

## СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ АЗИДА НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1,2</sup>О.А.Нуркенов, <sup>1,2</sup>А.Ж.Мендибаева, <sup>3</sup>Т.М.Сейлханов, Ж.С.Нурмаганбетов<sup>1,4</sup>,  
<sup>2</sup>С.К.Кабиева, <sup>1,2</sup>А.К.Сыздыков, <sup>1</sup>С.Д.Фазылов✉

<sup>1</sup>Институт органического синтеза и углехимии, Караганда, Казахстан,

<sup>2</sup>Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан,

<sup>3</sup>Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан,

<sup>4</sup>Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

✉Корреспондент-автор: [iosu8990@mail.ru](mailto:iosu8990@mail.ru)

Производные никотиновой кислоты обладают широким спектром биологической активности и находят различное применение в медицинской практике в качестве препаратов первой линии для лечения туберкулеза [1], легочной артериальной гипертензии [2], эпилепсии, зависящей от витамина В6 [3], ингибиторов фактора свертывания крови IXa [4,5], ингибиторов вируса иммунодефицита человека [6,7] и др. Следует отметить, что пиридиновый цикл входит в состав многих жизненно важных органических соединений, что определяет одну из его доминирующих ролей среди гетероциклов. Поэтому разработка удобных методов синтеза новых производных никотиновой кислоты является актуальной проблемой, поскольку эти соединения представляют интерес как в практическом, так и в теоретическом плане. Целью данной работы является целенаправленный синтез азиды никотиновой кислоты и осуществление его дальнейшей модификации с целью получения новых фармакологически активных соединений.

В настоящей работе осуществлен синтез азиды никотиновой кислоты взаимодействием нитрита натрия с гидразидом никотиновой кислоты с выходом 99%. Изучено взаимодействие азиды никотиновой кислоты со спиртами (изопропиловый и бутиловый спирты) и вторичным амином (алкалоидом цитизином). Показано, что при нагревании в среде сухого бензола азид никотиновой кислоты претерпевает перегруппировку Курциуса, с образованием изоцианата, который далее реагирует *in situ* со спиртами и амином (алкалоидом цитизином) с образованием соответствующих уретанов и мочевины. С целью синтеза производных 1,2,3-триазола осуществлено взаимодействие азиды никотиновой кислоты с терминальным ацетиленом - проп-2-иниловым эфиром 3-трет-бутил-5-этил-2-гидроксibenзойной кислоты в среде ДМФА и нагревании (70-80°C) в присутствии медного купороса  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$  и аскорбата натрия ( $\text{NaAsc}$ ). Установлено, что в результате реакции образуется не ожидаемое 1,2,3-триазольное соединение, а 3-аминопиридин и исходное ацетиленовое соединение. Показано, что при нагревании получаемый азид разлагается с образованием промежуточной частицы - нитрена, и последующая миграция пиридинильного радикала к атому азота (перегруппировка Курциуса) приводит к изоцианату. В результате гидратации изоцианата и последующего декарбоксилирования из образовавшейся карбаминовой кислоты получается 3-аминопиридин. Строение синтезированных соединений подтверждено на основании анализа данных ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии, а также двумерных спектров COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

**Ключевые слова:** азид никотиновой кислоты, гидразид, перегруппировка Курциуса, изоцианат, уретан, мочевина, ЯМР $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия.

## НИКОТИН ҚЫШҚЫЛЫ АЗИДІНІҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ МОДИФИКАЦИЯСЫ

<sup>1,2</sup>О.А.Нуркенов, <sup>1,2</sup>Ә.Ж.Мендібаева, <sup>3</sup>Т.М.Сейілханов,

<sup>1,4</sup>Ж.С.Нұрмағанбетов, <sup>2</sup>С.Қ.Қабиева, <sup>1,2</sup>А.Қ.Сыздықов, <sup>1</sup>С.Д.Фазылов✉

<sup>1</sup>Қазақстан Республикасының Органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан,

<sup>2</sup> Қарағанды индустриалды университеті, Теміртау, Қазақстан,

<sup>3</sup> Ш. Уәлиханов атындағы Көкшетау университеті, Көкшетау, Қазақстан,

<sup>4</sup>Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан,

e-mail: iosu8990@mail.ru

Никотин қышқылының туындылары биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие және медициналық тәжірибеде туберкулезді емдеуде бірінші қатардағы препараттар ретінде [1], өкпе артериялық гипертензиясын [2], В<sub>6</sub> витаминіне тәуелді эпилепсияны [3], қан ұю факторының IXa ингибиторын [4,5], адамның иммун тапшылығы вирусының ингибиторын емдеуге арналған препараттар ретінде әртүрлі қолдануды табады [6,7]. Пиридин циклі көптеген өмірлік маңызды органикалық қосылыстардың құрамына кіретінін атап өткен жөн, бұл оның гетероциклдер арасындағы басым рөлдердің бірін анықтайды. Сондықтан никотин қышқылының жаңа туындыларын синтездеудің ыңғайлы дайындық әдістерін жасау өзекті мәселе болып табылады, өйткені бұл қосылыстар практикалық және теориялық қызығушылық тудырады. Бұл жұмыстың мақсаты - никотин қышқылы азидінің мақсатты синтезі және жаңа фармакологиялық белсенді қосылыстар алу үшін оны одан әрі түрлендіру.

Бұл жұмыста никотин қышқылы азидінің синтезі 99% шығыммен натрий нитритінің никотин гидразидімен өзара әрекеттесуі арқылы жүзеге асырылды. Никотин қышқылы азидінің спирттермен (изопропил және бутил спирттері) және екіншілік аминмен (цитизин алкалоидымен) өзара әрекеттесуі зерттелді. Құрғақ бензол ортасында қыздырылған кезде никотин қышқылының азиді Курцийдің қайта түрленуінен өтіп, реакцияға қабілетті өнім изоцианат түзеді, ол *in situ* жағдайында спирттермен және алкалоид цитизинмен әрекеттесіп, жаңа уретандар мен мочевина түзеді. 1,2,3-триазол туындыларын синтездеу мақсатында никотин қышқылы азидінің ДМФА ортасында 3-трет-бутил-5-этил-2-гидроксибензой қышқылының терминалдық ацетилен-проп-2-инил эфирімен және CuSO<sub>4</sub> × 5H<sub>2</sub>O мыс сульфаты мен натрий аскорбатының (NaAsc) қатысуында қыздырумен (70-80°C) өзара әрекеттесуі жүзеге асырылды. Реакция нәтижесінде, күтілетін 1,2,3-триазол қосылысы емес, 3-аминопиридин және бастапқы ацетилен қосылысы түзілетіні анықталды. Қыздырылған кезде бастапқы түзілген азидыдырап, аралық бөлшек - нитрен түзетіні көрсетілді, пиридил радикалының азот атомына кейінгі миграциясы (Курцийдің қайта құрылуы) изоцианатқа әкеледі. Изоцианаттың ылғалдануы және нәтижесінде пайда болған карбамин қышқылының декарбоксилденуі нәтижесінде 3-аминопиридин алынады. Синтезделген қосылыстардың құрылымы ЯМР <sup>1</sup>H - және <sup>13</sup>C-спектроскопия әдістерімен, сондай-ақ COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) және HMQC (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) екі өлшемді спектрлерінің деректерімен расталды.

**Түйін сөздер:** никотин қышқылының азиді, гидразид, Курциустің қайта топтастыруы, изоцианат, уретан, мочевина, ЯМР <sup>1</sup>H және <sup>13</sup>C спектроскопия.

