СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 542.951.4:542.958.3:547.298.61:547.583.5

РЕАКЦІЇ АМІДУВАННЯ ДІЕТОКСАЛІЛАНТРАНІЛОГІДРАЗИДУ

Л.А.Шемчук, В.П.Черних, П.С.Арзуманов, К.М.Ситнік

Національний фармацевтичний університет

Амідуванням діетоксаліантранілогідразиду в залежності від співвідношення реагентів та температури синтезовано бензиламонієві солі та бензиламід 2-(N′-етоксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти і бензиламід 2-(N′-бензиламіноксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти, кип'ятіння останнього в дифеніловому естері дає N-бензил-N′-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)оксамід, а при збільшенні тривалості кип'ятіння — суміш продуктів. Проведене PASS-прогнозування активності синтезованих сполук і вивчена їх протизапальна активність.

Похідні 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну викликають інтерес у дослідників своєю біологічною активністю [1, 2, 6, 12, 13], а також наявністю цих речовин у рослинному світі [10, 11, 14, 15]. На сьогодні відомі численні методи синтезу сполук цієї групи; одним з перспективних методів одержання 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів є синтез на основі антранілогідразиду та дикарбонових кислот [7, 8], які дають вихід на структури, зручні для хімічної модифікації та перспективні з точки зору їх біологічної активності. Синтез діацильних похідних антранілогідразиду, що містить залишки щавлевої кислоти, та подальша їх модифікація стали метою нашої роботи.

Антранілогідразид (1) при обробці подвійною кількістю етоксалілхлориду в присутності триетиламіну перетворюється на етиловий естер 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (2). Враховуючи те, що діестер (2) містить дві складноестерні групи, його амідування проводили подвійною кількістю бензиламіну у середовищі етанолу при кімнатній температурі. У результаті одержали бензиламонієву сіль бензиламіду 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (3). При збільшенні кількості бензиламіну (1:3) результат реакції не змінився. Такий перебіг можна пояснити кислотними властивостями естерів N-ацилгідразидів щавлевої кислоти [5], здатних утворювати з аліфатичними амінами відповідні солі як NH-кислоти. Утворення таких солей призводить до зниження електрофільних властивостей складноестерної групи (схема 1).

Ключовим фактором перебігу реакції амідування можна вважати температуру. При взаємодії діестеру (2) з потрійною кількістю бензиламіну та незначним нагріванням реакційної суміші було одержано бензиламонієву сіль бензиламіду N-бензил-N'-(2-бензиламіноксалілгідразинокарбоніл) оксамінової кислоти (4). При підкисленні бензиламонієвих солей (3, 4) хлоридною кислотою до pH=1 були одержані відповідний амідоестер (5) та діамід (6). ЯМР ^{1}H-спектри солей (3, 4) характеризуються наявністю синглетного сигналу метиленової групи (3,96 м.ч. (3) та 3,93 м.ч. (4)), сигналів ароматичних протонів бензиламонію та відсутністю сигналів протонів $^+NH_3$-групи і гідразинового фрагменту внаслідок швидкого дейтерообміну. В ЯМР ^{1}H-спектрі амідоестеру (5) та діаміду (6) з'являються відповідно синглетні сигнали протонів гідразидного фрагменту (10,85 і 11,03 м.ч. (5) та 10,75 і 10,83 м.ч. (6)) та зникають синали протонів бензиламонію.

Кип'ятіння діаміду (6) в дифеніловому етері протягом 30 хв приводить до утворення N-бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)оксаміду (7). При збільшенні тривалості нагрівання до 6 год із реакційного середовища було виділено суміш двох продуктів, розділити яку нам не вдалося. Для встановлення структур цих сполук ми провели розрахунки зарядів на реакційних центрах молекули оксаміду (7) (AM1, ChemOffice 2005), згідно з якими можна передбачити, що замикання третього циклу може відбуватися за двома напрямками (схема 2).

Взаємодія N_{27} та C_{12} приводить до утворення структури (8), в той же час реакція між N_{16} та C_{25} веде до формування семичленного циклу — сполуки (9). Виходячи з величини зарядів, друге перетворення є більш імовірним, у той час як перше більш можливе з точки зору утворення меншого циклу — шестичленного. Наявність конкуренції між цими процесами, на нашу думку, і є причиною утворення двох продуктів даної реакції.

