Рекомендована д.ф.н., професором О.М.Гайдукевичем

УДК 547.466.62:54.057]001.8

СИНТЕЗ АМІДІВ N-ЗАМІЩЕНИХ АМІНОМАЛОНОВИХ КИСЛОТ ЯК МОЖЛИВИХ НЕЙРОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

В.А.Георгіянц, П.О.Безуглий, І.А.Сич, М.В.Рахімова

Українська фармацевтична академія

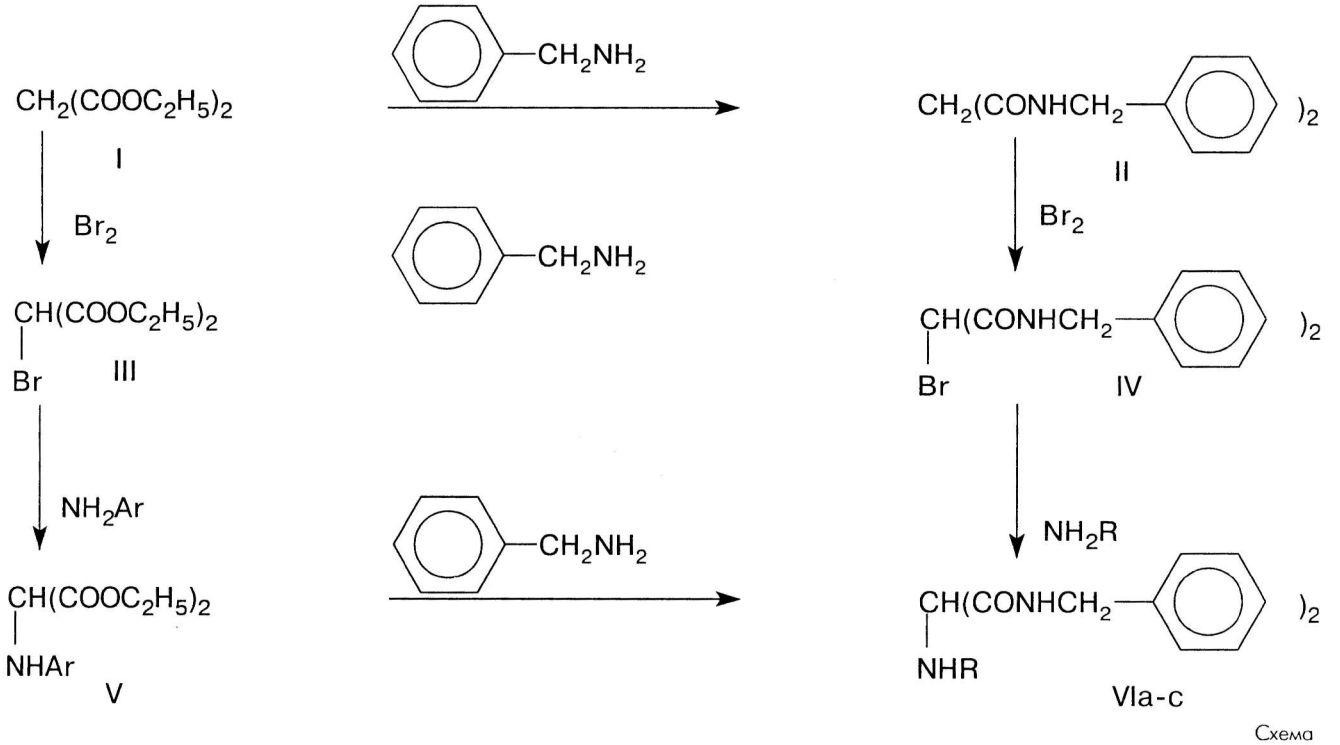
Здійснений синтез дибензиламідів N-заміщених аміномалонових кислот взаємодією бромпохідного з відповідними амінами. Будова синтезованих сполук доведена методами УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Речовини виявили помірні нейротропні властивості.

