

ПИСЬМА
В РЕДАКЦИЮ

УДК 539.17

СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ
ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ ИЗОНИКОТИНОВОЙ
КИСЛОТЫ

© 2019 г. О. А. Нуркенов^{а, *}, Г. Ж. Карипова^а, Т. М. Сейлханов^б,
Ж. Б. Сатпаева^а, С. Д. Фазылов^а, А. Нухулы^с

^а Институт органического синтеза и углекислотной химии Республики Казахстан,
ул. Алиханова 1, Караганда, 100008 Казахстан

*e-mail: nurkenov_oral@mail.ru

^б Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан

^с Павлодарский государственный педагогический университет, Павлодар, Казахстан

Поступило в Редакцию 29 марта 2019 г.

После доработки 16 апреля 2019 г.

Принято к печати 19 апреля 2019 г.

Взаимодействие гидразида изоникотиновой кислоты с этил-, аллил- и циннамоилизотиоцианатами приводит к образованию соответствующих алкилтиосемикарбазидов и продуктов их внутримолекулярной гетероциклизации – 1,2,4-триазолов.

Ключевые слова: гидразид изоникотиновой кислоты, тиомочевина, изотиоцианаты, алкилтиосемикарбазиды, 1,2,4-триазолы

DOI: 10.1134/S0044460X19090208

Известно, что противотуберкулезное действие гидразида изоникотиновой кислоты и его производных в значительной мере определяется структурой фармакофорных фрагментов, входящих в его состав [1–3]. Несмотря на большое число публикаций по синтезу различных гидразидных производных, их свойствам и строению [4, 5], данные соединения в настоящее время представляют интерес для дальнейшего изучения и модификации. Учитывая высокую противотуберкулезную и противомикробную активность тиосемикарбазидных и 1,2,4-триазольных производных гидразида изоникотиновой кислоты [6, 7], перспективным представлялось изучение его реакций с этил-, аллил- и циннамоилизотиоцианатами в различных условиях. Реакции проводили в спиртовой среде, получая соответствующие алкилтиосемикарбазиды **1** и **2** (схема 1). Установлено, что соединения

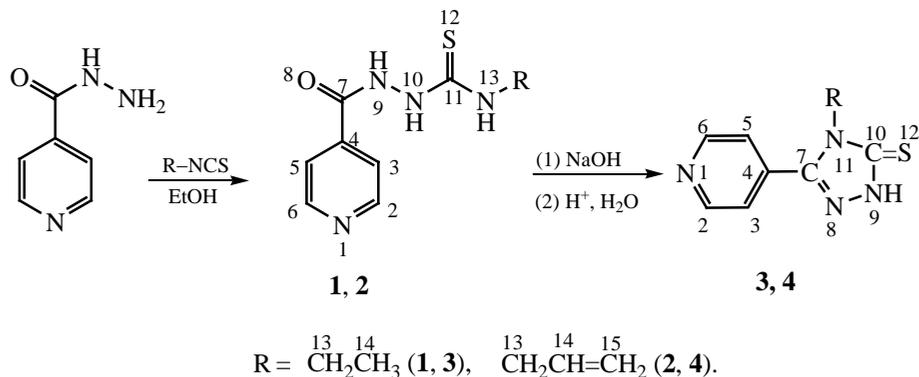
1 и **2** в водно-щелочной среде при последующем подкислении подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации с образованием 1,2,4-триазол-5(4H)-тионов **3** и **4** (схема 1).

Известно, что 1,2,4-триазол-3-тионы можно получать спеканием гидразида с тиомочевинной [8]. Аналогичной реакцией спекания гидразида изоникотиновой кислоты с аллилтиомочевинной и тиомочевинной при 170°C в течение 4 ч нами были синтезированы соединения **4** и **5** (схема 2). Конечные продукты реакции были выделены после обработки реакционной смеси 20%-ным раствором гидроксида натрия с дальнейшим подкислением.

Сравнение свойств соединения **4**, синтезированного обоими методами, подтвердило его полную идентичность.

Полученные тиосемикарбазиды **1**, **2** и 1,2,4-триазол-3-тионы **3–5** после перекристаллизации из

Схема 1.



