

УДК 541.69 + 547.722 + 547.821.2

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

XXXIII. α -, β - и γ -ПИРИДИЛГИДРАЗОНЫ 5- и 4,5-ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРОИЛГИДРАЗИДОВ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИКЯН, Р. С. ОГАНЕСЯН, А. О. ШАХМУРАДОВА,
 Л. Д. ЖУРУЛИ, С. Г. ҚАРАГЕЗЯН и В. Г. САРАФЯН

С целью исследования противотуберкулезных свойств синтезирован ряд гидразидо-гидразонов α -, β - и γ -пиридилальдегидов с гидразидами 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых и соответственно α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот.

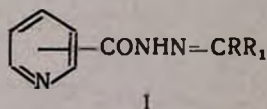
Исследование их противотуберкулезных свойств показало, что перестановка функциональных групп фурана и пиридина в структуре ранее синтезированных гидразидо-гидразонов приводит к снижению активности. Замена фуранового кольца пиридиновым также не дает заметных изменений в действии препаратов.

За последние два десятилетия проведены широкие исследования по синтезу и изучению противотуберкулезных свойств самых различных классов органических соединений.

Эти работы, кроме установления некоторых закономерностей между строением и противотуберкулезным действием полученных соединений, привели и к ряду практических результатов. Однако проблему химиотерапии туберкулеза нельзя считать разрешенной поскольку в настоящее время описан целый ряд атипичных культур микобактерий. Эти штаммы, по данным многих авторов, устойчивы к воздействию применяемых в клинике противотуберкулезных препаратов [1].

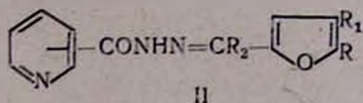
К наиболее интересному классу веществ, обладающих выраженной противотуберкулезной активностью, относятся гидразиды, в частности, гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) и ряд его гидразонов.

Ранее нами были получены [2] гидразидо-гидразоны α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот и некоторых 5- и 4,5-замещенных альдегидов и кетонов ряда фурана (I).

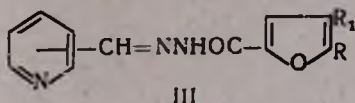


Исследование противотуберкулезных свойств этих соединений выявило высокую туберкулостатическую активность производных α - и γ -пиридинкарбоновых кислот. Некоторые из них подавляют рост возбудителя туберкулеза в разведении 1/10.000.000. Показано, что активность одинаково проявляется почти на всех штаммах и в основном зависит от общего строения вещества. Равным образом от структуры зависит и величина переносимых доз.

Из всех групп веществ, изученных в аспекте связи противотуберкулезного действия со строением, наиболее активными оказались гидразидо-гидразоны α - и γ -пиридинкарбоновых кислот и 2-формил-, 2-ацетилпроизводных 5- и 4,5-замещенных фурана (II).



Представляло интерес получение соединений изомерного строения, в которых произведена перестановка функциональных групп фурана и пиридина по сравнению с исходной структурой (II) и изучение противотуберкулезных свойств этой группы веществ (III),

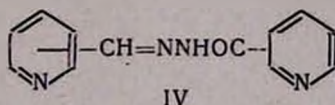


сохраняющих общие контуры соединений (II) и отличающихся от них только гидразидо-гидразон образующими остатками.

Взаимодействием алкиловых эфиров 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот с гидратом гидразина были получены соответствующие гидразиды (таблица 1), которые вводились в реакцию в спиртовой среде с α -, β - и γ -пиридилальдегидами.

Все гидразидо-гидразоны (таблица 2) кристаллические продукты и очищаются перекристаллизацией из спирта.

Получены также гидразидо-гидразоны ряда пиридина, в которых гидразиды α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот были введены в реакцию с α -, β - и γ -пиридилальдегидами (IV) (табл. 3).



В экспериментальной части описывается общий способ получения промежуточных гидразидов ряда фурана и конечных гидразидо-гидразонов.

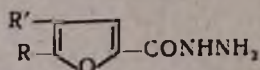
Исследование противотуберкулезных свойств полученных соединений проводилось на яично-агаровой среде Герольда на лабораторных, свежевыделенных, атипичных и авирулентных штаммах кислотоупорных микобактерий (*Myc. Kansassi*, *Balnei*, *Ranae*, *Smegmatis*, *Friburgensis*).