З аналізу ЯМР ^{1}H-спектрів одним із продуктів реакції є N-2,3-дибензил-4,10-діоксо-4,10-дигідро-3H-[1,2,4]триазино[6,1-b]хіназолін-2-карбоксамід (8), на що вказує наявність триплетного сигналу

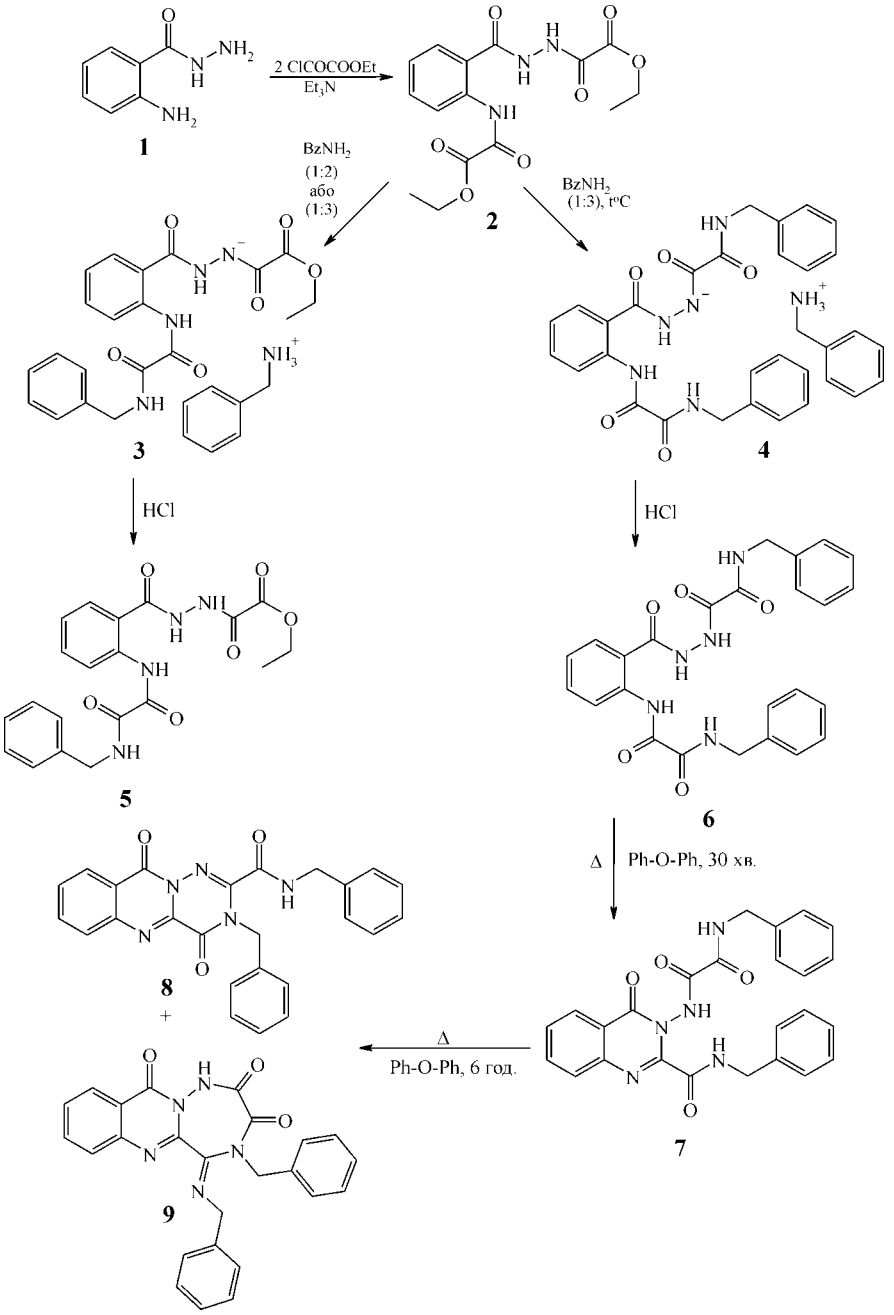

Схема 1

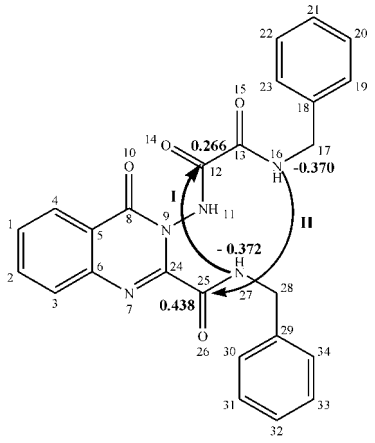

Схема 2

NH-протону при 9,35 м.ч. та дублетного сигналу CH_2-групи бензиламідного фрагменту при 4,32 м.ч. На користь утворення структури (9) в ЯМР-спектрі суміші знайдено уширений синглетний сигнал NH-протону (12,67 м.ч.), а також присутні сигнали ABCD-системи хіназолонового фрагменту в області 7,60...8,23 м.ч. та протонів фенільних груп у вигляді складного мультиплету при 7,10...7,45 м.ч.

