

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

формулами: А/Алматы/8/98 (H3N2); А/Владивосток/2/09 (H1N1). Химико-терапевтический индекс (ХТИ) определяли при концентрациях соединений 13 и 15 от 0,0016% до 0,2%, что соответствовало дозам 0,003–0,4 мг на куриный эмбрион (0,06–8 мг/кг) (таблица 2).

Таблица 2

Вирусная ингибиторная активность соединений 13 и 15 по отношению к вирусам гриппа.

Соединение	Химико-терапевтический индекс	
	А/Алматы/8/98 (H3N2)	А/Владивосток/2/09 (H1N1)
13	25,0	20,0
15	<1,0	<1,0
Tamiflu	29,9	30
Remantadine	10,3	11

Установлено, что соединение 15 не проявляло выраженных вирус-ингибиторных свойств. Тем не менее, соединение 13 имело высокое значение СТИ, которое сравнимо с коммерческими препаратами Тамифлю и Ремантадином. Таким образом, основание Шиффа 13 можно рассматривать как перспективный кандидат на противогриппозный препарат.

Выводы

В этом исследовании описывается исследование химического синтеза, включающее реакцию N-аминоморфолина с функционально замещенными бензальдегидами и 4-пиридинальдегидом в изопропиловом спирте с образованием гидразонов. Синтезированные соединения затем были охарактеризованы с использованием различных спектроскопических методов, таких как ¹H и ¹³C ЯМР, а также передовых методов, таких как COSY, НМРС и НМВС. В этом исследовании подчеркивается важность структурной характеристики для идентификации новых соединений с ценной биологической активностью. Было установлено, что соединение 2-((морфолиноимино)-метил) бензойная кислота обладает значительными противовирусными свойствами, сопоставимыми с известными противовирусными препаратами Тамифлю и Ремантадин. Это открытие предполагает потенциальное применение этого соединения в качестве противовирусного средства.

Список литературы

- 1 Wu G.Y., Shi X., Phan H. Efficient self-assembly of heterometallic triangular necklace with strong antibacterial activity // Nat. Commun. – 2020. – №11. – С.3178.
- 2 Хамитова А.Е., Берилло Д.А. Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективных источников биологически активных соединений // Drug Dev. Regist. – 2023. – №12. – С.44–54.
- 3 De la Torre B.G., Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2021. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules // Molecules. – 2022. – №27. – С.1075.
- 4 Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules // Med. Res. Rev. – 2020. – №40. – С. 709–752.
- 5 Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M. A review exploring biological activities of hydrazones // J. Pharm. Bioallied Sci. – 2014. – №6. – С. 69–80.
- 6 Khan M.S., Siddiqui S.P., Tarannum N.A. Systematic review on the synthesis and biological activity of hydrazide derivatives // Hygeia J. Drug Med. – 2017. – №9. – С. 61–79.
- 7 Mali S.N., Thorat B.R., Gupta D.R., Pandey A. Mini-review of the importance of hydrazides and their derivatives // Synth. Biol. Act. Eng. Proc. – 2021, – №11. – С. 21.
- 8 Нуркенов О.А., Сатпаева З.Б., Щепеткин И.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Ахметова С.Б. Синтез новых гидразонов на основе о- и п-гидроксibenзогидразидов // Russ. J. Gen. Chem. – 2017, – №87. – С. 1707–1710.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

- 9 Popiolek L., Biernasiuk A. Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazidehydrazone moiety // *Saudi Pharm. J.* – 2017, – №25. – С. 1097–1102.
- 10 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сатпаева З.Б., Сейлханов Т.М., Турдыбеков Д.М., Мендибаева А.З., Ахметова С.Б., Шульгау З.Т., Алхимова Л.Е., Кулаков И.В. Синтез, структура и биологическая активность гидразонов, полученных из гидразидов 2- и 4-гидроксibenзойных кислот // Сбор химических данных. – 2023, – №48. – С. 101089.
- 11 Rodrigues F.A.R., Oliveira A.C.A., Cavalcanti B.C., Pessoa C., Pinheiro A.C., de Souza M.V.N. Biological evaluation of isoniazid derivatives as an anticancer class // *Sci. Pharm.* – 2014, – №82. – С. 21–28.
- 12 NaveenKumar H., Jummat F., Asmawi M.Z. Synthesis and evaluation of isonicotinoyl hydrazone derivatives as antimycobacterial and anticancer agents // *Med. Chem. Res.* – 2014, – №24. – С. 269–279.
- 13 Hu Y.-Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng L.-S., Lv Z.-S., Xu Z., Wu X. Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017, – №133. – С. 255–267.
- 14 Тургуналиева Д.М., Дилбарян Д.С., Васильченко А.С., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Карипова Г.З., Сейлханов Т.М., Кулаков И.В. Синтез и антибактериальная активность гидразонов изоникотиновой и салициловой кислот на основе ацетильных производных кумарина и бензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцина // *Вестник Карагандинского университета. Chem. Ser.* – 2022, – №4. – С. 25–34.
- 15 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Абуляисова Л.К., Турдыбеков К.М., Животова Т.С., Кабиева С.К., Мендибаева А.Ж. Взаимодействие гидразида изоникотиновой кислоты с ангидридами карбоновых кислот // *Eurasian J. Chem.* – 2023, – №2. – С. 29–35.
- 16 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Сатпаева З.Б., Амерханова С.К., Карипова Г.З. Синтез и свойства производных гидразида изоникотиновой кислоты // *Национальная академия наук Республики Казахстан.* – 2017, – №1. – С. 68–78.
- 17 Ухин Л.Ю., Супоницкий К.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ю.И. Новый синтез фталимидинов // *Russ. Chem. Bull.* – 2009, – №12. – С. 2399–2407.
- 18 Ухин Л.Ю., Кузьмина Л.Г., Грибанова Т.Н., Белоусова Л.В., Орлова Ю.И. Гидразид антраниловой кислоты в синтезе конденсированных полициклических соединений с фрагментами хиназолина // *Russ. Chem. Bull.* – 2008, – №11. – С. 2294–2302.
- 19 Sheldrick G.M. SADABS. Bruker AXS Inc. – Madison, WI, USA, 2008.
- 20 Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008, – №64. – С. 112–122.
- 21 Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr.* – 2015, – №71. – С. 3–8.
- 22 Valdes-Tresanco M.S., Valdes-Tresanco M.E., Valiente P.A., Moreno E. AMDock: A versatile graphical tool for assisting molecular docking with Autodock Vina and Autodock4 // *Biol. Direct.* – 2020, – №15. – С. 12.
- 23 Ухин Л.Ю., Шепеленко Е.Н., Белоусова Л.В., Орлова З.И., Бородкин Г.С., Супоницкий К.Ю. Производные 2-аминотиофена в новом синтезе фталимидинов // *Вестник Саратовского университета // Russ. Chem. Bull.* – 2011, – №2. – С. 345–352.
- 24 Ухин Л.Ю., Красников В.В., Зайченко С.Б., Бородкин Г.С., Грибанова Т.Н., Шепеленко Е.Н., Етметченко Л.Н. Реакция производных 2-аминопиррола с о-формилбензойной кислотой // *Russ. Chem. Bull.* – 2015, – №2. – С. 410–414.
- 25 Patel D., Kumari P., Patel N. Synthesis of 3-{4-[4-dimethylamino-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)-[1,3,5] triazin-2-ylamino]-phenyl}-2-phenyl-5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-thiazolidin-4-one and their biological evaluation // *Med. Chem. Res.* – 2021, – №12. – С.2926–2944.
- 26 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Сейлханов Т.М., Мендибаева А.Ж., Сыздыков А.К., Кабиева С.К. Реакция о-формилбензойной кислоты с гидразидами (изо)никонитиновой и гидроксibenзойной кислот // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2023, – №93. – С. 1326–1334.
- 27 Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* – 1987, – №2. – С. 1–19.
- 28 Mamatha S.V., Mahesh B., Sagar B.K., Meenakshi, S.K. Synthesis, characterization, crystal structure biological activity of 4-{2-[5-(4-fluoro-phenyl)-[1,3,4] oxadiazol-2-ylsulfanyl]-ethyl}-morpholine // *J. Molec. Struc.* – 2019, – №1196. – С. 186–193.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

29 Aiello T.F., García-Vidal C., Soriano A. Antiviral drugs against SARS CoV-2 // Rev. Esp. Quimioter. – 2022, – №35. – С. 10–15.

