

И.В. КУЛАКОВ, З.М. ЖАМБЕКОВ,
С.Д. ФАЗЫЛОВ, З.М. МУЛДАХМЕТОВ

СИНТЕЗ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОАНИЛИДОВ НА ОСНОВЕ МОРФОЛИНА И АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА

Осуществлен синтез бром- и хлорацетильных производных нитро- и галоген замещенных анилидов уксусной кислоты, с последующим алкилированием алкалоида цитизина и морфолина получены соответствующие бром- и хлорзамещенные нитроанилиды N-аминоуксусной кислоты

Химический дизайн биологически активных веществ осуществляется путем комбинации в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов. В настоящем сообщении рассмотрены некоторые методы введения в структуру физиологически активного алкалоида цитизина и его структурного аналога морфолина, производные которого входят в состав многих анальгетиков, нитрогруппы и атомов галогена. Многие нитросоединения имеют огромное практическое значение, поскольку обладают высокой антибактериальной, инсектицидной, ростстимулирующей и другими видами биологической активности [1, 2]. Наиболее важными представителями этой группы соединений являются широко известный в медицинской практике природный антибиотик широкого спектра действия хлорамфеникол (левомицетин) – D-трео-1-(n-нитрофенил)-2-дихлорацетиламинопропан-1,3-диол и производные на основе нитрофурана – фуразилин, фуразолидон, фуразолин [3].

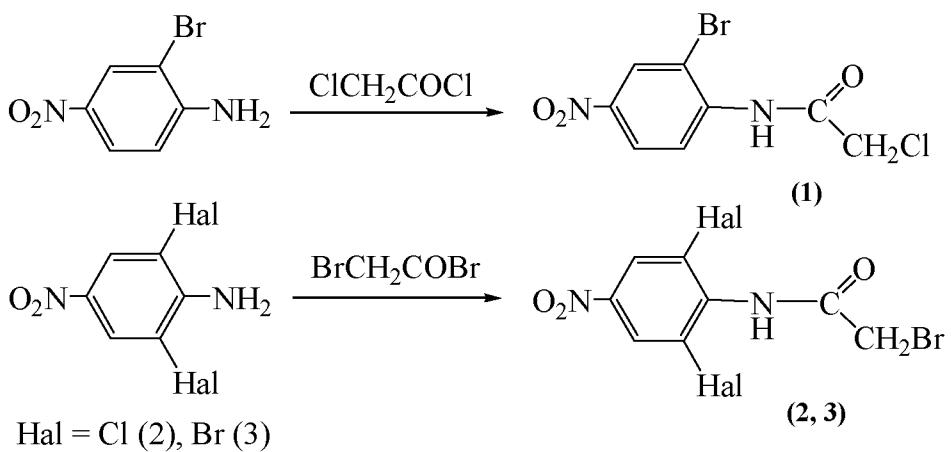
Известно также, что анилин проявляет жаропонижающие свойства, однако он слишком ток-

сичен для использования в лечебном деле. Введение различных заместителей в бензольное ядро и по аминогруппе, например, его ацетилирование, приводит к заметному снижению токсичности и получению соединений с широким диапазоном фармакологического действия [2].

Большое влияние на физиологическую активность препаратов оказывает также введение в состав молекул галогена. Введение галогенов повышает липофильность лекарственных веществ и облегчает их прохождение через биомембранны [4]. Следует также отметить, что галоген- и нитропроизводные фенилсалицилидов, содержащие галоген в положении 2, а нитрогруппу – в положении 4, обладают высокой антигельмитной активностью и проявляют мощный разобщающий эффект [5].

В связи с этим, нами осуществлена следующая схема превращений.

Синтезированные по известным методикам 2-бром-4-нитроанилин, 2,6-дигидро-4-нитроанилин и 2,6-дихлор-4-нитроанилин ацилировали хлорангидридом хлоруксусной кислоты и бромангидридом бромуксусной кислоты.

