

О. В. Зверева, А. В. Милютин, О. В. Бобровская, Т. Ф. Одегова

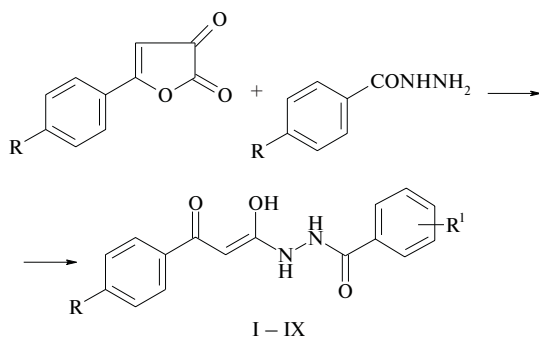
**СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ  $\beta$ -N-БЕНЗОИЛГИДРАЗИДОВ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ (АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ) КИСЛОТ**

Пермская государственная фармацевтическая академия

Реакцией дециклизации 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с гидразидами 4-метоксибензойной и 3-нитробензойной кислот в среде абсолютного диоксана были получены  $\beta$ -N-(4-метоксибензоил) и  $\beta$ -N-(3-нитробензоил)гидразиды ароилпировиноградных кислот, выход 52-88 %. Приведены таблицы с характеристиками соединений и таблица с антимикробной активностью полученных соединений.

Ранее было показано, что гидразиды ароилпировиноградных кислот (АПВК) проявляют противовоспалительную, анальгетическую, противосудорожную, противовирусную и антимикробную активность [1 – 5].

В продолжение исследований в области гидразидов АПВК нами были синтезированы  $\beta$ -N-(4-метоксибензоил) и  $\beta$ -N-(3-нитробензоил)гидразиды АПВК (I – IX). Соединения I – IX были получены по известной методике взаимодействием 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с гидразидами 4-метоксибензойной и 3-нитробензойной кислот в среде абсолютного диоксана [1 – 5].



I: R = H, R<sup>1</sup> = 4-OMe; II: R = H, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>; III: R = Me, R<sup>1</sup> = 4-OMe; IV: R = Me, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>; V: R = OEt, R<sup>1</sup> = 4-OMe; VI: R = Br, R<sup>1</sup> = 4-OMe; VII: R = Br, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>; VIII: R = Cl, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>; IX: R = Cl, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>.

Соединения I – IX — белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества, нерастворимые в воде, легко растворимые при нагревании в спирте, диоксане, ацетонитриле, легко растворимые в ДМСО и ДМФА. Подобно другим производным АПВК, спиртовые растворы полученных гидразидов дают вишневою окраску со спиртовым раствором хлорида железа(III), что свидетельствует о наличии енольного гидроксила [6].

Структура соединений подтверждена данными ПМР- и ИК-спектроскопии. В ПМР-спектрах соединений присутствуют сигналы всех протонсодержащих фрагментов молекул в ожидаемых областях. В спектрах всех соединений присутствуют сигналы протонов ароматических колец в области 7,21 – 7,8 м.д., сигнал  $\beta$ -метинового протона в области 6,9 – 7,31 м.д. Сигналы протонов  $\beta$ -метиленовой группы для всех соедине-

ний, кроме 5, не наблюдаются, что свидетельствует об их полной енолизации [3]. Сигналы протонов аминогрупп гидразидного фрагмента присутствуют в виде двух синглетов при 10,61 – 10,72 м.д. и 10,9 – 11,2 м.д. (соединения I, III, V, VI, VIII, содержащие метоксигруппу) и уширенного сигнала при 8,8 – 10,1 м.д. (соединения II, IV, VII, IX, содержащие нитрогруппу). Для соединений I, III, V, VI, VIII присутствует синглет метоксигруппы в области 3,82 – 3,89 м.д., что соответствует литературным данным [4].

В ИК-спектрах соединений I – IX присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями аминогрупп гидразидного фрагмента в области 3320 – 3328 см<sup>-1</sup>, гидразидных карбонил в области 1690 – 1620 см<sup>-1</sup>,  $\gamma$ -кетонного карбонила в области 1608 – 1620 см<sup>-1</sup>. Понижение частоты колебаний  $\gamma$ -карбонила по сравнению с колебаниями карбонила в обычных  $\beta,\beta$ -дикетонах свидетельствует о вовлечении его в внутримолекулярную водородную связь Н-хелатного типа [7].

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры соединений записаны на спектрометре UR-20 (Германия) в пасте вазелинового масла. Спектры ПМР сняты на приборах РЯ-2310 (Россия) (рабочая частота 60 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ГМДС.