спирта представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях при нагревании. Строение всех синтезированных соединений **1–5** доказано методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также данными двумерной спектроскопии ЯМР COSY (^1H – ^1H) и HMQC (^1H – ^{13}C).

Аналогичная реакция гетероциклизации была проведена с *N*-циннамоил-2-изоникотиноилгидразинкарботиоамидом **6**. Синтез тиосемикарбазидного производного **6** осуществляли взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты с циннамоилизотиоцианатом (получен взаимодействием циннамоилхлорида с роданистым калием в среде ацетона) в спиртовом растворе при эквимолярном соотношении реагирующих веществ. Установлено, что соединение **6** в водно-щелочной среде при последующем подкислении также подвергается внутримолекулярной гетероциклизации с образованием 7-фенил-3-(пиридин-4-ил)-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]тиазин-5-она **7** (схема 3).

Полученные 1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионы **3–5**, **7** имеют в своей структуре два нуклеофильных цен-

тра – экзоциклический атом S и эндоциклический атом N, благодаря чему они могут представлять интерес как синтоны для получения новых классов потенциально биоактивных соединений.

***N*-Этил-2-изоникотиноилгидразинкарботиоамид (1)**. К раствору 4 г (0.036 моль) гидразида изоникотиновой кислоты в 20 мл этанола при перемешивании прибавляли по каплям раствор 2.6 г (0.036 моль) этилизотиоцианата в 5 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После окончания реакции смесь охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодного этанола и перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 5.95 г (88%), т. пл. 235–236°C (EtOAc). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3198 (NH), 1689 (C=O), 1248 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.02 т (3H, H^{14} , $^3J = 6.9$), 3.41–3.45 м (2H, H^{13}), 7.78 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, $^3J = 6.0$), 8.72 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, $^3J = 6.0$), 8.16 уш. с (1H, H^{13}), 9.34 уш. с (1H, H^9), 10.60 уш. с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 15.00 (C^{15}), 39.08 (C^{14}), 122.19 ($\text{C}^{3,5}$), 140.06 (C^4), 150.71 ($\text{C}^{2,6}$), 164.95 (C^7), 181.63 (C^{11}).

Схема 2.

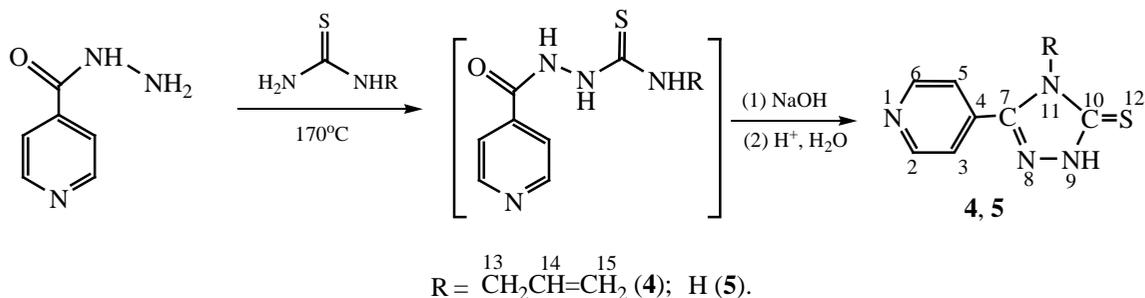
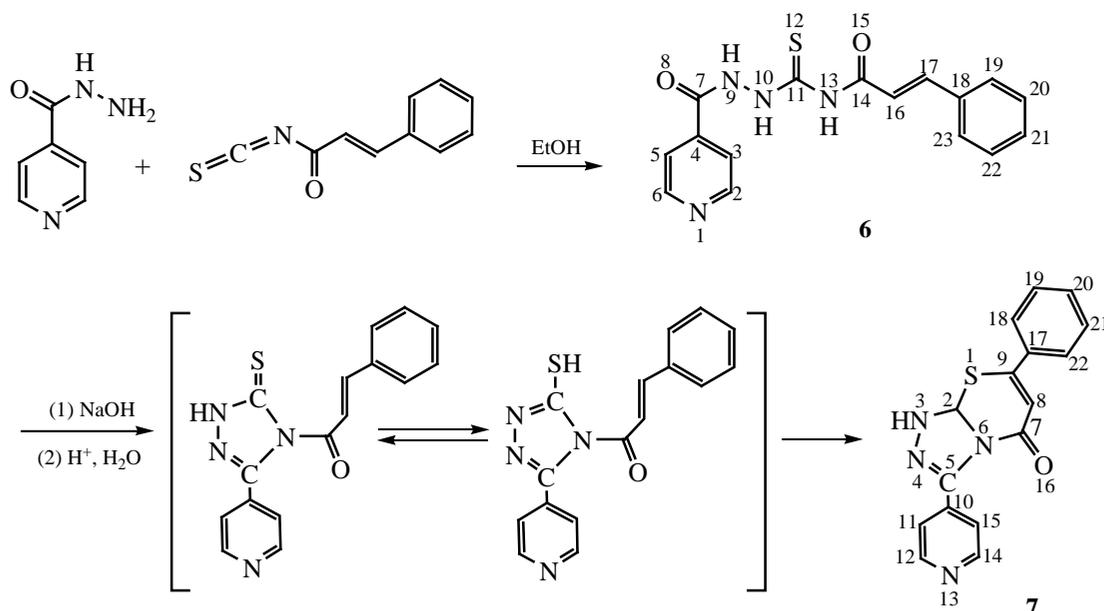


