют NaOH (57% раствор в масле), смесь выдерживают в течение 2 ч, затем добавляют раствор 4-ХС₆Н₄НСS в глицерине и после выдержки в течение 18 ч получают целевой продукт:



где X=CN, CH₂CNNO₂, SH, RS, RSO, RSO₂, RNHSO₂

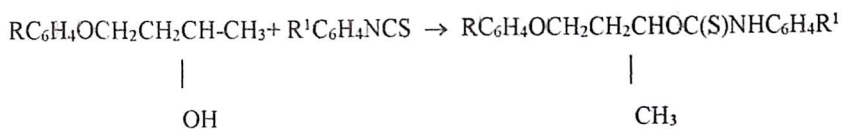
3-Пиридилметилтиокарбаматы активны и могут быть использованы в качестве роденцидов – средств для уничтожения серых крыс.

В работе [331] запатентованы тиокарбаматы общей формулы 4-RC₆H₄NHC(S)OCH₂R¹ (R=CN, NO₂, SH, C₁-C₆ алкилтиогруппа, алкилсульфенил, алкилсульфонил, алкилсульфамонил, R¹=пиридил-3), которые получают реакцией Na-соли пиридил-3-метанола с 4-RC₆H₄NCS в органическом растворителе (моноголиме) в течение 18 ч аддукта раствором NaHCO₃. Эти тиокарбаматы в дозах 50-200 мг/кг проявляют роденцидное действие.

В работе [332] реакцией 1,4-диэтилдиизотиоцианат пиперазина с избытком этилового спирта синтезирован дитиокарбамат замещенного пиперазина:



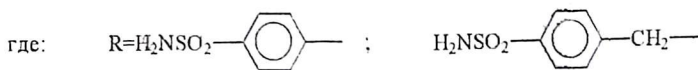
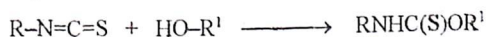
Р.К. Алекперовым и др. [333] изучена реакция между арилоксиалканами и АриТЦ, которая идет в бензольной среде при довольно высокой температуре в присутствии катализатора триэтиламина:



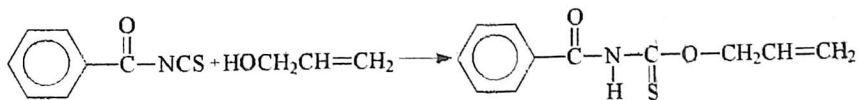
где R=H, *o*-CH₃, *m*-CH₃, *n*-CH₃, *n*-CH₃O, *o*-Cl, *o*-Br, 2,4-Br₂; R'=H, *o*-CH₃.

Выход продуктов составляет 62-65%. Такой низкий выход продукта авторы объясняют уменьшением доли положительного заряда углеродного атома ИТЦ группы, вследствие чего активность ее к нуклеофильным реагентам падает.

Авторами работы [56] синтезированы производные тиокарбамата реакцией ИТЦ с этиловым и *n*-бутиловым спиртами, фенолом, *n*-метил и *n*-метоксифенолами с хорошими выходами продукта:

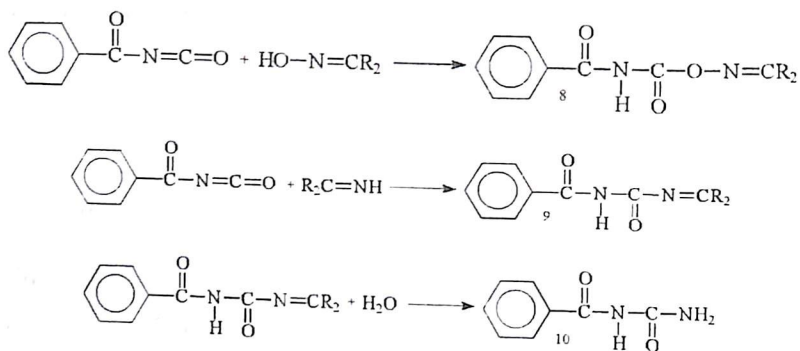
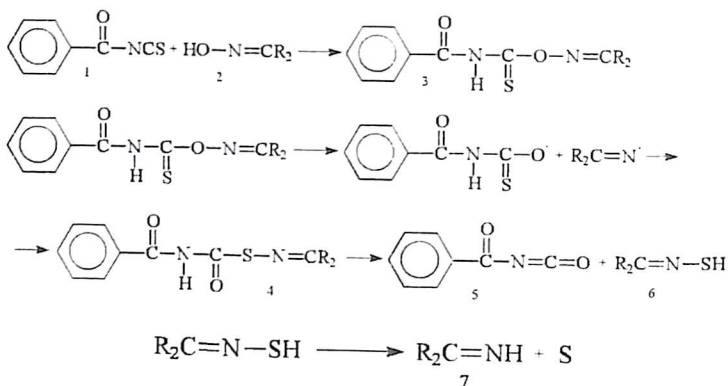


Получены также производные тиокарбамата [334 при реакции БИТЦ с аллиловым спиртом в бензоле. Она осуществлялась при 20 °С и продолжалась в течение 1-4 суток:



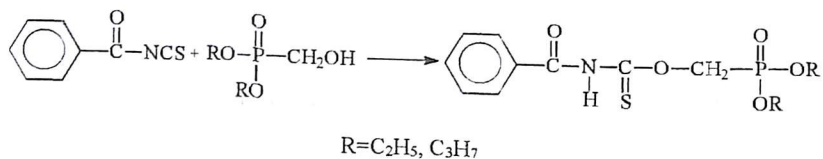
Выход продукта составил от 14 до 85%. Недостатком описанного способа является большая продолжительность реакции.

Авторы работы [335] изучали механизм бензоилирования посредством PhC(O)-N=C=S с оксимов ароматических кетонов R₂C=NOH. Реакция осуществлялась следующим образом:



Процесс подтвержден выделением соединений 3, 8, 10 и серы, а также спектрами ЯМР ^{13}C . региоселективность бензоилирования объяснена на основе рКа.

В 1982 году [336] описан способ получения производных тиокарбаматов на основе α -оксиалкилфосфонатов и БИТЦ:

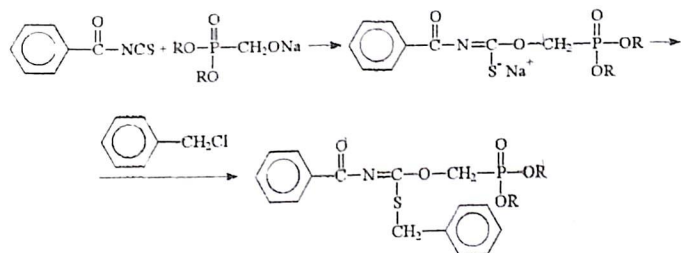


Взаимодействие α -оксиалкилфосфонатов с БИТЦ при последующем алкилировании продукта присоединением хлористого бензоила протекает с образованием сложной смеси продуктов, в которой целевой иминотиоэфир не обнаружен.

Из реакционной смеси при хроматографировании на колонке с силикагелем выделены *O,O*-диалкил-*O*-(бензоил)-оксиметилфосфонат и *O*-алкил-*N*-БТК.

В работе [337] в аналогичных условиях получен *O*-пропил-*N*-БТК.

Измерены протондонорные свойства (pK) $(PhO)_2P(S)-NHC(S)NHR$ и $(PhO)_2P(S)-NC(S)OR$ в ацетоне. Сила кислоты коррелирует с индукционным влиянием заместителей в молекулах:



Авторы работы [338] конденсацией АИТЦ с различными спиртами получили феноксикарбонилтиокарбаматы. Недостатком этого способа является большая продолжительность реакции (12 ч).

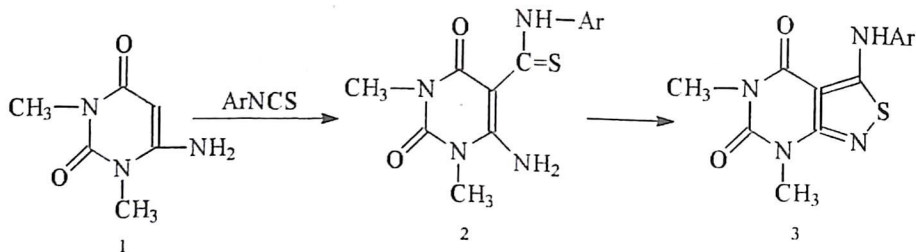
В патенте [339] производные фенил-*N*-алкилтиокарбаматов получают реакцией замещенных фенолов с соответствующими ИТЦ в спирте в присутствии триэтиламина. Длительность реакции при 78°C была 30-минутной а, при 20°C резко удлинялось до 12 ч.



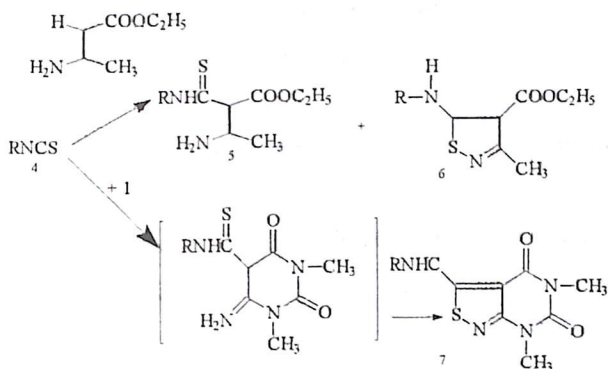
где R-галоген, алкил, алкоксил, алкилтиогруппа, CF₃, NO₂, CN, арил; R¹=алкил; X=незамещенные или замещенные 2-, 3- 4-пиридил, пиримидил-2, бензотиазол-2-; m=0-4.

В работе [22] описана реакция 6-амино-1,3-диметилурацила (1) с АриТЦ, которая приводит к образованию соответствующих тиокарбамоилурацилов (2). Из реакции видно, что при подборе соответствующих условий реакция протекает не по NH₂-группе с образованием производного тиомоче-

вины, а с образованием соединения (2). Это доказано окислением тиокарбамида (2) N-бромсукцинимидом при температуре 0-5 °С, с хорошим выходом продукта. Реакция приводит к образованию N-замещенного аминокотиазоло [3,4-d] пиримидина (3):



Попытки получения тиопиримидиновых нуклеозидов при обработке гликозилтиоцианатов (4) этиламинокротонатом были безуспешны. Образовывались лишь тиокарбамиды (5) и нуклеозиды аминокотиазола (6). Выход последних может быть существенно повышен, так как тиокарбамиды (5) легко циклизуются в 5-гликозиламинокотиазолы (6). Аналогичная обработка гликозилтиоцианатов (4) 6-амино-1,3-диметил-урацилом (1) в диметилформамиде дает 3-гликозиламино-5,7-диметил-изотиазоло [3,4-d] пиримидин-4,6-дионы (7) с хорошими выходами продукта. Можно было ожидать, что реакция будет протекать через промежуточное образование тиокарбамидных производных типа (5), однако последние не были обнаружены. Поэтому для подтверждения механизма протекания данной реакции ИТЦ (4) (R=2,3,4,6-тетра-о-ацетил-β-Д-глюкопиранозил) был введен в реакцию с 6-бензиламин-1,3-диметилурацилом. В результате получен тиокарбамид, после дебензилирования аминокгруппы гидрированием, который был подвергнут циклизации в изотиазолопиримидин (7):



Из анализа приведенных данных литературы видно, что в последние 54 лет и в настоящее время арилизоотиоцианаты и ароилизоотиоцианаты исследуются очень интенсивно во многих институтах СНГ (Россия, Украина, Азербайджан, Армения, Казахстан, Литва и др.) и за рубежом (Япония, США, Англия, Болгария, Польша, Индия и др.). АРИТЦ и АИТЦ служат сырьем для получения самых разнообразных производных тиомочевины и тиокарбаматов.

Известны реакции АРИТЦ и АИТЦ с различными спиртами (предельными, двухфункциональными, ненасыщенными, фенольными и другими).

Хорошо изучены реакции АРИТЦ и АИТЦ с простейшими спиртами и получены продукты с высокими выходами. Для пространственно затруднённых спиртов выходы не превышают 60%.

Фенольные соединения гладко реагируют с АРИТЦ и АИТЦ с образованием тиокарбаматов с выходом примерно в 85 %.

Несмотря на это обращает на себя внимание то что, в литературе по реакциям ИТЦ нет значимых работ с углубленным анализом всего имеющегося научного материала.

Изучение реакцией АИТЦ интересно с точки зрения как теории органической химии, так и синтеза биологически активных соединений-пестицидов и лекарственных средств.

С целью восполнения этого пробела нами предпринято изучение реакции АИТЦ и ФИТЦ с п-оксибензойной кислотой, борнеолом, 1,2-диоксиантрахиноном и 1,2,5,8-тетраоксиантрахиноном. Ожидаемые продукты - N-арил (ароил)тиокарбаматы представляют интерес как потенциальные лекарственные средства, регуляторы роста растений, гербициды, ускорители вулканизации и красители. Широкий диапазон возможного использования данных химических соединений в народном хозяйстве придает им большую практическую значимость.

2.1. Реакции фенилизотиоцианата, бензоилизотиоцианатов с фенолами и нафтолами

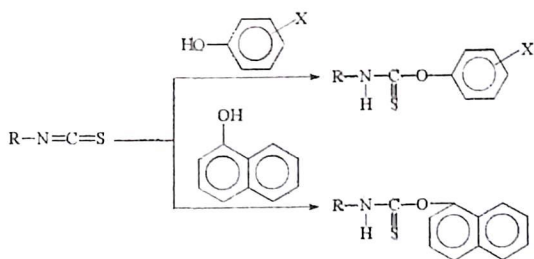
Обзор анализа литературы свидетельствует о том, что реакция ароматических изотиоцианатов с фенолами и нафтолами изучена весьма недостаточно. Имеются лишь отрывочные сведения [340,341] об этой реакции и отсутствуют данные по систематическому её изучению.

Реакции гидроксильных групп фенолов, при которых происходит разрыв связи O-H и образование новых связей кислорода с углеродом, в целом сходны с соответствующими реакциями спиртов. Простые эфиры фенолов синтезируют по реакции типа S_N^2 .

Как известно, фенолы обладают кислыми свойствами. Большая кислотность фенолов может быть объяснена взаимодействием неподеленных пар электронов атома кислорода с электронами ядра. Такое сопряжение уменьшает плотность электронов у атома кислорода и обуславливает большую подвижность протона в фенолах.

Следовательно, для получения производных тиокарбаматов взаимодействием изотиоцианатов с фенолами наиболее вероятно протекание реакции в среде основания. Действительно, контрольными опытами было установлено, что эта реакция, проведенная в среде пиридина, протекает в направлении об-

разования тиокарбамата. Синтез производных тиокарбаматов осуществлен по схеме [342-348]:



где: $R = C_6H_5 -$; $4 - ClC_6H_4C(O) -$; $4 - BrC_6H_4C(O) -$; $3 - NO_2C_6H_4C(O) -$;

$4 - NO_2C_6H_4C(O) -$.

$X = 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2,4-диBr, 2,4,6-триBr, 2-I, 3-I, 4-I, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2$.

Экспериментально были разработаны оптимальные параметры конденсации изотиоцианатов с фенолами, нафтолами, при которых достигался наибольший выход целевых продуктов: температура $90-105^\circ$, продолжительность 5-6 час., растворитель – пиридин.

Следует отметить, что при взаимодействии изотиоцианатов с фенолами, в большинстве случаев, выход целевых продуктов высокий. Но несмотря на это можно наблюдать некоторое влияние заместителей ароматического ядра изотиоцианатов и фенолов на их реакционную способность. Например, обнаружено, что на выход ароилтиокарбаматов оказывает влияние природа, количество и положение галогенов в ядре исходных фенолов. Причем, галогены можно расположить в убывающий ряд $Cl > Br > I$, в последовательности, что связано с электроотрицательностью галогенов.

Увеличение числа атомов галогена в ядре фенолов влияет на выход продукта в следующей последовательности: моногалоген < дигалоген < тригалоген, что является следствием усиления индуктивного эффекта заместителей. Расположение галогена в ядре фенолов влияет на выход ароилтиокарбаматов в последовательности: мета > орто \geq пара. Однако, влияние атомов га-

логена в орто- и пара-положениях одинаково, поэтому выходы продуктов у них близки. Несколько больший выход мета – галогенфенолов объясняется высоким электромерным эффектом атомов галогена, находящихся в орто – и пара-положениях, что повышает кислотность о- и п-галогенфенолов.

Аналогичные явления наблюдаются при применении нафтолов. Например, при реакции п-хлор, п-бромбензоилизотиоцианатов с α -нафтолом характер влияния заместителей изотиоцианатов (Cl, Br) на выход ароилтикарбаматов идентичен. В случае нитро-заместителя это электроноакцепторное влияние сильнее отражается на выходе ароилтикарбаматов.

Наличие дополнительной функциональной группы ароильного карбонила в ароилизотиоцианатах не только обуславливает их реакционную способность, но и повышает активность. Действительно, выходы продуктов реакции п-хлор, п-бром- и п-нитробензоилизотиоцианатов с фенолами выше, чем в реакции фенилизотиоцианата с фенолами. Отсюда следует, что ароилизотиоцианаты в отличие от фенилизотиоцианата являются более реакционноспособными соединениями.

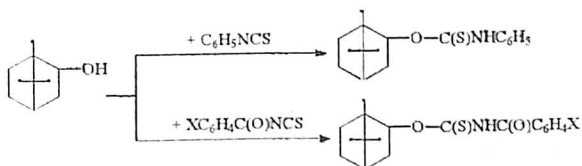
2.2. Реакции фенилизотиоцианата, бензоилизотиоцианатов с борнеолом, *n*-оксибензойной кислотой, 1,2-диоксиантрахиноном и 1,2,5,8-тетраоксиантрахиноном

Из литературы видно, что производные тиокарбаматов изучены относительно подробно. Однако эти данные распылены во многих журналах и трудно доступны. В литературе отсутствуют обзорные статьи по химии тиокарбаматов.

Ранее нами были синтезированы производные тиокарбаматов [218, 240, 278, 279, 349, 350], обладающие бактерицидной [217-219], фунгицидной [351] активностью и в качестве ускорителя вулканизации резиновой смеси [352].

С целью получения биологически активных соединений нами осуществлена реакция замещенных БИТЦ и ФИТЦ с борнеолом, *n*-оксibenзойной кислотой [221, 225, 226, 230, 234, 235, 243, 353-356].

Реакции тиокарбамоилирования борнеола с ФИТЦ и замещенными БИТЦ проводили в растворе пиридина при 90 °С в течение 5-6 ч согласно разработанной нами методике [215, 217-219] по схеме:



где X = 2-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-I, 3-I, 4-I, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-OH, 4-CH₃O, 2,4-динитро, 2,4-дихлор.

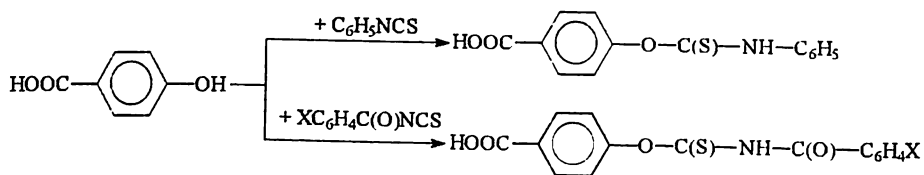
Следует отметить, что выход тиокарбаматов борнеола оказался достаточно высоким.

И в этом случае отмечалось влияние заместителей в ароматическом кольце БИТЦ на их реакционную способность в реакциях с борнеолом. Так, выход целевого продукта зависит от положения галогенов и нитрогрупп в кольце БИТЦ. Это, по-видимому, объясняется высоким индуктивным эффектом атомов брома в *пара*-, *мета*- и *орто*-положениях, что является фактором, понижающим реакционную способность *пара*-, *мета*-, *орто*-бром-БИТЦ.

Пара-замещенные БИТЦ, содержащие электроноакцепторные группы, более реакционноспособны и дают более высокий выход – соединения, чем *орто*-замещенные – соединения. 2,4-Дизамещенные БИТЦ образуют тиокарбаматы с меньшим выходом, чем *пара*-замещенные БИТЦ, так как рKa дизамещенных БИТЦ меньше, чем *пара*-замещенные БИТЦ (табл. 1). Это означает, что дизамещенные БИТЦ обладают большей кислотностью, который приводит к уменьшению их реакционной способности и скорости реакции.

Мета-замещенные БИТЦ по способности образовывать тиокарбаматы находятся между *пара*- и *орто*-производными БИТЦ.

Реакцию ФИТЦ и замещенных БИТЦ с *para*-оксибензойной кислотой изучали в растворе пиридина в известных условиях, сопоставимых с условиями для борнеола.



где X=2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-J, 3-J, 4-J, 4-OH, 4-CH₃O, 2,4-динитро, 2,4-дихлор.

Следует отметить, выход целевых продуктов довольно высокий-76-96%.

Сравнительно низкий выход (70%) получен в реакции с ФИТЦ. Возможно, это связано с понижением реакционной способности ФИТЦ в переходном состоянии под влиянием карбоксильной группы или кислого бензольного гидроксила *para*-оксибензойной кислоты.

В этих реакциях пиридин дает соль с карбоксильной группой, а также сольватирует гидроксильную группу в *para*-положении в *para*-оксибензойной кислоте, катализируя тем самым процесс атаки по фенолят - иону.

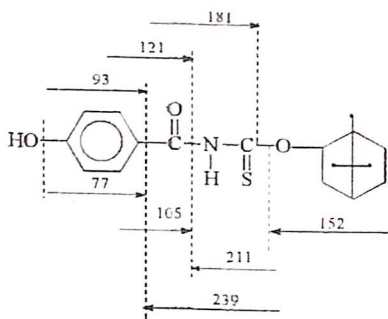
На выход целевого продукта влияет положение электроноакцепторного заместителя в бензольном кольце БИТЦ. Например, в реакции *meta*-нитрозамещенного БИТЦ с *para*-оксибензойной кислотой образуется производное тиокарбамата. Выход продукта 90%. Это наиболее высокий выход по отношению к хлор-, бром-, йод-замещенных БИТЦ, выход которых составляет 86%, 82% и 80%. Это, еще раз подтверждает, что электроноакцепторные заместители в кольце БИТЦ повышают реакционную способность ИТЦ-групп, что, в свою очередь, зависит от изменения распределения электронной плотности бензольного кольца в замещенных БИТЦ. Сила индуктивного эффекта в зависимости от электроотрицательности галогенов уменьшается в ряду Cl > Br > J. Этот показатель у данных групп коррелирует в основном с рKa. Значения рKa равны соответственно 3.98; 3.97; 3.93. Известно, что,

чем меньше величина pK_a , тем сильнее кислота. Отсюда следует, что йодсодержащие БИТЦ имеют более кислый характер, чем хлор- и бромзамещенные БИТЦ. Следовательно, кислотность реакционной среды повышается в ряду: хлорзамещенные БИТЦ < бромзамещенные БИТЦ < йодзамещенные БИТЦ, а это в свою очередь приводит к снижению их реакционной способности, соответственно.

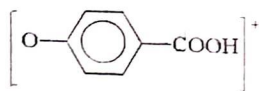
Расположение заместителей в бензольном кольце в реакции БИТЦ с *пара*-оксибензойной кислотой влияет на выход *N*-замещенных бензоилтиокарбаматов. Например, реакции *пара*-бром-, *мета*-бром-, *орто*-бромБИТЦ с *пара*-оксибензойной кислотой в пиридине протекают быстро. Получены продукты с разными выходами 85, 82 и 79%. Несколько более высокий выход *п*-бромбензоилтиокарбамата, по-видимому, объясняется высоким *I*-эффектом атомов брома в *мета*- и *орто*-положении, при котором отмечается повышение кислотности *мета*- и *орто*-бром БИТЦ и снижение реакционной способности групп ИТЦ.

