

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНОВ И 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

© 2022 г. А. Н. Янкин^а, Н. В. Носова^б, В. В. Новикова^б, В. Л. Гейн^{б,*}

^а Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

^б Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 12 ноября 2021 г.

После доработки 12 ноября 2021 г.

Принято к печати 28 ноября 2021 г.

Взаимодействие N¹,N³,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами кислот и тиосемикарбазидом привело к образованию новых производных гидразонов и 1,2,4-триазол-3-тиона соответственно. Структура полученных соединений установлена с помощью ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Исследована антимикробная активность некоторых полученных соединений.

Ключевые слова: гидразиды кислот, тиосемикарбазид, гидразоны, 1,2,4-триазол-3-тион, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22020056

Синтез и установление практической ценности гидразонов актуальны, так как фрагмент гидразона присутствует в структуре ряда биологически активных соединений [1], обладающих антимикробной [2–5], противовоспалительной [6], анальгетической [7], антипротозойной [8], противотуберкулезной [9], противосудорожной [10] и кардиопротекторной активностью [11]. Комбинация различных функциональных групп в гидразонах приводит к большому количеству соединений с уникальными физическими и химическими свойствами. Некоторые из них могут применяться в лечении заболеваний центральной нервной системы [12], а также в молекулярно-таргетной терапии медикаментозного лечения рака [13, 14]. Структурные аналоги гидразонов показали хорошие результаты при исследовании их в качестве промоторов роста растений вида *Nicotiana tabacum L.* и *Arabidopsis thaliana* [15].

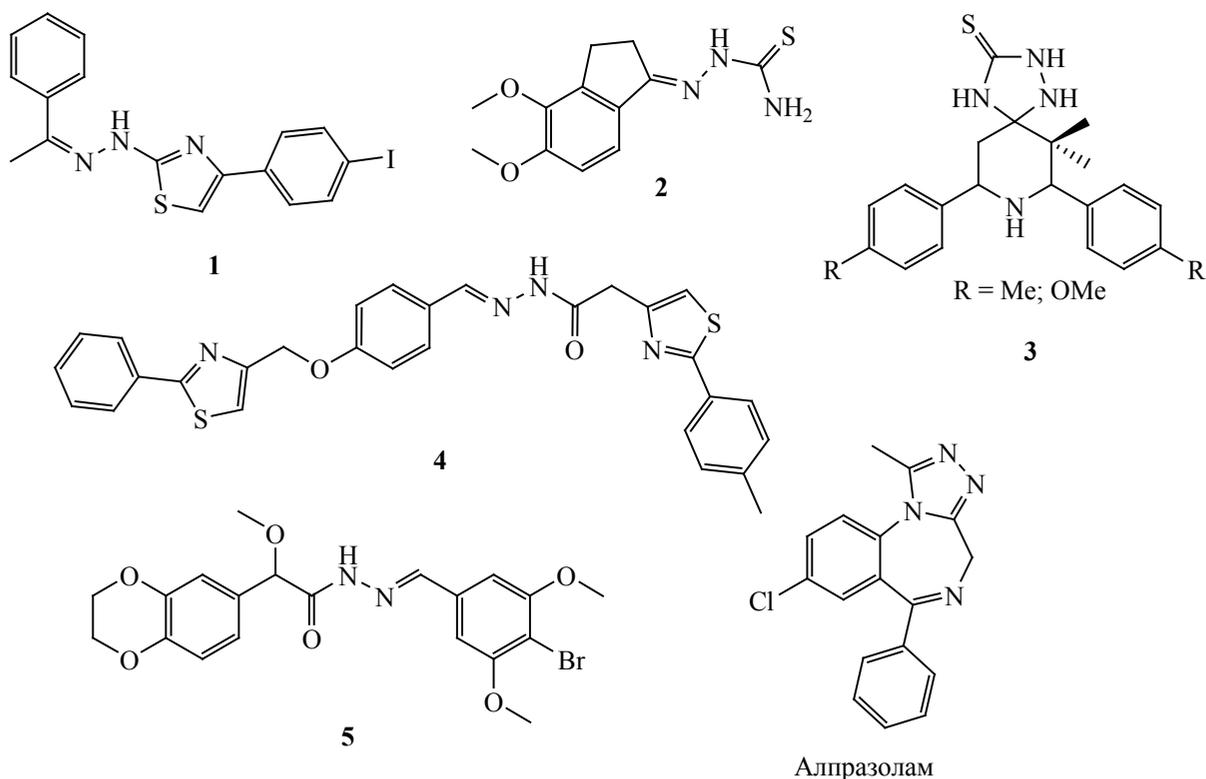
Фрагмент 1,2,4-триазола-3-тиона встречается в структуре многих природных и биологически

активных соединений [16, 17], например, в бициклических анксиолитических лекарственных средствах – эстазоламе, алпразоламе (схема 1), в триптановом препарате агониста 5-НТ1 (риза-триптанин) и в антимикробных препаратах на основе спиропиперидинил-1,2,4-триазаolidин-3-тиона [18–22]. Для синтеза обладающих антимикробной активностью гетероциклических соединений с фрагментом 1,2,4-триазола-3-тиона используют реакцию кетонов с тиосемикарбазидом [23–27].

