ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
Քիմիական գիտություններ XV, № 4, 1962 Химические науки

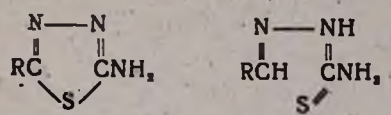
А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Т. Н. Васильева
Л. Д. Журули и С. Г. Карагезян

Исследования в области производных фурана

Сообщение XXVIII. Некоторые тиосемикарбазоны и семикарбазоны ряда фурана как возможные противотуберкулезные средства

Высокая активность сульфамидных препаратов при лечении различных инфекционных заболеваний побудила исследователей проверить их действие и на возбудителя туберкулеза. Исследуя противотуберкулезные свойства сульфамидных и родственных им соединений, Домагк [1] показал, что сульфатиазол и сульфатиадиазол проявляют наиболее выраженное действие на туберкулезную палочку.

Сходность строения тиадиазолов (I) с тиосемикарбазонами (II)



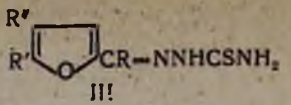
I II

которые являются исходными продуктами для синтеза тиадиазолов, навела на мысль [2] проверить противотуберкулезные свойства этих промежуточных веществ. Так был открыт и подвергнут систематическому исследованию в поисках эффективных средств против туберкулеза новый класс соединений замещенных тиосемикарбазонов.

Было показано, что тиосемикарбазоны, в частности замещенных бензальдегидов, обладают выраженными противотуберкулезными свойствами. Замещение в тиосемикарбазидном остатке приводит к ослаблению активности. Из отобранных активных препаратов тиосемикарбазоны *п*-ацетамидо-, *п*-метокси-, *п*-этилсульфонбензальдегидов под названием ТВ—1, ТВ—2, ТВ—3 соответственно нашли применение в практической медицине.

На основе ароматического характера фуранового ядра представлялась интересной замена бензольного кольца фурановым, имеющим заместители в 5- и 4,5- положениях гетероцикла. Кроме того, проведенные ранее работы [3] по синтезу изоникотиноил-и пиколиноилгидразонов ряда фурана выявили вещества с высокой противотуберкулезной активностью, действующие в разведениях 1/10 000 000.

Описываемые в настоящей работе тиосемикарбазоны соответствуют общей формуле (III):



III

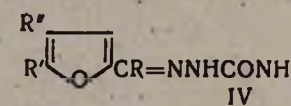
R=H; CH_3; R′=CH_3; C_2H_5; $C_6H_5CH_2$; *n*-$CH_3C_6H_4CH_2$; *n*-$CH_3OC_6H_4CH_2$; R″=H; CH_3

Синтез указанных соединений был легко осуществлен на основе ранее разработанных реакций по получению 5- и 4,5-замещенных фурфуролов и 2-ацетилфуранов [4].

Несмотря на многочисленные попытки ацетилирования 4,5-диметилфурана в различных условиях, нам пока не удалось получить его 2-ацетилпроизводное.

Все тиосемикарбазоны получены общим методом [5] в водно-спиртовой среде взаимодействием солянокислого тиосемикарбазида с альдегидом или кетоном. Перекристаллизация производилась в основном из метанола или водного метанола.

Попутно, для сравнения противотуберкулезных свойств, были получены также их кислородные аналоги—семикарбазоны (IV):



IV

Семикарбазоны также получены аналогично—взаимодействием солянокислого семикарбазида с альдегидом или кетоном [6] в водно-спиртовой среде. Семикарбазоны 5-этил-, 4,5-диметилфурфуролов и 5-этил-2-ацетил-, 5-метоксибензил-2-ацетилфуранов были получены в присутствии ацетата натрия в водно-спиртовой среде [6]. Перекристаллизация производилась из метанола и водного метанола.

В таблицах 1 и 2 приведены формулы, данные элементарного анализа и биологической активности синтезированных соединений.

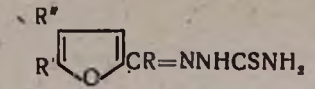
Опыты по изучению противотуберкулезной активности соединений проводились, как и в предыдущих наших работах [3], на яично-агаровой среде Герольда. Препараты растворялись в абсолютном спирте и изучались концентрации соединений с 1/1000 до 1/100000. Контролем к опытам служила среда Герольда, содержащая 1% спирта.

С целью сравнения в опыт были включены известные противотуберкулезные средства: фтивазид, стрептомицин и синтезированный в нашем институте армазид [3]. Как опытные, так и контрольные пробирки засевались 0,1 *мл* эмульсии микобактерий (штаммы Academia, H_{37} RV, Bovinus 8, БЦЖ 67), содержащей 1 млн микробных тел в 1 *мл*.

