

***О.В. Кривошей, *С.І. Коваленко, **О.З. Комаровська-Порохнявець**
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ (3-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-2h-[1,2,4]ТРИАЗИНО[4,3-с]ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

**Запорізький державний медичний університет*

***Львівський національний політехнічний університет*

Ключові слова: (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтова кислота, іліденгідрозиди, прототропна і геометрична ізомерія, протимікробна активність.

Ключевые слова: (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолин-4-ил)уксусная кислота, илиденгидразиды, прототропная и геометрическая изомерии, противомикробная активность.

Keywords: (3-oxo-3,4-dihydro-2h-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic acids, ylidenhydrazides, prototropic and geometric isomery, antimicrobial activity.

Гідразинолізом метилового естера (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти одержаний гідрозид, конденсацією якого з карбонільними сполуками синтезовані відповідні іліденгідрозиди. Детальне дослідження хромато-мас-, мас-, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектрів синтезованих сполук підтвердило їх будову і наявність прототропної та геометричної ізомерії. Синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну та протигрибкову активність.

Гідразинолізом метилового ефіра (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-ил)уксусной кислоты получен гидразид, конденсацией которого с карбонильными соединениями синтезованы соответствующие илиденгидразиды. Детальное исследование хромато-масс-, масс-, ИК- и ¹H ЯМР-спектров подтвердило их строение и наличие прототропной и геометрической изомерии. Синтезированные вещества проявляют умеренную противомикробную и противогрибковую активность.

The corresponding hydrazides of (3-oxo-3,4-dihydro-2h-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic acids were obtained by the hydrazinolysis of their methyl esters. The ylidenhydrazides were obtained by the condensation of resulted hydrazides with carbonyl compounds. Detailed investigation of spectral data proved their structures and the presence of prototropic and geometric isomery. The synthesised compounds showed moderate antimicrobial and antifungal activity.

Гідрозиди, тіосемікарбазиди та іліденгідрозиди ароматичних та гетероциклічних карбонових кислот – важлива група лікарських засобів речовин із різнобічною біологічною активністю, яка знаходить застосування у медичній практиці. Модифікація та дослідження взаємозв'язку "будова-дія" у ряду зазначених похідних привела до створення лікарських засобів з протитуберкульозною (ізоніазид, фтівазид, салюзид, метазад), антидепресивною (іпроніазид), антибактеріальною (фурацилін, фурадонін та інші), протівірусною (метісазон) та іншими видами активності [1-7]. Цікавими об'єктами для пошуку сполук з протимікробною та протигрибковою активністю є нові, малодосліджені класи конденсованих гетероциклічних сполук, а саме (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтова кислота та її похідні.

МЕТОЮ РОБОТИ є розробка препаративних методів синтезу, дослідження фізико-хімічних властивостей та протимікробної активності іліденгідрозидів (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Як вихідну речовину для синтезу відповідного гідрозиду (2.1) використовували метиловий естер (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (1.1) [8]. Гідразиноліз сполуки 1.1 проводили в середовищі етанолу при температурі кипіння розчинника. Незважаючи на те, що в реакції використовувався 2-5 кратний надлишок гідразин гідрату, у всіх випадках утворювався гідрозид (2.1).

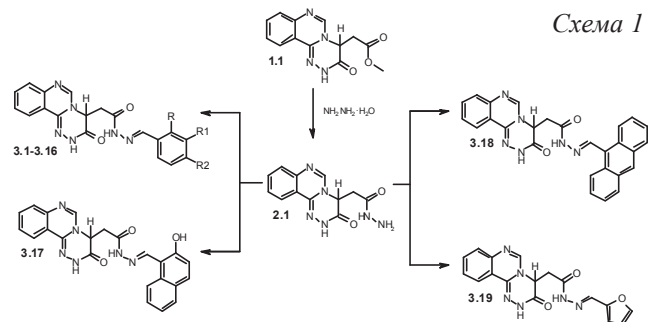


Схема 1

З метою дослідження протимікробної активності та проведення кореляції взаємозв'язку „будова-дія” нами синтезовані відповідні іліденгідрозиди (3.1-3.19). Синтез останніх проводили шляхом конденсації гідрозиду (2.1) із заміщеними бензальдегідами, коричним альдегідом, 2-гідроксинафтаген-1-карбальдегідом, антрацен-9-карбальдегідом та фурфуролом в пропанолі-2 з додаванням каталітичної кількості кислоти хлористоводневої концентрованої (схема 2).

