

Рекомендована д.ф.н., професором О.М.Гайдукевичем

УДК 547.476.5:577.15./.17

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ГІДРАЗИДІВ АРИЛСУЛЬФОНОГІДРАЗИДІВ ГЛУТАРОВОЇ КИСЛОТИ

В.П.Черних, В.Д.Горячий, Л.А.Шемчук, І.Л.Іванова, Х.М.Канаан, І.Л.Дикий

Українська фармацевтична академія

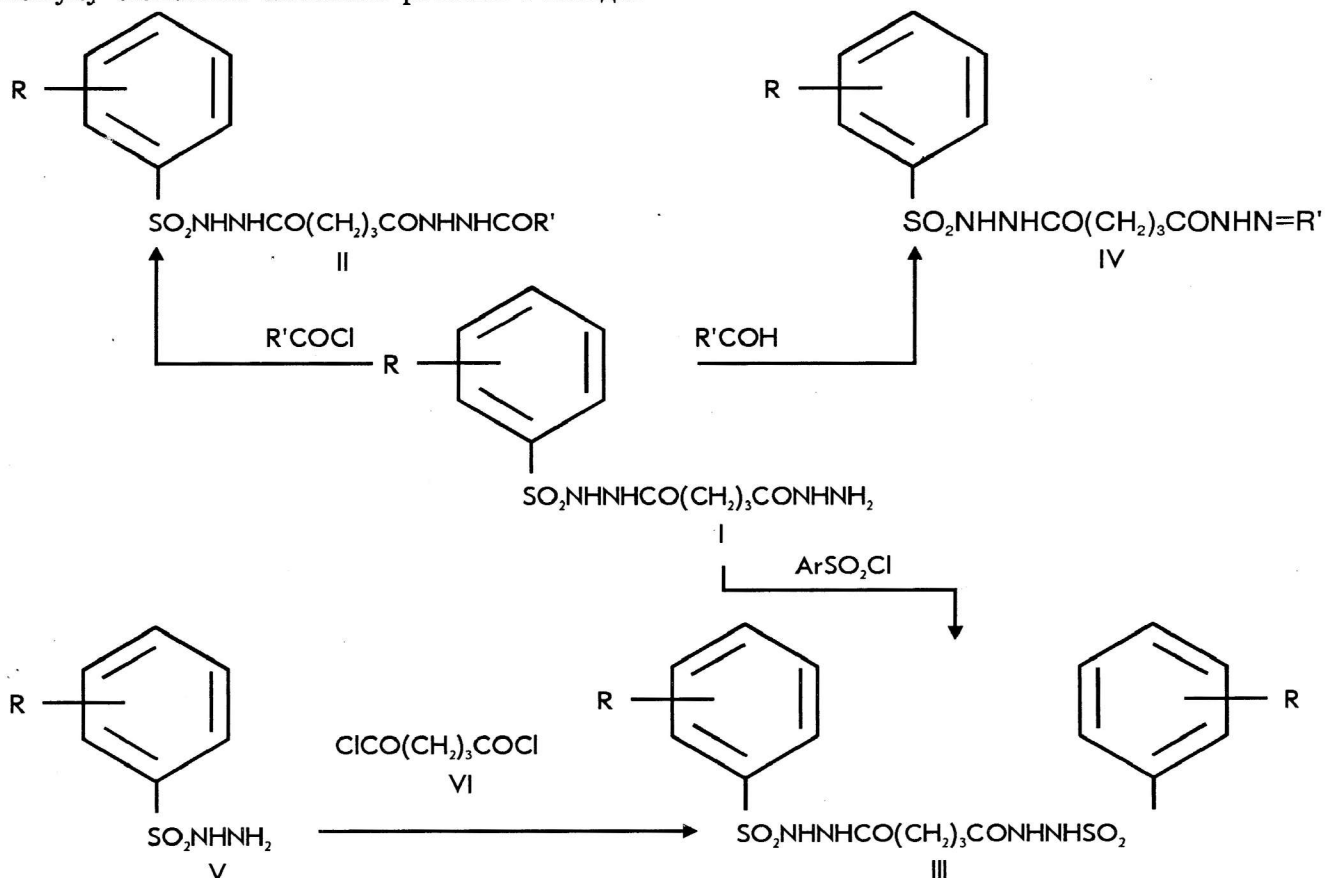
На основі гідрозидів арилсульфоногідрозидів глютарової кислоти здійснено синтез ацил-, сульфуацил- та арил-(гетерил-)іденгідрозидів арилсульфоногідрозидів глютарової кислоти. Серед синтезованих сполук знайдено речовини з діуретичними та антимікробними властивостями.