Выход *м*-йодбензоилтиокарбамата выше, чем *о*-йодбензоилтиокарбамата. Очевидно, в процессе нуклеофильного присоединения борнеола и *пара*-оксибензойной кислоты к группе $N=C=S$ легче осуществляется переход водорода к атому азота с образованием промежуточного продукта, являющегося ониевым комплексом, несущим частичные заряды на атомах кислорода и азота. В дальнейшем стабилизация переходного состояния приводит к образованию тиокарбамата.

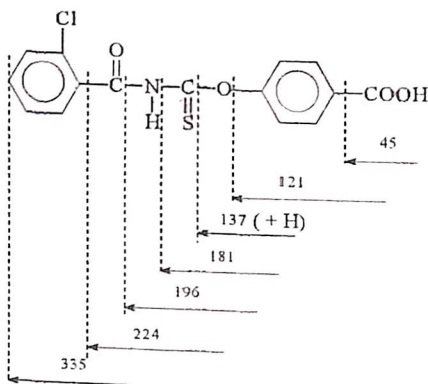
В хромато-масс-спектре *N*-(*п*-оксибензоил)-*O*-борнилтиокарбамата хроматограмма показывает индивидуальность соединения и наблюдаются линии ионов M^+ и $(M-H)^+$. Фрагментация молекулы при ионизации электронами происходит по двум направлениям. Заряд локализован на гетероатомах *N*, *S* и в кислороде карбонильной группы:



В хромато-масс-спектре N-(o-хлорбензоил)-O-(п-карбоксифенил)тиокарбамата в хроматограмме пики с $R_f = 5.313$ мин. соответствуют радикалу:



В этом случае из-за орто-положения атома хлора с карбонильным радикалом фрагментация молекулярного иона имеет одно направление, т.е. заряд локализован в правой части молекулы:

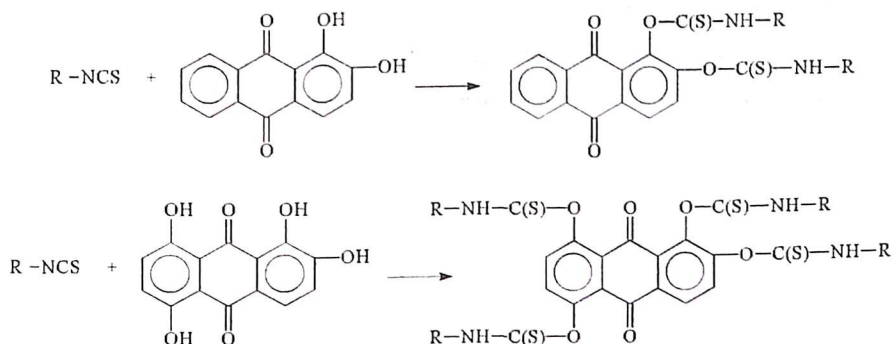


Спектральные данные подтверждают предполагаемую структуру полученных соединений.

Как свидетельствуют данные литературы [357-359] в течение нескольких столетий в качестве протравного красителя применяется 1,2-диоксиантрахинон (ализарин, 1,2-ДОАХ), который в настоящее время используют для крашения материалов из хлопка, шерсти и шелка. 1-Амино-4-оксидан-

трахинон-типичный краситель, способный в высокодисперсной форме окрашивать лавсан [357].

Нами изучены конденсации ФИТЦ и замещенных БИТЦ с 1,2-ДОАХ и 1,2,5,8-ТОАХ. В качестве тиокарбамоилирующего реагента с 1,2-ДОАХ и 1,2,5,8-ТОАХ для синтеза производных арил(ароил)тиокарбаматов использовали ФИТЦ, нитро-, хлор-, бром-, йод-, окси- замещенные БИТЦ. Синтез производных тиокарбамата проводили в пиридине при 90-100°C в течение 5 ч по схеме [235, 361]:



где R=C₆H₅-, 2-NO₂C₆H₄C(O)-, 3-NO₂C₆H₄C(O)-, 4-NO₂C₆H₄C(O)-, 2-ClC₆H₄C(O)-, 3-ClC₆H₄C(O)-, 4-ClC₆H₄C(O)-, 2-BrC₆H₄C(O)-, 3-BrC₆H₄C(O)-, 4-BrC₆H₄C(O)-, 2-JC₆H₄C(O)-, 3-JC₆H₄C(O)-, 4-JC₆H₄C(O)-, 4-ОНС₆H₄C(O)-.

Соотношение реагентов замещенных БИТЦ:ДОАХ=2:1 и БИТЦ:ТОАХ=4:1.

Следует отметить высокую реакционную способность БИТЦ в реакциях с 1,2-ДОАХ и 1,2,5,8-ТОАХ. При этом происходит исчерпывающее тиокарбамоилирование 1,2-ДОАХ и 1,2,5,8-ТОАХ. Расположения заместителя несколько влияют на выход продуктов реакции.

В ароматическом ряду влияние заместителей передается наиболее однозначно из *орто*- и *пара*- положений. При этом выход продуктов характеризует общее влияние заместителя -I и +M эффектов [351].

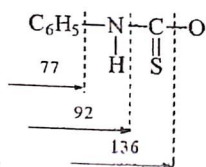
Выход 1,2,5,8-тетра-О-(*n*-бромбензоилтиокарбамоил)хинализарина составляет 84%, а 1,2,5,8-тетра-О-(*o*-бромбензоилтиокарбамоил)хина-лизарина - 90%.

При введении электроотрицательного заместителя в молекулу БИТЦ в ароматическом кольце происходит перераспределение электронной плотности, что приводит к её дефициту на углеродном атоме тиокарбонильной группы. Электрофильность ИТЦ-группы увеличивается. В результате реакционная способность нитро- и галоген-замещенных АИТЦ возрастает по сравнению с ФИТЦ и выход для описанных АИТЦ увеличивается.

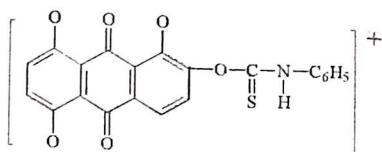
Действительно, выход продуктов реакций *para*-бром, *para*-хлор и *para*-нитробИТЦ с 1,2,5,8-ТОАХ выше (соответственно 84, 89, 93%), чем в реакции ФИТЦ с 1,2,5,8-ТОАХ, где он равен 78%.

Экспериментальные данные подтверждают, что АИТЦ являются более реакционноспособными соединениями, чем ФИТЦ.

В хромато-масс-спектре 1,2,5,8-тетра-О-(фенилтиокарбамоил)хинализарина с молярной массой, равной 812, наблюдаются только следующие фрагменты:



, ядро хинализарина ($m/z=268$) и ядро хинализарина с одним радикалом. Массовое число хинализарина со вторым радикалом превышает диапазон регистрируемых масс хромато-масс-спектрометра. При фрагментации серии ионов с $m/z=404, 405$ со структурой:



с одним R при любом кислороде заряд будет локализован на радикалах с $m/z=77, 92$ и 136 , так как они имеют наименьшую энергии образования. Поэтому в масс-спектре другие линии ионов с локализацией заряда на хинализарине не наблюдаются.

Таким образом, взаимодействие ФИТЦ и замещенных БИТЦ с борнеолом, *para*-оксибензойной кислотой 1,2-ДОАХ и 1,2,5,8-ТОАХ в пиридине приводит к образованию соответствующих производных фенил- и бензоилтиокарбаматов.

Нами синтезированы фенил- и замещенные бензоилтиокарбаматы, синтез и свойства которых еще недостаточно изучены и представляют безусловный интерес как соединения, способные к разнообразным превращениям.

2.3. Реакции гексаметилендиизоцианата с 3,5-дигидро-4-оксибензойной кислотой и 2,4,6-тригидрофенолом

Изоцианаты легко вступают во взаимодействие с большим количеством соединений, кроме того они могут также реагировать друг с другом. Изоцианаты могут реагировать почти с любыми соединениями, содержащими активные атомы водорода [362-365].

Достижения химии органических изоцианатов обобщались довольно регулярно [20,21,92,366], в литературе имеется большое количество работ [23,96, 367-372].

В опытах на животных [373] и в клинических испытаниях N-замещенный карбамат метилэтилкарбинола проявляет снотворное действие [374], при одновременном приеме фенобарбитала снотворный эффект повышается. Карбинол карбаматы обладают способностью сильно понижать кровяное давление [375].

Некоторые N-фенилкарбаматы 4-аминобутин-2-ол-2 оказывают регулирующее действие на кровяное давление [376].

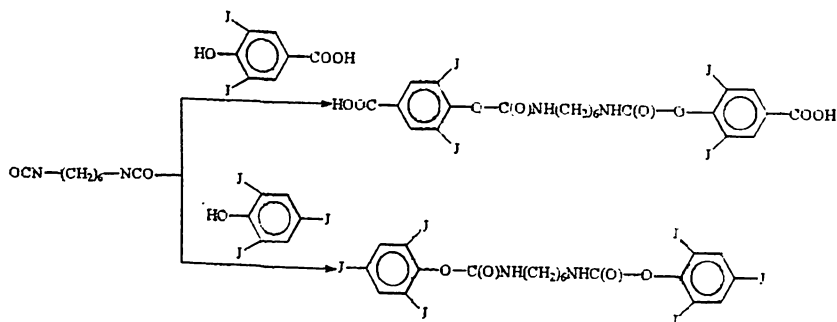
N-(сульфоаланил)-N¹-сульфонил мочевины обладает разобщающим действием по влиянию на окислительное фосфорилирование митохондрии мозга и печени [377].

N-арил-N¹,N¹-диалкилмочевины такие, как фенурон, ураб, монурон, урокс, диурон, хлортолурун, дозанекс, флуометурон и производные оксимо-

чевины, обладают гербицидными свойствами и получили практическое применение в сельском хозяйстве [378].

Учитывая, что многие производные карбамата обладают различной биологической активностью, было интересно произвести целенаправленный синтез новых производных карбамата реакцией гексаметилендиизоцианата с 3,5-дидод-4-оксибензойной кислотой и 2,4,6-тридодфенолом.

Нами установлено, что при взаимодействии гексаметилендиизоцианата с 3,5-дидод-4-оксибензойной кислотой и 2,4,6-тридодфенолом (в соотношении 1:2 моля, соответственно) в среде свежеперегнанного сухого пиридина при 95-110 °С в течение 6 ч образуются метилен-бис-карбаматы по схеме [379-382]:



Характеристики вновь полученных веществ соответствуют приписываемым им структурам.

Таким образом, установлено, что взаимодействие гексаметилендиизоцианата с 3,5-дидод-4-оксибензойной кислотой, 2,4,6-тридодфенолом в пиридине приводит к образованию дикарбамата с высоким выходом.

Выявлено, что N,N'-гексаметилен-бис(2,6-дидод-4-карбоксифенилкарбамат) обладает высокой рентгеноконтрастной активностью.

В молекулах производных тиокарбаматов и тиомочевины содержится тиоамидная группа NH-CS с подвижным атомом водорода при азоте, поэтому теоретически они способны к прототропной тион-тиольной таутомерии:



Среди методов исследования тион-тиольной таутомерии наиболее надежны физические методы, в первую очередь ИК- и УФ-спектроскопия, так как химические методы, основанные на выделении производных каждой из таутомерных форм, нередко дают искаженную информацию о положении таутомерного, равномерного равновесия в нереагирующей системе.

Анализ ИК-спектров соединений, содержащих тиаамидную группу, привело к некоторым общим закономерностям. Полосы поглощения тиаамидной группы в тиокарбаматах и тиомочевинах могут быть классифицированы на 4 основные типа:

I. Полоса А: (область 1600-1650 см⁻¹) наблюдается в спектрах простых тиокарбаматов и тиомочевины, содержащих незамещенную NH₂-группу и характеризует деформационные колебания NH₂-группы.

II. Полоса Б: Эта интенсивная полоса обычно лежит в области 1420-1600 см⁻¹ обусловленная совокупностью валентных колебаний C-N связей и связи C=S, а также деформационными NH-колебаниями.

III. Полоса В: средней интенсивности полоса (область 1200-1400 см⁻¹), обнаруживаемая в ИК-спектрах всех тиокарбаматов и тиомочевин, обусловлена смещенными N-C-N и C-S валентными колебаниями.

IV. Полоса Г: средней интенсивности полоса (область 1000-1200 см⁻¹) проявляется в спектрах большинства тиокарбаматов и тиомочевин и относится к C=S валентным колебаниям.

Наименее достоверными для точного отнесения полос тиаамидной группировки являются полосы В и Г, так как они проявляются в широком интервале спектра в зависимости от структуры соединения, вследствие чего интерпретация этих полос осложняется тем, что в этой же области (1000-1400 см⁻¹) расположены полосы валентных и деформационных колебаний C-C, C-O, C-N и C-H связей.

Наиболее общими признаками существования тионной формы служат наличие в ИК-спектрах «амид-II» - полосы и отсутствие полос, соответствующих валентным колебаниям $C=N$ и SH -групп, характерных для тиольной формы.

Однако, ввиду, подавляющего преобладания у соединений с тиамидной группой тионной формы, возможности спектральных методов не позволяют рассчитать константы таутомерного равновесия у этих соединений.

Нами установлено, что для в ИК-спектров синтезированных соединений характерны следующие общие закономерности:

1) наблюдаются полосы поглощения при $1050-1160\text{ см}^{-1}$, принадлежащие валентным колебаниям $C=S$ групп.

2) наблюдаются характерные для $NH-CS$ группы полосы поглощения в области $1420-1560\text{ см}^{-1}$ («амид-II» полоса), характеризующие совокупность валентных $C-N$ и $N-C=S$ колебаний;

3) отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний $C=N$ связи в области $1590-1620\text{ см}^{-1}$, характерные для тиольной формы;

4) отсутствуют полосы поглощения в области валентных колебаний SH -группы ($2550-2650\text{ см}^{-1}$);

Таким образом, в результате анализа ИК-спектров синтезированных нами соединений, содержащих тиамидную группу, можно сделать вывод о том, что тиамидная группа имеет тионную форму.

Глава 3. Биологически активные производные тиомочевины и тиокарбаматов

Производные тиомочевины и тиокарбаматов являются перспективными классами органических веществ. В настоящее время найдены и активно ведутся поиски новых биологически активных соединений.

Безусловно, созданный широкий их ассортимент на основе производных тиомочевины и тиокарбаматов не может быть стабильным, он должен совершенствоваться по мере синтеза новых соединений этого класса.

В связи с этим в данной главе мы сочли нужным изложить различные стороны использования производных тиомочевины и тиокарбаматов в биохимии и медицине, с целью показать, что ИТЦ и их производные представляют большой интерес для поиска новых, высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений.

Так, в работе [391], представлен высокоэффективный жидкостный хроматографический метод определения Desmosine и isodesmosine в человеческих и крысиных тканях после их взаимодействия с ФИТЦ. Этот способ достаточно чувствителен, чтобы измерить оба вещества в фрагментах ткани до 30 мг влажной массы, что указывает на возможность использования эластана, присутствующего в малых человеческих биопсиях.

К.Р.Анумула и П.Тейлор [392] осуществили способ количественного определения фенильного радикала с использованием эффективной жидкостной хроматографии, в производных фенилтиомочевинах, образованных реакцией ФИТЦ с аминсахарами. Метод позволяет дать количественную оценку сахарных цепочек в гликопротеидах.

Разработан также метод определения моноз методом жидкостной хроматографии высокого разрешения [393]. Так, после кислотного гидролиза гликопротеидов, нейтральный моносахарид переводят в монозамин реакцией с уксуснокислым аммонием в присутствии натрия. Затем моноамины реаги-

ругот с ФИТЦ с образованием производных фенилтиомочевины, которые и определяются хроматографически.

В работе [394] показан профилактический эффект действия 1,3-диметилтиомочевины (ДМТ) при повреждении слизистой желудка крысы. Повреждающее воздействие на желудок осуществляли этанолом. Предварительно желудок обрабатывали ДМТ. Эта обработка предохраняла слизистую желудка от повреждения, особенно желудочные железы.

Аналогичный эффект ДМТ наблюдался при повреждении слизистой желудка концентрированной серной кислотой. Из чего следует, что кислота играет основную роль в повреждении, а ДМТ является защитным фактором против него.

В работе [395] представлена разработка нового метода определения активности дезаминазы в микросомах печени крыс. В нем использована диметиламинная группа, содержащаяся в 11 наркотических средствах. Она связывалась с ФИТЦ с образованием производных фенилтиомочевины.

Ракцией 1-адамантилизотиоцианата с метилсульфанилэтиламином, полученным из гидроксиметилимидазо [2,1-в] тиазола и гистамина, синтезировали [396] адамантилтиомочевины, которые проявляли свойства потенциальных противоопухолевых препаратов.

При раке кишки желательнее использовать стабильный радиоактивный изотоп-реактив для формирования связи с моноклональными антителами. Для этой цели был исследован лиганд 3-йодфенилизотиоцианат, который формировал с моноклональными антителами, как Д 612 и 17-1А в различных буферах устойчивую связь через реакцию ИТЦ-группы с эпсилон-NH₂-группой лизина с образованием производного тиомочевины. «В живом организме» в так называемой, в животной модели, моноклональные антитела, соединенные с 3-йодФИТЦ являются более устойчивыми метаболитами по сравнению с прямыми радиоактивными изотопными антителами [397].

В работе [398] синтезированы 1-ар(о)ил-3-[2-(1-бензил-4-пиперидинил)этил]-тиомочевины. Большинство производных ароилтиомочевины прояв-

ляют выраженную ингибиторную активность против ацетилхолинэстеразы. Они имеют значение в стоматологии и в неврологии при исследовании амнезии. Тиомочевины представляют собой потенциально интересный агент, обладающие свойствами антидепрессантов.

Также были синтезированы и исследованы свойства [399] производных тиокарбаматов: фенилтиокарбамата, бензилтиокарбамата, фенэтилтиокарбамата, фенилпропилтиокарбамата. Изучали мутагенность и микросомальный обмен тестостерона, изучены различные изоферменты цитохрома Р-450, представленные в микросомах печени хомяка. Каждый тиокарбамат приостанавливал N-окисление и реакции гидроксирования 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона и тормозил микросомальный обмен тестостерона.

В работе [400] изучено действие 1,3-диметилтиомочевины (ДМТ) на мышцах, у которых вызывали аллоксановый сахарный диабет. ДМТ вводили до инъекции аллоксана. Установлено, что ДМТ защищает мышечную ткань от аллоксанового диабета. Косвенным механизмом этого процесса является повышение в крови глюкозы-гипергликемия в момент инъекции аллоксана.

Авторами работы [401] определена чувствительность мышечной ткани к действию четырех производных тиомочевины - резиновых акселераторов. По реакции лимфоузлов мышечной ткани оценено действие дифенилтиомочевины, дилаурилтиомочевины, дибутилтиомочевины и диэтилтиомочевины. Идентифицировано их действие как контактных аллергенов.

Установлено также [402] снижение токсичности оксидантов по отношению к тканям легкого при использовании 1,3-диметилтиомочевины, которая успешно воздействовала на ткани легкого хомяка при морфологическом повреждении.

Е.А.Эммет и др. [403] изучили контактное сенсибилизирующее действие 1-этил-3-бутилтиомочевины, содержащейся в резиновых изделиях. 1-этил-3-бутил-тиомочевина вызывает дерматит. Установлена пороговая концентрация вещества - 0.01%. Такая информация должна использоваться изготови-

телями, чтобы содержание аллергенов было меньше пороговой величины и он не вызывал реакции у потребителей.

Белки и пептиды могут быть упорядочены, идентифицированы при использовании дифенилфосфоризотиоцианата с образованием производных тиогидантоина аминокислоты [404].

В эксперименте на животных с использованием спектрометрии и флуоресценции изучены реакции бензил ИТЦ с amino- и сульфгидрильными группами саркоплазматического белка мышц с образованием производных тиомочевины и дитиокарбаматов [405]. Это сопровождалось снижением растворимости производных в широком диапазоне рН. В этих условиях обнаружено, что вторичные аминокцепи также реагируют с бензилИТЦ. При этом наблюдалось подавление интенсивности флуоресценции.

В работе [406] осуществлены синтез и биохимическая оценка производных тиомочевин в качестве ингибитора ацетилхолинэстеразы. Показано что, 1-(2-аминоэтокси)-алкил-3-ар(о)илтиомочевины обладают высокой ингибиторной активностью.

На сетчатке глаза крысы использовано действие 1,3-диметилтиомочевины в качестве противooksидлителя. Животное обрабатывали этим веществом до воздействия интенсивным светом на сетчатку глаза. Обработка вызвала заметный защитный эффект от вредного воздействия света. Маркером поражения сетчатки служила гемоксигеназа 1 (НО-1-)-белок, возникающий при напряжениях оксидантных систем. Возрастание его количества считается ячеистой защитой против оксидантного эффекта. Этому способствует 1,3-диметилтиомочевина [407].

При остром воспалении роговицы [408] использовали 0.5%-ный раствор 1,3-диметилтиомочевины с 0.2%-ным суперокисью дисмутазы. Экспериментальной моделью была язва роговой оболочки. Обработка препаратом, в качестве терапевтического средства, показала значительный эффект с улучшением параметров прозрачности роговицы и заживлением язвы. Препарат

проявляет противоокислительный эффект, который приводит к уменьшению воспалительной реакции.

В работе [409] была измерена активность лимфоцитарной бета-1,4-галактозилтрансферазы в клетках с использованием N-ацетилглюкозамин-фенилизотиоцианата.

А.Вехрен и др. [410] проанализировали расщепляющий белок в “eukaryotic” клетках, на содержание фосфоамино кислот (фосфотирозин, фосфотреонин, фосфосерин). Все субъединицы были изолированы от гели и подвергнуты частичному кислотному гидролизу. Фосфоамино кислоты были впоследствии обнаружены капиллярным электрофорезом после их связывания с ФИТЦ.

Синтезированная N-(2-этилфенил)-N¹-(2-тиазолил)-тиомочевина, обладает антивирусной активностью, т.е. свойством ингибировать HIV-1 RT [411].

Индукция кальций независимых изоформ окиси азота, синтазы (iNOS), вовлечена в патофизиологические механизмы целого ряда болезней, включая воспаление и инсульт. S-алкил замещенные изотиомочевинны значительно тормозят деятельность iNOS в макробактериофаге J 774.2. [412]. Предполагается, что эти изотиомочевинны – конкурентноспособны ингибитору iNOS.

В работе [413] аминоалкил изотиомочевинны использовали в терапевтических целях, в качестве средств, тормозящих образование нитритов ингибитора макробактериофагов J 774.2. Аминалкилизотиомочевинны *in vivo* и *in vitro* способствуют внутриклеточной перегруппировке L-аргинина и в щелочной или нейтральной среде вызывают эффект ингибирования.

Некоторые ИТЦ и их гликозил предшественники присутствуют в съедобных растениях и используются в пищевой промышленности [414]. Отдельные полученные дитиокарбаматы токсичны, однако используются в резиновой промышленности в качестве катализаторов при вулканизации и в сельском хозяйстве как фунгициды, инсектициды и гербициды.

В работе [415] использовался препарат кератиноцит для исследования проницаемости легочной ткани при отеке, вызываемого обработкой легкого нафтилтиомочевинной. Возникающий острый легочный отек, при действии кератиноцита, снижается и значительно улучшается проницаемость легочных мембран. Механизм этой защиты возможно связан с гиперплазией пневмоцитов II рода.

Была также синтезирована [416] 1-*n*-бутил-3-изоникотинамидтиомочевина, которая с успехом использовалась в качестве агента тормозящего функции щитовидной железы.

ИТЦ использованы [417] для количественного определения аминокислот в ионообменной хроматографии. Бутил ИТЦ (также как ФИТЦ) реагирует количественно с 22 α -аминокислотами в кислотном гидролизате пищевого продукта с образованием бутилтиомочевин.

Производные ФИТЦ использованы также при аналитическом методе определения [3-амино-1-гидроксипропил]-бисфосфаната [418]. Производные ФИТЦ применяются для определения амфетамина и его аналогов в биологических жидкостях [419] а также для гидролиза белка [400].