С целью изучения действия соединений на лекарственноустойчивые варианты возбудителя туберкулеза в опыт были взяты также два штамма выделенных у больных, лечившихся химиопрепаратами.

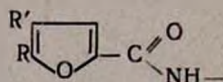
Как видно из данных, представленных в таблице 2, вся группа соединений лишена сколько-нибудь заметной противотуберкулезной активности.

Рост лабораторных штаммов (*Academia*, БЦЖ № 67) и атипичных культур (*Myc. Kansassi*) подавляется только значительными концентрациями препаратов порядка 100—500 г/мг. Аналогичным образом вещества действуют на стрептомицино- и фтивазидо-устойчивые культуры БК (шт. 1d и 3d). Для задержки роста остальных штаммов атипичных и авирулентных культур требуются очень высокие концентрации.

Таблица 1



R	R'	Выход в %	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	А н а л и з в %					
					С		Н		N	
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃	H	96,1	59—60	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂	51,42	51,60	5,75	5,52	19,98	19,82
C ₂ H ₅	H	78,0	68—70	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	54,53	54,36	6,55	6,80	18,14	18,36
C ₆ H ₅ CH ₂	H	91,0	98—99	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂	66,66	66,36	5,59	5,65	13,00	13,17
CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	94,0	104—105	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	67,84	67,80	6,13	6,25	12,17	12,25
CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	88,1	80—82	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	63,43	63,71	5,72	5,58	11,49	11,64
CH ₃	CH ₃	80,0	95—96	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	54,53	54,25	6,55	6,66	18,14	17,95
CH ₃	C ₃ H ₇ CH ₂	79,5	109—110	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	67,84	68,10	6,13	6,01	13,00	13,35

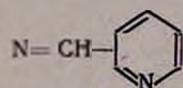


	R	R'		Выход в %	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	А н а л и з	
							С	
							вычислено	найдено
1	CH ₃	H	α-	78,8	178—179	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	63,31	63,10
2	CH ₃	H	β-	91,3	129—130	"	63,31	62,99
3	CH ₃	H	γ-	89,9	150—151	"	63,31	63,22
4	C ₂ H ₅	H	α-	75,8	138—139	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	64,18	63,92
5	C ₂ H ₅	H	β-	90,9	163—164	"	64,18	64,29
6	C ₂ H ₅	H	γ-	89,8	115—116	"	64,18	64,25
7	C ₆ H ₅ CH ₂	H	α-	89,3	164—165	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	70,80	70,62
8	C ₆ H ₅ CH ₂	H	β-	95,5	195—196	"	70,80	71,01
9	C ₆ H ₅ CH ₂	H	γ-	95,3	175—176	"	70,80	71,05
10	CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	α-	68,4	135—137	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	71,45	71,63
11	CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	β-	80,0	155—156	"	71,45	71,13
12	CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	γ-	78,0	176—178	"	71,45	71,78
13	CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	α-	70,0	164—165	"	68,06	67,79
14	CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	β-	60,4	185—186	"	68,06	67,99
15	CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	γ-	75,5	170—171	"	68,06	67,98
16	CH ₃	CH ₃	α-	72,5	189—190	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	64,18	63,93
17	CH ₃	CH ₃	β-	94,0	180—182	"	64,18	64,14
18	CH ₃	CH ₃	γ-	83,0	175—176	"	64,18	63,92
19	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	α-	75,6	184—185	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	71,45	71,38
20	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	β-	94,6	162—163	"	71,45	70,29
21	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	γ-	81,8	180—181	"	71,45	71,48

Расположение карбонильной группы (α , β и γ) в пиридиновом кольце не оказывает существенного влияния на активность препаратов, в то время как в предыдущих работах [2] на примере многих соединений была показана именно эта зависимость, согласно которой наиболее эффективно действовали γ - и α -пиридилпроизводные. В описываемой же группе веществ γ - и α -производным присуще одинаковое слабовыраженное противотуберкулезное действие. Более того, в отношении некоторых штаммов пикнолиноилпроизводные, в отличие от соответствующих изоникотиноилпроизводных, действуют несколько активнее. Гидразиδο-гидразоны никотиновой кислоты ведут себя, как и в предыдущих группах, одинаково слабо. На активность соединений не влияют также заместители в 5- и 4,5-положениях фуранового кольца.

