

Е. Вельчинская, Б. Пещушак^а, А. РогальИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
N-ЗАМЕЩЕННЫХ МАЛЕИНИМИДОВ

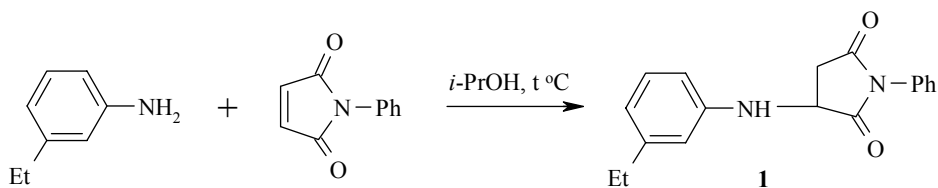
Проведены реакции N-замещенных малеинимидов с аминорацилами и производными анилина. Структура синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, УФ, ИК и ЯМР ¹H спектрами. Изучены физико-химические свойства новых синтезированных соединений, их токсичность и биологическая активность.

Ключевые слова: малеинимид, урацил, реактив группового осаждения.

Согласно литературным данным, в результате нуклеофильного присоединения молекулы аминорацила или замещенного анилина к N-замещенным малеинимидам возможно образование физиологически активных соединений, которые могут обладать противоопухолевым, противосудорожным или противомикробным действием [1–3].

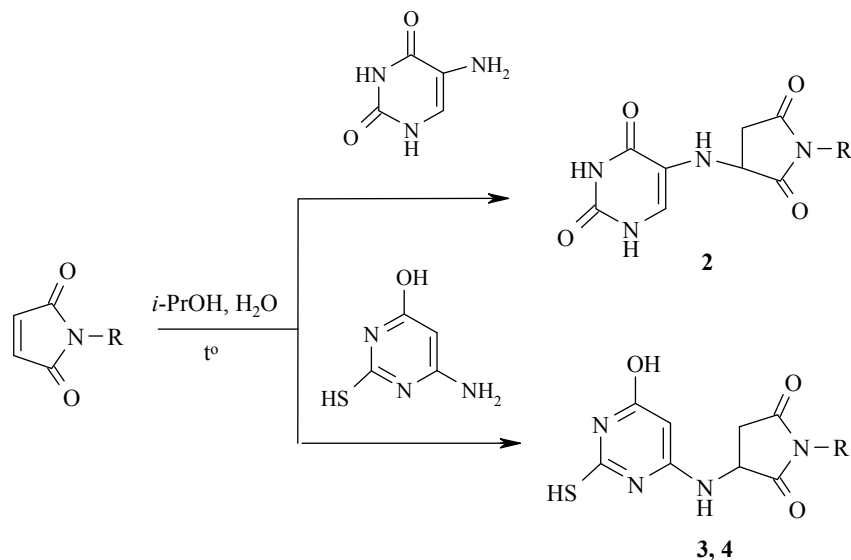
Ранее нами был описан метод получения соединений такого типа, отмечались достоинства данной реакции, легкость ее протекания и простота обработки конечных продуктов [4].

Целью данного исследования являются синтез новых соединений 1–4 с потенциальной противосудорожной активностью, структурной основой которых являются молекулы 5-аминоурацила, 6-аминотиоурацила или *m*-этиланилина, с одной стороны, и N-фенилзамещенных малеинимидов, с другой стороны. В результате нуклеофильного присоединения *m*-этиланилина по двойной связи N-фенилмалеинимида получено соединение 1:



Считается, что малеинимиды взаимодействуют с ароматическими аминами с образованием промежуточных донорно-акцепторных комплексов, которые далее превращаются в производные ариламиносукцинимидов [5].

Использование в качестве ароматических аминов 5-аминоурацила и 6-аминотиоурацила позволило исследовать реакционную способность N-замещенных малеинимидов в отношении гетероциклических соединений:



Реакции проводили в системе растворителей изопропиловый спирт–вода, 1:1.5, при нагревании реакционной смеси от 4 до 21 ч. Варьирование условий проведения реакций, в частности, замена указанной системы растворителей на систему этиловый спирт–вода, 1:1.5, и промывание продуктов реакций при фильтровании в вакууме сухим гексаном без перекристаллизации позволили получить соединения **1–4** с выходами 30–50%.

