

ЩЕЛОЧНОЙ ГИДРОЛИЗ 3-(2-АРИЛГИДРАЗИНИЛИДЕН)-2,4- ДИОКСОАЛКАНОАТОВ

© 2019 г. Т. В. Левенец^{a,*}, В. О. Козьминых^b, А. Н. Сизенцов^a

^a Оренбургский государственный университет, , Оренбург, пр. Победы 13, 460018 Россия

*e-mail: ltv.2009@yandex.ru

^b Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, Пермь, Россия

Поступило в Редакцию 31 марта 2019 г.

После доработки 28 июня 2019 г.

Принято к печати 1 июля 2019 г.

В результате щелочного гидролиза эфиров 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановых кислот, полученных азосочетанием продуктов оксалильной конденсации соответствующих кетонов, диалкилоксалатов и натрия, выделены 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановые кислоты. Изучена противомикробная активность некоторых из полученных кислот по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам.

Ключевые слова: 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксо-4-алкил(фуран-2-ил)бутаноаты, щелочной гидролиз, 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановые кислоты, 4-гидрокси-3-[(4-нитрофенил)диазенил]-2-оксо-4-этил(фуран-2-ил)бут-2-еновая кислота, противомикробная активность

DOI: 10.1134/S0044460X19090014

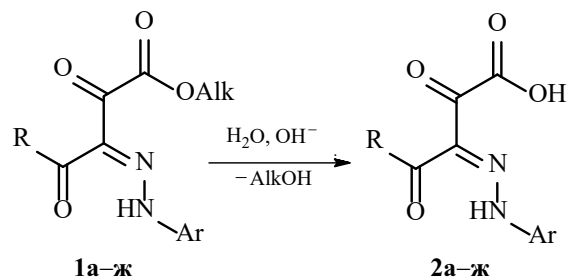
Этиловые эфиры 3-[2-(4-сульфамилфенил)гидразинилиден]-2,4-диоксоалкановых и -4-(фуран-2-ил)бутановых кислот обладают значительной противомикробной активностью по отношению к штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и по силе действия не уступают фурацилину [1]. Структурно близкие 3-(2-арилгидразинилиден)алканоаты и их производные обладают выраженным антимикробным действием по отношению к штамму *St. aureus* [2]. Биологическое действие, особенности строения 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановых кислот до наших исследований не изучались.

4-Арил-3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановые кислоты легко образуются при взаимодействии ароилпировиноградных кислот с солями арилдиазония [3]. Попытка получить 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановые кислоты азосочетанием алканоилпировиноградных кислот с хлоридами арилдиазония не привела к желаемому

результату, происходило значительное осмоление реакционной массы.

С целью поиска новых веществ с полезными свойствами нами получены 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалканоаты **1а–ж**, в результате мягкого щелочного гидролиза которых с удовлетворительным выходом выделены 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановые кислоты **2а–ж** (схема 1).

Схема 1.



R = CH₃ (**а**, **б**), C₂H₅ (**в**, **г**, **д**), C₄H₃O (**е**, **ж**); Alk = Me (**1в**, **1г**, **1д**, **1ж**), Et (**1а**, **1б**, **1е**); Ar = Ph (**в**, **е**), 4-MePh (**а**, **г**), 4-NO₂Ph (**б**, **д**, **ж**).

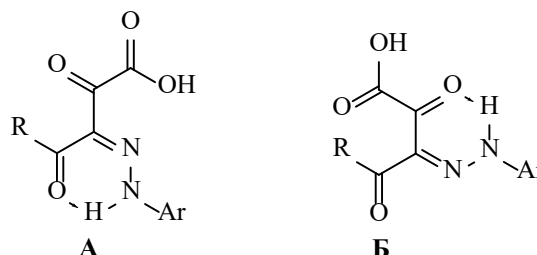
Таблица 1. Выходы и температуры плавления 3-гидразинилиденалкановых кислот **2а–ж**

№	Выход, %	Т. пл., °С	Формула (M)
2а	61	188–190	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ (248.29)
2б	82	198–200	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₆ (279.36)
2в	63	146–148	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ (248.23)
2г	53	144–146	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ (262.26)
2д	81	140–142	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₆ (293.23)
2е	57	143–150	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₅ (286.27)
2ж	76	160–164	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₇ (331.25)

Кислоты **2а–ж** представляют собой оранжевые мелкокристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, при нагревании растворимые в этаноле, нерастворимые в бензоле, толуоле, воде. Выходы и температуры плавления соединений **2а–ж** приведены в табл. 1.