Синтезовані сполуки (табл. 1) – білі (3.1, 3.9, 3.15, 3.16), жовті (2.1, 3.2-3.4, 3.6, 3.7, 3.10, 3.11, 3.13, 3.17, 3.18), жовтогарячі (3.5), коричневі (3.8, 3.12, 3.14, 3.19) кристалічні речовини, розчинні у ДМФА, діоксані (виняток сполуки 3.7, 3.16) та пропанолі-2 (виняток сполуки 3.1, 3.2, 3.4, 3.5, 3.7, 3.16), нерозчинні у воді (виняток сполука 2.1). Для аналізу сполуки очищені кристалізацією із води (2.1), суміші діоксан-вода 1:3 (3.4, 3.6, 3.8, 3.10, 3.12) та ДМФА-вода 1:3 (3.1-3.3, 3.7, 3.9, 3.11, 3.13, 3.14), діоксану (3.19) та ДМФА (3.5, 3.15-3.18).

Індивідуальність сполук підтверджена хромато-мас-

спектрами, будова – елементним аналізом, ІЧ-, ¹Н ЯМР- та мас-спектрами (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№№ сп.	R	Т.пл., °С	Вихід, %	Знайден о: N (%)	Емпірична формула	Вирахувано: N (%)
2.1	H ₂	306-310	88,7	30,92	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O ₂	30,87
3.1	C ₆ H ₅	271-273	74,44	23,36	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₂	23,32
3.2	4-ClC ₆ H ₄	270-272	72,73	21,34	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₆ O ₂	21,29
3.3	4-BrC ₆ H ₄	262-264	82,04	19,10	C ₁₉ H ₁₄ BrN ₆ O ₂	19,13
3.4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	258-260	68,72	21,54	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₂	21,53
3.5	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	293-298	76,39	24,32	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O ₂	24,30
3.6	2-NO ₂ C ₆ H ₄	260-264	79,05	24,24	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O ₄	24,19
3.7	3-NO ₂ C ₆ H ₄	280-282	85,97	24,22	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O ₄	24,19
3.8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	295-297	88,93	24,26	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O ₄	24,19
3.9	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	286-290	57,58	21,23	C ₁₉ H ₁₄ F ₂ N ₆ O ₂	21,20
3.10	3,5-Br ₂ -2-OHC ₆ H ₂	272-274	69,17	15,76	C ₁₉ H ₁₄ Br ₂ N ₆ O ₃	15,73
3.11	2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₃	258-263	87,45	23,29	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O ₅	23,27
3.12	4-OH-3-CH ₃ OC ₆ H ₃	290-294	57,14	20,71	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₄	20,68
3.13	2-OH-3-CH ₃ OC ₆ H ₃	248-254	73,89	20,72	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₄	20,68
3.14	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	236-238	76,19	20,01	C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₄	19,99
3.15	2-(HOOCCH ₂ O)C ₆ H ₄	279-281	69,12	19,35	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₅	19,35
3.16	2-COOH-3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	246-249	77,59	18,16	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₆	18,10
3.17	-	275-277	84,91	19,72	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₃	19,71
3.18	-	256-264	77,39	18,28	C ₂₇ H ₂₀ N ₆ O ₂	18,25
3.19	-	256-258	54,02	24,02	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₃	23,99

Аналіз хромато-мас-спектрів показав (табл. 2), що синтезовані сполуки 1.1, 2.1, 3.1-3.19 характеризуються високоінтенсивним (100%) піком квазімолекулярного йону [M-H]⁺ або [M]⁺ з відповідним масовим зарядом, який відповідає розрахунковим масам.

Таблиця 2

Хромато-мас- (APCI) та мас- (EУ) спектри синтезованих сполук

№№ сп.	[M] ⁺ , [M-H] ⁺ , m/z	m/z (%)
1.1	273	273 (8,3), 272 (47,2), 214 (5,7), 212 (100), 200 (5,3), 199 (44,6), 171 (16,0), 130 (13,7), 129 (37,0), 117 (8,8), 115 (5,0), 103 (20,8), 102 (28,4), 90 (10,6), 89 (5,8), 76 (13,2), 75 (9,8), 55 (17,0)
2.1	273	273 (7,0), 272 (34,1), 254 (12,5), 241 (8,3), 240 (21,2), 239 (5,7), 238 (5,6), 214 (6,0), 213 (51,4), 212 (100), 210 (34,7), 200 (10,8), 199 (53,0), 171 (17,2), 130 (22,0), 129 (50,1), 117 (12,0), 116 (6,0), 115 (8,4), 103 (26,3), 102 (40,9), 90 (19,6), 90 (19,6), 89 (8,8), 88 (6,7), 76 (17,6), 75 (13,2), 63 (6,5), 55 (23,6)
3.1	361	361 (4,5), 360 (19,2), 255 (8,7), 254 (16,3), 240 (39,6), 239 (27,0), 238 (14,9), 227 (6,0), 213 (36,0), 212 (100), 211 (7,0), 210 (48,7), 199 (28,8), 171 (10,2), 130 (13,7), 129 (32,2), 121 (6,3), 120 (7,1), 119 (12,9), 117 (8,3), 115 (6,2), 106 (14,7), 104 (13,1), 103 (19,3), 102 (22,0), 92 (5,5), 91 (5,9), 90 (17,0), 90 (19,6), 89 (12,0), 77 (24,9), 76 (9,9), 75 (6,2), 65 (11,5), 55 (20,7), 51 (10,1)
3.2	395; 396	-
3.3	439; 442	-
3.4	391; 392	-
3.5	404	-
3.6	406; 407	-
3.7	406; 407	-
3.8	406; 407	406 (12,9), 405 (31,1), 254 (10,7), 240 (21,2), 239 (20,3), 238 (8,9), 213 (32,2), 212 (100), 211 (5,2), 210 (37,9), 199 (28,6), 171 (12,2), 165 (17,7), 145 (6,0), 144 (6,6), 136 (7,4), 135 (11,5), 130 (17,9), 129 (43,0), 121 (8,5), 120 (9,1), 119 (6,5), 118 (13,9), 117 (11,5), 115 (9,6), 104 (9,7), 103 (32,7), 102 (39,5), 93 (8,1), 92 (10,2), 91 (8,5), 90 (20,2), 89 (24,5), 88 (9,6), 82 (10,1), 81 (5,4), 80 (6,1), 77 (13,8), 76 (27,4), 75 (18,1), 73 (27,0), 69 (10,6), 65 (25,3), 63 (19,8), 56 (10,1), 55 (31,8), 51 (14,7)
3.9	394,8	-
3.10	532; 534	-
3.11	422; 423	-
3.12	407	-
3.13	405	-
3.14	421	-
3.15	432,8	-
3.16	462; 464	-
3.17	424,8	-
3.18	461	-
3.19	351	-

