

А.С. АЛИМБАЕВА<sup>1</sup>, О.А. НУРКЕНОВ<sup>1</sup>, А.Х. ЖАКИНА<sup>1</sup>,  
И.В. КУЛАКОВ<sup>1</sup>, Д.М. ТУРДЫБЕКОВ<sup>2</sup>, К.М. ТУРДЫБЕКОВ<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ N-2-ВИНИЛОКСИЭТИЛТИОСЕМИКАРБАЗИДА САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ЦИКЛИЗАЦИЯ В 4-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-5-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-2Н-1,2,4- ТРИАЗОЛО-3(4Н)-ТИОН

Взаимодействием 2-винилоксиилизотиоцианата с гидразидом салициловой кислоты осуществлен синтез соответствующего тиосемикарбазида, циклизацией которого в водно-щелочной среде осуществлен синтез 1,2,4-триазольного производного. Показано, что при проведении циклизации происходит также гидролиз винилоксииэтильного остатка до 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тиона, пространственное строение которого подтверждено рентгеноструктурным исследованием.

Салициловая кислота широко распространена в природе. Ее производные, в которых она связана, в основном, с остатком глюкозы, содержатся, например, в листьях ивы, а также в эфирных маслах различных растений.

Салициловую кислоту широко применяют в медицинской практике. Она обладает антиревматическим, противовоспалительным, жаропонижающим, противомикробным, антибактериальным и антигрибковым действием. Производные *o*-оксибензойной кислоты (салицилаты) с 1876 г. вошли в клиническую практику и повсеместно

ПРИМЕНЯЮТСЯ ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ. Салицилат натрия, ее амид (салициламид) и ацетилсалициловую кислоту (аспирин) используют как жаропонижающие, противоревматические, противовоспалительные и болеутоляющие средства; фениловый эфир салициловой кислоты – как антисептик, *n*-аминосалициловую кислоту (ПАСК) и *n*-бензоиламиносалицилат кальция (БЕПАСК) – как противотуберкулезные средства [1].

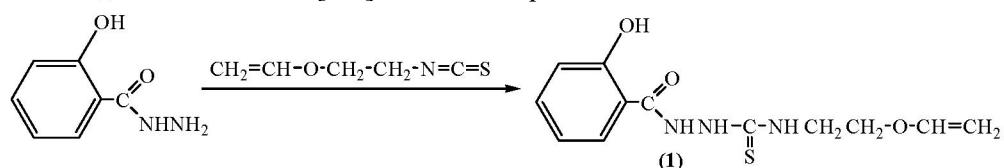
Особый интерес представляет собой синтез гидразинсодержащих производных на основе салициловой кислоты, так как многие производные гидразина обладают широким спектром биологической активности: анальгетической, сердечно-сосудистой, противосудорожной, противовирусной, противомикробной, противотуберкулезной и другими видами активности [2–5]. Извест-

но также, что многие тиосемикарбазидные и тиоамидные производные, такие как, например, тиоацетазон – тиосемикарбазон пара-ацетамино-бензальдегида,  $\alpha$ -метилбензилтиомочевина и др. обладают бактериостатической и противовирусной активностью [6, 7].

Литературные данные свидетельствуют, что основным методом синтеза тиомочевин и тиосемикарбазидов является взаимодействие изотиоцианатов с аминами и гидразидами.

В связи с этим для нас представлял интерес осуществить синтез нового тиосемикарбазидного производного на основе гидразида салициловой кислоты и 2-винилоксиилизотиоцианата. Особый интерес среди изотиоцианатов в качестве исходного объекта представляет 2-винилоксиилизотиоцианат, являющийся высокоактивным бифункциональным синтоном с уникальными синтетическими возможностями простых виниловых эфиров и изотиоцианатов. На основе 2-винилоксиилизотиоцианата и гидразида изоникотиновой кислоты и алкалоида анабазина авторами [8, 9] был проведен синтез весьма перспективных в биологическом плане тиомочевинных производных, показавших высокую антрафунгальную активность.

