

УДК 541.69+547.288.3+547.298.61+547.72+547.82

Исследования в области производных фурана

XXXI. Некоторые гидразидо-гидразоны и N,N' -диацилгидразины как возможные противотуберкулезные вещества

А. Л. Мнджоян, 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. Керагезян и В. Г. Сарафян

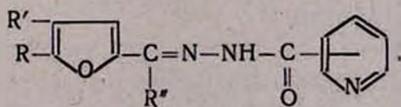
С целью исследования противотуберкулезных свойств получено 42 гидразидо-гидразона изомерных α , β и γ -пиридинкарбоновых кислот и 5 и 4,5-замещенных 2-ацетил-, 2-формилфуранов. Получен также ряд диацилгидразонов α , β и γ -пиридинкарбоновых и 5- и 4,5-замещенных фуранкарбоновых кислот и N,N' -диацилгидразинов симметричного и несимметричного строения, не описанных в литературе.

Изучение *in vitro* противотуберкулезных свойств гидразидо-гидразонов показало, что наиболее активны производные изоникотиновой кислоты, ликолиноилпроизводные действуют несколько слабее, а гидразидо-гидразоны никотиновой кислоты почти не активны. Удлинение углеродной цепи алкоксирадикала бензольного кольца в 5-ом положении фуранового цикла повышает противотуберкулоstaticкую активность соединений. Введение фуранового кольца в строение гидразидов α , β и γ -пиридинкарбоновых кислот не вносит заметных изменений в активность последних. В N,N' -диацилгидразинах наиболее активны также изоникотиноилпроизводные. Замена в них фуранового кольца пиридиновым не приводит к повышению активности. Противотуберкулезное действие в ряду производных α , β и γ -пиридинкарбоновых кислот меняется с закономерностью, присущей предыдущим группам.

Среди производных фурана встречаются соединения, обладающие способностью тормозить развитие микроорганизмов.

Исследования зарубежных [1] и советских авторов [2], в том числе и работы, проведенные в нашем институте [3, 4], показали, что препараты, содержащие фурановое кольцо, проявляют значительную активность в отношении возбудителя туберкулеза. Наши исследования по изучению противотуберкулезной активности гидразидо-гидразонов изомерных α , β и γ -пиридинкарбоновых кислот и 5- и 4,5-замещенных фурфурола и 2-ацетилфурана выявили соединения с высокой противотуберкулезной активностью, действующие в разведениях 1/5—1/10 млн. Токсичность этих препаратов незначительная. Одно из активных соединений этого ряда, названное армазидом, в настоящее время подробно исследуется для передачи на клинические испытания.

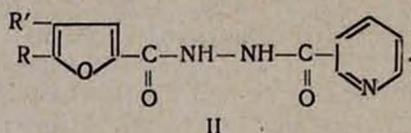
Настоящая работа является продолжением исследований по изысканию новых противотуберкулезных соединений в ряду производных фурана. Получены гидразидо-гидразоны с общей формулой 1:



Взаимодействием *p*-алкоксибензилхлоридов с метиловым эфиром фуран-2-карбоновой кислоты в среде сероуглерода в присутствии безводного хлористого цинка получены промежуточные 5-замещенные эфиры (табл. 1), которые после щелочного омыления (табл. 2) декарбоксилировались до соответствующих 2-*l*-алкоксибензилфуранов (табл. 3). Из дизамещенных фурана получено 4-бензил-5-метилпроизводное [5], которое также подвергалось декарбоксилированию. 5- и 4,5-Замещенные фураны формилировались и ацетилировались (табл. 4,5) и вводились в реакцию с гидразидами α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот. Взаимодействием хлорбензола с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты в присутствии безводного хлористого алюминия получено 5-*l*-хлорбензилпроизводное. Последнее таким же путем переводилось в гидразидо-гидразоны.

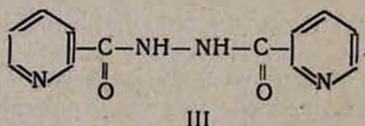
Синтезировано 42 конечных продукта, формулы которых и некоторые характеризующие их данные сведены в таблицу 6.

Кроме гидразидо-гидразонов получен ряд N,N' -диацилгидразинов α - β - и γ -пиридинкарбоновых и 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот II:



Вещества получены действием хлорангидридов соответствующих фуран-2-карбоновых кислот [3] на гидразиды изомерных α -, β - и γ -пиридинкарбоновых кислот (табл. 7).