С использованием ФИТЦ [420] определялись свободные аминокислоты в молоке человеческих существ и приматов.

В работе [421] синтезированы глюкозилтиокарбамат и глюкозилтиомочевинной реакцией гидроксил- и амино групп ацетилглюкозы с алкилизотиоцианатами или реакцией глюкозилзотиоцианата со спиртами и аминами. Оценены и сравнены растворимость мицеллы и эффективность детергента.

Выше приведенные сведения несут полезную информацию для изыскания новых биологически активных соединений ИТЦ и углубленного изучения свойств вновь синтезированных веществ. Перспективы синтеза и использования этих веществ бесконечны.

Практически полезные свойства новых синтезированных соединений изучали при участии сотрудников научно-исследовательских институтов и других организаций.

Многие синтезированные вещества являются высокоэффективными биологически активными соединениями с бактерицидными, фунгицидными, гербицидными, противогрибковыми, противовоспалительными, противовирусными, противоопухолевыми, канцервирующими, красящими, рентгеноконтрастными, ускоряющими и другими свойствами.

3.1. Противовоспалительная активность

Большинство N,N¹-дизамещенных тиомочевин обладают фармакологическими свойствами и поэтому находят широкое применение как противотуберкулезные [30, 54, 422-424], противосудорожные [425, 426], противоопухолевые [128, 245, 427-430], диуретические и салуретические [431], противоязвенные [186], противовирусные [32, 33, 260], антииреодные [198], противодиабетические [163], гипогликемические [60, 432] и другие терапевтически активные вещества [210, 213, 433-434]. Некоторые производные тиомочевин обладают гипотензивной активностью и применяются для лечения гипертонии [48, 435-436], другие [437] – снижают кислотность желудочного сока и являются ингибиторами ацетил-холинэстеразы [255].

В последнее время появились работы, в которых описана противогипоксическая активность [155, 438], антигипоксическое и актопротекторное действие [439-442] производных тиомочевин.

Некоторые N-замещенные тиомочевин обладают гербицидной [25,26, 35,67,69,70,80,81,84,98,100,274], фунгицидной [34,49,52,68,75,78,79,179, 190,-207,208,272,443], ростстимулирующей [25,41,47,64,67,70,71,80,81, 97, 100,-209], инсектицидной [51,53,78,93,173,174,192-194,444-448], акарицидной [20,51,173,192-194], нематоцидной [173] активностями и находят применение

при кокцидозе [99], для борьбы с паразитами и вредителями растений [27,444] и т.д.

Производные тиомочевины проявляют антигельминтную [86-88,129], бактерицидную [79,129,190,272] активности и являются депрессантами ЦНС [176].

1,3-Дизамещенные тиомочевины находят широкое применение в промышленности как исходные продукты для производства полимеров [17], ускорители вулканизации в производстве пористых резин [210], ингибиторы коррозии [210].

Производные тиокарбаматов находят применение в качестве ингибитора холинэстеразы [449], антитиреоидного средства [450], гербицидов [451-453], роденцидов [230,231], бактерицидов [454], при лечении гипоксии [455] и в качестве присадки к смазочным маслам [223,224].

В настоящее время в качестве противовоспалительных средств применяются производные пиразола, индола, салициловой, антралиновой и алкановых кислот, препараты золота, глюкокортикоиды и многие другие. Однако, при применении этих средств не всегда проявляется выраженный терапевтический эффект, весьма часто наблюдаются побочные явления и тяжелые осложнения [456-464]. В связи с этим изыскание и изучение новых высокоактивных и малотоксичных противовоспалительных препаратов, в том числе производных тиомочевины и тиокарбаматов, является весьма актуальной проблемой современной фармакологии.

Для изучения противовоспалительной активности испытанию подвергались свыше 100 вновь синтезированных производных тиомочевины и тиокарбаматов [465-466].

Изучена противовоспалительная активность более 100 новых синтезированных производных тиомочевины и тиокарбаматов на 800 белых крысах, массой 140-250 г, 500 белых мышах массой 18-24 г, 72 кроликах массой 1880-4000 г и 26 кошках массой 2000-4000 г.

В качестве эталона для сравнения результатов исследования были использованы известные противовоспалительные средства - бутадион (100 мг/кг), а в отдельных сериях экспериментов амидопирин (100 мг/кг), вольтарен (15 мг/кг), индометацин (10 мг/кг) и ибупрофен (50 мг/кг), так как, по результатам наших исследований, эти препараты в указанных дозах проявляют наиболее выраженную противовоспалительную активность.

Наиболее высокую противовоспалительную активность проявили 16 соединений, особенно 1,3-бис(*n*-хлорбензоилтиокарбамоил)урацил. В связи с этим он был отобран для дальнейшего углубленного изучения.

В первой серии экспериментов на белых мышах изучали влияние перорального введения 1,3-бис(*n*-хлорбензоилтиокарбамоил)урацила на формалиновое воспаление.

Противовоспалительная активность исследуемого препарата в дозе 50 мг/кг составляла 21.5%, в дозе 100 мг/кг – 35.8 % и в дозе 200 мг/кг -54%. При лечении животных бутадионом в тех же условиях наблюдался менее выраженный эффект (23.1%). Отмечено, что при формалиновом отеке у мышей исследуемый препарат проявляет противовоспалительную активность примерно в 2 раза большую, чем бутадион.

Во второй серии экспериментов проводили на белых крысах противовоспалительная активность исследуемого препарата в дозах 50, 100 и 200 мг/кг составила, соответственно 27.2; 42.2 и 73.2%, а противовоспалительная активность бутадиона – 29.4 %.

Примерно такие же результаты получены при изучении влияния исследуемого препарата на течение асептических артритов, вызванных декстраном, серо-тонином и гистамином. При декстрановом и серотониновом отеках исследуемый препарат проявляет сильное противовоспалительное действие и по активности почти в 3 раза превосходит бутадион.

Исследуемый препарат подавляет развитие гистаминового воспаления в дозе 50 мг/кг на 57.4%, в дозе 100 мг/кг–на 61.3% и в дозе 200 мг/кг–на

70.5%. При введении бутадиона гистаминовое воспаление подавляется на 44,3%. Установлено, что исследуемый препарат способен подавлять гистаминовый отек примерно в 2 раза сильнее чем бутадион.

Выявлено, что исследуемый препарат оказывает выраженное тормозящее влияние на развитие каррагенинового отека. Противовоспалительная активность исследуемого препарата равна 63.8%, а бутадиона –34 %, ибупрофена 27.3%, индомета-цина 46.8% и вольтарена 56.5%.

При каррагениновом отеке исследуемый препарат проявляет сильное противовоспалительное действие и по активности превосходит индометацин в 1.5 раза, бутадион–в 2 раза, ибупрофен–в 2.5 раза и примерно соответствует противовоспалительному действию вольтарена.

Нестероидным противовоспалительным средствам присуще анальгетическое и жаропонижающее действие.

Установлено, что исследуемый препарат проявляет незначительный болеутоляющий эффект и не влияет существенно на нормальную температуру тела и в то же время он отчетливо понижает ее у животных с повышенной температурой, что характерно для многих нестероидных противовоспалительных средств.

Для практической медицины определенное значение имеет изучение взаимодействия испытуемого препарата с наркотическими и снотворными средствами. Были поставлены 3 серии экспериментов: в первой серии изучали влияние исследуемого препарата на снотворный эффект гексенала; во второй–комбинированное применение исследуемого препарата с этаминал-натрием; в третьей–взаимодействие исследуемого препарата с хлоралгидратом.

Установлено, что совместное применение исследуемого препарата со снотворными средствами в дозах 50, 100 и 200 мг/кг удлиняет действие гексенала соответственно дозам в 1.2; 1.6 и 2 раза, этаминал-натрия–в 1.6; 1.8 и 2.6 раза и хлоралгидрата–в 1.3; 1.7 и 1.9 раза.

Среди производных тиомочевины наиболее активны N-(п-хлор-бензоил)-N¹-аланилтиомочевина; N-(м-йодбензоил)-N¹-треонилтиомочевина; N-(м-йодбензоил)-N¹-триптофанилтиомочевина; N,N-бис(п-бром-бензоил)-N¹,N¹-цистинил-бистиомочевина; 1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипиринил)тиомочевина, они способны тормозить развитие острого воспалительного отека и превосходят бутадиион в 1.8-2.4 раза [220,221,223,232,235,-238,243,247,248, 387,388,390].

Таким образом, что препараты N-(п-хлор-бензоил)-N¹-аланилтиомочевина; N-(м-йодбензоил)-N¹-треонилтиомочевина; N-(м-йодбензоил)-N¹-триптофанилтиомочевина; N,N-бис(п-бром-бензоил)-N¹,N¹-цистинил-бистиомочевина; 1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипиринил)тиомочевина рекомендованы для углубленного изучения с целью применения в стоматологии для лечения парадонтита и в медицине в качестве противовоспалительного средства;

3.2. Рентгеноконтрастная активность

Экспериментальные исследования острой токсичности и рентгеноконтрастных свойств N,N¹-гексаметилен-бис(2,6-дийод-4-карбоксифенилкарбамата) в сравнении с применяемым в клинической практике пропилюдоном показали, что N,N¹-гексаметилен-бис(2,6-дийод-4-карбоксифенилкарбамата) обладает хорошими рентгеноконтрастными свойствами, нетоксичен (ЛД₅₀=7000 мг/кг), индифферентен для организма, дает однородное, гомогенное изображение бронхиального дерева и пищеварительного тракта, может заменить дорогостоящие зарубежные рентгеноконтрастные препараты [380-382, 473].

3.3. Красящая активность

Химия красителей имеет огромное техническое значение. Важно уяснить, что получение хорошего красителя имеет не меньшее значение, чем создание красивой окраски.

Производные антрахинона, ализарина являются основой различных красителей [357-359]. Они представляют несомненный интерес и как вещества,

обладающие противоопухолевой, радиосенсибилизирующей, ингибирующей [475-478], противовирусной активностью [479-480] и способностью стимулировать иммунитет против злокачественных новообразований [476,477, 481].

Для определения красящего свойства синтезированных новых производных антрахинона, ализарина и хинализарина были проведены испытания и среди изученных веществ только у двух соединений: 1-(*пара*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина и 1,2-0,0-*бис*(*n*-хлорбен-зоилтиокарбамоил)-ализарин [482] выявлены свойства красителя, причем второе соединение одновременно обладает и антисептической активностью.

Установлено, что 1,2-0,0-*бис*(*n*-хлорбен-зоилтиокарбамоил)ализарин проявляет более высокие светостойчивые свойства красителя туалетного мыла и по внешнему виду и физико-химическим показателям соответствует требованиям, предъявляемым к красителям. Он в 2-3 раза меньше расходуется на тонну мыла, чем применяемый импортный краситель родамин 4 С.

В соответствии с существующими классификациями вредных веществ 1,2-0,0-*бис*(*n*-хлорбен-зоилтиокарбамоил)ализарин относится к малотоксичным веществам. Средняя смертельная доза при нанесении на кожу составляет более 2500 мг/кг, кожно-резорбтивная токсичность не выражена.

Новый краситель 1,2-0,0-*бис*(*пара*-хлорбензоилтиокарбамоил)ализарин применен в производстве туалетных мыл с антисептическим действием в ПО Ферганского масло-жиркомбината. Окрашена промышленная партия—2 т. туалетного мыла.

В результате исследований выявлено, что N-(*n*-нитробензоил)-N¹-(2-окси-4-сульфонафтил)тиомочевина и 1-(*n*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина обладают красящей активностью и могут быть использованы в качестве красителей резиновых смесей взамен широко применяемого пигмента оранжевого «Ж».

Новый краситель 1-(*пара*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина был использован в производстве парафиновых свечей в производственном

объединении «Фергананефторгсинтез». Была окрашена промышленная партия парафиновых свечей общей массой в 450 кг. С применением нового красителя 1-(*para*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина свечи приобрели оранжевый цвет. Новый краситель 1-(*para*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина заменил импортный краситель «С» бордо. Установлен социальный и технический эффект: улучшился внешний вид парафиновых свечей и их потребительские свойства, цветостойкость и устойчивость к действию светопогоды в естественных условиях.

Новый краситель 1-(*para*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина был использован в производстве полиэтиленовых пленок в узбекско-швейцарском СП «Вольфсом шарк интерпрайзис». Промышленная партия полиэтиленовых пленок, общей массой в 1 тонну, была окрашена красителем ССХХХVIII. С применением нового красителя 1-(*para*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина полиэтиленовые изделия приобрели оранжевый цвет. Новый краситель 1-(*para*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина был использован вместо дорогого импортного итальянского красителя «суперконцентрат». Установлено, что полиэтиленовая пленка улучшили свой внешний вид, повысились ее потребительские свойства, цветостойкость, устойчивость к действию светопогоды в естественных условиях, устойчивость окраски к различным физико-химическим воздействиям [237,240,242,321,360].

Таким образом, что препараты 1-(*para*-хлорбензоил)-3-(1-антрахинонил)-тиомочевина и 1,2-0,0-*бис*(*n*-хлорбен-зоилтиокарбамоил)-ализарин) рекомендованы в качестве красителя туалетного мыла с антисептическими свойствами, резиновых смесей, парафиновых свечей и полиэтиленовых пленок.

3.4. Ускоряющая активность вулканизации

Проведены испытания ускоряющей активности вулканизации 10 производных тиомочевины в клеевой резиновой смеси взамен 2-меркаптобензотиазола (2-МБТ, каптакс). Среди изученных веществ N-(метанкарбоксии)-N¹-

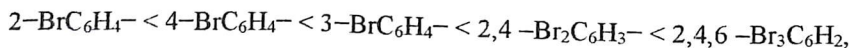
(*para*-хлорбензоил)тиомочевина [217] показала эффективное действие как ускоритель вулканизации, остальные препараты проявили низкую активность.

Установлено, что XI высоко активный ускоритель вулканизации, превосходящий по прочности 2-МБТ при разрыве и увеличению относительного удлинения в 1.4-1.5 раза. Ускоритель XI по сравнению с известным 2-МБТ— менее токсичен: $LD_{50}=3060$ мг/кг против $LD_{50}=2300$ мг/кг.

3.5. Бактерицидная активность

При изучении химиотерапевтической активности более 150 синтезированных препаратов в опытах *in-vitro* на широком наборе штаммов *Staphylococcus aureus* - № 629, *Proteus vulgaris* - № 260, *Streptococcus piogenes* - Dick I, *Pseudomonas aerogenosa* - ССМ - № 2124, *Escherichia coli* - O₁₁₁ В₄ № 24, *Salmonella typhimurium* - № 5215 и другие выявлено, что производные фенол-, бензоилтиокарбаматов, бензоилтиомочевины проявляют ярко выраженные антибактериальное действие. Максимальную бактерицидную активность к грамположительным и грамотрицательным бактериям из ряда арилокси-N-п-хлорбензоилтиокарбаматов проявляют 2,4,6-трибромфенил-N-п-хлорбензоилтиокарбамат и 2,4-дибромфенил-N-п-хлорбензоилтиокарбамат. Следовательно, эффективность действия препаратов зависит от количества и расположения заместителей в молекуле ароматического ядра и от их характера. В результате проведенных исследований выявлено, что:

— по антибактериальному действию бромзамещенные фенокси-N-п-хлорбензоилтиокарбаматы в зависимости от положения атомов брома и их числа располагаются в следующий ряд:



— в зависимости от характера моно-заместителей в ароматическом ядре хлорбензоилтиокарбаматы проявляют бактерицидную активность в убывающей последовательности $\text{NO}_2 > \text{J} > \text{Br} > \text{Cl}$,

– замена фенильного ядра на нафтильное ядро повышает антимикробную активность хлорбензоилтиокарбаматов.

Производные N-нитрозо-тиобнурета и N, N¹-динитрозо-тиомочевины также проявляют бактерицидную активность, в отличие от исходных соединений. Это свидетельствует о том, что введение нитрозо групп в производные тиобнурета и тиомочевины способствуют повышению их бактерицидной активности. Наивысшую антибактериальную активность проявляют 1-(*p*-нитробензоил)-1,3-динитрозо-3-диметилкарбамоил-тиомочевина и 1-(*p*-хлорбензоил)-1,3-динитрозо-3-диметилкарбамоил-тиомочевина [467-471].

Многие изученные препараты по бактерицидной активности превосходят известные антибиотики – левомицетин, стрептомицин и сульфадиметоксин.

Бактериостатические дозы действия - 1,3-бис(*para*-хлорбензоилтиокарбамоил)-оротовой кислоты исследовали на суточных культурах гноеродных, условно-патогенных и патогенных штаммах микроорганизмов.

Бактерицидное действие 1,3-бис(*para*-хлорбензоилтиокарбамоил)-оротовой кислоты определяли методом серийных разведений.

Установлено, что синтезированный препарат обладает ярко выраженной бактерицидной активностью в концентрации 125 μ /мл и выше, что значительно (в 4-16 раз) превосходит антимикробную активность известного сульфодиметоксина. Он малотоксичен – ЛД₅₀ > 3000 мг/кг. [233,270,271,276,-318,319,347,348,389,467-471,486,488].

3.6. Фунгицидная активность

Первичные испытания производных тиокарбаматов и тиомочевины против заболевания хлопчатника вилтом, гоммозом проводили в лабораторных условиях путем воздействия препарата на возбудителей указанных выше заболеваний. Высокую активность к грибам вилта проявляют 2,4-дихлорфенокси-N-*para*-хлорбензоилтиокарбамат и 1-циклогексил-3-*m*-нитробензоилтиомочевина, а к бактерии гоммоза – N, N-дифенил-N-фенилтио-

мочевина и N-карбозолил-N¹-пара-нитробензоилтиомочевина. 1,3-бис-(пара-хлорбензоилтиокарбамоил)оротовая кислота также обладает фунгицидной активностью – задерживает рост гриба вилта на 71%, бактерии гоммоза – 43% [277]

3.7. Противоопухолевая активность

Острую токсичность и противоопухолевая активность препаратов в опытах *in-vitro* и *in-vivo* изучали пообщепринятой методике на белых крысах мышах. Выявлено, что среди препаратов 5-ацетил-1-пара-нитробензоил-1,3,5-тринитрозо-тиобиурет обладает выраженной противоопухолевой активностью, который в дозе 80 мг/кг тормозит рост карциносаркомы Уокера на 55%, саркомы М-1 на 48%, карциномы Герена на 51.4%, саркомы-180 на 41.2%, саркомы-45 на 80% и асцитной гепатомы Зайделя на 40%.

Следует отметить, что противоопухолевая активность препаратов усиливается при замене водорода N-H связи на нитрозо-группы и в зависимости от числа нитрозо-группы [472].

3.8. Противовирусная активность

Исследовано более 48 синтезированных нами соединений на противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А₂, парагриппа 3 типа, ВЭЛ (восточный энцефалит лошадей), ЕСНО 6 типа, арбовируса, вирусов фиксированного бешенства, адено 3 типа, герпеса, вакцины бактериальных вирусов f₂ и T₂.

Производные бензоилтиокарбаматов и бензоилтиомочевины обладают противовирусной активностью к вирусам вакцины, колифага f₂, герпеса и адено 3 типа. Наиболее выраженным противовирусным препаратом в отношении ВЭЛ оказался 2,4,6-трибромфенил-N-пара-хлорбензоилтиокарбамат. Проявление высокой активности препарата можно объяснить наличием

в его молекуле тиамидной группы и большим количеством (3) атомов брома в ядре.

3.9. Противогрибковые свойства.

Противогрибковые свойства производных бензоилтиокарбаматов исследовали методом серийных разведений в среде Чапека на 10 видах грибов (*Alternaria tenuis*, *Aspergillus niger*, *Penicillium rubrum*, *Microsporon* и другие).

Противогрибковая активность производных бензоилтиокарбаматов отмечена по отношению ко всем взятым для опыта грибам в разведениях от 1:16000 до 1:128000. Универсальными, высокоактивными оказались 2,4,6-трибромфенил-N-пара-хлорбензоилтиокарбамат и 2,4,6-трибромфенил-N-пара-нитробензоилтиокарбамат, у которых в фенильном ядре находится по три атома брома. При уменьшении числа атомов брома фенильного ядра на один атом заметно утрачивалась активность соединения. Такие же изменения наблюдались при замещении бромфенокси радикалов на бромнафтокси радикалами.

Изученные препараты по противогрибковому действию значительно (в 2-8 раз) превосходят известный препарат — нистатин.

3.10. Гербицидные свойства

При изучении гербицидной активности полученной нами соединений выявлено, что ряд синтезированных препаратов обладают избирательным гербицидным действием на сорняки, не оказывая отрицательного действия на развитие хлопчатника. Напротив, отмечено увеличение массы хлопчатника до 53.8% — 62.7%.

Наиболее эффективными препаратами оказались N,N^1 -бис(пара-нитробензоил-тиокарбамоил)-тиомочевина и N_1 -(п-нитробензоил)- N_2 -(N_3 -диметиламинокарбонил)-тиомочевина [273, 275]. Они уничтожают ширину на 93.3% и 100% соответственно.

Таким образом, анализируя связь между химическим строением производных тиомочевины и тиокарбаматов и их биологической активностью можно отметить что наличие и совокупность в молекуле синтезированных соединений тиоамидной группы, остатков тиомочевины и тиокарбамата, пирозолона-5, пиримидина, фенила, галоида и нитрогруппы в пара-положении бензоила приводит к резкому снижению токсичности препаратов, увеличивая при этом их биологическую активность.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jenkine D.R., Kewley R., Sygden T.M. Microwave spectrum and structure of silyl isothiocyanate. // *Trans. Farad. Soc.* 1961. Vol. 58. Part.7. P.1284-1286.
2. Curl R.F., Reo V.M., Sastry K.V. L.N., Hodgeson J.A. Microwave spectrum of Methyl isocyanate. // *J. Chem.Phys.*1963. Vol. 39. №12. P.3335-3340.
3. Jones L.H., Shoolery J.N., Shulman R.G., Yost D.M. the molecular structure of isocyanic acid from microwave and infra- Red absorption spectre. // *J. Chem. Phys.* 1950. Vol. 18. № 7. P. 990-992.
4. Beard C. I., Dalley B.R. The microwave spectra of CH_3NCS and CH_3SCN . // *J. Am.Chem. Soc.* 1949. Vol. 71. № 3. P. 929-936.
5. Ham. N.S., Willis J.B. The vibrational spectra of organic isothiocyanates. // *Spectrochim. Acta.* 1960. Vol. 16. P.279-301.
6. Anton K., Martvón A., Kristian P. Dipole moments and structure of isothiocyanates. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1966. Vol. 31. P. 3737-3743.
7. Kristian P., Kovac S., Antos K. Preparation and infrared spectra of substituted phenyl isothiocyanates. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1964. Vol. 29. № 10. P.2507-2512.
8. Kristian P., Antos K., Vlachova D., Zahradnik R. Electronic nature of the isothiocyanato Group and its effect on the basicity of acridines. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1963. Vol. 28. № 7. P.1651-1655.
9. Antos K., Martvón A., Kristian P. Isothiocyanaty (XI). Stanovenie Hammettovej σ konstanty skupiny MCS pomoci absorpnych frekvencif v infracervenej oblasti. // *Chem. Zvesti.* 1963. Vol. 17. № 5. P. 294-299.
10. Ri T., Eyring H. Calculation of Dipole moments from Rates of nitration of substituted benzenes and its significance for organic chemistry. // *J. Chem. Phys.* 1940. Vol. 8. № 6. P. 433-443.