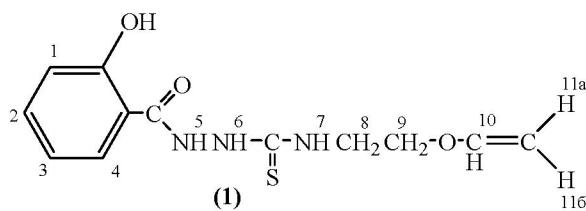
Конденсацию 2-винилоксиилизотиоцианата с гидразидом салициловой кислоты проводили в спиртовой среде при эквимольном соотношении реагентов:



Реакция протекает в мягких для синтеза условиях с 70% выходом целевого продукта (1).

Полученное соединение (1) представляет собой кристаллическое вещество, хорошо растворимое в полярных органических растворителях.

В ИК-спектре синтезированного соединения (1) имеется полоса поглощения в области  $1310\text{ cm}^{-1}$ , характерная для  $-\text{NH}-\text{CS}$  группы тиосемикарбазидного фрагмента, полосы поглощения амидной группы  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  появляются в области  $1675\text{ cm}^{-1}$  и  $-\text{NH}$ -группы в области  $3390\text{ cm}^{-1}$ .



При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (1) наблюдаются характерные сигналы протонов ароматического кольца. Так, сигналы ароматических протонов  $\text{H}_1 - \text{H}_4$  прописываются в области слабых полей: дублет  $\text{H}_1$  при  $6,97\text{ м.д.}$ , триплет  $\text{H}_2$  при  $7,45\text{ м.д.}$ , триплет  $\text{H}_3$  при  $6,92\text{ м.д.}$ ,

дублет  $\text{H}_4$  при  $7,87\text{ м.д.}$  Сигналы четырех метиленовых протонов  $\text{H}_8, \text{H}_9$  оксиэтильного фрагмента проявляются в виде двух триплетов в области  $3,70\text{ м.д.}$  и  $3,80\text{ м.д.}$  Метиновый протон  $\text{H}_{10}$  винильного остатка выписывается в виде дублета дублетов в области  $6,50\text{ м.д.}$  Метиленовые протоны  $\text{H}_{11a}$  и  $\text{H}_{11b}$  того же винильного фрагмента проявляются двумя дублетами в области  $4,00\text{ м.д.}$  и  $4,21\text{ м.д.}$  Протон ароматического гидроксила проявляется синглетом при  $8,30\text{ м.д.}$  Амидные и тиоамидные  $\text{N}-\text{H}$  протоны выписываются в виде трех синглетов в области  $11,92\text{ м.д.}$  ( $\text{H}_5$ ),  $10,58\text{ м.д.}$  ( $\text{H}_6$ ) и  $9,55\text{ м.д.}$  ( $\text{H}_7$ ). Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (1) (рисунок 1).

В масс-спектре соединения (1) выявлены пики со значениями  $m/z$  и относительной интенсивностью  $J_{\text{отн.}} (\%)$ : молекулярный ион  $281 [\text{M}]^+$  (27%), фрагменты осколочного распада молекулы –  $248$  (17%),  $144$  (28%),  $121$  (100%),  $86$  (48%).

Известно, что тиосемикарбазиды широко используются в органической химии в качестве исходных синтонов в синтезе многих азотсодержащих гетероциклических соединений.