Про можливість термічної циклізації сполуки (6) у похідне (7) свідчать і дані термогравіметричного аналізу. На дериватограмі, наведеній на рис., відмічається ендотермічний ефект при 256°С (крива ДТА), який супроводжується зміною маси сполуки (крива ТГ). Зменшення маси в інтервалі температур 240-285°С складає 3,8% від маси вихідної

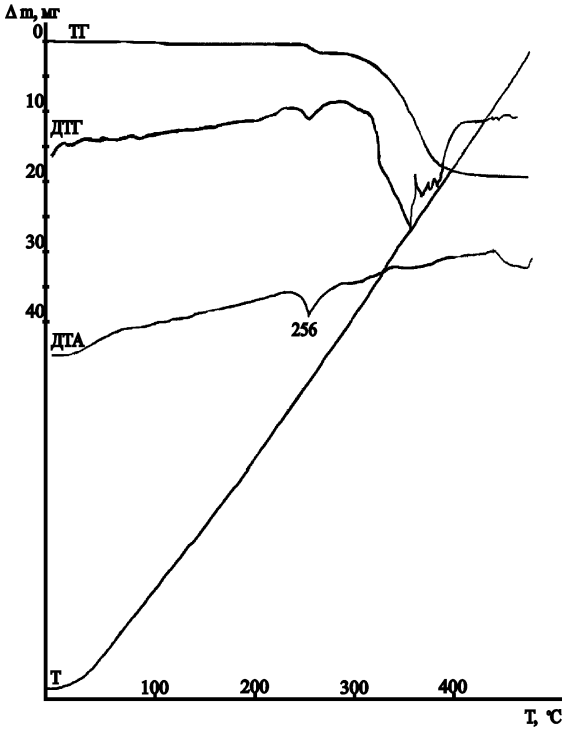

Рис. Дериватограма діаміду (6): Т — крива термічного аналізу; ДТА — крива диференціальнотермічного аналізу; ТГ — термогравіметрична крива; ДТГ — диференціальна термогравіметрична крива. Наважка — 26 мг.

сполуки, що становить 18 а.о.м. Таким чином, в умовах сухого нагрівання відбувається дегідратація, яка супроводжується утворенням циклічного продукту (7). При подальшому нагріванні сполуки (7) спостерігається різка зміна маси (крива ТГ), що пов'язано з її деструкцією.

З метою виявлення біологічно активних сполук серед синтезованих похідних діетоксалілантранілогідразиду нами було проведено попереднє прогнозування біологічної активності за допомогою програми PASS, яке показало, що найбільш вірогідною активністю цих сполук має бути протизапальна (антиексудативна). Для перевірки прогнозу досліди in vivo проводили на моделі карагенінового набряку [3,4,9]. Активність речовин визначали у % за здатністю зменшувати набряки в піддослідних тварин у порівнянні з контрольними. Виражену антиексудативну дію, яка все ж поступається дії вольтарену, показав бензиламід (5). Решта досліджених сполук виявила помірну антиексудативну дію.

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТП (М). Спектри ЯМР ^{1}H вимірювали у ДМСО-d_6 на приладі Varian M 200 (200 МГц), внутрішній стандарт — ТМС. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Паулі Ердей Q-1000. Наважка складала 26 мг, швидкість нагріву — 5°/хв від 25 до 500°С. Вимірювання проводили в повітряному середовищі в керамічних тиглях. Еталоном служив порошок оксиду алюмінію Al_2O_3, отриманий з монокристалу. ДТА — 1 mV/мм, ДТГ — 4 mV/мм, Т — 2°/мм.

