

**В.В.Листван**,  
кандидат хімічних наук, старший викладач;  
**В.М.Листван**,  
кандидат хімічних наук, доцент;  
**І.С.Білецька**,  
студентка  
(Житомирський педуніверситет)

## НОВІ ПОХІДНІ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ

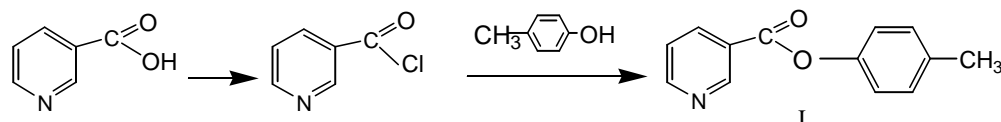
Здійснено синтез нових органічних сполук гетероциклічного ряду, головним чином похідних піридину, з метою пошуку ефективних фізіологічно активних речовин. Одержано чотири нових альдегіди, що містять цикли піридину; на їх основі синтезовано ряд азометинів та інших сполук. Показана можливість застосування одержаних альдегідів для синтезу похідних холестеролу, що мають властивості рідких кристалів.

Синтез нових органічних сполук як потенційно фізіологічно активних речовин є одним з основних завдань сучасної органічної хімії. Зокрема, зростає потреба в хіміотерапевтичних засобах лікування та профілактики захворювань людини і сільськогосподарських тварин [1].

Завданням даної роботи і був синтез нових речовин з можливою фізіологічною активністю з метою пошуку нових фармацевтичних засобів, а також інших необхідних біологічно активних речовин. Цей пошук ми вели в галузі хімії гетероциклів, передусім, піридину та його похідних. Це зумовлено тим, що піридиновий цикл зустрічається в численних природних сполуках, наприклад, у деяких рослинних алкалоїдах (нікотин, анабазин), вітамінах тощо. Цілий ряд похідних піридину застосовується в медицині, зокрема широко відомі такі препарати, як фтивазид, тубазид, промедол, кордіамін тощо [1,2].

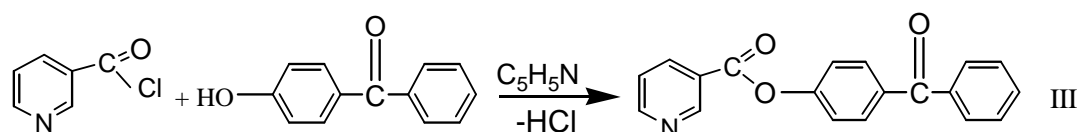
Основними вихідними сполуками для проведених нами синтезів були, перш за все, піридинкарбонові кислоти: ніотинова (3-піридинкарбонова) та її ізомери: ізоніотинова (4-піридинкарбонова) і піколінова (2-піридинкарбонова) кислоти. Був синтезований ряд нових естерів, амідів та інших похідних цих кислот. Отримані естери на основі деяких фенолів, зокрема крезолів. Як відомо, кислоти з фенолами практично не реагують, тому синтез вівся через попереднє перетворення кислот у хлорангідриди.

Виходячи з ніотинової кислоти шляхом перетворення її в хлорангідрид і наступною реакцією з *p*-крезолом, був отриманий *p*-толлілнікотинат (I).



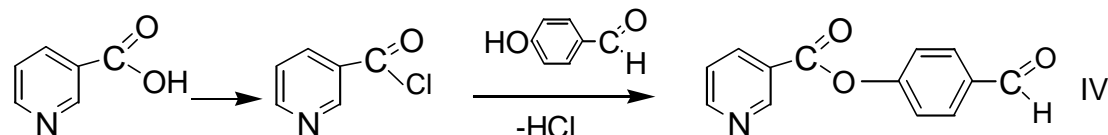
Аналогічно з *o*-крезолу був синтезований *o*-толлілестер ніотинової кислоти (II).

Введення в реакцію 4-гідроксибензофенону дає сполуку (III), що є одночасно естером ніотинової кислоти і ароматичним кетоном.



Цікавими з точки зору подальшого використання в органічному синтезі виявились синтезовані нами естери піридинкарбонових кислот, що містять альдегідні групи. Їх одержували на основі реакцій відповідних кислот (через хлорангідриди) з альдегідофенолами: 4-гідроксибензальдегідом та саліциловим альдегідом.