Таким образом, синтез соединений с фрагментами гидразонов и 1,2,4-триазола-3-тиона перспективен при получении биологически активных соединений и для создания на их основе новых лекарственных препаратов.

На схеме 1 приведены примеры биологически активных гидразонов и производного 1,2,4-триазол-3-тиона, обладающие антимикробной (1) [4], антипротозойной (2) [8], антимикробной (3) [21], противовоспалительной активностью (4) [6]. Гидразон 5 ингибирует фермент фосфодиэстеразу

Схема 1.



10А, ответственный за неврологические и психологические расстройства (шизофрения) [14].

Ранее нами были получены новые производные оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов конденсацией амидов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии основного катализатора пиперидина в этаноле при комнатной температуре [28–31]. Были изучены реакции полученных соединений с N-нуклеофилами [29] и их окисление по Байеру–Виллигеру [33].

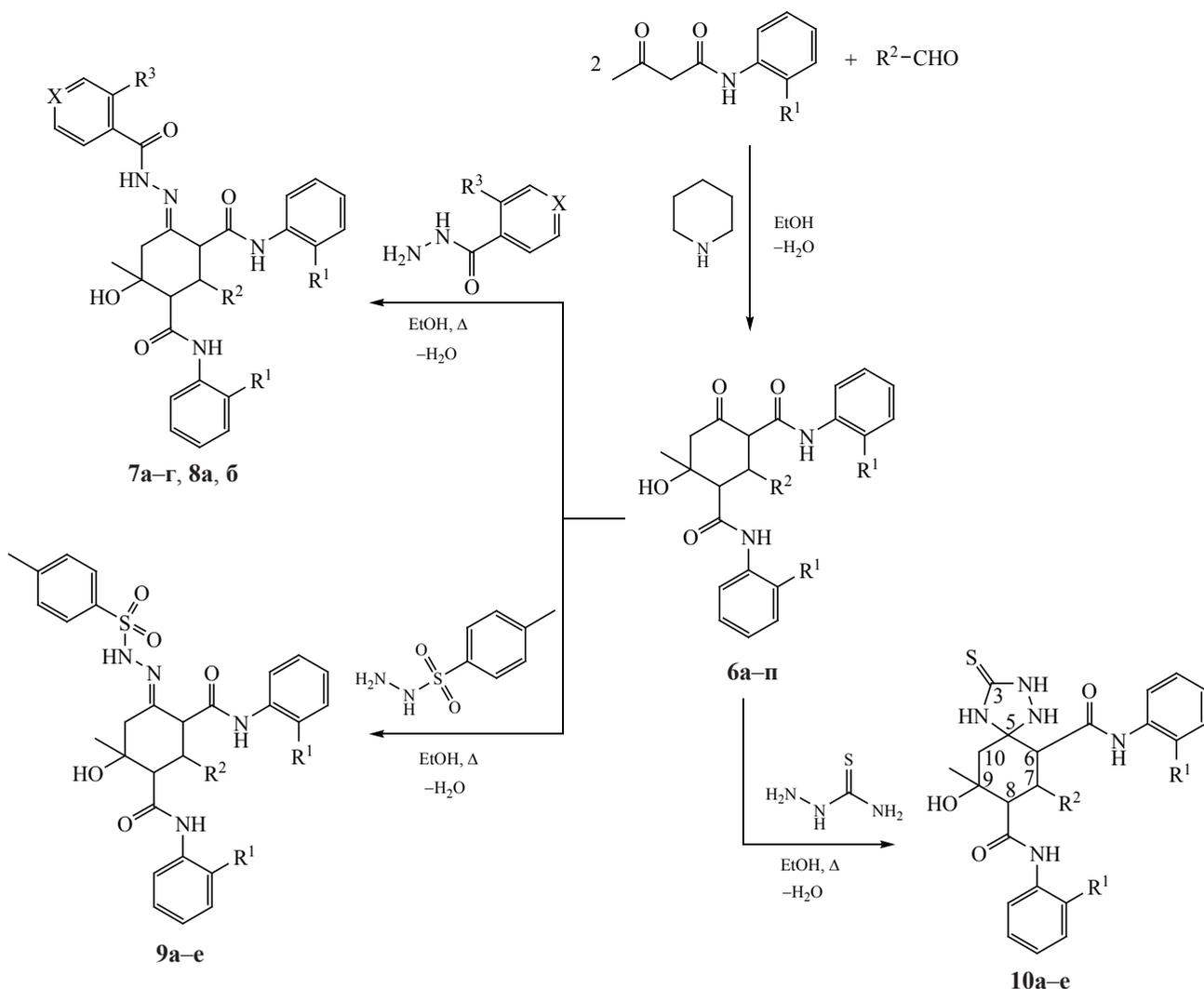
В продолжение изучения свойств производных циклогексана [28–34] и с целью получения новых соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, мы исследовали взаимодействие N¹,N³,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами кислот и с тиосемикарбазидом. Были получены новые производные гидразонов и 1,2,4-триазола-3-тиона соответственно. Взаимодействие эквимольных количеств 4-оксоцикло-