30 Никитина П.А., Захарова А.М., Серова О.А., Бормотов Н.И., Мазурков О.Ю., Шишкина Л.Н., Колдаева Т.Ю., Басанова Е., Перевалов В.П. Синтез, цитотоксичность и противовирусная активность в отношении вируса коровьей оспы 2-(3-кумаринил)-1-гидроксиимидазолов // Med. Chem. – 2023, – №19. – С. 468–477.

А.К. Сыздықов, О.А. Нүркенов, С.К. Кабиева, А.И. Хлебников, А.П.Богоявлинский

Н-аминоморфолин негізіндегі жаңа гидразондардың синтезі, құрылымы және вирусқа қарсы белсенділігі

Мақалада N-аминоморфолин гидразондарының синтезі туралы мәліметтер келтірілген. Изопропил спиртіндегі N-аминоморфолиннің функционалды иленген бензальдегидтермен және 4-пиридинальдегидпен әрекеттесуі сәйкес гидразондардың пайда болуына әкелетіні көрсетілген. Синтезделген қосылыстардың құрылымдары ЯМР ^1H және ^{13}C спектроскопия әдістерімен, сондай-ақ COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) және HMBC (^1H - ^{13}C) екі өлшемді спектрлерінің деректерімен зерттелді. Бір өлшемді ЯМР спектрлерінде ^1H және ^{13}C сигналдарының химиялық сдысу мәндері, мультиплетт және интегралдық қарқындылығы анықталды. COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) және HMBC (^1H - ^{13}C) форматтарындағы спектрлердің көмегімен зерттелетін қосылыстардың құрылымын растайтын гомо - және гетеронуклеарлы өзара әрекеттесулер орнатылды. Кейбір синтезделген гидразондардың антивирустық белсенділігін зерттеуге арналған мәліметтер келтірілген.

Түйін сөздер: N-аминоморфолин, гидразондар, функционалды түрде алмастырылған бензальдегидтер, ЯМР спектроскопиясы, вирусқа қарсы белсенділік.

A.K. Syzdykov, O.A. Nurkenov, S.K. Kabieva, A.I. Khlebnikov, A.P. Bogoyavlinsky

Synthesis, structure and antiviral activity of new N-aminomorpholine-based hydrazones

The article presents data on the synthesis of N-aminomorpholine hydrazones. It has been shown that the interaction of N-aminomorpholine with functionally substituted benzaldehydes and 4-pyridinaldehyde in isopropyl alcohol leads to the formation of corresponding hydrazones. Investigation of the structure of synthesized compounds by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, as well as data from two-dimensional spectra COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) and HMBC (^1H - ^{13}C). The values of chemical shifts, multiplicity, and integral intensity of ^1H and ^{13}C signals in one-dimensional NMR spectra are determined. Using spectra in the COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) and HMBC (^1H - ^{13}C) formats, homo- and heteronuclear interactions were established, confirming the structure of the studied compounds.

Data on the study of the antiviral activity of some synthesized hydrazones are presented.

Keywords: N-aminomorpholine, hydrazones, functionally substituted benzaldehydes, NMR spectroscopy, antiviral activity.

References

1 Wu G.Y., Shi X., Phan H. Efficient self-assembly of heterometallic triangular necklace with strong antibacterial activity // Nat. Commun. – 2020. – №11. – С.3178.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

- 2 Khamitova A.E., Berillo D.A. Overview of piperidine and morpholine derivatives as promising sources of biologically active compounds // *Drug Dev. Regist.* – 2023. – №12. – С.44–54.
- 3 De la Torre B.G., Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2021. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules // *Molecules.* – 2022. – №27. – С.1075.
- 4 Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules // *Med. Res. Rev.* – 2020. – №40. – С. 709–752.
- 5 Verma G., Marella A., Shaquiquzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M. A review exploring biological activities of hydrazones // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2014. – №6. – С. 69–80.
- 6 Khan M.S., Siddiqui S.P., Tarannum N.A. Systematic review on the synthesis and biological activity of hydrazone derivatives // *Hygeia J. Drug Med.* – 2017. – №9. – С. 61–79.
- 7 Mali S.N., Thorat B.R., Gupta D.R., Pandey A. Mini-review of the importance of hydrazides and their derivatives // *Synth. Biol. Act. Eng. Proc.* – 2021, – №11. – С. 21.
- 8 Nurkenov O.A., Satpaeva Z.B., Shchepetkin I.A., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Akhmetova S.B. Synthesis of new hydrazones based on o- and p-hydroxybenzohydrazides // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2017, – №87. – С. 1707–1710.
- 9 Popiolek L., Biernasiuk A. Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazidehydrazone moiety // *Saudi Pharm. J.* – 2017, – №25. – С. 1097–1102.
- 10 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Z.B., Seilkhanov T.M., Turdybekov D.M., Mendibayeva A.Z., Akhmetova S.B., Shulgau Z.T., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, structure and biological activity of hydrazones derived from 2- and 4-hydroxybenzoic acid hydrazides // *Chem. Data Collect.* – 2023, – №48. – С. 101089.
- 11 Rodrigues F.A.R., Oliveira A.C.A., Cavalcanti B.C., Pessoa C., Pinheiro A.C., de Souza M.V.N. Biological evaluation of isoniazid derivatives as an anticancer class // *Sci. Pharm.* – 2014, – №82. – С. 21–28.
- 12 NaveenKumar H., Jummat F., Asmawi M.Z. Synthesis and evaluation of isonicotinoyl hydrazone derivatives as antimycobacterial and anticancer agents // *Med. Chem. Res.* – 2014, – №24. – С. 269–279.
- 13 Hu Y.-Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng L.-S., Lv Z.-S., Xu Z., Wu X. Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017, – №133. – С. 255–267.
- 14 Turgunaliyeva D.M., Dilbaryan D.S., Vasilchenko A.S., Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Karipova G.Z., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V. Synthesis and antibacterial activity of hydrazones of isonicotinic and salicylic acids based on acetyl derivatives of coumarin and benzo[g][1,3,5]oxadiazocine // *Bulletin of the Karaganda university. Chem. Ser.* – 2022, – №4. – С. 25–34.
- 15 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Abulyaissova L.K., Turdybekov K.M., Zhivotova T.S., Kabieva S.K., Mendibayeva A.Z. Interaction of Isonicotinic Acid Hydrazone with Carboxylic Acid Anhydrides // *Eurasian J. Chem.* – 2023, – №2. – С. 29–35.
- 16 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Gazaliev A.M., Satpaeva Z.B., Amerkhanova S.K., Karipova G.Z. Synthesis and properties of isonicotinic acid hydrazone derivatives // *Rep. Natl. Acad. Sci. Repub. Kazakhstan.* – 2017, – №1. – С. 68–78.
- 17 Ukhin L.Y., Suponitsky K.Y., Belousova L.V., Orlova J.I. A new synthesis of phthalimidines // *Russ. Chem. Bull.* – 2009, – №12. – С. 2399–2407.
- 18 Ukhin L.Y., Kuzmina L.G., Gribanova T.N., Belousova L.V., Orlova J.I. Anthranilic acid hydrazone in the synthesis of condensed polycyclic compounds with quinazoline fragments // *Russ. Chem. Bull.* – 2008, – №11. – С. 2294–2302.
- 19 Sheldrick G.M. SADABS. Bruker AXS Inc. – Madison, WI, USA, 2008.
- 20 Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008, – №64. – С. 112–122.
- 21 Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr.* – 2015, – №71. – С. 3–8.
- 22 Valdes-Tresanco M.S., Valdes-Tresanco M.E., Valiente P.A., Moreno E. AMDock: A versatile graphical tool for assisting molecular docking with Autodock Vina and Autodock4 // *Biol. Direct.* – 2020, – №15. – С. 12.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

