

А. Л. Маджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян и Л. Д. Журулн

## Исследования в области производных фурана

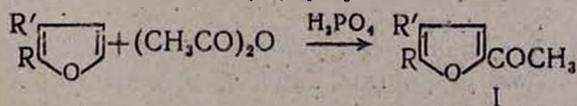
Сообщение XXVII. Синтез и изучение противотуберкулезных свойств некоторых гидразонов ряда фурана

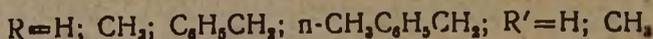
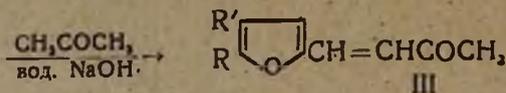
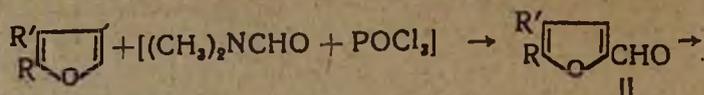
За последние годы, со времени открытия стрептомицина и его успешного применения при лечении туберкулеза, в химиотерапии этого заболевания достигнуты значительные успехи. Открыты новые природные и синтетические вещества, действующие на возбудителя туберкулеза. Многие из них (стрептомицин, паск, изониазид, фтивазид и др.) в настоящее время широко применяются в туберкулезной клинике. К сожалению, перечисленные препараты имеют определенные ограничения при лечении туберкулеза; к большинству из них развивается лекарственная устойчивость, поэтому изыскание новых противотуберкулезных средств имеет актуальное значение.

Многочисленными исследованиями советских и зарубежных авторов была показана высокая активность производных изониазида при туберкулезе. Однако противотуберкулезная активность свойственна не только ряду изоникотиновой кислоты; гидразиды других гетероциклических кислот также обладают аналогичными свойствами. По данным Бернштейна [1], гидразиды фуран-, тиофен-, имидазол-2-карбоновых и других гетероциклических кислот проявляют активность в отношении возбудителя туберкулеза. На высокую активность гидразона одного из производных фурана (ларусан) указывает также и Черткова [2].

Эти данные, а также наши ранние работы по синтезу и исследованию противотуберкулезных свойств соединений, содержащих гетероциклические системы фурана и пиридина [3—6], послужили основанием для синтеза гидразида-гидразонов, сочетающих в молекуле эти два гетероциклические кольца.

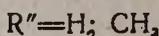
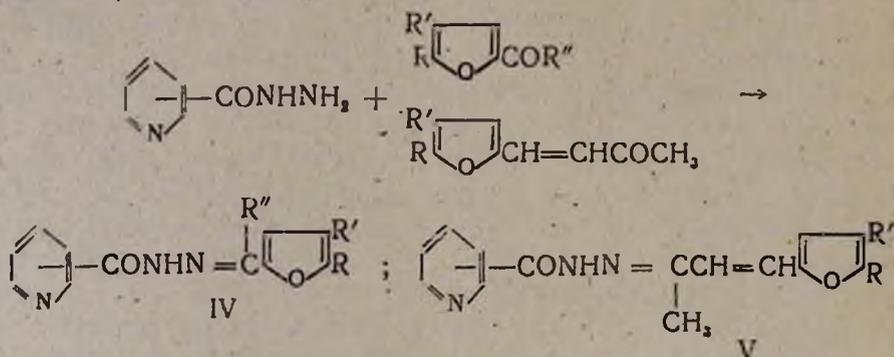
Синтез сравнительно простых, а также более сложных по строению гидразонов удалось осуществить благодаря разработанным нами ранее на основе реакции хлорметилирования [7] методам получения 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот [8] и продуктов их декарбокислирования [9]. 5- и 4,5-замещенные фураны в свою очередь ацетилюровались (I) и формилировались (II) [10]. Образующиеся при формилировании альдегиды конденсировались с ацетонам для получения ненасыщенных кетонов (III) [11]:





Полученные альдегиды и кетоны вводились в реакцию с изониазидом по общей схеме получения гидразонов путем действия гидразида на альдегид или кетон в спиртовой среде [12]. Очистка продуктов реакции производилась путем перекристаллизации из спирта.