Етиловий естер 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (2). 1,51 г (0,01 Моль) гідразиду антранілової кислоти (2) розчиняли в 7 мл оцтової кислоти, при охолодженні додавали 3,04 мл (0,02 Моль) триетиламіну і по краплях 2,46 мл (0,02 Моль) етоксалілхлориду. Залишали на ніч, розбавляли водою, осад, що утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з етанолу. Вихід — 2,2 г (63%), Т.пл. — 156-158°С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 1,36 м (6H, CH_2CH_3), 4,31 м (4H, CH_2CH_3), 7,26 т (1H, H^5), 7,60 т (1H, H^4), 7,90 д (1H, H^3), 8,57 д (1H, H^6), 10,86 с (1H, NNHCOCO), 10,99 с (1H, CONHN), 12,41 с (1H, NHCO).

Бензиламонієва сіль бензиламіду 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл)-оксанілової кислоти (3). 1,4 г (0,004 Моль) діестеру (2) розчиняли при нагріванні в 7 мл етилового спирту, охолоджували до кімнатної температури і додавали 0,84 мл (0,008 Моль) (1:2) або 1,26 мл (0,012 Моль) (1:3) бензиламіну відповідно, залишали на 12 год. Осад, який утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з води. Виходи — 1,1 г (1:2) та 1,2 г (1:3) (68 та 72%), Т.пл. — 104-106°С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 1,32 т (3H, CH_2CH_3), 3,96 с (2H, $^+NH_3CH_2Ph$), 4,25 к (2H, CH_2CH_3), 4,37 д (2H, CH_2Ph), 7,18 т (1H, H^5), 7,20-7,43 м (11H, H^4+Bn+Bn), 7,93 д (1H, H^3), 8,57 д (1H, H^6), 9,51 т (1H, NHBn), 12,39 с (1H, NHCO).

Бензиламонієва сіль бензиламіду 2-(N'-бензіламінооксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти (4). 1,4 г (0,004 Моль) діестеру (2) розчиняли при нагріванні в 7 мл етилового спирту, охолоджували до кімнатної температури і додавали 1,26 мл (0,012 Моль) бензиламіну, нагрівали протягом 10 хв, залишали на 12 год. Осад, який утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з води. Вихід — 1,05 г (69%), Т.пл. — 243-245°С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 3,93 с (2H, NH_3CH_2Ph), 4,38 д (4H, $2CH_2Ph$), 7,11 т (1H, H^5), 7,19-7,46 м (16H, H^4+3Bn), 7,98 д (1H, H^3), 8,56 д (1H, H^6), 9,27 т (1H, NHBn), 9,47 т (1H, NHBn).

Бензиламід 2-(N'-етоксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (5). Бензиламонієву сіль (3) розчиняли при нагріванні у воді, підкисляли хлоридною кислотою до pH=1, залишали на ніч. Осад, який утворювався, відфільтровували, сушили, кристалізували з етанолу. Т.пл. — 174-176°С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 1,34 т (3H, CH_2CH_3), 4,61 к + д (4H, CH_2Ph + CH_2CH_3), 7,11-7,42 м (6H, Ph + H^5), 7,62 т (1H, H^4), 7,87 д (1H, H^3), 8,57 д (1H, H^6), 9,65 т (1H, NHBn), 10,85 с (1H, CONHN), 11,03 с (1H, NNHCO), 12,43 с (1H, NHCO).

Бензиламід 2-(N'-бензіламінооксалілгідразинокарбоніл) оксанілової кислоти (6). Отримували аналогічно (5). Т.пл. — 184-186°С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 4,37 д (4H, $2CH_2Ph$), 7,09-7,48 м (11H, 2Ph

+ H^5), 7,63 т (1H, H^4), 7,82 д (1H, H^3), 8,54 д (1H, H^6), 9,45 т (1H, 1-NHBn) 9,61 т (1H, 2-NHBn), 10,75 с (1H, CONHN), 10,83 с (1H, NNHCO), 12,32 с (1H, NHCO).

N-Бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-оксамід (7). Діамід (6) розчиняли у дифеніловому етері, кип'ятили протягом 30 хв, залишали на ніч. Розбавляли діетиловим етером або бензеном, осад відфільтровували, сушили. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 4,19-4,59 м (4H, $2CH_2Ph$), 7,09-7,48 м (10H, 2Ph), 7,65 т (1H, H^6), 7,79 д (1H, H^8), 7,94 т (1H, H^7), 8,19 д (1H, H^5), 9,43 т (1H, 1-NHBn) 9,57 т (1H, 2-NHBn), 10,92 с (1H, NNHCO).