11. Забродин В.Б. Уточненный расчет электронной структуры фенил-изотиоцианата и фенилизоцианата. // Журн. физ. химии. 1971. Т. 45. Вып. 3. С. 682-683.
12. Zahradnic R., Vlachova D., Kontecky J. Electronic spektra and MO-LCAO study os aromatic isotchiocyanates. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1962. Vol. 27. № 10. P. 2336-2348.
13. Kardos A.N., Volke J., Kristian P. Polarography of phenyl isothiocyantes substituted in meta-position and kinetica of their reaction with hydroxyl ions. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1965. Vol. 30. № 4. P. 931-939.
14. Бочвар Д.А., Багатурьянц А.А., Забродин В.Б. Применение метода ППП к системам кумулированного типа. Расчет молекул RNCО и RNCS. // Теор. и эксперим. химия. 1969. Т. 5. Вып. 6. С. 753-759.
15. Забродин В.Б., Багатурьянц А.А. Энтелис С.Г. Электронная структура метил- и фенилизо(тио)цианатов. // Журн. физ. химии. 1968. Т. 42. Вып. 9. С. 2324-2327.
16. Akiyama H., Yoshida N., Araki Y., Ouchi K. The Rete of Reaction of Some Subetituted Anilines with Phenyl Isothiacyanate and the Correlation with Amino-proton Chemical Shifts. // J.Chem. Soc. 1968. Vol. 6. P. 676-680.
17. Нгуен Конг Зинь. Винилфенилзотиоцианаты и их свойства. – Дис. ... канд. хим. наук. Кишинев. 1973. 151 с.
18. Фаркос А., Милс Г. Катализ. Полифункциональные катализаторы и сложные реакции. М.: Мир. 1965. 281 с.
19. Entelic S.G., Nesterov O.V., Tiger R.P. Mechanism of the effect of organotin catalysts in a reaction Between NCO-and Hydroxy-groups. // J. Cell. Peast P. 1967. P. 360-362.
20. Лозинский М.О., Пельскис П.С. Химия ацил- и сульфонилизо (тио, селено) цианатов. // Успехи химии. 1968. т. 37. вып.5. С.840-864.
21. Лозинский М.О., Деркач Г.И., Пельскис П.С., Иванова Ж.М. Реакции и методы исследования органических соединений. -М.: Химия. 1971. кн. 22. 353 с.

22. Огура Х. Синтез аналогов нуклеозидов путем создания гетероциклических оснований. // *Химия гетероцикл.соед.* 1981. № 7. С.867-877.
23. Kneen G. Amines, nitriles, and of her nitrogen-containing functional groups. // *Gem. and Synth. Meth.* Vol.7. London. 1985. P.198-232.
24. Symposium uber isothiocyanate. // *Angew. Chem.* 1965. Vol.77. P. 271.
25. А. с. 35815. НРБ. Производни на тиокарбамида, метод за получаване и приложението им /. Василев Г. Н., Йонова П. А. -Заявл. 8.04.83; № 60493; опубл. 30.07.84. // *РЖХим.* 1986. 14 0 411 П.
26. Пат. 778689. Бельгия. Methodes et Compositions antihelminthiguenes, et proccdes de preparation des composes correspondants /. Porter H.D., Taylor H.M. - Заявл. 31.01.72; опубл. 31.07.72. // *РЖХим.* 1981. 19 0 56 П.
27. Пат. 3975433. США. 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(2-hydroxylthyl)-thiourea /. Mccarthy J.R., Wysond D.V, Allen B.J. -Заявл. 15.09.75; № 613661; опубл. 17.08.76. // *РЖХим.* 977. 10 0 67 П.
28. Ried W., Mosinger O. 2-Imino-1,3-thiozetidine aus thiohemstoffen mit intromolekulerer Wasserstoffbrücke // *Chem.Ber.* 1978. Bd.111. №1. S.143-154.
29. Poradowska H., Novak K., Czuba W. Phenylguinoline derivatives of thio-urea // *Pol. J. Chem.* 1979. V.53. № 9. P. 1895-1900.
30. Patil S.M., Shirke V.G., Lokhonde V.R., Bobode Anil S., Khadse B.G. Synthesis and study of N-(2-mercapto-4,5-disubstituted phenyl)-N-substituted-phenyl thioureas as possible antituberculosis agents. // *Indian J.Pharm.Sc.* 1987. V. 49. № 6. P. 229-231.
31. Badachikar Sudhir V., Pukanik Gurubasav S. 4-[4'-(3'-substituted-phenyl-sydnonyl)]-thiazolo-2-thioureas // *Indian J.Chem.* 1985. B. 24. № 2. P.228-229.
32. Krertzberger A., Sehroders H.H. Synthese und virustatische Wirksamkeit von N-substituierten N-[adamantyl-(2)]-thiohamstoffen // *Tetrohedron Lett.* 1973. № 9. P. 687-688.
33. Aryax V.P., Fernandes F., Ghate S.P., Costa-pereira F.X., Wasaiwalla Y.H. Synthesis of adamantene derivatives with potential antiviral activity // *Indian J. Chem.* 1972. V.10. № 7. P. 686-690.

34. Пат. 52-17095. Япония.. Фунгициды для агротехники и садоводства /. Ямада Я., Сайто Д., Тамура Т., Курахаси Й. -Заявл. 24.12.74; № 49-147520; опубл. 13.03.77. // РЖХим. 1978. 5 0 516 П.
35. Lachkova V., Vassilev G., Jonova P., Synthesis and biological activity of Some N-benzyl-N'-halogenphenylthioureas. Plant Growth Regulators // Procelds Int. Symp. Pamporovo. Sept. 28. Oct. 4, 1986. Pt.2. Sofia. 1987. P. 438-442.
36. Пат. 4279639. США. N-(2-Substituted-4-pyridy) ureas and thioureas as wellas plant growth regulators containing some and method for using Compounds as phant growth regulators /. Okamoto T., Isogai Y., Shudo K., Takahoshi S. - Заявл. 1.08.79; опубл. 21.07.81. // РЖХим. 1982. 9 0 434.
37. А.с. 38844. НРБ. Транс-2-алкилтиоуред-3-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталины, способ их получения и применение /. Василев Г.Н., Йонова Н.П., Михалов В.И., Димрава З.П. -Заявл. 3.12.84; № 67719; опубл. 28.03.86; //РЖХим. 1988. 16 0 420.
38. Янчук Н.И., Балух В.М. Каталитическое влияние пиридиновых оснований в реакции гидразида дифенилфосфиновой кислоты с фенилизотиоцианатом // Ж.общ.химии. 1985. Т. 55. Вып. 4. С. 824-828.
39. Янчук Н.И., Бодров В.П., Церева Н.Р. Влияние структуры алкилпиридинов на реакцию гидразида дифенилфосфиновой кислоты с фенилизотиоцианатом // Ж.общ.химии. 1986. Т. 56. Вып. 6. С. 2280 -2283.
40. Подгорная И.В., Тающева Н.Н., Постовский И.Я. Синтез производных тиомочевины и тиосемикарбазида, содержащих остаток пиперидина // Ж. общ. химии. 1964. Т. 34. Вып.8. С. 2521-2525.
41. Заявка. 55-160768. Япония. Регуляторы роста растений /. Окамото Т., Исогаи Е.С.К., Токахоси С. -Заявл. 31.05.79; № 54-67872; опубл. 13.12.80; // РЖХим. 1982. 4 0 428 П.
42. Усатенко Ю.И., Мещерякова Н.Р., Педан В.И. Изучение некоторых физико-химических свойств N,N'-фенил (2-пиридил) тиомочевины // Ж. общ. химии. 1983. Т.53. Вып.7. С.1440-1466.
43. Савельев В.А., Лоскутов В.А. Циклизация N¹-(1-антрахинонил)-N²-

фенилтиомочевины в производные тиазола. //Химия гетероцикл. соедин. 1989. № 9. С.1279–1277.

44. Пат. 246760. ГДР. Verfahren zur Herstellung von Amidinoformylthioharnstoff-Hydrohalogeniden in Lösung / Fischer G.W., Schneider P., Wildgrube W., Grabhoff W., Walek W., Gotrschel K., Damm H., Pallas M. – Заявл. 21.03.86; № 288162.5; опубл. 17.06.87. // РЖХим. 1988. 1 Н 129 П.

45. Pandey H.N., Ram V. I., Mishra Iallan. Synthesis of potential pesticidal agents: thioureas derived from heterocyclic amines. // J. Indian Chem. Soc. 1976. Vol. 53. № 5. P. 520-522.

46. А.с. 25114. НРБ. Цитокининово средство. / Василев Г. Н., Димчева З. П., Йонова П. А. -Заявл. 11.04.77; № 35971; опубл. 25.08.78. // РЖХ. 1979. 18 0 427 П.

47. А.с. 25115. НРБ. Цитокининово средство. / Василев Г. Н., Колева Н.Б., Йонова П. А., Димчева З.П., Илиев Л. К. -Заявл. 27.06.77; № 36732; опубл. 25.08.78. // РЖХ. 1979. 18 0 428 П.

48. Пат. 4150138. США. Tilley Jefferson. Method of reducing blood pressure with thioarea derivatives and guanidine derivatives [Hoffmann-La Roche Inc.] / Cohen Michael R., Kierstead Richard W. - Заявл. 6.03.78; № 883779; опубл. 17.04.79. // РЖХ. 1979. 23 0 74 П.

49. Заявка. 2639748. ФРГ. Neue N-Aryl-N¹-alkylthioharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Mittel zur Bekämpfung von tierischen und pflanzlichen Schädlingen / Enders E., Hammann I., Stendel W. - Заявл. 3.09.76; опубл. 16.03.78. // РЖХим. 1979. 4 0 401 П.

50. Заявка 2727529. ФРГ. Neue N-Aryl-N¹-alkylthioharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Mittel zur Bekämpfung von tierischen und pflanzlichen Schädlingen / Enders E., Hammann I., Stendel W. - Заявл. 18.06.77; опубл. 4.01.79. // РЖХ. 1980. 1 0 360 П.

51. Заявка 53-111035. Япония. Производные фенилтиомочевины, обладающие инсектицидной активностью / Нисимура Тацуми, Хорин Тэцуо,

Канабаяси Масатакэ, Огава Юки. [Кумиан кагаку когё к. к.]. – Заявл. 9.03.77; № 53–25567; опубл. 9.03.77; // РЖХ. 1979. 24 0 337 П.

52. Заявка 53-90222. Япония. Производные тиомочевины в качестве фунгицидов / Кацумата Осаму, Тамура Тацуо, Ямада Ясуо, Сайто Дзюнъити. [Нихон токусю нояку сэйдо к. к.]. – Заявл. 21.01.77; № 52 – 4847; опубл. 8.08.78. // РЖХ. 1979. 13 0 380 П.

53. Заявка 1-233266. Япония. Производные бензоилмочевины, способы получения и инсектициды на их основе / Сакамото Н., Осуми Т., Мори Т., Яно Т., Фудзимото И., Сёно Й. – Заявл. 11.03.88; № 63-58600; опубл. 19.09.89. // РЖХим. 1991. 2 0 369 П.

54. Горак О., Горак Ф. Противотуберкулезные свойства некоторых производных п-этоксифенилтиомочевины // Ж. мед.пром. СССР. 1983. вып. 2. С. 1-12.

55. Алиев Н.А., Ходжаева М., Давлянов А., Афлятунова Р.Г., Бухарева Т.Ю., Кристаллович Э.Л., Абдуллаев У., Абдуллаев Н. Некоторые β-замещенные этилмочевины, -тиомочевины и синтез на их основе // Узб. хим. жур. 1992. № 3-4. С. 63-67.

56. Martin D., Rieche A., Iyar R.N. Synthatische senfolbildner. IV. Daratellung substituiarter thiohydntatinsüuren, thiohudantoine und verwandter verbindurgan aln moglche antimikrobiell wirhaune rubatanzon. // Arch. Pharmar. 1963. Esng. 296. № 10. S 641-784.

57. Kovalek J., Machacek V., Svobodova G., Sterba V. Base catalyzed cyclization of Substituted ureas of hydontoic and thiohydantoic acids // Collect. Crechosl. Chem.Comm. 1986. V.51. № 2. P. 375-390.

58. Drobica L., Augustin J. Reactions of isothiocyanates with Amino Acids, Pertides and Proteine. 11. Kinetics of the reaction of aromatic isothiocyanates with Amino Acids and Cyclisction of the Addition products. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1965. Vol. 30. № 4. P. 1221-1228.

59. Stener A. Тиомочевинные производные изоксазола. // Ann.Chem. 1960.

V.50. № 11. P. 1564-1569.

60. Зубенко В.Г., Кулик М.И. Синтез похідних азолідину з можливою гіпоглікемізуючою дією. IX. 2¹-арилсульфоніл-3-арил-(алкіл)-похідні 2-імінотіазолідону-4 // Фармацевтический журн. (Укр.). 1973. № 5. С. 28-33.

61. Hřítzova O., Rybarova E. Изотиоцианаты и их синтетические производные. // Chem. Zvesti. 1976. Vol.30. № 4. P. 530-540.

62. Пат. 1533379. Англия. Process for the preparation of heterocyclic substituted ureas /. Durant G. J., Ganellin C. R., Whrite G. R. -Заявл. 2.09.74; №: 38256/74; опубл. 22.11.78. // РЖХим. 1979. 16 0 85 П.

63. Пат.1533378. Англия. Process for the preparation of herococyclic substituted thioureas /. Durant G. J., Ganellin C. R., Whrite G. R. - Заявл. 2.09.74; №: 38255/74; опубл. 22.11.78. // РЖХим. 1979. 16 0 86 П.

64. А.с. 25136. НРБ. Производни на тиокарбамида /. Василев Г.Н., Йонова П.А., -Заявл. 3.02.76; №: 32777; опубл. 25.08.78; кл. С 07 с. 157/02. // РЖХим. 1979. 18 0 426 П.

65. Азербайев И.Н., Цой Л.А., Салимбаева А.Д., Чалпанкулова С.Т., Рыскиева Г.А., Калкабаева Л.Т., Айтходжаева М.Ж. Реакции ацетиленовых аминов с изоцианатами, изотиоцианатами и изоселеноцианатами. // Тр. инс-та хим. наук АН Казахстана. 1980. Т.52. С.128-146.

66. Kreutzberger A., Tantawy A. Antivirale wirkstoffe XIX. N-(2-adawantyl)-N¹-(fluorarul) harnstoffe und -thioharnstoffe. //J. Fluor. Chem. 1981. Vol.18. № 2. P. 177-183.

67. Заявка 55-620066. Япония. N-(2-замещенные пиридил-4) мочевины и тиомочевины, способ их получения и регуляторы роста на их основе /. Тосихико О., Харука И., Коити С., Садзиро Т. [Сато Сусуму]. - Заявл. 3.11.78; № 53-135236; опубл. 10.05.80. // РЖХим. 981. 20 0 393 П.

68. Katiyar Meers, Gupta S. P. Synthesis and fungitoxicity of some 1.3-di-(substituted phenyl) thioureas // Philipp. J. Sci. 1982. V.11. № 1-2. P. 65-70.

69. Заявка 57-58603 Япония. Гербициды для рисовых плантаций /. Аки-

ра С., Таку Н., Сюдзиро И., Тацуя М. – Заявл. 26.09.80; № 55-133873; опубл. 8.04.82. // РЖХим. 1983. 10 0 379 П.

70. Йонова П.А., Василев Г.Н. Синтез, гербицидная и рострегулирующая активность м-алкил и фенилтиоуредосалициловых кислот и некоторых их эфиров // Физиол. раст. (НРБ). 1985. Т.11. №1. С. 31-41

71. А.с. 19817 НРБ. Производни на йодфенилтиокарбанилида / Г.Н. Василев, Н.П. Машев, П.С. Йонова. –заявл. 17.09.73; № 24550; опубл. 25.11.79. // РЖХим. 1979. 5 0 477 П.

72. Ароян А.А., Овсепян Т.Р., Акопян П.Р. 4-алкоксибензоилтиоцианаты и некоторые их превращения // Айкакан химиакан амсагир. Арм. хим. ж. 1969. Т. 22. № 6. С.493-497.

73. Hasegawa K., Hirooka S., Sasaki T., Jkeda S., Hashimoto K. Michael Cycoaddition of trans – and cis –Styrylsyltonylthiourea and isothioureas, and trans-4-Phenyl-1,3-butadienul-sylfonylthioureas // J. Chem. and Jud. Chem. 1975. № 6. P. 1028-1034.

74. Baznikow G., Richter D., Just H. Uber isothiocyanate.XXXIX. Mitteilung. Darstellung und spaltung von N-Arylsylfonyl-benzimidoulthiohar-nstoffen // Z. Chem. 1980. В. 20. №4. S. 141-142.

75. Заявка 54-19943 Япония. Фунгицидные производные мочевины и тиомочевины и способ их получения / Ясуо Я., Дзюнъити С., Тацуо Т., Йо-сиро К. [Ниппон токусю нояку сэдзо к.к.] –Заявл.12.07.77; № 52-82602; опубл. 15.02.79 // РЖХим. 1980. 1 0 337 П.

76. Hansen John B., Thomsen Tove, Buchardt Ole. 9-acridinylguanidines. Mono-, bis-, tris- and tertakis-9-acridinyl derivatives of guanidine connected via polymethylene linkers // J.Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. № 18. P.1015-1016.

77.Singh Rhrigu Nath, Reo Reindra Pratap, Raj Sarba, Rao Anand Pratap. Synthesis of some nev substituted thiocarbamides. // J. Chem. and Eng. Data. 1978. Vol.23. № 1. P. 98-99.

78. Заявка. 53-35240. Япония. Инсектицидные и фунгицидные фенилтио-

мочевины / Насимура Т., Канэмори М., Когова О., Кавадо Х. [Кумиан кагаку Когё к-к.]. –Заявл. 29.06.76; № 51-76799; опубл. 13.01.78. // РЖХим. 1978. 24 0 419.

79. Заявка. 53-12844. Япония. Фунгицидные и бактерицидные производные N-4-галоидбензил-N-циклогексил-N¹-фенилмочевины и тиомочевины / Ямада Ясуо, Сайто Дзюнъити, Тамура Тацуо, Курабоси Ёсио. –Заявл. 20.07.76; № 51-85582; опубл. 4.02.78. // РЖХим. 1979. 4 0 436 П.

80. А.с. 36254. НРБ. Производни на N-2-фенил-1-этилтиокарбамид, метод за получаването им и приложение / Василев Г.Н., Василев Н.Г. – Заявл. 8.07.83; № 61656; опубл. 30.10.84. // РЖХим. 1986. 17 0 342 П.

81. А.с.36415. НРБ. N-заместени тиокарбамиды, метод за получиването им и приложение / Василев Г.Н., Василев Н.Г. –Заявл. 11.07.83; № 61672; опубл. 30.11.84. // РЖХим. 1986. 20 0 404 П.

82. Пат. 4008326. США. Substituted ureas and thioureas and pharmaceutical compositions thereof /Callaham W.A., Myles G.E., Douglas R.I.- Заявл. 25.06.75; № 590272; опубл. 15.02.77. // РЖХим. 1977. 19 0 119 П.

83. Joshi P.C., Parmar S.S. Synthesis of some new guanidines as possible anticonvulsants // Indian. J. Pharm. Sci. 1978. Vol.40. №5. P. 161-163.

84. А.с. 502628. СССР. Гербицид / Туляганов С.Р., Султанкулов О., Хикматов А., Камилова Р.М., Рахимов А.А. – Заявл. 4.01.71; № 1606146; опубл. 30.10.76. // РЖХим. 1977. 21 0 137 П.

85. Khurana O.P., Gauba T.D., Tyagi J.S., Taneja B.D. Syanthesis of some new pyridul and thioureas // Dishwakarma. 1978. Vol.19. №8. P.49-52.

86. Husain I., Shukla M.K., Singh S.P.. Search for potent anthelmintics Partt. XI. N¹-p-[4-(phenyl-p-tolyl)-1-piperazino] phenyl-N³-alkyl-aryl ureas and thioureas // J. Indian Chem. Soc. 1979. Vol.56. №9. P. 919-920.

87. Ahmad S., Saxena A.K., Bhargava K.P., Kishor K., Shanker K. Piperazino thioureas and thiozolidonas as anthelminties // Proc. Nat. Acad. Sci., Indiana. 1980. Sec. A. 50. №3. P. 163-168.

88. Shiridhar D.R., Rao K., Srinivasa K., Bhopale K.K., Tripathi H.N., Sai G.S. Synthesis of some new N-Benzothiazinyl-N¹-aryl/pyridilthioureas as potential antihelminth agents // Indian. J. Chem. 1981. В. 20. № 6. Р. 471- 473.
89. Заявка. 56-65872. Япония. N-(2,6-дизамещенные пиридил-4)-N¹-фенилмочевины и их тиоаналоги / Тосихико О., Йо И., Конти С., Сосиро Т. – заявл. 27.08.80; № 55-118212; -опубл. 3.06.81. // РЖХим. 1982. 19 0 332 П.
90. Пат. 172420. Польша. Sposob otrzymywania nowych pochodnych tiomocznikowych zukiadem 1,2,4-triazolino-5-tionu / Dobosz M., Pachuta – Stec A. –Заявл. 30.09.93; № 300567; опубл.30.09.97. // РЖХим. 1998. 15 Н 189 П.
91. Карбанионы аллилизотиоцианата в качестве уникальных синтонов / Недоля Н.А., Брандсма Л., Веркрийсе Г.Д., Трофимов Б.А. // Химия и применение фосфор-, сера- и кремнийорганич.соед.: Сб. науч. тр. по матер. симп. «Петербург.встречи-98», Санкт-Петербург. 1998. СПб. 1998. С. 116.
92. Саундерс Дж. Х., Фриш К.К. Химия полиуретанов.–М.: Химия. 1968. 470 с.
93. Заявка 61–225169. Япония. Новые производные бензоилтиомочевины, способ получения и инсектициды на их основе / Кумэ Тоёхико, Цубон Синъити, Исоно Икухиро, Сасаки Акион, Ямада Юми. / Кумэ Тоёхико. Цубон Синъити. –Заявл. 30.03.85; № 60-650109; опубл. 6.10.86. //РЖХим. 1987. 24 0 351 П.
94. Иванов Н.А., Власова Р.В., Гончарова В.А., Смирнова Л.Н. Синтез замещенных мочевины и тиомочевины и их термостабильность // Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технол. 1976. Т.19. № 7. С. 1010-1014.
95. Rastogi Rashmi, Sharma Satyavan / 2-Aminobenzimidazoles in organic syntheses // Synthesis (BRD). 1983. № 11. Р. 861-882.
96. Мирзаабдуллаев А.Б., Асланов Х.А., Кушмуродов Ю.К. Конденсации анабазина, N-аминоанабазина с эфирами изоциановой и изотиоциановой кислот // Узб.хим.жур. 1975. № 6. С. 38-43.
97. Ермолаева В.Г., Щукина М.Н. Синтез и превращения некоторых замещенных тиомочевины // Хим. гетероцикл. соедин. 1967. С.84-87.

98. Vassilev G.N., Ionova P. A. Herbicidal and growthregulating activity of some N-alkyl and phenyl-N¹-benzyl and chlobenzylthioureas // Докл. Болг. АН. 1979. Т. 32. № 9. С. 1279-1982 (англ.).

99. Заявка. 53-34724. Япония. Производные фосфорилтиомочевины, применяемые при кокцидозе / Нагаи С., Хирота Ё., Юса Я., Сэкидзава Я., Мисата Т. – Заявл. 14.09.76; № 51-109384; опубл. 31.03.78. // РЖХим. 1979.5 0 316 П.

100. Василев Г.Н., Йонова П.А., Диречева С.П. Синтез, гербицидная и рострегулирующая активность некоторых N-алкил- и фенил-N¹-дихлорфенилтиомочевины // Докл. Болг. АН. 1979. Т.32. № 11. С. 1563-1566.

101. Пат. 101294. ПНР. Sposob Wytwasania nawych zwazrow fosfopoureidowych albo focfonotioureidowych [Romh and Haas Co]. – Заявл. 5.06.73; № 163114; опубл. 31.03.79; кл. С 07 F 9/24. // РЖХим. 1980. 8 0 67 П.