Строение соединений **2а–ж** установлено на основании данных ИК и ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. По данным ИК спектроскопии, в кристаллическом состоянии гидразоны **2а–г, е** существуют в 2,4-диоксоформе **А** (схема 2). Гидразинилиденное строение подтверждается наличием в спектре низкочастотной полосы группы NH в составе гидразинилиденного звена (3187–3170 см⁻¹). Уширенная низкочастотная полоса при 3250–2510 см⁻¹ и полоса при 1746–1722 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям карбоксильных OH- и C=O-групп. Частота поглощения 2-оксогруппы наблюдается в области 1676–1657 см⁻¹. Низкочастотное поглощение 4-оксогруппы при 1638–1614 см⁻¹, а также низкая частота группы NH свидетельствуют об образовании внутримолекулярной связи NH...C=O, что подтверждает (3E)-конфигурацию гидразинилиденного фрагмента. Полосы поглощения в ИК спектрах структурно подобных эфиров **1а–ж**, существующих также в виде (3E)-изомера, наблюдаются в аналогичных

областях: 3479–3246 (N–H), 1748–1734 (C¹=O), 1687–1673 (C²=O) и 1652–1620 см⁻¹ (C⁴=O) [1]. Строение эфиров **1** было ранее подтверждено данными РСА [4, 5].

Схема 2.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2а, б, е** присутствуют сигналы протонов ароматических колец в области 7.15–8.33 м. д., а также сигналы протонов главной цепи в ожидаемых областях. В слабopольной области наблюдаются сигналы протонов группы NH 15.10 (**2а**) и 14.89 (**2б**), 14.20 м. д. (**2е**).

В растворах соединения **2в, г** существуют в виде равновесной смеси (3E)-изомера **А** (65–70%) и (3Z)-изомера **Б** (30–35%), что подтверждается данными ЯМР ¹H. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2в, г**, кроме сигналов протонов ацильного звена и ароматических циклов, присутствует уширенный сигнал протона карбоксигруппы при 5.30–5.85 м. д., а также уширенные сигналы протона группы NH при 13.81–14.45 (**Б**) и 14.39–15.11 м. д. (**А**). В растворах эфиров **1в, г** зарегистрирован только (3E)-изомер **А**.

Кислоты **2д** и **2ж** в кристаллическом состоянии существуют в азоформе **В**, что подтверждается данными ИК спектроскопии. В ИК спектрах соединений **2д, ж** присутствуют интенсивные полосы гидроксильных групп COOH-функции 3567 (**2д**), 3470 см⁻¹ (**2ж**) и енольной формы при 3427 (**2д**), 3330 см⁻¹ (**2ж**), что исключает существование 2,4-диоксоформ **А** и **Б**. Интенсивное поглощение при 1719 и 1704 см⁻¹ соответствует колебаниям C¹=O карбоксигруппы соединений **2д** и **2ж** соответственно, а поглощение при 1660 и 1640 см⁻¹ принадлежит карбонильной группе C²=O 4-гидрокситаутомера **В**. Высокая частота поглощения группы C²=O объясняется близостью к карбоксильному акцептору и позволяет исключить существование возможного изомера **Г**, в котором карбо-