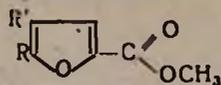
С целью исследования влияния второго пиридинского остатка на противотуберкулезную активность гидразидов получена небольшая группа N,N' -диацилгидразинов симметричного и несимметричного строения III:



Этот ряд веществ получен действием хлорангидридов пиридинкарбоновых кислот на гидразиды этих же кислот (табл. 8).

В экспериментальной части из гидразидо-гидразонов описывается способ получения 5-*l*-этоксibenзилпроизводного; по тому же методу получены все остальные соединения этого ряда. Из N,N' -диацилгидразинов приводятся описания получения 5-метил-4-бензилпроизводного и N,N' -бис-пиколиноилгидразида.

Туберкулостатическая активность всех указанных групп соединений изучалась *in vitro* на 3-х штаммах туберкулезных микобактерий и на одном штамме БЦЖ (шт. 67).



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	MR _D		Анализ в %					
								вычислено	найдено	C		H		Cl	
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
<i>n</i> -C ₆ H ₅ CH ₂	H	61,3	178—179/3	36—37	C ₁₃ H ₁₁ O ₃ Cl	—	—	—	—	62,28	62,13	4,40	4,51	14,16	14,01
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	50,5	176—178/3	—	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	1,1704	1,5588	65,05	67,91	68,27	68,18	5,73	5,61	—	—
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	46,8	183—185/3	—	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	1,1475	1,5475	69,68	71,99	69,21	69,43	6,19	6,38	—	—
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	50,2	189—190/3	—	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	1,1232	1,5435	74,29	77,03	70,05	70,19	6,61	6,40	—	—
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	51,5	196—198/3	—	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	1,1184	1,5420	78,91	81,14	70,82	70,60	6,94	7,06	—	—
<i>n</i> -C ₃ H ₁₁ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	49,2	210—211/3	—	C ₁₈ H ₂₂ O ₄	1,0992	1,5368	83,53	85,88	71,56	71,43	7,33	7,12	—	—
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	85,2	161—162/2	—	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	1,4110	1,5542	63,41	64,68	73,02	73,11	6,13	5,75	—	—

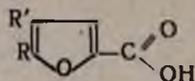
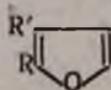


Таблица 2

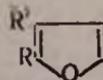
R	R'	Выход в %	Т. пл. в °C	Молекулярная формула	Анализ в %					
					C		H		Cl	
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
<i>n</i> -C ₆ H ₅ CH ₂	H	90,3	98—99	C ₁₂ H ₉ O ₃ Cl	60,89	60,71	3,83	3,81	15,00	15,11
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	83,4	124—125	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67,24	67,45	5,20	5,09	—	—
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	85,3	148—149	C ₁₄ H ₁₃ O ₄	68,27	68,17	5,73	5,85	—	—
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	82,3	111—112	C ₁₅ H ₁₆ O ₄	69,21	69,35	6,19	6,32	—	—
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	83,5	125—126	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	70,06	69,96	6,61	6,74	—	—
<i>n</i> -C ₃ H ₁₁ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	81,4	117—118	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	70,82	70,69	6,99	6,77	—	—
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	90,3	134—135	C ₁₃ H ₁₃ O ₃	72,21	72,38	5,59	5,49	—	—

R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула
<i>n</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	H	93,9	119—120/3	C ₁₁ H ₉ OCl
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	81,5	122—123/2	C ₁₂ H ₁₂ O ₂
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	90,4	123—125/2	C ₁₃ H ₁₄ O ₂
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	92,8	135—136/2	C ₁₄ H ₁₆ O ₂
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	94,5	142—144/2	C ₁₅ H ₁₈ O ₂
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	90,5	151—153/2	C ₁₆ H ₂₀ O ₂
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	89,5	122—124/15	C ₁₂ H ₁₂ O

Таблица 3



d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		А н а л и з в %					
		вычислено	найдено	С		Н		Cl	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
1,1189	1,4482	52,72	52,02	68,58	68,45	4,70	4,83	18,42	18,50
1,1065	1,5484	54,06	54,17	76,58	76,82	6,42	6,44	—	—
1,0683	1,5400	58,78	59,38	77,18	77,09	6,98	6,84	—	—
1,0519	1,5330	63,40	63,81	77,73	77,74	7,45	7,25	—	—
1,0355	1,5278	68,02	68,45	78,23	78,30	7,87	7,73	—	—
1,0239	1,5238	72,64	72,99	78,66	78,55	8,24	8,31	—	—
0,9871	1,5415	52,52	54,86	83,68	83,60	7,02	7,06	—	—



