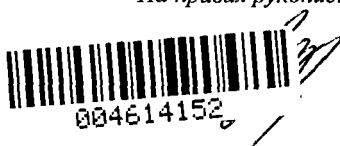


На правах рукописи



ФАТТАХОВ ШАМИЛЬ АЙДАРОВИЧ

**НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ N-СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ФОСФОРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ, ОБЛАДАЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

25 НОЯ 2010

Казань 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО
«Казанский государственный технологический университет»

- Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Газизов Мукаддис Бариевич
- Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Хусаинова Наркис Габбасовна
- доктор химических наук,
профессор Лаптева Людмила Ивановна
- Ведущая организация: ГОУ ВПО «Чувашский
государственный педагогический
университет им. И.Я. Яковлева» (г.Чебоксары)

Защита состоится 3 декабря 2010 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68, А-330.

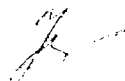
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского государственного технологического университета

Автореферат разослан «2» ноября 2010 г.

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте Казанского государственного технологического университета 2 ноября 2010 г.

Режим доступа: <http://www.kstu.ru>

Ученый секретарь диссертационного совета



Нугуманова Г.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Современная медицина располагает большим количеством разнообразных препаратов для предупреждения и лечения первично-психических заболеваний, но далеко не все из них отвечают существующим требованиям качества. Растет потребность человека в ноотропных препаратах, т.е. препаратах, активизирующих умственную деятельность, которая определяется необходимостью увеличения творческой активности человека в пожилом и старческом возрасте, восстановлением задержки умственного развития детей, коррекцией нарушений памяти, обучения и интегративных функций мозга. Применяемые с этой целью лекарственные средства не совсем удовлетворяют требованиям практической медицины.

Из вышесказанного следует, что медицине постоянно необходимы препараты, обладающие, с одной стороны, свойствами ноотропов и повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям, а с другой – свойствами транквилизаторов, применяемых для лечения психических расстройств невротического уровня. В связи с этим **актуальным** является поиск новых эффективных психотропных препаратов, которые на фоне высокой биологической активности не оказывали бы токсического действия и обладали минимальными побочными эффектами.

Новым направлением разработки психотропных препаратов являются исследования в области фосфорорганических соединений, не обладающих антихолинэстеразным действием. К этой области, в частности, относятся гидразиды фосфорилированных карбоновых кислот, психотропная активность которых обусловлена наличием в их структуре фосфорильной группы, играющей важную роль в биохимических процессах организма, а также гидразидного фрагмента, обладающего выраженным нейротропным действием.

Исследования в ряду гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот были начаты А.И.Разумовым с сотрудниками в 60-х годах 20 века. Достигнуты определенные успехи в этой области: синтезирован и изучен препарат фосеназид, рекомендованный к применению в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства, проведены фармакологические испытания препарата КАПАХ, проявившего себя в качестве ноотропа с выраженным антидепрессивным действием. Всё это делает синтез новых производных гидразидов фосфорилированных уксусных кислот (ФУК) и изучение их фармакологической активности, а также анализ зависимости «структура – биологическая активность» в ряду производных гидразидов фосфорилуксусных кислот **актуальной** задачей.

Объектом исследования в данной диссертационной работе являются N-содержащие производные фосфорилуксусных кислот, обладающие потенциальной ноотропной и антидепрессивной активностью.

Целью работы являлось:

- получение новых потенциально биологически активных производных фосфорилуксусных кислот и разработка методов их синтеза;
- получение теоретических (прогнозируемых) и экспериментальных данных по биологической активности синтезированных соединений, их анализ и установление зависимости «структура - биологическое действие».

Научная новизна работы:

- установлено, что на первой стадии взаимодействия дифенилфосфорилуксусной кислоты (ДФУК) с трифторуксусным ангидридом образуется смешанный ангидрид, который диспропорционирует в симметричный

ангидрид ДФУК. Впервые показано, что оба ангидрида образуют прочные комплексы «ангидрид - трифторуксусная кислота».

