

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ТРИМЕТИЛСИЛИЛПРОИЗВОДНЫХ С ИЗОЦИАНАТАМИ

© 2022 г. Л. О. Белова^а, Н. А. Голуб^{а,*}, М. В. Плетнева^а, Н. И. Кирилина^б, А. Д. Кирилин^а

^а МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

^б Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, ш. Энтузиастов 38, Москва, 105118 Россия

*e-mail: golub-n.a@mail.ru

Поступило в редакцию 9 июля 2022 г.

После доработки 30 июля 2022 г.

Принято к печати 4 сентября 2022 г.

Взаимодействием триметилсилильного производного гидразида изоникотиновой кислоты (изониазида) с органическим и кремнийорганическими изоцианатами получены ранее неизвестные производные изониазида, благодаря предварительному силилированию субстрата.

Ключевые слова: гидразид изоникотиновой кислоты, N-(триметилсилил)изоникотиногидразид, триметилсилилизотиоцианат, (триметоксисилилпропил)изоцианат, гексаметилдисилазан, семикарбазиды

DOI: 10.31857/S0044460X22110038, **EDN:** LNDSEV

Производные гидразина широко применяются, в том числе при создании лекарств. Среди них особое место занимает гидразид изоникотиновой кислоты, являющийся субстанцией известного противотуберкулезного препарата изониазид [1, 2]. Однако способы и возможности получения его аналогов, особенно кремнийорганических, остаются недостаточно изученными.

Известно, что открытие в 1963 г. специфической биологической активности у 1-арилсилатранов нарушило существовавшее в научном мире мнение о биологической инертности кремнийорганических соединений, что способствовало началу интенсивных исследований в области синтеза и целенаправленного изучения свойств этих веществ [3]. Было установлено, что очень часто биологическая активность кремнийорганических соединений внутри класса зависит от типа функциональных групп в молекуле. Так, например, показана возможность синтеза производных изониа-

зида, содержащих пространственно-затрудненные фрагменты, снижающие токсичность продукта [4]. Этой проблемой активно занимались как за рубежом [5], так и в России [6].

Ранее была показана возможность синтеза кремнийорганических производных гидразида изоникотиновой кислоты с помощью различных силилирующих реагентов: триметилхлорсилана, N,O-бис(триметилсилил)ацетамида, N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида, N-триметилсилилмидазола (схема 1) [1].

Известно также, что часто при создании новых лекарственных препаратов используют принцип химического модифицирования структуры хорошо зарекомендовавших себя веществ. Учитывая значимость аналогов изониазида, продолжение исследований в области их синтеза остается актуальной задачей.

Проведенные нами исследования показали, что даже длительное нагревание (18 ч) гидразида

Схема 1.

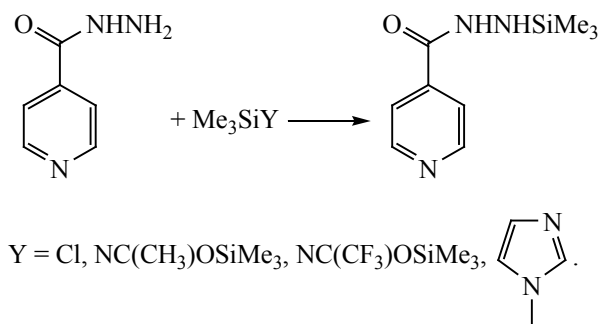
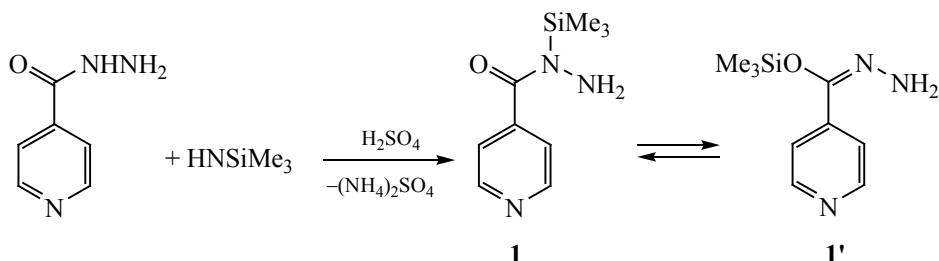


Схема 2.