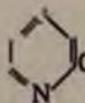
С целью сравнения противотуберкулезных свойств соединений в зависимости от расположения карбонильной группы в  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -положениях пиридинового кольца были получены также соответствующие гидразидо-гидразоны пиридин- $\alpha$ - и  $\beta$ -карбоновых кислот. В результате синтезировано 39 конечных продуктов строения (IV) и (V) (табл. 1—3):



Бактериостатическое действие полученных соединений *in vitro* изучалось на яично-агаровой среде Герольда на 3 штаммах туберкулезных культур (штаммы Bovinus 8, Akademia, H<sub>3</sub>, Rv.) Навеска препаратов растворялась в абсолютном спирте и из исходного спиртового раствора получались соответствующие разведения в среде Герольда, которые разливались в пробирки по 5 мл. Ряды пробирок с различными разведениями препарата засеивались 0,1 мл эмульсии различных штаммов туберкулезной палочки, 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.

В таблицах 1—3 приведены формулы, некоторые физико-химические данные, а также результаты биологического изучения трех групп препаратов.

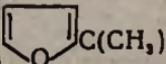
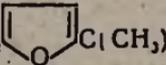
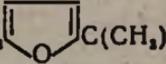
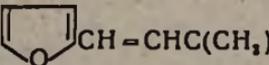
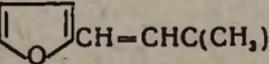
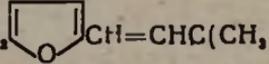
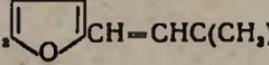


№№№	R	Выход в %	Т. пл. в °С	С
				вычислено
	1	2	3	4
1		55,8	162—163	61,39
2		60,0	144—145	62,87
3		60,2	153—154	64,18
4		70,0	143—144	70,80
5		60,0	148—149	71,46
6		51,0	160—161	64,18

Таблица 1

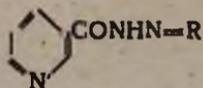
CONHN=R

А н а л и з в %					Бактериостатическая активность		Переносная доза в мкг/мышь
С		Н		Н	разведение 1: X		
найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	шт. Bov. 8	шт. Akademla	
5	6	7	8	9	10	11	12
61,60	4,21	4,15	19,53	19,30	2.000.000	2.000.000	2,5
62,63	4,83	4,70	18,33	18,19	500.000	500.000	5
64,38	5,38	5,29	17,27	17,23	500.000	500.000	5
70,52	4,95	5,18	13,77	13,77	500.000	500.000	10
71,43	5,36	5,11	13,16	13,16	500.000	500.000	10
64,20	5,38	5,64	17,27	17,37	1.000.000	1.000.000	25

	1	2	3	4
7		88,5	157 - 158	61,87
8	$C_6H_5CH_2$ 	50,0	146 - 147	71,45
9	$n-CH_2C_6H_4CH_2$ 	59,3	130 - 131	71,68
10		50,2	182 - 183	65,87
11	$CH_3$ 	72,2	172 - 173	66,89
12	$C_6H_5CH_2$ 	70,0	164 - 165	73,02
13	$n-CH_2C_6H_4CH_2$ 	69,8	143 - 144	73,52

(Продолж. табл. 1)

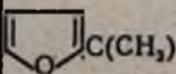
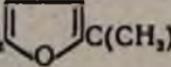
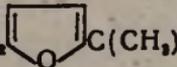
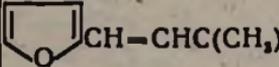
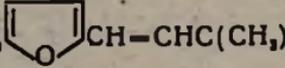
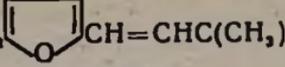
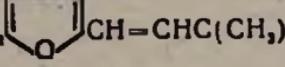
5	6	7	8	9	10	11	12
62,94	4,83	5,17	18,33	18,46	2.000.000	2.000.000	2,5
71,40	5,36	5,19	13,15	13,11	200.000	200.000	25
72,04	5,54	5,33	12,39	12,41	500.000	500.000	10
65,97	5,13	5,50	16,46	16,25	2.000.000	2.000.000	10
66,72	5,61	5,75	15,60	15,68	500.000	500.000	25
73,12	5,54	5,63	12,16	12,27	500.000	500.000	150
73,79	5,89	5,96	11,69	11,85	100.000	100.000	25



№№	R	Выход в %	Т. пл. в °С	А	
				С	
				вычис- лено	найде- но
	1	2	3	4	5
14		75,5	180—181	61,39	61,58
15		65,0	201—202	62,87	63,03
16		63,8	198—199	64,18	63,93
17		77,3	174—175	70,80	70,85
18		65,0	144—145	71,45	71,71
19		57,0	195—196	64,18	64,50