гексан-1,3-дикарбоксамидов **6а–м** с гидразидами салициловой, изоникотиновой и *n*-толуолсульфоновой кислот при кипячении в этаноле протекает по карбонильной группе алицикла с образованием соответствующих гидразонов **7а–г**, **8а**, **б**, **9а–е** (схема 2).

Гидразонная форма соединений **7–9** подтверждается присутствием в спектрах ЯМР данных соединений взаимодействия протона при атоме C³ цикла (3.65–4.42 м. д.) с протоном при атоме C² цикла (3.12–4.04 м. д.). Сигнал протона группы NH, не связанной с бензольным циклом, также доказывает предложенную структуру. Величины химических сдвигов синглетов протонов двух групп NH ариламидных заместителей сдвинуты в область более сильного поля по сравнению с химическими сдвигами исходных соединений **6а–п** [28–30].

Образование гидразонной формы в соединениях **7–9** можно объяснить ее стабилизацией за счет ме-

Схема 2.



$R^1 = H, R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6а**, **7а**); $R^1 = \text{Me}, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6б**, **7б**); $R^1 = \text{Me}, R^2 =$ пиридин-3-ил, $R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6в**, **7в**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}, X = \text{CH}$ (**6г**, **7г**); $R^1 = H, R^2 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, R^3 = H, X = \text{N}$ (**6д**, **8а**); $R^1 = \text{MeO}, R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_3, R^3 = H, X = \text{N}$ (**6е**, **8б**); $R^1 = H, R^2 = \text{Ph}$ (**6ж**, **9а**), $4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6з**, **9б**), $4\text{-Et}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6и**, **9в**); $R^1 = \text{MeO}, R^2 = \text{Ph}$ (**6к**, **9г**), $4\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4$ (**6л**, **9д**), $4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6м**, **9е**); $R^1 = H, R^2 = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (**6н**, **10а**); $R^1 = \text{MeO}, R^2 =$ тиен-2-ил (**6о**, **10б**), пиридин-3-ил (**6п**, **10в**); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**6г**, **10г**).

жмолекулярных водородных связей. Гетероциклизация, по-видимому, не протекает из-за низкой нуклеофильности атомов азота в гидразидах кислот.

При взаимодействии производных циклогексана **6г**, **н-п** с тиосемикарбазидом в эквимольном соотношении в аналогичных условиях получены $N^6, N^8, 7$ -триарил-9-гидрокси-9-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксамиды **10а-г**.

Отсутствие в ИК спектрах соединений **10а-г** валентных колебаний сопряженной группы CO алицикла, связи $\text{C}=\text{C}$ и присутствие полос валентных колебаний фрагмента $\text{N}(\text{C}=\text{S})\text{N}$ при $1336\text{--}1360\text{ см}^{-1}$, $\text{C}=\text{S}$ при $1592\text{--}1600\text{ см}^{-1}$, а также наличие сигналов протонов групп NH при атомах C^1 и C^2 (8.05–8.54 м. д.), C^4 (10.33–10.46 м. д.) и сигнала протона при атоме C^6 (3.54–4.46 м. д.), резонирующего с протоном при атоме C^7 (3.67–4.00 м. д.),

Таблица 1. Антимикробная активность соединений **7б**, **8б**, **9в**, **10а**, **10в**

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 6538-P	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653
7б	1000	1000	1000
8б	1000	1000	1000
9в	>1000	>1000	1000
10а	500	500	1000
10в	500	500	1000
Фурацилин	250	125	–
Диоксидин	62.5–1000	3.9–62.5	–
Флуконазол	–	–	8–31

в спектрах ЯМР ^1H подтверждают предложенную структуру спиросоединений **10а–г** и исключают возможные альтернативные енаминную и иминную структуры. При сравнении спектральных характеристик спиросоединений **10а–г** с исходными циклогесанонами **6г**, **н–п** обнаружено, что величина химического сдвига дублета протона при атоме C^8 цикла в спектрах соединений **10а–г** смещена в область более сильного поля (2.78–3.12 м. д., J 11.4–12.0 Гц) [29, 30].

