

СИНТЕЗ АЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-({4-[ДИМЕТИЛ-АМИНО]БЕНЗИЛИДЕН}АМИНО) АНТИПИРИНА И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Шелков М. С., Степин С.Г.

Витебский государственный медицинский университет, кафедра органической химии, г. Витебск

Ключевые слова: 4-аминоантипирин, 4-диметиламинобензальдегид, анестезин, новокаин, потенциальные лекарственные средства.

Резюме: При реакции 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино) антипирин с анестезином и новокаином синтезированы соединения с двумя азометиновыми группами. Строение полученных продуктов доказаны при помощи ИК-спектроскопии. Конечные продукты синтеза являются перспективными потенциальными лекарственными средствами.

Resume: Compounds with two azomethine groups have been synthesized in the reaction of 4 - ({4-[dimethylamino] benzylidene} amino) antipyrine with anesthesin and novocaine. Structures of received products were proved with IR-spectra. The final synthesized products are a promising potential drugs.

Актуальность. Анестезин и новокаин являются местноанестезирующими препаратами с умеренной анестезирующей активностью и большой шириной терапевтического действия. Являясь слабым основанием, они блокируют Na⁺-каналы, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. 4-Аминоантипирин проявляет анальгезирующую, жаропонижающую, противовоспалительную активности. Следствием этого является ингибирование циклооксигеназы, которая превращает арахидоновую кислоту в циклические эндопероксиды, предшественники простагландинов.

Однако их значение в современной фармации снижается из-за выявленных побочных эффектов и появления более эффективных лекарственных средств. Одним из способов модификации и усовершенствования данных соединений является синтез их азометиновых производных. Модифицированные производные могут проявлять более сильную фармакологическую активность по сравнению с их исходными веществами.

В работе [3] взаимодействием фурфурлиден-4-аминоантипирин с анилином и его нитро- и гидроксипроизводными синтезированы соединения, содержащие две азометиновые группы. Использование данного подхода позволяет ввести в молекулы оснований Шиффа 4-аминоантипирин дополнительные фармакофорные группы местноанестезирующих лекарственных средств - производных 4-аминобензойной кислоты.

Производное 4-аминоантипирин - 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино) антипирин отличается высокой реакционной способностью в реакциях нуклеофильного присоединения-отщепления и, вследствие этого, он способен

образовывать азометиновые производные по карбонильной группой, сопряженной с атомом азота (амидной группе) [4].

В работе [5] отмечалось, что введение новокаинового фрагмента в молекулу азометинового производного приводит к увеличению биологической доступности и появлению противогрибковой и бактерицидной активности.

Цель: синтез соединений, содержащих фармакофорные группы с анальгезирующей и местноанестезирующей активностью, закрепленных при помощи азометинового линкера по амидной группе.

Задачи: 1. Синтез 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино) антипирина; 2. Синтез этил 4-{{{4-(диметиламино)фенил}метилен}амино)-1,5-диметил-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-3-илиден}амино} бензоата; 3. Синтез 2-(диэтиламино)этил 4-{{{4-(диметиламино)фенил}метилен}амино)-1,5-диметил-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-3-илиден}амино} бензоата; 4. Доказать структуры полученных веществ с помощью ИК-спектроскопии.

Материал и методы. Для синтезов использовали 4-аминоантипирин «чда», ТУ 6-09-3948-75 производства ВЕКТОН; субстанцию анестезина; субстанцию новокаина, 4-диметиламинобензальдегид ТУ-093272-77, кислоту уксусную ГОСТ 61-75, кислоту муравьиную ГОСТ 5848-73.

ИК-спектр снимали на ИК-Фурье спектрометре фирмы Thermo Scientific Nicolet iS 10 в таблетках калия бромида.

Двумерные структуры продуктов реакции были построены и названы при помощи химического редактора KingDraw Chemical Structure Editor.