– разработан метод синтеза бис[(дифенилфосфорил)метил]кетона на основе реакции комплекса «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота» с пиридином. Предложена возможная схема взаимодействия;

– впервые синтезированы трифторацетилгидразиды фосфорилуксусных кислот взаимодействием незамещенных гидразидов и симметричных диацилгидразинов (персацилирование) с трифторуксусным ангидридом;

– впервые показано, что симметричные и смешанные диацилгидразины под действием ангидрида трифторуксусной кислоты при нагревании претерпевают внутримолекулярную дегидратацию с образованием замещенных 1,3,4-оксадиазолов;

– впервые синтезированы гидразиниевые соли гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот реакцией гидразин-гидрата с эфирами диалкоксифосфорилуксусных кислот. Кипячением с ацетоном синтезированные соли трансформированы в соответствующие гидразиды.

– получены расчетные данные психотропной активности солей гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот по программе PASS, которые были подтверждены результатами испытаний их острой токсичности и психотропной активности, проведенных в Казанском государственном медицинском университете.

Практическая значимость работы:

– разработан метод синтеза комплексов «смешанный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота» и «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота». Полученные комплексы использованы в синтезе сложных эфиров ФУК с пространственно затрудненными спиртами, трифторацетилгидразидов ФУК и дифосфорилированного кетона.

– получены замещенные 1,3,4-оксадиазолы внутримолекулярной дегидратацией диацилгидразинов под действием ангидрида трифторуксусной кислоты (АТФУК) при нагревании.

– разработан синтез гидразиниевых солей гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот взаимодействием эфиров диалкиларилфосфорилуксусных кислот с гидразин-гидратом. Найден новый способ синтеза соответствующих гидразидов кипячением полученных солей с ацетоном.

– рассчитана с помощью программы PASS и подтверждена фармакологическими испытаниями высокая мнемотропная и антидепрессивная активность синтезированных солей гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот. Последние по показателям активности значительно превосходят препарат сравнения – пирacetам, – и могут быть рекомендованы в качестве перспективных препаратов, обладающих выраженным ноотропным и антидепрессивным действием.

Личный вклад автора заключается в анализе литературных данных по теме диссертации, выполнении экспериментальной работы, анализе показателей прогнозируемой и экспериментальной биологической активности, обсуждении и интерпретации полученных результатов и представлении их к публикации.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались на VI Всероссийском научном семинаре с Молодежной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 2007), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010), XV Международной конференции по химии фосфорорганических соединений (Санкт-Петербург, 2008), Всероссийской научной студенческой конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2007), на заседаниях III, VI,

VII, VIII, IX и X Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке» (Казань, 2004, 2006-2010), отчетных научно-технических конференциях КГТУ (Казань, 2009-2010).

Публикации. Основные результаты работы изложены в 3 статьях, опубликованных в центральных российских научных журналах, рекомендованных ВАК, и тезисах 10 докладов на конференциях различного уровня (региональных, всероссийских, международных).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста, включает 18 таблиц, список литературы из 124 ссылок. Работа состоит из введения, трёх глав, выводов и списка цитируемой литературы. В первой главе представлен литературный обзор, в котором рассмотрены методы синтеза и области применения производных фосфорилированных карбоновых кислот. Вторая глава посвящена обсуждению результатов собственных исследований методов синтеза, реакционной способности и биологической активности производных фосфорилуксусных кислот. В третьей главе приводится описание экспериментов.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (госконтракт № П-1108).

