

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИДРАЗИДОВ γ -ОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В. С. АРУТЮНЯН, Т. В. КОЧИҚЯН, Г. В. КОВАЛЕВ и Л. И. БУГАЕВА

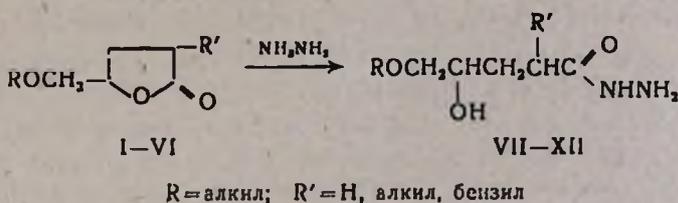
Ереванский государственный университет
Волгоградский государственный медицинский институт

Поступило 18 VII 1984

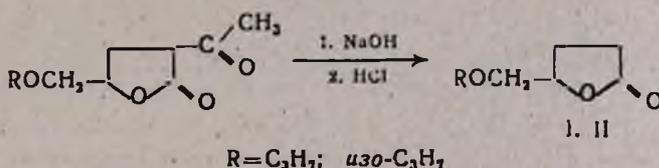
В литературе имеются данные о биологической активности гидразидов различных кислот, обладающих широким спектром действия [1, 2], однако отсутствуют сведения, относящиеся к гидразидам γ -окси-кислот.

В настоящей работе приведены результаты исследования взаимодействия синтезированных нами ранее [3] 2-замещенных 5-алкокси-4-пентанолидов с гидразингидратом с целью получения новых гидразидов γ -оксикислот и изучения их биологической активности.

Показано, что лактоны I—VI с гидразингидратом образуют гидразиды 4-гидрокси-5-алкокси-пентановых кислот VII—XII с высокими выходами (табл.).



Лактоны I и II (R=H) получены щелочным расщеплением 2-ацетил-4-алкокси-4-пентанолидов [3].



Индивидуальность и чистота синтезированных соединений проведена методом ТСХ и ГЖХ.

Гидразиды VII—XII были исследованы на антибактериальную, противогрибковую, антивирусную, антигистаминную, аналгетическую, противовоспалительную, нейротропную, спазмолитическую активность, а также исследовано их влияние на активность ряда ферментов. Все соединения проявляют слабую или умеренную спазмолитическую активность, а соединения VII и VIII обладают также мышечно-расслабляющим действием.

Изучалось влияние гидразидов VII—XII на уровень артериального давления в острых опытах на наркотизированных (нембутал 50 мг/кг)

крысах. Системное артериальное давление (САД) регистрировали в общей сонной артерии обычным способом. Вещества VII и IX вводили в дозах 10, 20, 50 и 100 мг/кг, при этом отмечалось снижение САД в пределах 10—14%. Введение соединений VIII, X—XII в дозах 5, 10, 20 и 50 мг/кг снижает САД на 30—52%. Наибольшую гипотензивную активность проявляет соединение XII. Установлено, что все вещества обладают высокой токсичностью.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в виде пасты в вазелине. ГЖХ анализ проведен на приборе ЛХМ-72. Размеры колонок 4×2000 мм. Твердая фаза хроматон NA-W 5% SE-301. Температура колонок 90—100°, газ-носитель—гелий, скорость 45 мл/мин. ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности в системе спирт: вода—5:1. Проявление—парами йода.

4-Пропокси-4-пентанолид (I). К 10 г (0,25 моля) 50% водного раствора едкого натра при охлаждении водой прикапывают 20 г (0,1 моля) 2-ацетил-5-пропокси-4-пентанолида. Перемешивают 1 ч при 20—25° и 2 ч на кипящей водяной бане. Охлаждают и при охлаждении подкисляют конц. соляной кислотой до pH 1—2. Экстрагируют эфиром, экстракты промывают водой и сушат над б/в сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 11,4 г (72%), т. кип. 84—85°/2 мм, n_D^{20} 1,4450, d_4^{20} 1,0381. Найдено %: С 60,95; Н 9,00. $C_9H_{14}O_5$. Вычислено %: С 60,76; Н 8,86. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1760 (C=O лактон); 1180, 1260 (COC).