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	Молекулярная формула
<i>n</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	H	73,4	176—178/3	39—40	C ₁₃ H ₉ O ₂ Cl
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	72,5	190—192/3	—	C ₁₃ H ₁₂ O ₃
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	81,5	196—188/3	—	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	79,7	208—210/3	37—38	C ₁₆ H ₁₆ O ₃
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	81,2	190—192/3	42—43	C ₁₆ H ₁₈ O ₃
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	80,7	198—199/3	44—46	C ₁₇ H ₂₀ O ₃
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	87,5	171—172/5	—	C ₁₃ H ₁₂ O ₃



<i>n</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	H	70,3	171—172/2	34—35	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ Cl
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	50,3	191—192/2	—	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	51,8	175—178/2	—	C ₁₅ H ₁₆ O ₃
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	63,2	185—187/2	—	C ₁₆ H ₁₈ O ₃
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	65,5	189—190/2	—	C ₁₇ H ₂₀ O ₃
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	67,1	193—195/2	48—50	C ₁₈ H ₂₂ O ₃
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	40,7	163—165/2	—	C ₁₄ H ₁₄ O ₂

Таблица 4

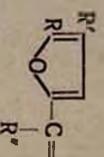


d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
		вычислено	найдено	С		Н		Сl	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
—	—	—	—	65,34	65,63	4,11	4,30	16,07	15,94
1,1767	1,5904	58,79	62,04	72,22	72,32	5,59	5,53	—	—
1,1930	1,5768	63,41	63,94	73,01	73,16	6,13	5,95	—	—
—	—	—	—	73,75	73,35	6,60	6,75	—	—
—	—	—	—	74,40	74,54	7,03	7,21	—	—
—	—	—	—	74,98	75,12	7,40	7,26	—	—
1,1182	1,5869	57,15	60,17	77,98	77,73	6,03	6,20	—	—

Таблица 5

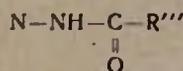


—	—	—	—	66,52	66,39	4,72	4,88	15,12	15,30
1,1405	1,5750	63,71	66,71	73,04	73,45	6,08	6,09	—	—
1,1283	1,6502	68,03	70,01	73,75	73,58	6,60	6,49	—	—
1,1177	1,5558	72,65	74,27	74,40	74,58	7,02	7,15	—	—
1,0909	1,5508	77,63	79,63	74,98	74,94	7,40	7,58	—	—
—	—	—	—	75,50	75,14	7,75	7,72	—	—
1,1011	1,5720	61,77	61,02	78,48	78,29	6,58	6,72	—	—

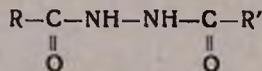


R	R'	R''	R'''	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	вычислено		найдено
							А	В	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	44,8	153—155	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	63,62	63,60	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	61,3	186—188	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	63,62	63,48	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	60,2	190—191	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	63,62	63,74	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	35,1	125—127	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	64,50	64,42	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	70,3	112—115	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	64,50	64,42	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	61,1	150—152	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	64,50	64,40	
<i>n</i> -ClC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	76,6	156—158	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,04	67,96	
<i>n</i> -CH ₂ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	74,2	154—156	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,04	68,26	
<i>n</i> -CH ₂ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	80,6	189—191	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,04	67,94	
<i>n</i> -CH ₂ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	30,4	110—112	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,75	68,50	
<i>n</i> -CH ₂ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	76,9	127—129	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,75	68,57	
<i>n</i> -CH ₂ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	76,5	116—118	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,75	68,81	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	62,5	121—123	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,75	68,56	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	67,5	149—150	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,75	68,52	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	70,0	168—170	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	68,75	69,01	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	48,1	106—108	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,41	69,50	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	64,4	125—127	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,41	69,40	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	69,3	135—137	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,41	69,39	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	55,3	134—136	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,41	69,29	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	61,2	116—118	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,41	69,21	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	88,3	165—166	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,41	69,59	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	32,3	219—220	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,99	69,92	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	45,6	125—127	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,99	69,93	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	52,4	130—132	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,99	69,83	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	62,8	145—146	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,99	70,17	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	63,5	135—137	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,99	70,13	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	75,8	159—161	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	69,99	70,02	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	76,0	116—118	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	70,56	70,50	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	65,5	132—134	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	70,56	70,29	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	70,4	138—140	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	70,56	70,75	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	63,4	116—118	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	70,56	70,33	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	73,9	140—142	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	70,56	70,36	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	79,1	149—151	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	70,56	70,60	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	35,4	111—113	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	71,08	70,86	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	42,4	120—121	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	71,08	70,99	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	49,9	134—136	C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	71,08	70,80	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	α -C ₂ H ₄ N	83,3	183—184	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂	71,45	71,26	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	β -C ₂ H ₄ N	80,4	190—190,5	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂	71,45	71,64	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	H	γ -C ₂ H ₄ N	81,7	213,5—214	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂	71,45	71,19	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	α -C ₂ H ₄ N	65,0	139—140	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₂	72,05	72,17	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	β -C ₂ H ₄ N	70,3	149—150	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₂	72,05	72,34	
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ CH ₂	H	CH ₃	γ -C ₂ H ₄ N	72,2	202—203	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₂	72,05	72,00	