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю д.х.н., профессору Мукаттису Бариевичу Газизову, к.х.н., в.н.с. Раисе Ивановне Тарасовой, к.х.н., доценту Ольге Владимировне Воскресенской за неоценимую поддержку при выполнении данной работы. Автор благодарит д.х.н., профессора кафедры фармакологии Казанского государственного медицинского университета Ирину Ивановну Семину за проведение фармакологических испытаний синтезированных соединений, заведующего лабораторией кафедры физики КГТУ Зямила Шаукаговича Идиятуллина за снятие спектров ЯМР ^1H реакционных смесей и синтезированных соединений. Автор признателен всем принимавшим участие в настоящем исследовании за плодотворное сотрудничество.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

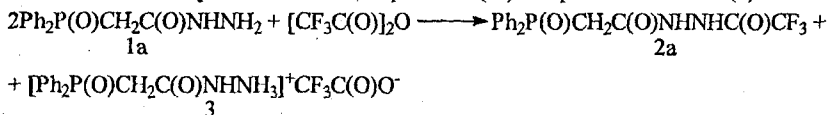
1 Химическое поведение гидразидов фосфорилуксусных кислот

1.1 Трифторацелирование гидразидов фосфорилуксусной и изоникотиновой кислот

Известно, что преимущество диацилгидразинов как биологически активных соединений заключается в том, что они по структуре аналогичны продуктам метаболизма гидразидов в организме. Следовательно, их эффективность может быть сопоставима или выше, чем у исходных гидразидов и усвоение будет протекать более гладко. Известно также, что трифторацелильные производные многих биологически активных фосфатов и фосфонатов имитируют природные соединения, сохраняя при этом высокую эффективность. С целью расширения арсенала биологически активных производных гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот изучено взаимодействие незамещенных гидразидов дифенилфосфорилуксусной, (2-хлорэтокси)[4-(диметиламино)фенил]-фосфорилуксусной и изоникотиновой кислот с ангидридом трифторуксусной кислоты.

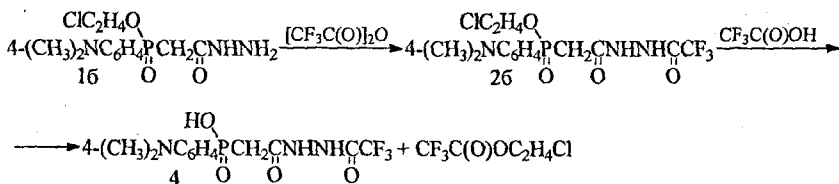
Ранее ацилирование незамещенных гидразидов фосфорилуксусных кислот проводилось действием уксусного ангидрида в водной среде. Нами показано, что

ацилирование трифторуксусным ангидридом в аналогичных условиях сопровождается гидролизом трифторуксусного ангидрида. При этом выделяющаяся трифторуксусная кислота взаимодействует с исходным гидразидом (1а) с образованием соли (3).

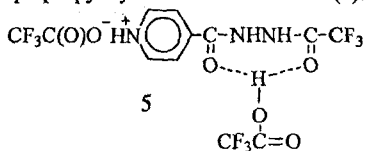


Нами предпринят поиск более благоприятных условий реакции. Найдено, что при проведении реакции в безводной среде (в диоксане) целевой трифторацетилгидразид образуется с выходом 86.5%.

В ходе реакции гидразида (16) с АТФУК образующийся трифторацетилгидразид (26) подвергается ацилолизу по хлорэтоксильной группе, что приводит к образованию соответствующего гидроксипроизводного (4).



Продукт взаимодействия гидразида изоникотиновой кислоты с АТФУК выделен в форме комплекса «трифторацетат 4-(2-трифторацетилгидразинокарбонил)пиридиния – трифторуксусная кислота» (5). Образование комплекса (5) обусловлено взаимодействием трифторацетилгидразида



изоникотиновой кислоты с выделяющейся в ходе реакции трифторуксусной кислотой. Структура комплекса (5) исследована методами ИК- и ЯМР ¹Н-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

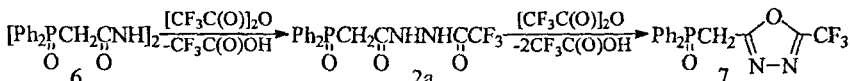
Таким образом, взаимодействием незамещенных гидразидов с трифторуксусным ангидридом синтезированы новые трифторацетилгидразиды фосфорилуксусных и изоникотиновой кислот. Последний выделен в форме комплекса пиридиниевой соли с трифторуксусной кислотой.