Роль амінокислот у функціонуванні організму людини переоцінити неможливо. Мабуть, немає жодної системи, на яку б не впливали ті чи інші представники цього класу сполук. Традиційним напрямком пошуку нових потенційних лікарських препаратів в Українській фармацевтичній академії є синтез нейротропних засобів. Як відомо, саме на нервову систему впливає і більшість амінокислот. Враховуючи те, що синтезовані раніше дибензиламіди алкілмалонових кислот виявились водночас ефективними антиконвульсантами та аналептиками [1], ми зацікавились фармакологічною дією дибензиламідів аміномалонових кислот, для чого був здійснений синтез зазначених сполук за наведеною схемою.

Для введення у молекулу дибензиламіду малонової кислоти заміщеної аміногрупи ми використали відому реакцію амінування бромпохідних [4].

Бромалоновий ефір (III) майже з кількісним виходом утворюється при обробці діетилмалонату (II) бромом без розчинника протягом кількох годин. В результаті взаємодії отриманого ефіру (II) з бензиламіном була одержана суміш продуктів, яку не вдалося розділити. Пояснити це можна великою реакційною здатністю двох складноефірних груп та галогену. Лише у випадку використання ароматичних амінів утворюються ефіри ариламіномалонових кислот (V), але цей спосіб вважати препаративним не можна внаслідок низьких виходів.

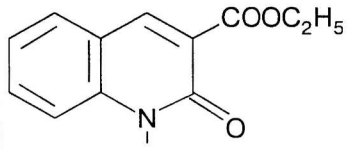
Для отримання цільових діамідів ми використали високу реакційну здатність метиленової гру-



Схема

Таблиця 1

Дибензиламіди R-аміномалонових кислот VI

Сполука	P	Вихід	Т.топл.,°С	Брутто формула	Rf*
а	$CH_2C_6H_5$	98	112-4	$C_{24}H_{25}N_3O_2$	-
б	$NHCOCH_3$	77	201-3	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	-
в	$NHR=N(C_8H_{17})_2$	83	86-8	$C_{33}H_{51}N_3O_2$	-
г	C_6H_5	80	161-3	$C_{23}H_{23}N_3O_2$	0,78
д	C_6H_4-CH_3-2	82	144-6	$C_{24}H_{25}N_3O_2$	0,77
е	C_6H_4-CH_3-3	75	138-40	$C_{24}H_{25}N_3O_2$	0,77
ж	C_6H_4-CH_3-4	86	154-6	$C_{24}H_{25}N_3O_2$	0,76
з	C_6H_4-OH-2	55	160-4	$C_{23}H_{23}N_3O_3$	0,62
і	C_6H_4-OH-4	52	174-6	$C_{23}H_{23}N_3O_3$	0,62
к	C_6H_4-COOH-2	38	258-60 разл.	$C_{24}H_{23}N_3O_4$	0,78
л	C_6H_4-COOH-4	42	238-40 разл.	$C_{24}H_{23}N_3O_4$	-
м	C_6H_4-$COOCH_3$-2	44	200-2	$C_{25}H_{25}N_3O_4$	0,75
н	C_6H_4-Cl-2	37	136-8	$C_{23}H_{22}ClN_2O_2$	-
о	C_6H_4-OCH_3-4	44	160-2	$C_{24}H_{25}N_3O_2$	0,76
п	C_6H_3-CH_3-2,4	63	156-8	$C_{25}H_{27}N_3O_2$	0,79
р	C_6H_4Br-4	38	164-6	$C_{23}H_{22}BrN_3O_2$	0,79
с		37	228-30	$C_{29}H_{27}O_6N_3$	0,64

*Значення Rf визначали в системі розчинників хлороформ—ізопропанол (80:30).

