

Рекомендована д.х.н., професором С.М.Коваленком

УДК 542.91.547.398.1:547.391.3

АЛКІЛ- ТА АРИЛАМІДИ КРОТОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК НАПІВПРОДУКТИ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

П.О.Безуглий, В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода, Н.В.Гарна, І.А.Сич

Національна фармацевтична академія України

Отримані арил- та алкіламіди кротонової кислоти з їх подальшим використанням для цілеспрямованого синтезу потенційних протисудомних препаратів. Арил- та алкіламіди кротонової кислоти були синтезовані ацилюванням ароматичних та аліфатичних амінів хлорангідридом кротонової кислоти, одержаним її обробкою надлишком хлористого тіонілу. Реакція проведена в середовищі ацетону при охолодженні в присутності еквівалентної кількості триетиламіну. Методами УФ- та ІЧ-спектроскопії доведена структура одержаних сполук.

Всього на світовому фармацевтичному ринку в обігу знаходиться близько 40 тис. препаратів. Українська фармацевтична промисловість представлена 21 хіміко-фармацевтичним підприємством, які виготовляють понад 400 найменувань препаратів. За рахунок власного виробництва Україна задовольняє свої потреби в лікарських засобах приблизно на 35%. Але існуючі лікарські засоби не повністю відповідають сучасним вимогам за активністю і відсутністю побічних ефектів. У зв'язку з цим необхідність постійного вдосконалення лікарської терапії, зокрема шляхом цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин, з метою пошуку серед них терапевтичних засобів різноманітного фармацевтичного напрямку є дуже важливою. Пошук біологічно активних речовин проводиться серед різних класів хімічних сполук. Раніше було встановлено [1], що введення в будову карбонових та дикарбонових кислот арил (алкіл) амідних угруповань приводить до появи або посилення протисудомних властивостей. Антikonвульсантами є амідовані похідні маленової [1], коричної [4] п-

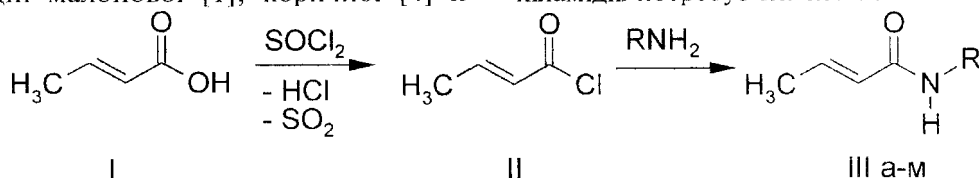
амінобензойної [3] та інших кислот. Також доцільним є введення в молекулу ненасичених радикалів для участі синтезованих сполук у біохімічних процесах. Тому об'єднання в одній молекулі алкіл (арил) амідного угруповання та ненасиченого радикалу кротонової кислоти становить практичний інтерес.

Кротонова кислота завдяки наявності подвійного зв'язку є досить реакційноздатною. Огляд літературних даних вказує на те, що її похідні використовуються в ролі вихідних продуктів синтезу таких біологічно активних речовин, як антибіотик протигрибкової дії нікоміцин В [5], синтетичні аналоги індолізіндіольних алкалоїдів [7]. 4-Бромкротонова кислота, як інгібітор окислення жирних кислот, впливає на транспорт глюкози в адипоцитах [6]. 4-Гідроксикротонова кислота була ідентифікована в ЦНС ссавців як конкурент 4-гідроксимасляної кислоти, що дозволяє припустити здатність її впливу на нервову систему [8].

Метою цього дослідження було отримання арил- та алкіламідів кротонової кислоти з подальшим використанням для цілеспрямованого синтезу потенційних протисудомних препаратів.

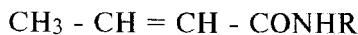
Арил- та алкіламіди кротонової кислоти одержували методом ацилювання ароматичних та аліфатичних амінів хлорангідридом кротонової кислоти, який, в свою чергу, отримували обробкою кротонової кислоти надлишком хлористого тіонілу за відомою методикою [4]. Реакцію проводили в середовищі ацетону при охолодженні в присутності еквівалентної кількості триетиламіну для зв'язування хлористого водню, який виділяється в ході реакції.

