

Рекомендована д.х.н., професором І.А.Українцем

УДК 54.057:547.581:547.476.6

ПОХІДНІ АРОЇЛГІДРАЗІДІВ АДІПІНОВОЇ КИСЛОТИ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В.П.Черних, Т.О.Колесникова, Х.М.Канаан, І.Л.Старчикова, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет

Здійснено синтез ароїлгідрозидів адипінової кислоти, її метилових ефірів та N,N'-бісароїлгідрозидів. Вивчена можливість перетворення останніх у гетероциклічні сполуки — 5,5'-діарилзаміщені тетраметилен-біс-1,3,4-оксодіазоли. Проведені фізико-хімічні та біологічні дослідження синтезованих сполук.

Впродовж досліджень у ряду похідних дикарбонових кислот, які являють собою перспективну групу пошуку фармакологічно активних сполук [1-5, 9], було цікаво отримати похідні ароїлгідрозидів адипінової кислоти та створити на основі деяких із них гетероциклічні сполуки і вивчити біологічну дію. З цією метою здійснені хімічні перетворення за схемою.

Метилові ефіри ароїлгідрозидів адипінової кислоти III (а-е) одержували ацилюванням відповідних заміщених гідрозидів бензойної кислоти хлорангідридом метилового ефіру адипінової кислоти в хлористому метилені в присутності піридину.

При нагріванні сполук III (а-е) в 5% розчині луку з наступним підкисленням були виділені ароїлгідрозиди адипінової кислоти IV (а-е). Для цих сполук були визначені константи іонізації за методом [6].

Проведені дослідження показали, що кислоти IV (а-е) мають один центр кислотності; значення рКа знаходяться в межах 7,68-7,92 од. рКа та характеризують іонізацію карбоксильної групи. Замісники в бензольному кільці на значення рКа майже не впливають.

Взаємодією дигідрозиду адипінової кислоти з хлорангідридами заміщених бензойних кислот (II) синтезовані N,N'-бісароїлгідрозиди адипінової кислоти (V). Ці сполуки також одержані реакцією заміщених ароїлгідрозидів (I) з дихлорангідридом адипінової кислоти.

Відомо, що похідні гідрозидів є зручними синафонами для синтезу оксодіазолів. Нетривале нагрівання N,N'-бісароїлгідрозидів (V) з POCl₃ приводить до утворення 5,5'-діарилзаміщених тетраметилен-біс-1,3,4-оксодіазолів VI (а-е).

Будову всіх синтезованих сполук підтверджено даними елементарного аналізу та ІЧ-, УФ-спектрами (табл. 1, 3).

Синтезовані сполуки були піддані фармакологічному скринінгу [7-8]. Результати діуретичної, протизапальної та анальгетичної активності наведені в табл. 3.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих речовин були зареєстровані на спектрофотометрі "Specord M-80" в області 4000-400 см⁻¹ у таблетках з безводним бромідом калію (концентрація сполук складала 1%) та в розчині ацетонітрилу.

УФ-спектри зняті на спектрофотометрі "Specord M-40", розчинник — пропанол-2, концентрація складала 5 · 10⁻⁴ моль/л.

Метиловий ефір N-фенілгідрозиду адипінової кислоти (IIIa).

До розчину 2,72 г (0,02 Моль) гідрозиду бензойної кислоти в хлористому метилені в присутності 6,4 мл піридину при охолодженні (+5°C) та перемішуванні по краплях додають 3,14 г (0,02 Моль) хлорангідриду метилового ефіру адипінової кислоти. Реакційну масу залишають при кімнатній температурі на деякий час. Потім добавляють п'ятикратну кількість води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають підкисленою HCl водою, а потім водою. Вихід — 5,05 г (91%). Кристалізують з води. Аналогічно одержують сполуки III б-е.

N-фенілгідрозид адипінової кислоти (IVa).

До 2,78 г (0,01 Моль) метилового ефіру N-фенілгідрозиду адипінової кислоти додають 16 мл (0,02 Моль) 5% водного розчину гідроксиду натрію.

Нагрівають до повного розчинення, охолоджують, підкислюють HCl (1:1) до кислої реакції. Осад відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід — 2,30 г (87%).

Аналогічно отримують сполуки IV б-е.

N,N'-бісбензоїлгідрозид адипінової кислоти (Va).

1,74 г (0,01 Моль) дигідрозиду адипінової кислоти розчиняють в 20 мл льодяної оцтової кислоти з 1,64 г (0,02 Моль) безводного ацетату натрію. До суміші додають частками при охолодженні 2,81 г (0,02 Моль) хлорангідриду бензойної кислоти. Залишають при кімнатній температурі на 5 годин.

