

# Вестник МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

№ 3—1959

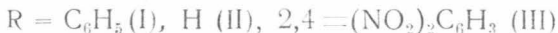
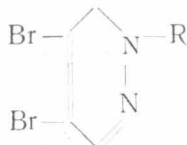
А. Н. КОСТ, А. А. ШУМАКОВА, Е. И. КОЗЛОВА, И. И. ГРАНДБЕРГ

## РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИНА. XXVI. О ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ПИРИДАЗИНОВ И ГИДРАЗОНОВ

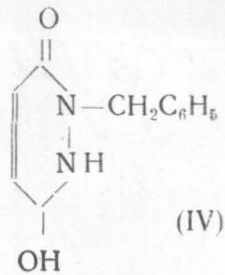
Некоторые фенилгидразоны, например фенилгидразоны пиперонала [1], обладают фунгицидной активностью. Среди ацилгидразонов известно много препаратов, подавляющих рост грибов, патогенных для человека (см. например [2]). В одной из предыдущих работ было обследовано действие некоторых производных гидразина на возбудителя бурой пятнистости томатов [3], причем оказалось, что ацетилгидразон ацетона и 4,5-дибром-1-фенилпиридазон-6 (I) являются довольно активными фунгицидами.

В настоящей работе действием гидразина и 2,4-динитрофенилгидразина на броммуковую кислоту были синтезированы 4,5-дибромпиридазон-6 (II) и 4,5-дибром-1-(2,4-динитрофенил) пиридазон-6 (III). Аналогично из малеинового ангидрида и бензилгидразина получен 1-бензил-3-оксипиридазон-6 (IV). Для последнего мы принимаем оксипиридазоновую структуру, а не пиридазиндионовую, как было доказано для аналогичных соединений [4].

Структурно пиридазоны являются циклическими ацилгидразонами, поэтому мы испытывали их наряду с некоторыми гидразонами и 1-ацилпиразолинами. Предварительные испытания показали, что дибромфенилпиридазон (I) не токсичен при введении крысам с пищей в количестве до 50 мг/кг живого веса (данные Н. М. Дукельской, биолого-почвенный факультет МГУ), а вещества (I—III) в концентрации 1 г/м<sup>2</sup>



- не обладают контактным инсектицидным действием при опытах на домашней мухе и бобовой тле (данные А. Н. Мирзы, биолого-почвен-



ный факультет МГУ). Бензилоксипиридазон (IV) в разведении 1:200 не оказывает бактериостатического действия как на собственно бактерии, так и на болезнетворные грибки.

Несколько интереснее оказался дибромдинитрофенилпиридазон (III), который *in vitro* задерживает развитие золотого стафилококка, дифтерийной палочки, спор антракоида и палочки человеческого туберкулеза в разведении, соответственно 1:4000, 1:2000, 1:2000 и 1:4000. Против болезнетворных грибков этот препарат действует слабее, подавляя в разведении 1:1000 рост микроспора и ахориона, но не влияя на развитие трихофитона, актиномицетов и дрожжеподобного грибка (данные С. Н. Миловановой, ВНИХФИ).

Все полученные вещества были подвергнуты обследованию на фунгицидность. В качестве объекта были взяты споры грибка *Helminthosporium sativum*. Спиртовой (5-процентный) раствор исследуемого вещества разводили водой и наносили на поверхность стекла. В некоторых случаях в качестве растворителя был взят диоксан или смесь спирта с эмульгатором ОП-7, которая после добавления воды превращалась в эмульсию. После испарения растворителя оставалась пленка, на которую помещали каплю водной суспензии спор грибка.

Среди пиридазонов наиболее активным оказался дибромдинитропиридазон (III), который в виде 0,05-процентного раствора почти полностью подавляет рост спор грибка. С удалением нитрогрупп активность вещества падает (см. табл. 1). Применение других растворителей существенно не изменило токсичности исследуемых веществ.

Таблица I

Процент прорастания спор *Helminthosporium sativum* в присутствии дибромпиридазонов

Препараты	Концентрация, %			Контроль (вода)
	0,1	0,05	0,01	
4, 5-Дибромпиридазон-6 . . . . .	8,5	21,7	—	75,3
1-Фенил-4, 5-дибромпиридазон-6 . . . . .	0	23,7	85,8	75,3
1-(2,4-Динитрофенил) 4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	0	1,3	85,4	75,3

В связи с проблемой защиты резиновых изделий от поражений микроорганизмами в условиях тропического климата мы обследовали действие этих веществ на бактерии, актиномицеты и грибки, разрушающие каучук и резину (табл. 2). Оказалось, что пиридазоны, включая и наиболее активное вещество (III), весьма слабо действуют на

