

КОМПЛЕКСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 547.124:542.951

РЕАКЦІЯ N-(N'-АЦЕТИЛАРИЛСУЛЬФОАМІДО) ГЛУТАРІМІДІВ З АМІНАМИ ТА ГІДРАЗИНОМ. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

В.П. Черних, В.Д.Горячий, Х.М.Канаан, А.П.Мильникова,
І.І.Бондарчук, Л.А.Шемчук

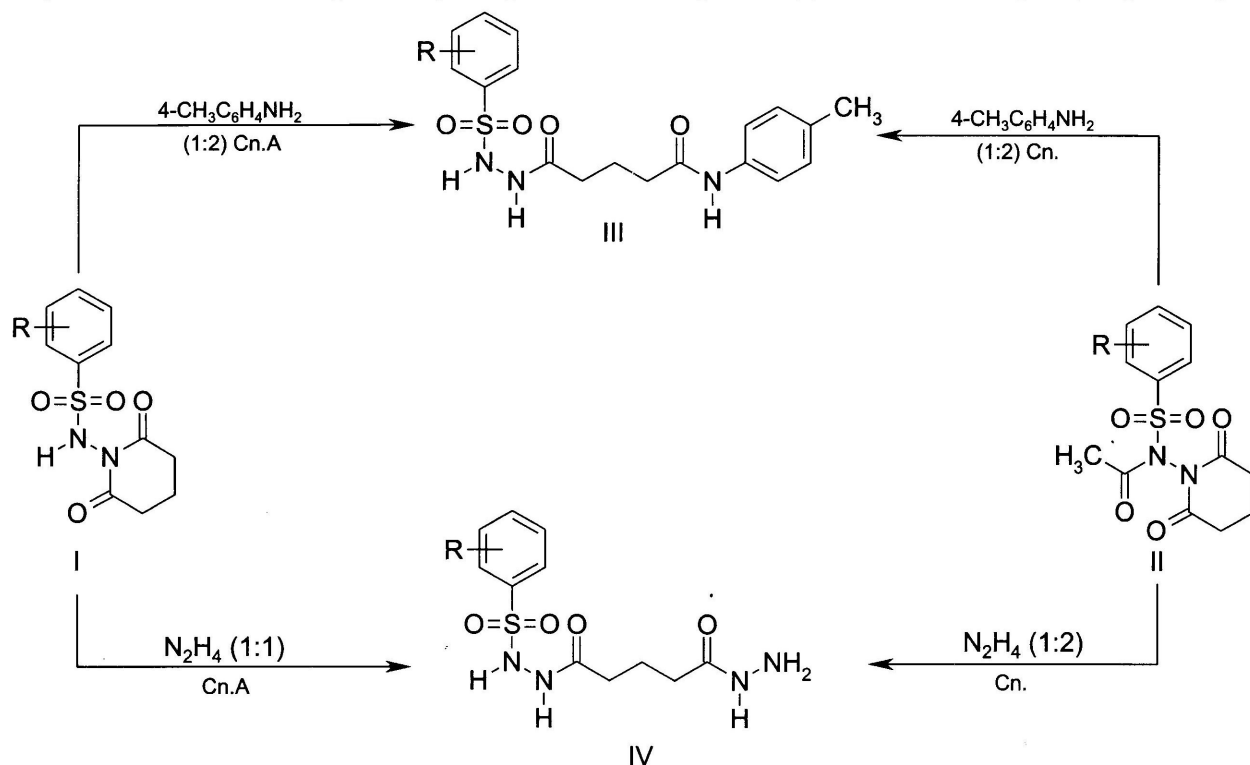
Національна фармацевтична академія України
Ліванський університет

Досліджена реакція гідразінолізу та амонілізу N-(N'-ацетиларилсульфоамідо)глютаримідів, які вперше були застосовані для синтезу заміщених амідів та гідразидів арилсульфоногідразидів глютарової кислоти. Отримані сполуки виявили помірну анагетичну та сечогінну активність.

Арилсульфоногідразиди дикарбонових кислот та їх похідні викликають інтерес як група сполук з високою біологічною активністю [4]. Зазначені сполуки цікаві і в плані розвитку теоретичних

уявлень в органічній хімії [7, 8]. На їх основі здійснений синтез нових ацилюючих засобів — циклічних імідів, атом азоту яких зв'язаний з сульфоамідною групою [2, 5], та вивчений вплив останньої, як NH-кислотного центру, на результат реакцій лужного гідролізу, алкоголізу [6] та гідразінолізу [3]. Встановлено, що в останньому випадку реакція ускладнюється утворенням солей за участю сульфоамідної групи.