23 Ukhin L.Y., Shepelenko E.N., Belousova L.V., Orlova Z.I., Borodkin G.S., Suponitsky K.Y. Derivatives of 2-aminothiophene in the new synthesis of phthalimidines // Russ. Chem. Bull. – 2011, – №2. – С. 345–352.

24 Ukhin L.Y., Krasnikov V.V., Zaichenko S.B., Borodkin G.S., Gribanova T.N., Shepelenko E.N., Etmetchenko L.N. Reaction of derivatives of 2-aminopyrrolo with o-formyl benzoic acid // Russ. Chem. Bull. – 2015, – №2. – С. 410–414.

25 Patel D., Kumari P., Patel N. Synthesis of 3-{4-[4-dimethylamino-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)-[1,3,5] triazin-2-ylamino]-phenyl}-2-phenyl-5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-thiazolidin-4-one and their biological evaluation // Med. Chem. Res. – 2021, – №12. – С.2926–2944.

26 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Kulakov I.V., Seilkhanov T.M., Mendibayeva A.Zh., Syzdykov A.K., Kabieva S.K. Reaction of o-formylbenzoic acid with hydrazides of (iso)nicotinic and hydroxybenzoic acids // Rus. J. Gen. Chem. – 2023, – №93. – С. 1326–1334.

27 Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. – 1987, – №2. – С. 1–19.

28 Mamatha S.V., Mahesh B., Sagar B.K., Meenakshi, S.K. Synthesis, characterization, crystal structure biological activity of 4-{2-[5-(4-fluoro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl]-ethyl}-morpholine // J. Molec. Struc. – 2019, – №1196. – С. 186–193.

29 Aiello T.F., García-Vidal C., Soriano A. Antiviral drugs against SARS CoV-2 // Rev. Esp. Quimioter. – 2022, – №35. – С. 10–15.

30 Nikitina P.A., Zakharova A.M., Serova O.A., Bormotov N.I., Mazurkov O.Y., Shishkina L.N., Koldaeva T.Y., Basanova E.I., Perevalov V.P. Synthesis, cytotoxicity and antiviral activity against vaccinia virus of 2-(3-Coumarinyl)-1-Hydroxyimidazoles // Med. Chem. – 2023, – №19. – С. 468–477.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

МРНТИ 31.21.19

УДК: 547.7/8

А.Ж. Мендибаева^{1,2}, О.А.Нуркенов^{1,2}, С.К. Кабиева¹, И.В. Кулаков³,
С.Д. Фазылов², Т.М. Сейлханов⁴, А.К. Сыздыков^{1,2}

¹Карагандинский индустриальный университет, г. Темиртау, Казахстан

²Институт органического синтеза и углеродных РК, г. Караганда, Казахстан

³Тюменский Государственный университет, г. Тюмень, Российская Федерация

⁴Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова, г. Караганда, Казахстан

(E-mail: anenyawa@mail.ru)

Новые гидразоны 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиновой кислоты

Синтетическая доступность и широкий диапазон биологической активности гидразидов и гидразонов делают их привлекательными объектами для исследований. В данном исследовании мы сосредоточились на синтезе гидразонов на основе 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразида, полученных из соответствующих замещенных альдегидов. Структура полученных соединений изучалась с помощью ЯМР-спектроскопии. После повторной рекристаллизации все синтезированные соединения остались в виде смесей изомеров. В результате детального анализа было установлено, что дублирование и бифуркация сигналов в ¹H ЯМР спектрах для некоторых атомов являются следствием существования четырех изомеров, а именно *Z-I*, *Z-II*, *E-I* и *E-II*. В экспериментальных данных были замечены дублирующиеся протонные сигналы с разностью химического сдвига 0,1-0,2 м.д. и в соотношении примерно 2:1. Путем моделирования структур отдельных конфигураций и конформаций были получены значения свободной энергии Гиббса, что позволило оценить примерное содержание ротамеров для *E*-изомера равным 3:2, что совпало с экспериментальными данными.

Ключевые слова: никотиновая кислота, гидразиды, гидразоны, ЯМР-спектроскопия.

Введение

Несмотря на большое количество публикаций по синтезу, свойствам и структуре различных производных гидразидов и гидразонов, их дальнейшие исследования и усовершенствования остаются перспективными [1-5]. Например, гидразоны на основе известного гидразида изоникотиновой кислоты используются в качестве противотуберкулезных препаратов и антидепрессантов [6-9]. В то же время среди производных никотиновой кислоты обнаружены высокоэффективные биологически активные соединения, в том числе противомикробные, противовоспалительные и противосудорожные средства [10-12]. Это может быть связано с высокой распространенностью ядер никотиновой кислоты в молекулах многих жизненно важных природных продуктов, таких как алкалоиды, витамины, коферменты, пигменты и т. д. [6-10]. В связи с этим актуален дальнейший поиск фармакологически активных соединений среди гидразидов пиридинкарбоновых кислот и сходных с ними по структуре соединений.

Для вдохновения мы обратились к нашей предыдущей работе [13], где представили оригинальный многокомпонентный метод синтеза асимметричных 5-нитропиридинов, содержащих ацетильную или эфирную группу в положении С-3 (Рисунок 1).

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

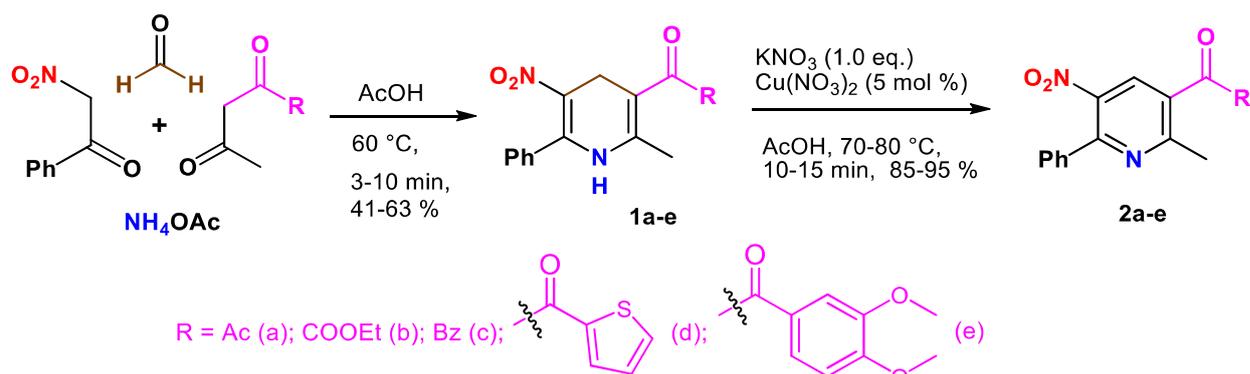


Рисунок 1. Синтез несимметричных 5-нитропиридинов 2a-e

Один из полученных в ходе синтеза соединений, а именно 1-(2-метил-5-нитро-6-фенилпиридин-3-ил) этан-1-он, в дальнейшем был использован нами для получения новых структурных аналогов природных интегративных А, В [14]. В данной работе нам стало интересно изучить новые соединения на основе этилового эфира 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиновой кислоты 2. Соответствующий синтез может быть легко осуществлен путем превращения 2b в гидразид 3 и его дальнейшей конденсации с соответствующими альдегидами в качестве источника новых фармакофорных групп (схема 2).