изоникотиновой кислоты с триметилсилилизацианатом при 80°C, в том числе с применением катализатора [ди(2-этилгексаноата)олова], и использование растворителя не приводило к образованию соответствующего триметилсиллилпроизводного семикарбазида. Однако предварительное введение в молекулу гидразида изоникотиновой кислоты триметилсилильной группы резко изменило характер процесса и позволило получить целевые продукты (схема 2).

Установлено, что в результате введения триметилсилильного заместителя в молекулу гидразида изоникотиновой кислоты с помощью гексаметилдисилазана продуктом реакции является равновесная смесь N- и O-таутомеров **1** и **1'**. Доказательством наличия изомеров **1** и **1'** является регистрация в ИК спектре интенсивных полос поглощения при 3302, 3250, 1546, 843 (NH₂), 1667 (C=O), 1578 (C=N) и 1131 см⁻¹ (Si–O). В спектре ЯМР ¹H зарегистрированы два сигнала протонов Me₃Si-группы в области –0.02 и 0.02 м. д., кото-

рые характерны для протонов NSiMe₃ и OSiMe₃ соответственно. В спектре ЯМР ²⁹Si присутствуют два сигнала кремния в области 7.38 и 22.64 м. д., в спектре ЯМР ¹³C – сигналы в области –1.28 и 0.11 м. д., также характерные для этих групп.

Получение триметилсиллилпроизводного гидразида изоникотиновой кислоты **1** позволило впервые синтезировать кремнийорганические семикарбазида **3** и **4**. В случае триметилсилилизацианата реакция идет длительное время при повышенной температуре и использовании катализатора (схема 3). При этом образуется равновесная смесь N-таутомера – 1-изоникотиноил-N-(триметилсиллил)гидразинкарбоксамид **3** – и O-таутомера – 4-{{(E)-[(аминокарбонил)гидразоно]-[(триметилсиллил)окси]метил} пиридина **3'** (O-форма).

В то же время замена триметилсилилизацианата на фенилизацианат не меняло характер процесса: реакция протекала без использования катализатора (3 ч при 90°C против 20 ч при 75–78°C) и заканчивалась образованием равновесной смеси

Схема 3.

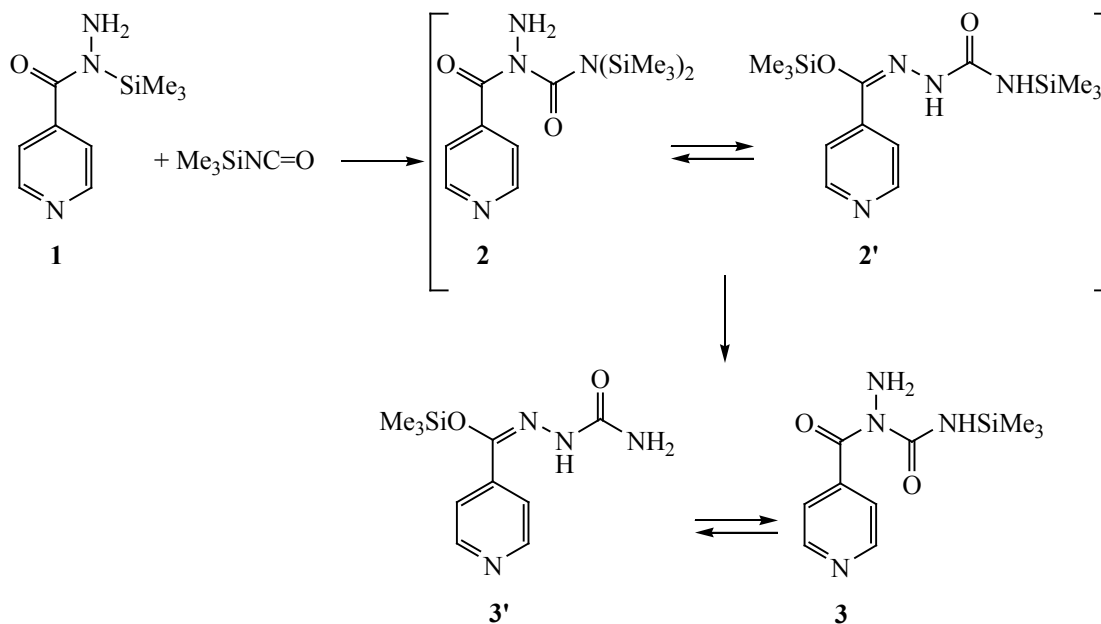
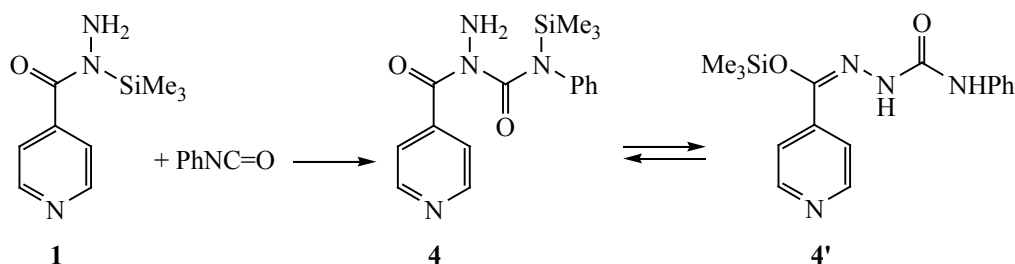