Слід відзначити, що реакція отримання алкіламідів потребує значно більшого охолодження,



Таблиця 1

Арил- та алкіламіди кротонової кислоти загальної формули



Сполука	R	Вихід	T. топл.	Брутто-формула	R _f
IIIa	C ₆ H ₅ -	43,1	85-86	C ₁₁ H ₁₁ NO	0,58
IIIб	C ₆ H ₄ -CH ₃ -4-	68,9	125-127	C ₁₁ H ₁₃ NO	0,59
IIIв	C ₆ H ₄ -CH ₃ -3	55,2	89-90	C ₁₁ H ₁₃ NO	0,60
IIIг	C ₆ H ₄ -CH ₃ -2	85,7	124-126	C ₁₁ H ₁₃ NO	0,58
IIIд	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	86,0	124-125	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	0,55
IIIе	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -3	26,2	70-71	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	0,56
IIIє	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	81,6	70-72	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	0,57
IIIж	C ₆ H ₄ -OH-4	13,5	69-70	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	0,58
IIIз	C ₆ H ₄ -Cl-2	77,8	100-102	C ₁₀ H ₁₀ NOCl	0,59
IIIи	C ₆ H ₂ -Br-2,4,6	87,4	126-128	C ₁₀ H ₈ NOBr ₃	0,60
IIIі	C ₆ H ₄ -I-2	87,5	78-80	C ₁₀ H ₁₀ NOI	0,56
IIIї	C ₆ H ₄ -NO ₂ -2	98,7	81-83	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃	0,59
IIIй	C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ -4	82,9	146-148	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	0,58
IIIк	Нафтил-	99,5	165-167	C ₁₄ H ₁₃ NO	0,59
IIIл	(C ₆ H ₅) ₂ -	50,5	89-90	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	0,60
IIIм	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	79,0	115-117	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	0,58

Примітка. Значення R_f наведені в системі: бутанол — концентрована оцтова кислота — вода (40:10:1).

ніж ацилювання заміщених анілінів. Це зумовлено в основному більшою рухомістю протонів аміногрупи в аліфатичних амінах (у даному випадку бензиламінах). Про завершення реакції ацилювання свідчить припинення виділення газоподібних сполук з реакційної суміші. З табл. 1 видно, що вихід більшості продуктів ацилювання задовільний. Серед анілідів кротонової кислоти простежується залежність виходу кінцевих продуктів від положення замісника в бензольному кільці. Так, загальною є тенденція, що в ряду ізомерів, які мають однакові замісники в різних положеннях, найменшим є вихід мета-заміщених продуктів, а виходу орто- та пара-аналогів, як правило, значно вищі. Синтезовані сполуки після перекристалізації з ізопропанолу є безбарвними кристалічними пластинками з чіткими температурами топлення (табл. 1). Введення нітрогрупи обумовлює жовте забарвлення продуктів реакції. Будова отриманих сполук доведена даними елементного аналізу ПМР-, УФ- та ІЧ-спектрів, чистота — методом тонкошарової хроматографії.

Аналіз УФ-спектрів показав, що в алкіламідах кротонової кислоти хромофори -C=C- та -C=O- супряжені між собою, тому їх смуги поглинання знаходяться в більш довгохвильовій області (багаторхромний зсув) відносно вихідних алкіламінів. При N-ацилюванні ароматичних амінів ступінь делокалізації неподіленої електронної пари в бензольному кільці знижується, завдяки чому полоса

поглинання утворених ариламідів зміщується в короткохвильову область (гіпсхромний зсув). Характер УФ-спектрів ариламідів кротонової кислоти обумовлений, в основному, природою замісника в ароматичному ядрі. Вони не мають вираженої коливної структури, а містять переважно один або два максимуми високої інтенсивності [2]. Завдяки своїй належності до класу амідів усі синтезовані сполуки містять у своїх спектрах ряд характеристичних смуг. Найбільш інформативна серед них смуга "амід-I" обумовлена карбонільною групою (табл. 2). Присутність подвійного зв'язку обумовлює наявність смуги поглинання близько 1600 см⁻¹ [2]. Причиною більш низьких хвильових чисел смуг поглинання в діапазоні спектра, який відповідає коливанням карбонільної групи, вірогідно, є супряження амідного угруповання з ненасиченим радикалом кротонової кислоти. Крім наведених в табл. 2 смуг поглинання, загальних для всіх, в ариламидах наявність галогензаміщених похідних бензолу IIIз, III і підтверджується низькоінтенсивними смугами при 822 см⁻¹, 490 см⁻¹ відповідно. Сполука IIIи, де ароматичне ядро є тризамішеним бромпохідним, давала посилення інтенсивності смуги поглинання при 1550-1510 см⁻¹. Метильна група в сполуках IIIб, IIIв, IIIг дає смугу поглинання приблизно при 660 см⁻¹.

