

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
Ж У Р Н А Л

4

(Окремий відбиток)

ВИДАВНИЦТВО

„ЗДОРОВ'Я“

1975

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.281.012.1

АМІДИ ТА ГІДРАЗИДИ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ

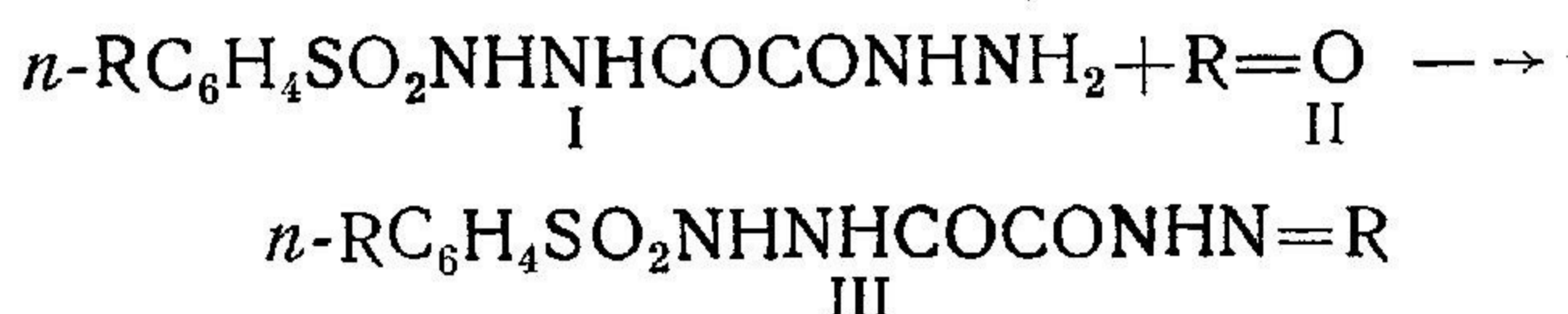
П. О. ПЕТЮНІН, В. П. ЧЕРНИХ, В. І. МАКУРИНА,
О. І. ГОНЧАРОВ, О. М. ДИКА

Харківський фармацевтичний інститут

XXX. СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АЛКІЛ- (АРИЛ-, ГЕТЕРИЛ-) ГІДРАЗОНІВ АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ

Серед похідних щавлевої кислоти знайдено препарати з анальгетичною (6, 7), протитуберкульозною (4), міорелаксантною (2), гангліоблокуючою (5), місцевоанестезуючою (3) та гіпоглікемічною (8) активністю.

Продовжуючи пошуки біологічно активних сполук в ряді похідних щавлевої кислоти, цікаво було здійснити синтез і дослідити антибактеріальну активність алкіл-(арил-, гетерил-) гідразонів аренсульфогідразидів щавлевої кислоти. Зазначені речовини синтезували за схемою



Нагрівання гідразидів (I) з аліфатичними, ароматичними, гетероциклічними альдегідами або кетонами в середовищі диметилформаміду приводить до утворення гідразонів (III) з виходом до 93%.

Гідразони (III, а — р, див. табл.) — безбарвні або забарвлені кристалічні речовини, погано розчинні у воді. Ідентифікували одержані сполуки за допомогою ІЧ та УФ спектрів (табл.). Ряд смуг вбирання в області 3340—3200 cm^{-1} характеризують валентні коливання NH-груп, в області 1720—1680 cm^{-1} виявляється карбонільне вбирання. Спектри валентних коливань SO_2 -груп представлені двома смугами вбирання в області 1360 cm^{-1} ($\nu_{\text{SO}_2}^{\text{as}}$), 1180 cm^{-1} ($\nu_{\text{SO}_2}^{\text{s}}$) (1). Занижені значення частот валентних коливань NH- і CO-груп свідчать про їхню участь в утворенні водневих зв'язків.

Порівняння УФ спектрів синтезованих сполук дає можливість виявити вплив природи замісників у карбонільній частині молекул гідразонів (III) на зміщення максимумів вбирання. Значний батохромний ефект викликається введенням у бензольне кільце альдегідного залишку полярних груп, що мають неподілену пару електронів (OCH_3 , OH). Метокси- та гідроксильні групи, беручи участь у супряженні з π -електронною системою бензольного кільця, спричиняються до подовження ланцюга супряження, полегшуючи перенесення електронів, що приводить до зміщення максимумів вбирання у більш довгохвильову область (III, к — м). Електронні спектри вбирання гідразонів (III, в — д, о, р), які мають залишок ізатину, N-метилізатину і 5-нітрофурфуролу, характеризуються двома смугами вбирання в області 225—270 та 325—348 нм.