Таблица 2. Изучение биологической активности соединений **2в–д**

№	Концентрация, моль/л				
	1	0.5	0.25	0.125	0.063
	<i>E. coli</i> M 17				
2в	16.67±1.67	15.00±2.00 ^a	11.67±0.33 ^б	10.33±1.45 ^a	8.67±0.67 ^б
2г	14.67±0.33 ^в	15.33±1.20 ^a	17.00±1.53	13.33±1.76	13.33±1.75
2д	19.00±1.00	19.67±1.20	22.00±0.58	20.00±1.15	18.67±0.88
Фурацилин	21.00±0.58	21.67±1.20	20.33±1.21	17.00±1.53	14.67±0.88
	<i>B. subtilis</i> 10641				
2в	18.00±1.15 ^a	18,00±1.53	14.67±1.20 ^a	12.67±1.45 ^a	8.33±0.33 ^в
2г	14.33±1.33 ^a	15.67±2.19 ^a	16.00±1.53	15.67±2.19	11.67±0.33 ^в
2д	23.33±1.20	23.33±0.67	21.33±0.33	23.00±1.53	19.67±0.33
Фурацилин	25.33±2.33	25.00±2.52	21.33±1.86	21.33±1.33	21.00±1.00
	<i>S. aureus</i>				
2в	18.00±1.53 ^a	17.33±0.33 ^a	15.67±2.33 ^a	13.37±0.88 ^a	11.33±1.67 ^a
2г	18.67±1.67 ^a	18.67±0.67 ^a	17.33±1.20 ^a	18.33±0.88	14.00±1.00
2д	23.67±1.86	21.67±1.45	16.67±1.67 [*]	14.67±1.76 ^a	11.67±1.86
Фурацилин	30.00±3.00	27.33±2.33	25.67±1.76	22.33±1.86	18.67±1.76

^a $P \leq 0.05$. ^б $P \leq 0.01$. ^в $P \leq 0.001$ (расчет критерия Стьюдента по отношению к фурацилину).

нильная группа $C^4=O$ соседствует с этильным (**2д**) и фурильным (**2ж**) заместителем и, соответственно, должна иметь более низкую частоту (схема 3). Образование таутомера **В**, в отличие от кислот **2а** и **2б**, вероятно, можно объяснить присутствием в молекуле акцепторной нитрогруппы, а также увеличением молекулярной массы заместителя в положении 4 основной цепи.

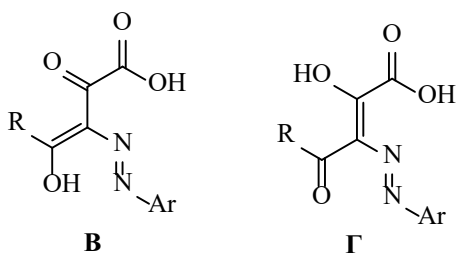
Структура таутомера **В** хорошо согласуется с данными ЯМР 1H для соединений **2д** и **2ж**, в спектрах которых присутствуют сигналы прото-

нов этильной группы (**2д**), фурильного звена (**2ж**) и ароматических колец. Сигналы в области от 10 до 14 м. д. в спектре отсутствуют, что позволяет исключить присутствие в растворе соединений **2д** и **2ж** изомеров **А** и **Б**, имеющих гидразинилиденовые звенья. Обменные протоны гидроксильных групп проявляются в области 4.00–6.00 м. д., что подтверждает структуру **В**.

В масс-спектрах соединений **2а**, **б**, **ж**, записанных для раствора в метаноле в режиме электрораспыления, наблюдаются сигналы протонированных $[M + H]^+$ и катионированных молекул $[M + Na]^+$.

Соединения **2в–д** были испытаны на противомикробную активность. В качестве биологических объектов использовали клинические изоляты бактериальных штаммов *Bacillus subtilis* 10641, *Escherichia coli* M17 и *Staphylococcus aureus* P-209. Оценку ингибирующего действия проводили с использованием метода агаровых лунок. Данный метод совмещает в своей структуре метод лунок в агаровом слое и метод серийных разведений, его

Схема 3.



преимущество состоит в возможности визуальной оценки токсичности химических соединений в различных концентрациях при идентичных условиях. Кроме этого, описанная методика позволяет не только качественно, но и количественно оценить биотоксичность исследуемых химических соединений [6]. Результаты исследования противомикробного действия 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксогексановых кислот **2в–д** приведены в табл. 2.