Літературні дані [1, 4, 5] свідчать, що в ряду дикарбонових кислот перспективною групою для пошуку біологічно активних речовин є похідні

гідрозидів арилсульфоногідрозидів дикарбонових кислот.

В продовження попередніх досліджень було одержано (див. схему) ацилгідрозиди (II), сульфуацилгідрозиди (III) та арил-(гетерил-)іденгідрозиди (IV) арилсульфоногідрозидів глютарової кислоти та проведено фармакологічний скринінг синтезованих сполук.

Бензоїл- та п-толуїлгідрозиди (IIa-e) отримували шляхом ацилювання гідрозидів арилсульфоногідрозидів глютарової кислоти (I) хлорангідрідами відповідних ароматичних кислот.



Для зв'язування хлористого водню, що виділяється, використовували безводний ацетат натрію або триетиламін. Вихід кінцевих продуктів становив 81-88%.

Синтез сульфацилгідразидів (IIIa-e) як з однаковими, так і з різними замісниками в ароматичних частинах молекули здійснено сульфацилуванням гідразидів (I) еквімолекулярною кількістю арилсульфонохлоридів у сухому піридині.

Зустрічний синтез сполук (IIIг-e), які мають однакові замісники в арилсульфонільних частинах молекули, проведено взаємодією подвійної кількості арилсульфоногідразидів (V) з дихло-

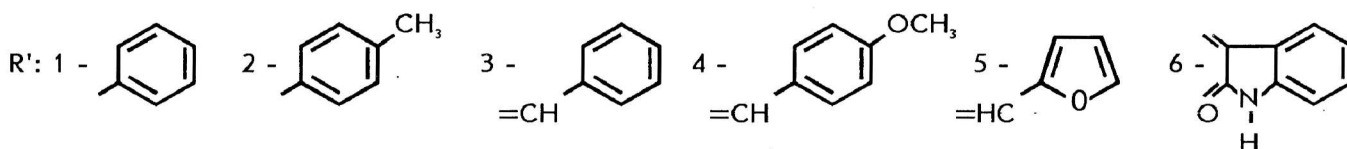
рангідридом глутарової кислоти (VI), який одержано за методом [3]. Реакція відбувається при кімнатній температурі в середовищі сухого піридину або в діоксані при наявності триетиламіну.

Арил-(гетерил-)іденгідразиди (IVa-і) з виходом до 97% утворюються при нагріванні гідразидів (I) з ароматичними або гетероциклічними альдегідами та кетонами в еквімолекулярному співвідношенні у середовищі етанолу або у 25% спиртовому розчині ДМФА.

Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою елементного (табл. 1) та спектральних (табл. 2, 3, рис. 1, 2) методів аналізу.

Таблиця 1

Ацил-, сульфацил- та арил-(гетерил-)іденгідразиди арилсульфоногідразидів глутарової кислоти