102. Заявка. 3313921. ФРГ. Verfahren zur Herstellung organischer Chlorphosphane / Kleiner Hans – Ierg, Hoechst A.G. – Заявл. 16.04.83; № Р 3313921.0; опубл. 18.10.84. // РЖХим. 1985. 17 Н 102 П.

103. Пат. 223445. ГДР. Verfahren zur Hersteellung von Thioharnstoffderivaten / Böhland H., Vassilev G., Janowa P., Padagogische H., – Заявл. 18.03.84; № 2609885; опубл. 12.06.85. // РЖХим. 1986. 2 0 457 П.

104. Заявка. 3431933. ФРГ. Heteroarylthioharnstoffel / Diehr H.J., Fest G., Kirsten R., Kluth J., Müller K.H., Pfister T., Priesnitz U., Riebel H.J., Roy W., Santel H.I., Schmidt R.R. – Заявл. 30.08.84; № Р 34319336; опубл. 6.03.86. // РЖХим. 1986. 24 0 465 П.

105. Заявка. 3431932. ФРГ. Verfahren zur Herstellung von 1-(2-Охуаминосулфонулфенилсульфонил)-3-hetero-aryl-harnstoffen / Diehr H.I., Fest C., Kirsten K., Kluth I., Müller K.H., Pfister T., Priesnitz U., Riebel H. I., Roy W. – Заявл. 30.08.84; № 3431932; опубл. 6.03.86. // РЖХим. 1987. 1 0 395 П.

106. Заявка. 61-158957. Япония. Производные бензоилизотиоцианатов / Ёосида Н., Китано К., Фурукава Ё., Котава Т., Сутимори С. [Тиесо к.к.]. – Заявл. 28.12.84; № 59-279857; опубл. 18.07.86. // РЖХим. 1987. 14 Н 122. П.

107. Заявка. 3431930. ФРГ. 1-(2-Охуаминосульфониленсульфонил)-3-гетероарил-изо(тио)-мочевинные / Diehr H.I., Kiersten R., Kluth I., Müller K.H., Pfister T., Priesnitz U., Riebel H.I., Roy W., Santel H.I., Schmidt R.R. – Заявл. 30.08.84; № 3431930.1; опублик. 6.03.86. // РЖХим. 1987. 2 0 441 П.
108. А.с. 252343. СССР. Способ výroby N-(substituovanych -benzoul)-thiomiovin / Jirman J., Rosetova L. – Заявл. 26.05.86; № 3835-86; опублик. 16.05.88. // РЖХим. 1989. 3 0 401 П.
109. Заявка. 3640175. ФРГ. Benzoyl (thio) harnstoffe / Sirrenberg W., Becker B., Behrenz W., Krehan I., Stendel W. – Заявл. 25.11.86; № 3640175.7; опублик. 1.06.88. // РЖХим. 1989. 6 0 342 П.
110. Пат. 4613356 США. Aryloxy phenoxypropionylthioureas which are useful as herbicides / Pallas Ferene M. – Заявл. 6.08.84; № 637983; опублик. 23.09.86. // РЖХим. 1987. 11 0 446 П.
111. Заявка 3640175. ФРГ. Benzoyl (thio)-harnstoffe / Sirrenberg W., Becker B., Behrenz W., Krehan I., Stendel W. – Заявл. 25.11.86; № 3640176.7; опублик. 1.06.88. // РЖХим. 1989. 6 0 342 П.
112. Заявка 3640176. ФРГ. Benzoyl (thio)-harnstoffe / Sirrenberg W., Becker B., Behrenz W., Krehan I., Stendel W. – заявл. 25.11.86; № 3640176.5; опублик. 1.06.88. // РЖХим. 1989. 6 0 343 П.
113. Kaufman H.P., Lüthje K. Antipyroglisothiocyanat ind seine reaktionen // Arch. Pharm. 1960. Bd. 293/65. S.150-159.
114. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Мехмонов М.С., Абдуллаев Ш.У. Реакции замещенных бензоилизотиоцианатов с вторичными ароматическими аминами // Узб. хим. жур. 1989. № 3. С. 44-45.
115. Рутавичюс А.Й., Мозолис В.В. 5-хлор-4-окса-1-пентин и его производные I. Взаимодействие с этиленхлоргидрином, солями роданидов и ксантатов // Тр. АН Лит. ССР. 1981. Сер. В. № 5 (126). С. 81-88.
116. Jochims. J. C., Abu-Taha. 2-Keto-isothiocyanate // Chem. Ber. 1976. Jahrg. 109. № 1. S. 154-167.

117. Budeanu C.H., Rusu G., Cogocary Z., Nistor C. Synthesis and testing of mitodepressive activity of some new 1-acyl, 4-arul-thiosemicarbazide. // Bul. Inst Politehn. Iasi. Sec. 2. 1976. Vol. 22. № 3-4. P. 63-68.

118. Sharma Mahendra Pal, Upodhyaya J.S., Srivastava S.P., Swand R.K. Potential antineoplastic agents. V. Synthetic and pharmacological studies on some N-arul-N¹-(substituted) thiosemicarbazides // Judion J. Pharm. Sci. 1981. Vol. 43. № 5. P. 177-179.

119. Шарботян П.А., Лебедеенко Н.Ю., Кост А.Н. Масс-спектры 1-арил-тиосемикарбазидов // Ж. орган.химии. 1978. №1. С. 116-119.

120. Kothari P.P., Kishore V., Stenberg V.I., Parmar S.C. Syntesis of 5-(1-naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiollyl-thioglycolic acids as possible anti-inflammatory agents// J. Heterocycl. Chem. 1978. V.15. № 7. P. 1101-1104.

121. Elmore D.T., Ogle J.R. Reactiona of acyl isothiocyanates in aqueucus solution. // Proc. Chem. Soc. 1957. P. 289.

122. Elmore D.T., Ogle J.R. Acyl isothiocyanates. Part. 11. Reactions of aroyl isothiocyanates with amines and amino-acide in aqueucus solution //Chem. Soc. 1957. P. 1141-1145.

123. Cejpek K., Volusek J., Velisek J. Reactions of allylisothiocyanate with alanine, glycine and several peptides in mobel systems // J. Agric Food Chem. 2000. Vol. 48. №8. P. 3560-3565.

124. Джилкрис Т. Химия гетероциклических соединений. –М.: Мир., 1996. 463 с.

125. Gilchricht Thomas L., Synthesis of aromatic heterocycles // J. Chem.Soc. Perkin Trans. I. 1998. № 3. P. 615-628.

126. Criffin T. Scott, Woods Thomas S., Klayman Darie. Thionreas in the synthesis of heterocycles // "Adv. Heterocyclic Chem. Vol. 18" New York c.a., 1975. P. 99-158.

127. Sheldrake P.W. Heterocyclic compounds // Annu. Repts. Progr. Chem. B. 1994. V. 90. P. 179-216.

128. Берлин А.Я., Леви И.С. Бис (β -хлорэтил) амины – производные мочевины и тиомочевины // Ж.общ.химии. 1963. Т.33. С. 860-865.
129. Agrawal N.K., Sharma Satyavan., Iyer R.N. Senthesis of 1-(4-substitutedphenyl)-2,5-disubstituted-benzimidazoles of N, N¹-diarylthioureas as antihelmintic of antimicrobial agents // Indian. J. Chem. 1981. V.20. №5. P. 398-400.
130. А.с. 255935. Способ получения монопроизводных тиомочевины / Владимирская Е.В. – Заявл. 20.02.68; № 1220004; опубл. 13.09.76; -кл. С 07 С 157/02 // РЖХим. 1977. 10 Н 78 П.
131. Fahmy H.T. Synthesis and antimicrobial screening of some novel thiazoles, dithiazoles and thiazolylpyridines // Pharmazie. 1997. Vol. 52. № 10. P. 750-753.
132. Hammam A.S., Bayonmy B.E. Reaction of Thioamudes with 2,3-Dichloro-1,4-naphtoauinone. A novel synthesis of naphtha [2,3-d] thiazole-4,9-diones // Collec. Czech. Chem. Commum. 1985. Vol.50. P.71-79.
133. Mahared R.M., Habashi A., Ibrahim N.S., Sherif S.M. Reaction of benzoyl isothiocyanate with active methylene reagents: a convenient synthesis of pyrazolo [5,4-c]pyrazole, 1,3-oxazine, thiazole and pyrimidine derivatives // Synthesis (BRD). 1987. №3. P. 228-231.
134. Uher Michal, Berkeš Dušan, Leško Ján, Floch L'ubomir. Reactions of carbonyl isothiocyanates with nucleophilic bifunctional reagents. // Collect. Czech. Commun. 1983. 48. № 6. P. 1651-1658.
135. Goerdeler J., Schenk H. Synthese und Eigas – chaffer von N-thiobenzöyl – harnstoffem // Chem. Ber. 1966. B. 99. S.782-792.
136. Ogura H., Takahashi H., Sato O. Facile synthesis of 1,2,4-triazole and s-triazine glycosides from glycosyl isothiocyanates // Hucleic. Acids. Symp. Ser. 1979. №6. P.13-16.
137. Sgarbi Renato. Derivati 1,2,4-triazolicida 1-benzoiltioree-3-sostituite per trattato con inrazina e feniligidrazina //Chim. E ind (Ital) 1966.V.48.№1.P.18–23.

138. Schenk H., Mercapto-thiocarbonyl – isocyanate ond ihre umlagerung zu mercapto – carbonyl – senfolen // Chem. Ber. 1966. J. 99. S. 1258-1265.
139. Федосеев В.М., Филиппович У.В. S – Производные тиомочевины. Получение 2-амино-5-бром- Δ^2 - дигидро-1,3-тиазина // Ж.общ. химии. 1964. Т.34. С. 1565-1567.
140. Dzurilla M., Kristian P. Reaction of α , β -unsaturated acylisothio-cyanates with alkali metal hydrosylhides // Collect. Cresh. Chem. Communs. 1976. Vol.41. №5. P. 1388-1395.
141. Goerdeler J., Schenk H. 1,4-heterocyclo-additionen // Chem.Ber.1965. J. 98. S. 3831-3837.
142. Goerdeler J., Lonas K. Substituierte thiazolin-dione-(4,5) und ihre thermische spoltung in isocyanate und senfole // Chem. Ber. 1966. J. 99. S. 3572-3582.
143. Mcgreen L.A., Sweeny W., Campbell T.W., Foldi V.S. Reaction of benzoylisocyanate with a phospholene oxide catalust // J. Org. Chem. 1964. Vol.29. P.3002-3004.
144. Goerdeler J., Horu H. Substituierte 5-amino-isothiosole und [5,4-d] purimidine // Chem. Ber. 1963. Jahrg.96. № 6. S. 1551-1560.
145. G. de Stevens, Smolinsky B., Wojtkunski I., Carney R.W.I. Die synthese von pyrimidinen und 5,6,7,8-Tetrahydrochinazولين // Angew. Chem. 1964. B.74. S.194.
146. G. de Stevens, Blatter H. M., Carney R. W. I. Neue Wege zur Synthese einiger Pyrimidine und Chinazoline // Angew. Chem. 1986. B. 78. S. 125-129.
147. Harjit Singh, Santokh Singh. Syntesis of Heterocyclics via enamines. II. Reactions of Cyclohex-1-enyl-aniline, -morpholine and – piperidine with 1,1-Dimethyl-3-oxobutyl isothiocyanate // Aust. J. Chem. 1975. Vol.28. P. 143-149.
148. Starh E., Spohn K.H., Skötsch C., Puh H., Lorch E., Häufel I. Bouchon G., Breitmaier E. Ringschlussemit β -enol-, β -enamino-carbonyl-ver-bindungen // Chem. ztg. 1977. J.101. №4. S.161-164.
149. Hozien Z.A., Abdel-Wahab A.A., Hassan K.M., Atta F.M. Sunthesis of

- some biologically active agents derived from thieno [2,3-d] pyrimidine derivatives. // *Pharmazie*. 1987. Vol.52. №10. P. 753-758.
150. Ogura Haruo, Takahashi Hiroshi. Syntheses of modified nucleosides analogs with isothiocyanates. // *Heterocycles*. 1977. Vol. 6. №9-10. P.1633-1638.
151. Gohar Abdel-Kerim. M.N., Abdel-Latif F.F., Redaila H.A. A novel synthesis of perhydzopyrimidine-2-thiones // *Indian J.Chem.* 1986. B.25.№7. P.767-768.
152. Card H., Meltzer P.C., Razdan R. K. Ring Closure of thiosemicarbazides with sulfuric acid. A structure correction // *J. Heterocyclic. Chem.* 1985. Vol.22. P. 361-362.
153. Uher M., Pybar A. Martvon A., Leško T. Reaction of isothiocyanates with diazomethane // *Collect.Crech.Chem.Communs.* 1976. Vol.41.№4.P.1182-1187.
154. Labbe G., Verhelst G. Dreikomponentenvon – Reaction mit arylisothiocyanaten. Synthese 5-arylimino-1,2,4-thiadiazoliden-3-onen // *Angew. Chem.* 1976. B. 88. №15. S. 510.
155. Томчин А.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Синтез гутимины и амтизола // *Хим.фарм. журн.* 1998. Т. 32. №10. С.38-44.
156. Behringer H., Deichmann D. 3 H-1,2,4-dithiazol-thione-(3) und 2 H-1,3,4-dithiazol-thione-(2) // *Tetrahedron Lett.* 1967. S. 1013-1017.
157. Goerdeler J. Neues über Acyl-heterocumulene // *Angew. Chem.* 1964. B. 76. S. 654-655.
158. Goerdeler I., Gnad J. Verbindungen aus sekundären enaminen und senfölen, ihre cyclisierung zu pyrimidinthionen-4 und 5-imino-isothiazolinen // *Chem. Ber.* 1995. J.98. S. 1531-1543.
159. Hunig S., Hubner K. Heterocyclen ans enamin-isothiocyanat-addukten // *Chem. Ber.* 1962. J.95. S. 937-943.
160. Li Jing, Shi Da-ging, Chen Wei-xing. Low-valent titanium induced reductive cyclization of isothiocyanates to indole derivatives // *Heterocycles*. 1997. Vol.45. №12. P. 2381-2384.
161. Брандсма Л., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Клыба Л.В., Синеговская

Л.М., Трофимов Б.А. реакция карбкатионов 2-алкинов с изотиоцианатами: путь к 2-аминотиофенам // Докл. РАН. 1997. Т. 357. №3. С. 350-351.

162. Tarasova O.A., Nedolya N.A., Vvedensry V. Yu., Brandsma L., Trofimov B.A. Synthesis of 2,5-bis (N, N-dialkylamino) thiophenes of 1-alkyl-2-N, N-dialkylamino-5-methylthiopyrroles from propargulic amines and isothiocyanates // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. № 41. P. 7241-7242.

163. Soliman Raefat, Feid-Allan Hassan M., Mohamed Hasny F. Preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives // J. Pharm. Sci. 1981. Vol.70. №8. P. 952-956.

164. Самарай Л.И., Бандарь В.А., Деркач Г.И. О реакции амидинов карбоновых кислот с хлористым оксалином // Хим.гетероцикл.соедин. 1968. С. 1099-1101.

165. Haede Werner. Herstellung condensierter 2-fkylthio-4-hydroxypurimidine // J. Heterocyclic. Chem. 1981. В. 18. №7. S. 1417-1419.

166. Feinaner R., Jacobi M., Hamann H. Uber die anlagerung von epoxyden an senfole // Chem. Ber. 1965. J. 98. S. 1782-1788.

167. Smith P.A., Kan R.O. Specific ortho-carboxilation of aromatic acids and aralkylamines: monothioimides and thiolactams // J.Am. Chem. Soc. 1960. Vol. 82. P. 4753-4754.

168. Салимбаева А.Д. Синтез аллилмочевин и аллилттиомочевин, получение оксазолинов и тиазолинов на их основе. Автореф. дисс.... канд. хим. наук. Алма-Ата. 1986. 24 с.

169. Алимов Э. Синтез биологически активных соединений на основе производных тиомочевины // Кимё ва фармация. 1983. № 2. С. 37-40.

170. Neidlein R., Ober W.D. Synthesen von siebeneringsystemen ans substituierten isothiocyanaten und hydrazinen // Monatch. Chem. 1976. J. 107. № 5. S. 1251-1258.

171. Hoppe D. α - isothiocyanato – 3,3-dimethylacrylsäureäthylestter mit 5-oxazonol – amionen // J. Liebig. Ann.Chem. 1976. № 12. S. 2185-2193.

172. Grehn Leif. Some aspects of the chemistry of aromatic thioureas // -Acta. Univ.upsal. abstrs. Upsala Diss. Fac. Sci. 1979. № 509. P. 56.
173. Пат. 4160037 США. Compounds, compositions and methods pest employing thioureas. [The Upjohn Co.] / Kaugars Girts. - Заявл. 30.09.77; № 838165; опублик. 3.07.79 // РЖХим. 1980. 2 0 330.
174. Заявка 57-163366. Япония. Инсектицидные N-бензоил-N¹-фенил-мочевины / Саката Годзэ, Макино Кэндзи, Кавамура Ясуо, Сато Дзюн, Кодзава Киёми, Хиросэ Масанобу, Хирата Киминори; Нисан кагаку когё к. к. - Заявл. 30.03.81; № 56-46851; опублик. 7.10.82. // РЖХ. 1983. 24 0 340 П.
175. Пат. 185623. ВНР. Eijárás N-acil-N'-aril-karbamiclok és tiokarbamidok előállítására. / Toth Géza, Jakus Káloly, Jakus Károlyné; Chinion Gyógyszer és Vergyészeti Termekek Gyára Rt. - Заявл. 4.12.80; № 2898/80; опублик. 20.02.87. // РЖХ. 1987. 24 0 350 П.
176. Пат. 969022. Англия. Thiourea derivatives /. Jackson J.L. - Заявл. 27.04.61; опублик. 9.09.64. // РЖХим. 1966. 22 11 234 П.
177. Лозинский М.О., Пелькис П.С., Санова С.Н. Реакции конденсации и циклизации арилазохлоруксусных кислот. IV. Реакция изотиоцианатов арилозохлоруксусных кислот с аминами. // Ж. орган. химии. 1965. Т.1. С.1800-1804.
178. Пат. 613991. Швейцария. Verfahren zur Herstellung neuer Indolin-1-ylguanidin-Derivate. / Bortann Gerhard, Berthold Richard. [Sandoz AG]. - Заявл. 26.02.75; № 2440/75; опублик. 15.10.79. // РЖХим. 1980. 8 0 113 П.
179. Пат. 4173639. США. 1-Benzoyl-3-(alkoxy-, alkylthiopyridinyl) ureas /. Suhr Robert G [Eli Lilly and Co]. - Заявл. 31.08.78; № 938422; опублик. 6.11.79; кл. 424/263, (С 07 D 213/76; А 01 № 9/22) // РЖХим. 1980. 10 0 327 П.
180. Фокин А.В., Коломиец А.Ф., Студнев Ю.Н., Рапкин А.И., Якутин В.И. / Структура и свойства галогенацелизотиоцианата. Изв. АН СССР, серия химия. 1974. № 10. С. 2349-2352.
181. Ji-Wang C., Kang-Chien L., Fang-Ju S., Chao-Han C. Reaction of anthranilamide with isothiocyanate: a one-step synthesis of 2,3-dihydro-5H-thiazolo [2,3-b]quinazolin-5-one. // Arch pharm. 1987. V. 320. № 12. P. 1276-1277.

182. Jirman J., Kavalek J., Machacek V. Priprava substituovanych 1-benzoyl-thiomocovin transacylaci 1-acetyl-thiomocovin // Sb. ved. pr, VSCHT. Pardubice. 1987. V.50. P.101-110.

183. Elmaghayar M.R.H., Elghandour A.H.H. Reactions with β -cyanoethylhydrazine. III¹. A new approach for the synthesis of substituted 3,5-diaminopyrazole and 1,2,4-triazoles // Monathsh, chem. 1986. V. 117. № 26. P. 201-204.

184. Elmaghayar M.R.H., Abballa S.O., Nasr M.Y.A. The reaction of isothiocyanates with 2-cyanoethanoic acid hydrazide. A novel synthesis of 1,3,4-thiadiazoles. // J. Heterocycl. Chem. 1984. V. 21. № 3. 781-784.

185. Saczewski F. 2-Chloro-4,5-dihydroimidazole. Part IV. Reaction with aroyl isothiocyanates // Pol.J.Chem. 1988. V. 62. №. 7-12. P. 891-893.

186. Пат. 1465794. Англия. Thiourea derivatives. / Jackson J. L. - Заявл. 17.05.77; № 21980/74; опубли. 2.03.77. // РЖХим. 1977. 17 0 11 П.

187. Brindley J.C., Caldwell J.M., Meakins G.D., Plackett S.J., Price S.J. N-substituted N-acyl and N-imidoyl-thioureas: preparation and conversion of N,N'-disubstituted compounds into 2-(N,N'-disubstituted amino)thiazol-5-yl ketones. // J.Chem. Soc. Perkin trans. 1987. Pt 1. № 5. P. 1153-1158.

188. Заявка. 3740807. ФРГ. Substitute Benzol(thio)-homstoffe / Bayer A G, Sirrenberg W., Marhold A., Becker B., Stendel W. -Заявл. 2.12.87; опубли. 15.06.89 // РЖХим. 1990. 4 0 365 П.

189. Заявка. 3613062. ФРГ. N-Benzoyl-N¹-phenyl(thio)barstoffe verfahren zu ihrer Herstellung und ihre verwendung als Schadlingsbekämpfungsmittel. / Koch V., Fub A., Bonin W., Knauf W., Weltersdorfer A. Hoechst AG. -Заявл. 363061; опубли. 29.10.87. // РЖХим. 1988. 11 0 369 П.

190. А.с. 22908. НРБ. Несимметричны N,N¹-заместени тиокарбамидни производни / Вирбанова С.И., Иванов И.Х. -Заявл. 4.12.75; № 31685; опубли. 20.09.79 // РЖХим. 1981. 15 0 80 П.

191. Заявка. 1131147. Япония. Производные бензоилмочевины. Способы

получения, применения и их полупродукты / Мори Т., Одзуми Т., Сакомото Н., Фудзимото Х., Фудзимото И. – Заявл. 4.02.88; № 63-25467; опубл. 24.05.89. // РЖХим. 1990. 11 О 368.

192. Заявка. 1131148. Япония. Производные бензоилмочевины. Способы получения, инсектициды и акарициды на их основе / Мори Т., Одзуми Т., Сакомото Н., Фудзимото Х., Фудзимото И. – Заявл. 8.02.88; № 63-26862; опубл. 24.05.89. // РЖХим. 1990. 11 О 369.

193. Заявка. 1146870. Япония. Производные бензоилмочевины, получение и применение / Сакомото Н., Мори Т., Одзуми Т., Фудзимото Х., Фудзимото И., Сумитомо К. - Заявл. 25.03.88; № 63-72858; опубл. 8.06.89. // РЖХим. 1990. 16 О 381 П.

194. Заявка. 1-131152. Япония. Производные бензоилмочевины. Способы получения и применения, полупродукты и их получение / Сакамото Н., Мори Т., Одзуми Т., Фудзимото Х., Фудзимото И. - Заявл. 25.03.88; № 63-72859; опубл. 24.05.89. // РЖХим. 1990. 10 О 371 П.

195. Заявка. 3740633. ФРГ. Substituierte benzoyl(thio) hornstoffe / Sirrenberg W., Marhord A., Becker B. – Заявл. 1.12.87; опубл. 15.06.89. // РЖХим. 1990. 9 О 376.

196. Пат. 4089975. США. Method of controlling manure-breeding insects. / Wade Lisdye Lucius, Mc Dermolt Muriel. [The Daw Chemical Co.] - Заявл. 13.05.77, №: 796646, опубл 16.05.78. // РЖХим. 1979. 9 О 382 П.