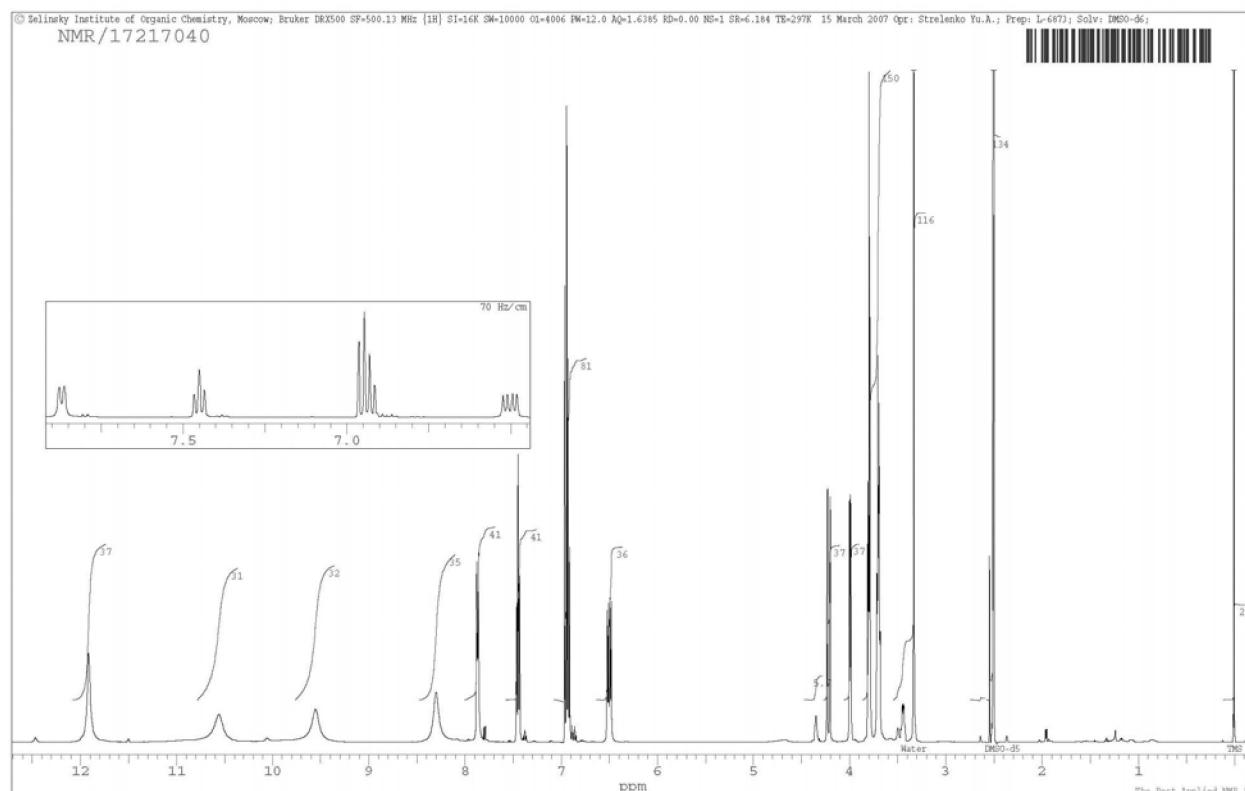


Рис. 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-2-винилоксиэтилтиосемикарбазида салициловой кислоты (1) в  $\text{DMSO}-\text{d}_6$

С целью расширения поиска новых биологически активных веществ полученное тиосемикарбазидное производное салициловой кислоты (1) далее подвергли внутримолекулярной циклизации. В этом плане перспективным представляется поиск антибактериальных свойств у производных 1,2,4-триазол-3-тионов, многие из которых применяются в фармакологии [10, 11] и сельском хозяйстве [12-14].

Циклизация тиосемикарбазидного производного салициловой кислоты была проведена в водно-щелочной среде при нагревании реакционной среды до 80-85°C. В присутствии щелочи соединение (1) переходит в тиолат и при дальнейшем его подкислении образуется 5-(2-гидроксифенил)-4-винилоксиэтил-1,2,4-триазол-3-тион (2).

Тиомочевины и тиосемикарбазиды являются слабыми SH-кислотами, однако в растворе в основном присутствует тионная форма и совсем ничтожный процент SH-формы, который не может повлиять на дальнейшее течение реакции. Действие щелочи основывается на том, что при ее высоких концентрациях практически полностью данные соединения переходят в тиолаты, в результате чего электронное равновесие смещается, и создаются условия для внутримолекулярной циклизации за счет атаки нуклеофильным атомом азота электронодефицитного атома углерода карбонильной группы, с образованием стабильной гетероциклической системы.

Однако, при проведении внутримолекулярной гетероциклизации, нами было выделено не ожидаемое соединение (1A), а продукт его гидролиза – 4-(2-гидроксигидрофенил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион (2).