Розводять п'ятикратною кількістю води, осад фільтрують, промивають водою та кристалізують

Таблиця 1

Характеристики метилових ефірів, гідразидів, N,N'-бісароїлгідразидів адипінової кислоти та 5,5'-діарилзаміщених тетраметилен-біс-1,3,4-оксадіазолів

Сполука	Емпірична формула	Вихід, %	Т.пл., °C	Вирахувано, %		Знайдено, %	
				N	C	N	C
IIIa	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	91	84-86	10,07	60,36	10,3	60,14
IIIб	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₆	76	198-200	13,0	51,96	12,9	51,78
IIIв	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	71	109-110	9,09	58,37	9,2	58,04
IIIг	C ₁₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₄	75	159-161	7,84	47,03	7,62	46,84
IIIд	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₆	82	140-141	13,0	51,96	12,8	51,63
IIIе	C ₁₄ H ₁₈ N ₅ O ₂	84	139-140	9,52	57,08	9,4	57,36
IVa	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	87	148-149	10,6	59,02	10,40	58,09
IVб	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₆	89	208-209	13,59	50,43	13,40	50,23
IVв	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅	87	167-168	9,52	57,08	9,40	57,21
IVг	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₆	93	196-198	13,59	50,43	13,65	50,12
IVд	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₄	94	233-235	8,16	45,45	8,20	45,23
IVе	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅	89	189-191	9,9	55,66	9,75	55,78
Va	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄	96	229-231	14,65	62,75	14,82	62,50
Vб	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄	90	266-267	13,65	64,31	13,51	64,05
Vв	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄	91	234-236	13,65	64,31	14,00	64,23
Vг	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₈	92	292-293	17,79	50,80	17,81	50,67
Vд	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₈	97	285-287	17,79	50,80	18,00	50,98
Ve	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄	95	280-282	12,41	53,17	12,32	53,30
Ve	C ₂₀ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₄	97	298-300	10,37	44,42	10,23	44,23
Vж	C ₂₀ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₄	96	285-286	10,37	44,42	10,21	44,67
Vз	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₆	91	286-288	12,6	59,66	12,50	59,47
Vi	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₆	91	252-253	13,45	57,63	13,52	57,55
VIa	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	83	149-151	16,17	69,28	16,00	69,08
VIб	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	85	153-155	14,96	70,50	15,00	70,35
VIв	C ₂₀ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O ₂	90	211-213	11,11	47,60	11,30	47,40
VIг	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₆	82	217-218	19,26	54,99	19,12	54,83
VIд	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	83	182-183	13,78	64,95	13,62	64,69
VIе	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₆	80	198-199	19,26	54,99	19,10	54,78
VIє	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	65	118-120	14,96	70,50	14,80	70,32

Таблиця 2

ІЧ-, УФ-спектри метилових ефірів, гідразидів, N,N'-бісароїлгідразидів адипінової кислоти та 5,5'-діарилзаміщених тетраметилен-біс-1,3,4-оксадіазолів

Сполука	ІЧ-спектри (KBr), см ⁻¹				УФ-спектри	
	ν_{NH}	$\nu_{C=O}$ амід. I	δ_{NH} амід. II	ν_{CH_2}	α , нм (ν , см ⁻¹)	ϵ
1	2	3	4	5	6	7
IIIa	3200	1670	1570	2955	226,45 (44160)	11368
IIIб	3200	1670	1570	2960	262,05 (38160)	12314
IIIв	3220	1665	1570	2950	253,42 (39460)	16116
IIIг	3240	1665	1560	2950	241,55 (41400)	17720
IIIд	3200	1670	1570	2925	248,14 (40300)	9466

Продовження табл. 2.

1	2	3	4	5	67	7
IIIe	3220	1655	1570	2920	300,66 (33260)	4853
IVa	3200	1600	1580	2960	225,53 (44340)	11976
IVб	3210	1620	1530	2950	248,88 (40180)	9247
IVв	3210	1600	1565	2920	253,29 (39480)	15631
IVг	3220	1620	1595	2960	261,92 (38180)	10440
IVд	3220	1600	1560	2970	241,55 (41400)	16946
IVe	3200	1610	1560	2910	301,75 (33140)	5193
Va	3220	1648	1570	2980	225,53 (44340)	21967
Vб	3220	1664	1570	2920	236,18 (42340)	26646
Vв	3200	1660	1590	2950	226,24 (44200)	12086
Vг	3200	1660	1580	2920	282,97 (35340)	1024
Vд	3200	1660	1570	2940	251,26 (39800)	2193
Ve	3220	1650	1560	2940	271,74 (36800)	8082
Ve	3200	1650	1590	2935	240,27 (41620)	2496
Vж	3200	1650	1580	2980	224,72 (44500)	10280
Vз	3205	1660	1595	2930	253,55 (39440)	7347
Vi	3224	1630	1560	2940	300,48 (33280)	9781
VIa	—	—	—	2962	251,51 (39760)	37589
VIб	—	—	—	2960	255,62 (39120)	42992
VIв	—	—	—	2960	262,88 (38040)	49866
VIг	—	—	—	2960	291 (34360)	33171
VIд	—	—	—	2932	267 (37320)	46284
VIe	—	—	—	2960	249 (40160)	48573
VIe	—	—	—	2964	252 (39600)	32817