Таблица 6



а л и з в $\frac{0}{0} \frac{0}{0}$						Бактериостатическая активность в разведении 1×10				Однократно переносимая доза в мг/мышь
H		N		Cl		шт. Akademia	шт. H ₃₇ Rv	шт. Bov 8	Б.Ц.Ж 67	
вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено					
4,15	4,37	12,36	12,20	10,43	10,25	500 000	500 000	500 000	500 000	50
4,15	4,43	12,36	12,28	10,43	10,63	10 000	10 000	10 000	10 000	10
4,15	4,21	12,36	12,53	10,43	10,21	500 000	500 000	500 000	500 000	50
4,55	4,75	11,87	11,75	10,02	10,05	500 000	500 000	500 000	500 000	2
4,55	4,63	11,87	11,66	10,02	10,04	10 000	10 000	10 000	10 000	10
4,55	4,75	11,87	11,96	10,02	10,10	200 000	200 000	200 000	200 000	100
5,11	5,09	12,53	12,46			500 000	500 000	500 000	500 000	25
5,11	5,23	12,53	12,73			5 000	5 000	5 000	5 000	5
5,11	5,18	12,53	12,33			1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	200
5,48	5,70	12,03	12,02			500 000	500 000	500 000	500 000	10
5,48	5,31	12,03	12,00			10 000	10 000	10 000	10 000	5
5,48	5,36	12,03	11,90			1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	50
5,48	5,64	12,03	12,06			1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5
5,48	5,81	12,03	11,89			10 000	10 000	10 000	10 000	20
5,48	5,79	12,03	11,97			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	20
5,82	5,77	11,56	11,38			1 000 000	1 000 000	1 000 000	500 000	5
5,82	6,10	11,56	11,67			10 000	10 000	10 000	5 000	20
5,82	5,86	11,56	11,76			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	20
5,82	5,84	11,56	11,76			5 000 000	5 000 000	5 000 000	2 000 000	5
5,82	5,80	11,56	11,68			20 000	20 000	20 000	10 000	20
5,82	5,78	11,56	11,44			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	20
6,14	6,06	11,13	11,35			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	20
6,14	6,42	11,13	11,20			20 000	20 000	20 000	10 000	20
6,14	6,06	11,13	11,08			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	50
6,14	6,11	11,13	10,87			500 000	500 000	500 000	500 000	10
6,14	6,13	11,13	10,87			10 000	10 000	10 000	10 000	20
6,14	6,05	11,13	11,40			5 000 000	5 000 000	5 000 000	2 000 000	5
6,44	6,33	10,73	10,95			500 000	500 000	500 000	100 000	20
6,44	6,60	10,73	10,57			10 000	10 000	10 000	10 000	20
6,44	6,24	10,73	10,79			2 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	20
6,44	6,69	10,73	10,79			1 000 000	1 000 000	1 000 000	500 000	20
6,44	6,48	10,73	11,00			50 000	50 000	50 000	50 000	5
6,44	6,48	10,73	10,99			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	20
6,71	6,52	10,36	10,16			200 000	200 000	200 000	200 000	2
6,71	6,85	10,36	10,17			20 000	20 000	20 000	20 000	20
6,71	6,77	10,36	10,59			5 000 000	5 000 000	5 000 000	5 000 000	20
6,36	5,08	13,16	13,50			1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	25
6,36	5,80	13,16	13,16			10 000	10 000	10 000	10 000	20
6,36	5,19	13,16	13,09			5 000 000	5 000 000	5 000 000	2 000 000	200
6,74	5,33	12,60	12,60			2 000 000	2 000 000	2 000 000	1 000 000	200
6,74	5,40	12,60	12,95			2 000	2 000	2 000	2 000	10
6,74	5,46	12,60	12,24			5 000 000	5 000 000	5 000 000	2 000 000	200