## SYNTHESIS AND MODIFICATION OF NICOTINIC ACID AZIDE

<sup>1,2</sup>O.A.Nurkenov, <sup>1,2</sup>A.Zh.Mendibayeva, <sup>3</sup>T.M.Seilkhanov,

<sup>1,4</sup>Zh.S.Nurmaganbetov, <sup>2</sup>S.K.Kabieva, <sup>1,2</sup>A.K.Syzdykov, <sup>1</sup>S.D.Fazylov✉

<sup>1</sup>Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry, Karaganda, Kazakhstan,

<sup>2</sup>Karaganda Industrial University, Kazakhstan, Temirtau, Kazakhstan,

<sup>3</sup>Sh. Ualikhanov Kokshetau University, Kokshetau, Kazakhstan,

Nicotinic acid derivatives have a wide range of biological activity and are widely used in medical practice as first-line drugs for the treatment of tuberculosis [1], pulmonary arterial hypertension [2], vitamin B<sub>6</sub>-dependent epilepsy [3], inhibitors of blood clotting factor IXa [4, 5], human immunodeficiency virus inhibitor [6,7], etc. It should be noted that the pyridine cycle is part of many vital organic compounds, which determines its one of the dominant roles among heterocycles. Therefore, the development of convenient preparative methods for the synthesis of new nicotinic acid derivatives is an urgent task, since these compounds are of practical and theoretical interest. The purpose of this work is the targeted synthesis of nicotinic acid azide and its further modification in order to obtain new pharmacologically active compounds.

In this work, the synthesis of nicotinic acid azide was carried out by the interaction of sodium nitrite with nicotinic hydrazide with a yield of 99%. The interaction of nicotinic acid azide with alcohols (isopropyl and butyl alcohols) and a secondary amine (cytisine alkaloid) has been studied. It has been shown that when heated in a dry benzene medium, nicotinic acid azide undergoes a Curtius rearrangement to form isocyanate, which reacts *in situ* with alcohols and the alkaloid cytosine to form the corresponding urethanes and urea. In order to synthesize 1,2,3-triazole derivatives, the interaction of nicotinic acid azide with terminal acetylene - prop-2-ynyl ether of 3-tert-butyl-5-ethyl-2-hydroxybenzoic acid was carried out in a DMFA and heated (70-80 °C) in the presence of copper sulfate CuSO<sub>4</sub>×5H<sub>2</sub>O and sodium ascorbate (NaAsc). It was found that as a result of the reaction, not the expected 1,2,3-triazole compound is formed, but 3-aminopyridine and the initial acetylene compound. It is shown that when heated, the azide decomposes to form an intermediate particle, nitrene, and the subsequent migration of the pyridyl radical to the nitrogen atom (Curtius rearrangement) leads to isocyanate. As a result of hydration of isocyanate and subsequent decarboxylation of the resulting carbamic acid, 3-aminopyridine is obtained. *Conclusion.* The synthesis of nicotinoylazide was carried out by the interaction of sodium nitrite with nicotinic acid hydrazide. The interaction of nicotinic acid azide with terminal acetylene - prop-2-vinyl ester of 3-tert-butyl-5-ethyl-2-hydroxybenzoic acid did not lead to the formation of the expected 1,2,3-triazole compound. It was found that the initial azide undergoes Curtius rearrangement upon heating *in situ* with the formation of corresponding urethanes and urea. The structure of the synthesized compounds was confirmed by NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectroscopy, as well as data from the two-dimensional spectra COZY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) and HMQC (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C).

**Keywords:** nicotinic acid azide, hydrazide, Curtius rearrangement, isocyanate, urethane, urea, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy.

**Введение.** Органические азиды являются универсальными строительными блоками для различных областей химии и являются весьма реакционно-способными соединениями и часто используются в качестве интермедиатов в тонком органическом синтезе. Они находят широкое применение в биохимии в качестве защитных групп [8], как универсальные линкеры [9,10], также перспективным является использование лекарственных препаратов, в структуре которых есть азидная группа, для лечения вирусов иммунодефицита человека и герпеса [11]. В последнее

время возрастает интерес к органическим азидам как к перспективным реагентам для динамично развивающейся «*click chemistry*», в частности, после открытия медь-катализируемой реакции циклоприсоединения азидов и терминальных алкинов с образованием триазолов [12]. К сожалению, в литературе мало подробных данных о синтезе и модификации азидов пиридинкарбоновых кислот. Тем не менее, попытки представить информацию о методах синтеза новых производных азидов пиридинкарбоновых кислот активно продолжаются.

**Материалы и методы.** Экспериментальная часть. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  снимали на спектрометре JNM-ECA 400 (399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя  $\text{DMSO-}d_6$ . Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системах изопропиловый спирт-бензол-аммиак (10:5:2) (проявление парами йода).

*Методики синтеза азиды никотиновой кислоты и его производных.*

*Азид никотиновой кислоты (2).* К раствору 2,23 г (0,016 М) гидразида никотиновой кислоты в 3,5 мл концентрированной азотной кислоты (95%) и 2 мл воды прибавляют при  $0 \pm 2^\circ\text{C}$  по каплям раствор 2,7 г (0,039 М) нитрита натрия в 5 мл воды. Осадок белый порошок отфильтровывают, фильтрат подщелачивают 20%-ным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и отфильтровывают еще дополнительное количество азиды. Общий выход 3,2 г (99 % от теорет.), т.пл.  $47\text{--}48^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 7.38-7.42 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 8.25-8.28 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 8.80-8.81 (1H,  $\text{H}^2$ ), 8.19 с (1H,  $\text{H}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 123.45 ( $\text{C}^3$ ), 126.48 ( $\text{C}^5$ ), 136.63 ( $\text{C}^4$ ), 150.58 ( $\text{C}^6$ ), 154.53 ( $\text{C}^2$ ), 171.17 ( $\text{C}^7$ ).

*3-Аминопиридин (5).* Смесь никотиноилазида (2) (1 г, 6.751 ммоль), замещенного ацетилена (5) (1.75 г, 6.751 ммоль),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.084 г, 0.337 ммоль) и аскорбата натрия (0.066 г, 0.337 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивают при  $75^\circ\text{C}$  в течение 8-10 ч (контроль ТСХ). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат, получают 3-аминопиридин (5). Для выделения 3-аминопиридина (5) растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент - хлороформ, смесь хлороформа с этанолом, 100:1  $\rightarrow$  10:1). После колоночной хроматографии выделяют 0,74 г (42%) 3-аминопиридин (5) с т. пл.  $175\text{--}180^\circ\text{C}$  и непрореагировавшее исходное ацетиленовое соединение (3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 6.30 с (2H,  $\text{H}^{7,7}$ ), 7.44-7.46 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 7.70-7.72 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 8.44-8.46 (1H,  $\text{H}^2$ ), 8.71 с (1H,  $\text{H}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 122.00 ( $\text{C}^4$ ), 124.80 ( $\text{C}^3$ ), 137.85 ( $\text{C}^6$ ), 139.00 ( $\text{C}^2$ ), 146.20 ( $\text{C}^5$ ).