Мас-спектр (EУ) вихідної сполуки 1.1 характеризується малоінтенсивними молекулярними піками [M+1]⁺ та [M]⁺, при відщепленні з йону m/z 272 молекули HCOOCH₃ або

частки CH₂COOCH₃ утворюються фрагменти з m/z 212 (100%) та 199 (44,6%) відповідно [8]. Подальшим напрямком фрагментації яких є розрив зв'язків C(11b)-N(1) та N(5)-C(4) з утворенням йонів з m/z 129 (37,0%), який має класичну фрагментацію хіназоліну [11-14]. Важливо відзначити, що гідрозид 2.1 та відповідні гідрозони 3.1, 3.8 також характеризується малоінтенсивними молекулярними піками і поетапним відщепленням осколочних йонів, які утворюються за рахунок розриву одинарних зв'язків під електронним ударом і появою основних високоінтенсивних піків з m/z 213 (51,4-32,2%), 212 (100%) та 199 (53,0-28,8%), для яких спостерігається вищеведена деструкція триазино-хіназолінового циклу (табл. 2).

ІЧ-спектр сполуки 2.1 характеризується частотою валентних коливань аміногрупи ν_{NH2} гідрозидного залишку при 3323 см⁻¹, імідної групи ν_{NH} при 3256 см⁻¹ та ν_{C=O} групи – при 1739 см⁻¹ (табл. 3). Крім того, в молекулі присутні широкі смуги деформаційних коливань асоційованої імідної групи при 1657 см⁻¹ (амід I) та 1633 см⁻¹ (амід II). Зазначені коливання імідної групи у спектрі сполуки 2.1 можуть бути пояснені наявністю гідрозид-гідрозонної таутомерії. Сполука 2.1 також характеризується середньоінтенсивними валентними коливаннями СН-зв'язків в області 3075-2805 см⁻¹, смугами вбирання ароматичної системи при 1503-1360 см⁻¹ (ν_{C=C}) та їх деформаційними коливаннями при 865-699 см⁻¹ [9, 10]. В ІЧ-спектрах сполук 3.1-3.19 відсутні валентні коливання аміногрупи ν_{NH2} гідрозидного залишку при 3323 см⁻¹, і спостерігаються високоінтенсивні смуги валентних коливань азометинового залишку при 1694-1659 см⁻¹ та смуги коливань імідної групи при 3197-3170 см⁻¹, останні зміщені у сильнополюну частину спектру (табл. 3). Смуги деформаційних коливань асоційованої імідної групи не значні і спостерігаються при 1634-1626 см⁻¹, що суттєво відрізняє дані сполуки від вихідної речовини 2.1.

¹Н ЯМР-спектр сполуки 2.1, окрім класичного набору сигналів протонів хіназолінової системи (Н-11 д.; Н-6 с.; Н-9 т.; Н-8 д.; Н-10 т.), характеризується слабополюним синглетом протону 2-NH-групи при 10,92 м.ч., подвоєним синглетом протону гідрозидної групи при 10,86/9,06 м.ч. та уширеним синглетом двох протонів при 3,56 м.ч., триплетом Н-4 при 5,11/5,03 м.ч. Цікавою особливістю спектру сполуки 2.1 є магнітно нееквівалентні дублети протонів -CH₂-групи при 3,01 та 2,64 м.ч. Подвоєння в спектрі основних характеристичних протонів підтверджує гідрозид-гідрозонну таутомерію у ДМСО-d₆ сполуки 2.1 (табл. 3) [9, 11].