Первая проверка опытов производилась через 10 дней выдерживания пробирок в термостате, а затем каждые 10 дней в течение двух месяцев.

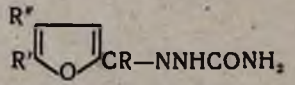
Как видно из таблиц, противотуберкулезная активность изученных нами различных семикарбазонов и тиосемикарбазонов замещенных фуранов невысокая. Однако в пределах данного ряда соединений

Таблица 1



R	R'	R''	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ, в %								Бактериостатическая активность in vitro, разведение 1:X			
					C		H		N		S		Mycobacter. tubercul.			БЦЖ 67
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	шт. Akademia	шт. H_{37} Rv	шт. Bov. 8	
H	CH_3	H	81,5	162—164	45,87	45,81	4,95	4,94	22,93	22,69	17,50	17,61	5000	5000	5000	5000
CH_3	CH_3	H	78,0	148—150	48,71	49,01	5,62	5,18	21,30	21,72	16,25	16,45	5000	5000	5000	5000
H	C_2H_5	H	83,4	177	48,71	48,33	5,62	5,52	21,30	21,11	16,25	16,47	5000	5000	5000	5000
CH_3	C_2H_5	H	70,1	137	51,11	51,40	6,19	5,89	19,97	20,21	15,16	14,96	5000	5000	5000	5000
H	$C_6H_5CH_2$	H	70,3	162—163	60,15	59,92	5,05	5,30	16,27	16,59	12,35	12,32	5000	10000	10000	10000
CH_3	$C_6H_5CH_2$	H	70,5	153—154	61,51	61,47	5,53	5,74	15,44	15,20	11,71	11,48	10000	10000	10000	10000
H	$CH_2C_6H_4CH_2$	H	52,9	134—136	61,51	60,62	5,53	5,59	15,44	15,67	11,71	11,83	10000	10000	10000	10000
CH_3	$CH_2C_6H_4CH_2$	H	51,1	136—138	62,64	62,40	5,95	6,20	14,68	14,75	11,15	11,41	5000	5000	5000	5000
H	*n*-$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	66,1	138—140	58,06	58,16	5,22	4,91	14,58	14,85	11,07	11,28	20000	20000	20000	20000
CH_3	*n*-$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	35,8	132	59,34	59,64	5,64	5,58	13,91	13,87	10,56	10,42	5000	5000	5000	5000
H	CH_3	CH_3	71,9	175—176	48,71	48,60	5,62	5,32	21,30	21,53	16,25	16,42	20000	20000	20000	20000

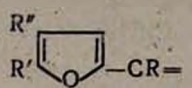
Таблица 2



R	R′	R″	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %						Бактериостатическая активность in vitro, разведение 1:X			
					C		H		N		Mycobacter. tubercul.			БЦЖ 67
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	шт. Akademia	шт. H_{37} Rv	шт. Bov. 8	
H	CH_3	H	59,5	195—196	50,29	50,34	5,43	5,58	25,13	25,47	2000	2000	2000	2000
CH_3	CH_3	H	51,3	179—180	53,03	53,62	6,12	6,17	23,18	23,34	1000	2000	2000	2000
H	C_2H_5	H	70,2	169	53,03	53,03	6,12	6,31	23,18	23,39	1000	1000	1000	1000
CH_3	C_2H_5	H	64,3	171	55,32	55,41	6,70	6,90	21,61	21,88	1000	1000	1000	1000
H	$C_6H_5CH_2$	H	74,1	193—194	64,12	64,42	5,38	5,28	17,34	17,18	5000	5000	5000	5000
CH_3	$C_6H_5CH_2$	H	57,2	157—158	65,30	65,40	5,87	6,00	16,40	16,66	2000	2000	2000	5000
H	$CH_3C_6H_4CH_2$	H	72,2	176—177	65,30	65,90	5,87	6,25	16,40	16,69	2000	2000	2000	2000
CH_3	$CH_3C_6H_4CH_2$	H	50,1	167—168	66,35	66,28	6,31	6,50	15,55	15,62	2000	2000	2000	2000
H	*n*-$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	41,2	186	61,48	61,33	5,53	5,86	15,44	15,27	2000	2000	2000	2000
CH_3	*n*-$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	75,1	130	62,66	62,68	5,96	6,20	14,69	14,35	2000	2000	2000	2000
H	CH_3	CH_3	70,7	212—213	53,03	52,73	6,12	6,18	23,18	23,23	2000	2000	2000	2000

можно отметить определенную связь между химическим строением и биологической активностью. Так, в ряду тиосемикарбазонов (табл. 1) наиболее простые соединения оказались наименее активными. Введение в молекулу препаратов бензильного и толильного радикалов