Подобно бензолу УФ спектр соединения **1** имеет две полосы: интенсивную в коротковолновой области и малоинтенсивную в длинноволновой области. УФ спектры соединений **2–4** характеризуются общим показателем – присутствием трех λ_{\max} , положение которых колеблется в широком интервале (208–292 нм) в связи с сопряжением фрагмента молекулы урацила с дополнительными хромофорами – N-фенилзамещенным циклом сукцинимида, группами C=O и вторичной аминогруппой (табл. 1).

В ИК спектрах соединений **1–4** в области 600–900 см⁻¹ наблюдаются интенсивные полосы неплоских деформационных колебаний C–H ароматических колец, в то же время валентные колебания связей C–C бензольных ядер при 1585–1600 и 1400–1500 см⁻¹ идентифицировать невозможно, так как данные области спектра близки к колебаниям связи группы C = C, >N–H. Полосы δ_{NH} наблюдаются в области 1450, 1490, 1540 см⁻¹ в зависимости от того, с каким заместителем связана вторичная группа >N–H в молекулах. Валентные колебания карбонильных групп C=O соединений **1–4** проявляются высокоинтенсивным максимумом в области 1630–1750 см⁻¹ (две полосы) и являются наиболее характеристичными, так как другие полосы в данной области практически отсутствуют.

Кроме того, в ИК спектре соединения **2** в низкочастотной области спектра можно легко определить полосу связи C–Br (505–550 см⁻¹) высокой интенсивности. Связь S–H в ИК спектрах соединений **3, 4** легко

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 1–4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	УФ спектр, λ_{\max} , нм (EtOH)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J, Гц)	Выход, %
		С	Н	Н					
1	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>72.88</u> 73.40	<u>6.02</u> 6.11	<u>10.40</u> 9.51	110–114	211, 231, 235	620–900 (C–H, Ph), 1450, 1490 (>N–H), 1700, 1710 (C=O), 2926 (C ₂ H ₅)	1.23 (3H, т, ³ J = 7.2, CH ₃); 2.45, 3.26 (2H, два м, CH ₂); 4.48 (1H, кв, ³ J = 0.8, HCN); 4.83 (1H, д, ³ J = 5.2, NH); 6.05 и 7.08 (2H, два м, COCH ₂); 6.42–6.68 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.27–7.63 (5H, м, C ₆ H ₅)	50
2	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ O ₄	<u>43.85</u> 44.23	<u>3.20</u> 2.92	<u>13.82</u> 14.73	270–275	218, 236, 252, 267	505, 550 (Br), 600–900 (C–H, Ph), 1490 (>N–H), 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.72 и 3.18 (2H, два м, CH ₂); 4.51 (1H, с, HCN); 5.11 (1H, д, ³ J = 5.2, NH); 6.66 (1H, с, C ₍₅₎ H); 7.26, 7.72 (4H, два м, C ₆ H ₄); 10.31 (1H, с, N ₍₃₎ H); 11.25 (1H, с, N ₍₁₎ H)	44
3	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	<u>52.80</u> 53.15	<u>2.96</u> 3.82	<u>17.30</u> 17.71	212–215	208, 254, 280	650–900 (C–H, Ph), 1540 (>N–H), 1630–1710 (C=O), 2900 (SH), 3240–3600 (OH)	2.73 и 3.30 (2H, два м, CH ₂); 3.40 (1H, с, HS); 4.53 (1H, кв, ³ J = 0.8, HCN); 5.1 (1H, д, ³ J = 5.2, NH); 5.35 (1H, с, H-5); 7.32–7.50 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.48 (1H, уш. с, OH)	40
4	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	<u>51.88</u> 52.02	<u>4.00</u> 4.07	<u>16.02</u> 16.17	258–260	210, 242, 292	650–900 (C–H, Ph), 1540 (>N–H), 1130–1320 (OCH ₃), 1640, 1700 (C=O), 2810 (SH), 3100–3600 (OH)	3.05 и 3.28 (2H, два м, CH ₂); 3.38 (1H, с, HS); 3.79 (3H, с, OCH ₃); 4.65 (1H, кв, ³ J = 0.8, HCN); 5.20 (1H, д, ³ J = 5.2, NH); 6.35 (1H, с, H-5); 7.05–7.24 (4H, м, C ₆ H ₄); 11.41 (1H, уш. с, OH)	32