пи в дибензиламіді малонової кислоти (II), бромування якого з одержанням дуже високих виходів дає відповідне бромпохідне (IV). Атом брому в синтезованому діаміді (IV) зберігає досить велику рухомість, за рахунок чого легко вступає в реакції нуклеофільного заміщення і при взаємодії з амінами утворює цільові продукти (VIa-c). Про відсутність домішки вихідної речовини свідчить негативна проба Бейльштейна [5] та наявність однієї плями на хроматографічній пластинці.

Синтезовані сполуки після кристалізації являють собою безбарвні кристали з чіткими температурами топлення (табл. 1), нерозчинні у воді, але розчинні в органічних розчинниках (здебільшого при нагріванні). Наявність вторинної аміногрупи зумовлює розчинність у кислотах за рахунок утворення солей. Ця властивість може бути використана для отримання водорозчинних лікарських форм, які найчастіше використовуються у неврологічній практиці.

Будова синтезованих сполук підтверджується даними елементного аналізу; на прикладі деяких — зустрічним синтезом, а також спектральними методами.

Таблиця 2

УФ-спектри дибензиламідів R-аміномалонових кислот

Сполука	λ_{max}, нм	lg E
а	210; 246; 252; 258; 264	4,65; 2,78; 2,84; 2,88; 2,57
б	248; 254; 260	2,36; 2,43; 2,50
в	212; 246; 252; 258; 264	4,30; 2,67; 2,74; 2,84; 2,66
г	240; 288	5,05; 3,17
д	238; 268; 286	4,11; 3,12; 3,33
е	242; 290	4,05; 3,20
ж	242; 294	4,13; 3,23
з	238; 268; 288	3,96; 3,40; 3,58
і	238; 306	3,92; 3,21
к	274	4,41
л	286	4,51
м	250; 252	3,99; 3,99
н	292	2,89
о	240; 296; 306	4,15; 3,47; 3,43
п	240; 292	4,06; 3,25
р	250; 300	4,19; 3,23

Аналізуючи УФ-спектри синтезованих сполук (табл. 2), ми звернули увагу на те, що рисунки спектрів алкіламінопохідних (VI а,в) майже не відрізняються один від одного і зумовлені вбиранням π-електронів залишку бензиламіду. Введення у метиленову групу залишків ароматичних амінів призводить до втрати коливальної структури внаслідок взаємодії неподіленої пари електронів азоту аміногрупи з електронами бензольного кільця [3].

Наявність амідної групи у синтезованих сполуках надійно підтверджується смугою поглинання (амід I) в ІЧ-спектрах в області 1640-1610 $см^{-1}$ (табл. 3) [6]. Для доказу наявності фрагментів, які містять водень, ми використали метод спектроскопії ПМР (табл. 3) [2].

Біологічні дослідження синтезованих сполук свідчать про відсутність у них протисудомних властивостей. Деякі з них виявили здатність потенціювати снотворну дію гексеналу.

Експериментальна частина

УФ-спектри синтезованих сполук були зняті на приладі СФ-46 (СРСР) в етанолі у граничних концентраціях від $1 \cdot 10^{-3}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. ІЧ-спектри отриманих речовин записані на приладах "Specord-75 IR" (Німеччина) та М-40 (Німеччина) у таблетках KBr, концентрація 1%.

Спектри ПМР знімали на приладі "Bruker WP-100 SY" (Німеччина), розчинники — $СДСЗ_3$ та ДМСО-$Д_6$, робоча частота — 100 мГц, хімічні зсуви наведені у шкалі S по відношенню до ТМС (внутрішній стандарт).

Величини Rf визначали на пластинках "Silufol UV-254" (Чехія). Проявник — пари йоду. Речовини наносилися на пластинки для хроматографування у вигляді 0,1%-ного спиртового розчину в кількості 0,01 мл (10 мкг).

Дибензиламід бромалонової кислоти (IV).