ВИСНОВКИ

1. Амідуванням діетоксалілантранілогідразиду бензиламіном одержані бензиламіди 2-(N'-етоксаліл-гідразинокарбоніл) оксанілової кислоти і 2-(N'-етоксаліл(бензиламінооксаліл)гідразинокарбоніл) оксанілової кислоти.

2. Циклізація в дифеніловому естері при різній тривалості кип'ятіння дає N-бензил-N'-(2-бензилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл) оксамід або суміш продуктів, розділити яку не вдалося.

3. Попереднім прогнозуванням і подальшими дослідами in vivo виявлена помірна антиексудативна активність синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Воложена О.Н., Яхонтов Л.Н. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — Т. 16. — С. 1175-1185.*
2. *Вьяконов А.Л., Тележенецкая М.В. // Химия природ. соед. — 1997. — №3. — С. 297-301.*
3. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.*
4. *Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, применяемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств (издание официальное). — К.: ФКМЗ України, 1994. — 40 с.*
5. *Нажи Эль-Таиб Мустафа. Синтез и биологическая активность эфиров N-ацилгидразидов щавелевой кислоты и продуктов их превращения: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1988. — 21 с.*
6. *Саттарова О.Е., Кожевников Ю.В., Залесов В.С., Никулина С.Н. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — Т. 18. — С. 1208-1211.*
7. *Шемчук Л.А. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34, вып. 4. — С. 568-571.*
8. *Шемчук Л.А., Черных В.П., Иванова И.Л. и др. // ЖОрХ. —1999.— Т. 35, вып. 2. — С. 305-308.*
9. *Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. — Х., 1987. — 6 с. — Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87, № 1908. — Ук — 87.*
10. *Chiou W.F., Liao J.F., Chen C.F. // J. Nat. Prod. — 1996. — Vol. 59, №4. — P. 374-378.*
11. *El-Brollosy N.R., Abdel-Megged M.F., Genedy A.R. // Monatsch. Chem. — 2001. — Vol. 132, №9. — P. 1063-1073.*
12. *El-Feky S.A.H., Abd El-Samii Z.K. // Arch. Pharm. — 1991. — Vol. 324. — P. 381.*
13. *Kottke K., Kuhmstedt H., Grafe I., Knoke D. // Pharmazie. — 1990. — Bd 45. — S. 528.*
14. *Michel J.P. // Nat. Prod. Rep. — 1992. — Vol. 9, №1. — P. 25-35.*
15. *Michel J.P. // Nat. Prod. Rep. — 1997. — Vol. 14, №1. — P. 11-20.*

УДК 542.951.4:542.958.3:547.298.61:547.583.5

РЕАКЦИИ АМИДИРОВАНИЯ ДИЭТОКСАЛИЛАНТРАНИЛОГИДРАЗИДА

Л.А.Шемчук, В.П.Черных, П.С.Арзуманов, К.М.Сытник

Амидированием диэтоксалилантранилогидразида в зависимости от соотношения реагентов и температуры синтезированы бензиламмониевые соли и бензиламид 2-(N′-этоксалилгидразинокарбонил) оксаниловой и бензиламид 2-(N'-бензиламинооксалилгидразинокарбонил) оксаниловой кислоты, кипячение последнего в дифениловом эфире дает N-бензил-N′-(2-бензилкарбамоил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)оксамид, а при увеличении продолжительности кипячения — смесь продуктов. Проведено PASS-прогнозирование активности синтезированных соединений и изучена их противовоспалительная активность.

UDC 542.951.4:542.958.3:547.298.61:547.583.5

THE REACTIONS OF DIETHOXYOXALYLANTHRANILIC ACID HYDRAZIDE AMIDATION

L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, P.S.Arzumanov, K.M.Sytnik

The benzylammonium salts and 2-(N′-ethoxyoxalylhydrazinocarbonyl)oxanilic acid benzylamide and 2-(N′-benzylaminoxalylhydrazinocarbonyl)oxanilic acid benzylamide have been synthesized by the amidation reactions of diethoxyoxalylanthranilic acid hydrazide depending on the reagents and temperature ratio. Heating of the latter in biphenyl ester gives N-benzyl-N′-(2-benzyl-carbomoyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-3-yl)oxalamide, while increasing the heating time the mixture of the compounds forms. PASS-prediction of the activity of the compounds synthesized has been carried out and their anti-inflammatory activity has been studied.