Сполука	R	R'	Вихід, %	Т.пл., °C*	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %	
					N	S		N	S
IIa	4-CH <sub>3</sub>		88	191-193	13,38	7,70	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	13,39	7,66
IIб	4-NO <sub>2</sub>	1	83	201-203	15,56	6,84	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	15,58	7,13
IIв	4-Cl		82	195-196	12,63	7,20	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,77	7,31
IIIг	H		81	204-206	13,25	7,83	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	13,39	7,66
IIIд	4-OCH <sub>3</sub>	2	96	209-211	12,57	6,93	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	12,49	7,15
IIIе	3-NO <sub>2</sub>		86	217-218	14,91	6,76	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	15,11	6,92
IIIа	4-CH <sub>3</sub>		88	212-214	12,51	14,23	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	12,33	14,11
IIIб	4-OCH <sub>3</sub>	H	74	196-198	11,72	13,51	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	11,91	13,63
IIIв	4-Cl		90	206-208	11,68	13,72	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	11,80	13,50
IIIг	4-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	96	227-228	12,07	13,85	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	11,96	13,69
IIIд	4-NO <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>	94	221-223	15,78	12,13	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	15,84	12,09
IIIе	4-Br	4-Br	90	218-220	9,52	10,54	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	9,36	10,72
IVa	H		95	154-156	14,34	8,06	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	14,42	8,25
IVб	4-CH <sub>3</sub>	3	97	161-162	13,71	7,84	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	13,92	7,97
IVв	4-Br		94	179-180	11,85	6,63	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	11,99	6,86
IVг	4-CH <sub>3</sub>		92	163-164	12,99	7,20	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,95	7,41
IVд	4-NO <sub>2</sub>	4	95	117-119	15,24	6,75	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	15,11	6,92
IVе	4-Br		96	188-189	11,41	6,68	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	11,26	6,45
IVе	4-CH <sub>3</sub>		86	188-190	14,36	8,27	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	14,28	8,17
IVж	4-NO <sub>2</sub>	5	92	173-175	16,66	7,38	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	16,54	7,57
IVз	4-Br		96	161-163	12,34	6,91	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,25	7,01
IVи	H		97	233-235	16,25	7,58	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	16,31	7,47
IVі	4-CH <sub>3</sub>	6	78	237-239	15,51	7,43	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	15,79	7,23
IVі	4-Br		94	232-234	13,54	6,12	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	13,78	6,31

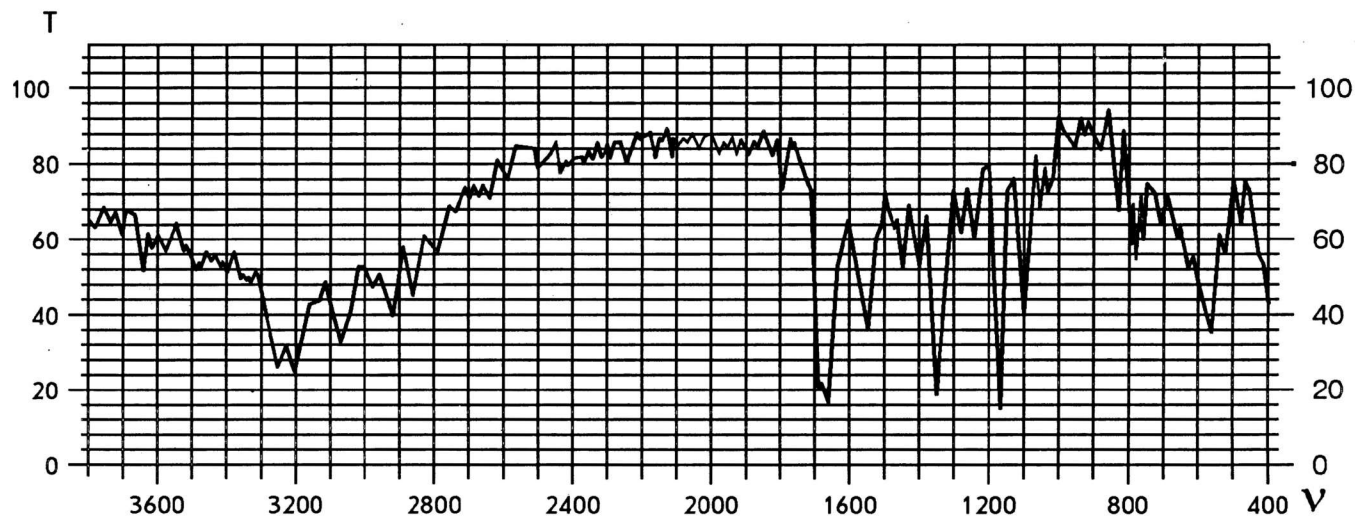
Сполуки IVa,б,з кристалізують з водного етанолу, IVг — з оцтової кислоти, останні — з водного ДМФА. Поглинання в ІЧ-спектрі (табл. 2, рис. 1), викликані валентними коливаннями NH-групи ( $V_{NH}$ ), спостерігаються в інтервалі 3360-3168  $cm^{-1}$ . Смуги вбирання в межах 1728-1640  $cm^{-1}$  відповідають валентним коливанням карбонільної групи ( $V_{C=O}$  перша амідна смуга). Для деяких сполук вона носить дублетний характер. Друга імідна смуга виявляється при 1576-1512  $cm^{-1}$  і характеризує деформаційні коливання NH-групи ( $\delta_{NH}$ ). Інтенсивні смуги поглинання в межах 1376-1328  $cm^{-1}$  та 1176-1164  $cm^{-1}$  обумовлені відповідно асиметричними ( $V_{SO_2^{as}}$ ) та симетричними ( $V_{SO_2^s}$ ) валентними коливаннями сульфогрупи.

