

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПИРИЛАМИДОВ ЖИРНЫХ И ГАЛОИДЗАМЕЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

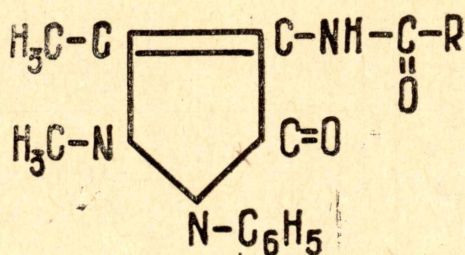
Е. В. ШМИДТ, Г. М. СТЕПНОВА, С. Г. МЕДВЕДЕВА

(Представлена научным семинаром кафедр и лабораторий органического синтеза ХТФ)

Несколько антипириламидов низших жирных и галоидзамещенных жирных кислот описаны в литературе [1, 2, 3, 4]. Антипириламид изо-валериановой кислоты одно время применялся в Германии в качестве малотоксичного противолихорадящего средства [3].

Сравнительные фармакологические испытания некоторых из этих соединений показали, что по мере роста углеводородной цепочки ацильного остатка повышается их противовоспалительная, жаропонижающая и болеутоляющая активность [5].

С целью дальнейшего изучения зависимости между строением, свойствами и физиологической активностью и выявления потенциальных противовоспалительных средств синтезированы новые представители этого ряда соединений общей формулы:



где R =

$C_4H_9$ ;  $C_5H_{11}$ ;  $C_6H_{13}$ ;

$C_9H_{19}$ ;  $C_{15}H_{31}$ ;

$CHCl_2$ ;  $CCl_3$

Антипириламиды были получены реакцией ацилирования 4-аминоантипирина свободными жирными и галоидзамещенными жирными кислотами в среде инертного растворителя в присутствии треххлористого фосфора.

По этой же методике были получены описанные в литературе антипириламиды монохлоруксусной, пропионовой, масляной и изо-валериановой кислот.

Антипириламид уксусной кислоты был получен ацилированием 4-аминоантипирина ацетилхлоридом в бензольном растворе в присутствии концентрированного раствора карбоната калия.

Полученные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в спиртах, не растворимые в эфире, гептане.

Характеристика их приведена в табл. I.



Большую роль в судьбе лекарственных веществ в организме играет их растворимость в воде, жирах и липидах организма. Липидную растворимость принято характеризовать коэффициентом распределения лекарственных веществ между несмешивающимися с водой органическими растворителями и водой.

Таблица 1

№ п.п.	R	Т. пл., °С	Брутто-формула	% N		% C		% H	
				най-дено	вы-чис-лено	най-дено	вы-чис-лено	най-дено	вы-чис-лено
1	*) CH <sub>3</sub>	198—200	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	16,87	17,14				
2	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	174—175	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	14,63	14,97	67,03	66,55	7,35	7,31
3	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	175—176	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	13,94	13,95	68,16	67,77	7,79	7,64
4	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	175	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	13,81	13,33	68,97	68,54	7,83	7,94
5	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	159—160	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	11,70	11,76	71,19	70,51	8,79	8,67
6	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	140—141	C <sub>37</sub> H <sub>43</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	9,46	9,14	73,80	73,46	9,65	9,75
7	*) CH <sub>2</sub> Cl	188—190	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	15,45	15,02				
8	CHCl <sub>2</sub>	239	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	13,35	13,37	49,30	49,68	4,26	4,14
9	CCl <sub>3</sub>	230—231	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	12,20	12,05	44,30	44,70	3,58	3,44

\* Препараты, описанные в литературе [1, 2].

С целью выяснения зависимости между физиологической активностью синтезированных антипираминов жирных и галоидзамещенных жирных кислот и их растворимостью была определена их растворимость в воде, бензоле, четыреххлористом углероде при 19—20°С.

Таблица 2

№ п.п.	R	Растворимость в 2/100 мл р-ра при 19-20°С			К бензол	К CCl <sub>4</sub>	Активность		
		вода	бензол	CCl <sub>4</sub>	вода	вода	противо-воспалительная	жаропонижающая	болеутоляющая
1	CH <sub>3</sub>	10,8	0,082	0,012	0,007	0,0011			
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,15	0,126	0,02	0,04	0,0063	0,66	1,12	0,47
3	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,60	0,267	0,05	0,17	0,03	0,82	0,96	0,60
4	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0,97	0,258	0,206	0,269	0,216			
5	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1,00	0,622		0,622		1,1	0,96	0,80
6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0,30	2,50	0,268	8,50	0,90			
7	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0,112	4,76	0,214	42,50	1,9			
8	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	0,0035	5,85	1,57	16,70	450			
9	CH <sub>2</sub> Cl	0,84	0,08		0,095				
10	CHCl <sub>2</sub>	0,029	0,031		1,09				
11	CCl <sub>3</sub>	0,0084	0,039		4,64				

Примечание: Противовоспалительная активность дана по отношению к противовоспалительной активности бутадiona, принятой за единицу, болеутоляющая — к таковой у антипирина. Жаропонижающая активность показывает превышение нормальной температуры лихорадящего кролика через час после введения препарата. К-коэффициент, характеризующий липидную растворимость.