Схема 3.



Найдено, %: С 48.25; Н 5.43; N 25.06. $C_9H_{12}N_4OS$.
Вычислено, %: С 48.20; Н 5.39; N 24.98.

**N-Аллил-2-изоникотиноилгидразинкарбо-
тиоамид (2)** получали аналогично. Выход 84%,
т. пл. 220–222°C. ИК спектр (КВг), ν , cm^{-1} : 3201
(NH), 1681 (C=O), 1220 (C=S). Спектр ЯМР 1H , δ ,
м. д. (*J*, Гц): 4.07 с (2H, H¹⁴), 4.99–5.12 м (2H, H¹⁶),
5.75–5.81 м (1H, H¹⁵), 7.78 д (2H, H^{3,5}, $^3J = 5.5$), 8.36
уш. с (1H, H¹³), 8.75 д (2H, H^{2,6}, $^3J = 5.5$), 9.48 с (1H,
H⁹), 10.64 с (1H, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.:
46.46 (C¹⁴), 115.80 (C¹⁶), 122.21 (C^{3,5}), 135.43 (C¹⁵),
140.07 (C⁴), 150.70 (C^{2,6}), 165.00 (C⁷), 182.17 (C¹¹).
Найдено, %: С 50.88; Н 5.17; N 23.78. $C_{10}H_{12}N_4OS$.
Вычислено, %: С 50.83; Н 5.12; N 23.71.

**4-Этил-3-(пирид-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-
5(4H)-тион (3)**. Смесь 1 г (0.004 моль) соединения
1 и 20 мл 2%-ного водного раствора гидроксида на-
трия перемешивали при 85°C в течение 2 ч, после
чего охлаждали и нейтрализовали до слабокислой
среды (рН = 6). Осадок отфильтровывали и суши-
ли. Выход 0.8 г (96%), т. пл. 225–226°C (вода). ИК
спектр (КВг), ν , cm^{-1} : 3194(NH), 1557 (C=N), 1298
(C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.14 т (3H,
H¹⁴, $^3J = 6.9$), 4.06 к (2H, H¹³, $^3J = 6.9$), 7.68 д (2H,
H^{3,5}, $^3J = 6.0$), 8.75 д (2H, H^{2,6}, $^3J = 6.0$), уш. с 13.31
(1H, H⁹). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.96 (C¹⁴),
39.38 (C¹³), 122.99 (C^{3,5}), 134.08 (C⁴), 149.51 (C⁷),

151.11 (C^{2,6}) и 167.99 (C¹⁰). Найдено, %: С 52. 59;
Н 4.94; N 27.21. $C_9H_{10}N_4S$. Вычислено, %: С 52.41;
Н 4.89; N 27.16.