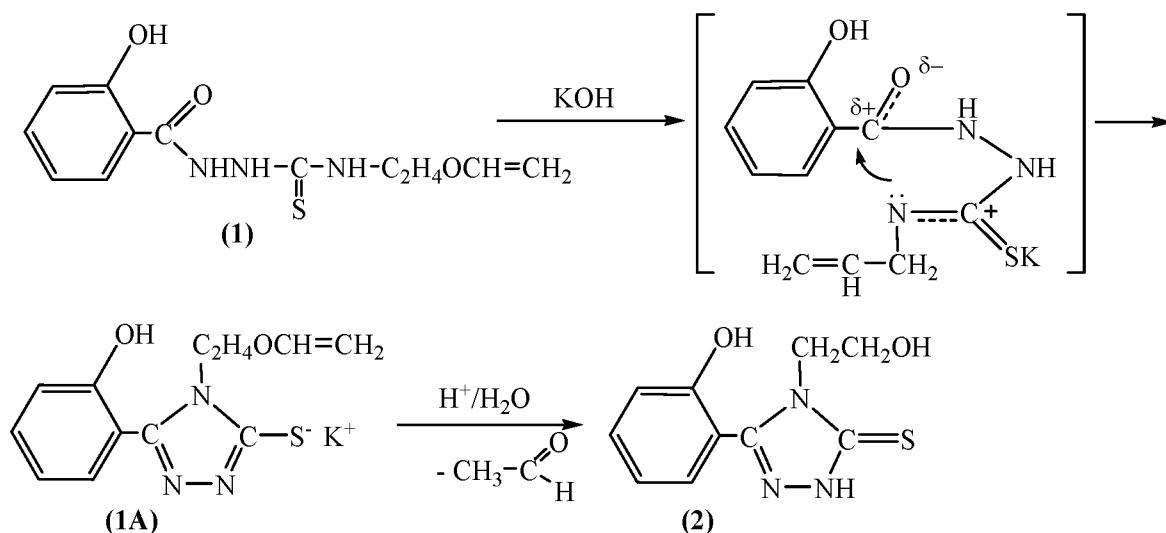
Синтезированное соединение (2) представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в полярных органических растворителях.

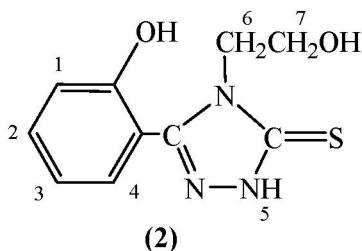
Образование производного (2) однозначно было доказано с применением масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

В ИК-спектре синтезированного соединения (2) имеются полосы поглощения гидроксильной группы в области 3370  $\text{cm}^{-1}$ , группа C=S проявляется в области 1265  $\text{cm}^{-1}$ .

При анализе масс-спектра соединения (2) выявлены пики со значениями  $m/z$  и относительной интенсивностью  $J_{\text{отн.}} (\%)$ : молекулярный ион 237  $[\text{M}]^+$  (51%), фрагменты осколочного распада молекулы – 194 (59%), 193 (100%), 120 (31%).

При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (2) в отличии от соединения (1) наблюдается некоторое смещение, в частности, ароматического  $\text{H}_4$  протона. Так, дублет протона  $\text{H}_4$  смещается в более сильное поле с 7,87 м.д. (у соединения 1 с соседней карбонильной группой) на 7,31 м.д. Триплет  $\text{H}_2$  проявляется при 7,40 м.д., дублет  $\text{H}_1$  при 7,00 м.д., триплет  $\text{H}_3$  при 6,94 м.д. Сигналы четырех метиленовых протонов  $\text{H}_6$  и  $\text{H}_7$  оксиэтильного фрагмента проявляются также в виде двух





триплетов в области 3,49 м.д. и 3,90 м.д. Протон ароматического гидроксила проявляется синглетом при 10,25 м.д., а протон оксиэтильного гидроксила – уширенным синглетом при 4,74 м.д. Тиоамидный N-H протон триазольного цикла проявляется узким синглетом в довольно слабопольной области спектра при 13,80 м.д. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (2) (рисунок 2).