Определение растворимости осуществлялось по методике Мейера [6].

Липидная растворимость полученных соединений была охарактеризована отношением растворимостей соединений в органических растворителях к растворимостям их в воде при одинаковой температуре.

Результаты этих определений приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, с увеличением длины углеводородного радикала в ацильном остатке падает растворимость в воде, нарастает растворимость в органических растворителях и липидная растворимость.

С увеличением количества галогенов в ацетильном радикале растворимость в воде падает, а липидная растворимость увеличивается.

Так как с ростом углеводородной цепочки ацильного радикала растёт в то же время и физиологическая активность, то можно сделать предположение, что липидная растворимость играет определённую роль в поведении этой группы веществ в живом организме.

### Экспериментальная часть

#### Антипириламиды жирных и галоидзамещённых жирных кислот

1. В круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, помещают эквимолекулярные количества 4-аминоантипирина и жирной кислоты, приливают 5-кратное количество безводного бензола и нагревают на масляной бане. В этот раствор при 60—70° за 15 минут прибавляют по каплям раствор 1/3 г-моля треххлористого фосфора в небольшом объеме бензола. При этом наблюдается выпадение осадка кремового цвета, который через 15—20 минут полностью растворяется, и реакция проходит в гомогенной среде. Реакцию проводят при температуре кипящего бензола в течение 2—3 часов. В течение всего процесса бурно выделяется хлористый водород. После охлаждения бензольный раствор обрабатывают 10%-ным раствором соды. Продукт реакции выпадает в осадок. Его отфильтровывают, промывают водой, сушат и 2—3 раза перекристаллизовывают из этанола или изопропилового спирта.

Выходы технических антипириламидов 90—93%.

При ацилировании 4-аминоантипирина галоидзамещёнными жирными кислотами до прибавления треххлористого фосфора имеет место экзотермическое взаимодействие 4-аминоантипирина с этими кислотами с образованием солей.

В случае ацилирования 4-аминоантипирина трихлоруксусной кислотой ацилируется взвесь нерастворимого в бензоле трихлорацетата 4-аминоантипирина. Переход его в антипириламид происходит при энергичном выделении хлористого водорода.

Антипириламиды высших жирных кислот по окончании реакции ацилирования при охлаждении бензольного раствора выпадают в осадок. Их отфильтровывают от бензольного раствора, сушат, обрабатывают последовательно 10%-ным раствором соды, горячей водой и перекристаллизовывают из этанола.

#### Антипириламид уксусной кислоты

II. 0,1 г-моля 4-аминоантипирина растворяют в 75 мл бензола, прибавляют раствор из 14 г поташа в 15 мл воды и добавляют по каплям при перемешивании раствор 0,1 г-моля ацетилхлорида в бензоле.

При этом наблюдается сильное разогревание с выделением углекислого газа и антипириламид а уксусной кислоты в виде осадка кремового



цвета. Нагревают смесь в течение 10—15 минут на горячей водяной бане, охлаждают, прибавляют 10 мл воды для растворения хлористого калия. Фильтруют, промывают эфиром, сушат. Перекристаллизовывают из этанола.

Выход технического продукта 90%.

#### Выводы

1. Синтезировано 12 антипириламидов жирных и галоидзамещенных жирных кислот, 7 из которых не описаны в литературе.
2. Определена растворимость этих соединений в воде и в некоторых органических растворителях, несмешивающихся с водой.
3. Высказано предположение, что физиологическая активность в этом ряду соединений связана с их липидной растворимостью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Z. Knorr, F. Stolz. A. 293, 58, 1896.
  2. Knoll. C, 1346, 1910 П.
  3. В. Zorn, F. Schmidt. Pharmazie, 7, 12, 396, 1957.
  4. Л. П. Кулев, Г. М. Степнова. Изв. Сиб. отд. АН СССР, № 5, 73, 1960.
  5. Т. П. Прищеп. Фармакология и токсикология, 1, 55, 1962.
  6. К. Н. Meyer, H. Hemmi. Biochemische Zeitschrift, 277, 1—2, 40, 1935.
-