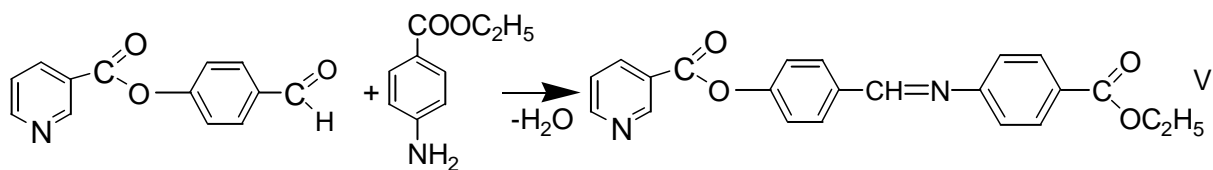
Альдегід (IV) – безбарвна речовина з температурою плавлення 94°C, її будову підтверджено даними спект-



рів ПМР. Синтез сполуки (IV) викликав певні труднощі, пов'язані з низькою розчинністю вихідної кислоти у більшості органічних розчинників; однак розроблена методика дозволяє проводити реакцію з достатньо високим виходом.

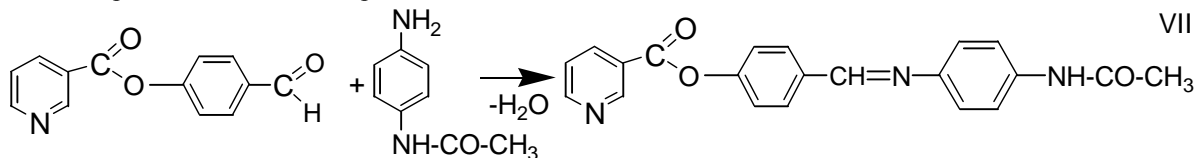
Речовина (IV) вступає у характерні для альдегідів реакції з первинними амінами, гідразинами та гідразидами, утворюючи азометини та гідразони – сполуки зі зв'язком  $-C=N-$ . Важливо, що сполуки такого типу є перспективними для досліджень на фізіологічну активність, оскільки ряд подібних речовин уже застосовується у фармацевтичній практиці. З огляду на це, для реакцій підбирались переважно аміни, що самі застосовуються як ліки, наприклад, анестезин, норсульфазол, або близькі до відомих фармпрепаратів, як аміноантипирин.

Реакція альдегіду (IV) з анестезином проводилась при нагріванні в тетрахлорметані. Продукт реакції (V) випадає в осад при охолодженні суміші до кімнатної температури.

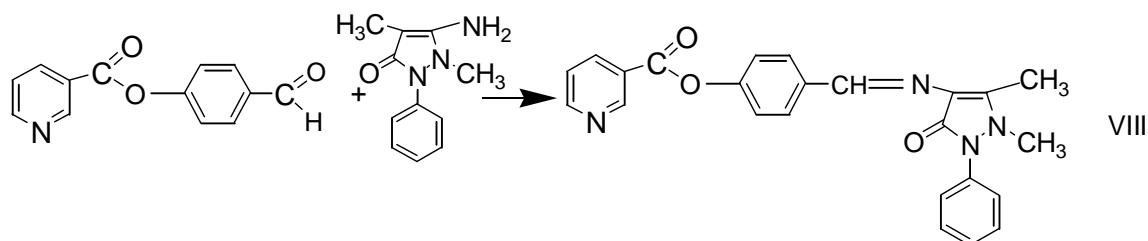


В подібних умовах йде реакція з о-хлораніліном з утворенням хлоровмісного азометину (VI).

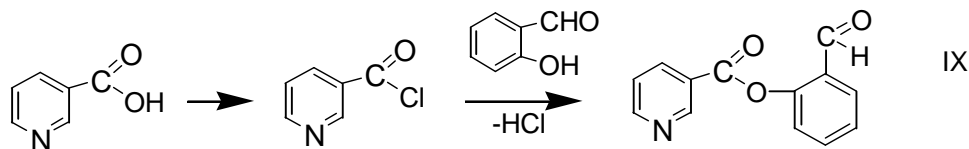
4-Аміноацетанлід, навпаки, легко реагує з альдегідами при кімнатній температурі. Підігрівання потрібне лише для розчинення вихідних речовин.



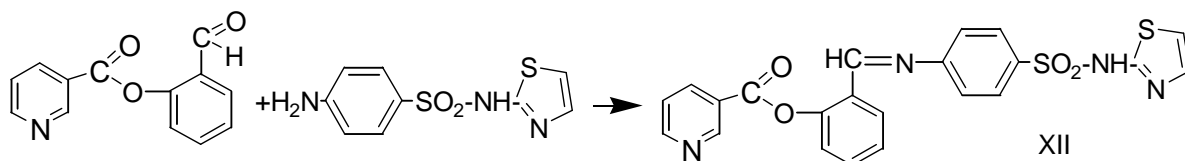
У фармацевтичній практиці як реактив на альдегіди застосовують 4-аміноантипирин. Після змішування його з розчином альдегіду (IV) вже через декілька хвилин виділяються жовті кристали. Продукт (VIII) цікавий тим, що містить блок антипірину, похідні якого відомі як ефективні лікарські препарати (сам антипирин, пірамідон, бутадіон).



