

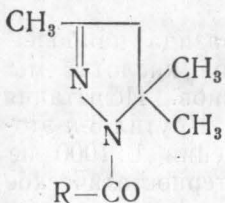
А. Н. КОСТ, Г. Н. ПЕРШИН, В. В. ЕРШОВ, С. Н. МИЛОВАНОВА  
и Э. Б. ЕВРЕИНОВА

## РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИНА. XXIII. ОБ 1-АЦИЛПИРАЗОЛИНАХ И ИХ ДЕЙСТВИИ НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

За последние 8—10 лет после открытия бактериостатического действия гидразида изоникотиновой кислоты и в особенности после создания его производного — фтивазида [1, 2], в настоящее время широко применяемого для борьбы с туберкулезом, внимание многих исследователей направлено на поиски новых химиотерапевтических средств среди ацилгидразинов и ацилгидразонов.

Несмотря на широту захваченных объектов, эти поиски до сих пор касались, как правило, линейно построенных ацилгидразонов. В нашей работе в качестве объектов исследования взяты 1-ацилпиразолины, являющиеся циклическими аналогами ацилгидразонов. Соединения эти в настоящее время стали достаточно доступными. В частности, разработано несколько способов синтеза пиразолинов [3—7], а также исследованы условия и аномальные случаи ацилирования [8].

Вначале мы синтезировали и обследовали ацильные производные 3,5,5-триметилпиразолина, который легко получается из азина ацетона [3]. Оказалось, что при введении в ядро указанного пиразолина остатков жирных кислот, бензоильной группировки (с нитрогруппой или без нее) или остатка изоникотиновой кислоты получают соединения, обладающие лишь незначительным бактериостатическим действием.



R = CH<sub>3</sub> (I) *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (II), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (III), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IV).  
3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (V), 4-пиридил (VI).

Полученные таким путем вещества *in vitro* в разведении 1:2000 не влияют на рост золотистого стафилококка, гемолитического стрептококка, кишечной, брюшнотифозной, дизентерийной, дифтерийной и си-

негнойной палочек, палочек протей vulgaris, а также спор антракоида. Соединения (II), (III) и (V) в разведении от 1:1000 до 1:2000 подавляют рост палочки человеческого туберкулеза, а остальные (I, IV и VI) при этих разведениях не активны. То же самое можно сказать о действии этих веществ на патогенные грибки. Соединения (I) и (IV) в разведениях от 1:1000 до 1:4000 подавляют рост микроспорона, трихофитона и ахориона, но не влияют на рост актиномицетов и дрожжеподобных грибков. Остальные препараты (II, III, V, VI) при разведении 1:1000 не активны.

Мы изучили также ацильные производные других 3,5,5-триалкилпиразолинов. При этом оказалось, что 1-формил-5-метил-3,5-диэтилпиразолин при разведении 1:1000 не активен по отношению ко всем испытанным микроорганизмам. У 1-формил-5-метил-3,5-дипропилпиразолина и 1-ацетил-3-метил-5,5-пентаметилпиразолина отмечается слабое бактериостатическое действие (от 1:1000 до 1:2000) в отношении палочки человеческого туберкулеза, микроспорона и ахориона (синтез этих веществ описан ранее [3]). Совсем не обладает бактериостатическим действием (в разведении 1:1000) 1-формил-4,4-диметил-5-изопропилпиразолин (VII). При замене формильной группы на ацетильную (то есть у 1-ацетил-4,4-диметил-5-изопропилпиразолина (VIII)) было замечено слабое подавление роста патогенных грибков. Еще более токсичен 1-формил-4-изопропил-5-изобутилпиразолин (IX). Таким образом, антимикробное действие усиливается при удлинении углеводородной цепочки как у ацильного остатка, так и в положении 5 (табл. 1).