Таблица 3



R	R′	R″	Семикарбазоны	Тиосемикарбазоны	Замещенные гидразиды пиридинкарбоновых кислот		
					α	β	γ
			бактериостатическая активность in vitro, разведение 1:X				
H	CH_3	H	2000	5000	500000	2000	5000
H	C_2H_5	H	1000	5000	500000	2000	10000
H	$C_6H_5CH_2$	H	5000	5000	500000	10000	1000000
CH_3	$C_6H_5CH_2$	H	2000	10000	200000	2000	10000000
H	n-$CH_3C_6H_4CH_2$	H	2000	10000	500000	10000	2000000
CH_3	n-$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	2000	5000	500000	20000	10000000
H	CH_3	CH_3	2000	20000	1000000	2000	2000000

несколько повысило активность. Наиболее выраженное противотуберкулезное действие наблюдено у тиосемикарбазонов с 5-метоксибензильным и 4,5-диметильными остатками в ядре фурана, но и в этих случаях их активность не превышает разведения 1/20 000.

В ряду семикарбазонов (табл. 2) противотуберкулезное действие выражено слабее. Наиболее активное соединение этой группы—5-бензилпроизводное действует только в разведении 1/5000.

Сравнение двух таблиц показывает, что тиосемикарбазоны несколько активнее соответствующих семикарбазонов, что, по-видимому, объясняется наличием серы. В ранее опубликованных работах серусодержащие соединения также оказались активнее своих кислородных аналогов [7].

В предыдущей работе [3] по исследованию противотуберкулезных свойств гидразонов ряда фурана были выявлены соединения высокой активности. Общими в этих двух группах соединений являются 4- и 4,5-замещенные фураны; поэтому представляет интерес сравнение биологической активности обеих групп. В таблице 3 приведены сравнительные результаты действия сходных по строению соединений всех пяти групп на культуру микобактерий $H_{37}RV$ (семикарбазоны, тиосемикарбазоны, замещенные гидразидо-гидразоны α-,β- и γ пиридинкарбоновых кислот). Как видно из таблицы, противотуберкулезная активность гидразонов фуранового ряда значительно выше активности тиосемикарбазонов и семикарбазонов. Так, бензил- и толилпроизводные пиридин-γ-карбоновой кислоты подавляют рост возбудителя туберкулеза в концентрации 1/10 000 000, тогда как соответствующие производные семикарбазида и тиосемикарбазида действуют только в разве-

дении 1/2000, 1/5000, 1/10000. Противотуберкулезная активность производных пиридин-β-карбоновой кислоты менее выражена и только незначительно превышает таковую в ряду тиосемикарбазонов и семикарбазонов.

Таким образом, изыскание новых противотуберкулезных средств следует вести, по-видимому, в направлении синтеза гидразонов ряда фурана.

Выводы

1. Получено 22 новых семикарбазона и тиосемикарбазона замещенных фуранов.
2. Изучены туберкулостатические свойства соединений in vitro на четырех штаммах микобактерий.
3. Выявлено, что противотуберкулезная активность обеих групп соединений не высокая, однако в ряду тиосемикарбазонов она несколько более выражена, что, по-видимому, объясняется наличием серы.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 12 VII 1962

Ա. Լ. Մնջոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Գ. Ա. Խորենյան, Տ. Ն. Վասիլևա, Լ. Դ. Ժուրուլի և Ս. Գ. Կարագյոզյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXVIII: Մի քանի թիոսեմիկարբազոններ և սեմիկարբազոններ՝ որպես ճնարավոր հակապալարախտային նյութեր

Ամփոփում

Ջանազան վարակիչ հիվանդությունների բուժման բնագավառում սուլֆամիդային պրեպարատների բարձր ակտիվությունը հիմք հանդիսացավ ստուգելու նրանց ազդեցությունը և պալարախտի հարուցիչի նկատմամբ։ Դոմագկը ցույց է տվել, որ սրանցից սուլֆաթիազոլը և սուլֆաթիադիազոլն օժտված են առավել ակտիվությամբ։

Թիադիազոլների (I) և թիոսեմիկարբազոնների (II) կառուցվացքի նմանությունը, ըստ որում վերջիններս ելանյութ են հանդիսանում թիադիազոլների սինթեզի համար, դրդեց Բենիշին և ուրիշներին ստուգելու այս միջանկյալ նյութերի հակապալարախտային հատկությունները։