Таблиця 2

ІЧ-, УФ-спектри ацил-, сульфацил- та арил-(гетерил-)іденгідрозидів арилсульфогідрозидів глутарової кислоти

Сполука	$V_{NH}$	ІЧ — спектри, $cm^{-1}$			УФ — спектри в етанолі	
		$V_{C=O}$ амід I	$\delta_{NH}$ амід II	$V_{SO_2^{as,s}}$	$\lambda$ (нм)	$\epsilon$
IIa	3208	1672	1576	1348 1168	227	18664
IIб	3328	1684	1576	1352 1176	225	41090
IIв	3360 3216	1680	1576	1352 1176	229	21059
IIг	3344 3216	1680	1544	1344 1168	230	16314
IIд	3344 3216	1680	1544	1344 1164		
IIе	3328 3216	1672	1532	1352 1176	234	17057

IIIa	3290 3272	1676 1640	1530	1340 1176	218	15482
IIIб	3240 3216	1680 1672	1552	1352 1160	242	16275
IIIв	3256 3208	1672 1652	1552	1352 1168		
IIIг	3256 3209	1652	1542	1340 1160		
IIIд	3336	1672	1528	1352 1164		
IIIе	3208	1680 1652	1552	1360 1168	237	26449
IVa	3168	1676 1640	1564	1348 1176	218 282	24434 23282
IVб	3200	1664 1640	1552	1344 1168		
IVв	3272	1688 1656	1540	1328 1164	218 239 282	23775 17018 23443
IVг	3208	1656	1552	1344 1168	224 290	24880 24875
IVд	3320	1664	1532	1348 1164		
IVе	3320 3208	1652	1512	1376 1176	224 291	23669 15515
IVе	3168	1680	1552	1344 1168		
IVж	3184	1664	1536	1352 1176		
IVз	3184	1664 1648	1564	1352 1172	232 297	15024 25734
IVи	3216	1688	1512	1340 1168	267 319	13943 13520
IVi	3320 3280	1720	1512	1328 1164		
IVi	3208	1700	1512	1344 1168	240 267 320	22698 14219 13684

Рис. 1. ІЧ-спектр  $\beta$ -бензолсульфогідрозиду 4-хлорбензолсульфогідрозиду глутарової кислоти (IIв)

Електронні спектри поглинання (табл. 2) ацилгідразидів (IIa-e) та сульфацилгідразидів (IIIa-e) характеризуються одним максимумом  $I_{\max}$  218-234 нм ( $\epsilon=15482-13684$ ), а гідразони (IVa-i) мають декілька максимумів поглинання  $I_{\max}=218-320$  нм ( $\epsilon=15482-13684$ ), які залежать від будови арил-(гетерил)-іденового залишку молекули.