*Изопропил-пиридин-3-ил карбомам (6).* К 0,5 г (0,0033 М) никотиноилазиду (2) в 10 мл бензоле добавляют при перемешивании 0,26 г (0,0043 М) изопропилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 1 часа, а затем охлаждают до комнатной температуры. Сырой продукт отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают этилацетатом. Выход продукта составляют 0,3 г (44,11 %), светло-желтый порошок, т.пл.  $138\text{--}140^\circ\text{C}$ . ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3415 (NH), 1685 ( $\text{CO}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.28 с (6H,  $\text{H}^{11,11,11,13,13,13}$ ), 4.97-5.03 м (1H,  $\text{H}^{10}$ ), 8.66 с (1H,  $\text{H}^7$ ), 7.21-7.24 м (H,  $\text{H}^3$ ), 8.27-8.28 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 8.03 с (1H,  $\text{H}^4$ ), 8.50 с (1H,  $\text{H}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 22.32 ( $\text{C}^{11,13}$ ), 69.24 ( $\text{C}^{10}$ ), 153.60 ( $\text{C}^8$ ), 123.87 ( $\text{C}^3$ ), 125.98 ( $\text{C}^4$ ), 135.72 ( $\text{C}^5$ ), 140.13 ( $\text{C}^6$ ), 143.95 ( $\text{C}^2$ ). Спектр ЯМР COSY:  $\text{H}^{11,13} \rightarrow \text{H}^{10}$ ,  $\text{H}^3 \rightarrow \text{H}^2$ . Спектр ЯМР HMQC:  $\text{H}^{11,13} \rightarrow \text{C}^{11,13}$ ,  $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^{10}$ ,  $\text{H}^3 \rightarrow \text{C}^3$ ,  $\text{H}^4 \rightarrow \text{C}^4$ ,  $\text{H}^2 \rightarrow \text{C}^2$ ,  $\text{H}^6 \rightarrow \text{C}^6$ . Спектр ЯМР HMBC:  $\text{H}^{11,13} \rightarrow \text{C}^{10}$ ;  $\text{H}^3 \rightarrow \text{C}^5$ ;  $\text{H}^4 \rightarrow \text{C}^2$ ;  $\text{H}^2 \rightarrow \text{C}^3$ ;  $\text{H}^6 \rightarrow \text{C}^4$ ,  $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ .

*Бутил-пиридин-3-ил карбомам (7).* К никотиноилазиду 0,5 г (0,0033 М) в 10 мл бензоле добавляют при перемешивании 0,32 г (0,0043 М) бутанола. Реакционную смесь кипятят в течение 1 часа, а затем охлаждают до комнатной температуры. Сырой продукт отфильтровывают и сушат. Выход продукта составляет 0,47 г (64%), белый порошок, т. пл.  $72\text{--}75^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 0.88-0.93 м (3H,  $\text{H}^{13,13,13}$ ), 1.33-1.40 м (2H,  $\text{H}^{12,12}$ ), 1.60-1.67 м (2H,  $\text{H}^{11,11}$ ), 4.15-4.18 м (2H,  $\text{H}^{10,10}$ ), 8.58 уш. с (1H,  $\text{H}^7$ ), 7.23-7.26 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 8.28-8.29 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 8.10 с (1H,  $\text{H}^4$ ), 8.52 с (1H,  $\text{H}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 13.81 ( $\text{C}^{13}$ ), 19.14 ( $\text{C}^{12}$ ), 31.16 ( $\text{C}^{11}$ ), 65.46 ( $\text{C}^{10}$ ), 123.97 ( $\text{C}^3$ ), 126.00 ( $\text{C}^4$ ), 135.93 ( $\text{C}^5$ ), 139.88 ( $\text{C}^6$ ), 143.77 ( $\text{C}^2$ ), 154.26 ( $\text{C}^8$ ). Спектр ЯМР COSY:  $\text{H}^{13} \rightarrow \text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{12} \rightarrow \text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^{11} \rightarrow \text{H}^{10}$ ,  $\text{H}^3 \rightarrow \text{H}^2$ . Спектр ЯМР HMQC:  $\text{H}^{13} \rightarrow \text{C}^{13}$ ,  $\text{H}^{12} \rightarrow \text{C}^{12}$ ,  $\text{H}^{11} \rightarrow \text{C}^{11}$ ,  $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^{10}$ ,  $\text{H}^3 \rightarrow \text{C}^3$ ,  $\text{H}^4 \rightarrow \text{C}^4$ ,  $\text{H}^2 \rightarrow \text{C}^2$ ,  $\text{H}^6 \rightarrow \text{C}^6$ . Спектр ЯМР HMBC:  $\text{H}^{13} \rightarrow \text{C}^{12}$ ,  $\text{C}^{11}$ ;  $\text{H}^{12} \rightarrow \text{C}^{13}$ ,  $\text{C}^{11}$ ,  $\text{C}^{10}$ ;  $\text{H}^{11} \rightarrow \text{C}^{13}$ ,  $\text{C}^{12}$ ,  $\text{C}^{10}$ ;  $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^{12}$ ,  $\text{C}^{11}$ ,  $\text{C}^8$ ;  $\text{H}^3 \rightarrow \text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ ;  $\text{H}^4 \rightarrow \text{C}^2$ ;  $\text{H}^2 \rightarrow \text{C}^4$ ;  $\text{H}^6 \rightarrow \text{C}^4$ ,  $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^2$ .

*N'*-(Пиридин-3-ил)цитизино-карбоксамид (8). К цитизину 0,5129 г (0,0026 М) в 11,7 мл воде добавляют при перемешивании 0,108 г (0,0026 М) натрия гидроксида. Прибавляют 0,5 г (0,0033 М) никотиноилазида поддерживая рН=9,0-10,0 при помощи карбоната калия. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Сырой продукт отфильтровывают и сушат, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент - хлороформ, смесь хлороформа с этанолом, 100:1 → 10:1). Выход продукта 0,4 г (41 %), густое масло. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3462 (NH), 1647 (CO<sub>амид</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (J, Гц): 1.99 с (2H, H<sup>13ax,14</sup>), 2.41-2.52 м (1H, H<sup>13eq</sup>), 2.83-3.31 м (3H, H<sup>11ax,11eq,12</sup>), 3.62-3.82 (2H, м, H<sup>15ax,22ax</sup>), 4.01-

4.20 м (1H, H<sup>15eq</sup>), 4.79 уш. с (1H, H<sup>22eq</sup>), 5.81-5.94 м (1H, H<sup>20</sup>), 6.35-6.46 м (1H, H<sup>18</sup>), 7.15-7.24 м (4H, H<sup>19,3,4,6</sup>), 8.02 с (1H, H<sup>7</sup>), 8.50 с (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м.д.: 26.24 (C<sup>14</sup>), 27.89 (C<sup>13</sup>), 34.88 (C<sup>12</sup>), 48.60 и 48.69 (C<sup>15</sup> и C<sup>22</sup>), 54.95 (C<sup>11</sup>), 105.41 (C<sup>20</sup>), 117.96 (C<sup>18</sup>), 123.38 (C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>), 131.16 (C<sup>5</sup>), 134.75 (C<sup>6</sup>), 147.38 (C<sup>21</sup>), 148.93 (C<sup>19</sup>), 150.76 (C<sup>2</sup>), 163.30 (C<sup>8</sup>), 168.66 (C<sup>17</sup>). Спектр ЯМР COSY: H<sup>14</sup>→H<sup>13ax</sup>, H<sup>13ax</sup>→H<sup>12</sup>, H<sup>20</sup>→H<sup>19</sup>, H<sup>18</sup>→H<sup>19</sup>. Спектр ЯМР НМQC: H<sup>13ax,13eq,14</sup>→C<sup>13,14</sup>, H<sup>12</sup>→C<sup>12</sup>, H<sup>11ax</sup>→C<sup>11</sup>, H<sup>15eq</sup>→C<sup>15</sup>, H<sup>15ax,22ax</sup>→C<sup>15,22</sup>, H<sup>20</sup>→C<sup>20</sup>, H<sup>18</sup>→C<sup>18</sup>, H<sup>3</sup>→C<sup>3</sup>, H<sup>19</sup>→C<sup>19</sup>, H<sup>2</sup>→C<sup>2</sup>. Спектр ЯМР НМBC: H<sup>14</sup>→C<sup>13</sup>, H<sup>14</sup>→C<sup>12</sup>, H<sup>14</sup>→C<sup>15,22</sup>, H<sup>14</sup>→C<sup>11</sup>, H<sup>14</sup>→C<sup>21</sup>.