С целью установления пространственного строения 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2H-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тиона (2), было проведено его рентгеноструктурное исследование. Общий вид молекулы (2) представлен на рисунке 3.

Длины связей и валентные углы близки к стандартным [15].

Пятичленный триазольный цикл N1N2N3C7C8 плоский с точностью  $\pm 0,0028$  Е. Атом серы выходит из плоскости этих атомов на  $+0,079$  Е. Уплощение данного цикла происходит на наш взгляд из-за сопряжения электронных плотностей двойных связей N1=N2 и C8=S1. Атомы фенольного цикла копланарны с точностью  $\pm 0,0012$  Е, выход атома O1 составляет  $-0,074$  Е из плоскости остальных атомов. Фенольный цикл находится в экваториальной ориентации относительно триазольного цикла (торсионный угол N1C7C1C2 =  $32.84^\circ$ ). В молекуле наблюдается внутримолекулярная водородная связь O1H-O1...N1 (расст. O1H...N1 2.694 Е, O1-HO1...N1 1.991 Е, угол O1-HO1...N1 147.62 Е), что значительно влияет на разворот фенольного цикла относительно пятичленного цикла (торс.угол N1C7C1C2 =  $32.84^\circ$ ). Объемистый заместитель при атоме N3 ориентирован экваториально (торс.угол N2C8N3C9=171.07°)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе

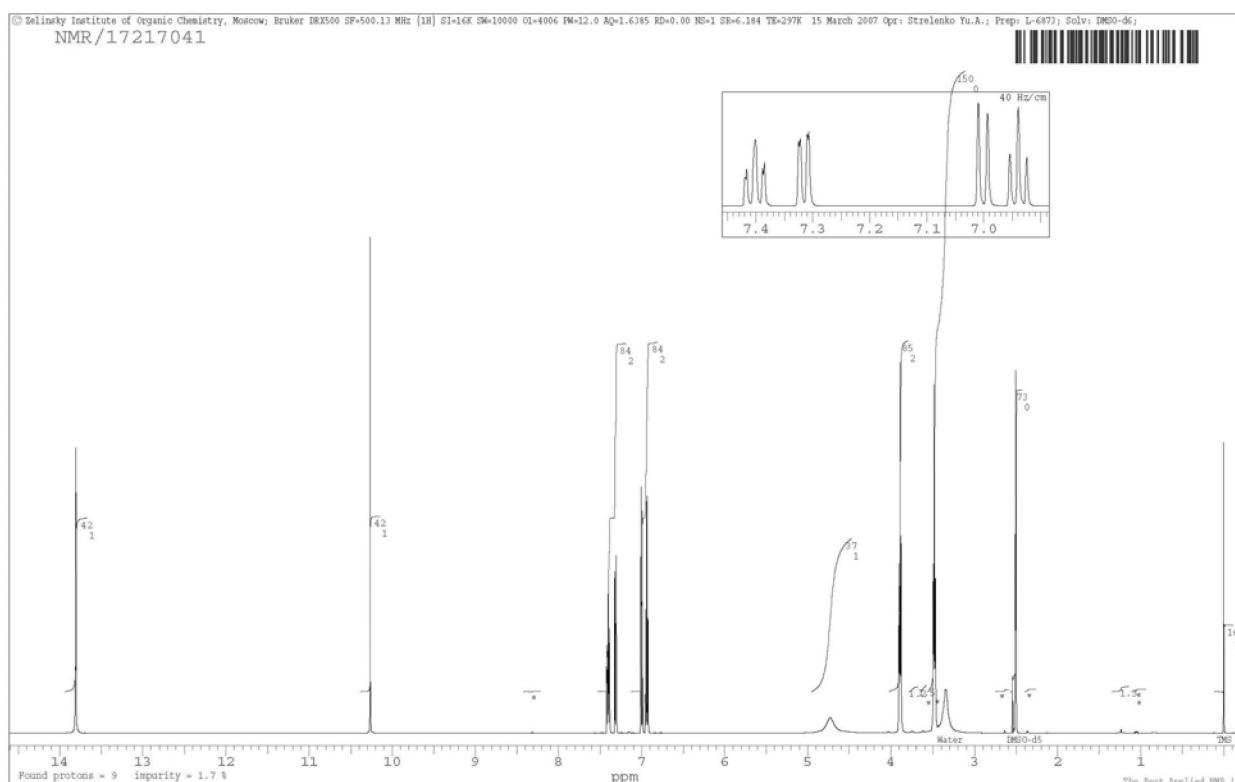


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2H-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тиона (2) в DMSO-d<sub>6</sub>