t₁ $V_{\text{C=O (COOH)}}$: IIIa 1730; IIIб 1732; IIIв 1737; IIIг 1740; III д 1720; IIIe 1735.

t₂ $V_{\text{C=O (COOH)}}$: IVa 1700; IVб 1680; IVв 1690; IVг 1690; IVд 1700; IVe 1720.

t₃ $V_{\text{C=N}}$: VIa 1480; VIб 1496; VIв 1480; VIг 1510; VIд 1496; VIe 1536; VIe 1480.

Таблиця 3

Біологічна активність похідних ароїлгідрозидів адипінової кислоти

Сполука	Протизапальна	Діуретична	Аналгетична
	По відношенню до контролю, %		
1	2	3	4
IIIa	—	—	9,6
IIIб	0	73	16
IIIв	2	91	26
IIIг	3,4	—	6,8
IIIд	62,4	—	13,7
IVa	53,0	20,5	—
IVб	6	51	21
IVв	6	100	16
IVг	40,5	61,6	—

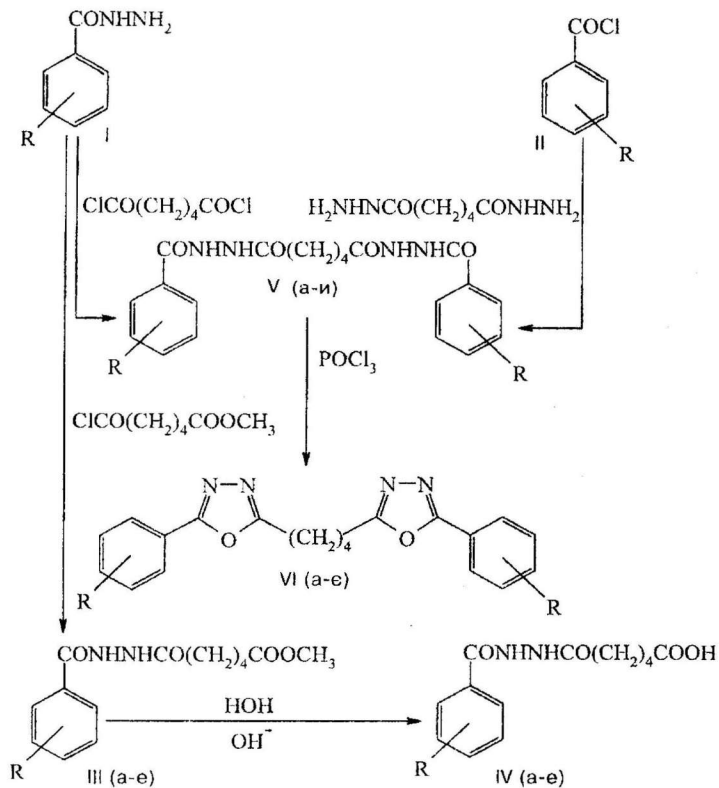
з водного розчину оцтової кислоти. Вихід — 3,66 г (96%).

Аналогічно отримують сполуки Vв, Vг, Ve, Ve, Vж. **N,N'-біс-п-толуїлгідразид адипінової кислоти (Vб).**

1,83 г (0,01 Моль) дихлорангідразиду адипінової кислоти додають по краплях при постійному охолодженні та перемішуванні прибавляють до розчину 3,0 г (0,02 Моль) гідрозиду п-толуїлової кислоти та 1,64 г (0,02 Моль) безводного ацетату натрію в льодяній оцтовій кислоті. Температура реакційної суміші складає не більше 5°C. Суміш залишають при кімнатній температурі, прибавляють воду. Осад фільтрують, кристалізують із водного розчину оцтової кислоти. Вихід — 3,69 (90%). Аналогічно синтезовані сполуки Vд, Vз, Vi.