Таблица 2

на л и з в %				Бактериостатическая активность		Переносимая доза в мг/мышь
Н		N		развеление 1 : X		
вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	шт. Bov. 8	шт. Akademla	
6	7	8	9	10	11	12
4,21	4,30	19,53	19,65	2000	2000	5
4,83	5,03	18,33	18,27	2000	2000	10
5,38	5,60	17,27	17,05	2000	2000	5
4,95	5,22	13,77	13,51	10.000	10.000	10
5,36	5,53	13,16	12,96	10.000	10.000	100
5,38	5,06	17,27	17,42	2.000	2.000	100

	1	2	3	4
20		47,0	164—165	62,87
21	$C_6H_5CH_2$ 	60,1	160—161	71,45
22	$n\text{-}CH_2C_6H_4CH_2$ 	50,0	158—159	71,68
23		43,1	174—175	65,87
24	$CH_3$ 	37,0	132—133	66,89
25	$C_6H_5CH_2$ 	40,5	142—143	73,02
26	$n\text{-}CH_2C_6H_4CH_2$ 	60,0	146—147	73,52

(Продолж. табл. 2)

5	6	7	8	9	10	11	12
62,55	4,83	4,81	18,33	18,61	2.000	2.000	10
71,34	5,36	5,46	13,16	12,91	2.000	2.000	100
71,57	5,54	5,74	12,39	12,66	20.000	20.000	50
65,82	5,13	5,42	16,46	16,14	2.000	2.000	15
66,80	5,61	5,47	15,60	15,49	2.000	1.000	10
73,03	5,54	5,52	12,16	12,07	2.000	2.000	25
73,78	5,89	5,57	11,69	11,85	50.000	50.000	75

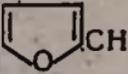
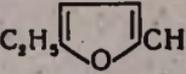
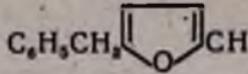
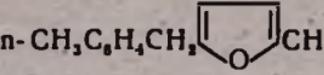
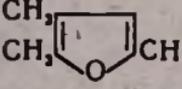
№№	R	Выход в %	Т. пл. в °С
	1		
27		81,3	212—213
28		80,0	233—234
29		88,5	199—200
30		70,5	165—166
31		59,0	145—146
32		50,8	213—214

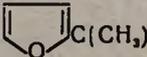
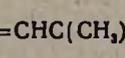
Таблица 3

CONHN=R



Анализ в %						Бактериостатическая активность		Переносимая доза в мг/мышь
С		Н		N		разведение		
вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	шт. Вов. 8	шт. Akademia	
4	5	6	7	8	9	10	11	12
61,39	61,15	4,21	4,32	19,53	19,68	5000	5000	5
62,87	62,62	4,83	5,12	18,33	18,48	5000	5000	20
64,18	64,00	5,38	5,43	17,27	17,45	10000	5000	100
70,80	70,95	4,95	5,15	13,77	13,75	50.000	50.000	50
71,45	71,67	5,35	5,06	13,16	13,17	2.000.000	2.000.000	5
64,18	63,93	5,38	5,56	17,27	17,06	2.000.000	2.000.000	75

(Продолж. табл. 3)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33	 C(CH <sub>3</sub> ) *	55,0	200—201	62,87	63,07	4,83	4,99	18,33	18,18	500.000	500.000	15
34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>  C(CH <sub>3</sub> )	89,0	165—166	71,45	71,60	5,36	5,45	13,15	13,04	10.000.000	10.000.000	200
35	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>  C(CH <sub>3</sub> )	73,1	159—160	71,68	72,02	5,54	5,74	12,39	12,60	10.000.000	10.000.000	50
36	 CH=CHC(CH <sub>3</sub> ) *	64,2	190—191	65,87	65,53	5,13	5,07	16,46	16,49	5.000.000	5.000.000	10
37	CH <sub>3</sub>  CH=CHC(CH <sub>3</sub> )	50,0	163—164	66,89	67,10	5,61	5,85	15,60	15,81	1.000.000	1.000.000	10
38	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>  CH=CHC(CH <sub>3</sub> )	59,3	173—174	73,02	72,76	5,54	5,80	12,16	11,91	500.000	500.000	100
39	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>  CH=CHC(CH <sub>3</sub> )	78,8	140—141	73,52	73,36	5,89	5,59	11,69	11,90	10.000.000	10.000.000	50

\* Описание в литературе три гидразона—фурфурилиденизоникотиноилгидразон, α-метилфурфурилиденизоникотиноилгидразон и изоникотиноилгидразон фурфурилацетона воспроизведены для пополнения рядов с целью изучения связи между строением и противотуберкулезным действием.