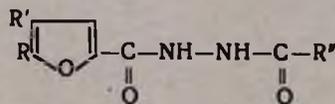


R	R'	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в %				
					С		Н		Вычис- лено
					вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	
$\alpha\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\alpha\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	37,1	127—129	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	59,49	59,61	4,16	4,46	23,13
$\alpha\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\beta\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	35,2	215—116	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	59,49	59,54	4,16	4,03	23,13
$\alpha\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	16,9	208—209	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	59,49	59,26	4,16	4,35	23,13
$\beta\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\beta\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	25,6	208—210	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	59,49	59,13	4,16	4,42	23,13
$\beta\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	20,2	185—187	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	59,49	59,41	4,16	4,28	23,13
$\gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	$\gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$	17,5	196—198	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$	59,49	59,83	4,16	4,32	23,13

Таблица 8

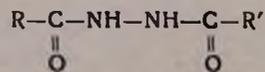
№	Бактериостатическая активность в разведении 1×10				Одновременно переносимая доза в μg /мыш.
	найдено	шт. Akademia	шт. H_2Rv	шт. Bov 8	
23,40	200000	200000	200000	200000	2
23,27	200000	200000	200000	200000	10
22,96	500000	500000	500000	1000000	10
23,10	10000	10000	10000	10000	50
23,25	200000	200000	200000	200000	50
23,32	1000000	1000000	1000000	1000000	5

Таблица 7



R	R'	R''	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в %/о						Бактериостатическая активность в разведении 1 × 10				Одновременно переносимая доза в мг/мышь
						С		Н		N		Асад.	H ₃₇ Rv	Bov 8	БЦЖ 67	
						вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено					
CH ₃	H	α-C ₅ H ₄ N	90,8	225-226	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	58,78	58,77	4,51	4,59	17,13	17,37	200 000	200 000	200 000	200 000	2
CH ₃	H	β-C ₅ H ₄ N	72,1	220-221	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	58,78	58,68	4,51	4,47	17,13	17,23	50 000	50 000	50 000	50 000	5
CH ₃	H	γ-C ₅ H ₄ N	26,6	222-223	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	58,78	58,94	4,51	4,76	17,13	17,32	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5
C ₂ H ₅	H	α-C ₅ H ₄ N	64,6	175-176	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60,22	60,25	5,05	5,35	16,20	16,42	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5
C ₂ H ₅	H	β-C ₅ H ₄ N	55,7	188-189	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60,22	60,36	5,05	5,29	16,20	16,31	10 000	10 000	10 000	10 000	5
C ₂ H ₅	H	γ-C ₅ H ₄ N	43,2	170-171	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60,22	60,42	5,05	5,25	16,20	16,02	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5
C ₆ H ₅ CH ₂	H	α-C ₅ H ₄ N	73,6	191-193	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	67,28	67,05	4,70	4,91	13,07	13,20	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	20
C ₆ H ₅ CH ₂	H	β-C ₅ H ₄ N	59,3	205-207	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	67,28	67,41	4,70	4,59	13,07	13,16	10 000	10 000	10 000	10 000	20
C ₆ H ₅ CH ₂	H	γ-C ₅ H ₄ N	37,2	149-150	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	67,28	67,42	4,70	4,53	13,07	12,96	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5
CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	α-C ₅ H ₄ N	81,0	189-190	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,05	68,22	5,10	5,42	12,53	12,56	500 000	500 000	500 000	500 000	100
CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	β-C ₅ H ₄ N	71,8	180-182	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,05	67,94	5,10	5,39	12,53	12,66	10 000	10 000	10 000	10 000	20
CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	H	γ-C ₅ H ₄ N	54,5	111-113	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,05	68,17	5,10	5,24	12,53	12,25	2 000 000	2 000 000	2 000 000	1 000 000	5
CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	α-C ₅ H ₄ N	68,2	133-134	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	64,94	64,72	4,87	5,07	11,96	11,73	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	100
CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	β-C ₅ H ₄ N	57,2	187-188	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	64,94	64,87	4,87	5,18	11,96	11,60	20 000	20 000	20 000	10 000	20
CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	γ-C ₅ H ₄ N	22,7	165-166	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	64,94	64,81	4,87	5,10	11,96	11,66	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	100
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	α-C ₅ H ₄ N	83,8	176-177	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,02	67,97	5,11	5,24	12,53	12,68	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	20
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	β-C ₅ H ₄ N	55,5	184-186	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,02	68,21	5,11	5,36	12,53	12,66	20 000	20 000	20 000	20 000	20
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	γ-C ₅ H ₄ N	43,8	116-118	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,02	68,24	5,11	5,26	12,53	12,68	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5
CH ₃	CH ₃	α-C ₅ H ₄ N	67,7	228-230	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60,22	60,24	5,05	5,27	16,20	16,21	500 000	500 000	500 000	200 000	5
CH ₃	CH ₃	β-C ₅ H ₄ N	55,5	244-245	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60,22	60,42	5,05	5,17	16,20	16,32	10 000	10 000	10 000	10 000	20
CH ₃	CH ₃	γ-C ₅ H ₄ N	33,3	238-239	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	60,22	60,34	5,05	5,28	16,20	16,25	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	5