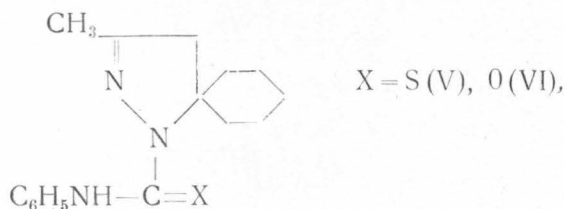
Действие циклических ацилгидразонов на рост микроорганизмов, разрушающих каучук

Препараты	Микроорганизмы									
	Bacillus mesentericus	Bacillus subtilis	Mycobacterium lacticolum	Actinomyces № 1	Astinomyces № 14	Trichoderma sp.	Pescilomyces varioti	Aspergillus fumigatus	Желтый гриб*	Neurospora
Г-Ацетил-3, 5, 5-триметилпиразолин . . .	0	0/12	0	0/13	0	12/	0	0	0	0
1-(3,5-Динитробензоил)-3, 5, 5-триметилпиразолин . . . . .	0	0	0	16/	0	20/	11/	0	0	—
1-Изоникотиноил-3, 5, 5-триметилпиразолин . . . . .	0	0	0	13/	0	0	0	0	0/29	0
1-Бензоил-4-этил-5-пропилпиразолин . . . . .	0	0	0	0/11	14/	15/	0	0	0	0
1-Фенилкарбамидо-3-метил-5,5-пентаметилпиразолин . . . . .	0	0	0	0	20/	0/14	P	P	40/	P
Аниlid 3-метил-5-(фурил-2) пиразолин-1-тиокарбоновой кислоты . . . . .	0	0	0	0	0	P	P	P	0/15	20/
Гидразид малеиновой кислоты . . . . .	0	0	25/	13	26/	P	P	P	P	P
1-Фенил-4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	0	0	0	0/17	0	0	P	12/14	25/	P
1-(2,4-Динитрофенил)-4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	3/	10/	0	0	0	0	P	0	0	0/30
1-Фенил-3-метилсульфондиазол . . . . .	0	0	0	0	0	0	0	0/14	40/	50/
3,7-Димеркапто-1,5-дифенилтриазино-триазол . . . . .	0	0	13/	0/3	11/	0	0	P	P	P

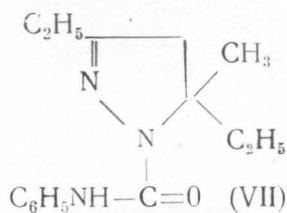
Примечания. Все испытанные вещества не влияют на рост Proactinomyces tuber. Числитель—диаметр зоны подавления роста микроорганизмов. Знаменатель—диаметр зоны угнетения роста (в мм). P означает, что место нанесения вещества на каучуковую пленку обрастает грибом

все испытанные микроорганизмы. В частности, актиномицеты, разрушающие каучук, оказались такими же стойкими, как и патогенные для человека (методика испытаний была описана ранее [5]).

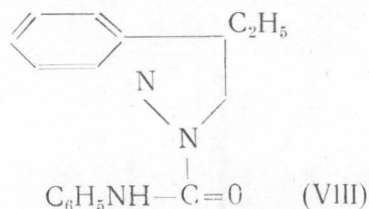
Следуя структурной аналогии, мы перешли к 1-ацилпиразолинам, которые также являются циклическими ацилгидразонами и были уже предметом обследования как бактериостатические вещества [6, 7]. Интересно отметить, что 1-фенилтиокарбамидо-3-метил-5,5-пентаметилпиразолин (V), так же как и другие тиомочевины пиразолинового ряда, практически не обладает бактериостатическим действием [7]. При испытании аналогичного вещества (VI), в котором атом серы заме-



щен на кислород, неожиданно обнаружилось довольно сильное антигрибковое действие. Так, вещество (VI) подавляет рост патогенных грибов микроспорона и ахориона в разведении 1:64 000 и триофитона — в разведении 1:32 000 (на рост кокковых и кислотоупорных бактерий в разведении 1:1000 не действует).



Мы синтезировали аналоги этого вещества, но 1-фенилкарбамидо-5-метил-3,5-диэтилпиразолин (VII) и 1-фенилкарбамидо-3-фенил-4-этилпиразолин (VIII) практически не показали антимикробного действия (данные С. Н. Миловановой, ВНИХФИ).