Біологічна активність ненасичених речовин залежить від здатності їх молекул існувати у формі

Таблиця 2

УФ- та ІЧ-спектри арил-(алкіл)-амідів кротонової кислоти

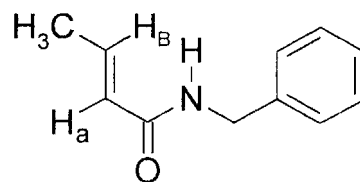
Сполука	УФ-спектри		ІЧ-спектри, см ⁻¹	
	λ_{max}	Ige	$\nu_{\text{C=O}}$ амід 1	$\nu_{\text{C=C}}$
IIIa	234	2,71	1640; 1600	1592
IIIб	256	4,51	1664; 1630	1588
IIIв	238,268	4,11; 3,12	1668; 1624	1592
IIIг	274	4,41	1652; 1610	1594
IIIд	248	4,51	1664; 1620	1600
IIIє	250	3,99	1652; 1621	1576
IIIе	240	4,15	1664; 1620	1588
IIIж	236	3,47; 3,43	1664; 1620	1592
IIIз	252,258	2,70; 2,69	1668; 1620	1592
IIIи	210,226	4,53	1652; 1624	1588
IIIі	238	3,92; 3,21	1640; 1600	1594
IIIї	269	3,17	1668; 1624	1595
IIIй	242	4,06; 3,25	1652; 1600	1598
IIIк	252,258	2,67; 2,66	1665; 1610	1592
IIIл	262	2,89	1620; 1600	1588
IIIм	308	4,51	1690; 1630	1594

різних конформацій, найбільш сприятливих для взаємодії з відповідним рецептором. Тому в останні роки особлива увага приділяється вивченню геометричної структури молекул. Характер взаємного впливу атомів у цис- та транс-ізомерах суттєво відрізняється. Відносна стабільність транс-конформерів залежить від електростатичного відштовхування між амідним атомом азоту та β -вуглецевим атомом, тоді як у цис-ізомерах основним є електростатичне відштовхування між π -електронами -C=O- і -C=C- зв'язків. Цим обумовлена різниця в хімічних та фізичних властивостях, що, вірогідно, впливає на біологічну активність. Для отримання арил(алкіл)амідів кротонової кислоти у якості вихідної речовини використовували транс-ізомер. Спектроскопія ПМР, крім надійного доказу наявності у структурі усіх функціональних груп, які містять водород, дозволяє підтвердити стереохімічну структуру молекули. ПМР-спектр отриманої сполуки IIIм був інтерпретований як спектр бензиламиду кротонової кислоти. Триплет при 8,92 м.д. був ідентифікований як сигнал амідних протонів, а мультиплет при 7,29 м.д. обумовлений присутністю бензольного кільця. Отримані сигнали олефінових протонів ми зіставили з розрахованими даними.

ПМР-спектри синтезованих сполук узгоджуються з даними літератури та свідчать на користь утворення транс-ізомерів арил(алкіл)амідів кротонової кислоти. Для синтезованих речовин вивчається власна фармакологічна активність.

Експериментальна частина

УФ-спектри синтезованих сполук зняті на приладі "Specord-M-40" в етанолі в межах концентрації від $1 \cdot 10^{-3}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. ІЧ-спектри одержаних сполук записані на приладі "Specord-M-80" в таблетках КВг, концентрація речовини — 1%. Спектри ПМР знято на приладі "Bruker WP-100 SY" (ФРН), розчинники — CDCl_3 та $\text{DMSO-}d_6$, робоча частота — 100 МГц, хімічні зсуви наведені в шкалі δ по відношенню до тетраметилсилану.