ПМР спектри сполук (II) та (III) мають сигнали протонів усіх функціональних груп (табл. 3).

Таблиця 3

ПМР-спектри ацил- та сульфацилгідразидів глутарової кислоти

Сполука	Хімічний зсув $\sigma$ , м. ч.				
	H аром.	NH	$\alpha$ -CH <sub>2</sub>	$\beta$ -CH <sub>2</sub>	Інші протони
IIa	7,87-7,34	10,30, 10,00, 9,80, 9,68	2,07, 2,05	1,61	2,37, CH <sub>3</sub>
IIIг	7,82-7,27	10,20, 10,05, 9,95, 9,78	2,07, 2,04	1,60	2,34, CH <sub>3</sub>
IIe	8,55-7,27	10,32, 10,23, 10,20, 9,78	2,07, 2,05	1,58	2,35, CH <sub>3</sub>
IIIa	7,78-7,30	9,97, 9,93, 9,77, 9,66	1,80, 1,86	1,36	2,35, CH <sub>3</sub>
IIIб	7,78-7,01	9,98, 9,93, 9,77, 9,57	1,83, 1,84	1,37	3,80, OCH <sub>3</sub>
IIIв	7,78-7,51	10,01, 9,99, 9,93, 9,78	1,83, 1,85	1,37	
IIIг	7,66-7,30	9,94, 9,67	1,83	1,37	2,34, CH <sub>3</sub>

Так, поглинання протонів гідразидної групи ацилгідразидів (IIa,г,е) спостерігаються у вигляді синглетів при  $\delta$  10,30-9,68 м.ч. Нееквівалентні  $\alpha$ -протони метиленових груп виявляються триплетами в області  $\sigma$  2,09-2,04 м.ч., а  $\beta$ -протони – мультиплетним сигналом при  $\delta$  1,62-1,58 м.ч.

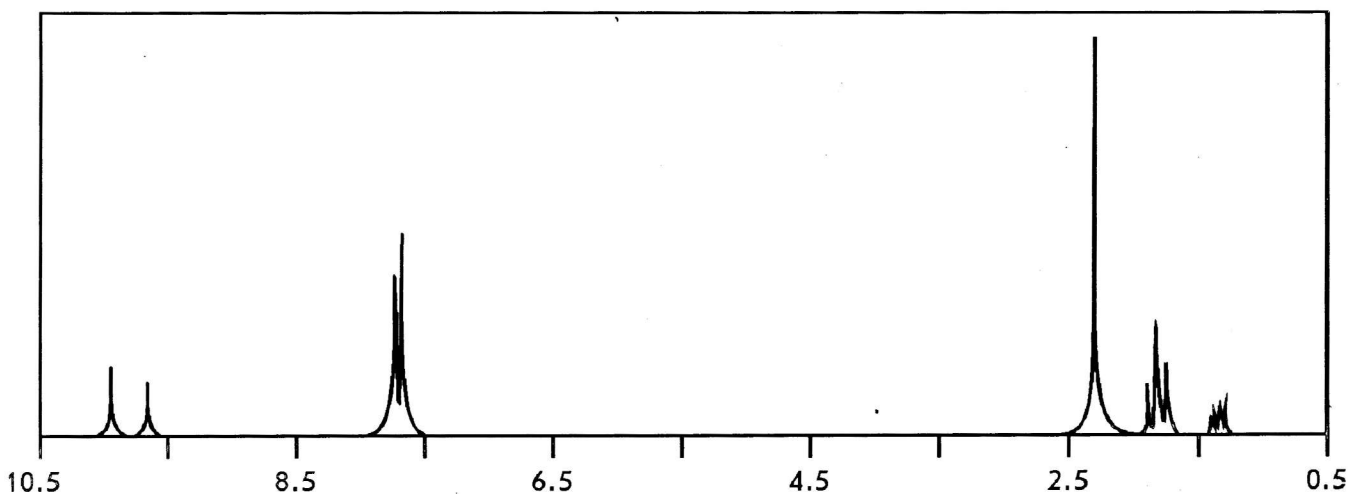
При порівнянні спектрів сульфацилгідразидів (III) необхідно відзначити, що протони  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> груп симетричної сполуки (IIIг) (рис. 2) знаходяться в еквівалентному оточенні і виражаються одним сигналом у формі триплету при  $\delta$  1,83 м.ч. Два синглетні поглинання з хімічним зсувом  $\delta$  9,94 м.ч. та  $\delta$  9,67 м.ч. обумовлені хімічно еквівалентними протонами гідразидних груп.