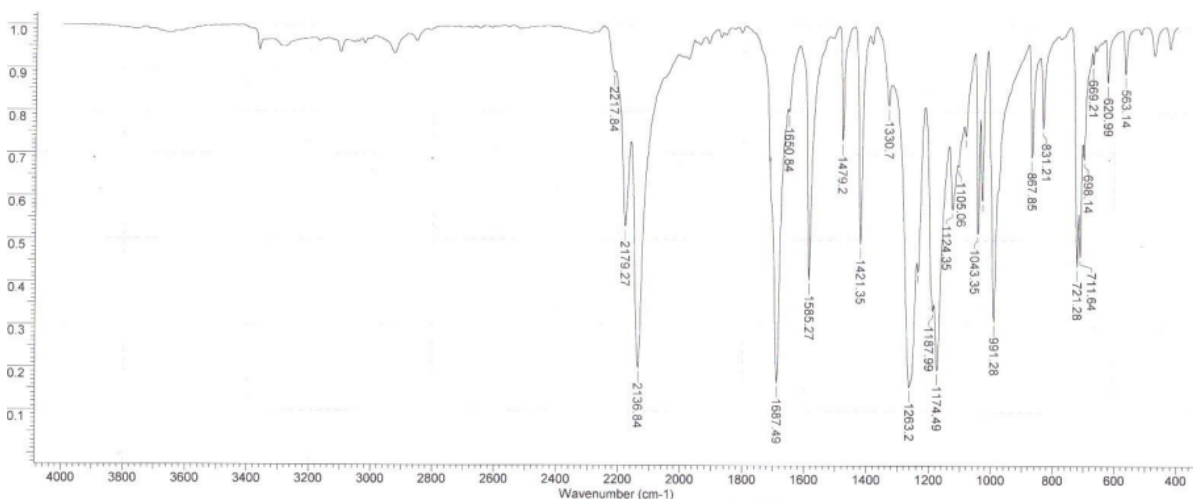
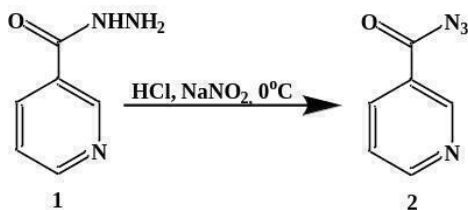


Рис.1 - ИК спектр азид никотиновой кислоты (2) (KBr)

**Результаты и обсуждение.** Нами в течение ряда лет проводятся исследования по синтезу и изучению фармакологических свойств новых производных никотиновой кислоты [13-17]. В настоящей работе, в целях расширения арсенала биоактивных веществ производных никотиновой

кислоты, осуществлен синтез азид и проведение его дальнейшая модификация. Синтез азид никотиновой кислоты осуществлялась действием водного раствора нитрита натрия на гидразид никотиновой кислот (1) в смеси концентрированной соляной кислоты и воды при охлаждении реакци-



онной смеси ( $0\pm 2^\circ\text{C}$ ). В результате реакций с количественным выходом (99%) получен азид никотиновой кислоты (**2**).

Строение соединения **2** было подтверждено методами ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии.

В ИК-спектре азида **2** имеются полосы поглощения азидной и амидной групп: в области  $2136$  и  $1263\text{ см}^{-1}$  присутствуют полосы поглощения, характерные для  $\text{N}=\text{N}$  группы азидного фрагмента, а полоса поглощения амидной группы  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  проявляется в области  $1687\text{ см}^{-1}$  (рисунок 1).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения – азид никотиновой кислоты (**2**) пиридиновые протоны Н-3, Н-4 и Н-2 проявились однопротонными мультиплетами при  $7.38\text{--}7.42$ ,  $8.25\text{--}8.28$  и  $8.80\text{--}8.81$  м.д. Пиридиновый протон Н-6 регистрировался однопротонным синглетом при  $8.19$  м.д.

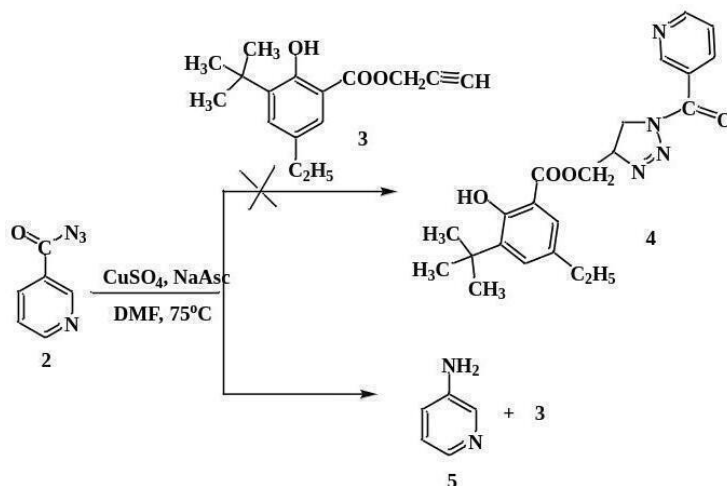
В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **2** сигналы углеродных атомов пиридинового фрагмента проявились при  $123.45$  (С-3),  $126.48$  (С-5),  $136.63$  (С-4),  $150.58$  (С-6) и  $154.53$  (С-2) м.д. Атомы углерода карбонильной группы С-7 проявились при  $171.17$  м.д.

Для оценки реакционной способности азид никотиновой кислоты **2** были проведены реакции взаимодействия азида **2** со спиртами и вторичным амином. Реакции образования производных 1,2,3-триазола путём конденсации органических азидов с алкинами в присутствии  $\text{Cu}(\text{I})$  (циклоприсоединение Хьюсена) [12] была выбрана как

возможный способ получения мультифункциональных соединений («двойных лекарств») на основе азид никотиновой кислоты. Учитывая тот факт, что азид никотиновой кислоты образуется с хорошим выходом в достаточно мягких условиях, нами было сделано предположение, что реакция с различными алкинами, в присутствии соединений  $\text{Cu}(\text{I})$  в качестве катализатора, могут привести к замещённым производным, содержащим фрагмент 1,2,3-триазола.

В результате проведенных исследований установлено, что взаимодействие никотиноилазида (**2**) с терминальным ацетиленом спиртом – проп-2-иниловым эфиром 3-трет-бутил-5-этил-2-гидроксibenзойной кислоты (**3**) в среде ДМФА и нагревании ( $70\text{--}80^\circ\text{C}$ ) в присутствии медного купороса  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в присутствии аскорбата натрия ( $\text{NaAsc}$ ) не приводит к образованию ожидаемого 1,2,3-триазольного соединения **4**. После очистки реакционной массы на Флеш колонке полученный новый продукт был охарактеризован как 3-аминопиридин (**5**) с выходом 42% и исходное ацетиленовое соединение **3**.

Строение выделенных продуктов **3** и **5** было доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **5** пиридиновые протоны Н-3, Н-4 и Н-2 проявились однопротонными мультиплетами при  $7.44\text{--}7.46$ ,  $7.70\text{--}7.72$  и  $8.44\text{--}8.46$  м.д. Пиридиновый протон Н-6 регистрировался однопротонным синглетом при  $8.71$  м.д. Аминные протоны Н-7,7 проявились двухпротонным синглетом при  $6.30$  м.д.