Таблиця 3

ІЧ- та ¹Н ЯМР-спектри синтезованих сполук

№№ сп.	ІЧ-спектри, (γ, см ⁻¹)	¹ Н ЯМР-спектр, δ (ppm)*
1.1	-	11,00с (1H, 2-NH), 7,91д (1H, Н-11, δ=7,6), 7,81с (1H, Н-6), 7,57т (1H, Н-9, δ=7,6), 7,40м (2H, Н-8, 10), 5,11т (1H, Н-4, δ=4,8), 3,52с (CH ₂), 3,03д (2H, -CH ₂ , δ=4,8)
2.1	3323, 3256, 3059, 2856, 2805, 1739, 1657, 1633, 1503, 1438, 1360, 1266, 1232, 1176, 1085, 1012, 954, 918, 865, 803, 762	10,92с (1H, 2-NH), 10,86с (1H, -C(O)NHNH), 9,06с (1H, -C(O)H=NNH), 7,93д (1H, Н-11, δ=7,6), 7,79/7,62с (1H, Н-6), 7,57т (1H, Н-9, δ=7,6), 7,43-1266, 1232, 1176, 1085, 7,37м (2H, Н-8, 10), 5,11/5,03т (1H, Н-4, δ=5,0), 3,56с (2H, -C(O)NHNH), 3,01д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)/2,64д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)