Синтезовані гідразони (III, а — р) та їхні натрієві солі випробовано на антибактеріальну активність, яку досліджували на рідких поживних середовищах методом послідовних розведень у концентраціях від 1 : 500 до 1 : 64 000. Попередні результати обраховували через 18—24 години, а кінцевий — через 48 годин перебування в термостаті при 37°. Виявило-

Алкіл- (арил-, гетерил-) гідрозони аренсульфогідрозидів шавлевої кислоти (III, а — р) ($n\text{-RC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHNHCOSONHN-R}^1$)

Сполука	R ¹ назва радикала	Вихід у %	Т. топл. у градусах	Знайдено % N	Емпірична формула	Вираховано % N	ІЧ спектри у см ⁻¹			УФ спектри		
							νNH	νCO	νSO ₂ ^{as}	νSO ₂ ^s	λ в нм	I _{ge}
а	Ізопропіліден	73	194—5	19,09	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	18,79	3270	1720	1360	1180	270	4,02
б	1-Фенілетиліден	84	206—7	15,73	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	15,55	3215	1670	1360	1170	285	4,23
в	2,3-Дигідроіндолон-2-іліден-3	79	241—2	18,14	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₅ S	18,09	3325	1740	1340	1175	268	4,32
г	1-Метил-2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3	87	254—5	17,65	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₅ S	17,46	3070	1690	1345	1180	325	4,26
д	1-Метил-2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3	93	233—4	16,82	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	16,86	3340	1700	1348	1180	270	4,37
е	Борніліден	71	176—7	14,40	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	14,28	3220	1630	1348	1180	330	4,24
ж	Етиліден	79	227—8	20,00	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	19,72	3260	1710	1350	1180	272	4,35
з	Бензиліден	89	250—1	16,38	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	16,18	3269	1620	1350	1180	330	4,26
і	4-Нітробензиліден	81	258—9	17,93	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₆ S	17,90	3330	1680	1360	1180	230	4,05
к	Салциліден	74	237—8	15,60	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	15,47	3250	1730	1360	1180	260	4,00
л	Ваніліліден	84	248—9	14,30	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₆ S	14,28	3310	1690	1360	1180	290	4,37
м	Вератриліден	68	242—3	13,99	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₆ S	13,79	3240	1670	1350	1180	320	4,15
н	Фурфуриліден	74	228—9	16,82	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	16,66	3225	1725	1360	1175	288	4,26
о	5-Нітрофурфуриліден	72	238—9	18,54	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₆ S	14,28	3345	1710	1355	1180	331	4,11
п	Фурфуриліден	88	253—4	16,32	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	16,00	3295	1628	1360	1180	327	4,43
р	5-Нітрофурфуриліден	68	235—6	17,86	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₇ S	17,72	3260	1750	1360	1180	325	4,31
							3230	1690	1360	1180	300	4,34
							3255	1710	1360	1180	225	4,41
							3225	1705	1360	1180	342	4,22
							3320	1730	1360	1180	298	4,29
							3235	1690	1360	1180	399	3,99
							3225	1705	1360	1180	257	4,06
							1680	1680	1360	1180	348	4,06

Примітки: 1. Для III, д, п, р R = CH₃, для решти сполук R = H. 2. Сполуки III, а, д, е. кристалізували з водного етанолу, решту — з водного диметилформаміду.

ся, що більшість препаратів мала слабовиражену антимікробну активність у розведенні 1:1000 проти стафілокока, мікоідеса, протей, шлункової палички і палички синьо-зеленого гною. Гідразони (III, о, р), які мають 5-нітрофурфуріліденовий залишок, показали активність у розведенні 1:64 000 відносно перших трьох вищенаведених штамів мікроорганізмів та в розведенні 1:800 стримували ріст палички синьо-зеленого гною.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

УФ спектри знімали на приладі СФ-4А в етанолі (с. $2 \cdot 10^{-3}$ — $2 \cdot 10^{-5}$ М), ІЧ спектри — на спектрофотометрі UR-20 в калію броміді (концентрація речовин 0,5%).

5-нітрофурфурілгідразон бензолсульфогідразид щавлевої кислоти (III,о). 2,58 г (I R=H) і 1,41 г 5-нітрофурфуролу (9) в 5 мл диметилформаміду нагрівали 30 хв. Після охолодження виливали в п'ятиразову кількість води. Осад фільтрували, промивали водою і сушили. Вихід 2,74 г. Аналогічно одержували сполуки III, а — н, п, р.

ВИСНОВКИ

Нагріванням в середовищі диметилформаміду аліфатичних, ароматичних, гетероциклічних альдегідів та кетонів з гідразидами аренсульфогідразидів щавлевої кислоти здійснено синтез гідразонів останніх і вивчено їх антибактеріальну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беллами Л., Инфракрасные спектры молекул, ИЛ, 1957. — 2. Медведев Б. А., Мед. пром. СССР, 1962, № 5, 54. — 3. Пат. ФРГ № 1059461, 1959. — 4. Петюнин П. А., Закалюжный М. В., ЖОХ, 1964, 34, 2121. — 5. Петюнин П. А., Калугина З. Г., ЖОХ, 1963, 33, 2835. — 6. Петюнин П. А., Сторожева А. В., ЖОХ, 1962, 32, 1395. — 7. Петюнин П. А., Сторожева А. В., ЖОХ, 1963, 33, 400. — 8. Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н., сб.: Биолог. активн. соедин., 1965, 158. — 9. Пономарев А. А., Синтезы и реакции фурановых веществ, изд. Саратовского университета, 1960, 79.

Надійшла 22.IV 1974 р.

AMIDES AND HYDRAZIDES OF OXALIC ACID

P. A. PETIUNIN, V. P. CHERNYKH, V. I. MAKURINA,
A. I. GONCHAROV and E. M. DIKAYA

Kharkov Pharmaceutic Institute

XXX. Synthesis and Antimicrobial Activity of Alkyl-(Aryl-, Heteryl-) Hydrazones of Oxalic Acid Arensulfohydrazides

SUMMARY

The authors realized the synthesis of alkyl-(aryl-, heteryl-) hydrazones of oxalic acid arensulfohydrazides and investigated their antimicrobial activity.