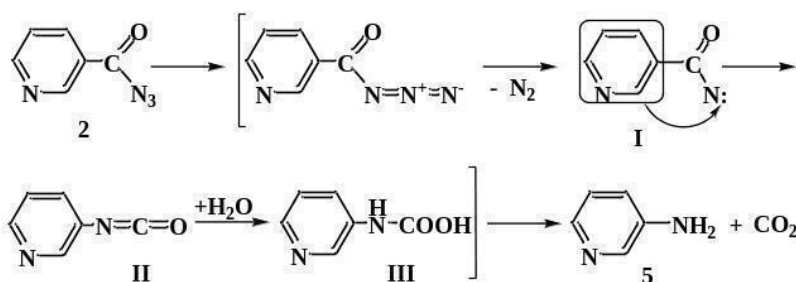


В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **5** сигналы углеродных атомов пиридинового фрагмента проявились при 122.00 (C-4), 124.80 (C-3), 137.85 (C-6), 139.00 (C-2) и 146.20 (C-5) м.д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ацетиленового соединения **3** метильные протоны H-11,11,11 проявились трехпротонным мультиплетом при 1.17-1.21 м.д. Метильные протоны H-9,9,9,14,14,14,15,15,15 регистрировались трехпротонным синглетом при 1.38 м.д. Метиленовые протоны H-10,10 проявились двухпротонным мультиплетом при 2.51-2.54 м.д. Ацетиленовый протон H-19 регистрировался однопротонным синглетом при 2.58 м.д. Метиленовые протоны H-17,17 проявились двухпро-

тонным мультиплетом при 4.91-4.92 м.д. Ароматические протоны H-3 и H-5 регистрировались однопротонными синглетами при 7.29 и 7.56 м.д. соответственно. Гидроксильный протон H-7 резонировал однопротонным синглетом при 11.09 м.д.

Показано, что при нагревании азид **2** разлагается с образованием промежуточной частицы (**I**) — нитрена, последующая миграция пиридинского радикала к атому азота (перегруппировка Курциуса) приводит к изоцианату (**II**). В результате гидратации изоцианата **II** и последующего декарбосилирования образовавшейся карбаминной кислоты (**III**) получается 3-аминопиридин (**5**).



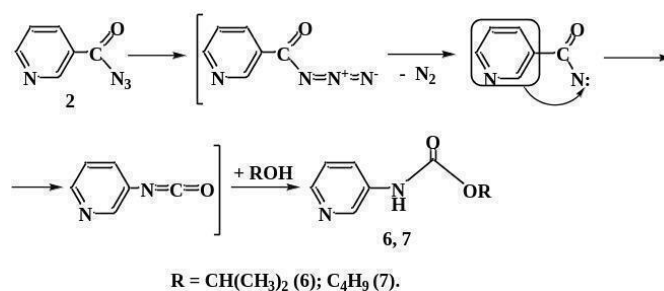
Результаты проведенных исследований по синтезу 1,2,3-триазолсодержащего производного на основе азид никотиновой кислоты не привели к желаемому целевому продукту **4** - конечными продуктами были 3-аминопиридин **5** и исходное ацетиленовое соединение **3**.

Продолжая наши исследования в области синтеза биологически активных веществ, мы рассмотрели возможность использования перегруппировки Курциуса при превращении азид никотиновой кислоты в изоцианат с последующим его взаимодействием с соединениями, несущими активный атом водорода, такими как спирты, амины и т.д., которые обычно приводят к образованию уретанов, мочевины и других соединений [16].

В научной литературе для синтеза изоцианата широко используется перегруппировка, включающее образование ацил- и арилнитренов как об-

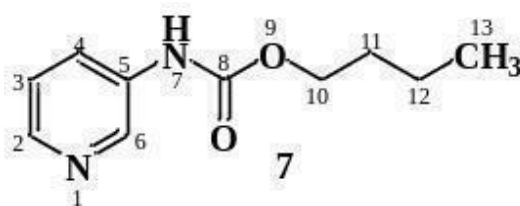
щих интермедиатов [17]. Эти перегруппировки происходят за счет наличия электронного секстета у атома азота. При перегруппировке по Курциусу азид ароматической кислоты распадается при нагревании на изоцианат с выделением азота.

В связи с этим мы провели взаимодействие никотиноилазида со спиртами (изопропиловый и бутиловый спирты). Поскольку изоцианат легко образуется при нагревании азид никотиновой кислоты в безводной среде [17], отпадает необходимость его предварительного выделения. При нагревании в среде сухого инертного растворителя (бензол) азид никотиновой кислоты (**2**) претерпевает перегруппировку Курциуса, с образованием изоцианата, который реагирует *in situ* со спиртами при кипячении в течение 1-2 часов с образованием соответствующих уретанов **6**, **7**, выделяемых в твердом виде из реакционной среды.



Строение синтезированных уретанов **6, 7** доказаны методами ЯМР<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и двумерной спектроскопии НМҚС (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия протонов с атомами углерода гетероядерной природы. Так, спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **7** характеризуется присутствием четырех мультиплетных сигналов бутилкарбаматного фрагмента при 0.88-0.93 (3H,

H-13, 13, 13), 1.33-1.40 (2H, H-12, 12), 1.60-1.67 (2H, H-11, 11) и 4.15-4.18 (2H, H-10, 10) м.д. Карбаматный протон H-7 проявился уширенным синглетом с наложением на пиридиновые протоны при 8.58 м.д. Пиридиновые протоны проявились однопротонными мультиплетами при 7.23-7.26 (H-3) и 8.28-8.29 (H-2) и однопротонными синглетами при 8.10 (H-4) и 8.52 (H-6) м.д.



В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **7** сигналы углеродных атомов бутилкарбаматного фрагмента проявились при 13.81 (C-13), 19.14 (C-12), 31.16 (C-11), 65.46 (C-10) и 154.26 (C-8) м.д. Углеродные атомы пиридинового фрагмента регистрировались при 123.97 (C-3), 126.00 (C-4), 135.93 (C-5), 139.88 (C-6) и 143.77 (C-2) м.д.

Строение соединения **7** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H), НМҚС (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) и НМВС (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции ЯМР COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) и НМҚС (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) в молекуле представлены на рисунке 2.

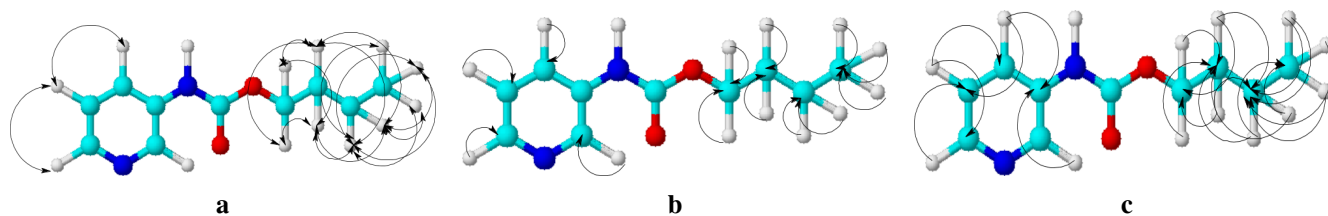


Рис. 2 - Схема корреляций в спектрах COSY (a), НМҚС (b) и НМВС (c) соединения **7**

В спектрах <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY соединения **7** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метил-метиленовых, метилен-метиленовых и метин-метинных групп

H<sup>13</sup>-H<sup>12</sup> (0.89, 1.37 и 1.37, 0.89), H<sup>12</sup>-H<sup>11e</sup> (1.35, 1.60 и 1.60, 1.35), H<sup>11</sup>-H<sup>10</sup> (1.60, 4.14 и 4.14, 1.60), H<sup>3</sup>-H<sup>2</sup> (7.22, 8.26 и 8.26, 7.22) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с ато-