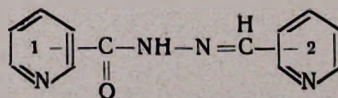
На белых мышах изучены однократно переносимые дозы препаратов. Как видно из таблицы 2 нет четкой связи между их строением и токсичностью. Таким образом, перестановка в гидразиδο-гидразонах функциональных групп фурана и пиридина резко снижает активность соединений. Это падение специфической активности хорошо видно в таблице 4, где на примере штамма *Academia* приведены результаты сравнительного изучения активности гидразиδο-гидразонов α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот и 2-формил-, 5- и 4,5-замещенных фуранов и их обратных аналогов. Так, α -пиридилпроизводные 5-метил-, -этил-, -бензил-, -толил-, *p*-метоксibenзил-2-формилфуранов подавляют рост туберкулезных культур в концентрации 2 μ /мг, тогда как их

Таблица 2



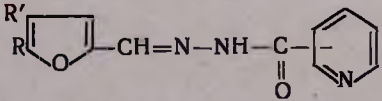
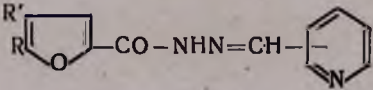
Л и з в %				Бактериостатическая концентрация										Однократно переносимая доза в мг/мыш.
Н		N		Acad.	БЦЖ № 67	1 d	3 d	Myc. Kan- sassi	Myc. Smeg- matis	Myc. Ranae	Myc. Balnei	Myc. Fri- burgensis		
вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено											
4,83	5,01	18,33	18,46	100	20	100	100	100	1000	1000	1000	1000	10	
4,83	4,58	18,33	18,34	500	500	500	500	500	1000	1000	1000	1000	10	
4,83	4,62	18,33	18,56	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	150	
5,38	5,43	17,23	17,28	100	50	50	50	100	1000	1000	1000	1000	5	
5,38	5,65	17,23	17,48	500	500	500	500	500	1000	1000	1000	1000	10	
5,38	5,16	17,23	17,34	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	50	
4,91	4,64	13,77	14,04	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	5	
4,91	4,82	13,77	13,94	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	50	
4,91	5,09	13,77	13,84	100	100	50	50	100	1000	1000	1000	1000	50	
5,07	5,28	13,16	13,26	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	50	
5,07	5,08	13,16	13,35	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	50	
5,07	4,87	13,16	12,97	100	100	50	50	100	1000	1000	1000	1000	25	
5,10	5,32	12,53	12,42	100	100	100	50	100	1000	1000	1000	1000	25	
5,10	5,40	12,53	12,79	200	200	200	200	200	1000	1000	1000	1000	10	
5,10	4,87	12,53	12,67	50	100	100	50	100	1000	1000	1000	1000	10	
5,38	5,43	17,23	17,10	100	20	100	100	100	1000	1000	1000	1000	10	
5,38	5,70	17,23	17,13	500	500	500	500	500	1000	1000	1000	1000	150	
5,38	5,40	17,23	17,28	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	10	
5,07	5,08	13,16	12,99	100	100	50	50	100	1000	1000	1000	1000	25	
5,07	5,42	13,16	12,97	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	100	
5,07	5,29	13,16	13,25	100	100	100	100	100	1000	1000	1000	1000	150	