Вирахувано:

$$\delta^1_{\text{H}_a} = 5,28 + 0,50(Z_i, \text{гем для алкілу}) + (-0,05)(Z_i, \text{цис для супряженого } \text{-C=C-} \text{ зв'язку})$$

$$\Sigma = 5,73;$$

$$\delta^2_{\text{H}_a} = 5,28 + 0,50 + (-0,2)(Z_i, \text{транс для супряженого } \text{-C=C-} \text{ зв'язку})$$

$$\Sigma = 5,58;$$

$$\text{Експер. } \delta = 5,59.$$

Вирахувано:

$$\delta^1_{\text{H}_b} = 5,28 + 1,00(Z_i, \text{гем для супряженого } \text{-C=C-} \text{ зв'язку}) + (-0,25)(Z_i, \text{цис для алкілу})$$

$$\Sigma = 6,03;$$

$$\delta^2_{\text{H}_b} = 5,28 + 1,00 + (-0,30)(Z_i, \text{транс для алкілу})$$

$$\Sigma = 5,98;$$

$$\text{Експер. } = 5,97.$$

Бензиламід кротонової кислоти (IIIм) 3,28 мл (0,03 Моль) бензиламіну і 4,18 мл (0,03 Моль) триетиламіну розчиняють в 30 мл ацетону, при перемішуванні та охолодженні додають 3,38 мл (0,035 Моль) хлорангідриду кротонової кислоти і залишають на 20 годин. Потім додають 100 мл води; осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують. Вихід — 4,0 г (79%). Т.топл. — 115–117°C (ізопропанол).

Аналогічно одержують сполуки IIIа–IIIл.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією ароматичних та аліфатичних амінів з хлорангідридом кротонової кислоти були синтезовані арил- та алкіламіди кротонової кислоти.

2. Будова отриманих сполук доведена методами ПМР-, УФ- та ІЧ-спектроскопії.

3. Синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого поглибленого вивчення їх біологічної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглый П.А., Украинец И.В., Георгиянц В.А. Противосудорожные средства (Обзор литературы). — Х., 1990. — 40 с. — Деп. В Укр НИИНТИ 13.03.90 №474 — Ук 90.
2. Браун Д., Флорид А., Сенсбери М. Спектроскопия органических веществ: Пер. с англ. — М: Мир, 1992 — 300 с.
3. Печенкин А.Ш., Савченко Т.И., Горгикова В.К. // Химико-фармацевтический журнал. — 1982. — 7 с. — Деп. В ЦБНТИ Мин.мед. промышленности СССР.
4. Тимце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Пер. с нем. — М: Мир, 1999. — С. 128.
5. Barret G.M., Lebold S.A. // J. Org. Chem. — 1991. — Vol. 56, №16. — P. 4875-4883.
6. Leu S.J., Chai S.P., Kwok C.F., Fong J.C. // Biochem-Biophys-Res-Commun. — 1998 Mar. — P. 244.
7. Ratovelamanana V., Vidal L., Royer L., Husson H.P. // Heterocycles. — 1991. — Vol. 32, №5. — P. 879-888.
8. Schitt M., Bourguignon J., Wermuth G. et al. // Synth. and Appl. Isotopically Labelled Compounds. — 1998. — P. 577-578.

УДК 542.91.547.398.1:547.391.3

АЛКИЛ- И АРИЛАМИДЫ КРОТОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОЛУПРОДУКТЫ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, Л.А.Перехода, Н.В.Гарная, И.А.Сыч

Получены арил- и алкіламіди кротонової кислоти з подальшим їх використанням при направленном синтезе потенциальных противосудорожных препаратов. Арил- и алкіламіди кротонової кислоти синтезовані методом ацилювання ароматических і аліфатических амінів хлорангідридом кротонової кислоти, который, в свою очередь, был получен ее обработкой избытком хлористого тионил. Реакция проведена в среде ацетона при охлаждении в присутствии эквивалентного количества триэтиламина. Методами ПМР-, УФ- и ИК-спектрофотометрии доказана структура полученных соединений.

UDC 542.91.547.398.1:547.391.3

ALKYL- AND ARYLAMIDES OF CROTONIC ACID AS SEMI-PRODUCTS OF SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

P.A.Bezugly, V.A.Georgiyants, L.A.Perekhoda, N.V.Garnaya, I.A.Sych

The aryl- and alkylamides of crotonic acid with their further use in synthesis of potential anticonvulsive drugs were obtained. The aryl- and alkylamides of crotonic acid were synthesized by method of acylation of aromatic and aliphatic amines by chloranhydride of crotonic acid. This chloranhydride was synthesized by interaction of crotonic acid with chloric thionyl excess. The reaction was carried out in the presence of the equivalent amount of triethylamine under cooling. The structure of the compounds obtained was proved by NMR-, UV- and IR-spectrophotometric methods.