Таблица 8



R	R'	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в ‰ ‰						Бактериостатическая активность в разведении 1 × 10				Одновременно переносимая доза в .мг /мыш.
					С		Н		N		шт. Akademia	шт. H ₃ Rv	шт. Bov 8	Б.Ц.Ж. 67	
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено					
α-C ₃ H ₄ N	α-C ₃ H ₄ N	37,1	127—129	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59,49	59,61	4,16	4,46	23,13	23,40	200000	200000	200000	200000	2
α-C ₃ H ₄ N	β-C ₃ H ₄ N	35,2	215—116	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59,49	59,54	4,16	4,03	23,13	23,27	200000	200000	200000	200000	10
α-C ₃ H ₄ N	γ-C ₃ H ₄ N	16,9	208—209	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59,49	59,26	4,16	4,35	23,13	22,96	500000	500000	500000	1000000	10
β-C ₃ H ₄ N	β-C ₃ H ₄ N	25,6	208—210	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59,49	59,13	4,16	4,42	23,13	23,10	10000	10000	10000	10000	50
β-C ₃ H ₄ N	γ-C ₃ H ₄ N	20,2	185—187	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59,49	59,41	4,16	4,28	23,13	23,25	200000	200000	200000	200000	50
γ-C ₃ H ₄ N	γ-C ₃ H ₄ N	17,5	196—198	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59,49	59,83	4,16	4,32	23,13	23,32	1000000	1000000	1000000	1000000	5

Опыты ставились на яично-агаровой среде Герольда, состав которой и методика проведения опытов описаны ранее [3, 4]. Острая токсичность препаратов изучалась на белых мышах. Результаты биологических исследований по каждой группе препаратов приведены в таблицах 6, 7 и 8.

В таблице 6 представлены гидразидо-гидразоны, среди которых выявлены соединения со значительной противотуберкулезной активностью. Наиболее высокая активность присуща, как показано в предыдущих работах, изоникотиноилгидразонам; пиколиноилпроизводные действуют несколько слабее, никотиноилгидразоны обладают незначительной активностью.

Изменения в структуре I проведены за счет радикала R, значение которого меняется от метила, хлорбензила до алкоксбензиллов (C_1-C_8), R' же соответствует бензилу и метилу. Разбор этих структур показывает, что утяжеление молекулы препаратов в положение 5 фуранового кольца ведет к усилению противотуберкулезной активности. Так, изоникотиноилгидразоны 5-*n*-бутокси- и *n*-амилоксибензилпроизводных подавляют рост БК в разведении 1/2—1/5 млн, тогда как вещества с метокси- и этоксибензильными остатками действуют в концентрации 1/500.000—1/1 млн. В последней графе таблицы приведены однократно переносимые дозы препаратов в мг/мышь, однако нет определенной связи между строением и их токсичностью для животных. Можно только отметить, что вещества с утяжеленной молекулой более токсичны, по сравнению с метоксизамещенными производными.

В таблице 7 представлены N,N'-диацилгидразины пиридин- α -, β - и γ -карбоновых- и 5-, а также 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот. В этом случае введение фуранового кольца в строение гидразидов пиридинкарбоновых кислот не вносит заметных изменений в активность препаратов. В этой группе также активность зависит от положения карбоксила в пиридиновом кольце и изоникотиноилпроизводные наиболее активны; пиколиноилгидразиды по своему действию приближаются к изоникотиноилпроизводным, а никотиноилпроизводные, как правило, почти лишены противотуберкулезных свойств. Изменение строения радикалов в фурановом кольце не влияет на туберкулостатическую активность препаратов.