Соединения **2б**, **3б**, **4в**, **5а**, **в** исследованы на проявление антимикробной активности к штаммам грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922) и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, низших грибов рода *Candida* – *Candida albicans* NCTC 885-653. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые варьируются от 500 до 1000 мкг/мл (табл. 1).

Таким образом, взаимодействием замещенных 6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами кислот и тиосемикарбазидом получены новые производные гидразонов и 1,2,4-триазол-3-тиона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометрах Bruker DRX 500 (500 МГц) и Bruker AVANCE III HD 400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – тетраметил-

силан. Масс-спектры сняты на спектрометре ультра-ВЭЖХ-МС (колонка Waters Acquity UPLC ВЕН С18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил и вода, скорость потока – 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-НТ для одновременного определения С, Н, N. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

$\text{N}^1, \text{N}^3, 2$ -Триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **6а–п** получали по известным методикам [28–30].

Общая методика синтеза соединений 7–10.

Смесь 0.005 моль $\text{N}, \text{N}', 2$ -триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды и 0.005 моль гидразида салициловой (**7а–г**), изоникотиновой (**8а, и**), *n*-толуолсульфоновой кислоты (**9а–е**) или тиосемикарбазида (**10а–г**) в 25 мл этилового спирта кипятили 2.5 ч, затем охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и кристаллизовали из этилового спирта.

2-(4-Бромфенил)-6-гидрокси-4-[2-(2-гидрокси-фенил)гидразинилиден]-6-метил- N^1, N^3 -дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (7а). Выход 56%, т. пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 2.35 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.01 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.31 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.75 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.88 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 4.94 с (1H, OH), 6.77–7.87 м (18H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 9.55 с (1H, C^1CONH), 9.66 с (1H, C^3CONH), 11.21 уш. с

(2H, 2-НОС₆H₄CONH). Найдено, %: С 63.34; Н 4.87; N 8.81. С₃₃H₃₁BrN₄O₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.98; N 8.93.

6-Гидрокси-4-[2-(2-гидроксифенил)гидразинилиден]-6-метил-N¹,N³-ди(2-метилфенил)-2-(4-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (7б). Выход 32%, т. пл. 245–247°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.40 с (3H, CH₃), 1.80 с (6H, (2-МеС₆H₄)₂), 2.05 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.48 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.10 д (1H, С¹H, *J* 12.0 Гц), 3.70 т (1H, С²H *J* 12.0 Гц), 3.90 д (1H, С³H, *J* 12.0 Гц), 5.10 с (1H, OH), 6.88–7.30 м (16H, 4С₆H₄), 7.86 с (1H, С¹CONH), 9.18 с (1H, С³CONH), 11.15 с (1H, С⁴=NNHCO), 11.70 с (1H, 2-НОС₆H₄). Найдено, %: С 67.62; Н 5.50; N 8.75. С₃₆H₃₅ClN₄O₅. Вычислено, %: С 67.65; Н 5.52; N 8.77.

6-Гидрокси-4-[2-(2-гидроксифенил)гидразинилиден]-6-метил-N¹,N³-ди(2-метилфенил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (7в). Выход 51%, т. пл. 234–235°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.41 с (3H, Me), 1.81 с (3H, 2-МеС₆H₄), 1.82 с (3H, 2-МеС₆H₄), 2.36 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.99 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.18 д (1H, С¹H, *J* 12.0), 3.90 д (1H, С³H, *J* 12.0), 3.95 т (1H, С²H, *J* 12.0), 5.11 с (1H, OH), 6.76–8.43 м (16H, 3С₆H₄, Py), 9.06 с (1H, С¹CONH), 9.23 с (1H, С³CONH), 11.12 с (1H, 2-НОС₆H₄CONH), 11.60 уш. с (1H, 2-ОНС₆H₄CONH). Найдено, %: С 70.86; Н 6.00; N 12.24. С₃₄H₃₅N₅O₄. Вычислено, %: С 70.69; Н 6.11; N 12.12.

6-Гидрокси-4-[2-(2-гидроксифенил)гидразинилиден]-6-метил-2-(4-диметиламинофенил)-N¹,N³-ди(2-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (7г). Выход 53%, т. пл. 203–204°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.37 с (3H, Me), 2.47 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.93 с [6H, 4-(Ме)₂NC₆H₄], 3.04 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.69 д (1H, С¹H, *J* 12.0), 3.85 т (1H, С²H, *J* 12.0), 4.09 д (1H, С³H, *J* 12.0), 5.49 с (1H, OH), 6.46–7.87 м (16H, 4С₆H₄), 9.39 с (1H, С¹CONH), 9.41 с (1H, С³CONH), 11.21 уш. с (2H, 2-ОНС₆H₄CONH). Найдено, %: С 63.87; Н 5.41; N 10.43. С₃₅H₃₅Cl₂N₅O₄. Вычислено, %: С 63.64; Н 5.34; N 10.60.