Качественные реакции соединений 1–4 в сравнении с сукцинимидом

Сукцинимид	1	2	3	4
	<i>Реакция с нитратом серебра</i>			
–	–	Светло-желтый осадок		
	<i>Реакция с нитропруссидом натрия</i>			
Ярко-желтое окрашивание, при добавлении HCl интенсивность снижается	–	–	Лимонно-желтый цвет, при добавлении HCl – изумрудно-зеленое окрашивание	Желтый цвет, при добавлении HCl – малахитово-зеленое окрашивание
	<i>Реакция с хлоридом железа(III)</i>			
Оранжево-красный осадок	Оранжево-красный осадок	Красный осадок	Красный осадок	Красный осадок
	<i>Реакция с дихроматом калия</i>			
–	–	Оранжевый раствор	Оранжевый раствор	Оранжевый раствор
	<i>Реакция с реактивом Несслера</i>			
При нагревании выпадает ярко-желтый осадок, который при стоянии зеленеет	–	–	–	Ярко-желтое окрашивание
	<i>Реакция с ацетатом свинца, NaOH</i>			
–	–	Белый осадок, который быстро исчезает	Белый осадок, который быстро исчезает	Белый осадок, который быстро исчезает
	<i>Реакция с пикриновой кислотой</i>			
–	Лимонное окрашивание	–	–	–
	<i>Реакция с 10% NaOH при нагревании</i>			
Выделение аммиака, посинение лакм. бумаги	–	–	–	–
	<i>Реакция с MeOH, Co(AcO)₂, CaCl₂, NaOH</i>			
Сине-фиолетовое окрашивание	Сине-фиолетовое окрашивание	Интенсивное сине-фиолетовое окрашивание	Интенсивное сине-фиолетовое окрашивание	Фиолетовое окрашивание
	<i>Реакция с резорцином и H₂SO₄</i>			
–	При нагревании желтый раствор, при охлаждении образуется розово-серый осадок	Красно-оранжевый раствор	Красно-оранжевый раствор	Желтый раствор

идентифицируется в области 2810–2900 см⁻¹, практически свободной от других полос, но наблюдается их смещение в высокочастотную область (теоретическая область 2550–2600 см⁻¹) в связи с влиянием гетероциклического кольца молекулы тиюрацила (табл. 1).

Спектры ЯМР ¹H соединений **1–4** имеют сигналы в виде мультиплетов при 6.43–7.72 м. д., что соответствует протонам ароматического кольца, и характерные сигналы в виде синглета при 5.10–5.20 м. д. протона замещенной вторичной группы NH.

В спектре ЯМР ¹H соединения **2** наблюдаются сигналы протонов при N-1 и N-3 фрагмента урацила в области 10.31 и 11.25 м. д. в виде синглетов. Спектры соединений **3, 4** имеют сигнал в виде синглета при 3.40–3.42 м. д., протона группы SH молекулы тиюрацила и уширенный синглет при 11.41–11.48 м. д. протона группы OH тиюрацила (табл. 1).

С целью качественного определения синтезированных соединений **1–4** разработаны методики цветных реакций, которые сопоставлены с качественными реакциями вещества сравнения – сукцинимид (табл. 2).

Примером одной из выполненных реакций может быть реакция с ацетатом кобальта в метаноле, в результате которой соединения **1–4** аналогично сукцинимиду дают сине-фиолетовое окрашивание [6].

Также был найден ряд других цветных реакций на соединения **1–4** (табл. 2).

Для соединений **2** и **3** в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины проведен первичный лабораторный скрининг по определению противосудорожной активности, а также установлена токсичность по методу Прозоровского на белых лабораторных мышах и крысах [7].

Соединения **2, 3** малотоксичны (**2** – LD₅₀ 708 (620–800), **3** – LD₅₀ >2000 мг/кг) и противосудорожной активности не проявляют. Соединение **2** потенцирует судорожные эффекты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H соединений **1–4** записаны на приборах Bruker WP-200 и Gemini-200 (200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрофотометре UR-20 в таблетках КВг. ТСХ выполнена на пластинах Silufol-254. УФ спектры соединений **1–4** записаны в растворе этилового спирта на спектрофотометре Mel Temp II (USA).

