

УДК 547.496.3

Лекарственные средства на основе пиразола
и его новые производные

Medical products based on pyrazole and its new derivatives

Исабаева М.Б.¹, Газалиев А.М.¹, Ибраев М.К.¹, Бакбардина О.В.¹, Ескалиев А.С.²

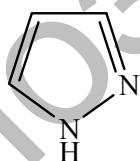
¹Карагандинский государственный технический университет (*missabaeva@mail.ru*);

²Восточно-Казахстанский государственный университет им. С.Аманжолова, Усть-Каменогорск (*mkibr@mail.ru*)

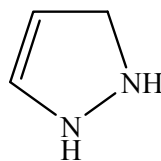
Мақалада пиразол туындылары негізіндегі кең таралған дәрілік заттар қарастырылып, жаңа биологиялық белсенді қосылыстар алудың келешектегі даму бағыттары көрсетілген. Сондай-ақ Манних жаңа негіздері 1,3,5-триметил-4-аминометилпиразол, 2-меркаптобензимидазол және 2-меркаптобензотиазол синтезделіп, олардың құрылысы, физикалық-химиялық қасиеттері, реакциялану мүмкіндігі және түзілу механизмдері зерттелген.

The most widespread medicinal means are considered on the basis of derivative pyrazole. The perspective direction of synthesis new pyrazole potentially biologically of active compounds is shown. In the given work are synthesized of new Mannich' bases on a basis 1,3,5-thremetyl-4-aminomethylpyrazole, 2-mercaptobenzimidazole and 2-mercaptobenzthiazole. Their structure, physic-chemical property, reactionary ability and mechanism of formation are investigated.

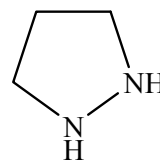
Известно, что пиразол и его производные обладают широким спектром биологического действия и являются промежуточными продуктами в синтезе лекарственных препаратов (главным образом на основе пиразолона-5 — анальгин, амидопирин, антипирин); пестицидов красителей для цветной фотографии; органических люминофоров [1–2].



Пиразол

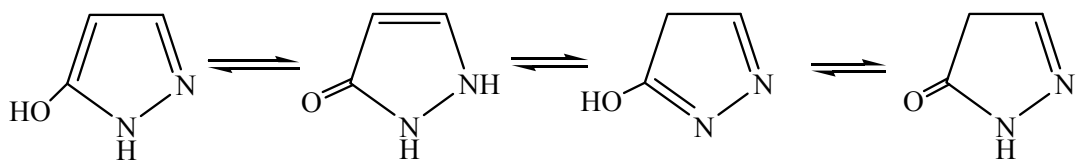


Пиразолин



Пиразолидин

В государственную фармакопею включены препараты антипирин, амидопирин, анальгин, структура которых содержит молекулу пиразолона-5. Для этого соединения возможно существование нескольких таутомерных форм:



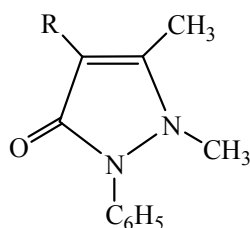
Енольная форма

Дииминоформа

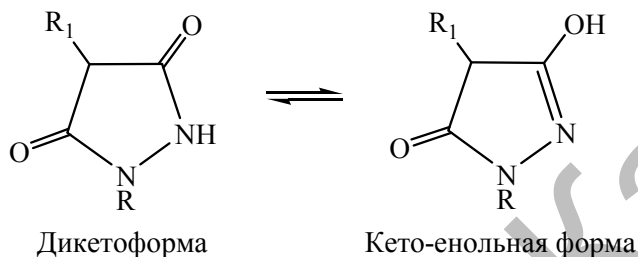
Имидокислотная форма

Иминоформа

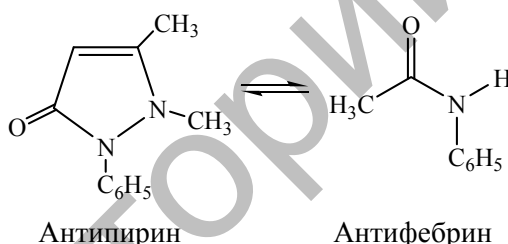
Антипирин, амидопирин, анальгин можно рассматривать как производные пиразолина или пиразолона-5, находящегося в дииминоформе. Общая формула этой группы препаратов:



Препарат **бутадион** и другие производные пиразолидиндиона, подобно пиразолону, могут существовать в виде нескольких таутомерных форм, в частности:

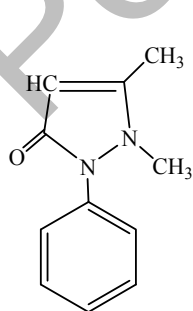


Анальгезирующие средства были созданы в результате исследования химической структуры антифебрин (ацетанилида) и производных пиразолона. Несмотря на различие в химическом строении и принадлежности к различным классам соединений, производные пиразолона как бы «включают» в свою структуру молекулу антифебрин:

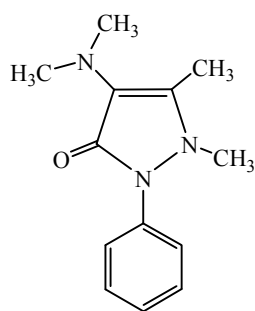


Фармакологическое действие обуславливают молекулы, содержащие ароматическое ядро, к которому присоединены соответственно amino- и гидразогруппы, имеющие основной характер. Анилин и фенилгидразин вследствие высокой токсичности не могут быть применены в качестве анальгетиков. Ацетилирование аминогруппы (антифебрин) и блокирование свободной аминогруппы у фенилгидразина конденсацией с ацетоуксусным эфиром (антипирин) позволили снизить токсичность. На основе этой концепции был синтезирован вначале антипирин, а затем его производные: амидопирин и анальгин [3–4].

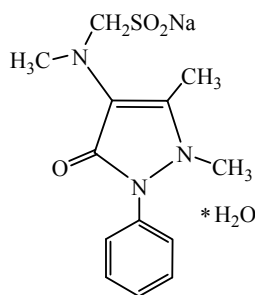
Антипирин (Antipyrinum), Analgesin, Anodynin, Azophen, Pyrazoline, Pyrodine — 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Очень легко растворим в воде, легко — в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире.



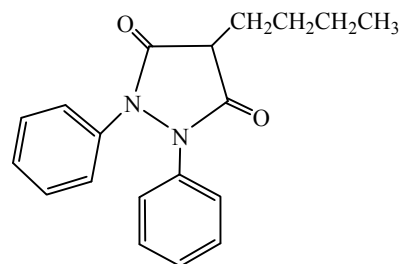
Антипирин



Амидопирин



Анальгин



Бутадион

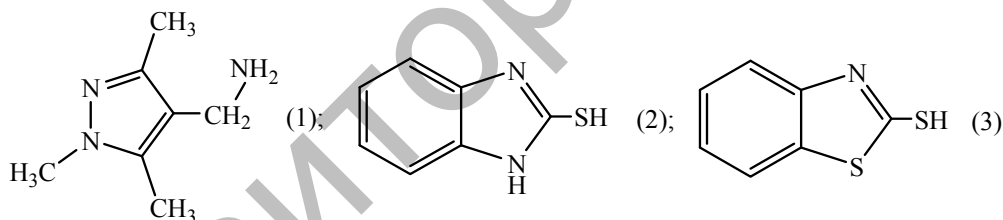
Амидопирин (Amidopyrinum), Alamidon, Amidazophen, Amidofebrin, Amidozon, Pyrazon — 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5 представляет собой белые кристаллы или белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Очень легко растворяется в хлороформе, растворим в эфире, этиловом спирте, медленно растворим в воде.

Анальгин (Analginum), Algocalmin, Algopyrin, Analgetin, Minalgin, Pyretin — 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-метансульфат натрия представляет собой белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком крупноигльчатый, кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Он легко растворим в воде, трудно — в спирте, нерастворим в эфире, хлороформе и ацетоне. Водные растворы при стоянии желтеют.