Синтез 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино) антипирина I. 0.01 Моль М-диметиламинобензальдегида растворяли в 10 мл этанола, смешивали с раствором 0.01 моль 4-аминоантипирина в 10 мл этанола, прибавляли 2 капли ледяной уксусной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение часа. Смесь охлаждали на воздухе, затем в морозильной камере холодильника, фильтровали в вакууме через фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного этанола и сушили в воздушном термостате при 40°C до постоянной массы [1]. Выход 70%, ИК-спектр, см⁻¹: 2923, 2804, 1648, 1610, 1591, 1579, 1546, 1526, 1488, 1455, 1430, 1407, 1370, 1310, 1289, 1229, 1176, 1135, 1071, 1043, 1021, 1001, 973, 949, 929, 798, 773, 753, 734, 698, 680, 631, 606, 591, 520, 505, 465, 441

Синтез этил 4-{{{4-(диметиламино)фенил}метилен}амино)-1,5-диметил-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-3-илиден}амино} бензоата II. 1 Ммоль 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино)-1,5-диметил-2-фенилпиразолин-3-он-5 растворяли в 10 мл этанола, смешивали с раствором 1 ммоль анестезина в 10 мл этанола, прибавляли 2 капли ледяной уксусной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение часа. Смесь охлаждали на воздухе, затем в морозильной камере холодильника, фильтровали в вакууме через фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного этанола и сушили в воздушном термостате при 40°C до постоянной массы. Выход 65%, т.пл. 217.5-218°C, ИК-спектр, см⁻¹: 3447, 2923, 2361, 2343, 1684, 1647, 1610, 1591, 1578, 1560, 1546, 1526, 1489, 1456, 1430, 1407, 1370,

1310, 1288, 1228, 1175, 1147, 1134, 1070, 1021, 973, 945, 928, 875, 819, 797, 773, 753, 733, 698, 679, 631, 606, 591, 520, 505, 419

Синтез 2-(диэтиламино)этил 4-[[{4-(диметиламино)-фенил]метилен}амино]-1,5-диметил-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-3-илиден]-амино} бензоата III. 0,25 Ммоль 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино)антипирина и 0,25 ммоль новокаина растворяли в 5 мл этанола, прибавляли 2 капли муравьиной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь упаривали до начала кристаллизации, фильтровали в вакууме через фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного этанола и сушили в воздушном термостате при 40°C до постоянной массы. Выход 41%, т. пл. 215,5-216°C ИК-спектр, см⁻¹: 3368, 2026, 1851, 1652, 1523, 1488, 1430, 1407, 1373, 1289, 1229, 1170, 1135, 1071, 1043, 1022, 1002, 973, 945, 929, 903, 876, 832, 818, 797, 774, 753, 734, 699, 680, 632, 621, 606, 591, 521, 505, 465, 441.

Результаты и их обсуждение. В работах [2,3] показано, что синтез азометиновых производных известных лекарственных средств приводит к увеличению их биологической активности. Реакция 4-аминоантипирина с *m*-диметиламинобензальдегидом происходит легко с довольно высоким выходом. Азометиновое производное антипирина реагирует с анестезином в присутствии уксусной кислоты с выходом 65% и с новокаином в присутствии муравьиной кислоты с выходом 41%. Схема синтеза приведена на рисунке 1.