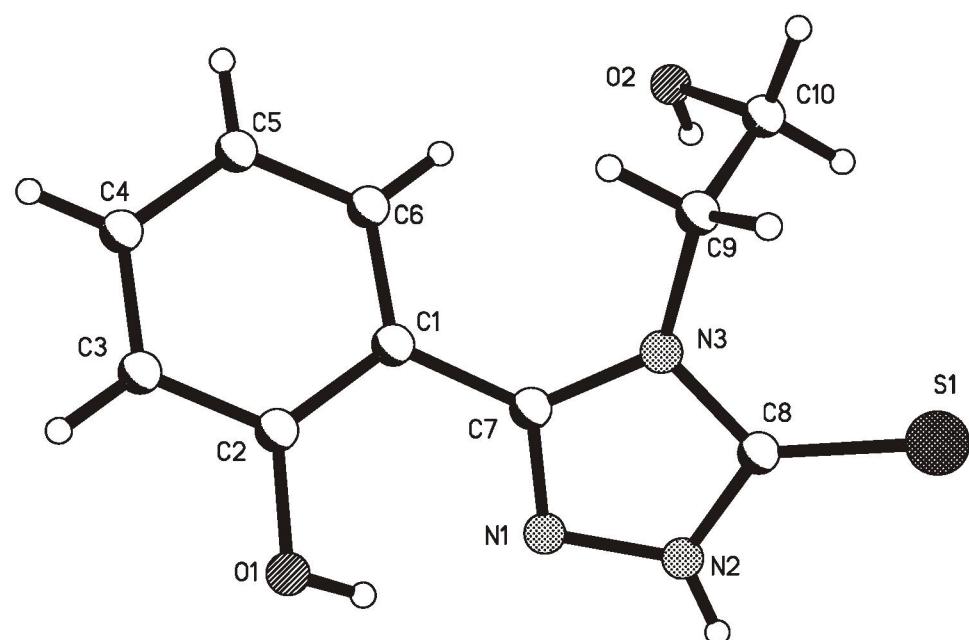


Рис. 3. Пространственное строение молекулы 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тиона (2)

DMSO-d<sub>6</sub> относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAN MAT INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температура плавления определена на приборе «Boetius». ТСХ анализ выполнен на пластинках «Sorbfil», проявление парами йода.

**Рентгеноструктурный эксперимент.** Параметры ячейки и интенсивности 2564 отражений измерены на автоматическом 4-х кружном дифрактометре «BrukerP4» ( $\lambda$ MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, и/и -сканирование). Кристаллы триклинные,  $2\bar{h}\leq 56.9^\circ$ ,  $a=7.4320(4)$ ,  $b=7.4873(3)$ ,  $c=9.9304(4)$  Е,  $\beta=79.959(3)$ ,  $\alpha=81.189(4)^\circ$ ,  $g=88.543(4)$ ,  $V=537.70(4)$  Е<sup>3</sup>,  $Z=2(C_{12}H_{13}N_3O_2S)$ ,  $d_{\text{выч.}}=1.626$  см<sup>3</sup>. Пространственная группа Р-1.

В расчетах использовано 2358 независимых отражений с  $I>2\sigma$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н заданы геометрически по типу «наездника», кроме водородов гидроксильных групп при атомах O1 и O2 выявленных и уточненных анизотропно, окончательные факторы расходимости  $R=0.0359$ ,  $wR_2=0.0985$ .

Все расчеты выполнены по комплексу программ SHELX-97.