При опытах с *Helminthosporium sativum* вещество (VII) оказалось активным фунгицидом (табл. 3). Оно практически полностью подавляет прорастание спор этого грибка при концентрации 0,1%. Несколько слабее действует 1-фенил-3-ацетамидопиразолин, который тормозит прорастание спор грибка (в спирте — 22,1%, в ацетоне — 3%, контроль — 61,4%). Почти такой же активностью обладает 1,2-ди(1-цианциклогексил-1) гидразин (в спирте — 26,6%, в ацетоне — 1,9%; при применении 0,1-процентного водно-ацетонового раствора — 39% прорастания спор).

Влияние производных гидразина на прорастание спор *Helminthosporium sativum*

Препарат	Процент прорастания спор при концентрации раствора, %		
	1	0,5	0,1
Ацетилгидразон циклогексанона . . . . .	0	8,2/	25,9/
Бензонлгидразон ацетона . . . . .	0	0,4/	18/
Фенилгидразон изобутиральдегида . . . . .	0	0,5	10,6
Фенилгидразон бензальдегида . . . . .	50	65	36,4/71
Фенилгидразон ацетофенона . . . . .	—	—	—
Фенилгидразон ацетонсульфокислоты (калиевая соль) . . . . .	—	0	35,8/23,3
Фенилгидразон <i>n</i> -метилацетофенонсульфокислоты (бариевая соль) . . . . .	—	35	68,5/65,5
Фенилгидразон фенилглиоксальсульфокислоты (натриевая соль) . . . . .	—	18	2,3/25,4
1-Фенилкарбамидо-5-метил-3,5-диэтилпиразолин . . . . .	—	0	12,9/
1-Фенил-4-нитропиразол . . . . .	—	—	3,6
3,5-Диметилпиразол (комплекс с хлористым цинком) . . . . .	0	0	25,7/56,3
3-Метилтетрагидропиридазин (хлоргидрат) . . . . .	2,5/	3,7/	30,2/
4-Амино (1, 2, 4) триазол . . . . .	0	6/10	30,3/58,7

Примечание. Числитель—в воде; знаменатель—в 2-процентном водном растворе спирта.

По отношению к микроорганизмам, разрушающим каучук, соединение (VI) оказалось малоэффективным (см. табл. 2). Значительное подавление роста можно отметить только для одной из разновидностей актиномицетов и для «желтого гриба», растущего на каучуке. Вещество (V) вообще не показало антимикробного действия. Другие 1-ацилпиразолины малоактивны, что ранее отмечалось в отношении патогенных микроорганизмов [6]. В частности, 1-бутирил-, 1-изовалерил-, 1-бензолил- и 1-*m*-нитробензоил-3,5,5-триметилпиразолин, а также ацетилгидразон ацетона и ацетилгидразон циклогексанона подавляют рост только *Actinomyces* № 1, да и то неполностью. Совсем не проявили антимикробное действие: аниlid фенилгидразона  $\alpha$ ,  $\beta$ -дикетомасляной кислоты (который образуется при действии хлористого фенилдиазония на аниlid ацетоуксусной кислоты), тетрагидрофталилгидразид, фталазон и 1-фенилтиокарбамидо-3,5-дифенилпиразолин.

Обследование ацил- и арилгидразонов (см. табл. 3) не позволило выявить вещества с фунгицидной активностью при разведении больше чем 0,1%. Поэтому были испытаны некоторые другие соединения, содержащие гидразинную группировку атомов. Среди них заслуживает внимания комплекс хлористого цинка с 3,5-диметилпиразолом (см. табл. 3). Однако его применению мешает очень плохая растворимость.

На основании проведенного обследования были отобраны некоторые вещества, которые испытывались в условиях оранжереи. Для этого растения пшеницы в фазе двух листьев опрыскивали 0,1-процентным водноспиртовым раствором исследуемого вещества и на следующий день заражали растение спорами бурой ржавчины (*Puccinia triticina*). Полученные данные (табл. 4) говорят о том, что дибромпиридазоны обладают заметным фунгицидным действием даже по отношению к очень устойчивому грибку *Puccinia triticina*. Взятые для сравне-

ния галоидхиноны, широко применяемые как эффективные фунгициды, показали почти такое же действие.

Таблица 4

Фунгицидная активность дибромпиридазонов в оранжевых опытах (против *Russinia triticipina*)

Препараты	Поражение растений, %
4,5-Дибромпиридазон-6 . . . . .	17,3
1-Фенил-4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	19,0
1-(2,4 Динитрофенил)-4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	13,1
Хлорхинон . . . . .	13,1
2,5-Дихлорхинон . . . . .	11,6
Вода (контроль) . . . . .	21,0

В табл. 5 приведены результаты опытов, поставленных в оранжевом несколько иным способом. А именно, семена пшеницы опудривались перед посевом порошком исследуемого препарата, а после появления ростков пшеницы последние искусственно заражались спорами *Russinia triticipina*.