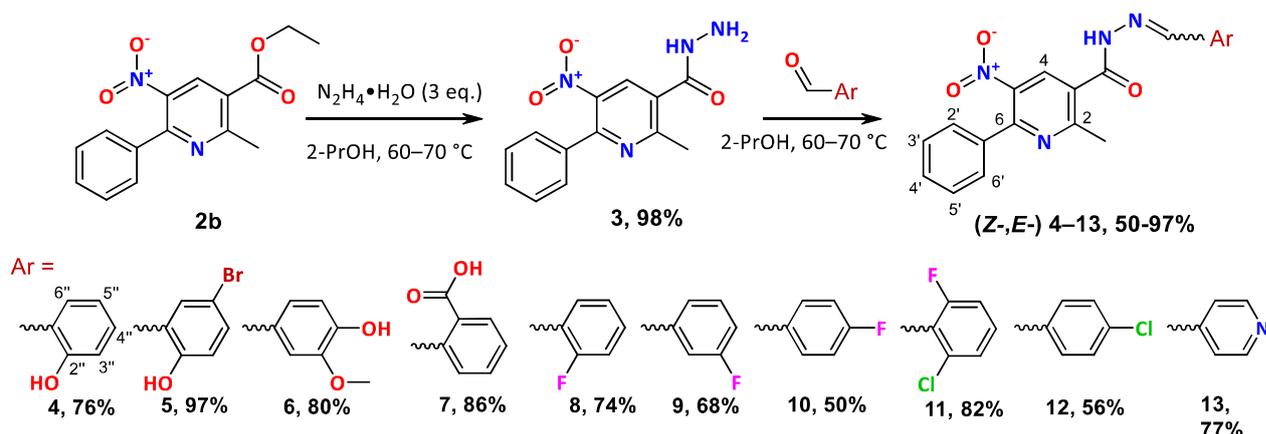


Рисунок 2. Синтетический путь к 3-базовым гидразонам 4-13, полученным из соответствующих ароматических альдегидов

Методы и материалы

^1H и ^{13}C ЯМР спектры были получены на спектрометре Jeol JNM-ECA 400 (Токио, Япония) (400 и 100 МГц соответственно) и Magritek Spinsolve 80 carbon ultra (Ахен, Германия) (81 и 20 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , используя TMS или сигналы остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. ИК-Фурье спектры получали с помощью спектрофотометра Agilent Cary 630 (Agilent Technologies, Калифорния, США) в тонком слое образца на кристаллической насадке. Элементный анализ (C, H, N) проводили на приборе EuroVector Elemental Analyser (Павия, Италия). Температуры плавления определяли с помощью прибора SMP 10 (Analog Devices, Уилмингтон, Массачусетс, США). Анализ ТСХ проводили на планшетах Silufol UV-254 (Merck, Darmstadt, Германия) с проявлением паров йода.

2-метил-5-нитро-6-фенилникотингидразид (3). К раствору 2,86 г (10 ммоль) этилового эфира 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиновой кислоты (1) в 50 мл 2-PrOH добавляют 5 мл 80% гидразина и нагревают при интенсивном перемешивании при температуре 60-70 °C в течение часа. После остывания из колбы выпадают белые пластинчатые кристаллы, фильтруют, промывают холодным 2-PrOH и сушат. Белые кристаллы (2,67 г, 98%), т.пл. 222-224 °C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 664; 694; 760; 926; 980; 1180; 1319; 1346, 1516 ($-\text{NO}_2$); 1366; 1443; 1555; 1597; 1647 (C=O); 1744; 2855; 2924; 3052; 3187; 3275

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

(N–H). ^1H ЯМР (80 МГц, DMSO- d_6) δ 9.81 (br s, 1H, NH), 8.35 (s, 1H, H-4), 7.51 (s, 5H, Ph), 4.61 (br s, 2H, NH₂), 2.66 (с, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР (20 МГц, DMSO- d_6) δ 164,7 (C=O), 159,7 (C-2), 151,1 (C-6), 143,3 (C-5), 135,9 (C-3), 132,0 (C-4), 129,7 (C-4'), 129,6 (C-1'), 128,6 (C-3', C-5'), 128,0 (C-2', C-6'), 22,9 (CH₃). Вычислено для C₁₃H₁₂N₄O₃: C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58; найдено: C, 57.02; H, 4.72; N, 20.75.

Общая методика синтеза для соединений 4–13. К смеси 0,5 г (1,8 ммоль) **2** в 10 мл EtOH добавляют 1,8 ммоль соответствующего ароматического альдегида при перемешивании. Реакционную смесь перемешивают при температуре 60–70°C в течение 6 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Сырой продукт процеживают, промывают холодным спиртом и обсушивают. Осадок несколько раз перекристаллизуется из 2-PrOH.

(*E,Z*)-*N'*-(2-гидроксibenзилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (3:1) (**4**). Белые кристаллы (0,54 г, 76%), т.пл. 272–273 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 694; 760; 856; 964; 1034; 1150; 1204; 1273; 1300; 1365; 1508; 1439; 1551; 1636 (C=N); 1659 (C=O); 2851; 2920; 3052; 3229 (N-H); 3420 (-OH). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,28 (бр с, 1H, NH), 11,00 (бр с, 1H, OH), 8,65 (с, 0,75 H, =CH (*E*-)), 8,56 (с, 0,75H, H-4 (*E*-)), 8,52 (с, 0,25H, =CH (*Z*-)), 8,45 (с, 0,25H, H-4 (*Z*-)), 7,45-7,65 (м, 5H, Ph), 7,17-7,40 (м, 2H, H-4'',6'' Ar (*E*- + *Z*-)), 6,90-7,00 (м, 2H, H-3'',5'' Ar (*E*- + *Z*-)), 2,74 (с, 2,2H, CH₃ (*E*-)), 2,60 (с, 0,8H, CH₃ (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 167,1 (C=O), 161,4, 160,3, 157,5 (C-2'' Ar), 151,7 (C-6 (*E*-)), 150,9 (C-6 (*Z*-)), 148,6 (CH=), 143,5 (C-5 (*Z*-)), 143,3 (C-5 (*E*-)), 136,0 (C-3 (*Z*-)), 135,9 (C-3 (*E*-)), 132,5 (C-4 (*E*-)), 132,4 (C-4 (*Z*-)), 131,8 (C-4'' Ar (*E*-)), 131,5 (C-4'' Ar (*Z*-)), 129,9 (C-1' Ph (*E*-)), 129,7 (C-1' Ph (*Z*-)), 129,1 (C-4' Ph), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,1 (C-2',6' Ph), 119,5 (C-5'' Ar), 118,7 (C-1'' Ar), 116,4 (C-3'' Ar), 23,1 (CH₃ (*E*-)), 22,9 (CH₃ (*Z*-)). Вычислено для C₂₀H₁₆N₄O₄: C, 63.82; H, 4.28; N, 14.89; найдено: C, 63.31; H, 4.14; N, 14.77.

