

## Синтез и внутримолекулярная циклизация тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты

Дюсебаева М.А. \*, Калугин С.Н.,

Ахмедова Ш.С.

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан  
\*E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

В работе приводятся сведения по синтезу новых, потенциально биологически активных соединений на основе гетероцикла – морфолина. Алкилированием морфолина этиловым эфиром бромуксусной кислоты синтезирован этиловый эфир морфолилуксусной кислоты, взаимодействие которого с гидразин гидратом привело к гидразиду. Показана методика синтеза и изучены условия циклизации тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты в щелочной среде с образованием бисгетероциклической системы. Описана возможность существования данного соединения в двух таутомерных формах: тионной и тиольной, то есть в виде 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона и 3-(морфолил-1'-метил)-5-меркапто-1,2,4-триазола. В нейтральной среде выделен один продукт, которому, на основании спектральных данных, приписано строение 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона. Структура новых синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ПМР-спектров, а также элементного анализа. Данные соединения потенциально обладают биологически активными свойствами и являются перспективными для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** морфолин; гидразид; тиосемикарбазид; триазол; циклизация.

## Морфолилсірке қышқылының тиосемикарбазидінің синтезі және молекулаішілік циклдену

Дюсебаева М.А. \*, Калугин С.Н.,

Ахмедова Ш.С.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан  
\*E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

Жұмыста құрамында гетероатом негізіндегі гетероцикл морфолин бар жаңа, потенциалды биоактивті қосылыстардың синтезі жөнінде мәліметтер келтірілген. Морфолинді бромсірке қышқылының этил эфирімен алкилдеу арқылы морфолилсірке қышқылының этил эфирі алынды, ол өз алдына гидразин гидратпен әрекеттесіп, гидразид түзілді. Морфолилсірке қышқылының тиосемикарбазидінің сілтілік ортада бисгетероциклді жүйе түзе отырып циклденуінің жағдайлары зерттеліп, синтез әдістемесі көрсетілген. Берілген қосылыстың екі таутомерлі - тионды және тиольды (3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тион және 3-(морфолил-1'-метил)-5-меркапто-1,2,4-триазол)- формаларда болу мүмкіндіктері суреттелген. Спектрлік мәліметтерге сүйене отырып, қосылысқа 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тион атауы берілді. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ-, ПМР спектрлер және элементтік анализ нәтижелерімен анықталды.

**Түйін сөздер:** морфолин; гидразид; тиосемикарбазид; триазол; циклдену.

## Synthesis and intramolecular cyclization of thiosemicarbazide morpholilacetic acid

Dyusebaeva M.A. \*, Kalugin S.N.,

Akhmedova Sh.S.

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan  
\*E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

The paper gives details on the synthesis of four new, potentially biologically active compounds based on amorpholineheterocycle structure. By alkylation of morpholine with ethyl bromoacetate, a morfolilacetic acid ethyl ester was synthesized. Its reaction with hydrazine hydrate led to the hydrazide. We developed the method for synthesis and studied cyclization of thiosemicarbazide morfolilacetic acid in alkaline medium with formation of bisgeterocyclic system. The possibility of the existence of this compound in two tautomeric forms: thione and thiol, i.e. a 3- (1'-morpholylyl-methyl) -1,2,4-triazole-5-thione and 3- (1'-morpholylyl-1'-methyl) -5-mercapto-1,2,4-triazole was described. In neutral medium, one product was obtained. According to spectral data, it is attributed to the structure of 3-(1'-morpholil-methyl)-1,2,4-triazole-5-thione. Structure of newly synthesized compounds is confirmed by IR and <sup>1</sup>H-NMR spectra and data of elemental analysis. These compounds are potentially biologically active substances and are promising for further research.

**Keywords:** morpholine; hydrazide; thiosemicarbazide; triazole cyclization.



## Синтез и внутримолекулярная циклизация тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты

Дюсебаева М.А.\*, Калугин С.Н., Ахмедова Ш.С.

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

\*E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

### 1. Введение

В настоящее время существует повышенный интерес к азотсодержащим гетероциклическим соединениям, содержащим пиперидиновый цикл, а также к гетероциклическим системам, сочетающим в цикле различные по природе гетероатомы (морфолин, триазол, тиadiaзол, триазолтион, оксадиазол и др.) или различные карбо- и гетероциклы. Такое внимание обусловлено тем, что среди них найдены эффективные обезболивающие препараты, спазмолитики, антидепрессанты, холинолитики, адrenoблокаторы и другие биологически активные соединения [1-3].