197. Missir A., Miu C., Cionda E. Cercetari in seria acizilar alcohiben-zoici.I. 3,4,5-trimetoxibenzoil-thioureide // Farmacia (RSR). 1977. Т. 25. №2. Р. 123 -128.

198. Upadhyaya L.S., Srivastava P.K., Malik W.V. Potential antithyroid agents. V. Synthesis and pharmacological studies on some N¹-aryl-N¹-benzoulothiocarmamidaes // Egypt. J. Chem. 1983. Vol. 25. №1. Р. 75-80.

199. Заявка 55-89260 Япония. Производные ацилтиомочевины. / С. Акира, С. Масадзи, Я. Тахиро [Ихара кэмикару когё к.к.]. – Заявл. 28.12.78; № 53-163419; опубл. 5.07.80. // РЖХим. 1981. 24 О 510 П.

200. Yamasaki A., Kymaschiro I., Takenishi T. Synthesis of quanosine and its derivatives from 5-amino-1- β -d-ribofuranosyl-4-imidazolecarboxanide. I. Ring closure with benzoyl isothiocyanate // *J. Org. Chem.* 1967. Vol. 32. P. 1825–828.
201. Cook A.H., Heilbron I., Smith E., Studies in theazole Series. Part. XVII. The preparation and cyclisation reaction of aminocyanooacetamide // *J. Chem. Soc.* 1969. № 1. P.1140-1142.
202. Doleschall G., Lempert K. On the mechanism of carboxyl condensations by carbodimides // *Tetrahedron letters.* 1963. P.1195-1199.
203. Werbel L.M. An example of sulfur elimination the reaction of alkyl isothiocyanates with anthranilic acid // *J.Org. Chem.* 1967. Vol.32. P.462-463.
204. Bhargava P.N., Singh G.C. The synthesis of some 6-Iodo-5-substituted-2-mercapto-3-aryl-4-imidazolones // *J. Indian. Chem. Soc.* 1968. Vol.45. P. 70-73.
205. Муравьева К.М., Архангельская Н.В., Щукина М.Н., Зыкова Т.Н., Першин Г.Н. К изучению фурановых соединений. XXXI. Новые полициклические спираны группы 1,6-диоксаспиро [4,4] анонана. // *Химия гетероцикл.соедин.* 1967. №1. С. 411-415.
206. Kristian P., Kutschy P., Dzurilla M. Synthesis of 2,2,4-thio-substituted 2H-1,3-oxazetes from isothiocyanates // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1979. Vol. 44. № 4. P. 1324-1333.
207. Заявка 56-32460. Япония. Ацилпиридилтиомочевины в качестве фунгицидов / Ямамда Ясуо, Сайто Дзюньити, Курахаси Йосио, Шодзима Тошио. – Заявл. 25.08.79; № 54-107672; опубли. 1.04.81. // *РЖХим.* 1982. 5 0 434.
208. Заявка. 3740807. ФРГ. Substituierte Benzoyl (thio) harnstoffe / Sirrenberg W., Marhold A., Becker B., Stendel W. – Заявл. 02.02.87; № 3740807; опубли. 15.06.89. // *РЖХим.* 1990. 4 0 365 П.
209. Алимов Э. Синтез регуляторов роста растений и пестицидов в ряду (тио)амидов: Автореф. дисс..... док.хим.наук. Т. 1992. – 50 с.
210. Пат. 74262 ГДР. Verfahren zur herstellung von substituierten phenyl-

thioharnstoff / Popel W., Fielder W., Lehmann D., Faust G., Heidrich H.J. – Заявл. 28.04.69; опубл. 5.07.70. // РЖХим. 1971. 7 Н 208 П.

211. Bacon R.G.R., Kochling J. Thiocyanogen, thiocyanates and isothiocyanates. Part. IV. Addition, substitution and substitutive reduction between triphenylmethyl isothiocyanate and alcohols of amines // J.Chem.Soc. 1968.P. 5366-5371.

212. А.с. 219323. Способ борьбы с сорной растительностью // Курт Хайну, Рихтер Герд (ГДР). – Заявл. 15.08.63; опубл. 14.08.68. // РЖХим. 1969. 12 Н 368 П.

213. Пат. 1247318 ФРГ. Verfahren zur herstell und von N-(5-chlormethyl oxazoliny-2) thioharnstoff derivaten / Zimmermann R. – Заявл. 6.02.63; опубл. 29.02.68.// РЖХим. 1969. 6 Н 369 П.

214. Covello M., Abidnente E., Desimolle F. Nuovi iodorganici di sintesi N-arolo – N¹-ariltiouree // Rend. Accad. Sci fis e mat. Soc. nar. sci. lettere ed arti Napoli. 1969. Т. 35. С. 317-325.

215. Галстухова Н.Б., Шукина М.Н., Берзина И.М. Синтез производных тиомочевины V. Арилтиокарбанилиды // Ж.орг.химии. 1967. Т.3. С.2134-2139.

216. Новиков Е.Г., Тугаринова И.Н. Избирательное ди (β-оксиэтилирование) диаминов по менее основной амино-группе // Химия гетероцикл. соедин. 1968. Т. 4. С. 281-283.

217. А.с. 1391041. N-(Метанкарбоксо)-N¹-п-хлорбензоилтиомочевина в качестве ускорителя вулканизации резиновой смеси / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Тухтамурадов З.Т., Асатов Х., Садетова Ж.М. – Заявл. 23.12.85; № 3969133; опубл. 22.12.87.

218. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Мехманов М.С. Новые производные тиокарбамата и тиомочевины как реагенты для синтеза гетероциклов // III Всесоюзное совещание по химическим реактивам: Состояние и перспективы развития ассортимента химических реактивов для важнейших от-

раслей народного хозяйства и научных исследований: Тез. докл. Ашхабад. 1989. С. 94.

219. Балтабаев У.А., Мехманов М.С. Новые биологически активные соединения на основе тиокарбамата и тиомочевины // III научная конференция молодых ученых и специалистов Ташкентского фармацевтического института, посвященная 90-летию со дня рождения проф. А.М. Муртазаева: Тез. докл. Ташкент. 1990. С. 28.

220. Пат. 367 РУз. 1-(пара-хлорбензоил)-3-(карбокситил)-тиомочевина, проявляющая противовоспалительную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Закиров У.Б. – Заявл. 14.04.93; № ИД ДР 9300141.1. // Расмий Ахборотнома. 1993. № 2. С. 15-16.

221. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Мехманов М.С. Синтез новых производных тиокарбамата и тиомочевины, обладающих противовоспалительной активностью // Кимё ва фармация. 1994. № 1-2. С. 33-37.

222. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Мадартов К.М., Бабаев И.Д., Кутбиддинов Х.К. Спектральный анализ тиамидной группировки // Международный симпозиум по аналитической химии: Тез. докл. Термез, 1995. С. 172.

223. Балтабаев У.А. Бабаев И.Д. Синтез новых производных тиомочевины, обладающих противовоспалительной активностью // Международная научная конф. Влияние физико-химических факторов на метаболические процессы в организме: Тез. докл. Андижан. 1997. С. 81.

224. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Бабаев У.А., Хайдарова М.Х. Тиомочевина ҳосилалари аосида пестицидлар қаторини кўпайтириш // Международная научная конф. Влияние физико-химических факторов на метаболические процессы в организме: Тез. докл. Андижан. 1997. С. 104.

225. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Бабаев И.Д. Поиск биологически активных веществ на основе производных аминокислот // Технология возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства: Тез. докл. Алматы. 1997. С. 140.

226. Makhsymov A.G., Baltabaev U.A., Babaev I.D. Synthesis of biological-

- ly-active substances on the basis of aroylisothiocyanates // Third international symposium on the chemistry of natural compounds (SCNC): Тез.докл. Bukhara 1998. P. 71.
227. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Бобаев И.Д., Жабборова Л.Х. Биофаол тиомочевинанинг янги ҳосилалари синтези // Материалы II Международной конференции: проблемы биоорганической химии, I часть: докл. Наманган. 1998. С. 22-25.
228. Бобаев И.Д., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г. Аминокислоталар асоида биофаол тиомочевиналарни янги ҳосилаларининг синтези // O'zbekiston kimyo jurnali. 1999. № 1. Б. 33-35.
229. Балтабаев У.А. Синтез и противовоспалительная активность производных тиомочевины // kimyo va farmatsiya. 1999. №1. Б. 14-17.
230. Бабаев И.Д., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г. Синтез биологически активных соединений на основе ароилизотиоцианатов // Актуальные проблемы органической химии: Тез.докл. Екатеринбург. 2001. С. 54.
231. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Мехманов М.С. Сероорганические реагенты // Третье региональное совещание Республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам: -Тез.докл. Ташкент. 1990. С. 207.
232. Пралиев К.Д., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г. Противовоспалительная активность производных тиомочевины // Изв. МН и ВО, НАН РК. Сер.хим. Алматы. 1999. № 1. С. 74-78.
233. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Кутбиддинов Х.К. Производные тиомочевины и их антимикробная активность // Кимё ва фармация. 1993. №4. С. 6-8.
234. Балтабаев У.А., Бабаев И.Д. Биологически активные соединения на основе ароилизотиоцианатов // Хим.природн.соедин. 1999. Спец. выпуск. С.71-72.
235. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Закиров У.Б., Бабаев И.Д., Шукурullaев К. Противовоспалительная активность новых арил- и ароилтиомочевин // Хим.фарм. журн. 2002. Т. 36. № 2. С. 24-26.

236. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Бабаев И.Д., Кутбитдинов Х. К. Производные тиомочевины – реагенты для синтеза гетероциклических соединений // Конф: Кимёвий реактивларнинг синтези ва уларни ишлаб чиқариш: Тез.докл. Ташкент. 1995. С. 6.

237. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Мехманов М.С., Абдуллаев Ш.У. Синтез новых реактивов – красителей на основе замещенных бензоилизотиоцианатов // Третье региональное совещание Республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам: - Тез.докл. Ташкент. 1990. С. 189.

238. А.с. 1630254. 1-(4-нитробензоил)-3-(4-антипиринил)-тиомочевина, проявляющая противовоспалительную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Закиров У.Б., Азимов Р.И., Мехманов М.С., Фатеева Е.Н. – Заявл. 24.05.89; № 4695728; опубл. 22.10.90.

239. Мехманов М.С., Балтабаев У.А. Синтез новых биологически активных производных тиомочевины //III научная конференция молодых ученых и специалистов Ташкентского фармацевтического института, посвященная 90-летию со дня рождения проф. А.М.Муртазаева:Тез.докл.Ташкент.1990.С. 69.

240. А.с. 1755569. 1-пара-хлорбензоил-3-антрахинонил-тиомочевина в качестве красителя для резины / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Тухтамуродов З.Т., Мехманов М.С., Городняя Л.И., Тухтамуродов З.З. – Заявл. 27.02.89; № 4656652; опубл. 15.04.92.

241. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Бабаев И.Д. Синтез производных тиомочевины // Проблемы развития химии и технологии органических соединений в Узбекистане: - Тез.докл. Ташкент. 1998. 177-179.

242. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Бабаев И.Д. Синтез красителей на основе производных антрахинонилтиомочевины // Международная научно-практическая конференция. «Перспективные направления развития химии и химической технологии», посвященная 70-летию академика АН РК Б.А. Жубанова: - доклад. Шымкент. 1999. С. 102-104.

243. Шукуруллаев К.Ш., Балтабаев У.А., Балтабаев М.У. Изучение про-

тивовоспалительного действия некоторых производных тиомочевины и тиокарбамата // Проблемы охраны здоровья матери и ребенка в экологических условиях Приаралья: - Тез.докл. Ургенч. 1995. С. 189.

244. Балтабаев У.А. Синтез производных оротовой кислоты // *Kimyo va farmatsiya*. 1999. № 2. С. 3-5.

245. Бабаев И.Д., Кадиров Ч.Ш., Махсумов А.Г., Балтабаев У.А. Синтез N-2-(1-метилбензимидазолил)-N¹-ароил- и фенилтиомочевин // Первая Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста: - Тез.докл. Суздаль. 2000. С. 436.

246. Babajevs I., Kadyrovas Č., Baltabajevs U., Machsmudovas A. Fenil-izotiocianato, meta-nitro-benzoil-thiocianato anomali reakcija su 1-metil-2-amino-benzimidazolu // *Žurnalas Mokslas ir technika*. Vilnius. 2000. № 10. С. 38.

247. Балтабаев У.А., Шукуруллаев К.Ш. Тиомочевина и тиокарбамат хо-силаларининг яллигланишга карши фаоллиги // *Ўзбекистон тиббиёт журна-ли*. 1998. №6. С. 95-98.

248. А.с. 1401851. 1-никотиноил-3-(м-нитрофенил)-тиомочевина, прояв-ляющая противовоспалительную активность / Махмумов А.Г., Балтабаев У.А., Закиров У.Б., Никбаев А.Т., Азимов Р.И. – Заявл. 11.02.86; № 4020673; опубл. 8.02.88.

249. Балтабаев У.А., Наджимутдинов Ш.Н., Махсумов А.Г., Бабаев И.Д. Синтез производных никотиноилтиомочевины // *Азербайджанский хим. журн*. 2000. № 4. С. 97-99.

250. Пат. 55-11662. Япония. Способ получения производных 2-амино-бензойной кислоты / Инунэ И., Оинэ Т., Ямада И., Тани Д. – Заявл. 28.10.71; № 46-85777; опубл. 26.03.80. – кл. С 07 С 103/76, С 07 С 102/04 // *РЖХим*. 1982. 6 Н 158 П.

251. Seto S., Ogura K. Cycloheptathiazole derivatives I. Synthesis of 7-hydroxycyclohepta – [d] thiazol-5-one and its derivatives // *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1962. Vol. 35. № 12. P. 1998-2002.

252. Заявка 55-36446 Япония. Производные арилалканамидов / Утита М., Ниси Т., Нокагава Р. – Заявл. 7.09.78; № 53-114445; опубл. 14.03.80. // РЖХим. 1981. 5 О 60 П.
253. Муравьева К.И., Сычева Т.П. Синтез в ряду ароматических производных тиомочевины // Ж.общ. химии. 1956. Т. 26. 898-903.
254. А.с. 681778. Изотиоцианатопропинил-3-овый эфир гексадиен-2,4-карбоновой кислоты, проявляющий бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Вапаев А.В., Умаров Я.А., Таджикибаев У. – Заявл. 2.03.78; № 2588982; опубл. 28.04.79.
255. Goerdeler J., Wieland D. Synthese von pyrimidinthionen-(4) und pyrasolo [3,4-d] pyrimidinen // Chem. Ber. 1967. Jahrg.100. S. 47.
256. Lipp M., Dallasker F., Koenen G. 1-isonicotinoyl-4-acylthiosemicarbazide // Ber. 1958. Jahrg. 91. S. 1660-1664.
257. Пат. 3851072 США. Food flavor pellets with meat texture / Huessey Eric G. – Заявл. 29.05.73; опубл. 21.11.74. // РЖХим. 1975. 15 Р 183 П.
258. Заявка 2211187 Франция. Procédé pour la réalisation d'une gélee salée concentrée à usage alimentaire et gélee concentrée ainsi obtenue / Bastide Hubert. – Заявл. 21.12.72; опубл. 19.07.74. // РЖХим. 1975. 15 Р 184 П.
259. Пат. 49-18228 Япония. Способ улучшения вкуса пищевых продуктов и напитков /Фудзимаки Масао, Араи Соити, Ямасита Митико. – Заявл. 23.05.73; опубл. 8.05.74. // РЖХим. 1975. 1 Р 302 П.
260. Нагучи Ж., Ниши Н., Яшимото М. Исследование волокон сополимера L-лейцина с L-цистином как моделей шерсти / Кобунси кагаку. 1973. Т. 30. № 343. С. 704-711.
261. Пат. 3825560. США. N-моноacyl derivatives of arginine / Тадаоми С., Масахиро Т., Казухико Я., Рёносукэ Ё., Юкико С. – Заявл. 28.06.71; опубл. 23.07.74. // РЖХим. 1975. 9 Р 492 П.
262. Пат. 357736 Швеция. N-benzoyl-alanin derivat till anvandning sasom selektiva herbicidez / Yates J., Payne D.H. – Заявл. 18.04.68; опубл. 9.07.73. // РЖХим. 1974. 9 Н 429 П.

263. Пат. 48-44858 Япония. Дефолиант содержащий L-лизин или пириндин-дикарбоновые кислоты / Мицудзава М., Комия Я. – Заявл. 23.12.70; опубл. 27.12.73. // РЖХим. 1974. 19 Н 695 П.
264. Пат. 3821403 США. Method of combatting Bacteria of fungi on plants using amino acid higher alkyl esters / Misato Tomomasa, Huang Kengtang, Hamma Yasuo, Yoshida Ryonosuke, Saito Tadaomi, Shimizu Akira. – Заявл. 20.01.72; опубл. 28.06.74. // РЖХим. 1975. 9 О 409 П.
265. Пат 24274 Япония. Инсектициды для сельского хозяйства / Ямамато Тосихару. – Заявл. 6.12.65; опубл. 12.07.71. // РЖХим. 1972. 5 Н 644 П.
266. Березин Б.Д., Березин Д.Б. Курс современной органической химии. – М.: Высшая школа. 1999. 768 с.
267. Rudyanski W.J., Fawcett R. S., Meallister R. S. Effect of prior pestucide use on thiocarbamate, her bilide persistencl and gigiant foxtail (setoria bablri) central // Weed Sci. 1987. V. 35. №1. P.65-74.
268. Троицкий Г.В. Дефектные белки-пост синтетическая модификация. Киев: Наукова Думка, 1991. 346 с.
269. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. Пер.с англ.под ред.проф. Варшавского Я.М. Изд.3-е. – М. – Химия: 1997. 320 с.
270. А.с. 621776 СССР. N-(м-хлорфенил)-N¹-(п-нитробензоил) тиомочевина, проявляющая бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Исмаилов Ф.Н., Квон М.Г. – Заявл. 2.03.78; № 2585006; опубл. 28.04.79.
271. А.с. 681777. N-(о-йодфенил)-N¹-(м-нитробензоил) тиомочевина, проявляющая антимикробную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Рузыбаев Р.М., Исмаилов Ф.Н., Ибрагимов Х.П. – Заявл. 2.03.78; № 2588981; опубл. 28.04.79.
272. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Ибрагимов Х.П. Дзамещенные тиомочевины // Ташкент. –1977. –5 с. –Рукопись представлена редколлегией Узб.хим.журн. Деп. в ВИНТИ 25.10.77, № 4105-77. РЖХим. 1978. 10 Ж 187 Деп.

273. А.с. 803365. N₁,N₃-бис (п-нитробензоилтиокарбамато)-тиомочевина, проявляющая гербицидную активность. / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Камилова Р.М., Хикматов А. – Заявл. 24.09.79; № 2834752; опубл. 8.10.80.

274. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г. Абдуллаев Ш.У., Ибрагимов Х.П. Синтез производных тиомочевины, мочевины тиобурета и селенотиобурета // Второй съезд фармацевтов Узбекистана: Тез.докл. Ташкент. 1982. С.171-172.

275. А.с. 1069367. N₁-п-нитробензоил-N₃-диметилкарбамоил-тиомочевина, проявляющая гербицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Камилова Р.М., Хикматов А., Акрамова С.А. – Заявл. 2.01.80; № 2890613; опубл. 22.09.83.

276. А.с. 1190618. N,N-дифенил-N¹-п-нитробензоилтиомочевина, проявляющая бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Умаров Я.А., Хон К.М. – Заявл. 25.06.84; № 3759971; опубл. 8.07.85.

277. А.с. 1193985. 1-м-нитробензоил-3-циклогексил-тиомочевина, проявляющая фунгицидную активность против гриба вилта хлопчатника / Авазходжаев М.Х., Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Хидоятлов А.А., Якубова М.Т., Сизова З.Б. – Заявл. 21.07.83; № 3628925; опубл. 22.07.85.

278. Baltabaev U.A., Makhumov A.G., Abdullaev Sh. U. Synthesis and biological activity of aroylthiocarbamates and aroylthiourea derivatives // VI international conference on organic synthesis: Abstracts of papers. Moscow. 1986. P.148.

279. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А. Синтез новых биологически активных производных тиокарбамата и тиомочевины // I Региональное совещание по химическим реактивам Республик Средней Азии и Казахстана: Тез. докл. Душанбе. 1986. С. 204.

280. Сангайло А.К., Пастухова Т.М. Фармакологические свойства метиламида N-(4-антипирил)-оксаминозой кислоты (оксапирина) // Фармакол. и токсикол. 1976. Т. 39. № 2. С. 148 – 151.

281. Шмидт Е.В., Прищеп Т.П., Седов А.М., Чернова Н.А., Алексева Л.И., Бирюкова В.М. Синтез и противовоспалительная активность ацил-

- производных 4-амино- и 4-изопропиламиноантипирина // Хим. – фарм. журн. 1982. Т. 16. № 1. С. 61-65.
282. Бурдулене Д., Стумбрявичюте З., Талайките З., Златкувене В., Лео-навичине Л., Астраускас В. Синтез и противовоспалительная активность N, N¹-замещенных сукциндиаминов // Хим. – фарм. журн. 1996. Т. 30. № 3. С. 45-46.
283. Бурделене Д., Палайма А., Стумбрявичюте З., Талайките З. Синтез и противовоспалительная активность сукцинамидов, производных 4-амино-антипирина // Хим. – фарм. журн. 1999. Т. 33. № 4. С. 20-22.
284. Лоскутов В.А., Савельев В.А. Взаимодействие 1-аминоантрахинона и его производных с арил- и алкилизотиоцианатами // Ж.орг.химии. 1987. Т. 23. Вып.2. С. 383-388.
285. Савельев В.А., Лоскутов В.А. Алкирование N-(1-антрахинонил) мочевины и их циклизация в антра [1,2 - d] имидазолиноны // Химия гетероцикл.соедин. 1989. № 6. С. 778-782.
286. Савельев В.А., Лоскутов В.А. Синтез регулярных гетероциклических производных антрахинона путем внутримолекулярной циклизации // Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений.: Тез.докл. Ново-сибирск. 1991. С. 36.
287. Кадыров Ч.Ш., Аюпова А.Т., Халиков С.С. Синтез уреилена и гуанилиденантрахинонов // Там же. С.69.
288. Атакузиев А.А., Кадыров Ч. Ш., Хасанов С.А. Конденсация алкилкарбамат бензимидазола с алкилдиизотиоцианатами // Узб. хим. журн. 1974. №1. С.49-57.
289. Ратников В.И., Ратникова Л.И. Активизирующее воздействие производных меркаптобензимидазола на перитонеальные макрофаги // Фармакол. и токсикол. 1991. Т. 54. № 2. С. 57-59.
290. Катрицкий А.Р. Протропная таутомерия гетероароматических соединений // Успехи химии. 1972. Т. 41. С. 700-721.

291. Шейнкер Ю.Н., Симонов А.Н., Ютилов Ю.М., Шейнкер В.Н., Перельштейн Е.И. Строение и таутомерия 2-амино-1-метилбензимидазола и его N-ацильных производных // Ж. орган.химии. 1966. Т. 2. С. 917-924.

292. Гарновский А.Д., Панюшкин В.Г., Кузнецов Л.Ж., Осипов О.Л., Минкин В.И., Мартенов В.И. Комплекс тетрахлоридов металлов IV группы с анилинами, 2-амино-1-этилбенз- и нафтилидазолами // Ж. общ.химии. 1968. Т. 38. С.1858-1864.

293. Христич В.И., Симонов А.М., Суворов Г.М. О бензоилировании 1-метил-2-аминобензимидазола // Химия гетероцикл. соедин. 1979. № 9. С. 1292-1294.

294. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: – М.: Медицина. 1991. 528 с.

295. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 частях. Ч.2. – Стеореотипное изд. – Т.: Медицина. 1988. 576 с.

296. Левин А.И. О лечебном действии пиримидиновых производных (пентоксила и 4 - метилурацила) при язвенной болезни // Сов. мед. 1969. № 11. С. 81-84.