3.1	3170, 3055, 2953, 2914, 1666, 1628, 1605, 1461, 1389, 1271, 1172, 1135, 944, 910, 803, 770, 757	11,46/11,42c (1H, -C(O)NHN=), 10,98/10,96c (1H, 2-NH), 8,04/7,86c (1H, -N=CH-), 7,91/7,89d (1H, H-11), 7,82/7,74c (1H, H-6), 7,63-7,26m (9H, H-8, 9, 10 Xн., H-2', 3', 4', 5', 6' Ph), 5,14/5,09т (1H, H-4, δ=5,1), 3,31/3,25д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 3,08/2,86д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)
3.2	-	11,60/11,51c (1H, -C(O)NHN=), 11,02/10,98c (1H, 2-NH), 8,04/7,87c (1H, -N=CH-), 7,91/7,86д (1H, H-11, δ=7,8), 7,85/7,83c (1H, H-6), 7,66/7,55д (2H, H-2', 6' Ph, δ=8,9), 7,57т (1H, H-9), 7,42д (2H, H-3', 5', Ph, δ=8,6), 5,14/5,11т (1H, H-4, δ=5,1), 3,34/3,23д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 3,03/2,88д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)
3.3	-	11,56/11,52c (1H, -C(O)NHN=), 11,00/10,96c (1H, 2-NH), 8,01/7,81c (1H, -N=CH-), 7,91/7,85д (1H, H-11, δ=7,6), 7,79/7,75c (1H, H-6), 7,60-7,56m (3H, H-9, Xн., H-2', 6' Ph), 7,50д (2H, H-3', H-5' Ph, δ=8,4), 5,11т (1H, H-4, δ=5,1), 3,23/3,20д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 2,88/2,86д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)
3.4	-	11,42/11,33c (1H, -C(O)NHN=), 11,08/11,05c (1H, 2-NH), 7,98/7,96c (1H, -N=CH-), 7,91/7,86д (1H, H-11), 7,86/7,81c (1H, H-6), 7,56т (1H, H-9), 7,49д (2H, H-2', 6' Ph, δ=8,6), 7,40-7,32m (2H, H-8, 10), 7,97/6,94д (2H, H-3', H-5' Ph, δ=8,6), 5,15/5,14т (1H, H-4), 3,78/3,77c (3H, -OCCH ₃), 3,31/3,26д (1H, -CH ₂), 2,88/2,86д (1H, -CH ₂)
3.5	-	11,17/11,15c (1H, -C(O)NHN=), 10,99/10,96c (1H, 2-NH), 7,94/7,88д (1H, H-11), 7,86/7,76c (1H, -N=CH-), 7,73/7,70c (1H, H-6), 7,56-7,42m (2H, H-8, 9), 7,37д (2H, H-2', 6' Ph, δ=8,6), 7,30т (1H, H-10, δ=7,8), 6,71/6,68д (2H, H-3', H-5' Ph, δ=8,6), 5,12т (1H, H-4, δ=5,1), 3,26/3,21д (1H, -CH ₂), 2,81/2,73д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 2,94c (6H, -N(CH ₃) ₂)
3.6	3183, 3063, 2924, 1670, 1630, 1524, 1461, 1385, 1347, 1266, 1208, 1175, 1134, 967, 907, 863, 769, 763, 743, 700, 666	11,84/11,75c (1H, -C(O)NHN=), 10,99 (1H, 2-NH), 8,45/8,26c (1H, -N=CH-), 8,05/7,81д (1H, H-11, δ=7,6), 7,99д (1H, H-6' Ph, δ=8,2), 7,94д (1H, H-3' Ph, δ=8,2), 7,76c (1H, H-6), 7,73т (1H, H-5' Ph, δ=8,2), 7,64т (1H, H-4' Ph, δ=8,2), 7,55-7,22m (3H, H-8, 9, 10), 5,15т (1H, H-4, δ=5,1), 3,23/3,21д (1H, -CH ₂), 2,91/2,89д (1H, -CH ₂)
3.7	3184, 3058, 2952, 1669, 1605, 1532, 1461, 1386, 1344, 1269, 943, 803, 769, 736, 673	11,76/11,70c (1H, -C(O)NHN=), 11,02c (1H, 2-NH), 8,46/8,30c (1H, -N=CH-), 8,24-8,17m (2H, H-4', 6' Ph), 8,07/7,80д (1H, H-11, δ=7,6), 7,96-7,90m (2H, H-2', 5' Ph), 7,78/7,76c (2H, H-6), 7,65/7,54т (1H, H-9, δ=7,6), 7,37т (1H, H-10, δ=7,2), 7,20д (1H, H-8), 5,15т (1H, H-4, δ=5,1), 3,22/3,18д (1H, -CH ₂), 2,91/2,88д (1H, -CH ₂)
3.8	3197, 3075, 2929, 2809, 1661, 1634, 1605, 1577, 1506, 1464, 1419, 1392, 1367, 1333, 1305, 1288, 1267, 1206, 1147, 1103, 1015, 957, 900, 803, 763, 704	-
3.11	3176, 3047, 2914, 1666, 1628, 1604, 1518, 1478, 1461, 1409, 1340, 1276, 1168, 1086, 950, 915, 803, 770, 749, 700, 667	11,99/11,59c (1H, -C(O)NHN=), 10,91/10,88c (1H, 2-NH), 8,42/8,36c (1H, H-6' Ph), 8,17/8,14c (1H, -N=CH-), 8,09/8,07д (1H, H-4' Ph), 8,00-7,89m (3H, H-6, 9, 11), 7,80-7,26m (1H, H-8, 10 Xн, H-3' Ph), 5,11/5,04т (1H, H-4, δ=5,1), 3,62/3,58д (1H, -CH ₂), 2,79/2,82д (1H, -CH ₂)
3.12	3177, 3054, 2919, 1666, 1626, 1515, 1413, 1391, 1366, 1268, 1243, 1165, 1121, 1033, 954, 890, 857, 802, 757, 701, 664	11,59/11,43c (1H, -C(O)NHN=), 11,17/11,00c (1H, 2-NH), 9,56уш.с (1H, 4-OH), 8,33/8,28c (1H, -N=CH-), 8,23/8,15c (1H, H-6), 7,93/7,90д (1H, H-11, δ=7,6), 7,62т (1H, H-9, δ=7,6), 7,52c (1H, H-2' Ph), 7,51/7,42m (2H, H-8, 10), 7,20/7,11д (1H, H-6' Ph, δ=8,1), 6,87/6,79д (1H, H-5' Ph, δ=8,1), 5,18т (1H, H-4, δ=5,1), 3,83/3,75c (3H, 3-OCCH ₃), 3,42/3,30д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 2,99/2,86д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)
3.13	3175, 3031, 2559, 1688, 1660, 1625, 1553, 1462, 1406, 1362, 1270, 1248, 1193, 1077, 1000, 957, 778, 735, 692, 663	11,99/11,43c (1H, -C(O)NHN=), 11,27/11,25c (1H, 2-NH), 9,31уш.с (1H, 2-OH), 8,53/8,48c (1H, -N=CH-), 8,33/8,25c (1H, H-6), 7,93/7,90д (1H, H-11, δ=7,6), 7,62т (1H, H-9, δ=7,6), 7,51/7,42m (2H, H-8, 10), 7,27/7,20/7,11;7,05д (1H, H-6' Ph, δ=8,1), 6,97/6,90т (1H, H-5' Ph, δ=8,1), 6,81/6,76д (1H, H-4' Ph, δ=8,1), 5,23т (1H, H-4, δ=5,1), 3,83/3,75c (3H, 3-OCCH ₃), 3,52/3,40д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 3,10/3,02д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)