6-Гидрокси-4-(2-изоникотиноилгидразинилиден)-6-метил-2-(3,4-диметоксифенил)-N¹,N³-дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (8а). Выход 30%, т. пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.48 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.93 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.10 д (1H, С¹H, *J* 12.0), 3.58 с (3H, 2-МеОС₆H₃), 3.60 с (3H, 2-МеОС₆H₃), 3.90 т (1H, С²H, *J* 12.0), 4.42 д (1H, С³H, *J* 12.0), 4.88 уш. с (1H, OH), 6.70–7.50 м (17H, 2С₆H₅, С₆H₃, Py), 9.48 с (1H, С¹CONH), 9.67 с (1H, С³CONH), 10.80 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.60; Н 5.66; N 11.23. С₃₅H₃₅N₅O₆. Вычислено, %: С 67.62; Н 5.67; N 11.27.

6-Гидрокси-4-(2-изоникотиноилгидразинилиден)-6-метил-2-(4-метилфенил)-N¹,N³-ди(2-метоксифенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (8б). Выход 30%, т. пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.31 с (3H, Me), 2.13 с (3H, 4-МеС₆H₄), 2.35 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.84 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.12 (1H, С¹H, *J* 12.0), 3.69 с (3H, 2-МеОС₆H₄), 3.75 с (3H, 2-МеОС₆H₄), 4.00 т (1H, С²H, *J* 12.0), 4.31 д (1H, С³H, *J* 12.0), 5.51 уш. с (1H, OH), 6.70–7.11 м (16H, 3С₆H₄, Py), 8.73 с (1H, С¹CONH), 9.12 с (1H, С³CONH), 10.78 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.00; Н 5.85; N 11.00. С₃₆H₃₇N₅O₆. Вычислено, %: С 68.02; Н 5.87; N 11.02.

6-Гидрокси-6-метил-4-(2-тозилгидразинилиден)-N¹,N³-2-трифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (9а). Выход 60%, т. пл. 235–236°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3400 (OH), 3342 (CONHAr), 3200 (NH), 1668 (CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1344, 1168 (SO₂), 904 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.18 с (3H, 4-МеС₆H₄SO₂), 2.49 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 2.81 д (1H, С⁵H^AH^B, *J* 14.0 Гц), 3.18 д (1H, С¹H, *J* 12.0 Гц), 3.86 д (1H, С³H, *J* 12.0 Гц), 3.97 т (1H, С²H, *J* 12.0 Гц), 5.03 с (1H, OH), 6.90–7.44 м (19H, 3С₆H₅, С₆H₄), 9.38 с (1H, С¹CONH), 9.56 с (1H, С³CONH), 10.12 с (1H, С⁴NNH₂SO₂). Найдено, %: С 66.62; Н 5.68; N 9.08. С₃₄H₃₄N₄O₅S. Вычислено, %: С 66.87; Н 5.61; N 9.17.

6-Гидрокси-6-метил-2-(4-диметиламинофенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)-N¹,N³-дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (9б). Выход 54%, т. пл. 213–214°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3440 (OH), 3344 (CONHAr), 3200 (NH), 1672

(CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1344, 1168 (SO_2), 968 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.27 с (3H, Me), 2.18 с (3H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.48 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.72 с (6H, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), 2.90 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.11 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.65 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.78 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 4.80 с (1H, OH), 6.37–7.39 м (18H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 9.31 с (1H, C^1CONH), 9.42 с (1H, C^3CONH), 9.50 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: C 66.38; H 5.94; N 10.60. $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 66.14; H 6.01; N 10.71.

6-Гидрокси-6-метил-4-(2-тозилгидразинилиден)- N^1, N^3 -дифенил-2-(4-диэтиламинофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (9в). Выход 64%, т. пл. 207–208°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (OH), 3344 (CONHAr), 3232 (NH), 1668 (CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1380, 1168 (SO_2), 912 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 0.92 т [6H, 4-(CH_3CH_2) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц], 1.16 с (3H, Me), 1.92 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.18 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.74 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.12 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.13 к [4H, 4-(CH_3CH_2) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц], 3.41 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.74 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 4.80 с (1H, OH), 6.39–7.44 м (18H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 9.25 с (1H, C^1CONH), 9.41 с (1H, C^3CONH), 10.02 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: C 67.11; H 6.27; N 10.41. $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 66.94; H 6.36; N 10.27.

6-Гидрокси-6-метил- N^1, N^3 -ди(2-метоксифенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (9г). Выход 54%, т. пл. 227–228°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3450 (OH), 3352 (CONHAr), 3240 (NH), 1672 (CONHAr), 1540 (NH, C=N), 1336, 1168 (SO_2), 904 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.28 с (3H, Me), 2.19 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.85 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.10 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.67 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.77 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.86 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 4.04 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.32 с (1H, OH), 6.59–8.25 м (17H, $3\text{C}_6\text{H}_4$, C_6H_5), 8.46 с (1H, C^1CONH), 9.12 с (1H, C^3CONH), 9.99 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: C 64.69; H 5.62; N 8.24. $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 64.46; H 5.71; N 8.35.