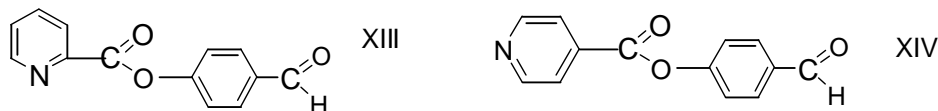
Реакція нікотинової кислоти (через хлорангідрид) з саліциловим альдегідом призвела до утворення нового альдегіду (IX) – 2-нікотинілбензальдегіду, що є естером нікотинової кислоти.



На основі альдегіду (IX) реакцією з відповідними амінами синтезовані азометини (X) (з 4-аміноацетанлідом) і (XI) (з 4-аміноантипирином). Взаємодія цього ж альдегіду з норсульфазолом дає продукт (XII) - перспективний азометин для дослідження на фізіологічну активність, оскільки він є одночасно сульфамідом.

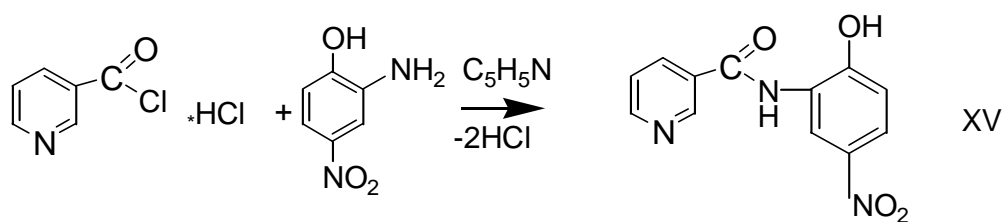


З піколінової та ізонікотинової кислот через їхні хлорангідриди реакцією з 4-гідроксибензальдегідом синтезовано естери відповідних піридинкарбонових кислот, що містять альдегідну групу (XIII, XIV).

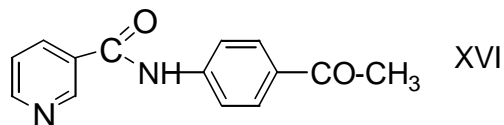


Наведені альдегіди також взаємодіють з амінами і гідразинами, утворюючи відповідні азометини і гідразони.

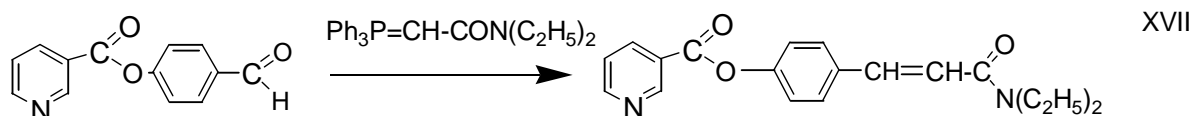
Інша група речовин, перспективна для подальших досліджень – це аміді піридинкарбонових кислот. Відомо, що нікотинамід належить до групи вітамінів, а фармацевтичний препарат кордіамін є одним з заміщених амідів нікотинової кислоти. Нами синтезовані деякі нові представники заміщених амідів нікотинової кислоти, зокрема, використавши попередньо отриманий нікотинілхлорид (гідрохлорид) в реакції з 2-аміно-4-нітрофенолом у присутності піридину, синтезовано амід (XV). Реакція відбувається за участю аміногрупи, яка в реакціях ацилювання є активнішою, ніж гідроксильна.



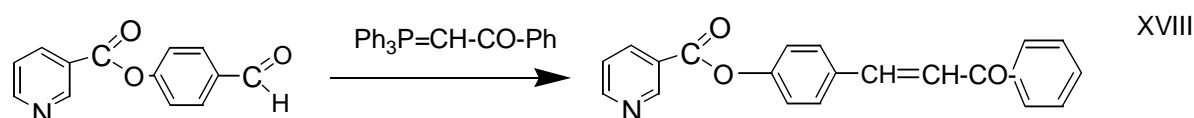
*n*-Аміноацетофенон у подібних або дещо видозмінених умовах дає амід (XVI).



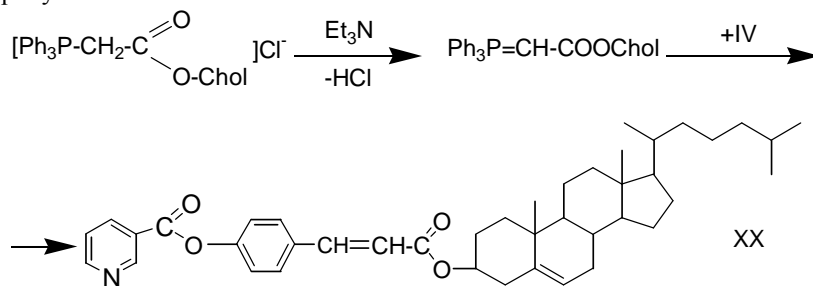
Ще один з амідів (XVII), що є діетиламідом заміщеної коричної кислоти і одночасно естером нікотинової кислоти, отриманий за реакцією Віттіга – взаємодією альдегіду (IV) з фосфораном, що містить діетиламідну групу.