3.14	-	11,35/11,31c (1H, -C(O)NHN=), 10,97/10,95c (1H, 2-NH), 7,95/7,79c (1H, -N=CH-), 7,91/7,82д (1H, H-11, δ=7,6), 7,76c (1H, H-6), 7,54/7,44т (1H, H-9, δ=7,6), 7,36т (1H, H-10, δ=7,1), 7,26д (1H, H-8, δ=6,8), 7,23c (1H, H-2' Ph), 7,10/7,00д (1H, H-6' Ph, δ=8,6), 6,97/6,92д (1H, H-5' Ph, δ=8,6), 5,13т (1H, H-4, δ=5,1), 3,82c (3H, 4-OCCH ₃), 3,78c (3H, 3-OCCH ₃), 3,24/3,21д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 2,91/2,85д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)
3.15	-	13,01уш.с (1H, -COOH), 11,56/11,47c (1H, -C(O)NHN=), 10,99/10,96c (1H, 2-NH), 8,43/8,26c (1H, -N=CH-), 7,94/7,84д (1H, H-11, δ=7,6), 7,79/7,75c (1H, H-6), 7,73/7,71д (1H, H-6' Ph), 7,53/7,45т (1H, H-9, δ=7,6), 7,38-7,26m (3H, H-8, 10 Xн., H-4' Ph), 6,99-6,90m (2H, H-3', 5' Ph), 5,14/5,11т (1H, H-4), 4,75/4,73c (2H, 2-O-CH ₂ -), 3,34/3,29д (1H, -CH ₂), 3,24/3,21д (1H, -CH ₂)
3.16	3187, 3064, 2936, 1659, 1639, 1487, 1421, 1401, 1366, 1278, 1219, 1055, 1012, 964, 951, 924, 805, 766, 720, 639	13,15уш.с (1H, -COOH), 11,51/11,41c (1H, -C(O)NHN=), 10,97/10,94c (1H, 2-NH), 7,99/7,83c (1H, -N=CH-), 7,94/7,87д (1H, H-11), 7,74/7,72c (1H, H-6), 7,60-7,36m (4H, H-8, 9, 10 Xн., H-4' Ph), 7,17/7,11c (1H, H-6' Ph), 5,14/5,12т (1H, H-4, δ=5,1), 3,86/3,85c (3H, 3-OCCH ₃), 3,73/3,72c (1H, 4-OCCH ₃), 3,25/3,22д (1H, -CH ₂ , δ=5,0), 2,88/2,83д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)
3.18	3185, 3055, 2833, 1694, 1664, 1643, 1568, 1425, 1388, 1367, 1277, 1212, 1102, 1041, 907, 879, 802, 763, 721, 636	11,82/11,62c (1H, -C(O)NHN=), 11,05/10,98c (1H, 2-NH), 9,21/9,13c (1H, -N=CH-), 8,70/8,68c (1H, H-10' Ант.), 8,50/8,47д (2H, H-1', 8' Ант, δ=8,5), 8,13д (2H, H-4', 5' Ант, δ=8,5), 7,95c (1H, H-6), 7,82д (1H, H-11, δ=7,6), 7,75/7,62т (1H, H-9), 7,58т (4H, H-2', 3', 6', 7' Ант., δ=8,5), 7,41/7,39д (1H, H-8, δ=7,6), 7,24/7,19т (1H, H-10, δ=7,6), 5,21/5,18т (1H, H-4, δ=5,1), 2,98/2,94д (1H, -CH ₂), 2,67/2,36д (1H, -CH ₂ , δ=5,0)

Для ¹H ЯМР-спектрів сполук 3.1-3.19 окрім гідрозид-гідрозонної таутомерії характерна геометрична ізомерія по азометиновому зв'язку (*E/Z*-ізомери) [9, 11]. Дане ствердження насамперед пояснюється додатковим подвоєнням магнітно нееквівалентних дублетів протонів -CH₂-групи та триплету H-4 у сильному полі (табл. 3). В слабкому полі знаходяться подвоєні синглети (11,99-11,17/11,75-11,15 м.ч.) протонів гідрозидної та 2-NH-групи (11,27-10,91/11,25-10,88 м.ч.) та сигнали обмінних протонів (13,15-13,01 м.ч.) COOH-груп (3.15, 3.16) та фенольних гідроксилів (3.12, 3.13) при 9,56-9,31 м.ч. у вигляді уширених синглетів.

Важливо також відзначити, що суттєвою відмінністю сполук 3.1-3.19 від вихідної сполуки 2.1 є характерне подвоєння протонів як хіназолінового циклу, так і протонів ароматичного замісника. Крім того, як додаткове підтвердження *E/Z*-ізомерії по азометиновому зв'язку є резонування подвоєних синглетів азометинового протону для сполук 3.1-3.19 при 8,53-7,86/8,48-7,76 м.ч., винятком є сполука 3.18 у якій зазначений протон зміщений у слабопольну частину спектру (9,21/9,13 м.ч.) за рахунок електроноакцепторного впливу залишку антрацену (табл. 3). Знаходження сигналу протону азометинового залишку при 8,53-7,86 м.ч. та 8,48-7,76 м.ч. (згідно інтегральних кривих у співвідношенні 1:3) вказує на існування гідрозонів 3.1-3.19 як суміші *E/Z*-ізомерів. Зміщення зазначеного протону у слабопольну частину спектру дає можливість стверджувати про *транс*-розташування (27-32% речовини) ариліденого залишку відносно подвійного зв'язку азометинової групи та зумовлене існуванням у розчині ДМСО-*d*⁶ динамічної рівноваги поміж геометричними ізомерами (табл. 3).