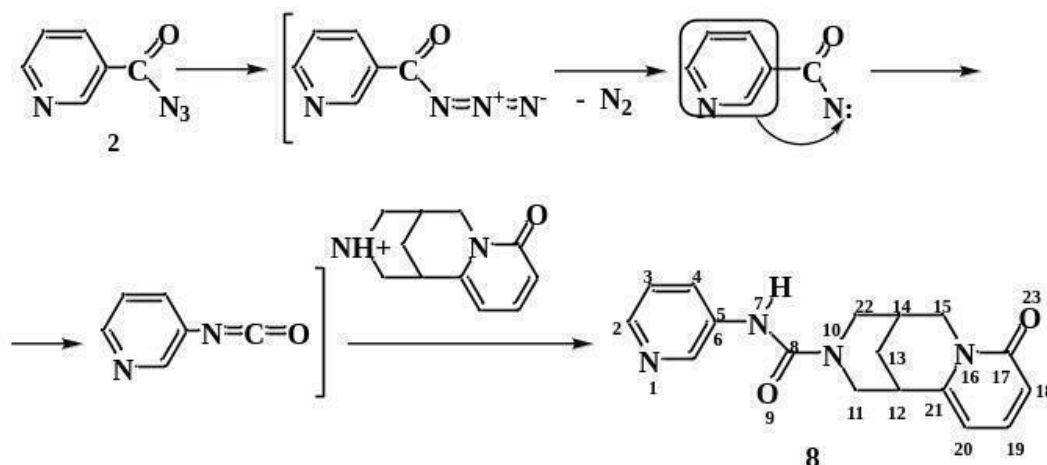


мами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС для следующих присутствующих в соединений пар:  $\text{H}^{13}\text{-C}^{13}$  (0.89, 14.00),  $\text{H}^{12}\text{-C}^{12}$  (1.33, 19.20),  $\text{H}^{11}\text{-C}^{11}$  (1.61, 31.17),  $\text{H}^{10}\text{-C}^{10}$  (4.16, 65.52),  $\text{H}^3\text{-C}^3$  (7.24, 124.14),  $\text{H}^4\text{-C}^4$  (8.11, 126.20),  $\text{H}^2\text{-C}^2$  (8.26, 144.29),  $\text{H}^6\text{-C}^6$  (8.51, 139.94) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связи были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС для следующих присутствующих в соединении пар:  $\text{H}^{13}\text{-C}^{12}$  (0.89, 19.10),  $\text{H}^{13}\text{-C}^{11}$  (0.89, 31.20);  $\text{H}^{12}\text{-C}^{13}$  (1.35, 14.01),  $\text{H}^{12}\text{-C}^{11}$  (1.35, 30.99),  $\text{H}^{12}\text{-C}^{10}$  (1.35, 65.40);  $\text{H}^{11}\text{-C}^{13}$  (1.62, 14.01),  $\text{H}^{11}\text{-C}^{12}$  (1.62, 19.20),  $\text{H}^{11}\text{-C}^{10}$  (1.62, 65.63);  $\text{H}^{10}\text{-C}^{12}$  (4.14, 19.36),  $\text{H}^{10}\text{-C}^{11}$  (4.14, 30.99),  $\text{H}^{10}\text{-C}^8$  (4.14, 154.44);  $\text{H}^3\text{-C}^5$  (7.24, 135.61),  $\text{H}^3\text{-C}^2$  (7.24, 143.75);  $\text{H}^4\text{-C}^2$

(8.05, 143.75);  $\text{H}^2\text{-C}^4$  (8.27, 125.15);  $\text{H}^6\text{-C}^4$  (8.52, 126.08),  $\text{H}^6\text{-C}^5$  (8.52, 136.07),  $\text{H}^6\text{-C}^2$  (8.52, 144.44) м.д.

В целях расширения арсенала БАВ и изучение реакционной способности азида никотиновой кислоты (**2**) с аминами, проведено его взаимодействие с молекулой алкалоида цитизина. Показано, что при нагревании в среде сухого бензола азид никотиновой кислоты (**2**) претерпевает перегруппировку Курциуса с образованием изоцианата, который реагирует, *in situ*, с молекулой цитизина при кипячении в течение 1-2 часов с образованием мочевины **8**. Для выделения мочевины **8** растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент: хлороформ, смесь хлороформа с этанолом, 100:1  $\rightarrow$  10:1).



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **8** характеризуется присутствием сигналов протонов биспидиновых циклов цитизинового фрагмента при 1.99 (2H, с, H-13ax, 14), 2.41-2.52 (1H, м, H-13eq), 2.83-3.31 (3H, м, H-11ax, 11eq, 12), 3.62-3.82 (2H, м, 15ax, 22ax), 4.01-4.20 (1H, м, H-15eq) и 4.79 (1H, уш. с, H-22eq) м.д. Ароматические протоны цитизинового фрагмента регистрировались при 5.81-5.94 (1H, м, H-20), 6.35-6.46 (1H, м, H-18) и при 7.15-7.24 вместе с протонами пиридинового фрагмента (4H, м, H-19, 3, 4, 6) м.д. Протон H-2 пиридинового фрагмента проявился однопротон-

ным синглетным сигналом при 8.50 м.д. Аминный протон H-7 регистрировался уширенным однопротонным синглетом при 8.02 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **8** сигналы углеродных атомов цитизинового фрагмента молекулы проявились при 26.24 (C-14), 27.89 (C-13), 34.88 (C-12), 48.60 и 48.69 (C-15 и C-22), 54.95 (C-11), 105.41 (C-20), 117.96 (C-18), 148.93 (C-19), 147.38 (C-21), 168.66 (C-17) м.д. Углеродные атомы пиридинового фрагмента регистрировались при 123.38 (C-3, C-4), 131.16 (C-5), 134.75 (C-6) и 150.76 (C-2) м.д. Карбамидный углерод-

ный атом С-8 регистрировался при 1683.30 м.д.

Строение соединения **8** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ), НМҚС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и НМҚС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) в молекуле представлены на рисунке 3.

В спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединения **8** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метин-метиленовых, метилен-метиленовых и метин-метинных групп  $\text{H}^{14}$ - $\text{H}^{13\text{ax}}$  (1.85, 2.25 и 2.25, 1.85),  $\text{H}^{13\text{ax}}$ - $\text{H}^{12}$  (1.85, 2.82 и 2.82, 1.85),  $\text{H}^{20}$ - $\text{H}^{19}$  (5.91, 7.19 и 7.19, 5.91),  $\text{H}^{18}$ - $\text{H}^{19}$  (6.45, 7.23 и 7.23, 6.45) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМҚС для следующих присутствующих в соединении пар:  $\text{H}^{13\text{ax},13\text{eq},14}$ - $\text{C}^{13,14}$  (1.98, 26.35),  $\text{H}^{12}$ - $\text{C}^{12}$  (2.92, 34.59),  $\text{H}^{11\text{ax}}$ - $\text{C}^{11}$  (2.95, 53.78),  $\text{H}^{15\text{eq}}$ - $\text{C}^{15}$  (4.04, 49.80),  $\text{H}^{15\text{ax},22\text{ax}}$ - $\text{C}^{15,22}$  (3.73, 48.95),  $\text{H}^{20}$ - $\text{C}^{20}$  (5.92, 104.93),  $\text{H}^{18}$ - $\text{C}^{18}$  (6.43, 117.82),  $\text{H}^3$ - $\text{C}^3$  (7.13, 123.10),  $\text{H}^{19}$ - $\text{C}^{19}$  (7.21, 139.16),  $\text{H}^2$ - $\text{C}^2$  (8.49, 150.99) м.д.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связи были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС для следующих присутствующих в соединении пар:  $\text{H}^{14}$ - $\text{C}^{13}$  (1.98, 27.89),  $\text{H}^{14}$ - $\text{C}^{12}$  (1.98, 34.83),  $\text{H}^{14}$ - $\text{C}^{15,22}$  (1.98, 48.48),  $\text{H}^{14}$ - $\text{C}^{11}$  (1.98, 54.52),  $\text{H}^{14}$ - $\text{C}^{21}$  (1.98, 148.52) м.д.