Таблица 3



			Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %						Бактериостатическая концентрация												
						С		Н		N		Academia	H ₃₇ Rv	Bov. 8	БЦЖ 67	18	19	3 d	Myc. Kansasi	Myc. Smegmatis	Myc. Ranae	Myc. Bairelli	Myc. Frlburgensis	Однократно переносимая доза м.г./млн.
						вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено													
1	α-	α-	91,6	158—159	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	63,75	63,64	4,45	4,38	24,76	24,58	1	1	2	1	1	50	100	1000	1000	1000	1000	1000	5
2	α-	β-	90,8	168—169	•	63,75	64,08	4,45	4,07	24,76	24,98	1	1	1	1	0,2	0,2	50	50	100	100	100	100	5
3	α-	γ-	74,8	194—195	•	63,75	63,63	4,45	1,21	24,76	25,01	1	1	0,5	0,5	1	1	50	50	100	100	100	100	10
4	β-	α-	71,2	158—159	•	63,75	63,58	4,45	4,86	24,76	25,02	100	100	100	100	100	100	50	100	1000	1000	1000	1000	5
5	β-	β-	80,0	206—207	•	63,75	63,96	4,45	4,78	24,76	24,70	100	100	100	100	100	100	200	100	100	100	100	100	25
6	β-	γ-	68,6	167—198	•	63,75	63,82	4,45	4,19	24,76	24,80	50	50	50	50	100	100	100	100	100	100	100	100	25
7	γ-	α-	70,1	163—164	•	63,75	64,02	4,45	4,65	24,76	24,56	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	20	50	2000	200	500	500	5
8	γ-	β-	72,2	233—234	•	63,75	63,42	4,45	4,79	24,76	24,75	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	100	100	100	100	100	25
9	γ-	γ-	83,1	227—229	•	63,75	63,98	4,45	4,75	24,76	25,05	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	20	50	100	100	100	100	25

Таблица 4

		Замещенные гидразиды пиридинкарбоновых кислот			Обратные аналоги		
		α	β	γ	α	β	γ
R	R'	Бактериостатическая активность in vitro в γ 1 мл					
		Штамм		Academia			
CH ₃	H	2	500	200	100	500	100
C ₂ H ₅	H	2	500	100	100	500	100
C ₆ H ₅ CH ₂	H	2	100	20	100	100	100
CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	2	100	0,5	100	100	100
CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	2	200	1	100	200	50
CH ₃	CH ₃	1	500	0,5	100	500	100
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	1	100	0,2	100	100	100

обратные аналоги действуют лишь в концентрации 100 $\gamma/\text{мл}$ и выше. В ряду α - и γ -пиридилпроизводных 4,5-диметил и 5-метил-4-бензил-2-ацетилфуранов разница в активности соединений более разительна (от 0,5—1 $\gamma/\text{мл}$ до 100 $\gamma/\text{мл}$). Никотиноилпроизводные одинаково неактивны как у основных, так и у их обратных аналогов (таблица 4).

В таблице 3 приведены данные по изучению противотуберкулезных свойств на 4 лабораторных, 3 свежевыделенных, 5-атипичных и авирулентных культурах микробактерий гидразидо-гидразонов ряда пиридина. Разбор таблицы показывает, что в этой группе выявлена закономерность, характерная для производных α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот. Наиболее выраженная активность присуща соединениям, содержащим два изоникотиноил-остатка, или веществу, объединяющему пиколиновый и изоникотиновый остатки. Активность проявляется только в концентрации 100 или 200 $\gamma/\text{мл}$. В этой группе веществ выявляется одна интересная особенность. Как было показано ранее, гидразоны никотиноилгидразида почти лишены противотуберкулезных свойств, которые сильно выражены у аналогично построенных изоникотиноил- и несколько слабее у пиколиноилпроизводных.

В этой группе гидразидо-гидразоны α - и γ -пиридинкарбоновых кислот со всеми тремя альдегидами (α , β и γ) ряда пиридина проявляют почти одинаковое противотуберкулезное действие, которое не снижается в случае никотиноилальдегида. У гидразидо-гидразонов же β -пиридинкарбоновой кислоты аналогичного строения наблюдается падение активности.

На основании этих данных можно прийти к следующему заключению. На активность соединений влияет в сторону падения последней, расположение карбонильной группы в пиридиновом кольце именно в β -положении, что согласуется с данными, ранее нами проведенных исследований. Влияние препаратов на культуры атипичных и авирулентных микобактерий не отличается от действия соединений остальных групп. На фтивазидо-устойчивый штамм 3d вещества действуют только в разведении 20—50 $\gamma/\text{мл}$ и замена фуранового кольца пиридиновым не дает существенных изменений в активности и токсичности соединений.