Схема 4.



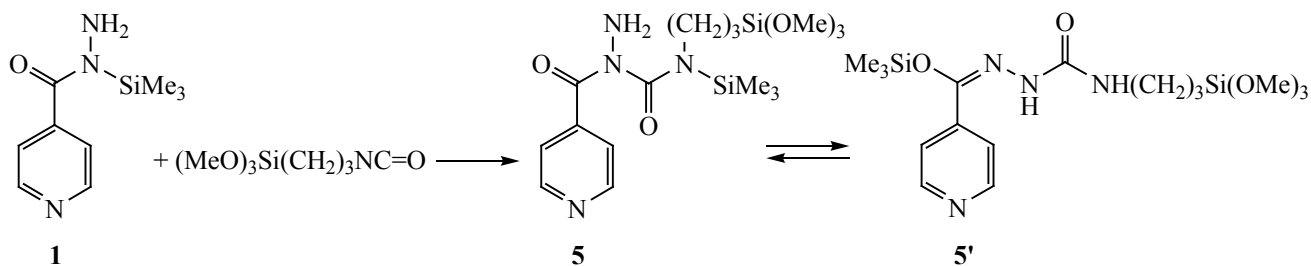
двух таутомеров – 1-изоникотиноил-N-фенил-N-(триметилсилил)гидразинкарбоксамида **4** (N-форма) и 4-{(E)-[(анилинокарбонил)гидразоно] [(триметилилил)окси]метил}пиридина **4'** (O-форма, схема 4).

Оказалось, что помимо триметилсилилизоцианата и фенилизоцианата можно использовать и (триметоксисилилпропил)изоцианат. Реакция идет при температуре 55–60°C с образованием также равновесной смеси двух таутомеров – 1-изоникотиноил-N-[3-(триметоксисилил)пропил]-N-(триметилсилил)гидразинкарбоксамида **5** (N-форма) и 4-{(1E)-9,9-диметокси-4-оксо-1-[(триметилсилил)-

окси]-1-окса-2,3,5-триаза-9-силаундец-1-ен-1-ил}-пиридина **5'** (O-форма, схема 5).

Таким образом, можно сделать вывод, что состав и строение образующихся кремнийорганических продуктов в реакции триметилсилильного производного гидразида изоникотиновой кислоты с органическим и кремнийсодержащими изоцианатами определяются наличием заместителя у атома азота. При этом исходный N-(триметилсилил)-изоникотиногидразид, также как и образующиеся семикарбазиды, существуют в виде равновесной смеси таутомерных форм.