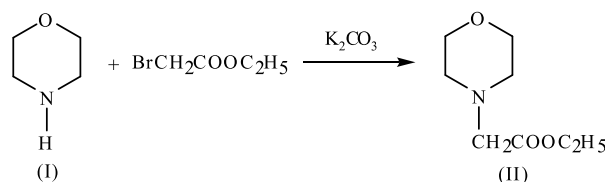
В продолжение целенаправленных исследований по синтезу биологически активных соединений в ряду азотистых гетероциклов, нами проведен синтез и превращения гидразида, тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты как основных синтонов для получения новых бисгетероциклических систем.

### 2. Результаты и обсуждение

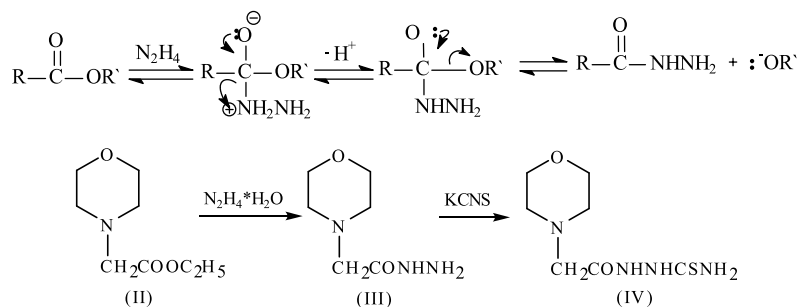
Гидразид и его производные известны с начала XX-века как легко доступные физиологически активные вещества, обладающие противомикробной, противотуберкулезной,

противовирусной, противоопухолевой, гиполипидемической, гипотензивной, диуретической и другими видами активности при сравнительно низкой токсичности [4-5]. Ранее нами был синтезирован гидразид пиперидилуксусной кислоты, изучена его реакционная способность и биологическая активность [6-7]. В связи с этим представлял интерес осуществить синтез новых гидразидов и их производных на основе морфолина.

В качестве исходного синтона для синтеза потенциально биологически активных веществ на основе гидразида (III) в данной работе синтезирован этиловый эфир морфолилуксусной кислоты (II).



В литературе имеются данные о том, что реакции, используемые для получения гидразидов, чрезвычайно многочисленны. Одним из методов синтеза гидразидов является взаимодействие сложных эфиров с гидразингидратом [8].



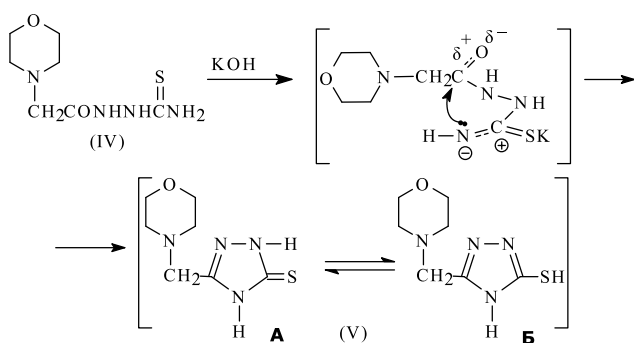
Известно, что наличие серы в молекулах органических соединений предопределяет их высокую физиологическую активность. С целью получения нового потенциально биологически активного серосодержащего производного осуществлен синтез тиосемикарбазида (IV) взаимодействием гидразида (III) с роданидом калия.

Соединение (IV) идентифицировано как тиосемикарбазид морфолилуксусной кислоты на основании ИК- и ПМР-спектров. Реакцию осуществляли в кислой среде при нагревании в течение 4-х часов. Продукт реакции (IV) получен с выходом 70%.

В ИК-спектре тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний  $\text{NH}_2$ -группы в области  $3305\text{--}3350\text{ см}^{-1}$  и  $3169\text{--}3252\text{ см}^{-1}$ , характерные для  $\text{NH}$ -группы. В области  $1700\text{ см}^{-1}$  и  $1270\text{ см}^{-1}$  наблюдаются полосы поглощения карбонильных и тионных групп соответственно.

В спектре ПМР тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV) протоны морфолинового кольца резонируют в виде мультиплетов при 1.61, 1.90 и 2.09-3.07 м.д. Протоны при атомах углерода  $\text{C}_2$  и  $\text{C}_6$  за счет влияния атома азота смещены в область более слабых полей и проявляются при 2.09-3.07 м.д., сигналы в более сильном поле при 1.61 м.д. и 1.90 м.д. принадлежат протонам  $\text{C}_3$  и  $\text{C}_5$  атомов углерода морфолинового фрагмента молекулы. Протоны  $\text{N-CH}_2$  – фрагмента резонируют в виде синглета при 3.11-3.13 м.д. Протоны  $\text{NH}_2$  и  $\text{NH}$  групп проявляются в виде синглетов в области 8.01-8.55 м.д.

Изучение гетероциклизации тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV) показало, что характер образующихся веществ зависит от условий проведения процесса.