**4-Аллил-3-(пирид-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-
5(4H)-тион (4)**. а. Получали аналогично. Выход
80%, т. пл. 200–201°C. ИК спектр (КВг), ν , cm^{-1} :
3188(NH), 1604 (C=N), 1301 (C=S). Спектр ЯМР
 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.75–4.85 м (3H, H^{13,15}), 5.10 д
(1H, H¹⁵, $^3J = 10.5$), 5.78–5.85 м (1H, H¹⁴), 7.66 д
(2H, H^{3,5}, $^3J = 5.0$), 8.72 д (2H, H^{2,6}, $^3J = 5.0$), 13.48
уш. с (1H, H⁹). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 46.52
(C¹³), 117.81 (C¹⁵), 122.68 (C^{3, 5}), 132.21 (C¹⁴),
133.93 (C⁴), 149.76 (C⁷), 151.01 (C^{2,6}), 168.72 (C¹⁰).
Найдено, %: С 55.10; Н 4.68; N 25.70. $C_{10}H_{10}N_4S$.
Вычислено, %: С 55.02; Н 4.62; N 25.67.

б. Смесь 2 г (0.015 моль) гидразида изонико-
тиновой кислоты и 6.97 г (0.06 моль) *N*-аллил-
тиомочевины тщательно растирали в ступке, затем
нагревали до 170°C в сплаве Вуда и выдерживали
в течение 2 ч. После охлаждения прибавляли 20%-
ный раствор гидроксида натрия. Образовавшуюся
суспензию фильтровали, фильтрат подкисляли со-
ляной кислотой до рН = 5. Осадок отделяли филь-
трованием через воронку Шотта и сушили. Выход
1.5 г (45.5%), т. пл. 200–202°C.

**3-(Пирид-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тион
(5)** получали аналогично соединению **4** по методи-

ке б из 2 г (0.015 моль) гидразида изоникотиновой кислоты и 4.57 г (0.06 моль) тиомочевини. Выход 2.5 г (93.6%), т. пл. $\geq 350^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3195 (NH), 1610 (C=N), 1272 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.79 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, $^3J = 6.1$), 8.67 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, $^3J = 6.1$), 13.90 уш. с (2H, $\text{H}^{9,11}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 119.98 ($\text{C}^{3,5}$), 133.03 (C^4), 148.85 (C^7), 151.10 ($\text{C}^{2,6}$), 168.19 (C^{10}). Найдено, %: C 47.24; H 3.45; N 31.51. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 47.18; H 3.39; N 31.44.

N-(2-Изоникотиноилгидразинкарбон-тиоил)-3-фенилакриламид (6). Смесь 1.37 г (0.01 моль) гидразида изоникотиновой кислоты и 1.89 г (0.01 моль) циннамоилизотиоцианата перемешивали при $70\text{--}75^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 1.3 г (40%), т. пл. $230\text{--}231^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3194 (NH), 1686 (C=O), 1631 (C=N), 1215 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.02 д (1H, H^{16} , $^3J = 15.9$), 7.42–7.44 м (3H, $\text{H}^{20\text{--}22}$), 7.60–7.62 м (2H, $\text{H}^{19,23}$), 7.75 д (1H, H^{17} , $^3J = 15.9$), 7.78–7.79 м (2H, $\text{H}^{3,5}$), 8.75–8.76 м (2H, $\text{H}^{2,6}$), 11.42 уш. с (1H, H^9), 11.75 уш. с (1H, H^{13}), 12.24 уш. с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 111.98 (C^{16}), 122.03 ($\text{C}^{3,5}$), 128.82 ($\text{C}^{19,23}$), 129.68 ($\text{C}^{20,22}$), 131.39 (C^{21}), 134.54 (C^{18}), 139.74 (C^4), 145.34 (C^{17}), 150.95 ($\text{C}^{2,6}$), 163.71 (C^7), 166.10 (C^{14}), 181.66 (C^{11}). Найдено, %: C 58.93; H 4.35; N 17.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 58.88; H 4.32; N 17.17.