**N-2-Винилоксиэтилтиосемикарбазид салициловой кислоты (1).** К раствору 1,52 г (0,01 моль) гидразида салициловой кислоты в 25 мл изопропилового спирта при комнатной температуре медленно прикалывали 1,29 г (0,01 моль) 2-винилоксиэтилизотиоционата, растворенного в 5 мл изопропилового спирта. Смесь перемешивали при 40–45°C в течение 2-х часов, после чего охлаждали. Выпавший белый кристаллический осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из абсолютного изопропилового спирта. Выход продукта (1) 70%, т.пл. 163–165°C.

**4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2Н-1,2,4-триазоло-3(4Н)-тион (2).** К водно-щелочному раствору 0,56 г (0,01 моль) KOH в 30 мл дистиллированной воды добавляли 2,81 г (0,01 моль) N-(2-винилоксиэтил)-тиосемикарбазида салициловой кислоты (1). Реакционную смесь кипятили в течение 1 часа, после чего охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 70-% водного этанола. Выход продукта (2) составил 69%, т.пл. 184–186°C.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 15-е издание, Москва: ООО РИА «Новая волна», 2007, С. 163-167, С. 863-864.
2. *Колла В.Э., Бердинский И.С.* Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола, 1976. – 263 с.
3. *Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Нуркенов О.А., Кулаков И.В.* Химия и фармакология гидразидов. Алматы: ?ылым, 2002. 132 с.
4. *Глушков В.А., Марданова Л.Г., Шаврина Т.В.* Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность арилгидразидов N-замещенных  $\alpha$ -аминокислот // Хим.-фарм. журн. 1995. №10. С. 12-13.
5. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, 14-е изд., Т.2, М. : «Нов. волна», 2001. С. 306.
6. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века. Москва: Новая Волна, 1998. – С. 320.
7. *Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Агоронян А.А.* Синтез и фармакологическая активность новых 1,4-замещенных тиосемикарбазидов // Хим.фарм.ж. 1999. Т.33. №10. С.15-16.
8. *Ибраев М.К., Такибаева А.Т., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д.* Синтез винилоксиэтилтиосемикарбазида изоникотиновой кислоты // ЖПХ, 2006. Т.79, Вып.2. С.328-329.
9. *Ибраев М.К., Турдыбеков Д.М., Такибаева А.Т., Нуркенов О.А., Турдыбеков К.М., Газалиев А.М.* Синтез и пространственное строение анабазино(2-винилоксиэтиламино)-метантиона // ЖХО. 2006. С.221-223.
10. *Селезнева Е.С., Белоусова З.П., Иванчина А.И., Теньгаев Е.И.* Изучение способности *Staphylococcus aureus* адаптироваться к производным 1,2,4-триазолам // Хим. фарм.-журн. 2006. Т.40, №3. С.27-29.
11. *Иванский В.И.* Химия гетероциклических соединений. М., Вышш. Школа. 1978. 559с.
12. *Берим И.Г.* Химическая защита растений. С.-П., Наука. 1996. С.115.
13. *Гольшин Н.М.* Новые системные фунгициды и их использование. Ж.В.Х.О. им. Д.И.Менделеева, 1984, Т29, №1, С.74-83.
14. *Van Gestel J., Heeres J., Janssen M., Van Reet G.* Pestic. Sci., 1980, V11, №1, P. 95-103.
15. *Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R.* X-ray investigation of bond lengths in organic molecules // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1987. P.S1-S19.

## Резюме

Салицил қышқылының гидразидімен 2-винилоксиэтилизотиоцианатты әрекеттестіру арқылы сәйкесінше тиосемикарбидтің синтезі жүзеге асырылды. Одан ері сулысілтілі ортада 1,2,4-үшазол туындысының цикл-денеуі жүргізілді. Циклдеу барысында винилоксиэтил қалдығының 4-(2-гидроксиэтил)-5-(2-гидроксифенил)-2H-1,2,4-үшазоло-3(4H)-тионға дейін гидролизденеуі жүретіні көрсетілді. Оның кеңістік құрылышы рентгенокұрылыштық зерттеу әдісімен анықталды

Институт органического синтеза  
и углехимии, г. Караганда

АО «Научно-производственный центр  
«Фитохимия», г. Караганда

Поступила 15.09.2008 г.