Обобщая и интерпретируя полученные в ходе выполнения экспериментов данные, следует отметить, что наиболее выраженным бактериостатическим эффектом обладает соединение **2д** в отношении *E. coli* М-17. Зона подавления в 1 М. концентрации практически соответствует ингибирующему действию фурациллина в 0.063 М. концентрации, а в отношении *B. subtilis* 10641 и *S. aureus* Р-209 – в 0.125 М. концентрации.

Для соединения **2г** в отношении штаммов *E. coli* М-17 и *B. subtilis* 10641 характерно усиление ингибирующих характеристик по мере снижения его концентрации до 0.25 моль/л, что, на наш взгляд, связано со снижением уровня детоксикационных механизмов клетки или с увеличением проникающей способности через защитные механизмы клетки с последующим воздействием на внутренние компоненты клетки (белоксинтезирующие системы, ДНК клетки). Бактерии *S. aureus* Р-209 в отличие от других тест-организмов имеют тенденцию чувствительности к ингибирующему действию данного соединения по мере снижения его концентрации.

Соединение **2в**, несмотря на выраженный бактериостатический эффект, значительно уступает соединениям **2г** и **2д** и имеет наименьшие значения ингибирующего эффекта (на 34.96% меньше в сравнении с соединением **2г**, на 53.56% – в сравнении с соединением **2д** в отношении штамма *E. coli* М-17, 28.62 и 57.65% – в отношении *B. subtilis* 10641, 19.07 и 0.97% – в отношении *S. aureus* Р-209 соответственно).

Результаты биологических испытаний свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований противомикробного действия 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксогексановых кислот **2в–д**.

Таким образом, в результате щелочного гидролиза 3-(2-арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалканоев выделены соответствующие кислоты, некоторые из которых проявляют противомикробную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов в виде суспензии в вазелиновом масле записаны на ИК Фурье-спектрометрах Spectrum Two и Vertex 70 (Bruker, Германия) в диапазоне 400–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H соединений в виде растворов образцов в CDCl₃ и DMSO-*d*₆ получены на приборах MERCURY plus-300 (300.05 МГц) и Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре сверхвысокого разрешения Orbitrap Elite, MicroTof Bruker Daltonics в режиме электрораспылительной ионизации (ESI) в диапазоне масс 50–1600 *m/z*. Индивидуальность полученных веществ подтверждали методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254 в системе ацетон–гексан, 2:3.

Исходные реактивы перед использованием очищали перегонкой. Соединения **1а–ж** получены по методике [2].

3-(2-Арилгидразинилиден)-2,4-диоксоалкановые кислоты (2а–ж). К 0.01 моль соединения **1а–ж** добавляли 10 мл 15%-ного раствора гидроксида натрия в воде. Полученную смесь перемешивали, затем добавляли 35 мл 15%-ного раствора соляной кислоты. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

3-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-2,4-диоксопентановая кислота (2а). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3170 (N–H), 2995–2750 ш. с (O–H), 1737 (C=O), 1664 (C=O), 1630 (C=O), 1589 (C=C), 1522 (C–C, C=N), 1201, 1122, 1046 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 953, 816, 731 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц) : 2.37 с (3H, 4-CH₃C₆H₄), 2.65 с (3H, CH₃), 7.21 д (2H, C₆H₄, *J*_{HH} = 8.4), 7.27 д (2H, C₆H₄, *J*_{HH} = 8.4), 15,10 уш. с. (1H, NH). Масс-спектр (ESI-TOF): *m/z* 249.0873 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₃N₂O₄: 249.0870); 271.0691 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₂N₂O₄Na: 271.0689).

3-[2-(4-Нитрофенил)гидразинилиден]-2,4-диоксопентановая кислота (2б). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3230–2800 ш. с (O–H), 1722 (C=O), 1674 (C=O), 1651 (C=O), 1596 (C=C), 1510 (C–C), 1327 [$\nu_s(\text{NO}_2)$], 1279, 1244, 1161, 1098 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 854 (NO_2), 801, 792, 670 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.70 с (3H, CH_3), 7.57 д (2H, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 9.0$), 8.33 д (2H, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 9.0$), 14.89 уш. с. (1H, NH). Масс-спектр (ESI-TOF): m/z 280.0567 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_6$: 280.0564); 302.0404 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$: 302.0384).