(*E,Z*)-*N'*-(5-бром-2-гидроксibenзилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (7:3) (**5**). Белые кристаллы (0,85 г, 97%), т.пл. 286–288 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 628 (C-Br); 694; 760; 834; 910; 976; 1030; 1115; 1154; 1188; 1273; 1343, 1551 (-NO₂); 1443; 1474; 1508; 1601 (C=N); 1659 (C=O); 2855; 2924; 3036; 3198; 3333 (-OH). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.13 (бр с, 1H, NH), 9.64 (бр с, 1H, OH), 8.58 (с, 0.7H, H-4 (*E*-)), 8.48 (с, 0.3H, H-4 (*Z*-)), 8.48 (с, 0.7H, =CH (*E*-)), 8.32 (с, 0.3H, =CH (*Z*-)), 7.81 (с, 0.7H, H-6'' Ar (*E*-)), 7.48-7.55 (м, 5H Ph, 0.3H, H-6'' Ar (*Z*-)), 7.42 (д, 0.7H, *J* = 7.8 Гц, H-4'' Ar (*E*-)), 7.35 (д, 0.3H, *J* = 8,0 Гц, H-4'' Ar (*Z*-)), 6.89 (д, 0.7H, *J* = 8,7 Гц, H-3'' Ar (*E*-)), 6.80 (д, 0.3H, *J* = 8,9 Гц, H-3'' Ar (*Z*-)), 2,70 (с, 2H, CH₃ (*E*-)), 2,57 (с, 1H, CH₃ (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 167,9 (C=O), 162,0, 160,6, 152,1, 146,4 (*Z*-), 143,5 (*Z*-), 139,1 (*Z*-), 136,1 (*E*-), 134,4 (*Z*-), 132,8 (*E*-), 130,3 (*Z*-), 129,0 (2C), 128,4 (2C), 128,3, 125,3, 121,5, 119,0 (*E*-), 110,9 (*Z*-), 23,4 (CH₃). Вычислено для C₂₀H₁₅BrN₄O₄: C, 52.76; H, 3.32; N, 12.31; найдено: C, 53.04; H, 3.14; N, 12.24.

(*E,Z*)-*N'*-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (7:3) (**6**). Белые кристаллы (0,62 г, 80%), т.пл. 260–262 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 694; 756; 899; 868; 1026; 1165 (-OCH₃); 1208; 1277; 1346, 1512 (-NET₂); 1555; 1601 (C=N); 1655 (C=O); 2361; 2855 (-OCH₃); 2928; 3059; 3210 (N-H); 3433 (-OH). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.98 (бр с, 1H, NH), 9.81 (бр с, 1H, OH), 8.53 (с, 0.7H, H-4 (*E*-)), 8.48 (с, 0.3H, H-4 (*Z*-)), 8.17 (с, 0.7H, =CH (*E*-)), 7.99 (с, 0.3H, =CH (*Z*-)), 7.38 (с, 1H, H-2'' Ar), 7.42-7.59 (м, 5H, Ph), 6.93-7.17 (м, 1H, H-6'', Ar (*E*- + *Z*-)), 6.85 (бр с, 0.7H, H-5'' (*E*-) Ar), 6.75 (бр.с, 0.3H, H-5'' (3-) Ar), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 2,68 (с, 2H, CH₃ (*E*-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 167,3 (C=O (*E*-)), 167,2 (C=O (*Z*-)), 161,9, 160,3, 151,9, 149,7 (*E*-), 149,6 (*Z*-), 148,4 (*E*-), 148,2 (*Z*-), 143,6 (*E*-), 143,5 (*Z*-), 136,3 (*Z*-), 136,2 (*E*-), 133,1 (*Z*-), 132,5 (*E*-), 130,2 (*E*-), 130,1 (*Z*-), 129,5, 129,0 (2C), 128,3 (2C), 125,5, 123,0, 115,7, 109,3 (*E*-), 109,0 (*Z*-), 55,8 (OCH₃ (*E*-)), 55,3 (OCH₃ (*Z*-)), 23,2 (CH₃). Вычислено для C₂₁H₁₈N₄O₅: C, 62.06; H, 4.46; N, 13.79; найдено: C, 62.49; H, 4.23; N, 13.96.

(*E,Z*)-2-((2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)гидразо)метил) 2-формилбензойная кислота (7:3) (**7**). Белые кристаллы (0,66 г, 86%), т.пл. 235–237 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 691; 752; 833; 922; 945; 1034; 1076; 1154; 1281; 1350, 1520; 1393; 1451; 1551; 1601 (C=N); 1678 (C=O); 2508; 2635; 2928; 2962; 3052; 3437 (-OH). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,36 (бр с, 0,35H, NH (*Z*-)), 12,32 (бр с, 0,65H, NH (*E*-)), 9,07 (с, 0,7H, =CH (*E*-)), 8,87 (с, 0,3H, =CH (*Z*-)), 8,58 (с, 0,7H, H-4 (*E*-)), 8,48 (с, 0,3H, H-4 (*Z*-)), 8,10 (д, 0,7H, *J* = 6,8 Гц, H-3'' Ar (*E*-)), 7,84 (д, 0,3H, *J* = 6,7 Гц, H-3'' Ar (*Z*-)), 7,91 (д, 0,7H, *J* = 7,4 Гц, H-6'' Ar (*E*-)), 7,66 (д, 0,3H, *J* = 6,9 Гц, H-6'' Ar (*Z*-)), 7,64 (т, 0,7H, *J* = 5,9 Гц, H-5'' Ar (*E*-)), 7,46–7,56 (м, 5H, Ph, 1H, H-4'' Ar (*E*- + *Z*-), 0,3H, H-5'' Ar (*Z*-)), 2,70 (с, 2H, CH₃ (*E*-)), 2,59 (с, 1H, CH₃ (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 168,4 (*E*-), 168,3 (*Z*-), 162,4, 160,5, 152,0 (*E*-), 151,3 (*Z*-), 148,2, 143,7 (*Z*-), 143,6 (*E*-), 136,2 (*Z*-), 136,1 (*E*-), 134,4 (*E*-), 134,2 (*Z*-), 132,9 (*Z*-), 132,8 (*E*-), 132,5 (*E*-), 132,4 (*Z*-),

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

131,1 (E-), 131,0 (Z-), 130,8 (E-), 130,7 (Z-), 130,5, 130,3 (E-), 130,2 (Z-), 129,2, 129,1 (1C (E-)), 129,0 (3C (Z-)), 128,43 (1C (Z-)), 128,37 (3C (E-)), 127,1 (E-), 126,6 (Z-, 23,3 (CH₃ (E-)), 23,2 (CH₃ (Z-)). Вычислено для C₂₁H₁₆N₄O₃: С, 62,37; Н, 3,99; N, 13,86; найдено: С, 62,28; Н, 4,15; N, 13,95.