Таблица 1  
Бактериостатическое действие 1-ацилпиразолинов

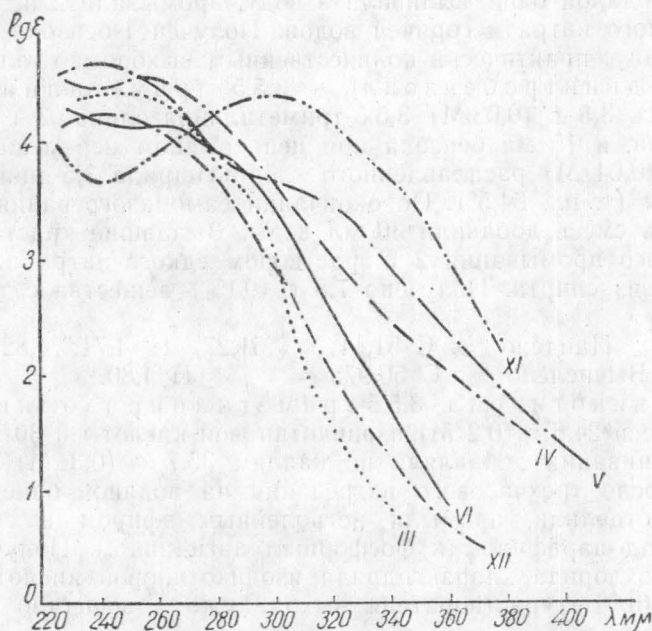
Название микроорганизма	Максимальное разведение, при котором отмечено бактериостатическое действие препарата						
	I	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Палочка человеческого туберкулеза	н*	н	1:800	1:800	1:1600	1:2000	1:32000
Палочка птичьего туберкулеза . . .	н	н	1:400	1:400	1:800	1:4000	1:16000
Кислотоустойчивый сапрофит В <sub>5</sub> . .	н	н	1:200	1:800	1:3200	1:2000	1:2000
Патогенный грибок микроспорон . .	1:2000	н	1:400	1:800	1:6400	1:8000	1:1000
Патогенный грибок трихофитон . . .	1:2000	н	1:400	1:1600	1:6400	1:4000	н
Патогенный грибок ахорион . . . . .	1:4000	н	1:400	1:3200	1:2800	1:4000	1:2000
Актиномицеты . . . . .	н	н	1:400	1:200	1:1600	1:4000	1:8000
Дрожжеподобный грибок (Candida alb.) . . . . .	н	н	1:200	1:200	1:200	1:2000	н

\* Буква „н“ означает, что при разведении 1:1000 препарат не влияет на рост данных микроорганизмов.

В связи с тем, что среди препаратов типа фтивазида наиболее активны замещенные бензальгидразиды изоникотиновой кислоты, мы синтезировали ряд 3-арил- и 3-арил-1-ацилпиразолинов. Испытания показали, что 3-метил-1,5-дифенил-, 1,3,5-трифенил-, 1-бутил-3-п-этоксифенил- и 1-бензоил-3-п-толил-пиразолины в разведении 1:1000 не обладают антимикробным действием. Слабое бактериостатическое действие показал 1-ацетил-3-п-этилфенилпиразолин (X), подавляющий рост ряда кокковых бактерий в разведении 1:2000. Наибольшую активность против туберкулезной палочки показал 1-изоникотиноил-3-п-изопропилфенилпиразолин (XI), но эта активность (бактериостати-

ческое действие в разведении 1:32 000) далека от активности фтивазида.

Наряду с ацилпиразолинами были обследованы 1-нитрозопиразолины; их синтез описан в работах [6, 7]. Эти вещества в разведении 1:2000 не влияют на рост золотистого стафилококка, гемолитического стрептококка, дизентерийной, дифтерийной, кишечной, брюшнотифозной и синегнойной палочек, а также спор антракоида; может быть отмечено только слабое действие на патогенные грибки (табл. 2), возрастающее с увеличением длины алкильного радикала в положении 4.



Спектры поглощения 1-ацилпиразолинов (в метило-  
вом спирте); препараты: III ( $\lambda$  макс. 247 м $\mu$ ,  $lg\epsilon$  4,348);  
IV ( $\lambda$  макс. 254 м $\mu$ ,  $lg\epsilon$  4,501); V ( $\lambda$  макс. 234 м $\mu$ ,  
 $lg\epsilon$  4,693); VI ( $\lambda$  макс. 262 м $\mu$ ,  $lg\epsilon$  4,189); XI ( $\lambda$  макс.  
300—302 м $\mu$ ,  $lg\epsilon$  4,362); XII ( $\lambda$  макс. 243 м $\mu$ ,  $lg\epsilon$  4,154)

Недавно Я. И. Постовский и Н. Н. Верещагина [9] синтезировали 1-изоникотиноил-3-метил-5-фенилпиразолин, бактериостатическое действие которого также оказалось значительно ниже активности фтивазида. По-видимому, для активности аналогов фтивазида существенное значение имеет наличие атома водорода у азота, связанного с ацильной группой.

Среди исследованных ацилпиразолинов несколько соединений не было ранее описано. Для их характеристики, помимо элементарного анализа, мы прибегли к спектрам поглощения (см. рисунок), так как при ацилировании пиразолинов могло произойти расщепление цикла [8].