1.2 Реакции циклизации диацилгидразинов

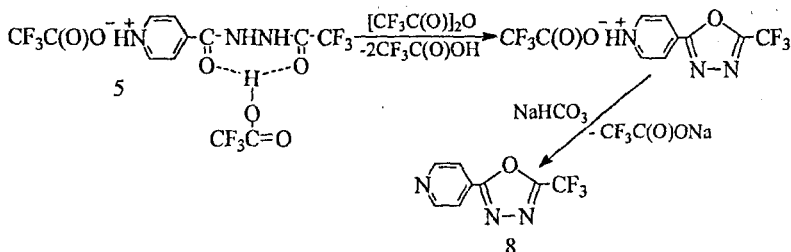
Известно, что 1,3,4-оксадиазолы могут быть получены путем циклизации диацилгидразинов под действием дегидратирующих агентов (POCl₃, SOCl₂, P₂O₅, H₂SO₄) и ангидридов соответствующих органических кислот.

Нами впервые обнаружено, что диацилгидразины – бис{(дифенилфосфорил)-ацетил}гидразин (6) и трифторацетилгидразид изоникотиновой кислоты в виде комплекса (5) – при нагревании с АТФУК подвергаются дегидратации с последующей внутримолекулярной циклизацией и образованием 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов (7) и (8). При этом установлено, что симметричный диацилгидразин (6) сначала подвергается переацилированию в смешанный диацилгидразин – трифторацетилгидразид ДФУК (2а). Внутримолекулярная дегидратация последнего

приводит к 5-[дифенилфосфорил)метил]-2-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазолу (7). Продукт (7) выделен с выходом 26% методом колоночной хроматографии, его структура исследована методами ИК- и ЯМР ¹³C-спектроскопии.



В реакции комплекса (5) с АТФУК образуется 1,3,4-оксадиазол в виде соли с трифторуксусной кислотой. После обработки соли 5% раствором соды и перекристаллизации из этанола 1,3,4-оксадиазол (8) выделен в индивидуальном виде с выходом 78%.



Таким образом, действием ангидрида трифторуксусной кислоты на диацетилгидразины синтезированы новые 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы. Использование в качестве дегидратирующих агентов уксусного ангидрида и ангидрида дифенилфосфорилуксусной кислоты не приводит к образованию циклических соединений.

2 Получение симметричного ангидрида ДФУК и синтеза на его основе

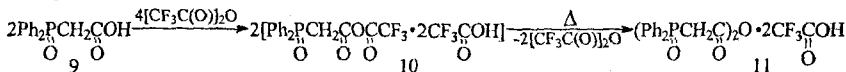
В литературе описаны примеры использования смешанных ангидридов фосфорилированных карбоновых и трифторуксусной кислот в качестве промежуточных соединений в синтезе фосфорилированных эфиров. Однако в индивидуальном виде смешанный ангидрид не выделялся, структура его не доказывалась, и вопрос об именно его участии в реакциях ацилирования оставался открытым.

2.1 Взаимодействие ДФУК с ангидридами трифторуксусной и уксусной кислот

Синтез смешанного ангидрида дифенилфосфорилуксусной и трифторуксусной кислот взаимодействием ДФУК с ангидридом трифторуксусной кислоты исследован при различных температурах (0°C, 20-25°C, 50-60°C) и соотношениях ДФУК:АТФУК (2:1, 1:1, 1:1.25, 1:2, 1:3). Анализ спектров ЯМР ¹H реакционных смесей (по соотношению интегральных интенсивностей протонов метиленовых групп при фосфоре) показал, что образующийся на первой стадии реакции смешанный ангидрид ДФУК при температурах выше 0°C подвергается диспропорционированию с образованием симметричного ангидрида ДФУК.