Тиосемикарбазида являются слабыми SH-кислотами, однако в растворе, в основном, присутствует тионная форма и совсем малый процент SH-формы, который не может повлиять на дальнейшее течение реакции. Действие щелочи основывается на том, что при ее высоких концентрациях практически полностью происходит переход данного тиосемикарбазида (IV) в тионат, 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 (V).

В результате процесса циклизации возможно образование двух изомерных продуктов, а, именно, 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона (A) и 3-(морфолил-1'-метил)-5-меркапто-1,2,4-триазола (B); в щелочной среде преимущественно существует тиольная форма (A), а в кислых и нейтральных средах – тионная форма (B).

При обработке продукта реакции в нейтральной среде выделен один кристаллический продукт, нерастворимый в воде, который после очистки в ацетоне имеет т.пл.  $181\text{--}182^\circ\text{C}$  (выход 91.2%).

В ИК-спектре соединения (V) отсутствует поглощение в области  $2600\text{--}2500$  (валентные колебания S-H связи) и  $900\text{--}850\text{ см}^{-1}$  (плоскостные деформационные колебания C-S-H). В спектре присутствуют два максимума деформационного поглощения при  $1342$  и  $1320\text{ см}^{-1}$ , характерные для колебаний группы C=S 1,2,4-триазол-5-тиона.

Таким образом, при обработке продукта реакции выделяется более стабильный изомер (A), содержащий тионную группу C=S, а изомер (B) с тиольной группой C-S возможно изомеризуется в нейтральной среде в изомер (A).

В ПМР-спектре 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона (V A) в дейтерированном хлороформе сигналы протонов и их интегральные кривые в точности соответствуют структуре соединения. Так, протон во втором положении триазольного кольца резонирует при 11.25 м.д. с интенсивностью в 1 протон. В наиболее сильной области спектра проявляются химические сдвиги протонов морфолинового кольца, которые имеют значения 1.35, 2.30 м.д. с общей интенсивностью в 8 протонов. Морфолинометиленовые протоны имеют значения 3.3 м.д. и резонируют в виде синглета.

Таким образом, в результате проведенных исследований [осуществлен] проведен синтез гидразида (III) и тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV), с последующей внутримолекулярной циклизацией соединения (IV).

Состав и строение синтезированных соединений (II-V) подтверждены данными элементного анализа (таблица 1), ИК-спектроскопии (таблица 2) и ПМР-спектральными данными.

### 3. Эксперимент

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках SilufolUV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений были записаны на спектрометре Specord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре BrukerWM 250 и спектрометре BrukerDRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц при  $25^\circ\text{C}$ .

**Таблица 1** – Физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений (II-V)

№ соед.	Т.кип., °С/ р мм.рт.ст. (Т.пл.°С)	R <sub>f</sub> (бензол: этанол 1:1)	Найдено, %			Вычислено, %			Выход
			С	Н	N	С	Н	N	
II	127/4	0.35	55.47	8.73	8.09	55.41	8.69	8.02	65.3
III	98-100	0.47	45.27	8.23	26.40	45.22	8.20	26.35	85.2
IV	203-204	0.52	38.52	6.46	25.67	38.48	6.41	38.49	57.0
V	181-182	0.91	41.98	6.04	27.98	42.01	6.01	27.92	91.2

**Таблица 2** – Данные ИК-спектров синтезированных соединений (II-V)

№ соед.	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$				
	C=O	C=S	NH	NH <sub>2</sub>	Другие группы
II	1735	-	-	-	1245 (C-O-C)
III	1690	-	3180	3310-3260	-
IV	1700	1270	3169-3252	3305-3250	-

Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD<sub>3</sub>OD, ДМСO-d<sub>6</sub>, химические сдвиги протонов выражены в шкале  $\delta$ , м.д.

### 3.1 Синтез этилового эфира морфолилуксусной кислоты (II)

К смеси 8.51 г (0.1 м) морфолина (2.1) и 21 г (0.15 м) прокаленного карбоната калия, в 200 мл безв. ацетона прибавляли 18.37 г (0.11 м) свежеперегнанного этилового эфира бромуксусной кислоты. Реакцию проводили при 55-60°C в течение 8 ч. Осадок бромида калия отделяли, промывали ацетоном. Растворитель отгоняли, остаток разгоняли. Получали 11.70 г (65.3%) этилового эфира морфолилуксусной кислоты (II) с т. кип. 127-128°C / 4 мм. рт. ст.,  $n_D^{20}$  1.4550.

### 3.2 Синтез гидразида морфолилуксусной кислоты (III)

Смесь 17.1 г (0.1 м) этилового эфира морфолилуксусной кислоты (II), 6 г (0.12 м) гидразингидрата (100%) нагревали в этиловом спирте в течение 2 ч при 75-80°C. По окончании реакции этанол отгоняли. Выпавший осадок кристаллизовали из петролейного эфира. Получили 14.08 г (85.2%) гидразида морфолилуксусной кислоты (III) с т. пл. 98-100°C.