Спектры поглощения в ультрафиолетовой области для соединений III—VI, а также взятого для сравнения 1-бензоил-4-изопропил-5-изобутилпиразолина (XII) весьма сходны (максимум в области 230—260 м $\mu$ ). У соединения (XI), которое отличается от предыдущих наличием сопряжения двойной связи углерод—азот с ароматической систе-

мой бензоильного кольца, максимум поглощения смещен к видимой части спектра (300—302 мμ) \*.

### Экспериментальная часть

1 - Бензоил - 3,5,5 - триметилпиразолин (III). Смесь 25,5 г 3,5,5-триметилпиразолина (т. кип. 47—48° при 8 мм;  $n_D^{20}$  1,4552;  $d_4^{20}$  0,9123), 63,3 г бензойного ангидрида и 25 мл диоксана нагревали 2 часа на водяной бане, выливали в воду, промывали 2 н. водным раствором едкого натра и горячей водой. Получен 1-бензоил-3,5,5-триметилпиразолин с практически количественным выходом, т. пл. 94° [8].

1 - (3,5 - динитробензоил) - 3,5,5 - триметилпиразолин (V). В смесь 3,5 г (0,03 M) 3,5,5-триметилпиразолина, 3 г соды, смоченной водой, и 15 мл бензола при непрерывном перемешивании вводили 9,1 г (0,04 M) расплавленного хлорангидрида 3,5-динитробензойной кислоты (т. пл. 64,5°). По окончании саморазогревания реакционной массы в смесь добавили 30 мл воды. Выпавшие кристаллы после многократного промывания 2 н. раствором едкого натра перекристаллизовывали из спирта. Получено 7,8 г (90%) вещества с т. пл. 132—133°.

Найдено %: С 51,11; 51,27; Н 4,71; 4,82.

$C_{13}H_{14}O_5N_4$ . Вычислено %: С 50,97; Н 4,80.

1 - Изоникотиноил - 3,5,5-триметилпиразолин (VI). К кипящей смеси 24,6 г (0,2 M) изоникотиновой кислоты и 30 мл бензола при перемешивании добавляли по каплям 35,7 г (0,3 M) хлористого тионила. После трехчасового нагревания на водяной бане выпавшие кристаллы отделили, промыли петролейным эфиром и сушили под вакуумом над парафином и фосфорным ангидридом. Получено 35,5 г (96%) гидрохлорида хлорангидрида изоникотиновой кислоты с т. пл. 163—164° [10]. Без растворителя выход хуже и вещество получается менее чистым.

К 32,5 г (0,18 M) полученного таким путем вещества при перемешивании и наружном охлаждении добавляли 60 мл триэтиламина, а затем по каплям 16 г (0,15 M) 3,5,5-триметилпиразолина [3]. После прекращения саморазогревания смесь выдерживали 2 часа при комнатной температуре, подщелочили, и отделившееся масло промыли горячей водой. При стоянии из него выпали кристаллы 1-изоникотиноил-3,5,5-триметилпиразолина с т. пл. 115—118°. После перекристаллизации из спирта получено 12 г (37%) вещества с т. пл. 118,5—119,5°.

Найдено %: N 19,13; 19,28.

$C_{12}H_{15}ON_3$ . Вычислено %: N 19,34.

При попытке провести синтез без щелочного агента (в абсолютном бензоле) выход снизился до 15%.

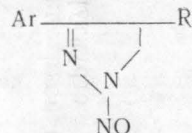
1 - Ацетил - 3 - n - этилфенилпиразолин (X). Смесь 8,7 г 3-n-этилфенилпиразолина [6] с 10,4 г уксусного ангидрида выдерживали 1 час при комнатной температуре (при перемешивании). Добавили 50 мл воды и отфильтровали выпавшие кристаллы. Получено 5,7 г (53%) 1-ацетил-3-n-этилфенилпиразолина, т. пл. 81° (из эфира).

Найдено %: С 71,91; 71,95; Н 7,30; 7,35.

$C_{13}H_{16}ON_2$ . Вычислено %: С 72,18; Н 7,46.

\* Спектры поглощения сняла Н. Б. Куплетская на приборе СФ-4; растворитель — метиловый спирт.