З врахуванням вірогідної протимікробної активності

відповідних іліденгідразидів нами проведений мікробіологічний скринінг синтезованих сполук. Результати проведеного дослідження показали, що синтезовані сполуки 3.1-3.19 у 0,5% концентрації не проявляють протимікробної та протигрибкової активності, за винятком сполуки 3.10, яка у зазначеній концентрації пригнічує ріст *St. aureus*, *M. luteum*, *As. niger*, але за своєю активністю поступається еталонам порівняння – ванкоміцину, ністатину та оксациліну (табл. 4).

Таблиця 4

Зони пригнічення росту досліджених сполук, мм

№№ сполук	Концентрація, %	<i>Es. coli</i>	<i>St. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tunuis</i>	<i>As. niger</i>
3.10	0,5	–	11	20	–	10
Ванкоміцин	0,01	16	18	58	–	–
Ністатин	0,01	0	11	15	24	25
Оксацилін	0,01	0	21	–	–	–

- Бактерії виявились не чутливими до вказаних сполук.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ХІМІЧНА ЧАСТИНА

Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопії України (ДФУ, вид.1)[5]. Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

ІЧ-спектри знімалися у таблетках калій броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500-400 см⁻¹ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ¹H ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Mercury 400”, розчинник DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

Хроматомас-спектри знімалися на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Параметри аналізу: колонка Zorbax SB-C18, 1,8 мкм, 4,6 мм · 15 мм. Сольвенти: А – ацетонітрил-вода (95:5), 0,05% мурашиної кислоти, В – вода (0,05% мурашиної кислоти); потік елюенту – 3 мл/хв. Градієнт: 0 хв – 0% А, 0,01 хв – 0% А, 0,5 хв – 100% А, 0,95 хв – 100% А, 0,96 хв – 0% А. Об’єм проби, що вводиться – 1 мкл. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних йонів в діапазоні мас 80-1000 m/z. Мас-спектри зареєстровано на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела 200°C, нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 300°C/хв.

Синтез метилового естеру (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (1.1) здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним [8].

Гідразид (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (2.1). До суспензії 2,72 г (0,01 М) метилового естеру (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (1.1) в 15 мл етанолу додають 1,25 мл (0,25 М) гідразин гідрату і кип’ятять протягом 30-60 хвилин. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать.

лоджують, утворений осад відфільтровують та сушать.

Загальна методика синтезу іліденгідразидів (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (3.1-3.19). До суспензії 0,68 г (2,5 мМ) гідразиду (2.1) в 15 мл пропанолу-2 додають 2,5 мМ відповідного альдегіду (бензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-бромбензальдегід, 3,4-дифторбензальдегід, 3,5,-дибром-2-гідроксибензальдегід, 2-нітробензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-нітробензальдегід, 2-гідрокси-5-нітробензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 4-гідрокси-3-метокси-бензальдегід, 2-гідрокси-4- метоксибензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, (2-формілфенокси) оцтова кислота, 2-карбокси-3,4-диметоксибензальдегід, 2-гідроксинафтален-1-карбальдегід, антрацен-9-карбальдегід, фурфурол) та 1-2 краплі концентрованої хлороводневої кислоти і кип’ятять протягом 30-90 хвилин. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали на розповсюджених штаммах мікроорганізмів: грампозитивні (*St. aureus*), грамнегативні (*Es. coli*, *M. luteum*) та гриби (*C. tunuis*, *As. niger*). Активність сполук вивчали методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м’ясо-пептонний агар - для бактерій, сусло-агар - для грибів). Мікробне навантаження 10⁹ клітин (спор) на 1 мл середовища. Тривалість інкубації бактерій – 24 год. при температурі 35°C, грибів – 48-72 год. при 28-30°C. Для порівняльної активності вказаних сполук було використано тест-культури відомі антибіотики: ванкоміцин, оксацилін, ністатин. Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів згідно параметрів, що наведені в табл. 5. Повторюваність досліду трьохкратна.

Таблиця 5

Параметри оцінювання результатів методом дифузії речовини в агар

№ п/п	Діаметр зон затримки росту, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
1.	11-15	Малочутливий
2.	16-25	Чутливий
3.	>25	Високочутливий

ВИСНОВКИ

1. Гідразинолізом метилового естеру (3-оксо-3,4-дигідро-2h-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти одержаний гідразид, конденсацією якого з карбонільними сполуками синтезовані відповідні іліденгідразиди.

2. Детальне дослідження хроматомас-, мас-, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектрів синтезованих сполук підтвердило їх будову і наявність прототропної та геометричної ізомерії.

3. Синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну та протигрибкову активність.