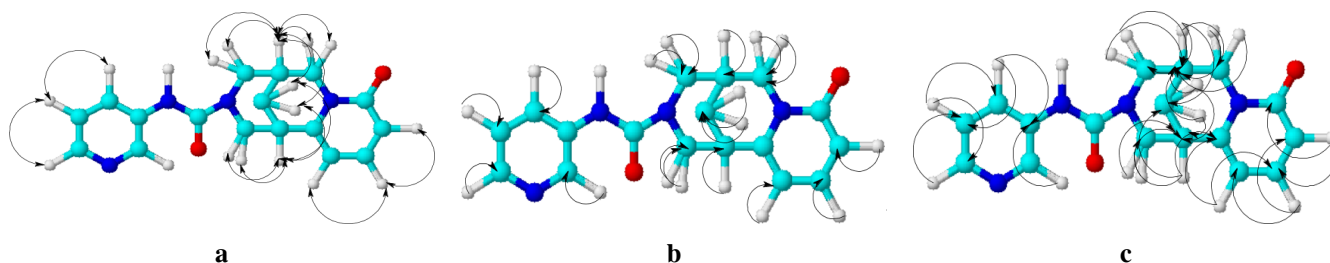


Рис. 3 - Схема корреляций в спектрах COSY (а), НМҚС (b) и НМВС (с) соединения **8**

Таким образом, взаимодействием азид никотиновой кислоты со спиртами (изопропиловый и бутиловый спирты) и вторичным амином (алкалоидом цитизин) синтезированы и охарактеризованы новые уретаны и мочевины, строение которых подтверждены данными ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии, а также анализом двумерных спектров COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и НМҚС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

**Выводы.** Осуществлен синтез никотиноилазида взаимодействием нитрита натрия с гидразидом никотиновой кислоты. С целью синтеза производных 1,2,3-триазола осуществлено взаимодействие азид никотиновой кислоты с терминальным ацетиленом - проп-2-иниловым эфиром 3-трет-бутил-5-этил-2-гидроксibenзойной кислоты в среде ДМФА и нагревании (70-80°C) в присутствии медного купороса  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$  и аскорбата натрия (NaAsc). Установлено, что в ре-

зультате реакции образуется не ожидаемое 1,2,3-триазольное соединение, а 3-аминопиридин и исходное ацетиленовое соединение. Показано, что при нагревании получаемый в ходе реакции азид разлагается с образованием промежуточной частицы - нитрена, а последующая миграция пиридинного радикала к атому азота (перегруппировка Курциуса) приводит к изоцианату. В результате гидратации изоцианата и последующего декарбоксилирования образовавшейся карбаминной кислоты получается 3-аминопиридин. Изучено взаимодействие азид никотиновой кислоты со спиртами (изопропиловый и бутиловый спирты) и вторичным амином (алкалоидом цитизин). Показано, что при нагревании в среде сухого растворителя (бензол) азид никотиновой кислоты претерпевает перегруппировку Курциуса с образованием изоцианата, который реагиру-

---

ет *in situ* со спиртами и алкалоидом цитизином с образованием соответствующих уретанов и мочевины.

**Финансирование:** Научно-исследовательская работа осуществлена в рамках ГФ АР14869941 Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

### Литература

1. Timmins G.S., Master S., Rusnak F., Deretic V. Nitric oxide generated from isoniazid activation by KATG: Source of nitric oxide and activity against mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004. - № 48(8).- P. 3006-3009.  
DOI 10.1128/AAC.48.8.3006-3009.2004
2. Josey J.A., Wallace E.M., Du X., Goggin B. *Международ. заявка* WO 2016145032. С.А. 2016, 165, 416470.
3. Mohamed-Ahmed A.H.A., Wilson M.P., Albuera M., Chen T., Mills P.B., Footitt E.J., Clayton P.T., Tuleu C. Quality and stability of extemporaneous pyridoxal phosphate preparations used in the treatment of paediatric epilepsy // *J. Pharm. Pharmacol.*, 2017. - № 69(4).- P. 480-488.  
DOI 10.1111/jphp.12701
4. Sakurada I., Endo Matsumoto S., Mizuno, Nosaka Y, Kato V., Maeda Y., Matsumoto S., Mizuno T., Nagasue H., Takeuchi K., Yokoyama T., Hruza A., Reichert P., Takihr K., Yokoyda S, T, inozaki M., Taguchi K, Zhang T., Wood H.B., Nakao K., Furusako S. Discovery of novel aminobenzisoxazole derivatives as orally available factor IXa inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017. - №27(11) - P. 2622-2628. DOI 10.1016/j.bmcl.2017.03.002
5. Sakurada I., Hirabayashi T., Maeda Y., Nagasue H., Mizuno T., Xu J., Zhang T., Smith C., Parker D. *Международ. заявка* WO 2015160636. С.А. 2015, 163, 617864.
6. Eastman K.J., Parcella K.E., Peese K., Kad-Ow J.F., Naidu N.B. *Международ. заявка* WO 2015126765. С.А. 2015, 163, 363304.
7. Peese K., Wang Z., Kadow J.F., Sivaprakasam P., Naidu N.B. Пат. 3114129. Европ. С.А. 2017, 163, 363281.
8. Greenberg W.A., Priestley E.S., Sears P.S., Alper P.B., Rosenbohm C., Hendrix M., Hung S.C., Wong C.H. Design and synthesis of new aminoglycoside antibiotics containing neamine as an optimal core structure // *J. Am. Chem. Soc.*-1999. - №121(28).- P. 6527-6541. DOI 10.1021/ja9910356
9. Hang H.C., Yu C., Pratt M.R., Bertozzi C.R. Probing glycosyltransferase activities with the staudinger ligation // *J. Am. Chem. Soc.*-2004. - №126(1).- P. 6-7. DOI 10.1021/ja037692m
10. Liu L. H., Yan M. Perfluorophenyl azides: New Applications in Surface Functionalization and Nanomaterial Synthesis // *Acc. of Chem. Res.*-2010. - № 43(11).- P.1434-1443. DOI 10.1021/ar100066t
11. Piantadosi C., Marasco Jr.C. J., Morris-Natschke S.L., Meyer K.L., Gumus F., Surles J.R., Ishaq K.S., Kucera L.S. Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity // *J. Med. Chem.*-1991. - № 34(4).- P.1408-1414.  
DOI 10.1021/jm00108a025
12. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angew. Chem.* - 196. - № 2(10). - P. 565-598. DOI 10.1002/anie.196305651
13. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Shulgau Z.T., Abdrasilov B.S., Khlebnikov A.I., Seilkhanov T.M., Kabieva S.K., Karipova G.Zh. Synthesis, structure and antiradical activity of functionally substituted

hydrazides of isonicotinic acid // Eurasian Chem. Technol. J.-2023. - № 25(2).- P.121-128. DOI 10.18321/ectj1502.

14. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Нурмаганбетов Ж.С., Сейлханов Т.М., Мендибаева А.Ж. Синтез и строение новых тиомочевинных производных никотиновой кислоты с фрагментами природных алкалоидов // Известия НАН РК. Серия химии и технологий. – 2024. - №1(458).-С. 106-115. DOI 10.32014/2024.2518-1491.211

15. Нуркенов О.А., Мендибаева А.Ж., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Кабиева С.К., Сатбаева Э.М., Карипова Г.Ж., Сыздыков А.К. Синтез четвертичных аммониевых солей гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот и их противовоспалительная активность // Химический журнал Казахстана.- 2024. - №1 (85).- С. 154-166.

DOI 10.51580/2024-1.2710-1185.15

16. Нестерова Е.Ю., Пугачева А.С., Воевудский М.В., Станкевич О.С. Применение перегруппировки Курциуса в синтезе  $\beta$ -аминоникотиновой кислоты // Вісник ДНУ. Сер. Хімія. -2007. - №10(2).-С. 72-75.