7-Фенил-3-(пирид-4-ил)-5H-1,2,4-триазоло-[3,4-b][1,3]тиазин-5-он (7) получали аналогично соединению 3 из 1 г (3 ммоль) соединения 6. Выход 0.17 г (18%), т. пл. $\geq 320^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1641 (C=O), 1554 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.48–7.77 м (6H, $\text{H}^{2,18\text{--}22}$), 7.81 д (2H, $\text{H}^{11,15}$, $^3J = 5.0$), 8.67 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, $^3J = 5.0$), 13.90 уш. с (2H, $\text{H}^{9,11}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 119.26 (C^2), 119.88 (C^8), 120.02 ($\text{C}^{11,15}$), 128.70 ($\text{C}^{18,22}$), 128.96 ($\text{C}^{19,21}$), 129.41 (C^{20}), 133.52 (C^{17}), 133.71 (C^{10}), 134.74 (C^5), 144.34 (C^9), 151.12 ($\text{C}^{12,14}$), 171.68 (C^7). Найдено, %: C 62.37; H 3.98; N 18.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 62.32; H 3.92; N 18.17.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в ДМСО- d_6 записаны на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 при рабочих частотах 399.78 и 100.53 МГц соответственно (внутренний стандарт – ГМДС). ИК спектры записаны

на спектрометре Nicolet 5700. Элементный анализ проведен на анализаторе Hewlett-Packard 185B. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10. Контроль за протеканием реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (Россия) в системе изопропанол–аммиак (25%-ный водный)–вода (7:2:1), проявление параами иода.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP05131054).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mona E.F., Mohammed G.A.* // Egypt. J. Chem. 2019. Vol. 62. N 2. P. 171. doi 10.21608/EJCHEM.2018.4427.1393
2. *Martins F., Santos S., Ventura C., Elvas-Leitao R., Santos L., Vitorino S., Reis M., Miranda V., Correia H.F., Sousa J.A., Kovalishyn V., Latino D.A.R.S., Ramos J., Viveiros M.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. N 81. P. 119. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.077
3. *Machado D., Couto I., Perdigão J., Rodrigues L., Portugal I., Baptista P., Veigas B., Amaral L., Viveiros M.* // PLoS ONE. 2012. N 7 (4). P. e34538. doi 10.1371/journal.pone.0034538
4. *Farhan M.E., Assy M.G.* // Egypt. J. Chem. 2019. Vol. 62. N 2. P. 171. doi 10.21608/EJCHEM.2018.4427.1393
5. *Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Zhihotova T.S., Satpayeva Zh.B., Akhmetova S.B., Kurmanbayeva Zh., Karipova G.K., Isayeva A.Zh.* // News of NAS RK, Ser. Chem. Techn. 2015. Vol. 1. N 409. P. 9.
6. *Ali B., Khan K.M., Arshia, Kanwal, Hussain Sh., Hussain Sf., Ashraf M., Riaz M., Wadood A., Perveen S.* // Bioorg. Chem. 2018. N 79. P. 34. doi 10.1016/j.bioorg.2018.04.004
7. *Овсепян Т.Р., Дилян С.В., Акопян, М.Р., Минасян Н.С., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Мелик-Оганджян Р.Г.* // Хим. ж. Арм. 2016. Т. 69. № 1–2. С. 121.
8. *Abdalla S.M., Hegab M.I., Abo Taleb N.A., Hasabelnaby S.M., Goudah A.* // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. N 4. P. 1267. doi 10.1016/j.ejmech.2009.10.028

Synthesis and Intramolecular Heterocyclization of Some Isonicotinic Acid Thiosemicarbazides

O. A. Nurkenov^{a, *}, G. Zh. Karipova^a, T. M. Seilkhanov^b,
Zh. B. Satpaeva^a, S. D. Fazylov^a, and A. Nukhuly^c

^a *Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan,
ul. Alikhanova 1, Karaganda, 100008 Kazakhstan*

**e-mail: nurkenov_oral@mail.ru*

^b *Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, Kazakhstan*

^c *Pavlodar State Pedagogical University, Pavlodar, Kazakhstan*

Received March 29, 2019; revised April 16, 2019; accepted April 19, 2019

The reaction of isonicotinic acid hydrazide with ethyl, allyl and cinnamoyl isothiocyanates leads to the formation of the corresponding alkylthiosemicarbazides and the products of their intramolecular heterocyclization – 1,2,4-triazoles.

Keywords: isonicotinic acid hydrazide, thiourea, isothiocyanates, alkylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles