

21. Романенко Н.И., Ключев Н.А., Прийменко Б.А. и др. // Там же. — 1986. — № 6. — С. 568—569.
22. Ширай Л.П., Башкович А.П., Комаров Е.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1980. — № 6. — С. 113—116.
23. Ширай Л.П., Комаров Е.В., Башкович А.П. // Там же. — 1981. — № 10. — С. 85—90.
24. Borders D.B., Carter G.T., Hargreaves R.T. et al. // Mass Spectrom. Rev. — 1985. — Vol. 4. — P. 295—367.
25. Chabard J.L., Lartuquc-Mattel C., Vedrine F. et al. // J. Chromatogr. — 1980. — Vol. 221. — P. 9—17.
26. Dentsch J., Neiman Z., Bergmann I. // Org. Mass Spectrom. — 1970. — Vol. 3. — P. 1219—1221.
27. Hashizume T., McCloskey J.A., Lienr J.G. // Biomedic. Mass Spectrom. — 1978. — Vol. 3. — P. 177—183.
28. Heiss Jurgen, Zeller K-P., Voelter W. // Org. Mass Spectrom. — 1970. — Vol. 3. — P. 181—190.
29. Leenr J.G., Weise C.L., Grain R.F. et al. // J. Heterocyclic Chem. — 1979. — Vol. 16. — P. 1263—1272.
30. Porter Q.N. Mass spectrometry of Heterocyclic Compounds. — N.Y.: Wiley-Interscises, 1984. — 968 p.
31. Ramana D.V., Vairamani M. // Org. Mass Spectrom. — 1979. — Vol. 14, № 2. — P. 98—100.
32. Saha S.K., Prleiderer W. // Indian. J. Chem. — 1980. — Vol. B 19, № 4. — P. 325 — 327; Vol. 1319. — P. 394—395.
33. Schwarz H. // Top. Current. Chem. — 1978. — Vol. 73. — P. 231—263.
34. Tureuek F., Hamus V. // Mass spectrometry Rev. — 1984. — Vol. 3. — P. 85—152.
35. Van den Heuvel W.J.A. // Mass Spectrometric Techniques in Solving Drug Metabolism Reviews. — 1986. — Vol. 12, № 1 — 2. — P. 67—92.

Надійшла до редакції 26.06.2001.

И.И.Почелов, Н.А.Ключев, В.В.Петренко

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Выявлены специфические характеристики пуриновых оснований, позволяющие проводить идентификацию по их масс-спектрам.

I.I.Pochelov, M.O.Kluev, V.V.Petrenko

MASS SPECTROMETRY OF THE PURINE BASES AND THEIR DERIVATIVE

SUMMARY

The specific performances of the purine bases permitting to carry out identification on their mass spectrums are detected.



ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.775:615.31

*М.К.БРАТЕНКО, канд. хім. наук, В.О.ЧОРНОУС, здобувач,
В.ВОВК, д-р хім. наук, І.Й.СИДОРЧУК, д-р мед. наук*

*Буковинська державна медична академія,
Інститут органічної хімії НАН України*

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 2-БЕНЗОЇЛАМІНО-3-(ПІРАЗОЛ-4-) АКРИЛОВИХ КИСЛОТ

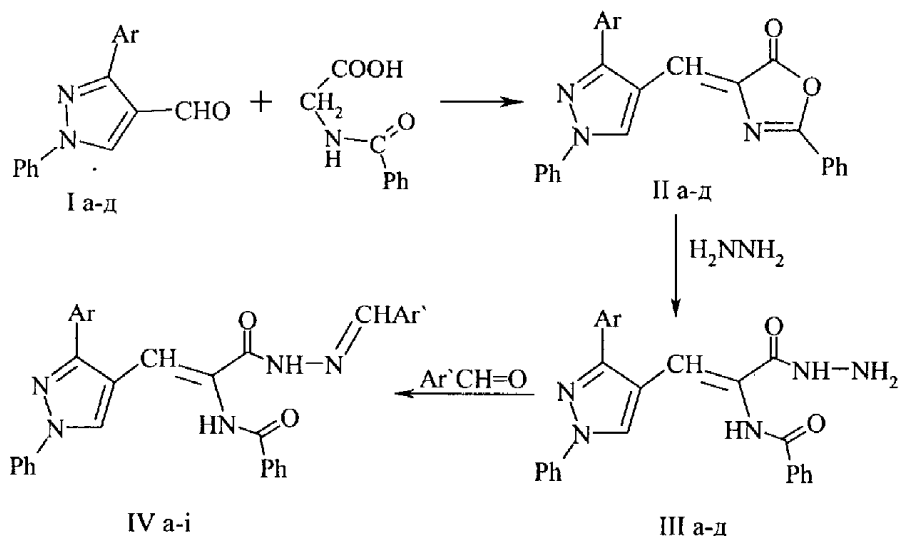
Протягом останніх двох—трьох років у літературі з'явилася низка повідомлень, в яких наводяться дані стосовно вираженої фармакологічної дії похідних 3-гетерилакрилових кислот [6, 8, 9]. З урахуванням раніше отриманих результатів бактерицидної активності N-ацилгідрозонів 4-формілпіразолу [1] та гідрозидів піразол-4-карбонових кислот [5] нами реалізовано підхід до нових об'єктів, які містять у своєму складі гідрозидні, алкенільні та піразольні фраг-

менти. Його суть полягає в циклічній модифікації карбонільних сполук N-ацилгліцинами (реакція Ерленмейєра—Плехля [3]), що приводить до 4-алкіліден-1,3-оксазолонів, які під дією протодонорних реагентів дециклізуються з утворенням похідних акрилової кислоти [7].

Встановлено, що нагрівання 4-формілпіразолу (I а-д) [2] з гіпуровою кислотою у середовищі оцтового ангідриду у присутності каталітичних кількостей безводного ацетату натрію приводить до утворення з високими виходами 4-(4-піразоліден)-1,3-оксазолонів-5 (II а-д), які є високоплавкими, важкорозчинними у більшості полярних розчинників речовинами. Їх склад підтверджується елементним аналізом, а будова — даними вимірів ІЧ-спектрів, в яких наявні смуги поглинання валентних асиметричних коливань зв'язків C = N (1615 — 1625 см⁻¹), C = C (1640—1645 см⁻¹) та C = O (1740—1750 см⁻¹).

Взаємодія етанольних суспензій 1,3-оксазолонів-5 (II а-г) з надлишком 60 % гідразингідрату при 50 °С супроводжується розкриттям азлактонного циклу і утворенням гідразидів 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот (III а-д). Їх індивідуальність доведено методом тонкошарової хроматографії, а будову — ІЧ-спектрами. Останні, зокрема, характеризуються смугами поглинання зв'язків NH (3200—3290 см⁻¹) та C = C і C = O (1640—1660 см⁻¹), які накладаються.

Гідразиди (III а-д) було використано як вихідні речовини для одержання іліденпохідних (IV а-і). З цією метою в середовищі киплячої оцтової кислоти було проведено їх конденсацію з ваніліном та 5-нітрофуруролом. Склад і будова іліденгідразонів (IV а-і) узгоджується з результатами елементного аналізу та даними ІЧ-спектрів, котрі містять смуги поглинання груп NH (3150—3230 см⁻¹), C = N та C = O (1645—1665 см⁻¹)



Результати досліджень протимікробних властивостей гідразидів (III а-д) показали, що вони не виявляють дії відносно еталонних штамів бактерій та грибів. В ряду іліденпохідних (IV а-і) помірну активність (максимальна концентрація, яка затримує ріст мікроорганізмів, — 62,5—250 мкг/мл) проявляють сполуки (IV б, г, е, і), що містять 5-нітро-2-фурилметиліденовий фрагмент. Відмічено також, що природа замісника в положенні 3 піразольного ядра іліденгідразидів впливає на їх протимікробні властивості, що видно на прикладі сполуки (IV ж), для якої введення 3-нітрофенільного замісника робить її практично неактивною.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук реєстрували на спектрофотометрі UR-20 в таблетках броміду калію. Хід реакції та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Силуфол UV-254».

2-Феніл-4-(1-феніл-3-арил-4-піразоліден)-1,3-оксазолони-5 (II а-д), гідразиди 2-бензойламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (IV а-і) та ілденгідразиди 2-бензойламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (IV а-і)

№ сполуки	Ar	Ar'	T. топл., °C	Вихід, %	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
					C	H	N		C	H	N
IIa	C ₆ H ₅	-	183-184	80	73,65	4,49	10,68	C ₂₅ H ₁₇ N ₃ O ₂	73,63	4,35	10,74
IIб	4-BrC ₆ H ₄	-	228-229	84	63,94	3,29	9,02	C ₂₅ H ₁₆ BrN ₃ O ₂	63,83	3,40	8,94
IIв	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	207-208	79	73,09	4,67	9,89	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	74,11	4,51	9,98
IIг	3-NO ₂ C ₆ H ₄	-	239-240	79	68,73	3,81	12,78	C ₂₅ H ₁₆ N ₄ O ₄	68,81	3,67	12,84
IIд	2-тієніл	-	186-187	76	69,51	3,93	10,67	C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	69,51	3,80	10,57
IIIa	C ₆ H ₅	-	210-211	86	70,61	5,18	16,46	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	70,91	5,00	16,54
IIIб	4-BrC ₆ H ₄	-	220-221	93	59,65	4,12	14,02	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	59,77	4,01	13,94
IIIв	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	222-223	91	68,90	5,03	15,51	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₃	68,87	5,08	15,45
IIIг	3-NO ₂ C ₆ H ₄	-	199-200	89	64,07	4,31	17,84	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₄	64,10	4,30	17,95
IIIд	2-тієніл	-	190-191	84	64,29	4,45	16,41	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	64,34	4,43	16,32
IVa	C ₆ H ₅	3-CH ₃ O-4-НОС ₆ H ₃	217-218	71	71,23	5,03	12,75	C ₃₃ H ₂₇ N ₅ O ₄	71,08	4,88	12,56
IVб	C ₆ H ₅	5-NO ₂ -фурил-2	130-131	72	65,84	4,29	15,21	C ₃₀ H ₂₂ N ₆ O ₅	65,93	4,06	15,38
IVв	4-BrC ₆ H ₄	3-CH ₃ O-4-НОС ₆ H ₃	242-243	73	62,15	4,03	10,81	C ₃₃ H ₂₆ BrN ₅ O ₄	62,27	4,12	11,00
IVг	4-BrC ₆ H ₄	5-NO ₂ -фурил-2	254-255	69	57,55	3,47	13,35	C ₃₀ H ₂₁ BrN ₆ O ₅	57,61	3,38	13,44
IVд	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3-CH ₃ O-4-НОС ₆ H ₃	303-304	72	69,59	4,78	11,79	C ₃₄ H ₂₉ N ₅ O ₅	69,49	4,97	11,92
IVе	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5-NO ₂ -фурил-2	258-259	69	64,69	4,26	14,45	C ₃₁ H ₂₄ N ₆ O ₆	64,58	4,20	14,58
IVє	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-CH ₃ O-4-НОС ₆ H ₃	260-261	74	65,61	4,30	14,36	C ₃₃ H ₂₆ N ₆ O ₆	65,78	4,36	13,94
IVж	3-NO ₂ C ₆ H ₄	5-NO ₂ -фурил-2	275-276	77	61,02	3,48	16,63	C ₃₀ H ₂₁ N ₇ O ₇	60,91	3,58	16,58
IVз	2-тієніл	3-CH ₃ O-4-НОС ₆ H ₃	256-257	66	66,15	4,27	12,54	C ₃₁ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	66,07	4,47	12,43
IVі	2-тієніл	5-NO ₂ -фурил-2	261-262	71	60,58	3,78	15,26	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	60,87	3,62	15,22

2-Феніл-4-(1-феніл-3-арил-4-піразоліден)-1,3-оксазолони-5 (II а-д) (табл.). До розчину 0,01 моль відповідного альдегіду (I а-д) в 10 мл оцтового ангідриду додають 1,79 г (0,01 моль) гіпурової кислоти і 0,9 г плавленого ацетату натрію. Реакційну суміш нагрівають на киплячому водяному огрівнику протягом 4 год, охолоджують, додають 20 мл етанолу і залишають на 12 год. Осад відфільтровують, висушують і кристалізують з бензолу.