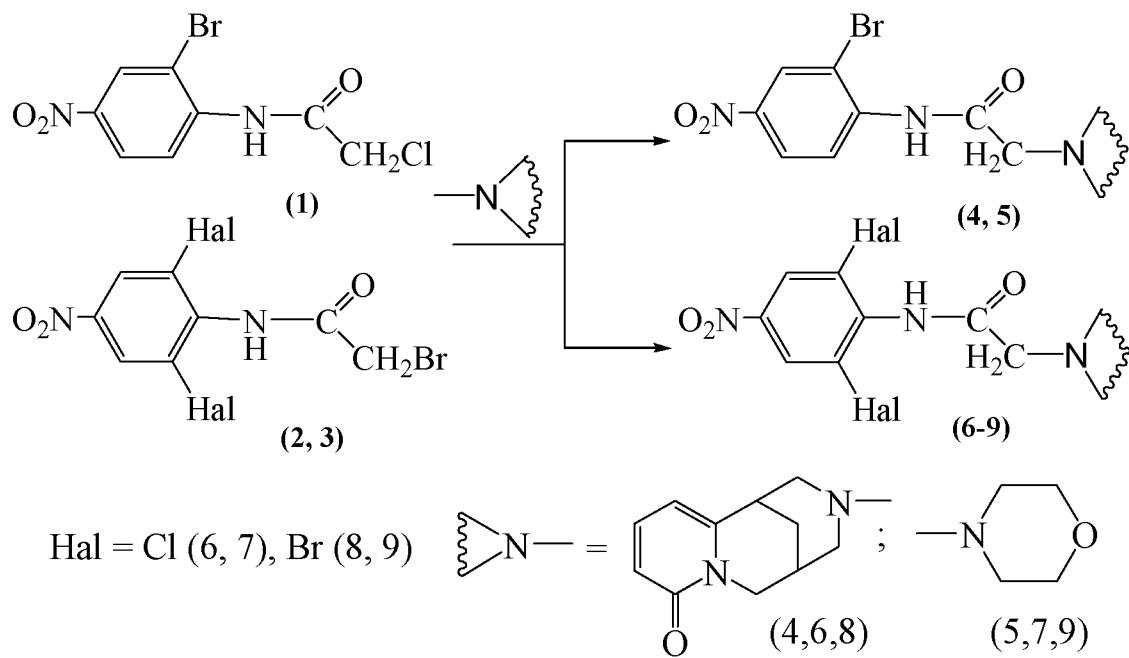


Поскольку, аминогруппа в 2,6-дибром-4-нитроанилине и 2,6-дихлор-4-нитроанилине менее активна и стерически затруднена для нуклео-фильной атаки, ацилирование проходит в довольно жестких условиях – при кипячении в течении 12-15 часов в толуоле. Более высокие выходы исходных продуктов наблюдали при использовании более реакционноспособного бромангидрида. Хорошие выходы продуктов реакции были получены также и в более мягких условиях, при ацилировании нитрогалогенанилинов в абсолютном ДМФА.

В ИК-спектрах полученных соединений (1-3) присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области 1690-1675 cm^{-1} , нитрогруппы в области 1515 и 1340 cm^{-1} и N-H в области 3200 cm^{-1} .

В спектрах ПМР соединений (1-3) метиленовые протоны CH_2Hal прописываются узким синглетом при 4,20 – 4,37 м.д. Протоны ароматического кольца выписываются в довольно слабом поле в области 8,40 – 8,60 м.д. соответственно синглетом для соединений (2, 3) и синглетом и двумя дублетами для соединения (1).

Полученные (2-бром-4-нитро)хлорацетанилд (1) и (2,6-дигалоид-4-нитробромацетанилиды (2, 3) являются достаточно реакционноспособными алкилирующими реагентами. Так, алкилированием соединениями (1-3) алкалоида цитизин и морфолин в абсолютном бензоле или толуоле в присутствии триэтиламина (при алкилировании цитизина) были получены соответствующие галогеннитроанилиды N-цитизинилуксусной (4, 6, 8) и N-морфолинилуксусной кислоты (5, 7, 9).



Синтезированные соединения (4-9) представляют собой желтоватые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и в горячих полярных растворителях. Состав и строение полученных соединений (4-9) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ПМР- и масс-спектроскопии.

В ИК-спектрах полученных соединений (4-9) присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области 1710-1700 см⁻¹ (1650 см⁻¹ для амидного фрагмента >N-C=O алкалоида цитизин), нитрогруппы в области 1500 и 1330 см⁻¹.

В спектрах ПМР соединений (4, 6, 8) проявляются протоны цитизинового фрагмента в их характеристических областях. Протоны ароматического кольца для всех соединений (4-9) выписываются в слабом поле в области 8,24–8,50 м.д. соответственно синглетом для соединений (6-9) и синглетом и двумя дублетами для соединений (4, 5). В спектрах ПМР соединений (5, 7, 9) метиленовые протоны морфолинового цикла прописываются узкими синглетами при 3,66 м.д. (O(CH₂)₂) и 2,60 м.д. (N(CH₂)₂). Метиленовые протоны карбонильной группы выписываются синглетом в области 3,20 м.д.

Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа полученных галоген- и нитросодержащих соединений (1-9) представлены в таблице 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с час-

тотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта ТМС. Температуры плавления определены на приборе «Boetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

N-(2-бром-4-нитрофенил)-2-хлорацетамид (1). К раствору 2,17 г (0,01 Моль) 2-бром-4-нитроанилина в 8 мл ДМФА при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли по каплям при комнатной температуре 1,25 г (0,011 Моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. После прибавления смесь нагревали при постоянном перемешивании и температуре 55-60 °C в течение 2-х часов и оставляли на ночь. Затем раствор выливали в стакан со смесью воды и льда. Выпавший слегка желтоватый продукт, отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. После перекристаллизации из горячего бензола получили (1).

Аналогично получены соединения (2, 3).

N-(2-бром-4-нитрофенил)-2-N-цитизиноацетамид (4). К горячему раствору 1,47 г (0,005 Моль) N-(2-бром-4-нитрофенил)-2-хлорацетамида в 20 мл абсолютного бензола, прилили 1,52 г триэтиламина и добавили 0,95 г (0,005 Моль) цитизина. Нагревали при перемешивании с обратным холодильником 2 часа. Отфильтровывали горячим от осадка гидрохлорида триэтиламина, затем отгоняли растворитель, кристаллический остаток светло-желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

Таблица 1. Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-9)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Бруттоформула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1	90,3	105-106	33,35	2,78	8,85	C ₈ H ₆ BrClN ₂ O ₃	32,74	2,06	9,54
2	94,0	198-200	28,59	2,02	8,29	C ₈ H ₅ BrCl ₂ N ₂ O ₃	29,30	1,54	8,54
3	90,2	205-207	23,82	1,79	6,06	C ₈ H ₅ Br ₃ N ₂ O ₃	23,05	1,21	6,72
4	77,5	189-190	51,68	5,01	12,13	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₄ O ₄	51,02	4,28	12,53
5	83,5	182-183	41,26	4,86	12,87	C ₁₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₄	41,88	4,10	12,21
6	75,3	185-187	53,08	4,52	12,90	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₄	52,19	4,15	12,81
7	77,5	131-132	43,93	4,39	13,23	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₄	43,13	3,92	12,58
8	78,4	195-197	43,95	4,08	11,18	C ₁₉ H ₁₈ Br ₂ N ₄ O ₄	43,37	3,45	10,65
9	87,0	126-128	33,51	3,79	10,58	C ₁₂ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₄	34,07	3,10	9,93

N-(2,6-дибром-4-нитрофенил)-2-морфолиноацетамид (9). К суспензии 0,834 г (0,002 Моль) N-(2,6-дибром-4-нитрофенил)-2-бромацетамида в 10 мл абсолютного толуола, прилили 0,35 г (0,004 Моль) морфолина. Нагревали при перемешивании с обратным холодильником 2 часа. Отфильтровывали горячим от осадка гидробромида морфолина, затем отгоняли растворитель, кристаллический остаток светло-желтого цвета перекристаллизовывали из этилацетата.

Аналогично получены соединения (5-8).

Выходы и физико-химические константы синтезированных соединений представлены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимическая фармакология. М., Высшая школа, 1982, С.94-254.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. М., Высшая школа, 1985, 552 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е издание. М., ООО РИА «Новая волна», 2007. С. 814. С.852-856.

4. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрек И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.

5. Фойер Г. Химия нитро- и нитрозогрупп. Т. 2. М., «Мир», 1973. С. 197.

Резюме

Сірке қышқылының нитро- және галоген орынbasылған анилидтерінің бром- және хлорацетилді туындылары синтезделіп, одан ері қытисин алкалоиды мен морфолинді алкилдеу арқылы сәйкесінше бром- және хлорорынbasылған N-аминосірке қышқылының нитроанилидтері алынды.

Резюме

Synthesis bromo- and chloroacetamide derivatives nitro- and halogen replaced anilide an acetic acid is carried out, with the subsequent interaction with alkaloid cytisine and morpholine are received meeting bromo- and chloroderivatives nitroaniline N-aminoacetic acids.

ТОО “Институт органического
синтеза и углехимии РК”,
г. Караганда

Поступила 16.11.2007 г.