### 3.3 Синтез тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV)

Смесь 1.57 г (0.01 м) гидразида морфолилуксусной кислоты (III), 1.1 г (0.015 м) роданида калия, 1.5 мл соляной кислоты в 20 мл воды при перемешивании нагревали в течение 4 ч при 95°C. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Раствор подщелачивали

до pH=6-7, выпавший осадок кристаллизовали из этанола. Получили 1.24 г (57.0%) тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV) с т. пл. 203-204°C.

### 3.4 Синтез 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона (V)

2.16 г (0.01 м) Тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV) растворяли в 20 мл 10% раствора гидроксида калия. Реакционную смесь нагревали в течение 6 ч при 80-85°C. Раствор охлаждали, подкисляли соляной кислотой (pH = 6-7), выпавший порошкообразный продукт кристаллизовали из ацетона. Получили 1.90 г (91.2%) 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона (V) с т. пл. 181-182°C.

## 4. Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований был синтезирован этиловый эфир морфолилуксусной кислоты (II), гидразид (III) и тиосемикарбазид (IV). Вследствие внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты (IV) синтезировано новое бисгетероцилическое соединение – 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона (V). Все синтезированные соединения являются потенциально биологически активными веществами, и дальнейшее изучение их активности является перспективным.

## Список литературы

- 1 Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Медицина, 1998. – 421 с.
- 2 Папоян О. А., Гаспарян Н.К., Пароникян Р.Г., Татевосян А.А., Авакимян Д.А., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. Синтез и биологические свойства гидрохлоридов 2-(4-хлорфенил)-3-морфолин-4-ил-(4-алкоксифенил)алканолов // Химико-фармацевтический журнал.

– 2011. – Т.45, №8. – С.15-19.

3 Украинец И.В., Моспанова Е.В., Давиденко А.А. Синтез и антигипоксическая активность гидрохлоридов N-R-амидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т.48, №9. – С.31-35.

4 Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. – Йошкар-Ола: Марийское кн. изд., 1976. – 264 с.

5 Дюсебаева М.А. Синтез, превращения и биологическая активность модифицированных производных гидразида, тиосемикарбазида пиперидилуксусной кислоты: автореф. дисс. на соискание степени к.х.н., Алматы, 2008. – 24 с.

6 Soliman M.H., Kalijanov G.T., Akhmedova Sh.S. Synthesis of potentially and biologically active compounds on the basis of piperidyl acetic acid hydrazide // Chemical Bulletin of al-Farabi Kazakh National University. – 2004. – №4(36). – С.298-301.

7 Дюсебаева М.А., Калугин С.Н. Тиосемикарбазида пиперидилуксусной кислоты в синтезеновых бисгетероциклических систем // Журнал общей химии. – 2015. – №6. – С.1214-1217.

8 Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию. – М.: Высшая школа, 1974. – С.346.

#### References

1 Mashkovski MD (1998) Medications of the XX century [Lekarstva XX veka]. Medicine, Moscow, Russia. (In Russian)

2 Папоян ОА, Гаспарян НК, Пароникян РГ, Тадевосян АА, Авакимян ДА, Паносян ГА, Геворгян ГА (2011) Pharmaceutical Chemistry Journal [Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal] 45:15-19. (In Russian)

3 Ukrainets IV, Mospanova EV, Davidenko AA (2014) Pharmaceutical Chemistry Journal [Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal] 48:31-35. (In Russian)

4 Kolla VE, Berdinskii IS (1976) Pharmacology and chemistry of hydrazine derivatives. Mari book edition, Yoshkar-Ola, Russia. (In Russian)

5 Dyusebaeva MA (2008) Synthesis and biological activity of converting modified derivatives hydrazide, thiosemicarbazide piperidine acetic acid [Sintez, prevrashcheniya i biologicheskaya aktivnost' modifitsirovannykh proizvodnykh gidrazida, tiosemikarbazida piperidin uksusnoy kisloty]. Abstract of Dissertation for Candidate of Chemical Sciences Degree, Almaty, Kazakhstan.

6 Soliman MH, Kalijanov GT, Akhmedova ShS (2004) Chemical Bulletin of Kazakh National University 4:298-301.

7 Dyusebaeva MA, Kalugin SN (2015) Journal of General Chemistry [Zhurnal Obshey Khimii] 6:1214-1217. (In Russian)

8 Palm VA (1974) Introduction to Theoretical Organic Chemistry [Vvedeniye v teoreticheskuyu organicheskuyu khimiyu]. Higher School [Vysshaya shkola], Moscow, Russia. P.346. (In Russian)