

В. А. Черноус, М. К. Братенко, М. В. Вовк, И. И. Сидорчук

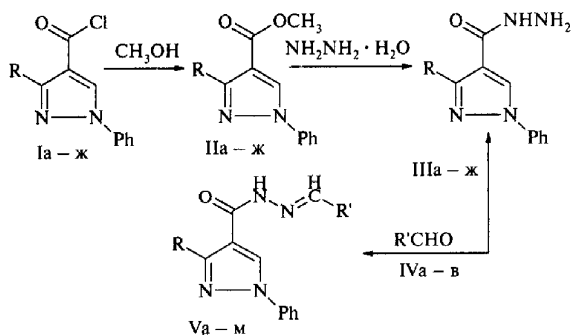
СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ГИДРАЗИДОВ ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И N-(4-ПИРАЗОИЛ)ГИДРАЗОНОВ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Буковинская государственная медицинская академия, Черновцы, Украина;
Институт органической химии НАН Украины, Киев

Исходя из того, что некоторые широко применяемые антибактериальные препараты (фурацилин, фуразолидон, фтивазид) содержат гидразонные группировки, нами была поставлена задача синтезировать ряд гидразидов пиразол-4-карбоновых кислот, осуществить их модификацию в N-(4-пиразоил)гидразоны и изучить антибактериальные свойства полученных веществ.

Исходными веществами для синтеза гидразидов (IIIa – ж) послужили ранее синтезированные нами [1] хлорангидриды пиразол-4-карбоновых кислот (Ia – ж), которые при обработке метанолом в присутствии органического основания с количественным выходом превращаются в метиловые эфиры (IIa – ж). Взаимодействие последних с гидразингидратом (при нагревании реагентов в этаноле) с высоким выходом приводит к гидразидам (IIIa – ж). В табл. 1 приведены физико-химические характеристики метиловых эфиров (IIa – ж) и гидразидов (IIIa – ж).

N-(4-Пиразоил)гидразоны (Va – м) (табл. 2) получены конденсацией гидразидов (IIIa – ж) и арил(гетерил)альдегидов (IVa – в) в кипящем этаноле. Их состав подтвержден элементным анализом, а строение — данными ИК-спектров, в которых проявляются полосы валентных колебаний групп NH (3200 – 3280 cm^{-1}), C=O и C=N (1670 – 1640 cm^{-1}).



I – III a – ж: R = C₆H₅ (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-BrC₆H₄ (г), 4-C₂H₅C₆H₄ (д), 4-CH₃OC₆H₄ (е), 2-тиенил (ж);

IV a – в: R' = 3-CH₃O-4-НОС₆H₃ (а), (4Н-хроменон-4-ил)-3 (б), 5-нитрофурил-2 (в);

V a – м: R = C₆H₅, R' = 3-CH₃O-4-НОС₆H₃ (а); R = C₆H₅, R' = (4Н-хроменон-4-ил)-3 (б); R = C₆H₅, R' = 5-нитрофурил-2(в); R = 4-FC₆H₄, R' = 3-CH₃O-4-НОС₆H₃ (г); R = 4-FC₆H₄, R' = 5-нитрофурил-2(д); R = 4-ClC₆H₄, R' = 3-CH₃O-4-НОС₆H₃ (е); R = 4-ClC₆H₄, R' = 5-нитрофурил-2 (ж); R = 4-BrC₆H₄, R' = 3-CH₃O-4-НОС₆H₃ (з); R = 4-BrC₆H₄, R' = 5-нитрофурил-2 (и); R = 4-C₂H₅C₆H₄, R' = 5-нитрофурил-2(к); R = 4-CH₃O-C₆H₄, R' = 5-нитрофурил-2(л); R = тиенил-2, R' = 5-нитрофурил-2(м).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе UR-20, образцы приготовлены в таблетках КВг. ПМР-спектры эфиров IIa – ж и гидразидов IIIa – ж записаны на спектрометре Bruker (100 МГц) в растворах дейтерированного диметилсульфоксида, внутренний стандарт ГМДС. Ход реакции и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат – диэтиловый эфир, 10:1, визуализацию осуществляли парами йода.

Метиловый эфир 1,3-дифенилпиразол-4-карбоновой кислоты (IIa). К 10 ммоль (2,8 г) хлорангидрида 1,3-дифенилпиразол-4-карбоновой кислоты (Ia) в 10 мл абсолютного метанола прибавляют 10 ммоль (1,0 г) триэтиламина, и нагревают при температуре кипения в течение 2 ч. Растворитель выпаривают, остаток промывают водой, фильтруют, сушат и кристаллизуют из этанола. Получают 2,5 г (95 %) IIa.

Соединения IIб – ж получают аналогично (см. табл. 1).

Гидразид 1,3-дифенилпиразол-4-карбоновой кислоты (IIIa). К суспензии 5 ммоль (1,3 г) метилового эфира 1,3-дифенилпиразол-4-карбоновой кислоты (IIa) в 10 мл этанола прибавляют 1 мл 85 % гидразингидрата и нагревают при температуре кипения в течение 4 ч. Растворитель упаривают, остаток промывают водой, кристаллизуют из 80% этанола, получают 1,0 г (75 %) IIIa.

Соединения IIIб – ж получают аналогично (см. табл. 1).

N-[4-(1,3-дифенил)пиразоил]гидразон 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида (Va). Смесь 2 ммоль (0,6 г) гидразида (IIIa) и 2 ммоль (0,32 г) 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида (IVa) в 10 мл этанола нагревают при температуре кипения в течение 3 ч. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают этанолом, сушат и кристаллизуют из уксусной кислоты. Получают 0,64 г (77 %) Va.