## Бактериостатическое действие 1-нитрозо-3-арилпиразолинов



Наименование микроорганизма	Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ,	Ar= <i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,	Ar= <i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,	Ar= <i>n</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,	Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ,	Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ,	Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ,
	R=H	R=H	R=H	R=H	R=CH <sub>3</sub>	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R= <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Палочка человеческого туберкулеза . . . . .	п*	н	1:1000	1:2000	1:4000	1:2000	н
Палочка птичьего туберкулеза . . . . .	п	н	н	н	1:1000	1:1000	н
Кислотоустойчивый сапрофит В <sub>5</sub> . . . . .	п	н	н	н	1:1000	1:1000	н
Патогенный грибок микроспорон . . . . .	н	1:1000	1:2000	1:8000	1:4000	1:4000	1:16000
"    "    трихофитон . . . . .	п	1:2000	1:1000	1:4000	1:2000	1:4000	1:16000
"    "    ахорион . . . . .	н	1:2000	1:2000	1:8000	1:4000	1:4000	1:32000
Актиномицеты . . . . .	н	н	п	н	п	н	1:2000
Дрожжеподобный грибок (Candida alb.) . . . . .	п	п	н	п	п	н	1:1000

\* Буква „п” означает, что при разведении 1:1000 препарат не влияет на рост данных микроорганизмов.

1 - Изоникотиноил-3-(*n*-изопропилфенил)-пиразолин (XI). К 16 г (0,06 М) гидрохлорида хлорангидрида изоникотиновой кислоты, 30 мл бензола и 6 г кристаллической соды при постоянном перемешивании прибавляли 12 г (0,06 М) 3-(*n*-изопропилфенил)-пиразолина [6], затем перемешивали при комнатной температуре 2 часа, подщелочили едким натром и экстрагировали эфиром. Из эфирного слоя при упаривании выпали кристаллы 1-изоникотиноил-3-(*n*-изопропилфенил)-пиразолина. Выход 5,3 г (70%), т. пл. 135—136,5° (из спирта).

Найдено %: С 73,49; 73,57; Н 6,48; 6,55.

$C_{18}H_{19}ON_3$ . Вычислено %: С 73,70; Н 6,53.

1 - Бензоил - 4 - изопропил - 5 - изобутилпиразолин (XII). К 16,8 г (0,1 М) 4-изопропил-5-изобутилпиразолина [4] в присутствии 7 г кристаллической соды прибавляли по каплям при постоянном перемешивании 16 г (0,12 М) хлористого бензоила. Через 1 час добавили 50 мл эфира, отделили масляный слой, промыли его 2 н. соляной кислотой и раствором едкого натра, сушили поташом и перегнали в вакууме. Получено 11,4 г (42%) вещества с т. кип. 192,5° (7 мм);  $n_{20}^D$  1,5447;  $d_4^{20}$  1,0672;  $MR_D$  80,66.  $C_{17}H_{23}ON_2$ . Вычислено 80,46.

При стоянии вещество закристаллизовалось в виде белых кубических кристаллов с т. пл. 72,5—73° (из спирта). Расплавленное вещество трудно кристаллизуется и имеет  $n_D^{20}$  1,5446.

Найдено %: N 10,39; 10,41.

$C_{17}H_{23}ON_2$ . Вычислено %: N 10,28.

## Выводы

Синтезирован ряд ацилпиразолинов — циклических структурных аналогов ацилгидразонов. При испытаниях эти вещества показали незначительную бактериостатическую активность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шукина М. Н., Першин Г. Н., Макеева О. О., Сазонова Е. Д., Никитская Е. С., Янина А. Д., Яковлева А. И. ДАН СССР, 84, 981, 1952.
2. Химия и медицина. Фтивазид. Сб. под ред. проф. Г. Н. Першина. Медгиз, М., 1954.
3. Кост А. Н., Грандберг И. И. ЖОХ, 26, 1717, 1956.
4. Кост А. Н., Грандберг И. И. ЖОХ, 26, 2319, 1956.
5. Грандберг И. И., Кост А. Н., Терентьев А. П. ЖОХ, 26, 3450, 1956.
6. Ершов В. В., Кост А. Н., Терентьев А. П. ЖОХ, 27, 258, 1957.
7. Кост А. Н., Ершов В. В. ЖОХ, 27, 1072, 1957.
8. Ершов В. В., Кост А. Н., Евреинова Э. Б. ДАН СССР, 113, 813, 1957.
9. Постовский Я. И., Верещагина Н. Н. ДАН СССР, 110, 802, 1956.
10. Späth E., Spitzer H. Ber., 59, 1479, 1926.

Поступила в редакцию  
11. 7. 1958 г.

Кафедра  
органической химии и  
Всесоюзный научно-исследова-  
тельский химико-фармацев-  
тический институт  
им. С. Орджоникидзе