Бутадион (Butadionum), Artizin, Butapirazol, Butazolidin, Butylpyrin, Phenopyrine — 1,2-дифенил-4-*n*-бутилпиразолидиндион-3,5 — белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, практически нерастворимый в воде, трудно растворимый в спирте, легко — в хлороформе, эфире, ацетоне.

По химическим свойствам антипирин и амидопирин представляют собой основания, поэтому их водные растворы имеют щелочную реакцию. Анальгин ввиду наличия в молекуле остатка сульфита натрия образует водные растворы нейтральной реакции (на лакмус). Бутадион обладает в ацетоновых растворах кислотными свойствами вследствие наличия подвижного атома водорода в положении 4. Антипирин, амидопирин и анальгин проявляют восстановительные свойства. Производные пиразола, в особенности антипирин, амидопирин и бутадион, имеют также способность образовывать комплексы соединения с ионами тяжелых металлов.

Синтез биологически активных низкомолекулярных соединений для создания новых лекарственных препаратов является одним из наиболее развивающихся и перспективных направлений органической химии. В связи с последними научными достижениями в области органического синтеза, постоянно возрастают возможности создания новых веществ. Объектом нашего внимания явились новые производные пиразола. Многочисленные публикации свидетельствуют о высоком фармакокинетическом потенциале таких соединений. В литературе описан ряд пиразольных производных, известных в качестве противовоспалительных и стимулирующих препаратов [5, 6]. В качестве исходного соединения для синтеза новых производных пиразола нами рассматривается 1,3,5-триметил-4-аминометилпиразол (1), а также 2-меркаптобензимидазол (2) и 2-меркаптобензтиазол (3).



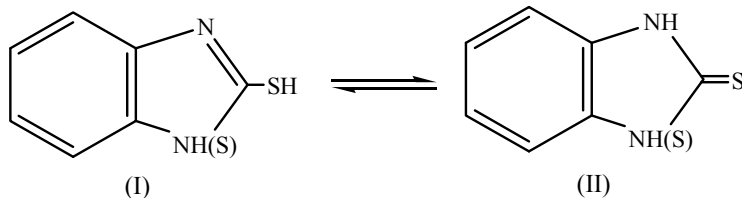
Производные бензимидазола привлекают внимание своей высокой биологической активностью, используются для получения разнообразных лекарственных средств и находят применение как анти-туберкулезные, антимикробные, противоопухолевые, противовоспалительные, противоязвенные вещества [7]. В зависимости от картины замещения в ядре их можно отнести к различным классам лекарственных средств. Присутствие небольших заместителей в положениях 2 и 5 бензимидазольного ядра характерно для антигельминтных препаратов; напротив, производные бензимидазола с объемными заместителями в положении 2 используются для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; наличие объемных заместителей у атомов N¹ и C² характерно для H₁-антигистаминных препаратов [3, 4]. Бензимидазольная система также входит в состав ряда природных веществ [7].

Это определяет высокую актуальность дальнейшего развития исследований в области химии бензимидазола и его производных. Перспективным является поиск новых фармакологически активных веществ, в частности, целенаправленный синтез полифункциональных производных бензимидазола, проявляющих избирательную активность. Важным направлением в химии бензимидазола является его химическая модификация с участием различных групп, приводящая к разнообразным соединениям с широким спектром биологического действия.