Соединения Vб – м получают аналогично (см. табл. 2).

Экспериментальная биологическая часть

Антимикробную активность гидразидов IIIa – ж и гидразонов Va – м по отношению к эталонным штаммам золотистого стафилококка *St. aureus 209-P* и кишечной палочки *E. coli* определяли в жидкой питательной среде с четырехчасовой взвесью тест-культуры при микробной нагрузке последней 1 – 2 млн. клеток в

Метилловые эфиры (Па – ж) и гидразиды (Ша – ж) пиразол-4-карбоновых кислот

Соединение	Т.пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	ИК-спектр, ν , см^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
				C=O	N-H	
Па	107 – 108	95	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	1740	–	9,01 с (1H, CH=), 6,42 – 7,70 м (10H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3,75 с (3H, CH_3O)
Пб	130 – 131	96	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$	1735	–	8,82 с (1H, CH=), 7,04 – 8,18 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3,87 с (3H, CH_3O)
Пв	137 – 138	97	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	1735	–	9,11 с (1H, CH=), 7,11 – 7,85 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3,54 с (3H, CH_3O)
Пг	153 – 154	94	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$	1745	–	9,07 с (1H, CH=), 7,21, – 7,94 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3,63 с (3H, CH_3O)
Пд	94 – 95	96	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	1740	–	8,99 с (1H, CH=), 7,15 – 7,63 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 2,44 кв (2H, CH_2), 1,33 т (3H, CH_3), 3,70 с (3H, CH_3O)
Пе	102 – 103	92	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	1740	–	9,14 с (1H, CH=), 7,24 – 7,85 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3,84 с (3H, CH_3O), 3,69 с (3H, CH_3O)
Пж	82 – 83	98	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	1735	–	8,87 с (1H, CH=), 6,99 – 7,83 м (8H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,01 с (3H, CH_3O)
Ша	157 – 158	75	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	1655	3240	9,53 с (1H, NH), 8,94 с (1H, CH=), 6,54 – 7,79 м (10H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,57 уш.с. (2H, NH_2)
Шб	203 – 204	79	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}$	1660	3240	9,44 с (1H, NH), 8,87 (1H, CH=), 7,10 – 8,24 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,64 уш.с. (2H, NH_2)
Шв	181 – 182	81	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$	1665	3230	9,59 с (1H, NH), 9,04 с (1H, CH=), 7,17 – 7,90 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,54 уш.с. (2H, NH_2)
Шг	196 – 198	76	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$	1660	3260	9,37 с (1H, NH), 8,92 с (1H, CH=), 7,22 – 7,84 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,44 уш.с. (2H, NH_2)
Шд	166 – 168	61	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	1670	3240	9,46 с (1H, NH), 9,00 с (1H, CH=), 7,03 – 7,52 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,55 уш.с. (2H, NH_2), 2,47 кв (2H, CH_2), 1,33 т (3H, CH_3)
Ше	157 – 158	72	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$	1665	3250	9,29 с (1H, NH), 8,92 с (1H, CH=), 7,30 – 7,92 м (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,62 уш.с. (2H, NH_2), 3,76 (3H, CH_3O)
Шж	154 – 155	77	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}$	1660	3260	9,50 с (1H, NH), 8,86 (1H, CH=), 6,88 – 7,56 м (8H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4,56 уш.с. (2H, NH_2)

Таблица 2

Свойства N-(4-пиразоил)гидразонов ароматических и гетероароматических альдегидов

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	Антимикробная активность			
				<i>St. aureus</i> 209-P		<i>E. coli</i>	
				МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл
Va	77	261 – 263	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	62,5	125	250	500
Vб	72	201 – 202	$\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	62,5	125	125	250
Vв	81	227 – 228	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$	62,5	125	125	250
Vг	84	279 – 280	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$	31,2	62,5	125	250
Vд	79	252 – 253	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_4$	31,2	62,5	> 500	> 500
Ve	80	270 – 271	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$	125	250	–	–
Vж	74	263 – 264	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4$	125	–	–	–
Vз	85	256 – 257	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3$	125	–	–	–
Vи	86	258 – 259	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}_4$	125	–	–	–
Vк	73	205 – 206	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$	15,6	31,2	–	–
Vл	78	240 – 241	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$	62,5	125	125	250
Vм	82	234 – 235	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SO}_4$	31,2	62,5	250	500

1 мл по оптическому стандарту мутности. Культуры бактерий в жидкой питательной среде термостатировали при 37 °С в течение 20 – 24 ч. По истечении ука-

занного времени оценивали в титрационных рядах минимальную бактериостатическую концентрацию (МБсК), которая подавляла рост и размножение соот-

ветствующего микроорганизма. Минимальную бактерицидную концентрацию (МБЦК) устанавливали путем посева бактериологических капель из пробирок, где визуально было отмечено отсутствие роста микроорганизма, на секторе чашек Петри, содержащих мясопептонный агар. Бактерии на плотной среде инкубировали при температуре 37 °С в течение 2 сут. Сектор среды, содержащей минимальную концентрацию соединения, при которой отсутствовал рост микроорганизма, принимался за минимальную бактерицидную концентрацию.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, все изученные соединения обладают умеренным бактериостатическим и бактерицидным действием (в большей степени в отношении стафилококков чем кишечной палочки).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк, *Ж. орган. химии*, 36(5), 849 – 852 (2000).

Поступила 19.09.2000