Обнаружено, что образующаяся в ходе реакции трифторуксусная кислота связывается в прочные комплексы (10) и (11) со смешанным и симметричным ангидридами ДФУК в соотношении 2:1. В спектрах ЯМР ¹H на стадии образования как смешанного, так и симметричного ангидрида помимо сигналов метиленовых протонов (PCH₂) в комплексах (10) и (11) наблюдается сигнал карбоксильного протона

трифторуксусной кислоты, связанной водородной связью. Этот сигнал остается неизменным после вакуумирования реакционной смеси при 50-60°C (10 мм рт. ст.) в течение 1-2 часов. Структура смешанного и симметричного ангидридов ДФУК в виде комплексов (10) и (11) исследована методами ЯМР ¹H- и ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.



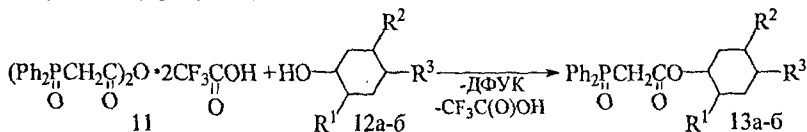
На протекание реакции значительное влияние оказывает соотношение реагентов и температурный режим. Так, в случае избытка АТФУК и при температуре 0-25°C даже при значительном времени выдерживания в реакционной смеси преобладает комплекс (10), в то же время повышение температуры при любых соотношениях исходных реагентов приводит к увеличению содержания комплекса (11).

Найдено, что в отличие от ангидрида трифторуксусной кислоты, уксусный ангидрид реагирует с ДФУК лишь при нагревании выше 80°C. Однако при этом образуется не смешанный ангидрид, а продукт декарбоксилирования ДФУК – метилдифенилфосфиноксид.

Таким образом, впервые выделены комплексы «смешанный ангидрид дифенилфосфорилуксусной кислоты – трифторуксусная кислота» и «симметричный ангидрид дифенилфосфорилуксусной кислоты – трифторуксусная кислота» и найдены оптимальные условия их синтеза.

2.2 Взаимодействие комплекса «симметричный ангидрид ДФУК - трифторуксусная кислота» с вторичными циклическими спиртами

В рамках исследования ацилирующей способности ангидридов фосфорилуксусных кислот изучены реакции комплекса «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота» (11) с ментолом (12а) и 4-метилциклогексанолюм (12б). Нагреванием смеси комплекса (11) с указанными спиртами до 40-70°C синтезированы эфиры (13а-б).



где R¹ = CH(CH₃)₂, R² = CH₃, R³ = H (а);

R¹ = R² = H, R³ = CH₃ (б)

Выбор ментола [(1R,2S,5R)-5-метил-2-изопропилциклогексанол-1] обусловлен его биологически активными свойствами и наличием оптической активности. Ментиловые эфиры фосфорилированных карбоновых кислот интересны также своими оптическими свойствами. Структура этих соединений может включать два асимметрических центра, один из которых находится при атоме фосфора, а второй - при атоме углерода ментоксильного радикала.

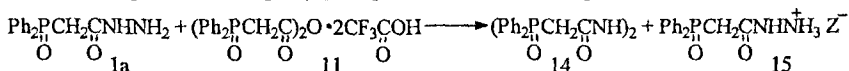
Обработка условий синтеза осуществлена на примере взаимодействия комплекса (11) с ментолом (12а). В отсутствие трифторуксусной кислоты наибольший выход ментилового эфира ДФУК (92%) был достигнут при температуре 70°C и времени нагрева 40 мин. При проведении реакции в присутствии трифторуксусной кислоты эфир (12а) получен с выходом 90.5% в более мягких условиях (45°C). При повышении

температуры выше 70°C наблюдается процесс декарбоксилирования с образованием метилдифенилфосфиноксида.

Таким образом, синтезированы новые эфиры дифенилфосфорилуксусной кислоты реакцией комплекса симметричного ангидрида (11) с вторичными циклическими спиртами.

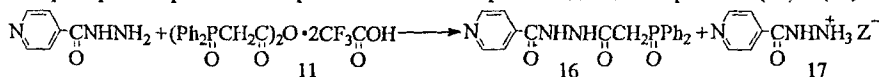
2.3 Взаимодействие комплекса «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота» с гидразидами

Изучено взаимодействие комплекса «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота» (11) с незамещенными гидразидами ДФУК и изоникотиновой кислоты. Найдено, что в реакции комплекса (11) с гидразидом (1а) в мягких условиях происходит образование дифосфорилированного диацилгидразина (14) с выходом 97%.