5,5'-діарилзаміщені тетраметилен-біс-1,3,4-оксодіазоли (VIa-е).

Загальна методика одержання. 3,82 г (0,01 Моль) N,N'-бісбензоїлгідразиду адипінової кислоти на-



для III та IV: а R = H; б R = n-NO₂; в R = n-OCH₃;
 г R = n-Br; д R = m-NO₂; е R = o-OH
 V: а R = H; б R = n-CH₃; в R = o-CH₃; г R = n-NO₂;
 д R = m-NO₂; е R = o-Cl; є R = n-Br; ж R = o-Br;
 з R = n-OCH₃; и R = o-OH.
 VI: а R = H; б R = n-CH₃; в R = n-Br; г R = n-NO₂;
 д R = n-OCH₃; е R = m-NO₂; є R = o-CH₃.
 Схема.

грівають у 40 мл хлорокису фосфору до повного розчинення осаду. Потім реакційну масу охолоджують та виливають на лід. Осад, який випав, відфільтровують та кристалізують з водного етанолу. Вихід — 2,8 г (83%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Черних В.П., Шемчук Л.А., Гриценко І.С. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — №3. — С. 46-49.
2. Канаан Х.М., Шемчук Л.А., Іванова І.Л. та ін. // Вісник фармації. — 1986. — №3-4. — С. 48-50.
3. Черних В.П., Шемчук Л.А., Гриценко І.С. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — №3. — С. 46-50.
4. Черних В.П., Коваленко С.М., Гриценко І.С. та ін. // Фармац. журн. — 1996. — №1-2. — С. 54-60.
5. Черних В.П., Горячий В.Д., Шемчук Л.А. та ін. // Вісник фармації. — 1995. — №3-4. — С. 24-28.
6. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М., Л.: Химия, 1964. — 178 с.
7. Берхин Е.Б. Фармакология почек и её физиологические основы. — М.: Медицина, 1979. — 336 с.
8. Тринус Ф.М., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств. — К., 1974.
9. Panea I., Vodochi L., Zinveliu D., Pop T. Mater. of 35-th IUPAC Congr., Istanbul, 14-19 Aug., 1995: Abstr. I. Sec. 1-3. — 1995. — P. 584.

УДК 54.057:547.581:547.476.6

ПРОИЗВОДНЫЕ АРОИЛГИДРАЗИДОВ АДИПИНОВОЙ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.П.Черных, Т.А.Колесникова, Х.М.Канаан, И.Л.Старчикова, Л.А.Шемчук

Осуществлен синтез ароилгидразидов адипиновой кислоты, её метиловых эфиров и N,N'-бисароилгидразидов. Изучена возможность превращения последних в гетероциклические соединения — 5,5'-диарилзамещенные тетраметилен-бис-1,3,4-оксодиазолы. Проведено физико-химические и биологические исследования синтезированных соединений.

Продовження табл. 3.

1	2	3	4
IVe	31,2	43,8	—
Va	18,9	127,4	15,9
Vб	52,8	—	34,2
Vв	44,5	98,6	28,8
Vг	—	—	42
Vд	39,4	110,4	43,3
Ve	38,2	27,4	—
Vє	26,6	98,3	—
Vж	27,6	—	13,7
Vз	10	88	33
Vi	65,1	—	27,4
Via	39,6	98,6	43,13
VIб	3,9	14,0	—
VIв	29,7	14,02	27
VIг	7	14,02	—
VIд	—	75	25
VIe	7,6	82,2	—
VIє	40,8	82,2	33,3

ВИСНОВКИ

1. Проведено синтез ароїлгидразидних похідних адипінової кислоти ароїлгидразидів, метилових ефірів, N,N'-бісбензоїлгидразидів та гетероциклічних структур — 5,5'-діарилзаміщених тетраметилен-бис-1,3,4-оксодіазолів.

2. Аналіз протизапальної дії, діуретичної та анальгетичної активності показав, що синтезовані сполуки проявляють біологічну дію різного ступеня.

UDC 54.057:547.581:547.476.6

DERIVATIVES OF ADIPYNIC ACID AROYLHYDRAZIDES: SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL RESEARCHES

V.P.Chernykh, T.A.Kolesnikova, Kh.M.Kanaan, I.L.Starchikova, L.A.Shemchuk

It has been carried out synthesis of adipynic acid aroylhydrazides, its methyl ethers and N,N'-bisaroylhydrazides. We have investigated the opportunity for transformation of the latter into heterocyclic connections — 5,5'-diarylsubstituted tetramethylen-bis-1,3,4-oxodiazolic. Physico-chemical and biological researches of the synthesized connections have been carried out.