Схема 5.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометрах Specord 75 IR, Nicolet 7600 в тонком слое (для жидкостей) и в вазелиновом масле (для кристаллических соединений). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker DRX400 (400.13 МГц) в CDCl_3 и ДМСО, внутренний стандарт – ТМС. Спектр ЯМР ^{29}Si регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 300 (60 МГц) в CDCl_3 . Элементный анализ выполнен на приборе FLASH EA 1112. Температуры плавления определяли на приборе BUCHI Melting PointB-540

Реагенты и растворители перед использованием тщательно сушили и очищали перегонкой. Все операции, включая выделение и отбор проб, проводили в атмосфере сухого азота.

N-(Триметилсилил)изоникотиногидразид/триметилсилил-4-пиридин-карбогидразоноат (1/1'). Смесь 30 г (0.218 моль) изониазида и 22.5 г (0.139 моль) гексаметилдисилазана с каталитическим количеством конц. серной кислоты выдерживали в течение 31 ч при температуре 100°C . Фракционированием выделили 4.57 г (10%) смеси соединений **1/1'**, т. кип. $89\text{--}90^\circ\text{C}$ (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5101. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302, 3250 (NH_2), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1578 ($\text{C}=\text{N}$), 1546 (NH_2), 1131 (Me_3SiO), 843 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: -0.02 с (9H, NSiMe_3), 0.02 с (9H, OSiMe_3), 5.37 с (2H, NH_2), 7.27 д (2H, CH , J 28.0 Гц), 8.30 д (2H, CH , J 24.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: -1.28 (NSiMe_3), 0.11 (OSiMe_3), 118.62 (2C, C_{Ar}), 140.00 ($\text{C}=\text{O}$), 141.63 (1C, C_{Ar}), 149.09 (2C, C_{Ar}). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3), δ_{Si} , м. д.: 7.38 (NSiMe_3), 22.64 (OSiMe_3). Найдено, %: С 51.24; Н 7.95; N 19.85.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_3\text{Si}_1$. Вычислено, %: С 51.64; Н 7.22; N 20.07.

1-Изоникотиноил-N-(триметилсилил)-гидразинкарбоксамид/4-{(E)-[(аминокарбонил)гидразоно]}[(триметилилил)окси]-метил}пиридин (3/3'). Смесь 8.00 г (0.038 моль) N-(триметилсилил)изоникотиногидразида и 4.40 г (0.038 моль) триметилсилилизоцианата выдерживали при $75\text{--}78^\circ\text{C}$ в течение 20 ч в присутствии каталитических количеств ди(2-этилгексаноата)олова. Фракционированием выделили 8.92 г (92.5%) смеси соединений **3/3'**, т. кип. $118\text{--}120^\circ\text{C}$ (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4980. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3338, 3250 (NH_2), 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 1578 ($\text{C}=\text{N}$), 1545 (NH_2), 1130 (Me_3SiO), 850 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.04 с (9H, NSiMe_3), 0.24 с (9H, OSiMe_3), 5.70 (2H, NH_2), 7.52 д (2H, CH , J 64.0 Гц), 8.58 д (2H, CH , J 52.0 Гц). Найдено, %: С 47.38; Н 6.35; N 21.43. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С 47.59; Н 6.39; N 22.20.

1-Изоникотиноил-N-фенил-N-(триметилсилил)гидразинкарбоксамид/4-{(E)-[(анилинокарбонил)гидразоно]}[(триметилилил)окси]-метил}пиридин (4/4'). Смесь 4.00 г (0.019 моль) N-(триметилсилил)изоникотиногидразида и 2.28 г (0.019 моль) фенилизоцианата выдерживали в течение 3 ч при 90°C . Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 5.77 г (92.0%), т. пл. $210\text{--}212^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300, 3250 (NH_2), 1780 ($\text{C}=\text{O}$), 1578 ($\text{C}=\text{N}$), 1545 (NH_2), 1130 (Me_3SiO), 850 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: -0.01 с (9H, NSiMe_3), 0.05 с (9H, OSiMe_3), 5.30 (2H, NH_2), 6.98 т (2H, CH , J 36.0 Гц), 7.27 т (2H, CH , J 16.0 Гц), 7.70 м (2H, CH , J 12.0 Гц), 7.71 т (H, CH , J 12.0 Гц), 8.75

м (2H, CH, J 12.0 Гц). Найдено, %: С 58.67; Н 6.12; N 17.03. $C_{16}H_{20}O_2N_4Si$. Вычислено, %: С 58.51; Н 6.14; N 17.06.