У процесі синтезу N-(арилсульфоамідо)глютаримідів (I) з відповідних арилсульфоногідразидів



Таблиця 1

Характеристики амідів (IIIa,б) та гідразидів (IVa-в) арилсульфогогідразидів глутарової кислоти

Сполука	R	Вихід, %		Т. пл. °C	Знайдено, %		Брутто формула	Вирахувано, %		pKa1	pKa2
		сп. А	сп. Б		N	S		N	S		
IIIa	4-CH ₃	79	81	195-197	10,90	8,20	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	10,79	8,23	10,11	-
IIIб	4-Br	77	83	166-168	9,26	6,87	C ₁₈ H ₂₀ BrN ₃ O ₄ S	9,25	7,06	9,18	-
IVa	4-Cl	87	92	151-153	16,65	9,60	C ₁₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	16,74	9,58	9,58	2,73
IVб	3-NO ₂	95	87	161-163	20,38	9,12	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₆ S	20,28	9,28	9,34	2,71
IVв	4-NHCOCH ₃	89	84	159-161	19,34	9,27	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	19,60	8,97	9,80	2,70

Примітка. Сполуки IIIa, б кристалізували з водного ДМФА, IVa-в — з води.

Таблиця 2

Дані спектральних методів аналізу амідів (IIIa, б) та гідразидів (IVa-в) арилсульфогогідразидів глутарової кислоти

Сполука	ІЧ-спектри					ПМР-спектри, хімічний зсув			
	ν _{NH}	ν _{C=O} амід I	δ _{NH} амід II	ν _{SO2}	ν _{SO2}	H аром. (4H, м)	NH (1H, с)	α-CH ₂ (2H, т)	β-CH ₂ (2H, м)
IIIa	3328 3208	1704 1672	1528	1336	1160				
IIIб	3328 3208	1700 1672	1528	1360	1184				
IVa	3328 3288	1712 1640	1524	1340	1160	7,80-7,59	10,04 8,90	1,95 1,89	1,52
IVб	3312	1664 1640	1532	1352	1168	8,51-7,85	10,17 8,89	1,94 1,86	1,48
IVв	3600 3320 3224	1680 1656	1536	1336	1168	7,69	10,30 9,95 8,90	1,93 1,89	1,52

глутарової кислоти в надлишку оцтового ангідриду в присутності ацетату натрію виділені N-(N'-ацетиларилсульфонамідо)глутаріміди (II) [5]. Сульфонамідна група таких сполук ацетильована і не може виявляти кислотні властивості. Дослідженню реакцій гідразінолізу і амонілізу N'-ацетилімідів (II) присвячена представлена робота.

Враховуючи здатність N'-ацетилімідів (II) гідролітично розкривати імідний цикл з наступним відщепленням ацетильного залишку при дії луку [6], були досліджені їх реакції гідразінолізу та амонілізу, які могли б знайти застосування, як нові способи синтезу заміщених амідів (III) та гідразидів (IV). Це особливо важливо з урахуванням того факту, що N'-ацетиліміди (II) більш доступні в синтезі, ніж іміди (I). Для останніх паралельно була проведена реакція з амінами та гідрaziном.

Амідування первинними ароматичними амінами імідів (I) (сп. А) та N'-ацетилімідів (II) (сп. Б) здійснювали в середовищі 25% водного розчину ДМФА.

Гідразиди (IV) за способом А були одержані за методикою відповідно до роботи [3]. За способом Б вони були отримані реакцією N'-ацетилімідів

(II) з подвійною кількістю гідразин-гідрату в діоксані (Схема).

Будову амідів (III) та гідразидів (IV) доведено за допомогою даних елементного та спектральних методів аналізу (табл. 1, 2). Для отриманих сполук (III,IV) були виміряні константи іонізації. Аналіз величин pKa амідів (III) показує, що вони є слабкими NH-кислотами, на кислотність яких впливають замісники в арилсульфогогідразидній частині молекули. Гідразиди (IV) проявляють як кислотні (pKa1), так і основні (pKa2) властивості. Константа основної іонізації характеризує приєднання протону до атому азоту гідразидної групи (табл. 1).

Гідразиди IV виявили аналгетичну активність, яка становить 10-15%, поступаючись препаратам порівняння — вольтарену та анальгіну. Аналіз діуретичної активності показав невисоку сечогінну дію, яка менша в 1,5-2 рази ніж у фуросеміду. Аміді III виявляють антидіуретичну дію.

Експериментальна частина

Визначення константи іонізації проводили в 60% водному діоксані за методикою [1]. ІЧ-спектри були виміряні на спектрофотометрі "Specord-M-80" в таблетках з KBr. УФ-спектри зняті на приладі "Specord-M-40" в етанолі (концентрація

речовин 10^{-3} – 10^{-5} моль/л). ПМР-спектри отримані на спектрометрі WP-200 "Bruker" у розчині ДМСО. Робоча частота на $H=200$ МГц. Хімічні зсуви розраховані відповідно до внутрішнього стандарту — тетраметилсилану.