(E-,Z-)-N'-(2-фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (3:2) (8). Белые кристаллы (0,52 г, 74%), т.пл. 283-285 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 698; 760; 772; 837; 887; 937; 961; 1061; 1096; 1300; 1343, 1520; 1370; 1451; 1481; 1551; 1598 (C=N); 1651 (C=O); 1709; 2855; 2924; 2924; 2967; 3168; 3275 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,23 (бр с, 1H, NH), 8,65 (бр с, 0,6H, =CH (E-)), 8,53 (бр с, 1 H, H-4 (E- + Z-)), 8,34 (бр с, 0,4H, =CH (Z-)), 7,19-7,96 (м, 9H, 5H, Ph, H-2', 3', 4', 5' Ar (E- + Z-)), 2,72 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,59 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,4 (C=O), 160,9 (d, $1J_{13C-F}$ = 145 Гц, C-2"), 159,7, 158,5, 151,7, 143,4, 141,5, 138,4, 135,8, 132,75 (d, $3J_{13C-F}$ = 8,6 Гц, C-4" Ar), 132,5 (E- + Z-), 129,95 (d, $3J_{13C-F}$ = 9,6 Гц, C-6" Ar), 128,9, 128,7 (C-3',5' Ph), 128,1 (C-2',6' Ph), 125,1 (Z- + E-), 121,4 (d, $2J_{13C-F}$ = 26 Гц, C-1"), 116,14 (d, $2J_{13C-F}$ = 22 Гц, C-3"), 23,1 (CH₃). Вычислено C₂₀H₁₃FN₄O₃: С, 63,49; Ч, 4,00; N, 14,81; найдено: С, 63,72; Н, 4,27; N, 14,65.

(E-,Z-)-N'-(3-фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (6,5:3,5) (9). Белые кристаллы (0,48 г, 68%), т.пл. 257-259 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 691; 760; 837; 868; 980; 1134; 1269; 1300; 1343, 1555; 1443; 1516; 1612 (C=N); 1663 (C=O); 1740; 2338; 2361; 2859; 2924; 3063; 3198; 3275 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,24 (бр с, 1H, NH), 8,58 (с, 0,65H, H-4 (E-)), 8,49 (с, 0,35H, H-4 (Z-)), 8,31 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,13 (с, 0,35H, =CH (Z-)), 7,18-7,57 (м, 9H, 5H Ph, H-2',3',4',6' Ar (E- + Z-)), 2,71 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,7 (C=O), 161,4 (C-2 (E-)), 161,3 (C-2 (Z-)), 161,3 (d, $1J_{13C-F}$ = 187 Гц, C-4"), 158,8, 152,0 (E-), 151,3 (Z-), 147,8, 144,3 (E-), 143,5 (Z-), 136,58 (d, $3J_{13C-F}$ = 8 Гц, C-1" Ar), 136,1 (Z-), 136,0 (E-), 133,0 (C-4 (Z-)), 132,6 (C-4 (E-)), 131,27 (d, $3J_{13C-F}$ = 8 Гц, C-5" Ar), 130,2 (E-), 130,1 (Z-), 129,2, 129,0 (C-3',5' Ph), 128,3 (C-2',6' Ph), 124,0 (E-), 123,4 (Z-), 117,2 (d, $2J_{13C-F}$ = 26 Гц, C-4"), 113,5 (d, $2J_{13C-F}$ = 22 Гц, C-2"), 23,2 (CH₃ (E-)), 23,1 (CH₃ (Z-)). Вычислено для C₂₀H₁₅FN₄O₃: С, 63,49; Ч, 4,00; N, 14,81; найдено: С, 63,82; Н, 4,15; N, 15,05.

(E-,Z-)-N'-(4-фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (6,5:3,5) (10). Белые кристаллы (0,35 г, 50%), т.пл. 268-270 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 610; 698; 760; 845; 880; 968; 1045; 1134; 1157; 1235; 1292; 1346, 1512; 1447; 1555; 1601 (C=N); 1667 (C=O); 2365; 2855; 2928; 2974; 3055; 3383 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (бр с, 1H, NH), 8,57 (с, 0,65H, H-4 (E-)), 8,47 (с, 0,35H, H-4 (Z-)), 8,29 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,13 (с, 0,35H, =CH (Z-)), 7,81 (бр с, 1,3H, H-2',6" Ar (E-)), 7,58 (бр с, 0,7H, H-2',6" Ar (Z-)), 7,46-7,56 (м, 5H, Ph), 7,29 (бр с, 1,3H, H-3',5" Ar (E-)), 7,19 (br s, 0,7H, H-3",5" Ar (Z-)), 2,70 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162,5 (C=O), 161,4 (d, $1J_{13C-F}$ = 185 Гц, C-4"), 158,9, 152,1, 148,3, 144,9 (Z-), 143,6 (E-), 136,3 (Z-), 136,2 (E-), 132,9 (Z-), 132,7 (E-), 130,7 (E-), 130,6 (Z-), 130,3 (E-), 130,2 (Z-), 130,0 (d, $3J_{13C-F}$ = 8 Гц, C-2",6" Ar), 129,4, 129,1 (C-3',5' Ph), 128,4 (C-2',6' Ph), 116,4 (d, $2J_{13C-F}$ = 24 Гц, C-3",5"), 23,3 (CH₃). Вычислено C₂₀H₁₅FN₄O₃: С, 63,49; Ч, 4,00; N, 14,81; найдено: С, 63,32; Н, 4,18; N, 15,12.

(E-,Z-)-N'-(2-хлор-6-фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (4,5:5,5) (11). Белые кристаллы (0,64 г, 82%), т.пл. 230-231 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 705; 760 (C-Cl); 1090; 1133; 1345, 1565; 1620 (C=N); 1665 (C=O); 3227 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,38 (бр с, 1H, NH (E- + Z-)), 8,67 (с, 0,45H, =CH (E-)), 8,57 (с, 0,45H, H-4 (E-)), 8,47 (с, 0,55H, =CH (Z-)), 8,37 (с, 0,55H, H-4 (Z-)), 7,15-7,45 (м, 3H, H-3",4",5" Ar (E- + Z-)), 7,45-7,60 (м, 5H, Ph), 2,73 (с, 1,3H, CH₃ (E-)), 2,60 (с, 1,7H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,7 (C=O), 160,1 (d, $1J_{13C-F}$ = 315 Гц, C-1"), 160,3 (C-2 (E-)), 159,1 (C-2 (Z-)), 151,7 (C-6 (E-)), 150,9 (C-6 (Z-)), 143,3 (CH= (E-)), 143,2 (CH= (Z-)), 142,4 (C-5 (E-)), 142,2 ($3J_{13C-F}$ = 16,3 Гц, C-5 (Z-)), 138,3 (d, C-2" Ar), 135,9 (d, $3J_{13C-F}$ = 17,2 Гц, C-4" Ar), 134,1 (C-3 (E-)), 133,3 (C-3 (Z-)), 132,6 (C-4 (E-)), 132,5 (C-4 (Z-)), 130,0 (C-4' Ph), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,0 (C-2',6' Ph), 126,3 (C-3" (Z-)), 126,1 (C-3" (E-)), 119,8 (d, $2J_{13C-F}$ = 13 Гц, C-1"), 115,66 (d, $2J_{13C-F}$ = 22 Гц, C-5"), 23,1 (CH₃ (E-)), 22,8 (CH₃ (Z-)). Вычислено для C₂₀H₁₄ClFN₄O₃: С, 58,19; Н, 3,42; N, 13,57; найдено: С, 57,92; Н, 3,63 N, 12,97.