4-Изопропокси-4-пентанолид (II). Получен аналогично предыдущему из 15 г (0,37 моля) едкого натра и 30 г (0,15 моля) 2-ацетил-4-изопропокси-4-пентанолида. Выход 16,6 г (70%), т. кип. 79—80°/2 мм, n_D^{20} 1,4420, d_4^{20} 1,0367. Найдено %: С 61,00; Н 8,95. $C_9H_{14}O_5$. Вычислено %: С 60,76; Н 8,86. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1760 (C=O лактон), 1180, 1250 (COC).

Таблица

Гидразиды 4-гидрокси-5-алкоксипентановых кислот VII—XII

Соединение	R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
					С	Н	N	С	Н	N	
VII	изо-C ₃ H ₇	H	93	66—67	50,30	9,35	14,82	50,53	9,47	14,74	0,55
VIII	C ₃ H ₇	H	97	64—65	50,20	9,20	15,06	50,53	9,47	14,74	0,53
IX	изо-C ₃ H ₁₁	CH ₃	90	82—83	57,00	10,50	12,30	56,90	10,34	12,07	0,58
X	C ₄ H ₉	изо-C ₃ H ₁₁	91	101—102	61,55	10,60	10,40	61,31	10,95	10,22	0,55
XI	C ₃ H ₇	CH ₂ C ₆ H ₅	97	106—107	64,50	8,40	10,35	64,29	8,57	10,00	0,60
XII	C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	96	110—111	65,10	9,05	9,70	65,31	8,84	9,52	0,57

Гидразиды 4-гидрокси-5-алкоксипентановых кислот VII—XII. Смесь 0,05 моля соответствующего 2-замещенного-5-алкокси-4-пен-

таноида, 3 г (0,06 моля) гидразингидрата и 10 мл этилового спирта кипятят на водяной бане 2 ч и отгоняют спирт. Кристаллический остаток промывают эфиром и сушат на воздухе (табл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=O амидн.), 1260 (COC), 1140 (CO в гидроксиле), 3300—3100 (ОН и NH), δ_{NH} , 1630, δ_{NH} 1540. Для XI и XII также $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1600 $\nu_{\text{C-H}}$ 3050.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. М. Tabor, Н. Tabor, S. M. Roseatal, J. Biol. Chem, 208, 645 (1954).
- 2 Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, Фармакол. и токсикол., 1964, 213.
3. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, М. Г. Залинян, Арм. хим. ж., 35, 669 (1982).

Армянский химический журнал, т. 38, № 8, стр. 525—527 (1985 г.)

УДК 641.64.182.4/6

ИЗМЕНЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЭМУЛЬСИИ ПРИ ЭМУЛЬСИОННОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ СТИРОЛА

А. В. ГУКАСЯН, Г. С. АРУТЮНЯН, Г. А. МАНУКЯН и А. А. ОГАНЕСЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 19 III 1985

Исчезновение мицелл [1, 2], отрыв микрокапель эмульсии от капель мономера [3, 4] и ряд других физико-химических процессов, сопутствующих полимеризации в эмульсиях, позволяют думать о том, что по ходу реакции существенно должна изменяться стабильность эмульсии и это изменение особенно резко должно наблюдаться в начальной стадии эмульсионной полимеризации.

В настоящей работе исследовано изменение скорости расслоения водно-стирольной эмульсии во времени при наличии и в отсутствие в системе реакции полимеризации. В качестве эмульгатора применялся алкилсульфат натрия (Е-30).

Экспериментальная часть и обсуждение результатов

Стабильность эмульсии к расслоению исследовалась в цилиндрической термостатируемой ячейке, снабженной вертикально-конусообразно вращающейся магнитной мешалкой, при температуре 50°. Ячейка загружалась мономером и водной фазой в соотношении 1 : 3, система интенсивно перемешивалась. В разные промежутки времени мешалка останавливалась, и измерялась скорость передвижения межфазной границы снизу вверх. Кинетические кривые, полученные для разных составов водной фазы, приведены на рис. 1, из которого видно, что в отсутствие полимеризации Е-30 в количестве до 15% по отношению к водной фазе не способен стабилизировать эмульсию (кр. 1 и 2). Падение скорости расслоения при увеличении концентрации эмульгатора от 8