ЛІТЕРАТУРА

1. New drug database. // <http://www.Virtualdrugstore.com>.
2. <http://www.biomednet.com>.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. - М.: ООО "Новая волна", 2002. - Т. 1.- 539 с.; Т. 2.- 590 с.
4. *Auwers K.* Quinazolines // Ber. - 1932. - Vol. 65 - P. 833.
5. *Kolbach D., Koruncev D.* Methoden der organischen Chemie (Hoben-Weyl). - Stuttgart. - Bd. 10/2. - Georg. Thieme Verlag. - 1967. - S. 85.
6. *Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И.* Гидразоны. - М.: "Наука", 1974. - 415 с.
7. *Греков А.П.* Органическая химия гидразина. - К.: Техника, 1966. - 100 с.
8. Novel Method for the Synthesis of [1,2,4]Triazino[4,3-c]quinazoline System / *Sergey I. Kovalenko, Alexander V. Karpenko, Oksana V. Krivoshey at all* // Synthetic Communications. - 2007. - Vol.37. - P.3719-3727.
9. *Казыцына Н.А., Куплетская Л.Б.* Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. - М.: "Вышш. школа", 1971. - 264 с.
10. *Наканиси К.* Инфракрасные спектры и строение органических соединений. - М.: "Мир", 1965. - 216 с.
11. *Нестерова Н.О.* Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм. н. - Київ, 2005. - 24с.
12. *Карпенко О.В.* Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність. - Автореф. дис. ... к.х.н. - Львів, 2007. - 24 с.
13. A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines / *Oleksandr V. Karpenko., Serhiy I. Kovalenko, Oleksiy O. Chekotylo, Svitlana V. Shyshkyna* // HETEROCYCLES. - 2007. - Vol. 71, Issue 3, P. 619-626.
14. *Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С.* Основы масс-спектрометрии органических соединений. - М.: Наука/Интерпериодика, 2001. - 286 с.

Відомості про авторів: Кривошей Оксана Вікторівна – асистент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, співпошукач; тел.: 8(061)224-64-25; 69035, м. Запоріжжя, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26
Коваленко Сергій Іванович – професор кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, доктор фармацевтичних наук.
Комаровська-Порохнявель Олена Зорянівна – асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації і біотехнології Львівський національний політехнічний університет.

УДК612.461.234:547.461.4

О.Н. Литвинова

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: похідні сукцинамінових кислот, діуретики, діуретична дія.**Ключевые слова:** производные сукцинаминовок кислот, диуретики, диуретическое действие.**Key words:** succinamino acids derivatives, diuretics, diuretic activity.

Проведено експериментальне вивчення діуретичної активності в ряду похідних сукцинамінових кислот в умовах водного навантаження у білих пацюків лінії Вістар. Аналіз експериментальних даних показав, що більшість вивчених речовин викликають збільшення видільної функції нирок. У результаті проведених досліджень виявлені речовини, що мають перевагу за діуретичною активністю перед препаратом порівняння гіпотіазидом і порівнянні з іншим препаратом порівняння фуросемідом. Виявлено сполуки з антидіуретичною дією. Похідні сукцинамінових кислот є перспективною групою речовин для подальшого вивчення з метою створення на їхній основі нових лікарських засобів.

Проведено експериментальне изучение диуретической активности в ряду производных сукцинаминовок кислот в условиях водной нагрузки у белых крыс линии Вистар. Анализ экспериментальных данных показал, что большинство изученных веществ вызывают увеличение выделительной функции почек. В результате проведенных исследований обнаружены вещества, по диуретической активности превосходящие препарат сравнения гипотиазид и сравнимые с другим препаратом сравнения фуросемидом. Выявлены соединения с антидиуретическим действием. Производные сукцинаминовок кислот являются перспективной группой веществ для дальнейшего изучения с целью создания на их основе новых лекарственных средств.

The experimental study of diuretic activity in the series of succinamino acids derivatives under conditions of water load by white rats of the Vistar line was performed. The analysis of experimental data found that the most of studied substances cause in increase of excretory functions of kidneys. In the result of performed researches the substances were discovered which exceed by diuretic activity the reference preparation - hypothiazide and preparations comparable with other reference preparation – furosemide. The compounds with antidiuretic activity were discovered. The succinamino acids derivatives are the perspective group of substances for further study with purpose of development new medicines on their basis.

Современная медицинская наука располагает большим арсеналом диуретических средств, однако их использование нередко сопровождается проявлением многочисленных побочных эффектов: метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гиперлипидемией и т.д. [2,7,8].

Поиск новых органических веществ, регулирующих выделительную функцию почек является важной проблемой современной фармакологии [3,4]. Среди разных классов органических веществ наше внимание привлекли производные дикарбоновых кислот, которые играют важную роль в метаболических процессах живого организ-

ма. Соединения этого ряда проявляют противовоспалительную, анальгетическую, антигипоксическую, желчегонную, диуретическую активность [6,7]. Все это послужило основанием для поиска среди новых производных сукцинаминовок кислот соединений, обладающих диуретическим действием.

Целью настоящего исследования было изучение диуретической активности производных сукцинаминовок кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи в качестве объекта