6-Гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-6-метил- N^1, N^3 -ди(2-метоксифенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)циклогексан-1,3-дикарбоксамид

(9д). Выход 58%, т. пл. 234–235°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3460 (OH), 3360 (CONHAr), 3254 (NH), 1660 (CONHAr), 1555 (NH, C=N), 1330, 1168 (SO_2), 910 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.08 д (6H, 4- $\text{Me}_2\text{CHC}_6\text{H}_4$, J 7.0), 1.26 с (3H, Me), 2.18 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.63 м (1H, 4- $\text{Me}_2\text{CHC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц), 2.73 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.10 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.51 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 3.66 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.75 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 4.21 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 5.24 с (1H, OH), 6.58–8.16 м (16H, $4\text{C}_6\text{H}_4$), 8.48 с (1H, C^1CONH), 9.04 с (1H, C^3CONH), 10.01 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: C 70.49; H 6.58; N 5.26. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.57; H 6.66; N 5.14.

6-Гидрокси-6-метил-2-(4-диметиламинофенил)- N^1, N^3 -ди(2-метоксифенил)-4-(2-тозилгидразинилиден)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (9е). Выход 48%, т. пл. 241–242°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (OH), 3380 (CONHAr), 3304 (NH), 1664 (CONHAr), 1552 (NH, C=N), 1312, 1168 (SO_2), 912 (S-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.25 с (3H, Me), 2.17 с (3H, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 2.47 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 2.73 с (6H, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), 2.84 д (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.0 Гц), 3.27 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.78 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.94 с (3H, 2- MeOC_6H_4), 3.95 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 4.00 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.32 с (1H, OH), 6.35–8.28 м (16H, $4\text{C}_6\text{H}_4$), 8.40 с (1H, C^1CONH), 9.07 с (1H, C^3CONH), 9.97 с (1H, $\text{C}^4\text{NNH}\text{SO}_2$). Найдено, %: C 63.73; H 6.14; N 9.92. $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 63.94; H 6.07; N 9.81.

9-Гидрокси-9-метил-3-тиоксо- N^6, N^8 -дифенил-7-(4-этоксифенил)-1,2,4-триазаспиро[4.5]-декан-6,8-дикарбоксамид (10а). Выход 79%, т. пл. 180–181°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3460 (OH), 3360, 3240, 3200, 3080 (NH), 1664 (CONHAr), 1600 (C=S), 1376 (N-CS-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.19 т (3H, 4- $\text{MeCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц), 1.28 с (3H, CH_3), 2.14 д (1H, $\text{C}^{10}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.6 Гц), 2.89 д (1H, C^8H , J 12.0 Гц), 3.28 д (1H, $\text{C}^{10}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 14.6 Гц), 3.55 д (1H, C^6H , J 12.0 Гц), 3.89 к (2H, 4- $\text{MeCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 7.0 Гц), 3.91 т (1H, C^7H , J 12.0 Гц), 4.87 с (1H, OH), 6.59–7.34 м (14H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_4), 8.05 с (1H, N^1H), 8.52 с (1H, N^2H), 9.42 с (1H, C^8CONH), 9.62 с (1H, C^6CONH), 10.46 уш. с (1H, N^4H). Масс-спектр, m/z : 559 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 64.56; H 5.88; N 12.39. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 64.38; H 5.94; N 12.51. M 558.

9-Гидрокси-9-метил-N⁶,N⁸-ди(2-метоксифенил)-7-(тиен-2-ил)-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксаимид (10б). Выход 74%, т. пл. 163–164°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3460 (OH), 3390, 3280, 3180, 3010 (NH), 1676 (C=O), 1604 (C=S), 1360 (N–CS–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 2.14 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 2.78 д (1H, C⁸H, *J* 11.4 Гц), 3.23 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 3.54 д (1H, C⁶H, *J* 11.4 Гц), 3.90 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 3.93 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 4.00 т (1H, C⁷H, *J* 11.4 Гц), 5.40 с (1H, OH), 6.71–7.76 м (13H, 2C₆H₅, тиенил), 8.20 с (1H, N¹H), 8.54 с (1H, N²H), 9.67 с (1H, C¹CONH), 9.71 с (1H, C³CONH), 10.33 уш. с (1H, N⁴H). Масс-спектр, *m/z*: 581 [M + H]⁺. Найдено, %: С 57.99; Н 5.45; N 11.90. C₂₈H₃₁N₅O₅S₂. Вычислено, %: С 57.81; Н 5.37; N 12.04. *M* 580.