3-(2-Фенилгидразинилиден)-2,4-диоксогексановая кислота (2в). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240–2520 ш. с (O–H), 3170 (N–H), 1733 (C=O), 1676 (C=O), 1638 (C=O), 1591, 1516 (C–C, C=N), 1301, 1207, 1189, 1161 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 1049 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 991, 936, 837, 817 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.09 т (3H, CH_3CH_2 , изомер Б, 30%, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 1.10 т (3H, CH_3CH_2 , изомер А, 70%, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 2.96 к (2H, CH_3CH_2 , изомер Б, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 3.20 к (2H, CH_3CH_2 , изомер А, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 5.30–5.85 уш. с. (2H, OH), 7.29–7.79 м (10H, C_6H_5), 13.81 уш. с (1H, NH, изомер Б), 14.43 уш. с (1H, NH, изомер А). Найдено, %: С 58.38; Н 4.47; N 11.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.01; Н 4.83; N 11.23.

3-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-2,4-диоксогексановая кислота (2г). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250–2510 ш. с (O–H), 3187 (N–H), 1746 (C=O), 1658 (C=O), 1614 (C=O), 1589, 1522 (C–C, C=N), 1267, 1221, 1200 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 1099, 1065, 1015 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 931, 839, 814 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.15 т (3H, CH_3CH_2 , изомер А, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 1.17 т (3H, CH_3CH_2 , изомер Б, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 2.33 с (3H, CH_3 , изомер А, 60%), 2.38 с (3H, CH_3 , изомер Б, 40%), 2.95 к (2H, CH_3CH_2 , изомер Б, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 3.07 к (2H, CH_3CH_2 , изомер А, $J_{\text{HH}} = 7.2$), 5.69 уш. с (2H, OH), 7.16–7.37 м (8H, C_6H_4), 14.45 уш. с (1H, NH, изомер Б), 15.11 уш. с (1H, NH, изомер А). Найдено, %: С 59.38; Н 5.47; N 10.56. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.48; Н 5.34; N 10.68.

4-Гидрокси-3-[(4-нитрофенил)диазенил]-2-оксогекс-2-еновая кислота (2д, таутомер В). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3567 (O–H), 3427 (O–H), 1719 (C=O), 1660 (C=O), 1598 (C=C), 1531 (N=N), 1494 (C=C), 1348 [$\nu_s(\text{NO}_2)$], 1282, 1232, 1198, 1170, 1164 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 1111, 1046, 987, 970, 944 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$], 853

(NO_2), 814 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.10 т (3H, CH_3CH_2 , $J_{\text{HH}} = 7.2$), 2.97–3.07 м (4H, CH_3CH_2), 5.00 уш. с (2H, OH), 7.77 д (2H, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 9.0$), 8.34 д (2H, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 9.0$). Найдено, %: С 50.38; Н 3.47; N 12.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 49.11; Н 3.75; N 12.28.

3-(2-Фенилгидразинилиден)-2,4-диоксо-4-(фуран-2-ил)бутановая кислота (2е). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240–2900 ш. с (O–H), 1657 (C=O), 1623 (C=O), 1527 (C–C, C_6H_5 , C=N), 1495 (C–C, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 1461 (C=C), 1310, 1252, 1170 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 1107 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 884, 863 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 6.59–6.61 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.15–7.49 м (5H, C_6H_5 ; 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.59–7.66 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 14.20 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 58.45; Н 3.47; N 9.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 58.74; Н 3.49; N 9.79.

4-Гидрокси-3-[(4-нитрофенил)диазенил]-2-оксо-4-(фуран-2-ил)бут-2-еновая кислота (2ж). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3470 ш. с (O–H), 3330 (O–H), 1704 (C=O), 1640 (C=O), 1596 (C=C), 1561 [$\nu_{\text{ас}}(\text{NO}_2)$], 1514 (C–C, N=N), 1332 [$\nu_s(\text{NO}_2)$], 1295, 1257, 1192, 1170, 1109 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH})$], 1023, 943, 884, 887 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$], 853 (NO_2), 828, 809, 772 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.71 уш. с (1H, OH), 5.39 уш. с (1H, OH), 6.54–6.74 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.44–7.51 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.55 д (2H, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 9.1$), 7.74–7.80 м (1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 8.35 д (2H, C_6H_4 , $J_{\text{HH}} = 9.1$). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 332.0524 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_7$: 332.0513); 354.0337 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$: 354.0333).