(E-,Z-)-N'-(4-хлорбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (6,5:3,5) (12). Белые кристаллы (0,41 г, 56%), т.пл. 270-272 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 637; 691; 756 (C-Cl); 833; 934; 1092; 1269; 1339, 1555; 1400; 1443; 1512; 1597; 1607 (C=N); 1659 (C=O); 2855; 2924; 3059; 3198 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (бр с, 0,3H, NH (Z-)), 12,18 (br s, 0,7H, NH (E-)), 8,62 (с, 0,65H, H-4 (E-)), 8,51 (с, 0,35H, H-4 (Z-)), 8,31 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,14 (с, 0,35H, =CH (Z-)), 7,75-7,85 (м, 1,3H, H-2',6" Ar (E-)), 7,41-7,65 (м, 5H, Ph, 2H, H-3',5" Ar (E- + Z-)), 0,7H, H-2',6" Ar (Z-)), 2,72 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H,

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,4 (C=O), 161,7 (C-2), 151,151,4 (C=O) 6 (C-6 (E-)), 151,0 (C-6 (Z-)), 147,5 (CH=), 144,2 (C-5 (Z-)), 143,4 (C-5 (E-)), 136,0 (C-4" Ar (Z-)), 135,9 (C-4" Ar (E-)), 135,0 (C-3 (E-)), 134,7 (C-3 (Z-)), 132,9 (C-1" Ar (E-)), 132,7 (C-1" Ar (Z-)), 132,6 (C-4 (Z-)), 132,4 (C-4 (E-)), 129,95 (C-1' Ph (E-)), 129,80 (C-1' Ph (Z-)), 129,04 (C-2",6" Ar), 128,98 (C-3", 5" Ar), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,5 (C-4' Ph), 128,1 (C-2",6' Ph), 23,3 (CH₃). Вычислено для C₂₀H₁₅ClN₄O₃: C, 60,84; H, 3,83; N, 14,19; найдено: C, 60,58; H, 3,97; N, 13,98.

(*E,Z*)-2-метил-5-нитро-6-фенил-*N'*-(пиридин-4-илметил)енил)никотиногидразид (7:3) (13). Белые кристаллы (0,52 г, 77%), т.пл. 272-273 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 694; 937; 976; 1072; 1111; 1142; 1343; 1512; 1439; 1555; 1607 (C=N); 1670 (C=O); 1871; 1952; 2855; 2920; 3071; 3214 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,39 (бр с, 1H, NH (E- + Z-)), 8,67 (бр с, 1,2H, H-2",6" Py (E-)), 8,64 (с, 0,7H, H-4 (E-)), 8,56 (бр с, 0,8H, H-2",6" Py (Z-)), 8,53 (с, 0,3H, H-4 (Z-)), 8,31 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,13 (с, 0,35H, =CH (Z-)), 7,70 (br s, 1,2H, H-3",5" Py (E-)), 7,48–7,65 (m, 5H, Ph), 7,39 (br s, 0,8H, H-3",5" Py (Z-)), 2,73 (с, 1,9H, CH₃ (E-)), 2,60 (с, 1,1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 167,7 (C=O), 162,7 0 (C-2 (Z-)), 160,1 (C-2 (E-)), 151,7 (C-6 (E-)), 151,1 (C-6 (Z-)), 150,3 (C-2",6" Py (E- + Z-)), 146,4 (CH=), 143,3 (C-5 (E-)), 143,0 (C-5 (Z-)), 141,1 (C-4" Py (E-)), 140,8 (C-4" Py (Z-)), 136,0 (C-3 (Z-)), 135,8 (C-3 (E-)), 132,8 (C-4 (Z-)), 132,5 (C-4 (E-)), 129,9 (C-1' Ph (E-)), 129,8 (C-1' Ph (Z-)), 128,8 (C-4' Ph), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,1 (C-2',6' Ph), 121,1 (C-3",5" Py (E-)), 120,7 (C-3",5" Py (Z-)), 23,0 (CH₃). Вычислено для C₁₉H₁₅N₅O₃: C, 63,15; H, 4,18; N, 19,38; найдено: C, 62,90; H, 4,39; N, 19,03.

Результаты и обсуждение

Все соединения синтезированы с хорошими выходами в виде белых кристаллов (Рисунок 1). В то же время после повторных процессов рекристаллизации в ¹H ЯМР спектрах 4-13, с разницей в химических сдвигах около 0,1–0,2 м.д. Более того, интегрирование пиков показало, что соотношение площадей дубликатов пиков оставалось примерно постоянным для всех гидразонов и было равно 2:1. Самым первым и очевидным предположением, объясняющим наблюдаемое, было наличие смеси *Z*- и *E*-изомеров. Кроме того, преобладает *E*-конфигурация, так как такое расположение атомов позволило добиться более стабильной геометрии молекул. Это наблюдалось и в сигналах илиденового протона (=CH) в ¹H спектрах ЯМР, которые были смещены в нижнюю область из-за влияния атома кислорода карбонильной группы в случае *E*-изомера (табл. 1).

Таблица 1

¹H ЯМР спектры химические сдвиги, δ (м.д.) для замещенных атомов водорода пиридина и имида, а именно H-4 и =CH, соответственно

Соединение	δ (H-4 (E-))	δ (H-4 (Z-))	δ (=CH (E-))	δ (=CH (Z-))
3	8.35	–	–	–
4	8.56	8.45	8.65	8.52
5	8.58	8.48	8.48	8.32
6	8.53	8.48	8.17	7.99
7	8.58	8.48	9.07	8.87
8	8.53	8.53	8.65	8.34
9	8.58	8.49	8.31	8.13
10	8.57	8.47	8.29	8.13
11	8.57	8.37	8.67	8.47
12	8.62	8.51	8.31	8.14
13	8.64	8.53	8.31	8.13

Еще одним маркером смеси двух изомеров был сигнал протона H-4 от замещенного пиридинового ядра. Так, в спектре исходного гидразида протон H-4 был зарегистрирован синглетом в районе 8,35 м.д. (табл. 1). Во всех полученных гидразонах протон H-4 главного *E*-изомера регистрировался

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

синглетом в районе 8,53-8,64 м.д., в то время как для малого *Z*-изомера сигнал протона Н-4 был незначительно смещен в область 8,37-8,53 м.д. (табл. 1). Смена заместителей мало влияло на положение синглета протона Н-4; наибольшее смещение сигнала наблюдалось в случае соединения 13 (табл. 1). Что касается протона =СН, то химические сдвиги находились в диапазоне от 8,17 до 9,07 м.д. для *E*-изомера и от 7,99 до 8,87 м.д. для *Z*-изомера (табл. 1). Однако 9, 10, 12 и 13, которые имели заместители в положениях 3 и 4 относительно фрагмента имида, имели одинаковые значения химического сдвига как для *E*-, так и для *Z*-изомеров, в то время как 4, 8 и 11 имели минимальные различия в значениях химических сдвигов, что можно объяснить наличием заместителей в положении С-2" относительно иминового заместителя (табл. 1). Соединение 6 имело самые низкие значения химического сдвига, что было результатом присутствия двух сильных донорных заместителей в положениях С-3" и С-4" относительно фрагмента имида (табл. 1).

Значительный сдвиг вниз протонного сигнала =СН наблюдался для соединения 6 (рис. 3). Химические сдвиги для *E*- и *Z*-изомеров составили 9,07 и 8,87 м.д. соответственно (рис. 1, табл. 1), что на 0,7 м.д. больше по сравнению с 9, 10, 12 и 13 (табл. 1). Группа СООН в положении С-2" относительно иминового заместителя являлась акцепторным заместителем и дополнительно обеспечивала возможности для формирования внутримолекулярной водородной связи с атомом азота С=Н так же, как и в случае 4 и 5 (табл. 1).