9-Гидрокси-9-метил-N⁶,N⁸-ди(2-метоксифенил)-7-(пиридин-3-ил)-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксаимид (10в). Выход 81%, т. пл. 188–189°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3380 (OH), 3288, 3240, 3120, 3000 (NH), 1648 (C=O), 1592 (C=S), 1336 (N–CS–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.42 с (3H, Me), 2.19 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 3.12 д (1H, C⁸H, *J* 11.6), 3.46 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.8 Гц), 3.89 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 3.91 с (3H, 2-MeOC₆H₄), 3.98 т (1H, C⁷H, *J* 11.6), 4.46 д (1H, C⁶H, *J* 11.6), 5.12 с (1H, OH), 6.87–7.76 м (12H, 2C₆H₄, Py), 8.41 с (1H, N¹H), 8.52 с (1H, N²H), 9.23 с (1H, C⁸CONH), 9.26 с (1H, C⁶CONH), 10.36 уш. с (1H, N⁴H). Масс-спектр, *m/z*: 576 [M + H]⁺. Найдено, %: С 60.21; Н 5.66; N 14.72. C₂₉H₃₂N₆O₅S. Вычислено, %: С 60.40; Н 5.59; N 14.57; *M* 575.

9-Гидрокси-7-(4-диметиламинофенил)-9-метил-3-тиоксо-N⁶,N⁸-ди(2-хлорфенил)-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксаимид (10г). Выход 71%, т. пл. 190–191°C. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3410 (OH), 3280, 3250, 3131, 3000 (NH), 1668 (C=O), 1552 (C=S), 1330 (N–CS–N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.35 с (3H, Me), 2.16 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.6 Гц), 2.81 с (6H, 4-Me₂NC₆H₄), 2.96 д (1H, C⁸H, *J* 11.6), 3.39 д (1H, C¹⁰H^AH^B, *J* 14.6 Гц), 3.67 т (1H, C⁷H, *J* 11.6), 4.26 д (1H, C⁶H, *J* 11.6), 5.45 с (1H, OH), 6.46–7.43 м (12H, 3C₆H₄), 8.13 с (1H, N¹H), 8.15 с (1H, N²H), 9.28 с (1H, C⁸CONH), 9.33 с (1H, C⁶CONH), 10.34

уш. с (1H, N⁴H). Найдено, %: С 57.62; Н 5.07; N 13.27. C₃₀H₃₂Cl₂N₆O₃S. Вычислено, %: С 57.41; Н 5.14; N 13.39.

Антимикробную активность соединений 7б, 8б, 9в, 10а, 10в по отношению к штаммам *Escherichia coli* ATCC 6538-Р, *Staphylococcus aureus* ATCC 25922 и *Candida albicans* NCTC 885-653 определяли методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250 тыс. микробных единиц на 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали фурацилин и диоксидин для *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р, флуконазол – для *Candida albicans* NCTC 885-653.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Янкин Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4221-5619>

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Verma G., Marella A. Shaquiquzzaman M., Akhtar M.R., Ali M.M., Alam M. // Pharm. J. Bioall. Sci. 2014. Vol. 6. N 2. P. 69. doi 10.4103/0975-7406.129170
2. Rollas S., Gulerman N., Erdeniz H. // Il Farmaco. 2002. Vol. 57. N 2. P. 171. doi 10.1016/S0014-827X(01)01192-2
3. Гейн В.Л., Зорина А.А., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.П. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 6. С. 31; Gein V.L., Zorina A.A., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Kriven'ko A.P. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 6. P. 319. doi 10.1007/s11094-007-0072-8
4. Secci D., Bizzarri B., Bolasco A., Carradori S., D'Ascenzio M., Rivanera D., Mari E., Polletta L.,