Как показывает таблица 1, где представлены производные пиридин- $\alpha$ -карбоновой кислоты, высокой активностью обладают гидразидо-гидразоны простого строения. Усложнение структуры путем введения в положение 5 фуранового кольца бензильного и толильного остатков, как и удлинение боковой цепи, снижает туберкулостатическое действие соединений с разведения 1/2000000 до 1/200000. Представляет интерес тот факт, что бактериостатическая активность даже самого слабого соединения этого ряда не ниже разведения 1/100000.

У производных пиридин- $\beta$ -карбоновой кислоты, представленных в таблице 2, наблюдается обратная картина действия. Наиболее слабыми туберкулостатиками являются более простые структуры. В этом случае усложнение молекулы ведет к некоторому повышению активности, которая, однако, доходит у самых активных препаратов (№ 22,26) только до разведения 1/20000, 1/50000.

Среди производных пиридин- $\gamma$ -карбоновой кислоты (табл. 3) наблюдается аналогичная  $\beta$ -производным картина развития туберкулостатического действия. Активность соединений с простой структурой не превышает разведений 1/5000—1/10000. Введение в молекулу бензильного и толильного остатков усиливает действие до разведения 1/10000000.

Сравнение туберкулостатической активности гидразидо-гидразонов пиридин- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -карбоновых кислот показывает, что наиболее выраженным действием обладают  $\alpha$ - и  $\gamma$ -производные. В первой группе активны все препараты, в ряду же гидразонов изоникотиновой кислоты, наряду со слабыми веществами, имеются соединения, подавляющие рост возбудителя туберкулеза в разведении 1/5 и 1/10 миллионов (№ 34, 35 и 39). При этом интересно отметить, что токсичность препаратов обратно пропорциональна активности: наиболее сильно действующие соединения наименее токсичны. В настоящее время эти препараты исследуются в химиотерапевтическом отделе нашего института в опытах на белых мышах и морских свинках. Результаты работ, а также подробные данные о связи строения и действия будут сообщены отдельно.

### В ы в о д ы

1. На основе разработанных ранее методов синтеза альдегидов и кетонов 4-и 4,5-замещенных фуранов получено 39 гидразидо-гидразонов изомерных пиридин- $\alpha$ -  $\beta$ - и  $\gamma$ -карбоновых кислот. Из них 36 соединений описываются впервые.

2. Исследование противотуберкулезных свойств показало высокую туберкулостатическую активность производных пиридин- $\alpha$ - и  $\gamma$ -карбоновых кислот. Наиболее активными препаратами оказались гидразоны 5-бензил- и 5-*п*-толил-2-ацетилфуранов, подавляющие рост возбудителя туберкулеза в разведении 1/10000000.

3. Указанные препараты в настоящее время изучаются более подробно с целью передачи их на клинические исследования.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 17 IV 1962

Ս. Լ. Մճռոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Ա. Զ. Դոհիկյան և Լ. Դ. Ժուրուլի

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հազարդում XXII: Ֆուրանի շարքի մի քանի հիդրազոնների սինթեզը և նրանց հակապալարախտային հատկությունների ուսումնասիրությունը

Չնայած վերջին տասնամյակների ընթացքում ձեռք բերված մեծ հաջողություններին, պալարախտի (տուբերկուլյոզի) քիմիաթերապիայի պրոբլեմը դեռևս լուծված համարել չի կարելի: Այդ բացատրվում է նրանով, որ պալարախտի հարուցիչը բավական մեծ արագությամբ քիմիակալուենություն է ձեռք բերում այժմ կիրառվող համարյա բոլոր դեղամիջոցների հանդեպ:

Ինչպես հայտնի է, իզոնիազիդը և իր ածանցյալները օժտված են բարձր հակապալարախտային ակտիվությամբ: Ըստ միութենական և արտասահմանյան որոշ հեղինակների տվյալների, բացի իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդից, հետերոցիկլիկ շարքի մյուս թթուների հիդրազիդները պալարախտի հարուցիչի վրա նույնպես ունեն որոշակի ազդեցություն:

Այս տվյալները, ինչպես նաև նախկինում կատարած հակապալարախտային նյութերի սինթեզի բնագավառում (3—6), մեր հետազոտությունները հիմք ծառայեցին ֆուրանի և պիրիդինի օղակներ պարունակող հիդրազիդ-հիդրազոնների ստացման համար:

Նշված նյութերի սինթեզը հաջողվեց իրականացնել շնորհիվ ֆուրան-կարբոնաթթվի ակտիվ էսթերների քլորմեթիլման մեր մշակած ռեակցիայի, որի հետևանքով սինթեզվում են 5-և 4, 5-տեղակալված ֆուրան-2-կարբոնաթթվումներ և նրանց դեկարբոքսիլման ենթարկված պրոդուկտներ: Վերջիններս ենթարկվում են ացետիլման (I), ֆորմիլացման (II), և վերջապես, ֆորմիլ ածանցյալները կոնդենսվում են ացետոնի հետ ջրային միջավայրում, հիմքերի ներկայությամբ (III):

Ստացված ալդեհիդները և կետոնները սպիրտային միջավայրում ռեակցիայի մեջ են մտնում իզոնիկոտինոլի հիդրազիդի հետ և զույգացած հիդրազիդ-հիդրազոնները մաքրվում վերաբյուրեղացմամբ:

Նպատակ ունենալով համեմատել հակապալարախտային հատկությունների ակտիվությունը կախված պիրիդինի օղակի նկատմամբ կարբոնիլ խմբի,  $\alpha$ -,  $\beta$ -և  $\gamma$ - դիրքից, սինթեզված են նույնպես պիրիդին- $\alpha$ -և  $\beta$ -կարբոնաթթուների հիդրազիդ-հիդրազոններ:

Այսպիսով սինթեզված են 39 վերջնական պրոդուկտներ (IV, V), որոնց տվյալները բերված են 1, 2, 3 աղյուսակներում:

Հակապալարախտային հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ պիրիդին- $\alpha$ -կարբոնաթթվի ածանցյալներից (աղյուսակ 1) առավել ակտիվ են ավելի պարզ կառուցվածք ունեցող պրեպարատները: Պիրիդին-

Յ-կարբոնաթթվի ածանցյալների դեպքում նկատվում է հակառակ պատկեր (աղյուսակ 2). պարզ կառույց ունեցող պրեպարատներն ավելի թույլ բակտերիաստատիկներ են: Ընդհանրապես այս խումբն ավելի պակաս ակտիվ է:

Պիրիդին-γ-կարբոնաթթվի ածանցյալները (աղյուսակ 3) ցուցաբերում են α-ածանցյալների ակտիվութիանը համապատասխան պատկեր: Այս դեպքում նույնպես պարզ կառուցվածքներն ավելի թույլ են ազդում, սակայն ֆուրանի օղակի Ծ-րդ տեղում բենզիլ և տոլիլ ռադիկալների մուտքը խիստ չափով բարձրացնում է ակտիվութիունը, հասցնելով այն մինչև 1/10000000 նոսրացման:

Այսպիսով ամենից ակտիվ հանդիսանում են պիրիդին-α-և γ-կարբոնաթթթթունների ածանցյալները, ըստ որում առաջին խմբում ակտիվ են բոլոր միացութիւններն անխտիր, թեև ակտիվութիւնը չի բարձրանում 1/2000000 նոսրացումից, իսկ երկրորդ խմբում թույլ ակտիվութիւն ցուցաբերող պրեպարատների հետ մեկտեղ կան բարձր ակտիվութիամբ օժտված նյութեր, որոնք ազդում են Կոխի ցուպիկների վրա 1/10000000 նոսրացման դեպքում (№ 34, 35, 39):

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. J. Bernstein, W. P. Jambor and other., Am. Rev. of Tuberkul: 67, 366 (1953).
2. Э. И. Черткова, Проблемы туберкулеза 3, 92 (1957).
3. Ф. Л. Шпанир, Э. И. Черткова, Проблемы туберкулеза 4, 9 (1953).
4. Д. Д. Асвва, Проблемы туберкулеза 4, 13 (1944).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Изв. АН АрмССР, ХН 10, 143 (1957).
6. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Э. А. Мнджоян, ДАН АрмССР 17, 119 (1953).
7. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР 17, 97 (1953).
8. 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).
9. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татвосоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, А. А. Ароян, С. Г. Агбалаян, М. Т. Григорян, Э. А. Маркарян, В. Э. Бадалян, ДАН АрмССР 25, 133, 267, 277 (1957); 27, 305 (1957).
10. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, Э. А. Маркарян, ДАН АрмССР 27, 301 (1958); Связезы гетероциклических соединений 2, 14 (1957); 4, 15 (1959).
11. А. Л. Мнджоян, А. А. Дохикян, Связезы гетероциклических соединений 3, 50 (1958); 4, 15 (1958); 4, 18 (1959).
12. H. Meyer, Mally, Monatsh. 33, 401 (1912).