п-Толіамід 4-метилбензолсульфогідрозиду глутарової кислоти (IIIa) (табл.1).

Спосіб А: До 2,82 г (0,01 Моль) N-(4-метилбензолсульфонамідо)глутаріміду в 10 мл 25% розчину ДМФА додають 2,14 г (0,02 Моль) п-толуїдину, нагрівають в середовищі киплячого розчинника зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Охолоджують, розводять водою і підкислюють HCl (1:1) до pH 7,0. Осад відфільтровують, сушать. Вихід — 3,1 г (79%). Кристалізують з водного ДМФА. Т.пл. — 195–197°C.

Спосіб Б: До 1,62 г (0,005 Моль) N-(N'-ацетил-4-метилбензолсульфамідо)глутаріміду в 10 мл 25% розчину ДМФА додають 1,07 г (0,01 Моль) п-толуїдину, нагрівають в середовищі киплячого розчинника зі зворотним холодильником протя-

гом 30 хв. Далі поводяться так, як у попередньому досліді. Вихід — 1,51 г (81%). Т.пл. — 195–197°C.

Змішана проба сполук, отриманих способами А і Б, не давала депресії температури плавлення.

Гідрозид 4-хлорбензолсульфогідрозиду глутарової кислоти (IVa) (табл. 1).

Спосіб Б: До 1,72 г (0,005 Моль) N-(N'-ацетил-4-хлорбензолсульфонамідо)глутаріміду в 10 мл діоксану додають 0,54 мл (0,011 Моль) гідразингідрату і залишають стояти до охолодження. Осад розбавляють водою, відфільтровують і сушать. Вихід — 1,54 г (92%). Т.пл. — 151–153°C. Сполуки IVб, в отримані за цим же способом.

ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез гідрозидів та заміщених амідів арилсульфогідрозидів глутарової кислоти на основі N-(N'-ацетиларилсульфонамідо)глутарімідів.

2. Проведений фармакологічний скринінг синтезованих сполук і виявлена їх анагетична та сечогінна активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А., Серженіт Е. Константи іонизації кислот і основаній. — М.: Хімія, 1964. — С. 214.
2. Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С., Князь Е.М. // Журн. орг. химии. — 1986. — Т. 32. — Вып. 10. — С. 2155–2160.
3. Черных В.П., Буряк А.А., Шемчук Л.А. и др. // Журн. орг. химии. — 1994. — Т. 30. — Вып. 6. — С. 859–864.
4. Черных В.П., Коваленко С.М., Гриценко И.С. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — №1–2. — С. 54–60.
5. Шемчук Л.А., Черных В.П., Гриценко И.С. и др. // Журн. орг. химии. — 1994. — Т. 30. — Вып. 4. — С. 588–590.
6. Шемчук Л.А., Черных В.П., Гриценко И.С. и др. // Журн. орг. химии. — 1996. — Т. 32. — Вып. 3. — С. 409–412.
7. Koch T., Hesse M. // Synthesis (BRD). — 1995. — № 3. — С. 251–252.
8. Weibenzels M., Kaubish S. // J. Chem. — 1981. — Jg. 21, № 7. — S. 259–260.

УДК 547.124:542.951

РЕАКЦИЯ N-(N'-АЦЕТИЛАРИЛСУЛЬФОНАМИДО) ГЛУТАРИМИДОВ С АМИНАМИ И ГИДРАЗИНОМ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.П. Черных, В.Д. Горячий, Х.М. Канаан, А.П. Мыльникова, И.И. Бондарчук, Л.А. Шемчук

Исследованы реакции гидразинолиза и аммонолиза N-(N'-ацетиларилсульфонамидо) глутаримидов, которые впервые были использованы для синтеза замещенных амидов и гидразидов арилсульфогидразидов глутаровой кислоты. Полученные соединения выявили умеренную анагетическую и мочегонную активность.

UDC 547.124:542.951

REACTION OF N-(N'-ACETYLAIRYLSULFONAMIDO) GLUTARIMIDES WITH AMINES AND HYDRASINE. BIOLOGICAL ACTIVITY OF SYNTHESIZED COMPOUNDS

V.P. Chernykh, V.D. Goryachiy, H.M. Kanaan, A.P. Mylnikova, I.I. Bondarchuk, L.A. Shemchuk

The reactions of hydrazinolyses and ammonolyses of N-(N'-acetylarylsulfonamido)glutarimides are investigated which have found the use for synthesis of substituted amides and hydrazides of arylsulfonohydrazides of glutaric acid. The compounds obtained have revealed moderate analgetic and diuretic activity.