Разбор таблицы 8, где приведены N,N'-диацилгидразины симметричного и несимметричного строения, показывает, что этой группе также присуща закономерность, наблюдаемая в ряду изоникотиноил-, пиколиноил- и никотиноилпроизводных. Выраженным противотуберкулезным действием (разведение 1/1 млн) обладает N,N'-бис-изоникотиноилгидрид и вещество, объединяющее пиколиноиловый и изоникотиноиловый остатки. В целом противотуберкулезное действие этих соединений не отличается от активности предыдущих групп, и замена фуранового кольца пиридиновым не приводит к повышению активности.

Экспериментальная часть

4-Этоксibenзилхлорид. Получен хлорметилированием фенетола в бензоле при температуре 0—(+2°) [6]. Выход 67—70%, т. кип. 102—105°/1 мм.

Метилловый эфир 5-*n*-этоксibenзилфуран-2-карбоновой кислоты, 40,0 г метилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл сухого сероуглерода, в присутствии 0,025 моля безводного хлористого цинка охлаждают до 0° и при перемешивании по каплям приливают 10 мл раствора 0,1 моля 4-этоксibenзилхлорида в 50 мл сероуглерода при температуре не выше 2°. Когда реакция заканчивается и смесь окрашивается в бурый цвет, приливают остальное количество раствора. Оставляют стоять при 0° 30 минут, удаляют охлаждающую баню и, когда температура повышается до комнатной, оставляют стоять еще 30 минут. Обрабаты-

вают льдом, разбавленной соляной кислотой, отделяют маслянистый слой и промывают его водой. Высушивают прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

5-п-Этоксibenзилфуран-2-карбоновая кислота. 0,1 моля метилового эфира 5-п-этоксibenзилфуран-2-карбоновой кислоты при нагревании и перемешивании омыляют 10%-ным раствором едкой щелочи, взятым с избытком. По охлаждении осаждают соляной кислотой.

2-п-Этоксibenзилфуран. Декарбосилирование проводят по описанию, данному для 5-бензилфурана [7], при температуре 190—200° в течение 2—3 часов. Нагревают еще 30—35 минут при температуре 230—240°, и образовавшуюся жидкость перегоняют в вакууме.

Декарбосилирование всех остальных соединений проводят в тех же условиях при температуре, не выше 250°.

5-п-Этоксibenзилфурфурол. Формилирование 5-п-этоксibenзилфурана проводят методом, описанным для 5-бензилфурана [3]. 0,15 моля диметилформамида охлаждают до 0° и при перемешивании медленно приливают 0,15 моля хлорокиси фосфора так, чтобы температура не повышалась выше 10°. По окончании смесь при 0° перемешивают 30 минут и приливают в течение получаса при температуре 10° 0,1 моля свежеперегнанного 2-этоксibenзилфурана. Оставляют стоять в ледяной бане 30 минут и столько же при комнатной температуре. Сливают в 200 мл ледяной воды, нейтрализуют углекислым натрием и оставляют на ночь. Экстрагируют эфиром, высушивают прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

5-п-Этоксibenзил-2-ацетилфуран. 5-п-Этоксibenзилфуран ацетируют методом, данным для 5-бензил-2-ацетилфурана [3]. 0,1 моля свежеперегнанного 5-п-этоксibenзилфурана и 0,2 моля уксусного ангидрида охлаждают до 0° и при перемешивании вносят 0,8 г кристаллической орто-фосфорной кислоты. Смесь при этой температуре перемешивают 30 минут, дают принять комнатную температуру и нагревают на кипящей водяной бане 3 часа. После охлаждения приливают 100 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают водой, 10%-ным раствором углекислого натрия, высушивают прокаленным сульфатом натрия, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме.

Гидрази́до-гидразо́ны α -, β -, и γ -пиридинкарбоновых кислот и 5-п-этоксibenзилфурфурола и 5-п-этоксibenзил-2-ацетилфурана. Гидрази́до-гидразо́ны получены действием гидразидов соответствующих пиридинкарбоновых кислот на 5-п-этоксibenзилфурфурол и 5-п-этоксibenзил-2-ацетилфуран в спиртовой среде [4]. Перекристаллизация проводилась из этанола или водного этанола.