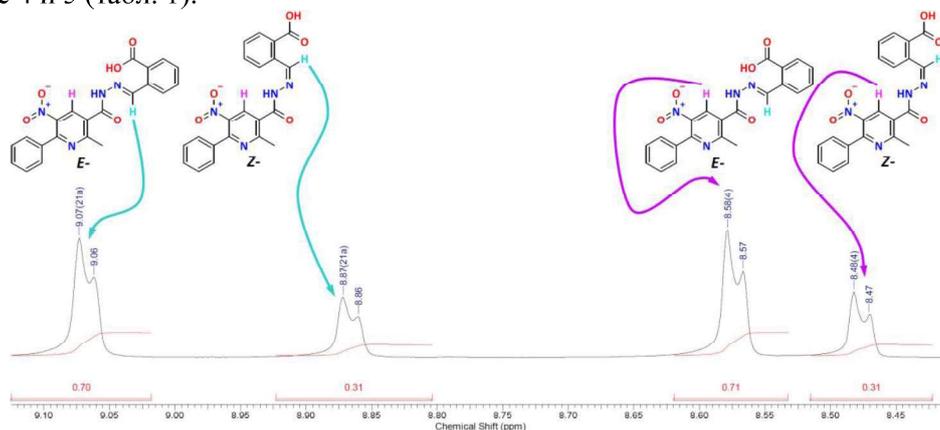


Рисунок 3. Фрагмент ^1H ЯМР спектр 7

Для более полного анализа структуры полученных гидразонов нами были проанализированы спектры двумерной ЯМР-спектроскопии COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) и HMBC (^1H - ^{13}C) на примере структуры соединения 6, что позволило установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетеронуклеарной природы. Некоторые из наблюдаемых корреляций в молекуле показаны на рисунке 4.

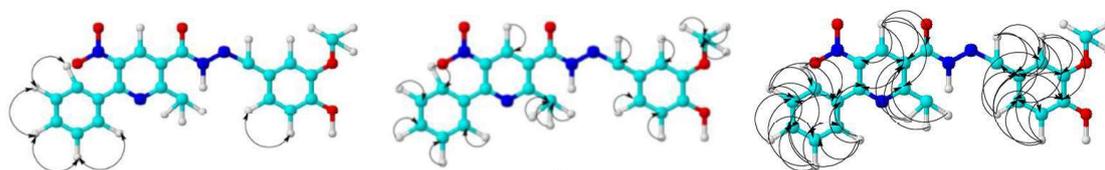


Рисунок 4. Диаграмма корреляции в спектрах COSY, HMQC и HMBC соединения 6

В спектрах ^1H - ^1H COSY соединения 6, спин-спиновые корреляции наблюдались через три связи протонов соседних метин-метиновых протонов ароматических групп: Н-5"-Н-6" (6,85, 7,10), Н-2',6'-Н-3',5' (7,50, 7,50), Н-3',5'-Н-4' (7,50, 7,50) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены ^1H - ^{13}C HMQC спектроскопией для следующих пар, присутствующих в соединении: 2-СН₃-С-2 (2,68, 23,2), ОСН₃-ОХ₃ (3,81, 55,8), Н-5"-С-5" (6,85, 115,7), Н-6"-С-6" (7,10, 123,0), Н-2',6'-С-2',6' (7,50, 128,3), Н-3',5'-С-3',5' (7,50, 129,0), N=СН-НС=N (8,17, 149,7), Н-2"-С-2" (7,38, 109,3), Н-4-С-4 (8,53, 132,5) м.д.

Раздел 5. «Химические и фармацевтические технологии. Безопасность жизнедеятельности»

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связей были установлены с помощью ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопией для следующих пар, присутствующих в соединении: 2-CH₃-C-3 (2,68, 129,5), 2-CH₃-C-2 (2,68, 160,3); OX₃-C-3" (3,81, 148,4); H-5"-C-1" (6,85, 125,5), H-5"-C-3" (6,85, 148,4); H-6"-C-2" (7,00, 109,70), H-6"-C=N (7,00, 149,7); H₂"-C₆" (7,26, 122,84), H-2"-C=N (7,38, 149,7); N=CH-C-2" (8,17, 109,3), N=CH-C₆" (8,17, 123,0), N=CH-C-1" (8,17, 125,5); H-4-C-5 (8,53, 143,6), H-4-C-6 (8,53, 151,9), H-4-C-2 (8,53, 167,3); NH-C=N (11,98, 149,7, NH-C=O (11,98, 161,9) м.д.

Выводы

Мы сообщили о синтезе и структуре новых гидразонов, полученных из 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразида и соответствующих альдегидов. Несмотря на повторную перекристаллизацию, в спектрах ЯМР ^1H были зарегистрированы повторяющиеся протонные сигналы с разницей химических сдвигов 0,1–0,2 м.д. и в соотношении примерно 2:1. Наше основное объяснение было основано на существовании смеси *Z*- и *E*-изомеров, которые также существуют в основном в виде двух ротамеров, а именно II и I.

Список литературы

- 1 Alam M., Verma G., Shaquiquzzaman M., Marella A., Akhtar M., Ali M. A Review Exploring Biological Activities of Hydrazones // Journal of Pharm. Bioallied. Sciences. - 2014. - №6. – P. 69-80.
- 2 Khan M.S., Siddiqui S.P., Tarannum N. A systematic review on the synthesis and biological activity of hydrazide derivatives. Hygeia // Journal of Drug Medicine. - 2017. - №9. – P. 61-79.
- 3 Mali S.N., Thorat B.R., Gupta D.R., Pandey A. Mini-Review of the Importance of Hydrazides and Their Derivatives-Synthesis and Biological Activity // Engineering Proceedings. -2021. - №11. – P. 21.
- 4 Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Нуриева Э.Р., Ишмуратов Г.Ю. Гидразиды органических кислот в превращениях пероксидных продуктов не-1-енового озонлиза // Российский журнал органической химии. - 2019. - №55. – С. 1712-1715.
- 5 Popiolek L., Biernasiuk A. Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activities of Nitrofurazone Analogues Containing Hydrazide-Hydrazone Moiety. SPJ. – 2017. -№25.- С. 1097-1102.
- 6 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Z.B., Seilkhanov T.M., Turdybekov D.M., Mendibayeva A.Zh., Akhmetova S.B., Shulgau Z.T., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, Structure and Biological Activity of Hydrazones Derived from 2- and 4-Hydroxybenzoic Acid Hydrazides // Chemical Data Collections. – 2023. - №48.
- 7 Rodrigues F.A.R. Biological Evaluation of Isoniazid Derivatives as an Anticancer Class // Sci. Pharm. – 2014. - № 82. - P.21-28.
- 8 Naveen Kumar H.S., Parumasivam T., Jumaat F., Ibrahim P., Asmawi M.Z., Sadikun A. Synthesis and evaluation of isonicotinoyl hydrazone derivatives as antimycobacterial and anticancer agents // Med. Chem. Res. – 2014. - №23. – P.269-279.
- 9 Hu Y.Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng, L.S. Lv, Z.S., Xu, Z., Wu X. Isoniazid Derivatives and Their Anti-Tubercular Activity // Eur. J. Med. Chem. – 2017. - № 133. – P. 255-267.
- 10 Turgunalieva D.M., Dilbaryan D.S., Vasilchenko A.S., Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Karipova G.Zh., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V. Synthesis and Antibacterial Activity of Hydrazones of Isonicotinic and Salicylic Acids Based on Acetyl Derivatives of Coumarin and Benzo[g][1,3,5]Oxadiazocine // Bull. Karaganda Univ. Chem. – 2022. - № 108. – P. 25-34.
- 11 Narang R., Narasimhan B., Sharma S., Sriram D., Yogeewari P., De Clercq E., Pannecouque C., Balzarini J. Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activities and QSAR Studies of Nicotinic Acid Benzylidene Hydrazone Derivatives // Med. Chem. Res. – 2012. - №21. – P.1557-1576.
- 12 Altaf A.A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives // Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry. – 2015. - № 1. – P. 1-3.