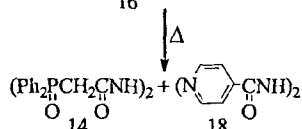


где Z = Ph₂P(O)CH₂C(O)O, CF₃C(O)O

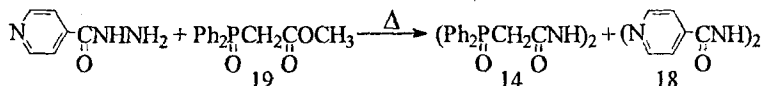
В реакции комплекса (11) с гидразидом изоникотиновой кислоты выход смешанного диацилгидразина (16) составил лишь 11%. Помимо целевого продукта выделен симметричный диацилгидразин (18) и соли (17). По-видимому, диацилгидразин (16) в условиях реакции уже при температуре 60-70°C частично претерпевает диспропорционирование с образованием симметричных диацилгидразинов (14) и (18).



где Z = Ph₂P(O)CH₂C(O)O, CF₃C(O)O



Синтез диацилгидразина (16) реакцией гидразида изоникотиновой кислоты с метиловым эфиром ДФУК (19) при температуре 140°C не увенчался успехом. Выделены продукты диспропорционирования - дигидразиды (14) и (18).

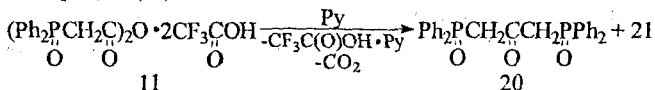


Таким образом, комплекс «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота» (11) выступает в качестве хорошего ацилирующего агента по отношению к изученным незамещенным гидразидам ДФУК и изоникотиновой кислоты. Образующиеся в ходе реакции смешанные диацилгидразины, подобно смешанному ангидриду ДФУК, при нагревании подвергаются диспропорционированию с образованием симметричных дигидразидов.

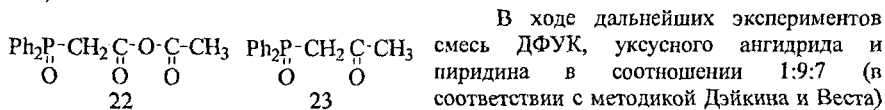
2.4 Синтез бис[(дифенилфосфорил)метил]кетона из комплекса «симметричный ангидрид ДФУК – трифторуксусная кислота»

С целью получения симметричного ангидрида ДФУК в индивидуальном виде комплекс (11) обрабатывали пиридином. Однако в результате выделены два ранее

неизвестных продукта: бис[(дифенилфосфорил)метил]кетон (20) с т. пл. 175-176°C и высокоплавкий продукт (21) с т. пл. 234-236°C.



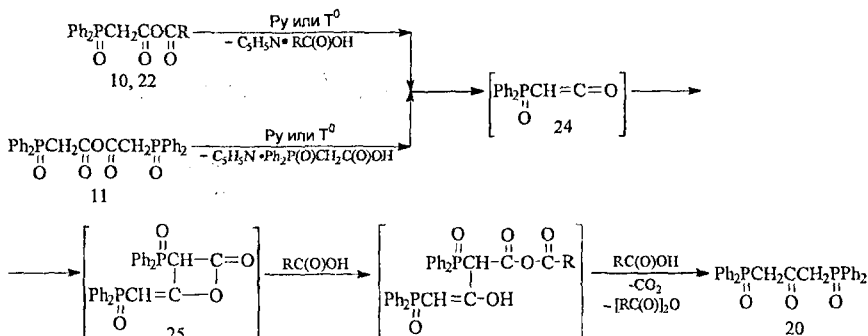
В литературе описано взаимодействие аминокислот с уксусным ангидридом в присутствии пиридина, приводящее к образованию аминокетонов (реакция Дэйкин-Веста). Мы исследовали взаимодействие ДФУК с ангидридами уксусной и трифторуксусной кислот в отсутствие и в присутствии пиридина. Без пиридина нагреванием ДФУК с уксусным или трифторуксусным ангидридом до 110-125°C кетон (20) получен с выходом 8-18%. В этом случае синтез сопровождается побочным процессом – декарбоксилированием ДФУК до метилдифенилфосфиноксида (выход 17-72%).