5-Метил-4-бензилфурил-2-пиколиноилгидразид. Эквимолекулярные количества (0,05 моля) хлорангидрида 5-метил-4-бензилфуран-2-карбоновой кислоты [5] и гидрази́да пиколиновой кислоты в 60 мл сухого пиридина нагревают при температуре 120° в течение 10 часов. После охлаждения сливают в горячую воду, растирают палочкой образовавшуюся

массу, декантируют, повторив промывание несколько раз, высушивают, растирают в порошок и перекристаллизовывают из этанола.

Бис-пиколиноилгидразид. К эквимолекулярным количествам (0,1 моля) хлоргидрата хлорангидрида и гидразида пиколиновой кислоты при нагревании и перемешивании приливают раствор 7,0 г едкого кали в 200 мл абсолютного этанола. Нагревание продолжают 10 часов, фильтруют, из фильтрата досуха отгоняют спирт, и остаток многократно экстрагируют горячим этилацетатом. Фильтр несколько раз промывают горячей водой, фильтруют и осадок экстрагируют этилацетатом. Соединенные растворы высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель, фильтруют, и осадок высушивают на воздухе.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 18 IX 1965.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXXI. Մի քանի հիդրազիդա-հիդրազոններ և N,N'-դիացիլհիդրազիններ՝
որոնք հալապալարախտային միացություններ

Ս. Լ. Մնջոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Է. Ա. Մարգարյան, Ս. Ն. Հովհաննիսյան,
Գ. Ս. Խոհենյան, Ս. Գ. Ղալաջյան, Լ. Ս. Կոլոսյան, Հ. Ս. Սաճախարյան,
Լ. Գ. Ժուրուլի, Ս. Գ. Ղարաբոյոյան և Վ. Գ. Սառաֆյան

Ա մ փ ո փ ու մ

Այս աշխատանքը հակապալարախտային միացությունների ուսումնասիրության ուղղությամբ կատարվող հետազոտությունների շարունակությունն է: Ստացված են α -, β - և γ -պիրիդինկարբոնաթթուների և 5- ու 4,5-տեղակալված ֆուրֆուրոլի և 2-ացետիլֆուրանի 42 հիդրազիդա-հիդրազոններ (աղյուսակ 6); Ստացված են նաև α -, β - և γ -պիրիդինկարբոնաթթուների տեղակալված ֆուրան-2-կարբոնաթթուների N,N'-դիացիլհիդրազիններ (21 միացություն, աղյուսակ 7): Երկրորդ՝ պիրիդինային օղակի հակապալարախտային ազդեցությունը հետազոտելու նպատակով սինթեզված են սիմետրիկ կառուցվածքով N, N'-դիացիլհիդրազիններ (աղյուսակ 8):

Ինչպես ցույց են տալիս 6,7 և 8 աղյուսակներում սովյալները, միացությունների մեջ կան պրեպարատներ՝ օժտված 1/2—1/5 մլ. ակտիվություններ, ինչպես օրինակ, իզոնիկոտինոլիհիդրազիդի 5-պ-բուտօբսի-և 5-պամիլօբսիբենզիլային ածանցյալները: Համապատասխան պիկոլինոլային ածանցյալները համեմատաբար թույլ են ազդում, իսկ նիկոտինոլի շարքի հիդրազիդա-հիդրազոնները զուրկ են հակապալարախտային ազդեցությունից:

N,N'-Դիցիլհիդրազինների շարքում (աղյուսակ 7) ակտիվությունը նույնպես փոխվում է պիրիդինի օղակում կարբօբսիլ խմբի դիրքի փոփոխման հետ մեկտեղ, և իզոնիկոտինոլային ածանցյալները դարձյալ ավելի ակտիվ են:

N,N'-Դիացիլային սիմետրիկ և ոչսիմետրիկ հիդրազիններից ամենից ակտիվը դիհլոնիկոտինոիլհիդրազինն է և այն, որը միավորում է α - և γ -պիրիդիլային մնացորդները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Y. Bernstein, W. P. Iambor, Am. rev. tuberc., 67, 366 (1953).*
2. *Э. И. Черткова, Проблемы туберкулеза, 3, 92 (1957).*
3. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дэхикян, Л. Д. Журули, Изв. АН Арм.ССР, ХН, 15, 291 (1962).*
4. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Т. Н. Васильева, Л. Д. Журули, С. Г. Карагезян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 391 (1962).*
5. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Е. Калайджян, Л. З. Казарян, Э. А. Маркарян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 175 (1963).*
6. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ (хим. серия), 36, 21 (1952).*
7. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, ДАН АрмССР, 25, 201 (1957).*