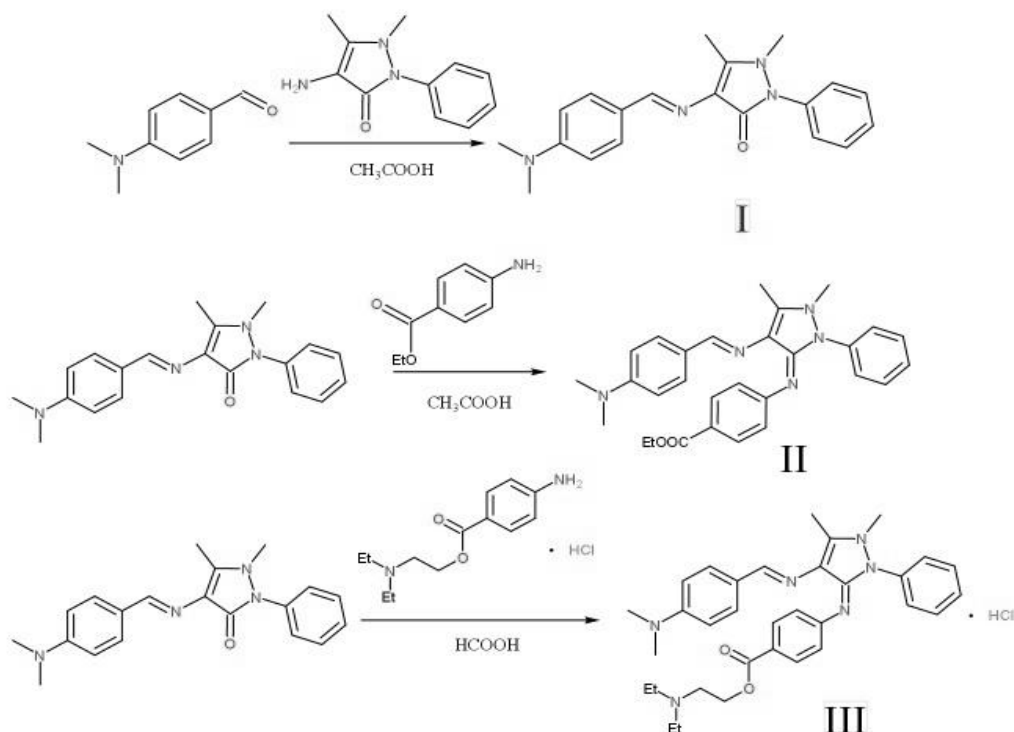


Рис. 1 – Схема синтеза азометиновых производных 4-аминоантипирина

Азометиновое производное аминокантипирина отличается реакционной способностью в реакциях нуклеофильного присоединения-отщепления [6]. Вероятно, вследствие этого, он способен образовывать азометиновые производные по карбонильной группе, сопряженной с атомом азота. На основании исследования можно предположить, что реакционная способность карбонильной группы увеличивается благодаря сопряжению атома азота с фенильным радикалом и акцепторному действию азометиновой группы.

Реакция 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино) антипирина с анестезином завершается при кипячении этанольного раствора в течение 6 часов в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты.

Реакция 4-({4-[диметиламино]бензилиден}амино) антипирина с новокаином завершается при кипячении этанольного раствора в течение 4 часов в присутствии каталитических количеств муравьиной кислоты. Схема синтеза соединений приведена на рисунке 1.

Соединение **I** представляет собой желтое кристаллическое вещество, Строение соединения **I** подтверждено при помощи ИК-спектроскопии. В ИК-спектре соединения **I** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH_2 групп для первичной аминогруппы при 3432 см^{-1} и 3326 см^{-1} , которые присутствовали в ИК-спектре исходного 4-аминокантипирина. Соединение **II** – желтое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в спирте, в ИК-спектре **II** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH_2 при 3422 см^{-1} и 3342 см^{-1} исходного анестезина. Соединение **III** – оранжевое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в спирте и воде, в ИК-спектре **III** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH_2 при 3352 см^{-1} и 3314 см^{-1} исходного новокаина.

Высокая растворимость в воде соединения **III** облегчает проведение испытаний его биологической активности .

Выводы: 1. При помощи реакции присоединения-отщепления синтезированы потенциальные лекарственные средства, включающие фармакофорные группы 4-аминокантипирина и анестезина, 4-аминокантипирина и новокаина. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-спектров.

2. Образцы синтезированных соединений подготовлены к испытаниям биологической активности и использованию в качестве лигандов для синтеза комплексных соединений металлов.

3. Синтезированные соединения являются потенциальными лекарственными средствами, так как содержат фармакофорные группы пиразолонового ядра, азометиновые группы фрагмент анестезина и новокаина. На их основе могут быть получены новые металлокомплексы с разнообразной биологической активностью [3].

Литература

1. Гетероциклические производные 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она / Е. А. Акишина [и др.] // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90. – № 8. – С. 1223–1230
2. Синтез и исследование антибактериальной активности полуаминалей и оснований Шиффа на основе сульфаниламида/С. Г. Степин [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 3 (85). – С. 88-93.

3. Joseph, J. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of copper complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives/ J. Joseph, K. Nagashri, G. Ayisha Bibin Rani // Journal of Saudi Chemical Society . – 2013.- В. 17. – Р. 285–294.

4. Шелков М.С. Синтез азометиновых производных на основе п-диметиламинобензальдегида, 4-аминоантипирина и анестезина / Шелков М.С., Яцко М.В.// Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 73-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2021. – С. 841-845

5. Синтез и исследование бактерицидной и противогрибковой активности азометинового производного о-ванилина и новокаина/С.Г. Степин [и др.] //Физико-химическая биология как основа современной медицины : тезисы докладов участников Международной научной конференции, посвященной 75летию со дня рождения профессора Е. В. Барковского (Минск, 21 мая 2021 г) / под ред. В. В. Хрусталёва, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрусталёвой. – Минск : БГМУ, 2021. – С. 270-271

6. Степин, С.Г. Синтез азометиновых производных 4-амино-2,3-диметил-1-фенил пиразолона-5 / С.Г. Степин, Е.А. Дикусар, Д.С. Ворона // Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Витебск, 31 октября, 2019 г. / Под ред. А.Т. Щастного. – Витебск: ВГМУ, 2019. – С. 27-29.