Для несиметричних сполук (IIIa-в) протони цих груп мають чотири синглетні поглинання в області  $\delta$  10,01-9,57 м.ч., а триплетні сигнали при  $\delta$  1,86-1,83 м.ч. відповідають протонам нееквівалентних  $\alpha$ -метиленових груп.

Для симетричних і несиметричних сульфацилгідразидів (IIIa-г) протони  $\beta$ -CH<sub>2</sub>-груп лежать в сильному полі з  $\delta$  1,37-1,36 м.ч. і виражаються одним сигналом у вигляді квінтету, а ароматичну структуру підтверджують мультиплетні сигнали з хімічним зсувом  $\delta$  7,79-7,01 м.ч.

Антибактеріальну активність визначали методом двократних серійних розведень в бульйоні Хоттінгера (рН 7,2-7,4, вміст амінного азоту 120 мг%) з наступним висівом в живильне середовище для визначення бактерицидної дії [2]. В ролі тест-культур використовували S.aureus, E.coli, P.aeuruginosa, B.subtilis.

Синтезовані сполуки виявляють антимікробну активність в концентраціях 31,21-62,5 мкг/мл у відношенні різних штамів мікроорганізмів. МПК рівню 31,25 мкг/мл виявили лише сполуки IIa,д,е у відношенні E.coli. МПК рівню 62,5 мкг/мл у



DMSO-D<sub>6</sub>

Bruker WP-2000

Рис. 2. ПМР-спектр  $\beta$ -4-метилбензолсульфоногідрозиду - 4-метилбензолсульфоногідрозиду глутарової кислоти (IIIг)

відношенні *S.aureus* виявили сполуки IIб,д, IVе; у відношенні *E.coli* — IIIа,д, IVг; у відношенні *P.aeruginosa* — IIа,в, IIIа,в,г, IVд; у відношенні *V.subtilis* — IIа,е, IVб,г.

Аналізуючи сечогінні властивості ацилгідразидів IIа-е, необхідно зазначити, що під впливом сполук IIа,в,г у пацюків виділилось на 64-304% сечі більше, ніж у контрольних тварин, що перевершує активність дихлотіазиду.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри одержані в таблетках з KBr на спектрофотометрі «Specord M 80» в межах 4000-400 см<sup>-1</sup>. В результаті сумісного розтирання 200 мг KBr та 2 мг досліджуваної сполуки (концентрація 1%) з наступним пресуванням одержували таблетки.

УФ-спектри були зняті на приладі «Specord M 40» в етанолі (концентрація речовин становила 1,10<sup>-3</sup>-1,10<sup>-5</sup> моль/л).

ПМР-спектри були отримані на спектрометрі WP-200 «Bruker» у розчині диметилсульфоксиду. Робоча частота — 200 МГц. Хімічні зсуви розраховувались у відповідності з внутрішнім стандартом — тетраметилсиланом.

*Бензоілгідразид 4-метилбензолсульфогідразиду глутарової кислоти (IIа, табл. 1)*

До 3,14 г (0,01 Моль) гідразиду 4-метилбензолсульфогідразиду глутарової кислоти та 2,8 мл (0,02 Моль) триетиламіну в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають невеликими порціями при перемішуванні 1,26 мл (0,011 Моль) бензоїлхлориду. Реакційну масу залишають на добу при кімнатній температурі. Розбавляють п'ятикратною кількістю води, підкислюють HCl (1:1) до одержання рН 3,0. Осад відфільтровують, сушать. Вихід становить 3,7 г (88%). Кристалізують з вод-

ного розчину ДМФА. Т.пл. — 191-193°C.