Таким образом, противотуберкулезное действие зависит не только от пиридилгидразидовой группировки, но и от структуры гидразон-образующего остатка.

Экспериментальная часть

Гидразиды 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот. В круглодонной колбе кипятят смесь 0,1 моля алкилового эфира 5-и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот с 0,12 моля гидрата-гидразина в среде абсолютного спирта в течение 10 часов. Отгоняют растворитель и выделившийся осадок перекристаллизовывают из спирта (см. табл. 1).

Гидразидо-гидразоны. Смесь 0,1 моля гидразида 5-и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых, пиридин- α , β - и γ -карбоновых кислот в 100 мл абсолютного спирта и 0,11 моля α -, β - и γ -пиридилальдегидов в 50 мл того же растворителя кипятят на водяной бане в течение 5 часов. Отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из спирта (см. табл. 2, 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

XXXXII. 5- եվ. 4,5-ՏՆԳԱԿԱԿԱՆ ՖՈՒՐՈՒԼԶԻԴԱԶԻԴՆԵՐԻ

2- եվ. 7-ՊԻՐԻԴԻԼԶԻԴԱԶՈՆՆԵՐԸ

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Դ. ԱՅՐԻՑԱՆ, Բ. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա. Օ. ՇԱԽՄՈՒՐԱԴՈՎԱ.

Լ. Դ. ԺՈՒՐՈՒԼԻ, Ս. Դ. ՂԱՐԱԳՈՉՅԱՆ և Վ. Դ. ՍԱՌԱՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Մեր նախորդ հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ հակապարախտային ցախառն ազդեցությունը օժտված են ա- և γ-պիրիդինկարբոնաթթուների և 5- և 4,5-տեղակալված ֆուրանի 2-ֆորմիլ, 2-ացետիլածանցյալների հիդրազիդա-հիդրազոնները (II):

Հետաքրքրություն էր ներկայացնում այս շարքի իզոմերային միացությունների ստացումը պիրիդինի և ֆուրանի ֆունկցիոնալ խմբերի փոխանակման ճանապարհով (III), նրանց հակապարախտային հատկությունները ուսումնասիրելու համար (աղյուսակ 2):

Ստացված են նաև հիդրազիդա-հիդրազոններ, որոնց հիդրազիդային մասում եղած ֆուրանի օղակը փոխարինված է պիրիդինի օղակով (աղյուսակ 3):

Միացությունները ստացված են համապատասխան 5- և 4,5-տեղակալված ֆուրան-2, և ա-, 3-, γ-պիրիդինկարբոնաթթուների հիդրազիդների և վերջինների ալդեհիդների փոխազդեցության ճանապարհով:

Այս երկու խումբ հիդրազիդա-հիդրազոնների հակապարախտային հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ կառուցվածքային փոփոխությունները ֆուրանի և պիրիդինի ֆունկցիոնալ խմբերի փոխանակման ճանապարհով, ինչպես նաև երկրորդ պիրիդինի օղակի ներմուծումը ֆուրանի փոխարեն, իջեցնում են հակապարախտային ազդեցությունը և չեն ազդում ատիպիկ և դեղակայուն շտամների վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. H. Runyon, Bull., Int., un. Tubers, 29, 396 (1959); E. H. Runyon, Amer. Rev. resp. dis. 84, 103 (1961); A. И. Казраманов, Проблемы туб., 1, 54 (1961); A. И. Казраманов, Проблемы туб., 7, 69 (1963); J. Weissfeller, V. Karassova, J. Holland, Acta microbiol. Acad. scient. Hung. 11, 1 (1964); J. Weissfeller, V. Karassova, J. Holland, Acta Microbiol. Acad. scient. Hung., 11, 403 (1964—1965); P. O. Дробкина, Проблемы туб., 10, 63 (1965).
2. A. Л. Миндоян, В. Г. Африкян, Э. А. Маркарян, А. Н. Оганесян, Г. А. Хоренян, А. Г. Калайджян, Л. А. Колотян, А. А. Санасарян, Л. Д. Журули, С. Г. Карагезян, В. Г. Сараян, Арм. хим. ж., 19, 793 (1966).