Методика исследования противомикробного действия. Мясо-пептонный агар в чашке Петри засеивали тест-организмом сплошным «газоном». При помощи пробочного сверла ($d = 5$ мм) вырезали агаровые лунки в количестве 7 штук в одной чашке Петри, в которые вносили вещества в исследуемой концентрации. Чашки помещали в термостат на 24 ч при 37°C с последующими учетом роста и визуальной оценкой влияния исследуемого соединения на рост тест-организма. Степень чувствительности микроорганизма к исследуемому веществу определяли по ширине задержки роста, выражаемой в мм или по концентрации вещества в последнем разведении, которое еще в состоянии

задерживать рост микробов. В качестве тестового вещества с выраженной бактерицидной активностью использовали фурацилин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левенец Т.В., Козьминых В.О. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 10. С. 25; Levenets T.V., Kozminykh V.O. // Pharm. Chem. J. 2014. Vol. 47. N 10. P. 531. doi 10.1007/s11094-014-0998-6
2. Geffken D., Soliman R., Soliman F., Abdel-Khalen Magdi M., Issa D. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 20. N 4. P. 408. doi 10.1007/s00044-010-9328-z
3. Пименова Е.В., Хаматгалеев Р.А., Воронина Э.В., Андрейчиков Ю.С. // Хим.-фарм. ж. 1999. Т. 33. № 8. С. 22; Pimenova E.V., Khamatgaleev R.A., Voronina E.V., Andreichikov Yu.S. // Pharm. Chem. J. 1999. Vol. 33. N 8. P. 424. doi 10.1007/BF02510094
4. Левенец Т.В., Козьминых В.О., Толстикова А.О. // Вестн. ЮУГУ. 2012. Вып. 9. № 24 (283). С. 32.
5. Левенец Т.В., Козьминых В.О., Толстикова А.О. // ЖСХ. 2013. Т. 54. № 1. С. 192; Levenets T.V., Kozminykh V.O., Tolstikova A.O. // J. Struct. Chem. 2013. Vol. 54. N 1. P. 186. doi 10.1134/S0022476613010290
6. Sizentsov A.N., Kvan O.V., Miroshnikova E.P., Gavrish I.A., Serdaeva V.A., Bykov A.V. // Env. Sci. Pollution Res. 2018. Vol. 25. P. 1. doi 10.1007/s11356-018-1761-4

Alkaline Hydrolysis of 3-(2-Arylhrazinylidene)-2,4-dioxoalkanoates

T. V. Levenets^{a, *}, V. O. Kozminykh^b, and A. N. Sizentsov^a

^a Orenburg State University, Orenburg, pr. Pobedy 13, 460018 Russia
*e-mail: ltv.2009@yandex.ru

^b Perm State Humanitarian and Pedagogical University, Perm, Russia

Received March 31, 2019; revised June 28, 2019; accepted July 1, 2019.

3-(2-Arylhrazinylidene)-2,4-dioxoalkanoic acids were obtained as a result of the alkaline hydrolysis of 3-(2-arylhrazinylidene)-2,4-dioxoalkanoic acid esters prepared by azo coupling of the products of oxalyl condensation of the corresponding ketones, dialkyl oxalates and sodium. Antimicrobial activity of some of the obtained acids in relation to gram-positive and gram-negative microorganisms was studied.

Keywords: 3-(2-arylhrazinylidene)-2,4-dioxo-4-alkyl(furan-2-yl)butanoates, alkaline hydrolysis, 3-(2-arylhrazinylidene)-2,4-dioxoalkanoic acids, 4-hydroxy-3-[(4-nitrophenyl)diazenyl]-2-oxo-4-ethyl(furan-2-yl)but-2-enoic acid, antimicrobial activity