N-Фенил-3-(3-этилфениламино)сукцинимид (1). К раствору 8 ммоль N-фенилмалеинимида в 40 мл изопропилового спирта добавляют при перемешивании 8.5 ммоль *m*-этиланилина при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают при температуре 80–90 °С в течение 21 ч. Маслообразный продукт, полученный после упаривания растворителя, заливают смесью гексан–эфир, 1:1. Образовавшийся темно-желтый осадок отфильтровывают, промывают сухим гексаном, сушат на воздухе.

N-(*n*-Бромфенил)-3-(1H-2,4-диоксо-1,3-дигидропиримидин-5-иламино)сукцинимид (2). К горячему раствору 1.9 ммоль N-*n*-бромфенилмалеинимида в 50 мл изопропилового спирта добавляют по каплям раствор 2 ммоль 5-аминоурацила в 450 мл смеси вода–изопропиловый спирт, 1:1.5, нагревают при температуре 80–90 °С при перемешивании 14 ч. Осадок горчичного цвета, который выпадает при охлаждении, отфильтровывают, промывают сухим гексаном, сушат на воздухе.

Соединения 3 и 4 получают аналогично.

Приготовление растворов для проведения качественных реакций. Готовят 1% раствор соединения 1–4 в дистиллированной воде, нагревают на водяной бане, охлаждают, фильтруют, проводят качественные реакции. Раствор сукцинимида готовят аналогично без нагревания.

Методики проведения реакций.

Реакция с нитратом серебра. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 (соединение 2 используют после сплавления его с металлическим натрием, которое проводят согласно методике [8]) добавляют 2–3 капли 1% раствора AgNO_3 .

Реакция с нитропруссидом натрия. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 1 каплю 10% раствора NaOH (контроль – фенолфталеин), 5–6 капель 1% раствора $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{NO})(\text{CN})_5]$, затем добавляют 5–6 капель конц. HCl .

Реакция с хлоридом железа(III). К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 1 каплю 10% раствора NaOH и 2–3 капли 1% раствора FeCl_3 .

Реакция с дихроматом калия. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 1–2 капли 10% раствора $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в 50% растворе H_2SO_4 .

Реакция с реактивом Несслера. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 2–3 капли реактива Несслера.

Реакция с ацетатом свинца. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 1–2 капли 10% раствора NaOH и 5–6 капель 10% раствора $\text{Pb}(\text{OAc})_2$.

Реакция с пикриновой кислотой. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 3–4 капли 0.5% раствора пикриновой кислоты.

Реакция с 10% NaOH при нагревании. К 3–5 каплям 1% раствора соединения 1–4 добавляют 2–3 10% раствора NaOH , нагревают на водяной бане, подносят к отверстию пробирки лакмусовую бумагу.

Реакция с метанолом, уксуснокислым кобальтом, хлоридом кальция, гидроксидом натрия. К 0.5 мл 1% раствора соединения 1–4 добавляют 3 мл метанола, затем последовательно добавляют 0.05 мл 10% водного раствора $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 0.05 мл 10% водного раствора CaCl_2 и 0.1 мл 10% раствора NaOH .

Реакция с резорцином и серной кислотой. К 0.5 мл 1% раствора соединения 1–4 добавляют 1 мл 10% свежеприготовленного раствора резорцина в 10% растворе NaOH и 0.2 мл конц. H_2SO_4 . Нагревают на водяной бане.

Цветные реакции с препаратом сравнения – сукцинимидом проводят аналогично.

Авторы благодарят за оказанную помощь в проведении медико-биологических исследований специалистов Института фармакологии и токсикологии АМН Украины (Киев).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Abou-Charbia, U. R. Patel, M. B. Webb, *J. Med. Chem.*, **31**, 1382 (1988).
2. D. A. Cooney, H. A. Milman, R. G. Cable, *Biochem. Pharmacol.*, **27**(2), 151 (1978).
3. V. Balasubramanian, P. Balasubramanian, A. S. Shaikh, *Tetrahedron*, **42**, 2731 (1986).
4. E. В. Вельчинская, И. И. Кузьменко, Л. С. Кулик, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 40 (1999).
5. M. Farcaslu, R. Istratolu, *Rev. Roum. Chim.*, **15**, No. 12, 253 (1970).
6. *British Pharmacopoeia*, CD-ROM, **3** (1999).
7. В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакология и токсикология*, 497 (1978).

Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца, Киев 03057, Украина
e-mail: elena_www@ukr.net

Поступило 28.11.2003
После переработки 20.02.2007

^aWyeth Whitehall Export GmbH,
Вена А-1150, Австрия