Гідразиди 2-бензоїламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (IV а-д) (табл.). До суспензії 0,02 моль відповідного оксазолону-5 (II а-д) в 50 мл етанолу додають при перемішуванні 4 г (0,0048 моль) 60 % гідразингідрату, піднімають температуру реакційної суміші до 50 °С і перемішують протягом 3—5 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом і висушують. Отримані сполуки не вимагають додаткового очищення.

Іліденгідразиди 2-бензоїламіно-3-(1-феніл-3-арил-4-піразол) акрилових кислот (IV а-і) (табл.). До розчину 0,005 моль відповідного гідразиду в 5 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,005 моль альдегіду (5-нітрофурфуролу або ваніліну) і кип'ятять протягом 2 год, після чого суміш охолоджують, відфільтровують, промивають гарячим етанолом і висушують. Отримані сполуки не вимагають додаткового очищення.

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали за загальновідомою методикою серійних розведень на рідкому живильному середовищі [4]. Дослідження проводили на штамах мікроорганізмів *St. aureus* 209, *Bac. Subtilis*, *E. coli* k12 та грибів *Candida albicans*.

Методом серійних подвійних розведень у рідкому оптимальному живильному середовищі визначали мінімальну бактеріостатичну концентрацію, яку встановлювали шляхом висіву бактеріологічною петлею з пробірок, де був відсутній видимий ріст відповідного мікроорганізму, на сектори чашки Петрі з оптимальним твердим живильним середовищем.

Висновки

1. Взаємодією 4-формілпіразолів з гіпуровою кислотою отримано 4-(4-піразоліден)-1,3-оксазолони-5, які реагують з гідразингідратом з утворенням гідразидів 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот, конденсацією останніх з альдегідами синтезовано іліденгідразиди 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот.

2. Синтезовані 5-нітрофурфуриліденгідразиди 2-бензоїламіно-3-(піразол-4-) акрилових кислот проявляють помірну протимікробну активність.

1. Братенко М.К., Волошин Н.П., Петруник И.О. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — № 6. — С. 29—30.
2. Братенко М.К., Чернюк І.Н., Вовк М.В. // Журн. орган. химии. — 1997. — Т. 33, № 9. — С. 1368—1370.
3. Вацура К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — 528 с.
4. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. — М., 1959. — С. 109—111.
5. Черноус В.О., Братенко М.К., Вовк М.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — № 4. — С. 26—28.
6. Bolsamini G., Bedini A., Diamanti G. et al. // Farmaco. — 1999. — Vol. 54, № 1 — 2. — P. 101—111.
7. Elkraschef M.A.-F., Abdel-Megeid F.M.E., Yassin S.M.A. // Liebigs Ann. Chem. — 1974. — № 1. — S. 37—43.
8. Khan M.A., Yates S.L., Tedfod C.E. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1999. — Vol. 7, № 23. — P. 3017—3022.
9. Micheli F., Di Fabio R. // Arch. Pharm. — 1999. — Vol. 332, № 8. — P. 271—278.

Надійшла до редакції 10.10.2001.

М.К.Братенко, В.А.Чорноус, М.В.Вовк

**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ГИДРАЗИДОВ
И ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 2-БЕНЗОЛАМИНО-3-(ПИРАЗОЛ-4-) АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ**

Взаимодействием 4-формилпиразолов с гиппуровой кислотой получены 4-(4-пиразолиден)-1,3-оксазолон-5, которые реагируют с гидразингидратом с образованием гидразидов 2-бензоиламино-3-(пиразол-4-) акриловых кислот, конденсацией последних с альдегидами синтезированы илиденгидразиды 2-бензоиламино-3-(пиразол-4-) акриловых кислот.

М.К. Bratenko, V. O. Chornous, M. V. Vovk

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIC PROPERTIES OF HYDRAZIDES
AND ILIDENHIDRAZIDES 2-BENZOYLAMINO-3-(PYRAZOL-4-) ACRYLIC ACIDS**

SUMMARY

4-(4-Pyrazoliden)-1,3-oxazolones-5 were obtained by reaction of 4-formylpyrazoles with hipuric acid. By reaction of title compounds with hydrazinhydrate were obtained the hydrazides of 2-benzoylamino-3-(pyrazol-4-) acrylic acids, by the condensation of hydrazides with aldehydes the ilidenhydrazides of 2-benzoylamino-3-(pyrazol-4-) acrylic acids were obtained. The synthesised compounds show moderate antimicrobial activity.