До розчину 2,8 г (0,01 Моль) дибензиламіду малонової кислоти (III) у 20 мл льодяної оцтової кислоти при перемішуванні краплями додають 0,25 мл (0,01 Моль) брому. Початок реакції ініціюється світлом. Після перемішування протягом години знебарвлену реакційну суміш виливають у п'ятикратну кількість охолодженої води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 3,45 г (96%). Безбарвні голки з Т.топл. 170-2°С (етанол).

Дибензиламід феніламіномалонової кислоти (VI, к).

До розчину 1,8 г (0,005 Моль) дибензиламіду бромалонової кислоти (IV) у 40 мл етанолу додають 0,95 мл (0,0105 Моль) аніліну. Нагрівають і залишають на одну годину. Після охолодження реакційну суміш розводять 100 мл води, осад від-

Таблиця 3

ІЧ- та ПМР-спектри дибензиламідів R-аміномалонових кислот

Сполука	ІЧ-спектри $см^{-1}$ с=0	NH 2н, т	Ar-H, $PhCH_2$ 10н, с	Ph-CH_2 4н, $д^{-2}$	COCHCO 1н	Сигнали протонів інших функціональних груп
а	1640 1610	8,54 3Н,с	7,31 7,37 15Н,с	4,33	3,84,с	3,71 (2Н,с,CHNHCH-2)
б	1637 1631	8,52	7,26	4,32	5,03,D	8,23 1Н,D,$CH_2NHCOCH_3$ 1,95 (3Н,с CH_3)
в	1654 1628	8,60	7,29	4,45	3,97,с	2,74 (4Н,Т,2х($CH_2(CH_2)_6$) 1,20 (24Н,с 2х($CH(CH_2)_6$) 0,88 (6Н,Т,2хCH_3)
г	1685 1643	7,66	7,25	4,47	5,55,с	6,84-6,34 (5Н,М,Ar-H(Ph)) 4,34 (1Н,D,NHCH)
D	1680	7,70	7,26	4,47	5,65,D	6,81-6,41 (4Н,М,Ar-H) 4,37 (1Н,D,NHCH) 2,31 (3Н,С,CH_3)
е	1680 1661	8,58	7,22	4,32	5,80,D	6,96-6,48 (4Н,М,Ar-H) 4,58 (1Н,Т (CHNH)) 2,18 (3Н,с,CH_3)
ж	1678 1651	8,59	7,22	4,32	5,72,D	6,93-6,56 (4Н,D,Ar-H) 4,56 (1Н,М (CHNH)) 2,17 (3Н,с,CH_3)
з	1679 1653	8,78	7,23	4,33	4,49,D	9,50 (1Н,с,OH) 6,72-6,30 (4Н,М NHAr(H)) 4,49 (1Н,М CHNH)
і	1681 1645	8,59	7,22	4,31	5,37,D	6,54 (4Н,М ArH) 4,44 (1Н,М CHNH)
k	1675 1646	8,62	7,22	4,32	4,68,D	12,63 (1Н,с (-COOH) 8,78 (1Н,D,CHNH) 7,86-6,42 (4Н,М ArH)
л	1680 1661	8,63 3Н	7,23	4,32	4,73,D	7,70-6,68 (2Н,D Ar(H))
м	1675 1650	8,02	7,26	4,50	5Н М	9,10 (1Н,D NHCH) 6,78-6,47 (4Н М Ar(H)NH) 3,91 (3Н,с CH_3)
н	1679 1652	-	-	-	-	-
о	1680 1661	7,74	7,26	4,47	5,34,с	6,77-6,58 (4Н,М NHAr(H)) 4,28 (1Н,с,CHNH) 3,75 (3Н,с,CH_3х2)
п	1680 1652	8,63	7,22	4,31	5,06,D	6,87-6,27 (3Н,М ArH) 4,53 (1Н,М CHNH) 2,16 (6Н,с,CH_3х3)
р	1685 1649	8,64	7,22	4,31	5Н,М	6,61-6,15 (4Н,М,ArH) 4,59 (1Н,D,NHCH)
с	1660 1629	9,23	8,58-7,22 14Н, М	4,34 6Н, М (-CH_2CH_3)	5,99,с	12,07 (1Н,С,OH) 1,21 (3Н,Т,CH_2CH_3)

фільтровують, промивають розведеним розчином гідрокарбонату натрію, сушать. Вихід — 0,79 г (38%). Сполуки VI (а-г, е-с) отримані аналогічно.