Ալտպես հայտնագործվեց հակապալարախտային նյութերի մի նոր շարք՝ փոխարկված թիոսեմիկարբազոններ, որոնց սիստեմատիկ ուսումնասիրությունները հնարավորություն տվեցին բժշկության մեջ կիրառելու նպատակով առանձնացնելու մի շարք ակտիվ պրեպարատներ, ինչպես, օրինակ, պ-ացետամիդա-, պ-մեթօքսի-, պ-էթիլօսլֆոնբենզալդեհիդի թիոսեմիկարբազոններ, ТВ—1, ТВ—2, ТВ—3, անվան տակ։ Ֆուրանի օղակի արոմատիկ բնույթը՝ նման բենզոլի օղակին, մեզ համար առիթ հանդիսացավ ձեռնարկելու 4- և 4,5-փոխարկված ֆուրանի ածանցյալների թիոսեմիկարբազոնների սինթեզը, մանավանդ որ նախորդ աշխատություններում նկարագրված այս շարքի իզո-

նիկոտինոիլ և պիկոլինոիլ հիդրազոններն օժտված էին բարձր ակտիվությամբ (մինչև 1/10,000,000 նոսրացմամբ)։

Ցվյալ աշխատությունում նկարագրված թիոսեմիկարբազոնների սինթեզը հեշտությամբ իրագործվեց նախկինում մշակված 5- և 4,5-փոխարկված ֆուրֆուրալների և 2-ացետիլ ֆուրանների սինթեզի մեթոդների շնորհիվ։

Հակապալարախտային հատկությունների համեմատության նպատակով ստացել ենք նաև նրանց թթվածնավոր անալոգները՝ սեմիկարբազոնները։ Թե՛ թիոսեմիկարբազոնները և թե՛ սեմիկարբազոնները ստացված են ընդհանուր եղանակներով։ Վերարտադրումը հիմնականում կատարվում է մեթիլ ալկոհոլից։

1 և 2 աղյուսակներում բերած են ստացված միացությունների ֆորմուլները, էլեմենտար անալիզի տվյալները, ինչպես նաև բիոլոգիական ակտիվության տվյալները։

Ինչպես ակնհայտ է աղյուսակներից, ուսումնասիրված միացությունների հակապալարախտային ակտիվությունը բարձր չէ։ Սակայն տվյալ շարքում նույնպես կարելի է նշել որոշ կապ քիմիական կառուցվածքի և հատկությունների միջև։ Այսպես, թիոսեմիկարբազոնների խմբում (աղյուսակ 1) հաստարակ կառուցվածք ունեցող միացություններն օժտված են նվազ ակտիվությամբ։ Բենզիլ և տոլիլ մնացորդների մուտքը նրանց մոլեկուլի մեջ որոշ չափով բարձրացնում է ակտիվությունը։ Ամենից ակտիվ են ֆուրանի 5-մեթօքսիբենզիլ- և 4,5- դիմեթիլ ածանցյալները, սակայն այս դեպքում ևս նրանք ազդում են միայն 1/20000 նոսրության դեպքում։

Սեմիկարբազոնների շարքում (աղյուսակ 2) հակապալարախտային ազդեցությունը, համեմատած թիոսեմիկարբազոնների հետ, ավելի ցածր է։ Ամենաակտիվ միացությունն է 5-բենզիլ ածանցյալը, որը սակայն ազդում է միայն 1/5000 նոսրության դեպքում։

Այսպիսով, ինչպես ցույց են տալիս մեր ուսումնասիրությունները, հակապալարախտային նյութերի որոնումներն, ըստ երևույթին, պետք է շարունակել ֆուրանի շարքի հիդրազոնների ուղղությամբ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *G. Domagk, Hegler*, J. Chemother. Bakt. Infek. 2 Aufl. 136 (1942); 3 Aufl. 183 (1944).
2. *R. Benhnisch, F. Mietsch, H. Schmidt*, Naturwiss. **33**, 315 (1946); *F. Mietzsch*, Ang. Chem. **63**, 250 (1951).
3. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, Л. Д. Журули*, Изв. АН АрмССР, ХН **15**, 291 (1962)
4. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, А. А. Ароян, М. Т. Григорян, Э. А. Маркарян*, ДАН АрмССР **24**, 207 (1957); **25**, 133, 267, 277 (1957); Изв. АН АрмССР, ХН **12**, 435 (1959); ДАН АрмССР **27**, 301 (1958); Синтезы гетероциклических соединений **2**, 14 (1957); **4**, 15 (1959).
5. *J. Bernstein, H. Z. Yale, K. Losee, M. Holsing, J. Martins, W. A. Lott*, J. Am. Chem. Soc. **73**, 906 (1951).
6. *A. Vogel*, Practical Organic Chemistry **1948**, 342.
7. *А. Л. Мнджоян, Ю. З. Тер-Захарян, Л. Д. Журули, Г. М. Пароникян*, Биологические свойства химических соединений. Ереван, АН АрмССР, 1962; *А. Л. Мнджоян, Л. Д. Журули, Ю. З. Тер-Захарян, Г. М. Пароникян, Н. А. Аполян*, там же.