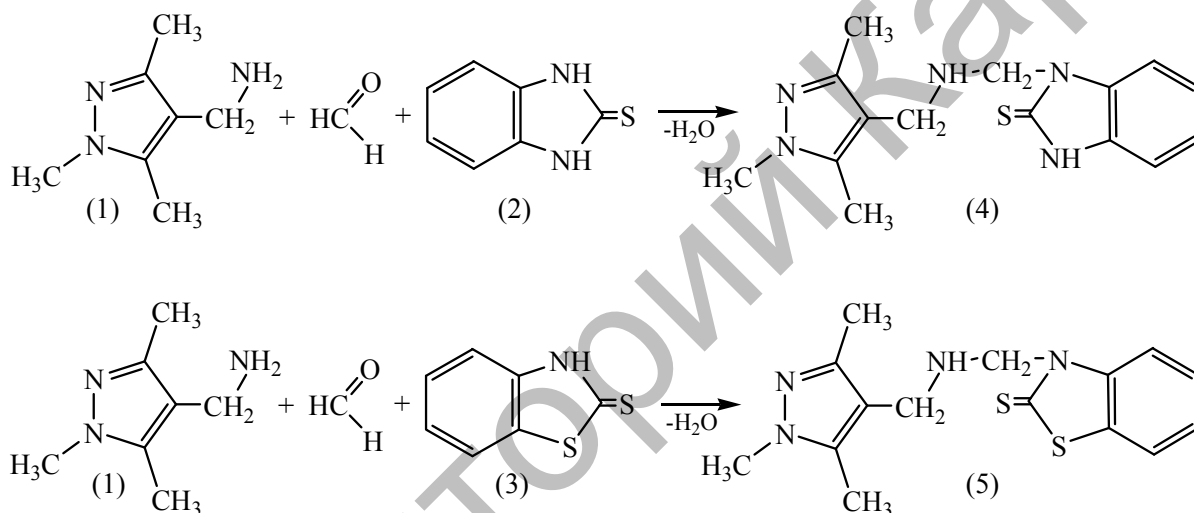
Известно, что соединения, имеющие, по крайней мере, один реакционноспособный атом водорода, реагируют с формальдегидом и аминами, образуя основания Манниха. В последнее время круг соединений, вступающих в реакцию Манниха, значительно расширился.

Синтез новых соединений Манниха на основе 1,3,5-триметил-4-аминометилпиразола (1), 2-меркаптобензимидазола (2) и 2-меркаптобензтиазола (3), изучение их строения, физико-химических свойств, реакционной способности и механизмов образования являлись задачей настоящего исследования.

Известно, что 2-меркаптобензимидазол (2) и 2-меркаптобензтиазол (3) могут реагировать как в тиольной (I), так и в тионной (II) форме:



Исследование УФ-спектров соединений показало, что в растворах они находятся преимущественно в тионной форме, независимо от природы растворителя, и лишь в щелочах равновесие смещается в сторону тиольной формы. Поэтому реакцию получения оснований Манниха можно представить следующим образом:



Взаимодействие исходного соединения, формальдегида и амина осуществлялось на холоде в растворе спирта. Синтезированные основания Манниха — кристаллические вещества. Эти соединения не растворяются в воде и хорошо растворяются в большинстве органических растворителей, неустойчивы при высокой температуре, легко разлагаются под действием водных растворов щелочей и кислот: 10 %-ная соляная кислота уже при комнатной температуре расщепляет их на исходные вещества; разложение происходит значительно быстрее и полнее при нагревании. Аналогично действуют разбавленные водные растворы едкого натра и аммиака.

Полученные соединения (4, 5) могут представлять интерес для всестороннего изучения их биологической активности. Физико-химические константы и данные элементного анализа оснований Манниха на основе 2-меркаптобензимидазола и 2-меркаптобензтиазола представлены в таблице.

Строение полученных соединений доказано данными элементного анализа ИК- и ПМР-спектроскопии.

Т а б л и ц а

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений

№ соед.	Выход, %	T _{пл.} , °C	R _f *	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
4	91	155–156	0,50	59,87	6,37	23,16	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ S	59,77	6,35	23,24
5	59,22	77–78	0,82	56,53	5,75	17,63	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ S ₂	56,57	5,70	17,59

*Элюент — ацетон:бензол (1:1).

Экспериментальная часть

Температуры плавления полученных соединений определяли на нагревательном столике «Вое-тиус». Ход реакции и чистоту продуктов контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254.