297. Асаулук И.К., Ждан П.П. Применение метилурацила в комплексом лечении больных язвенной болезнью // Врач. дело. 1980. № 3. С.24-28.

298. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – М.: Медицина, 1984. 304 с.

299. Азев Ю.А., Шоршнев С.В., Габель Д. Продукты реакций 5-азаурацила с малондиамидом и с ароматическими C-нуклеофилами // Хим. – фарм. журн. 2002. Т. 36. № 3. С. 38-42.

300. Яковлев В.А., Кукес В.Г., Авакумов В.М. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1978. 323 с.

301. Виноградов В.В. Некоторые функции витамина РР. – Минск.: Наука и техника, 1997. С. 157 с.

302. Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Макулькин Р.Ф., Лобасюк Б.А., Бдлевский Л.С. Влияние никотинамида на эпилептическую активность в коре головного мозга // Бюлл. exper. биол. и мед. 1980. Т. 93. № 7. С. 37-41.
303. Воронина Т.А. Фармакологические свойства никотинамида – возможного лиганда бенздиазепиновых рецепторов // Фармакол и токсикол. 1981. Т.44. № 6. С. 680-683.
304. Кресюн В.И. Нарушения обеспечения мозга макроэргами при хроническом стрессе и их коррекция психотропными средствами // Бюлл. exper. биол. и мед. 1983. Т. 96. № 9. С. 72-74.
305. Ахундов Р.А., Воронина Т.А. Неотропные и анксиолитические свойства эндогенных лигандов бенздиазепиновых рецепторов и их структурных аналогов // Бюлл. exper. биол. и мед. 1984. Т. 97. № 2. С. 174-176.
306. Ахундов Р.А., Воронина Т.А. Спектры фармакологической активности лигандов бензодиазепиновых рецепторов и их структурных аналогов // Фармакол. и токсикол. 1984. Т. 47. № 4. С. 25-28.
307. Копелич В.М., Гунар В.И. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты // Хим. –фарм. журн. 1999. Т. 33. № 4. С. 6-16.
308. Ахундов Р.А., Шмуренко Л.А., Глазман О.М., Воронина Т.А., Загоревский В.А. Синтез и психотропная активность амидов 2-аминоникотиновой кислоты // Хим. – фарм. журн. 1986. Т. 20. № 1. С. 48-50.
309. Ахундов Р.А., Джафарова С.А., Алиев А.Н. Изыскание новых противосудорожных средств на основе никотинамида // Эксперим. и клин. фармакол. 1992. Т. 55. № 1. С. 27-29.
310. Dixon A.E. LV11.-Acidic thiocarbamides, thioureas, and ureas. // J. Chem. Soc. 1896. Vol. 68. P. 855-569.
311. Hofmann A.W. Ueber die dem serfol entsprechenden isomeren der schwefelcyanwacsnerstoffurcather (Ptinfte Mitthellung) // Ber. dtsh. chem. Ges. 1869. Band 2. S. 452-455.
312. Browne D.W., Dyson C. M. The Inhibitory effect of subetituentis in che-

mical Reactions. Part.11. The Reactivity of the Xanthiocyano – group in Substituted Arylthiocarbimides // J. Chem. Soc. 1931. P. 3285-3308.

313. Kayfman H.P., Sütthje K. Antipyrolysothiocyanat und seine reaktionen // Arch. Pharm. 1960. Bd. 293. S. 150-159.

314. А.с. 213817. Способ получения арилнитрофенокситиокарбаматов. /А.Г.Махсумов, А. Сафаев, С.Абидова. -Заявл. 3.11.67; № 1130651/ 23-4; опубл.20.03.68. // Бюллетень. Открытия, изобретения. 1968. №11.

315. Махсумов А.Г., Ибрагимов Х.П., Балтабаев У.А., Конденсация галоидзамещенных фенолов с пара-нитробензоилизотиоцианатом. // Докл. АН УзССР. 1977. № 6. С. 47-48.

316. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Ибрагимов Х.П. Синтез в ряду бромзамещенных ароилтиокарбаматов. // Докл. АН УзССР. 1977. № 12.С. 41-42.

317. А.с. 599501. N-п-нитробензоил-О-п-нитрофенокситиокарбамат, проявляющий бактерицидную активность / А.Г. Махсумов, У.А. Балтабаев, Н.А. Аманов. –Заявл. 1.03.77; № 2458581; опубл. 28.11.77.

318. А. с. 607411. N-фенил-м-нитрофенокситиокарбамат, проявляющий бактерицидную активность. / У.А. Арипов, Д.Л. Арустамов, А.Г. Махсумов, А.В. Фолиянц, У.А. Балтабаев, Н.А. Аманов. – Заявл. 20.12.76; № 2430228; опубл. 20.01.78.

319. А.с. 707184. 2,4,6-трибромфенил-N-п-хлорбензоилтиокарбамат, проявляющий бактерицидную активность / А.Г. Махсумов, У.А. Балтабаев, Ф.Н. Исмаилов. – Заявл. 5.09.78; № 2663900; опубл. 7.09.79.

320. Галстухова Н.Б., Панкина З.А., Берзина И.М., Щукина М.Н. Синтез производных тиомочевины. XIV. N-(арилтиокарбамоил)-п-аминофеноловые эфиры фосфорной кислоты. // Ж.орг.химии. 1974. Т.10. Вып. 4. С. 804-807.

321. А.с.1764306. N-п-нитробензоил-N¹-(2-окси-4-сульфонафтил)-тиомочевина в качестве красителя для резиновых смесей / Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Тухтамурадов З.Т., Мехманов М.С. - Заявл. 27.02.89; № 4656582; опубл. 22.05.92.

322. А.с. 210141. Способ получения 7(6)-кумаринил-N-фенилтиокарбаматов / Шибанов Г.Н., Толчков В.А., Кузнецова М.А., Тищенко З.А. // Бюлл. Открытия, изобретения. 1968. № 3.
323. Гасанов В.С., Алекперов Р.К., Рагимова Ш.Ш. Синтез и исследование 1-(гексилтиометил)-2-(арилокси)этил-N-арилкарбаматов и тиокарбаматов в качестве присадки к смазочным маслам. // Ж. орган. химии. 1984. Т. 20. Вып.10. С. 2158-2161.
324. Гасанов В.С., Алекперов Р.К., Рагимова Ш.Ш. Синтез и исследование 1-бутилтиометил-2-арилоксиэтил-N-арилкарбаматов и тиокарбаматов в качестве присадки к смазочным маслам. // Ж. орган. химии. 1983. Т. 19. Вып. 1. С. 92-95.
325. Гасанов В.С., Алекперов Р.К. Синтез и исследование 1-пропилтиометил-2-арилоксиэтил-N-арилкарбаматов и тиокарбаматов. // Изв. высш. учебн. заведений, химия и хим. технол. 1986. Т. 29. № 4. С.17-21.
326. Abe Y., Shima Y., Nogao Y., Misono T. A facile one-step Synthesis of arylthiocarbamates. // Chem. Express. 1989. V.3. № 12. P. 727-730.
327. Scully F.E., Ortega T. Formanin of thiocarbamates in the oxidative condensation of amines and organic N-chloroamines. With potassium ethyl xanthate // J. Org Chem. 1989. V.54. №.12. P. 2978-2980.
328. Газизов Т.Х., Чугунов Ю.В., Сакеева Л.К. Взаимодействие третбутиловых эфиров и амидов кислот Р(III) с фенилизотиоцианатом // Ж. общ. химии. 1990. Т. 60. № 3. С.563-566.
329. Göckerits D., Pohlouder-Fabini R. Über halogen- und rhodansubstituierte Thiourethane und ihre Anwendung sum papierehromatog-raphischem Nachweis aliphayischer Alkohole // Pharmazeutische Zentralhalle. 1963. Band 102. №11. P. 685-691.
330. Пат. 4233289. США. Weir William 3-Pyridylmethylthiocarbamates. / Kilbourn Edward E., Weiler Ernest D. [Rohm and Haas Co.]. – Заявл. 31.01.79; № 598296; опубл. 11.11.80; кл. 424/84, (A 01 A № 431/40, C 07 Д 213/159). // РЖХим. 1981. 12 0 271 П.

331. Пат. 4156780. США. 3-Pyridilmethyl thiocarbamates /. Kilfourn Edward E., Weiler Ernest D., Weir William D. [Rohm and Haas Co.]. -Заявл. 30.06.75; № 591581; опубл. 29.05.79; кл. 546/330, (С 07 Д 213/83) // РЖХим. 1979. 24 0 319 П.

332. Semonsky M., Kosparek C., Neumannova J., Sybstanzen mit anti-neoplastischer Wirksamkiy VIII. Uber elnige C (β , β^1)-disybstituirte derivate des 1,4-diathylpiperazins //Collection Chem. Comm. 1965. Vol.30. № 6. P. 2121-2124.

333. Алекперов Р.К., Гасанов В.С., Гусейнова Э.С. Синтез и исследование 1-метил-3-арилоксипропил-N-арилтиоуретанов // Азербайджан. хим. журнал. 1985. № 3. С.47-48.

334. Kutchy P, Dzurilla M, Koscik D, Kristian D. Anadvantageous synthesis of S-(2-propenyl)-N-Acylmonothio-carbamates by [3,3]-sigmatropic rearrangement of O-(2-propenyl) N-acylmonothiocarbamates. // Collect Czechosl. Chem. Commun. 1987. V.52. № 7. P. 1764 -1772.

335. Hansell D., Hudson A.F. The reaction of oximes and phenoles with acyl isithiocyanates: an example of regioselectivity // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. № 20. P.1405-1406.

336. Прокофьева А.Ф., Грязнова П.П., Мельников Н. Н. О взаимодействии (α -оксисалкилфосфонатов с алкил- и арилизо(тио)-цианатами. // Ж.общ. химии. 1982. Т.53. С. 1517-1524.

337. Бовыкин Б.А., Молчанова Н.Р., Поликарпов А.В. Кислотные свойства N-(тио)-фосфорилированных тиокарбамидов и тиокарбаматов в ацетоне. // Ж. Вопросы химии и хим. технологии. (Харьков). 1990. № 1. С. 6-7.

338. Kozo O., Junzo T., Mosatako, Mitsuo N. Синтез феноксикарбонилизо-тиоцианатов и продуктов их присоединения. // Санкё кэнкюсё НЭМПО, АИНХ. Rept. Sankyo Res. Job. 1975. Т. 1. № 27. P. 85-93.

339. Пат. 1447428. Англия. Substituted phenyl N-alkyl carbamates and thiocarbamates and their use as pesticides / Koch R.K, Richards H.C.- Заявл. 17.07.74; № 31612/74; опубл. 25.08.76. // РЖХим. 1977. 10 0 314 П.

340. А.с. 210141(СССР). Способ получения 7(6)кумаринил- N-фенилтиокарбаматов / Г.Н.Шабанов, В.А.Толчков, М.А.Кузнецова, З.А.Тищенко. – Оpubл. В. И., 1968. №3.
341. А.с. 213817(СССР). Способ получения арилнитрофенокситиокарбаматов / А.Г.Махсумов, А.Сафаев, С. Абидова. - Оpubл. В. И., 1968. №11.
342. Балтабаев У.А. Синтез биологически активных тиокарбаматов. - Труды молодых ученых медиков Узбекистана. Матбуот.Ташкент. 1975. т.5. ч.2. с.95-97.
343. Махсумов А.Г., Ибрагимов Х.П., Балтабаев У.А. Конденсация галогидзамещенных фенолов с пара-нитробензоилизотиоцианатом. - Докл. АН УзССР. 1977. № 6. С.47-48.
344. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Ибрагимов Х.П. Синтез в ряду бромзамещенных ароилтиокарбаматов. - Докл. АН УзССР. 1977. № 12. С.41-42.
345. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Ибрагимов Х.П. Синтез производных пара-нитробензоилизотиоцианата. - Ташкент. 1977. -6с. - Руко-пись депонирована редколлегией Узб. Хим. Жур. АН УзССР. Деп. в ВИНИТИ 25 окт.1977.№ 4104-77.
346. А.с. 599501(СССР). N-п- нитробензоил-О-п –нитрофенокситиокарбамат, проявляющий бактерицидную активность / А.Г. Махсумов, У.А. Балтабаев, Н.А. Аманов. – Гриф: «Не подлежит опубликованию в открытой печати».
347. А. с. 768167. N₁ –п-хлорбензоил–N₁–нитрозо–N₂–нитрозо–тибиурет, проявляющий бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Исмаилов Ф.Н., Ибрагимов Х.П. – Заявл. 16.04.79; № 2753470; опубл. 6.06.80.
348. А.с. 707184(СССР). 2,4,6 – трибромфенил - N-п- хлорбензоилтиокарбамат, проявляющий бактерицидную активность / А.Г. Махсумов, У.А. Балтабаев, Ф.Н.Исмаилов. – Гриф: «Не подлежит опубликованию в открытой печати».

349. Балтабаев У.А. Синтез биологически активных тиокарбаматов // В. сб. науч. трудов: Труды ученых медиков Узбекистана. Т., ТашГосМИ. 1975. Т. 5. Ч.2. С. 95-97.
350. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Ибрагимов Х.П. Синтез производных пара-нитробезоилизотиоцианата // Ташкент. – 1977. – 7 с. – Рукопись представлена редколлегией Узб.хим.журн. Деп.в ВИНТИ 25.10.77, № 4104-77. РЖХим. 1978. 9 Ж 103 Деп.
351. Балтабаев У.А., Ибрагимов Х.П. Синтез и свойства производных тиокарбаматов / Второй съезд фармацевтов Узбекистана: Тез.докл. Ташкент. 1982. С. 174.
352. А.с. 1220289. Орто-нитрофенокси-N-пара-нитробензоилтиокарбамат в качестве ускорителя вулканизации резиновой смеси / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Тухтамуродов З.Т., Искандаров И.Н., Городняя Л.И. – Заявл. 13.07.84; № 3771532, опублик. 22.11.85.
353. Бабаев И.Д., Махсумов А.Г., Балтабаев У.А. Синтез новых производных тиокарбамата и изыскание на их основе биологически активных соединений // Хим.природн.соедин. 1998. Спец.выпуск. С. 95-97.
354. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Бабаев И. Янги биологик фаол тиокарбамат хосилаларининг синтези // Кимё ва фармация. 1997. № 3. Б. 5-7.
355. Бабаев И.Д., Балтабаев У.А. Микробиологик фаол бирикмалар синтези // Организмдаги модда алмашинуви жараёнларига физик ва кимёвий омилларнинг таъсири: - Тез. докл. Андижон. 1997. Б. 87.
356. Балтабаев У.А., Жураев А.Ж., Таджиева Х.С. – Синтез производных бензоилтиокарбаматов. – Жур. Кимё ва кимё технологияси. 2012. №3. С.35-38.
357. Робертс Дж, Касерно М. Основы органической химии: В 2 томах. Т.2. – Пер.под ред. А.Н. Несмеянова. – М.: Мир, 1978. 888 с.
358. Степанов Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей. – М.: Химия, 1984. 516 с.

359. Эппликвист Д., Де Пюи Ч., Райнхарт К. Введение в органическую химию. – Пер.с англ. – М.: Мир, 1985. 384 с.
360. А.с. 1678820.1,2-О, О-Бис(пара-хлорбензоилтиокарбамоил)-ализарин в качестве красителя с антисептическим действием для мыла / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Аманов Н.А., Еремина Э.М. – Заявл. 12.01.89; № 4636395; опубл. 22.05.91. // Опубл. БИ. № 35. 1991.
361. Балтабаев У.А., Махсумов А. Г., Абдуллаев Ш. У. – Синтезы на основе ароматических изатиоцианатов и свойства полученных соединений. – Жур. Кимё ва кимё технологияси. 2006. № 2. С. 36-40.
362. Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. – Л.: Химия, 1991. 560 с.
363. Тигер Р.П., Бехли Л.С., Энтелис С.Г. О роли среды в механизме взаимодействия изоцианатов со спиртами // Кинетика и катализ. 1968. Т.9. Вып. 4. С. 912-915.
364. Воробьев Н.К., Шهبанова О.К. К кинетике реакции анилина с м-хлорфенилизоцианатом в неводных средах // Изв. высш. учеб. заведений. Хим. и хим.технол. 1972. Т. 15. № 2. С. 210-213.
365. Арбузов Б.А., Зобова Н.Н., Рубинова Н.Р. Взаимодействие ацилизоцианатов с пиридином // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 4. С. 927-928.
366. Нуридджанян К.А. Ацилизоцианаты // Усп.химии.1970. Т.39. Вып.2. С. 259-275.
367. Деркач Г.И., Слюсаренко Е.И., Либман Б.Ю., Липтуга Н.И. Диизоцианаты и диизотиоцианаты алкилфосфоновых кислот // Журн.общ.химии. 1965. Т. 35. № 10. С. 1881-1883.
368. Hart W., McCreal M.E., Thurston P.E. 3,3¹-сульфонил-бис-(фенилизоцианаты) // J. Org. Chem. 1962. Vol. 27. P. 338-340.
369. Minegishi J. Толуоленизоцианат // Когмо Kagаки Zasshi. 1963. Т. 60. С. 1264– 1265.

370. Easton N.R., Cassady D. R., Dillard R. Реакции ацетиленов. Третичные спирты ацетиленового ряда с изоцианатами // *J. Org. Chem.* 1962. Vol.27. P. 2927-2932.

371. Горбатенко В.И., Мельниченко Н.В., Герцюк М.Н., Самарый Л.И. Изучение реакции α -хлоралкилизотиоцианатов с N-моносилилированными карбонимидами // *Журн. орган. химии.* 1976. Т. 12. № 10. С.2103-2107.

372. Келехсаева Б.А., Юхтин Н.Н., Чимишкян А.А., Сычев А.В. Научные основы унификации технологии гербицидов из класса N-арил-N¹, N¹-диалкилмочевин / 12-й Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: - Тез. докл. Москва, 1981. С. 159-160.

373. Barnes J.H., McCrea P.A., Marsnale P.G., Sheahan M., Waleh P.A. Chemistry Pharmacology of esters of methylpentynol and related compounds // *J. Pharmacy. Pharmacol.* 1958. № 5. S. 315-31.

374. Galley A.H., Trotter P., Methylpentynol Carbamate pharmacological and clinical investigations // *Lancet.* 1958. B.1. № 343. S. 7014-7019.

375. Lauger L., Prost M., Charlier R., Carbinols carbamates et esters prophnyligues, et leur activite hepnotique // *Helv.Chim. Acta.* 1959. B. 42. № 7. S. 2379-2394.

376. Hopkins T.R., Rea J.H., Strickler P.D., Vanderlinde. acetylenic carbamates // *J. Org. Chem.* 1962. Vol. 27. № 2. P. 659-662.

377. Матяш Л.П., Пархоменко П.И., Безменова Т.Э. Синтез N-(сульфоланил-3-сульфонил) мочевины // *Укр. хим. журн.* 1976. Т.42. №1. С.1178-1179.

378. Мельников Н.Н. Химия и технология пестицидов.-М.: Химия, 1974. 768 с.

379. Мохаммад Заир., Балтабаев У.А. Применение рентгеноконтрастного препарата ММ-75 при проведении бронхографии // *Мед. журн. Узбекистана.* 1991. № 9. С. 59-61.

380. Мохаммад Заир. Применение рентгеноконтрастного препарата ММ-

- 75 для обследования желудочно-кишечного тракта // Мед. журн. Узбекистана. 1991. № 10. С. 54-55.
381. Мохаммад Заир. Новый рентгеноконтрастный препарат ММ-75 // Мед.журн. Узбекистана. 1992. № 4. С. 60-61.
382. Пат. 1800 РУз. N, N¹-гексаметилен-бис (2,6-дйод-4-карбоксифенилкарбамат), обладающий рентгеноконтрастной активностью / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Махсумов Д.Н., Мохаммад З. – Заявл. 5.02.93; № ИН ДР 9300091.1. // Расмий Ахборотнома. 1994. № 2. С. 60.
383. Балтабаев У.А., Джураев А.Д., Таджиева Х.С. – Реакции фенилизоцианата с α -аминокислотами. – Жур. Кимё ва киме технологияси. 2008. №1. С. 39-42.
384. Балтабаев У.А., Махсумов А. Г., Бабаев И. Д., Ахмедов К. Н. Синтез и рострегулирующая активность производных тиомочевины и тиокарбаматов. – Хим. жур.Казахстана. – 2006.№3(12). С .58-64.
385. Балтабаев У.А.,Махсумова Н. А., Махсумов А. Г. Синтез производных бис-мочевины и механизм их образования. – Хим. жур.Казахстана. 2006. №3(12). С . 65-71.
386. Балтабаев У.А., Джураев А.Д., Махсумов А.Г. – Новые производные тиомочевины и их биологическая активность. – Жур. Кимё ва кимё технологияси. 2007. №1. С.23-26.
387. Балтабаев У.А., Шукурлаев К.Ш., Закиров А.У. – Противовоспалительное средство. – Государственное патентное ведомство РУз. Свидетельство № IDP 2001 0813/DF. от 25.06.2007
388. Балтабаев У.А., Шукурлаев К.Ш. – Изучение возможного эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного свойств нового производного тиомочевины. – Журнал «Ilm sag-chashmalari» 2009. № 3. С.15-16.
389. Балтабаев У.А., Джураев А.Д., Мухамедов И.М., Насырова К.Х. – Изучение чувствительности микроорганизмов к производным мочевины, тиомочевины, тиобиуретов в условиях *in vitro* – Жур. Кимё ва кимё технологияси. 2016. № 3. С. 23-27

390. Балтабаев У.А., Жураев А.Ж., Хидирова Г.О. – Синтез и противовоспалительная активность производных тиомочевины – Жур. Тиббиётда янги кун. №3–4(15–16) 2016. С. 94–97.

391. Salomoni M., Muda M., Zuccato E. Mussini E. High – performance Liquid chromatographic determination of desmosine and isodesmosine after phenylisothiocyanate derivatization // J.Chromatogr. 1991. Dec.6. 572(1-2). P.312-316.

392. Anumula K.R., Taylor P. Quantitative determination of phenylisothiocyanate – derivatized amino sugars and amino sugar alcohols by high performance liquid chromatography // Anal. Biochem. 1991. Aug 15. 197 (1). P.113-120

393. Spiro M.J., Spiro R.G. Monosaccharide determination of glycoconjugates by reversephase high – performance liquid chromatography of their phenylthiocarbamyl derivatives // Anal. Biochem. 1992. Jul. 204 (1). P. 152-157.

394. Smith G.S., Barrelo J.C., Schmidt K.L., Tornwall M.S., Miller T.A. Protective effect of dimethylthiourea against mucosal injury in rat stomach. Implications for hydroxyl radical mechanism // Digestive Diseases and Sciences. –1992. Vol. 37. № 9. P. 1345-1355.

395. Yamada H., Shimizudani T., Hatsumura M., Oguri K., Yoshimura H. Metabolic formation of dimethylamine and methylamine from basic drugs containing N-methyl group: newly established chromatographic assay and its application to the determination of deaminase activity // Biol. Pharm. Bull. 1993. Sep. 16 (9). P. 847-851.

396. Andreani A., Rambaldi M., Locateli A., Bassa R., Fraccari A., Galatulas I. Potential antitumor agents. XXII. Synthesis and cytotoxic activity of imidazo [2,1-b] thiazole adamantylthioureas //J.Pharm.Belgique.1993.T.48. №5. P.378-382.

397. Ram S. Buchsbaum D. J. Radioiodination of monoclonal antibodies D 612 and 17-1A With 3-iodophenylisothiocyanate and their biodistribution in tumorbearing nude mice // Cancer. 1994. Feb.1. 73 (3 suppl.). P. 808-815.

398. Vidaluc I.L., Calmel F., Bigg D., Carilla E., Stenger A., Chopin P., Briley M. Novel [2-(4-piperidinyl) ethyl] (thio) ureas: synthesis and anticholinesterase activity // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. №5. P. 689-695.