Згадана реакція Віттіга може широко застосовуватись для синтезу на основі отриманих нами гетероциклічних альдегідів нових похідних піридину, зокрема, естерів піридинкарбонових кислот. Так, альдегід (IV) легко взаємодіє з бензоїлметилфосфораном і дає ненасичений кетон (XVIII), що є нікотинойлзаміщеним халконом.



Цікавим прикладом застосування реакції Віттіга є її використання для синтезу гетероциклічних похідних холестеролу. Для цього використана холестерилвмісна фосфонієва сіль, яка при дії основ відщеплює HCl і перетворюється на відповідний фосфоран. Останній легко реагує з альдегідами, наприклад, (IV), утворюючи холестерилловий естер заміщеної коричної кислоти (XX), що містить в молекулі одночасно фрагмент нікотинової кислоти і холестеролу.



Відомо, що багато похідних холестеролу мають властивості рідких кристалів. Практичне застосування вже знайшли деякі естери ненасичених кислот (навіть простішої будови). Видовження молекули, що відбулось при синтезі речовини (XX), повинно позитивно вплинути на властивості рідкого кристалу. При кімнатній температурі сполука (XX) перебуває в кристалічному стані, характер її плавлення до певної міри підтверджує рідкокристалічні властивості (речовина розм'якшується при 155°C, що може бути ознакою переходу в мезофазу). Структура сполуки (XX) підтверджена даними спектроскопії ПМР.

Виходи і константи основних синтезованих сполук

I: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, вихід 62%, Т.пл. 74-75°C. Спектр ПМР: 9.38 с (1H, Py), 8.84 д (1H, Py), 8.43 д (1H, Py), 7.45 д,д (1H, Py), 7.23 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>).

II: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>, вихід 70%, Т.пл. 60-61°C.

III: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, вихід 40%, Т.пл. 111-112°C.

IV: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, вихід 57%, Т.пл. 93-94°C. Спектр ПМР: 10.04 с (1H, CHO), 9.28 с (1H, Py), 8.92 д (1H, Py), 8.47 д (1H, Py), 8.03 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.67 д,д (1H, Py), 7.60 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

V: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, вихід 74%, Т.пл. 136-137°C.

VI: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, вихід 70%, Т.пл. 124-125°C

IX: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, вихід 65%, Т.пл. 103-104°C.  
XIII: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, вихід 46%, Т.пл. 100-101°C.  
XIV: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, вихід 44%, Т.пл. 90°C.  
XVI: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, вихід 55%, Т.пл. 190°C.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.- М.: Высш. шк., 1994.- 768 с.
2. Шиманская М.В., Лейтис Р.Я., Рубина К.И. и др. Основные направления развития фармации //Тез.докл.2 Съезда фармацевтов Латв.ССР.- Рига, 1984.- С.229-301.
3. Копелевич В.М., Гунар В.И. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты.//Хим.-фармац. журн.- 1999.- Т.33. - №4.- С.6-16.
4. Листван В.М. Холестериліові естери ненасичених кислот як рідкі кристали і їх синтез за реакцією Віттіга // Укр.хім.журн.- 1996.- Т.62.- № 5.- С.52-56.

Матеріал надійшов до редакції 15.06.2000 р.

***Листван В.В., Листван В.М., Білецька І.С. Новые производные пиридинкарбоновых кислот как потенциально физиологически активные вещества.***

*Осуществлен синтез новых органических соединений гетероциклического ряда, главным образом производных пиридина, с целью поиска эффективных физиологически активных веществ. Получены четыре новых альдегида, содержащих циклы пиридина; на их основе синтезирован ряд азометинов и других соединений. Показана возможность применения полученных альдегидов для синтеза производных холестерина, обладающих свойствами жидких кристаллов.*

***Listvan V.V., Listvan V.M., Biletska I.S. The New Pyridine Carboxylic Acids Derivatives as Potentially Physiologically Active Substances.***

*The new heterocyclic compounds, mainly pyridine derivatives, are synthesised with the purpose of the effective physiologically active substances search. A four new containing pyridine cycle aldehydes were obtained, a line of azomethynes and other compounds are synthesised on their base. The possibility of application of aldehydes obtained for synthesis of cholesterol derivatives with liquid crystals properties has been shown.*