**$\beta$ -N-4-метоксибензоилгидразид 4-бромбензоилпировиноградной кислоты (VI).** 10 ммоль (1,66 г)

Таблица 1

**Характеристики соединений I – IX**

Соединение	T <sub>пл.</sub> , °С	Выход, %	Брутто-формула
I	173 – 175	72	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
II	140 – 142	52	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
III	150 – 152	87	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
IV	199 – 201	69	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
V	142 – 143	83	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
VI	186 – 188	88	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
VII	187 – 189	65	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
VIII	163 – 165	87	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
IX	173 – 175	71	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>

Таблица 2

## Спектральные характеристики полученных соединений

Соединения	Спектр ПМР, $\delta$ , м.д., ДМСО- $d_6$
I	7,1 с (1H, CH=), 7,57 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 10,71 с (1H, NH), 11,12 с (1H, NH), 3,89 с (1H, OCH <sub>3</sub> )
II	8,11 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CH=), 11,43 уш. с (2H, NH-NH)
III	7,19 с (1H, CH=), 7,4 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 10,61 с (1H, NH), 10,95 с (1H, NH), 3,82 с (1H, OCH <sub>3</sub> ), 2,45 с (3H, CH <sub>3</sub> )
IV	7,93 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CH=), 10,98 уш. с (2H, NH-NH), 2,43 с (3H, CH <sub>3</sub> )
V	7,31 с (1H, CH=), 7,62 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 4,02 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 10,72 с (1H, NH), 11,2 с (1H, NH), 3,89 с (1H, OCH <sub>3</sub> )
VI	7,13 с (1H, CH=), 7,58 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 10,69 с (1H, NH), 10,9 с (1H, NH), 3,87 с (1H, OCH <sub>3</sub> )
VII	7,54 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CH=), 10,4 уш. с (2H, NH-NH)
VIII	7,25 с (1H, CH=), 7,8 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 10,7 с (1H, NH), 11,06 с (1H, NH), 3,85 с (1H, OCH <sub>3</sub> )
IX	7,84 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CH=), 11,26 уш. с (2H, NH-NH)

гидразида 4-метоксибензойной кислоты растворяют в 30 мл безводного диоксана при нагревании до 60 – 70 °С. Полученный раствор приливают к раствору 10 ммоль (2,53 г) 5-(4-бромфенил)-2,3-дигидрофуран-2,3-диона в 30 мл того же растворителя. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 3,67 г (88 %). Т.пл. 186 – 188 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3510 шир. (NH); 1695 (CONH); 1620 (C=O, хелат). ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7,58 м (Ar); 7,1 с (CH=); 3,87 с (-OCH<sub>3</sub>); 10,7 с (1H, CO-NH); 11,06 с (1H, NH-CO). Соединения I – V, VII – IX получают аналогично. Характеристики синтезированных гидразидов представлены в табл. 1, спектральные характеристики полученных соединений – в табл. 2

## Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* M17 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* P209 определяли стандартным методом двукратных серийных разведений в мясоептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250000 микробных

Таблица 3

## Антимикробная активность соединений

Соединение	Антимикробная активность МИК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	500	500
III	31	62
V	250	250
VI	62	62
VII	15,6	31
VIII	500	500
IX	250	250

тел в 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), приводящую к подавлению роста тест-микроорганизмов.

Как видно из табл. 2, изученные соединения обладают различной противомикробной активностью. Наиболее выраженное бактериостатическое действие оказывают соединения III, VI, VII, которые активны как по отношению к кишечной палочке, так и золотистому стафилококку.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, Р. Р. Махмудов и др., *Третий Российский национальный конгресс "Человек и лекарство"*, Москва (1996), с. 36.
2. А. В. Милютин., Н. В. Сафонова, В. О. Козьминых и др., *Биологически активные соединения, синтез и использование*, Пенза (1992), сс. 56 – 57.
3. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, В. И. Ильенко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(7 – 8), 28 – 31 (1992).
4. А. В. Милютин, Н. М. Игидов, В. О. Козьминых и др., Сб. научных статей. "Актуальные вопросы фармации", Барнаул (1995), сс. 121 – 125.
5. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, Р. Р. Махмудов и др., *Пермская фармацевтическая академия*, Пермь (1996), с. 7. – Деп. в ВИНТИ 16.07.96. № 2386. В 96.
6. Л. Н. Курковская, Н. Н. Шапетько, Ю. С. Андрейчиков и др., *Журн. структ. химии*, **13**(6), 1026 – 1032 (1972).
7. Ю. С. Андрейчиков, Р. Ф. Сараева, Ю. А. Налимова и др., *Ж. орган. химии*, **14**(2), 371 – 373 (1978).

Поступила 26.02.04.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF  $\beta$ -N-BENZOYLHYDRAZIDES OF 4-ARYL-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENIC (AROYLPIRUVIC) ACIDS.

O. V. Zvereva, A. V. Milutin, O. V. Bobrovskaya, T. F. Odegova.

Perm State Pharmaceutical Academy, Russia.

The reaction of decyclization 5-aryl-2,3-dihydrofuran-2,3-dions by hydrazides of 4-methoxybenzoic and 3-nitrobenzoic acids in dioxane were prepared  $\beta$ -N-(4-methoxybenzoyl) and  $\beta$ -N-(3-nitrobenzoyl) hydrazides 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic (aroylpyruvic) acids, which were tested for antibacterial activity.