Сполуки (IIIб-е) було отримано аналогічно.

*Симетричний біс-4-бромбензолсульфогідразид глутарової кислоти (IIIе, табл. 1)*

До розчину 3,79 г (0,01 Моль) гідразиду 4-бромбензолсульфогідразиду глутарової кислоти в 10 мл безводного піридину додають порціями при охолодженні 2,11 г (0,01 Моль) п-бромбензолсульфонохлориду. Перемішують при кімнатній температурі протягом трьох годин. Розбавляють водою, підкислюють HCl (1:1) до одержання рН 1,0. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать. Вихід становить 4,9 г (90%). Кристалізують з водного розчину ДМФА. Т.пл. — 218-220°C.

Аналогічно отримують сполуки (IIIа-д).

*4-Метоксибензиліденгідразид 4-бромбензолсульфогідразиду глутарової кислоти (IVе, табл. 1)*

3,79 г (0,01 Моль) гідразиду 4-бромбензолсульфогідразиду глутарової кислоти та 1,21 мл (0,01 Моль) анісового альдегіду в 10 мл етанолу нагрівають зі зворотним холодильником до утворення осаду. Після охолодження додають воду, осад відфільтровують, сушать. Вихід становить 4,8 г (96%). Кристалізують з водного розчину ДМФА. Т.пл. — 188-189°C.

Аналогічно були отримані сполуки (IVа-д, е-і).

#### ВИСНОВКИ

1. Одержані ацил-, сульфацил- та арил-(гетерил-)іденгідразиди арилсульфогідразидів глутарової кислоти.

2. В результаті первинних біологічних досліджень було встановлено, що синтезовані сполуки виявляють значну діуретичну та помірну антимікробну активність і є бактеріостатичними за типом дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дроговоз С.М., Черних В.П. // *Фармакол. и токсикол.* — 1976. — Т. 39. — №6. — С. 706-709.
2. Навашин С.М. *Справочник по антибиотикотерапии.* — М., 1974. — С. 36-45.
3. Несмеянов А.Н. *Методы элементарной органической химии. Хлор. Алифатические соединения.* — М.: Наука, 1973. — 393 с.
4. Петюнін П.О., Черних В.П., Макуріна В.І. та ін. // *Фармац. журн.* — 1975. — №4. — С. 25-27.
5. Черних В.П., Гриценко І.С., Захарова Т.І. та ін. // *Фармац. журн.* — 1984. — №2. — С. 64-65.

УДК 547.476.5:577.15.1/17

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДОВ АРИЛСУЛЬФОНОГИДРАЗИДОВ ГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ

В.П.Черных, В.Д.Горячий, Л.А.Шемчук, И.Л.Иванова, Х.М.Канаан, И.Л.Дикий

На основе гидразидов арилсульфогидразидов глутаровой кислоты осуществлен синтез ацил-, сульфацил- и арил-(гетерил-)иденгидразидов арилсульфогидразидов глутаровой кислоты. Среди синтезированных соединений найдены вещества с диуретическими и антимикробными свойствами.

UDC 547.476.5:577.15.1/17

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF GLUTARIC ARYLSULPHONOHYDRAZIDE ACID HYDRAZIDE DERIVATIVES

V.P.Chernykh, V.D.Goryachy, L.A.Shemchuk, I.L.Ivanova, H.M.Kanaan, I.L.Dikij

On the basis of glutaric arylsulphonohydrazide acid hydrazides the synthesis of acyl-, sulphacyl- and aryl-(heteryl)edenehydrazides of glutaric arylsulphonohydrazide acid was carried out. The biological activity of compounds synthesised was investigated and some of them possessed the diuretic and antibacterize properties.