Дибензиламід N-ацетиламіномалонової кислоти (VI д).

Суміш 1,09 г (0,005 Моль) діетилового ефіру ацетиламіномалонової кислоти та 1,15 мл (0,012 Моль) бензиламіну кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують, виливають у підкислену HCl воду (pH 3-4). Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 1,3 г (77%). Безбарвні голки з Т.топл. 201-3°С (етанол).

ВИСНОВКИ

1. Розроблена препаративна методика синтезу дибензиламідів R-аміномалонових кислот.
2. Будова синтезованих сполук доведена методами УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.
3. Синтезовані сполуки є перспективними в плані пошуку нових нейротропних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Безуглий П.О., Українець І.В., Георгіянц В.А. та ін. // Фармац. журн. — 1990. — №6. — С. 35-38.*
2. *Гюнтер Х. Введение в спектроскопию ЯМР. / Пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 478 с.*
3. *Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высш. школа., 1974. — 264 с.*
4. *Маки Р., Смит Д. Путеводитель по органическому синтезу. / Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 352 с.*
5. *Полюбек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. / Пер. с нем. — Л.: Химия., 1981. — 622 с.*
6. *Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия. Основы, техника, аналитическое применение. — М.: Мир, 1985. — 328 с.*

УДК 547.466.62:54.057]001.8

СИНТЕЗ АМИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОМАЛОНОВЫХ КИСЛОТ, КАК ВОЗМОЖНЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

В.А.Георгиянц, П.А.Безуглый, И.А.Сыч, М.В.Рахимова

Осуществлен синтез дибензиламидов N-замещенных аминомалоновых кислот взаимодействием бромпроизводного с соответствующими аминами. Строение синтезированных соединений доказано методами УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии. Вещества проявили умеренные нейротропные свойства.

UDC 547.466.62:54.057]001.8

SYNTHESIS OF AMIDES OF THE N-SUBSTITUTED AMINOMALONIC ACIDS AS POSSIBLE NEUROTROPIC AGENTS

V.A.Georgiyants, P.A.Bezugly, I.A.Sych, M.V.Rakhimova

The synthesis of the dibenzilamides of the N-substituted aminomalonic acids was realized by interaction of bromine derivative with corresponding amines. The structure of obtained compounds was proved by UV, IR and PMR-spectroscopy methods. The substances have moderated neurotropic properties.

Міжнародний досвід

Продовження. Початок див. на стор. 39

Семінар на базі УкрФА був присвячений проблемам формування безрецептурного ринку, маркетингу рецептурних і безрецептурних лікарських засобів, сучасного підходу до лікування вугрової хвороби та раціонального використання парацетамолу, порівняльної характеристики знеболюючих і жарознижуючих засобів та проблемам хіміко-фармацевтичних особливостей використання ацетамінофену.

Семінар зібрав широку аудиторію зацікавлених спеціалістів — медиків, провізорів, організаторів. З доповідями виступили:

— ректор Української фармацевтичної академії заслужений діяч науки і техніки України, заслужений винахідник України, завідувач кафедри органічної хімії УкрФА доктор хім. наук, доктор фарм. наук, професор, член-кореспондент НАН України В.П.Черних;

— медичний представник компанії "Smith Kline Beecham" П.Гриневич;

— головний дитячий інфекціоніст МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб доктор мед. наук, професор С.О.Крамарєв;

Продовження див. на стор. 52