Таблица 5

Действие производных гидразина на рост бурой ржавчины (*Russinia triticipina*) на молодой пшенице

Препараты	Поражение ржавчиной, %	
	1-й лист	2-й лист
4,5-Дибромпиридазон-6 . . . . .	10,7	21,6
1-Фенил-4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	19,5	25,0
1-(2,4-Динитрофенил)-4,5-дибромпиридазон-6 . . . . .	7,2	6,0
1-Фенилкарбамидо-5-метил-3,5-диэтилпиразолин . . . . .	11,8	20,6
1-Фенил-3-ацетамидопиразолин . . . . .	12,0	19,8
1,2-Ди (1-цианциклогексил-1)-гидразин . . . . .	13,0	12,0

Из таблицы видно, что наиболее высокую активность показал пиридазон, содержащий два атома брома и две нитрогруппы. Все 6 веществ не показали гербицидного действия на растение и поэтому могут практически быть использованы для обработки растений.

Экспериментальная часть

Синтез 1-фенил-4,5-дибромпиридазона [3], 1-фенилкарбамидо-3-метил-5,5-пентаметилпиразолина [7], 1-фенилкарбамидо-5-метил-3,5-диэтилпиразолина [8], 1-фенилкарбамидо-3-фенил-4-этилпиразолина [9], 1-фенил-3-ацетамидопиразолина [10] и ряда других ацилпиразолинов [6, 8, 11] был описан ранее.

3-Окси-1-бензилпиридазон-6 (IV). К раствору солянокислого бензилгидразина [12] в воде прибавляли при кипении по частям эквимолярное количество малеинового ангидрида. Почти сразу



выпадает 3-окси-1-бензилпиридазон-6 с почти количественным выходом. Т. пл. 206° (из спирта).

Найдено %: N 13,93, 13,98.

$C_{11}H_{10}O_2N_2$ . Вычислено %: N 13,85.

4,5-Дибромпиридазон-6(II). На кипящей водяной бане нагревали в течение часа раствор 2,6 г 96-процентного гидразингидрата, 12,6 г броммуковой кислоты в 60 мл 50-процентной муравьиной кислоты и затем упаривали раствор до объема 40 мл. Получено 12,4 г (97,7%) 4,5-дибромпиридазона с т. пл. 215° (из спирта). Литературные данные: т. пл. 218° [13].

4,5-Дибром-1-(2,4-динитрофенил)пиридазон-6 (III). Получен аналогично предыдущему из броммуковой кислоты и 2,4-динитрофенилгидразина. Выход 80%, т. пл. 221° (из спирта).

Найдено %: N 15,29, 15,38.

$C_{10}H_8O_7N_5Br_2$ . Вычислено %: N 15,06.

### Выводы

Обследовано действие ряда ацилгидразонов и их циклических аналогов на различные микроорганизмы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ladd E. Канад. пат. 501633, 1954; РЖХим, 21736, 1955.
2. Шукина М. Н., Сазонова Е. Д. ЖОХ, 23, 687, 1953.
3. Дворецкая Е. И., Кост А. Н., Пырина И. Л. НДВШ, сер. биол., № 2, 115, 1958.
4. Drucey J., Meier K., Eichenberger K. Helv. chim. Acta, 37, 121, 1954.
5. Нетте И. Т., Поморцева Н. В., Козлова Е. И. Микробиология, 1959.
6. Кост А. Н., Першин Г. Н., Ершов В. В., Милованова С. Н., Евреинова Э. Б. Вестн. МГУ, сер. мат., мех., астрон., физ., химии, № 1, 1959.
7. Грандберг И. И., Кост А. Н., Терентьев А. П. ЖОХ, 26, 3450, 1956.
8. Кост А. Н., Грандберг И. И. ЖОХ, 26, 1717, 1956.
9. Ершов В. В., Кост А. Н., Терентьев А. П. ЖОХ, 27, 258, 1957.
10. Кост А. Н., Ершов В. В. ЖОХ, 26, 3132, 1956.
11. Ершов В. В., Кост А. Н., Евреинова Э. Б. ДАН СССР, 113, 813, 1957.
12. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С. Вестн. МГУ, сер. мат., мех., астрон., физ., химии, № 1, 1959.
13. Bistrzycki A., Herbst C. Ber., 34, 1010, 1901.

Поступила в редакцию  
6.1 1959 г.

Кафедра органической химии,  
кафедра микробиологии и лаборатория  
фитотоксикологии  
Всесоюзного института  
защиты растений