399. Hamilton S.M., Zhang R.W. Effects of isothiocyanate alkyl chain – Length on hamster liver cytochrome P-450 activity // *Cancer. Lett.* 1994. Jul. 29. 82/2. P. 217-724.
400. Masukawa T., Nakanishi K. Involvement of blood glucose in the dimethylthiourea – induced protection against alloxan – induced diabetes // *Iapan J. Pharmacol.* 1994. Sep. 66 (1). P. 159-161.
401. Ikarashi Y., Ohno K., Mamma J., Tsushiya T., Nakamura A. Assessment of contact sensitivity of four thiourea rubber accelerators: comparison of two mouse lumph node assays with the guinea pig maximization Lest // *Food and Chem. Toxicol.* 1994. Nov. Vol. 32. №11. P. 1067-1072.
402. Lewis C.P., Dinsdale D., Neme B. Potentiation of oxidant-induced Lox-icity in hamster lung slices by dimethylthiourea // *Freu Podical Biol. and Med.* 1994. Vol.16. №5. P.561-569.
403. Emmett E.A., Risby T.N., Taylor J., Chen C.L., Jiang L., Feinman S.E. Skin elicitation threshold of ethylbutyl thiourea and mercaptobenzothiazole with relative leaching from sensetizing products // *Contact Dermatitis.* 1994. Vol.30. №2. P. 85-90.
404. Bailey L.M., Tu O., Issai G., Ha A., Shively J.E. Automated Carboxy-terminal sequence analysis of polypeptides containing C-terminal proline // *Anal. Biochem.* 1995. Ian.20. 224 (2). P. 588-596.
405. Rawel H.M., Kroll J. Some aspects of reactions of benzyl isothiocyanate bovine sarcoplasmic proteins // *Nahrung.* 1995. Vol.39. № 5-6. P. 465-474.
406. Vidaluc J.L., Calmel F., Bigg D.C., Carilla E., Briley M. Flexibie 1-[(2-aminoethoxy)alkyl]-3-ar(o)yl(thio) ureas as novel acetylcholinesterase inhibitors. Synthesis and biochemical evaluation // *J. Med. Chem.* 1995. 38(15). №21. P. 2969-2973.
407. Kutty R.K., Kutty G., Wiggert B., Chader G.J., Darrow R.M., Organisci-ak D.T. Induction of heme oxygenase I in the retina by intense visible light: sup-pression by the antioxidant dimethylthiouea // *Proceedings of the National Acade-my of Sciences USA.* 1995 Feb.14. 92 (4). P. 1177-1181.

408. Alio I.L., Ayala M.I., Mulet M. E., Artola A., Ruiz J.M., Bellot J. Anti-oxidant therapy in the treatment of experimental acute corneal inflammation // *Ophthalmic Research*. 1995. Vol. 27. №3. P. 136-143.
409. Keusch J., Lydyard P.M., Isenberg D.A., Delves P.J. Beta 1,4-galactosyltransferase activity in B cells detected using a simple ELSA -based assay // *Glycobiology*. 1995. Jun.5(4). P. 365-700.
410. Wehren A., Mayer H.E. Sobek A., Kloetzel P.M., Dahlmann B. Phosphoamino acids in proteasome subunits // *Biol. Chem*. 1996. Jul-Aug. 377 (7-8). P. 497-503.
411. Bell F.W., Cantrell A.S., Hogberg M., Jaskunas S.R., Johansson N.G., Jordan C.L., Kinnick M.D., Lind S., Morin J.M., Noreen R. Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis of PETT analogs // *J. Med. Chem*. 1995. Dec.8. 38 (25). P. 4929-4936.
412. Southan G. J., Szabo C., Thiemermann C. Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity // *British. J. Pharmacology*. 1995 Jan. 114 (2). P. 510-516.
413. Southan G.J., Zingarelli B., O'Connor M., Salzman A.L., Szabo C. Spontaneous rearrangement of aminoalkylisothioureas into mercaptoalkylguanidines, a novel class of nitric oxide synthase inhibitors with selectivity towards the inducible isoform. // *British J. Pharmacology*. 1996. Feb. 117 (4).P. 619-632.
414. Zhang Y., Wade K.L., Prester T., Talalay P. Quantitative determination of isothiocyanates, dithiocarbamates, carbon disulfide, and related thiocarbonyl compounds by cyclocondensation with 1,2-benzenedithiol // *Anal. Biochem*. 1996. Vol. 239. №2. P. 160-167.
415. Mason C.M., Guery B.P., Summer W.R., Nelson S. Keratinocyte growth factor attenuates lung leak induced by alpha-naphthylthiourea in rats // *Critical Care Medicine*. 1996. Vol. 24. №6. P. 925-931.

416. Abou-Shaabani R.R., al-Khamees H.A., Abou-Auda H.S., Simonelli A.P. Atom level electrotopological state indexes in QSAR: designing and testing antithyroid agents // *Pharmaceutical Research*. 1996. Vol.13. №1. P.129-136.
417. Woo K.L., Hwang Q.C., Kim H.S. Determination of amino acids in the foods by reversed-phase highperformance liquid chromatography with a new pre-column derivative, butylthiocarbamyl amino acid, compared to the conventional phenylthiocarbamyl derivatives and ion-exchange chromatography // *J. Chromatogr. A*. 1996. Jul.26. 740 (1). P. 31-40.
418. Sparidans P.W., Hartigh S., Ramp-Koopmanschap W.M. The determination of pamidronate in pharmaceutical preparations by ion-pair liquid chromatography after derivatization with penylisothiocyanate. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1997. №16 (3). P. 491-497.
419. Bogusz M. J., Kala M., Maier R.D. Determination of phenylisothiocyanate derivatives of amphetamine and its analogues in biological fluids by HPLC-APCI-MS or DAD. // *J. Anal. Toxicol.* 1997. Jan Feb. 21 (1). P.59-69.
420. Stark M., Wang Y., Danielsson O., Jorvall H., Johansson I. Determination of proteins, phosphatidylethanolamine, and phosphatidylserine in organic solvents extracts of Lessee material by analysis of phenylthiocarbamyl derivatives // *Anal. Biochem.* 1998. Dec.1. 265 (1). P. 97-102.
421. Sarwar G., Batting H.G., Davis T.A., Dakling P., Pencharz P.B. Free amino acids in milks of human subjects, of her primates and non-primates // *Br. J. Nutr.* 1998. Feb. P.79/2. 129-231.
422. Саусинь А.Э., Гринштейн В.Я. Синтез и изучение тиокарбамидов VI. 3-аминометил-4,4¹-диалкокситиокарбанилиды // *Изв. АН Латвии, сер.хим.* 1970. № 1. С. 85-89.
423. Галстухова Н.Б., Щукина М.Н. Зыкова Т.Н., Першин Г.Н. Синтетические противотуберкулезные препараты // *Хим.-фарм. журн.* 1970. №4. С. 23-28.

424. Фудзикава Ф., Хирази К., Хираяма Х., Найто М. Изучение химиотерапевтических агентов против *Mycobacterium tuberculosis*. XXVI. Синтез и противотуберкулезная активность производных фенилтиомочевины, п-этоксифенилтиомочевины и 3-бром-4-этоксифенилтиомочевины // *J. Pharmac. Soc. Japan*. 1971. Т. 91. С. 159-162.

425. Ranise A., Bondava F., Bruno O., Schenone S., Donnoli D., Parrillo C., Cenicola M., Rossi F. 1-Acyl-, 3-Acyl- and 1,3-duacyl-3-furfuryl-1-phenylthioureas with platelet antiaggregating and other activities // *Farmacol.* 1991. Oct. 46 (10). P. 1203-1216.

426. Heinisch G., Matuszczak B., Rakowitz D., Tantisira B. Synthesis of N-aryl-N¹-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity // *Arch. Pharm.* 1997. № 7. P. 207-210.

427. Jiao D., Eklind K., Choi E., Desai D., Amin S. Structure – activity relationships of isothiocyanates as mechanism – based inhibitors of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridil)-1-butanone – induced lung tumorigenesis in A/J mice // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. № 16. P. 4327 – 4333.

428. Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. Синтез и противоопухолевая активность новых тиосемикарбазонов салицилового альдегида и 4-диэтиламинобензальдегида // *Хим.-фарм. журн.* 1996. №11. С. 15-16.

429. Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М. Синтез и противоопухолевая активность новых 4-замещенных тиосемикарбазонов некоторых альдегидов // *Хим.-фарм. журн.* 1998. № 7. С. 14-15.

430. Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Агаронян А.А. Синтез и фармакологическая активность новых 1,4-замещенных тиосемикарбазидов // *Хим. – фарм. журн.* 1999. Т. 33. № 10. С. 15-16.

431. Masereel B., Schynts M., Krzesinski J.M., Pirotte B., Rorive G., Delarge J. A suiphonylthiourea (BM 20) related to torasemide: a new loop diuretic with relative potassium – sparing properties // *J. Pharm. and Pharmacol.* 1993. Vol.45. № 8. P. 720-724.

432. Овсепян Т.Р., Габриелян Е.Е., Диланян Э.Р., Агаронян А.А., Степанян Н.О. Синтез и гипогликемическая активность новых производных тиосемикарбазида // Хим.-фарм.журн. 1999. Т. 33. № 11. С. 12-13.
433. Пат. 159175. ГДР. Verfahren zur herstellung von ergolinthioharnstoffen / Seifert К.Н., Haertling S., Johne S. – Заявл. 29.05.81; № 2303973; опубл. 23.02.83. // РЖХим. 1983. 19 О 146 П.
434. Краснов В.П., Жданова Е.А., Смирнова Л.И. Синтез и биологическая активность амидов и пептидов 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-DL-, L- и D-фенилаланина // Успехи химии. 1995. Вып. 11. С. 1121-1142.
435. Пат. 1080174. Англия. Hypotensive compounds and method for treating hypertension employting some / Berger A., Borgaes E.E. – Заявл. 11.02.65; опубл. 23.08.67. // РЖХим. 1968. 19 Н 345 П.
436. Пат. 4220658 США. Treatment of hypertension with amidinoureas / Douglas George H. – Заявл. – 17.07.78; № 925145; опубл. 2.09.80. // РЖХим. 1981. 8 О 64 П.
437. Пат. 496205 Австралия. Pyridylthioureas / Charles Sylvester Fake. – Заявл. 28.08.74; № 72768/74; опубл. 18.09.78. // РЖХим. 1980. 3 О 91 П.
438. Пастушенков Л.В. Фармакологическая характеристика гутимина // Фармакол. и токсикол. 1966. № 6. С. 725-727.
439. Сергеева С.С., Январева И.Н., Урюпов О.Ю., Томчин А.Б. Действие амтизола и гутамина на дыхательный метаболизм нейрона // Фармакол. и токсикол. 1991. Т. 54. № 3. С. 22-24.
440. Томчин А.Б., Вележева В.С., Шустов Е.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. Антигипоксическое и актопротекторное действие производных имидазо [4,5-в] индола // Хим.-фарм. журн. 1998. № 2. С. 7-10.
441. Вележева В.С., Томчин А.Б., Мельман А.И., Марьшев В.В. Производные тиомочевина и тиосемикарбазида. Строение, превращение и фармакологическая активность. V. Имидазо [4,3-в] индолы // Ж. орган. химии. 1998. Т.34. № 4. С. 604-617.

442. Зарубина И.В., Миронова О.П., Криворучко Б.И., Смирнов А.В. Антиоксидантная активность антигипоксантов, производных тиомочевины, тиадиазола и пиперазина в модельных системах *in vitro* // Журн.Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. 2001. № 1. С. 10-11.

443. Katiyar Meers., Gupta S.P. Синтез и фунгицидная активность некоторых 1,3-дизамещенных фенилтиомочевин // Philipp. J. Sci. 1982. Vol. 11. № 1-2. P. 65-70.

444. Заявка. 2657772 ФРГ. Neue N-aryl-N¹-alkyl-thioharnstoffe, Verfahren zu ihrer herstellung sowie ihre verwendung als mittel zur bekämpfung von tierschen und pflanzlichen schadlingen / Enders E., Stendel W., Hammann I. Заявл. 21.12.76; опубл. 22.06.78. – кл. С 07 С 157/09, А 01 N 9/12 // РЖХим. 1979. 10 О 419 П.

445. Заявка. 55-79369 Япония. Производные (тио) мочевины, обладающие инсектицидной активностью / Фудзикава Канъити, Хога Такахино, Доки Тадаоки, Коянаги Тору [Исизара сангё к-к.]. – Заявл. 18.04.79; опубл. 14.06.80. // РЖХим. 1981. 22 О 348 П.

446. Заявка 57-128673. Япония. Производные бензоилтиомочевины и инсектициды на их основе / Вакабаяси Осаму, Касугаи Кейюки, Комура Нобуо, Като Ацуси, Утияма Кикуюко. – Заявл. 31.08.81, № 56-12336; опубл. 10.08.82. // РЖХим. 1983. 24 О 341 П.

447. Заявка 58-39657 Япония. Производные N-бензоил-N¹-фенилмочевины / Фудзикава Канъити, Хога Такахино, Коянаги Тору, Имаи Осаму, Доки Тадаоки, Ито Кейитиро. – Заявл. 1.09.81; № 56-139389; опубл. 8.03.83. // РЖХим. 1984. 4 О 298 П.

448. Заявка. 62-22765. Япония. Щелочные соли N-(6-алкокси-2-пиридил)-N¹-алкилтиокарбаматов и способы их получения / Ицуда Х., Каламура М., Като К., Кимура Н. – Заявл. 24.07.85; № 60-164662; опубл. 30.01.87. // РЖХим. 1988. 20 О 54 П.

449. Boyle N.A., Talesa V., Giovaninini E., Rosi G., Norton S.J. Synthesis and study of thiocarbonate derivatives of choline as potential inhibitors of acetylcholinesterase // *J. Med. Chem.* 1997. Sep.12. 40 (19). P. 3009-3013.
450. Upadhyaya J.S., Srivastava P.K. Potential antithyroid agents. III. N-arylthiocarbamides // *J. Indian. Chem. Soc.* 1981. Vol. 58. № 8. P. 792-794.
451. Ибрагимов Х., Махсумов А.Г., Балтабаев У.А. Синтез и исследование свойств производных нитротииокарбаматов // Докл. АН Узбекистана. 1976. № 3. С. 47-48.
452. Заявка. 62-286903. Япония. Гербицидная рецептура / Иган Т., Судзуки К., Новалеаки Ц. – Заявл. 3.06.86; № 61-1288228; опублик. 12.12.87. // РЖХим. 1989. 8 О 446 П.
453. Заявка. 62-48604. Япония. Гербицидные препараты / Иган Т. – Заявл. 26.08.85; № 60-187109; опублик. 3.03.87. // РЖХим. 1989. 7 О 416 П.
454. Махсумов А.Г. Ибрагимов Х.П., Абидова С., Балтабаев У.А. Новые биологически активные тиокарбамиды и тиокарбаматы // *Узб.хим.жур.* 1978. № 1. С. 37-41.
455. Кораблев М.В., Лукиенко П.И. Эффективность дитиокарбаминовой кислоты и сходных в строении соединений при гипоксии // *Фармакол. и токсикол.* 1967. № 2. С. 186-190.
456. Адо А.Д. Некоторые вопросы патогенезе воспаления в свете современных данных // *Акуш. и гинек.* 1970. № 6. С. 6-10.
457. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоровье, 1975. 240 с.
458. Сигидин Я.А. Современные принципы противовоспалительной терапии в ревматологии // *Терапевт.архив.* 1978. № 2. С. 138-145.
459. Дорминонтов Е.Н., Каршунов Н.И., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. – М.: Медицина, 1981. 176 с.
460. Степанюк Г.И., Столярчук А.А., Мевх А.Т. Влияние бензофуракаина на острое воспаление у крыс и активность простагландин – синтетазы *in vitro* // *Фармакол. и токсикол.* 1990. № 2. С. 66-68.

461. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. Экспериментальное обоснование комбинированного применения демефосфона с нестероидными противовоспалительными препаратами // Эксперим. и клин. Фармакол. 1992. № 3. С. 44-47.

462. Никбаев А.Т., Закиров У.Б., Азимов М.М. Патогенетическая терапия воспалительного процесса противовоспалительными средствами. -Т.: Ибн Сино. 1993. 70 с.

463. Бухтарева Т.А., Тринус Ф.П., Даниленко В.Ф. Структура и противовоспалительная активность амидов изоникотиновой и никотиновой кислот // Хим.-фарм. журн. 1998. № 11. С. 30-31.

464. Chezzi P., Melillo G., Meazza C., Differential contribution of R and S isomers in ketoprofen anti-inflammatory activity of cytokine modulation // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998. Dec. 287 (3). P. 1048-1055.

465. Шукуруллаев К. Противовоспалительная активность некоторых новых производных тиокарбамата. Автореф. дис... канд. мед. наук. Ташкент. 1990. 15 с.

466. Азимов Р.И. Противовоспалительная активность некоторых новых производных арил-тиомочевины. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ташкент. 1990. 15 с.

467. А.с. 686325. N,N-нитрозо-(п-хлорбензоил)-N¹, N¹-нитрозо-(карбамоил)-тиомочевина, проявляющая бактерицидную активность / Махсумов А.Г. Балтабаев У.А., Исмаилов Ф.Н. - Заявл. 11.04.78; № 2602738; опубл. 21.05.79.

468. А.с. 770009. N₁-п-нитробензоил-N₁-нитрозо-N₂-нитрозо-селенотиобиурет, проявляющий бактерицидную активность. / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Квон М.Г. - Заявл. 3.05.79; № 2771561; опубл. 13.06.80.

469. А.с. 770008. N₁-п-хлорбензоил-N₁-нитрозо-N₂-нитрозо-селенотиобиурет, проявляющий бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Квон М.Г., Фазылов А.А. - Заявл. 11.05.79; № 2764769; опубл. 13.06.80.

470. А.с. 799324. N₁-п-нитробензоил-N₁-нитрозо-N₃-нитрозо-N₃-диметилкарбамоилтиомочевина, проявляющая бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Рузыбаев Р.М. – Заявл. 7.09.79; № 2822315; опубл. 22.09.80.
471. Ким М.Г., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Исмаилов Ф.Н. Изучение химиотерапевтической активности препаратов – производных нитрозо-тиомочевины // В сб. науч. трудов: Совершенствование технологии, фармакологическое и химическое изучение некоторых лекарственных препаратов. Т., ТашГосМИ. 1983. С. 27-30.
472. Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Алимов Р.А. Противоопухолевая активность новых нитрозопроводных тиокарбамата и тиомочевины // В сб. науч. трудов: Анализ, синтез и фармакологическое изучение некоторых физиологически активных веществ. Т., ТашГосМИ. 1987. С. 56-59.
473. Мухаммад Захир. Изучение нового рентгеноконтрастного препарата “ММ-75”. Дис.....канд.мед.наук. Ташкент, 1993. 66 с.
474. Балтабаев У.А., Махсумов А.Г. Синтез и свойства производных бензоилтиомочевины // Межд.конф. – Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан: - Тез.докл. Алматы–Шымкент. 2002. С. 41 – 44.
475. Чумбалов Т.К., Поляков В.В., Музычкина Р.А., Назарова В.Д., Жусупова Г.Е. Изучение антиокислительной активности некоторых производных антрахинона // Ж.орган.химии. 1976. Т.12. Вып.7. С. 1543-1546.
476. Богатский А.В., Кавецкий Р.Е., Литвинова Л.А., Лемпарт Г.В., Андронати С.А., Балицкий К.П., Уманский Ю.А., Векслер И.Г., Якименко Л.В., Филиппова Т.О. Иммуностимуляторы. I. Синтез и фармакологическая активность дигидрохлорида 1,2-бис [2-(диэтиламино)этокси] антрахинона // Хим.-фарм.журнал. 1978. № 4. С. 46-50.
477. Литвинова Л.А., Лемпарт Г.В., Филиппова Т.О., Жук О.В. Иммуностимуляторы. II. Синтез и иммуотропная активность некоторых производных антрахинонов // Хим.-фарм.журн. 1978. № 11. С. 65-67.

478. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химотерапия опухолевых заболеваний. – М.: Медицина, 1984. 304 с.

479. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Лемпарт Г.В., Исаев С.Д., Ясинская О.Г., Иванова В.В. Синтез и противовирусная активность сложных эфиров антрахинонов // Хим.-фарм.журн. 1983. № 2. С. 19-20.

480. Литвинова Л.А., Ляхова С.А., Андронати С.А., Жукова Н.А., Ясинская О.Г., Галкин Б.Н., Филиппова Т.О., Головенко Н.Я. Синтез и фармакологические свойства новых аминациламиноантрахинонов // Хим.-фарм.журн. 1998. Т. 32. № 12. С. 14-17.

481. Литвинова Л.А., Лемпарт Г.В., Андронати С.А., Филиппова Т.О. Иммуностимуляторы. III. Синтез и иммуностропная активность хлоргидратов бис-основных эфиров 4-замещенных ализаринов // Хим.-фарм.журн. 1980. № 10. С.34-37.

482. А.с 1678820. 1,2-О, О–Бис (пара–хлорбензоилтиокарбамоил) – ализарин в качестве красителя с антисептическим действием для мыла / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Аманов Н.А., Еремина Э.М. – Заявл. 12.01.89; № 4636395; опубли. 22.05.91. // Опубли. БИ. № 35. 1991.

483. Теренцев П.Б., Стансявичюс А.П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований // Вильнюс. Мокслас. 1987. 188 с.

484. Балтабаев У.А., Абдуллаева У.М., Кадырова М.Н., Эргашева Н.Ш. Реакции производных бензоилизотиоцианатов с α -аминокислотами // V Международный молодежный конкурс научных работ «МОЛОДЕЖЬ В НАУКЕ: НОВЫЕ АРГУМЕНТЫ» Россия, г. Липецк, 10 ноября 2016 г. С. 82-85

485. Балтабаев У.А., Бабаджанов Ж.Б., Абдуганиев У.Б., Рустамов А.А.. Синтез и биологическая активность производных тиокарбаматов // V Международный молодежный конкурс научных работ «МОЛОДЕЖЬ В НАУКЕ: НОВЫЕ АРГУМЕНТЫ» Россия, г. Липецк, 10 ноября 2016 г. С. 82-85

486. Балтабаев У.А., Бабаджанов Ж.Б. Бактерицидная активность производных тиокарбаматов // III Международная молодежная научная кон-

ференция «МОЛОДЕЖЬ В НАУКЕ: НОВЫЕ АРГУМЕНТЫ» Россия, г. Липецк, 28 февраля 2017 г. С. 128-131

487. Балтабаев У.А. Синтез экологически чистых производных тиомочевины на основе α -аминокислот // ТДСИ. «Юқори малакали стоматологларни тайёрлашда таълим тизимининг назарий ва амалий муаммолари». Ўқув-илмий-амалий анжуманининг мақола ва тезислар тўплами (ҳалқаро иштирокда). Тошкент. 6-7 январь. 2017. С. 747-748.

488. Балтабаев У.А., Бабаджанов Ж.Б. Синтез и биологическая активность производных тиокарбаматов // “I Халқаро стоматологлар ажумани” Халқаро илмий-амалий анжуман тўплами. Тошкент. 4-5 май 2017 й. С. 388-389.

У. БАЛТАБАЕВ, Ж. РИЗАЕВ

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОИЛИЗОТИОЦИАНАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

МОНОГРАФИЯ

Редактор: Ш. Мирзаев

Дизайнер: Ш. Шозокиров

Qog'oz bichimi: 60×84 ¹/₁₆.

Times New Roman garniturasida terildi.

Shartli bosma tabog'i: 10.

Buyurtma № 28. Adadi: 200 nusxa.

“DELTA-PRINT” MChJ da chop etildi.

Toshkent shahri, Usta Shirin ko'chasi 134-uy.



ISBN: 978-9943-5121-2-2



9 789943 512122