1-[(1,3,5-Триметилпиразол-4-илметил)-амино]-метил}бензимидазол-2-тион (4). К раствору 0,71 г (0,005 моль) 1,3,5-триметил-4-аминометиленипиразола в 10 мл ацетона при охлаждении постепенно прибавили 0,38 г (0,005 моль) 40 %-ного раствора формалина и затем взвесы 0,77 г (0,005 моль) 2-меркаптобензимидазола в 3 мл ацетона. Сразу же происходило полное растворение исходного вещества. После испарения растворителя образовалось густое масло оранжевого цвета, которое растерли в гексане. Получено 1,26 г (91 %) белого вещества с т. пл. 155–156 °С и $R_f=0,50$.

1-[(1,3,5-Триметилпиразол-4-илметил)-амино]-метил}бензтиазол-2-тион (5) синтезирован аналогично соединению (4) из 0,84 г (0,005 моль) 2-меркаптобензтиазола, 0,5 г (0,005 моль) 40 %-ного раствора формалина и 0,70 г (0,005 моль) 1,3,5-триметил-4-аминометиленипиразола. Получено 0,95 г (59,22 %) желтого аморфного вещества с т. пл. 77–78 °С и $R_f=0,82$.

References

1. Grandberg Y.I. General organically chemistry. — Moscow: Science, 1985. — Vol. 8. — P. 429–480.
2. Smirnova N.C., Plotnikov O.P., Vinogradov N.A., Sorokin V.V., Krivenko A.P. // J. Chem. pharm. — 1995. — № 1. — P. 44.
3. Senov P.L. Course of pharmaceutical chemistry — Moscow: Medicina, 1952. — 443 p.
4. Belikov V.G. Pharmaceutical chemistry. — Moscow: Medicina, 1985. — P. 316–320.
5. The state pharmacopoeia of the USSR. — Moscow: Medicina, 1968. — 1080 p.
6. Mashkovskiy M.D. Medical products. — Moscow: Medicina, 1998. — Vol. 2 — 688p.
7. Pozharskiy A.F., Garnovskiy A.D., Simonov A.M. Successes of imidazole chemistry // Successes of chemistry. — 1966. — Iss. 35. — Vol. 2. — P. 261–302.

УДК 542.943–547.21

Влияние различных катализаторов на выход и качество карбоновых кислот

Various catalysts influence on the carbon acids production and quality

Сахатова Г.С.

Казахский национальный технический университет им. К.И.Сатпаева, Алматы (e-mail: aliev_n_50@mail.ru)

Парафинді көмірсутектердің сұйық фазада тотығуындағы катализаторлардың ролі және карбон мен оксикарбон қышқылдарының шығымын реттеу мүмкіншілігі зерттелген. Элементтік сараптау алынған карбон қышқылдарының $C_nH_{2n-2}O_4$ қатарына жататындығын және сұйық парафиндерді тотықтыру кезінде монокарбон, эфиркарбон мен кетозфиркарбон қышқылдарының қоспасынан тұратын шайыр тәрізді өнім алынатындығын көрсетті. Карбон қышқылдарының техникалық қоспасы олардың қолданыс табуы мүмкін аясының кеңдігіне кепіл болуы ықтимал.

There were studied homogeneous catalysts role in fluid phase oxidations processes of paraffinic hydrocarbons and carbon, oxycarbon acids production regulation possibility. According to the elementary analysis, all carbon acids are concerned with raw number $C_nH_{2n-2}O_4$ and represent carbon acids mix, allocated from oxidized liquid paraffin, consisting of a certain parity of mono carbon acids, ester, ketone ester acids of pith like products in technological carbon acid mix, probably, also add them specific characteristics which in their turn would expand their usage in different directions.

В работе Н.М.Эммануэль, Е.Т.Денисова, З.Н.Майзус изучалась роль гомогенных катализаторов в процессах жидкофазного окисления углеводородов; их каталитическое влияние сводилось в основном к инициированию цепей за счёт взаимодействия ионов тяжелых металлов с молекулами углеводородов, кислорода и гидроперекисей [1]. Распространённым было представление о том, что катали-