1-Изоникотиноил-N-[3-(триметоксисилил)-пропил]-N-(триметилсилил)гидразинкарб-оксамид/4-{(1E)-9,9-диметокси-4-оксо-1-[(триметилсилил)-окси]-1-окса-2,3,5-триаза-9-силаундец-1-ен-1-ил}пиридин (5/5'). Смесь 1.40 г (7 ммоль) N-(триметилсилил)-изоникотиногидразида и 1.37 г (7 ммоль) (триметоксисилилпропил)изоцианата выдерживали при температуре 55–60°C в течение 10.5 ч в присутствии каталитических количеств ди(2-этилгексаноата)-олова. Осадок отфильтровали и сушили. Выход 2.75 г (99.3%), т. пл. 68–69°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300, 3200 (NH₂), 1600 (C=O), 1578 (C=N), 1545 (NH₂), 1130 (Me₃SiO), 850 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.06 с (9H, NSiMe₃), 0.11 с (9H, OSiMe₃), 0.83 т (2H, SiCH₂CH₂, J 16.0 Гц), 1.57 к (2H, NCH₂CH₂, J 64.0 Гц), 3.15 к (2H, SiCH₂CH₂, J 96.0 Гц), 3.45 с (9H, OCH₃), 5.27 с (2H, NH₂), 7.77 т (2H, CH, J 76.0 Гц), 8.75 т (2H, CH, J 44.0 Гц). Найдено, %: С 46.74; Н 7.58; N 13.30. $C_{16}H_{30}O_5N_4Si_2$. Вычислено, %: С 46.35; Н 7.29; N 13.51.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Голуб Наталия Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2315-6783>

Плетнева Мария Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4940-292X>

Кирилина Надежда Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9932-7588>

Кирилин Алексей Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-9551>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Richard B.M., Manno J.E., Manno B.R. // J. Chromatogr. 1974. Vol. 89. P. 80. doi 10.1016/S0021-9673(01)84162-5
2. Кирилин А.Д., Белова Л.О., Кирилина Н.И., Петроградский А.В., Шембель Н.Л. // Научные химические технологии. 2018. Т. 13. № 4. С. 39. doi 10.32362/2410-6593-2018-13-4-39-49
3. Воронков М.Г., Дьяков В.М. Силатраны. Новосибирск.: Наука, 1978. 208 с.
4. Бухаров С.В., Тагашева Р.Г., Нугуманова Г.Н., Мавромати Л.В. // Вестн. Казанск. технол. унив. 2010. № 9. С. 23. doi 10.14258/jepem.2020026278
5. Tacke R., Steffen D. Topics in Medicinal Chemistry. New York: Springer, 2016. P. 29.
6. Lazareva N.F., Baryshok V.P., Lazarev I.M. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2017. Vol. 351. P. 1. doi 10.1002/ardp.201700297

Reactions of Isonicotinic Acid Hydrazide and Its Trimethylsilyl Derivatives with Isocyanates

L. O. Belova^a, N. A. Golub^{a,*}, M. V. Pletneva^a, N. I. Kirilina^b, and A. D. Kirilin^a

^a MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology), Moscow, 119571 Russia

^b State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow, 105118 Russia

*e-mail: golub-n.a@mail.ru

Received July 9, 2022; revised July 30, 2022; accepted September 4, 2022

Reactions of isonicotinic acid hydrazide and its trimethylsilyl derivatives with hexamethyldisilazane and organic and organosilicon isocyanates were studied. The possibility of synthesizing previously unknown isoniazid derivatives by preliminary introduction of a trimethylsilyl substituent to the nitrogen atom was established.

Keywords: isonicotinic acid hydrazide, *N*-(trimethylsilyl)isonicotinohydrazide, trimethylsilyl isocyanate, (trimethoxysilylpropyl)isocyanate, hexamethyldisilazane, semicarbazides