17. Нестерова Е.Ю., Пугачева А.С., Воевудский М.В., Ващенко В.В. Реакция гидразиолиза уретанов пиридинового ряда // Вопросы химии и химической технологии.- 2011. - №5.- С. 33-39.

### References

1. Timmins G.S., Master S., Rusnak F., Deretic V. Nitric oxide generated from isoniazid activation by KATG: Source of nitric oxide and activity against mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother., 2004. - № 48(8).- P. 3006-3009.

DOI 10.1128/AAC.48.8.3006-3009.2004

2. Josey J.A., Wallace E.M., Du X., Goggin B. Междунар. заявка WO 2016145032. С.А. 2016, 165, 416470.

3. Mohamed-Ahmed A.H.A., Wilson M.P., Albuera M., Chen T., Mills P.B., Footitt E.J., Clayton P.T., Tuleu C. Quality and stability of extemporaneous pyridoxal phosphate preparations used in the treatment of paediatric epilepsy //J. Pharm. Pharmacol., 2017. - № 69(4).- P. 480-488.

DOI 10.1111/jphp.12701

4. Sakurada I., Endo Matsumoto S., Mizuno, Nosaka Y, Kato V., Maeda Y., Matsumoto S., Mizuno T., Nagasue H., Takeuchi K., Yokoyama T., Hruza A., Reichert P., Takihir K., Yokoyda S, T, inozaki M., Taguchi K, Zhang T., Wood H.B., Nakao K., Furusako S. Discovery of novel aminobenzisoxazole derivatives as orally available factor IXa inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2017. - №27(11) - P. 2622-2628. DOI 10.1016/j.bmcl.2017.03.002

5. Sakurada I., Hirabayashi T., Maeda Y., Nagasue H., Mizuno T., Xu J., Zhang T., Smith C., Parker D. Междунар. заявка WO 2015160636. С.А. 2015, 163, 617864.

6. Eastman K.J., Parcella K.E., Peese K., Kad-Ow J.F., Naidu N.B. Междунар. заявка WO 2015126765. С.А. 2015, 163, 363304.

7. Peese K., Wang Z., Kadow J.F., Sivaprakasam P., Naidu N.B. Пат. 3114129. Европ. С.А. 2017, 163, 363281.

8. Greenberg W.A., Priestley E.S., Sears P.S., Alper P.B., Rosenbohm C., Hendrix M., Hung S.C., Wong C.H. Design and synthesis of new aminoglycoside antibiotics containing neamine as an optimal core structure // J. Am. Chem. Soc.-1999. - №121(28).- P. 6527-6541. DOI 10.1021/ja9910356

- 
9. Hang H.C., Yu C., Pratt M.R., Bertozzi C.R. Probing glycosyltransferase activities with the staudinger ligation // J. Am. Chem. Soc.-2004. - №126(1).- P. 6-7. DOI 10.1021/ja037692m
10. Liu L. H., Yan M. Perfluorophenyl azides: New Applications in Surface Functionalization and Nanomaterial Synthesis // Acc. of Chem. Res.-2010. - № 43(11).- P.1434-1443. DOI 10.1021/ar100066t
11. Piantadosi C., Marasco Jr.C. J., Morris-Natschke S.L., Meyer K.L., Gumus F., Surles J.R., Ishaq K.S., Kucera L.S. Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity // J. Med. Chem.-1991. - № 34(4).- P.1408-1414.  
DOI 10.1021/jm00108a025
12. Huisgen R.1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // Angew. Chem. - 196. - № 2(10). - P. 565-598. DOI 10.1002/anie.196305651
13. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Shulgau Z.T., Abdrasilov B.S., Khlebnikov A.I., Seilkhanov T.M., Kabieva S.K., Karipova G.Zh. Synthesis, structure and antiradical activity of functionally substituted hydrazides of isonicotinic acid // Eurasian Chem.Technol. J.-2023. - № 25(2).- P.121-128. DOI 10.18321/ectj1502.
14. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Nurmaganbetov Zh.S., Sejlhanov T.M., Mendibaeva A.Zh. Sintez i stroenie novyh tiomochevinyh proizvodnyh nikotinovoj kisloty s fragmentami prirodnyh alkaloidov // Izvestija NAN RK. Serija himii i tehnologij. – 2024. - №1(458).-S. 106-115. DOI 10.32014/2024.2518-1491.211
15. Nurkenov O.A., Mendibaeva A.Zh., Fazylov S.D., Sejlhanov T.M., Kabieva S.K., Satbaeva Je.M., Karipova G.Zh., Syzdykov A.K. Cintez chetvertichnyh ammonievyyh solej gidrazonov izonikotinovoj i nikotinovoj kislot i ih protivovospalitel'naja aktivnost' // Himicheskij zhurnal Kazahstana.-2024. - №1 (85).- S. 154-166. DOI 10.51580/2024-1.2710-1185.15
16. Nesterova E.Ju., Pugacheva A.S., Voevudskij M.V., Stankevich O.S. Primenenie peregruppirovki Kurciosa v sinteze  $\beta$ -aminonikotinovoj kisloty // Visnik DNU. Ser. Himija. -2007. - №10(2). – S. 72-75.
17. Nesterova E.Ju., Pugacheva A.S., Voevudskij M.V., Vashhenko V.V. Reakcija gidrazinoliza uretanov piridinovogo rjada // Voprosy himii i himicheskoy tehnologii. -2011.- №5.-S. 33-39.

#### *Сведения об авторах*

Нуркенов О.А.-доктор химических наук, заведующий лабораторией синтеза биологически активных веществ, Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, Караганда, Казахстан, e-mail: nurkenov\_oral@mail.ru;

Мендибаева А.Ж. - младший научный сотрудник, Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, Караганда, Казахстан, e-mail: anenyawa@mail.ru;

Фазылов С.Д.- (автор-корреспондент) - академик НАН РК, доктор химических наук, главный научный сотрудник, Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, Караганда, Казахстан, e-mail: iosu8990@mail.ru;

Сеилханов Т.М. - кандидат химических наук, заведующий лабораторией инженерного профиля ЯМР - спектроскопии, Кокшетауский Университет им. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан, e-mail: tseilkhanov@mail.ru;

Нурмаганбетов Ж.С.- кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, Караганда, Казахстан, e-mail:nzhangeldy@mail.ru;

Кабиева С.К.-кандидат химических наук, заведующая кафедрой Химическая технология и экология,



Карагандинский индустриальный университет, Казахстан, e-mail: kabieva.s@mail.ru;

Сыздыков А.К. - младший научный сотрудник, Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, Караганда, Казахстан, e-mail: ardak.syzdykov.96@inbox.ru

***Information about authors***

Nurkenov O.A.-Doctor of chemical sciences, Head of laboratory Synthesis of biologically active substances, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: nurkenov\_oral@mail.ru;

Mendibayeva A/Zh.-Junior researcher, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: anenyawa@mail.ru;

Fazylov S.D.(*corresponding author*) - Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Doctor of chemical sciences, chief scientific officer, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: iosu8990@mail.ru;

Seilkhanov T.M. - Candidate of chemical sciences, Head of the laboratory of engineering profile of NMR spectroscopy, Kokshetau Ualikhanov University, Kokshetau, Kazakhstan, e-mail: tseilkhanov@mail.ru;

Nurmaganbetov Zh.S. - Candidate of chemical sciences, Leading Researcher, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: nzhangeldy@mail.ru;

Kabieva S.K.-Candidate of chemical sciences, Head of department of Chemical Technology and Ecology, Karaganda Industrial University, Kazakhstan, e-mail: kabieva.s@mail;

Syzdykov A.K.-Junior researcher, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: ardak.syzdykov.96@inbox.ru;