- Zicari A. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 53. P. 246. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.006
5. Ibrahim M. N., Al-Difar H. A. // Der Chemica Sinica 2011. Vol. 2. N 1. P. 171.
 6. Moldovan C.M., Oniga O., Pârnu A., Tîperciuc B., Verite P., Pîrnaçu A., Crișan O., Bojiță M., Pop R. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. N 2. P. 526. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.032
 7. Dandawate P., Khan E., Padhye S., Gaba H., Sinha S., Deshpande J., Wamy K.V., Khetmalas M., Ahmad A., Sarkar F.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 9. P. 3104. doi 10.1016/j.bmcl.2012.03.060
 8. Caputto M.E., Ciccarelli A., Frank F., Moglioni A.G., Moltrasio G.Y., Vega D., Lombardo L., Finkiel-sztejn L.M. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 155. doi 10.1016/j.ejmech.2012.07.013
 9. El-Husseiny W.M., Magda A.A., Abdel-Aziz N.I., El-Azab A.S., Asiri Y.A., Alaa A.M. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 158. P. 134. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.007
 10. Jain J., Kumar Y., Sinha R., Kumar R., Stables J. // Med. Chem. 2011. Vol. 7. N 1. P. 56. doi 10.2174/157340611794072689
 11. Leal C.M., Pereira S.L., Kümmerle A.E., Leal D.M., Tesch R., de Sant'Anna C.M., Fraga C.D.M., Barreiro E.J., Sudo R. T., Zapata-Sudo G. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 49. doi 10.1016/j.ejmech.2012.06.056
 12. Cutshall N.S., Onrust R., Rohde A., Gragerov S., Hamilton L., Harbol K., Shen H.-R., McKee S., Zuta C., Graderova G., Florio V., Wheeler T.N., Gage J.L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 17. P. 5595
 13. Wahbeh J., Milkowski S. // SLAS TECHNOL.: Transl. Life Sci. Innovat. 2019. Vol. 24. N 2. P. 161. doi 10.1177/2472630318822713
 14. Kucukguzel I., Rollas S., Cevikbas A. // Drug Metab. Drug Interact. 1995. Vol. 12. N 2. P. 151. doi 10.1515/DMDI.1995.12.2.151
 15. Chuprov-Netochin R., Neskorodov Y., Marusich E., Mishutkina Y., Volynchuk P., Leonov S., Skryabin K., Ivashenko A., Palme K., Touraev A. // BMC Plant Biology 2016. Vol. 16. N 1. doi 10.1186/s12870-016-0875-4
 16. Islam M.R., Huda Q.N., Duddeck H. // Indian J. Chem. 1990. Vol. 298. P. 376.
 17. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. // Lancet. 2001. Vol. 358. N 9294. P. 1668. doi 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
 18. Chemistry of the Alkaloids / ed. by S. W. Pelletier. New York: Van Nostrand Reinhold, 1970. P. 503.
 19. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals / Ed. M.J. O'Neil. New Jersey: Merck & Co, Inc. Whitehouse Station, 2006. 2564 p.
 20. Gopalakrishnan M., Thanusu J., Kanagarajan V., Govindaraju R. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2009. Vol. 24. N 2. P. 406. doi 10.1080/14756360802188099
 21. Thanusu J., Kanagarajan V., Gopalakrishnan M. // ХГС. 2011. Т. 47. № 5. С. 696. Thanusu J., Kanagarajan V., Gopalakrishnan M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. Vol. 47. N 5. P. 575. doi 10.1007/s10593-011-0801-5
 22. Hussein A.Q., Herzberger S., Jochims J.C. // Chem. Ber. 1979. Bd 112. N 4. S. 1102. doi 10.1002/cber.19791120406
 23. Ramesh R., Lalitha A. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. N 63. P. 51188. doi 10.1039/c5ra07726e
 24. Arai I., Abe S., Hagitani A. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1973. Vol. 46. N 2. P. 677. doi 10.1246/bcsj.46.677
 25. Щелочкова О.А., Григорьева Э.А., Кривенько А.П. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2006. Т. 49. № 11. С. 139.
 26. Kanagarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 21. N 12. P. 3965. doi 10.1007/s00044-011-9949-x
 27. Patil P.B., Patil J.D., Korade S.N., Kshirsagar S.D., Govindwar S.P., Pore D.M. // Res. Chem. Intermed. Vol. 42. N 5. P. 4171. doi 10.1007/s11164-015-2267-z
 28. Гейн В.Л., Левандовская Е.В., Носова Н.В., Антонова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенко А.П. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 12. С. 21; Gein V.L., Levandovskaya E.V., Nosova N.V., Antonova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Kriven'ko A.P. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 12. P. 643. doi 10.1007/s11094-008-0043-8
 29. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 1. С. 51; Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 46. doi 10.1134/S1070363215010089
 30. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 4. С. 36; Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V. // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. N 4. P. 245. doi 10.1007/s11094-015-1264-2
 31. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 24. P. 1592. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
 32. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 3. С. 400; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 3. P. 379. doi 10.1134/S1070428016030143
 33. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Насакин О.Е. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 1. С. 63; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Nasakin O.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 1. P. 58. doi 10.1134/S1070363216010114
 34. Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Slepukhin P.A. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. N 22. P. 2441. doi 10.1016/j.tetlet.2016.04.082

Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Hydrazone and 1,2,4-Triazole-3-thione Derivatives

A. N. Yankin^a, N. V. Nosova^b, V. V. Novikova^b, and V. L. Gein^{b,*}

^a National Research University ITMO, St. Petersburg, 197101 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received November 12, 2021; revised November 12, 2021; accepted November 28, 2021

Novel hydrazone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives were obtained via the reaction of N¹,N³,2-triaryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with acid hydrazides and thiosemicarbazide, respectively. Structure of the products was proved using IR and ¹H NMR spectroscopy methods. Some of the synthesized compounds were tested for antimicrobial activity

Keywords: acid hydrazides, thiosemicarbazide, hydrazones, 1,2,4-triazole-3-thiones, antimicrobial activity