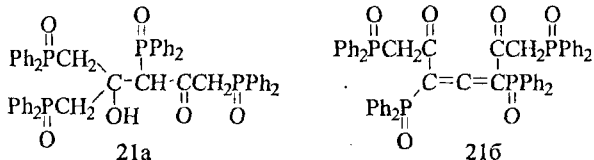
Полученная реакционная смесь по данным спектров ЯМР ¹H, помимо непрореагировавшей ДФУК, содержала 44% кетона (20), 2% продукта (21) и 29% метилдифенилфосфиноксида. Наличие последнего свидетельствует о протекании побочной реакции – декарбоксилировании исходной ДФУК. Исходя из полученных экспериментальных и имеющихся литературных данных, можно предложить две схемы образования кетона (20). Одна из них основана на реакции Дэйкина-Веста, которая предполагает промежуточное образование смешанного ангидрида (22) и несимметричного кетона (23), при этом для протекания реакции обязательно использование основания, например, пиридина. Однако ранее нами было показано, что в условиях реакции (60-80°C) смешанный ангидрид (22) и несимметричный кетон (23) не образуются, а образование симметричного кетона (20) имеет место и в отсутствие основания. Следовательно, взаимодействие с уксусным ангидридом по схеме реакции Дэйкин-Веста маловероятно.

Другая схема включает промежуточное образование фосфорилированного кетена (24) из ангидридов (10), (11) и (22) под действием пиридина. Последовательная димеризация кетена и взаимодействие димера (25) с соответствующими кислотами приводят к дифосфорилированному кетону (20).

Вторая схема хорошо объясняет образование симметричного фосфорилированного кетона в реакции ДФУК с уксусным и трифторуксусным ангидридами не только в присутствии пиридина, но и в его отсутствие. В этом случае процесс протекает аналогично, однако синтез фосфорилированного кетена (24) происходит в результате термического разложения ангидридов (10), (11), (22). Приведенная схема исключает также образование метил[(дифенилфосфорил)метил]-кетона (20). Таким образом, она наиболее полно описывает превращения, происходящие в ходе взаимодействия, и наиболее точно согласуется с полученными экспериментальными данными. Поэтому на основе этой схемы реакции нами отработаны условия синтеза бис[(дифенилфосфорил)метил]кетона (20).



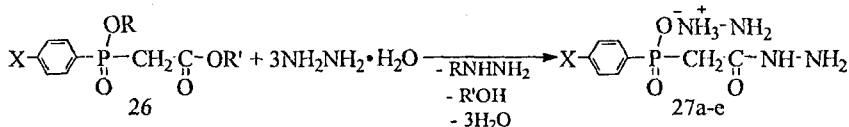
Как было указано ранее, во всех изученных реакциях процесс получения кетона (20) сопровождается образованием побочного продукта (21), выход которого, как и выход кетона (20), зависит от температуры, длительности нагрева и ацилирующей способности ангидрида. Могут быть рассмотрены две наиболее вероятные структуры высокоплавого продукта - (21а) и (21б). Первая из них может образоваться при альдольной конденсации кетона (20). Ко второй структуре (21б) приводит дегидратация продукта ацилирования кетона (20) по РСН₂-группе с помощью комплекса (11). Данные спектров ЯМР ³¹P, ¹³C и масс-спектров соответствуют продукту со структурой (21б).



Таким образом, на базе комплексов смешанного и симметричного ангидридов ДФУК синтезированы новые соединения - дифосфорилированный кетон (20) и продукт ацилирования по активной метиленовой группе (21б), предложены схемы их получения и найдены оптимальные условия синтеза.

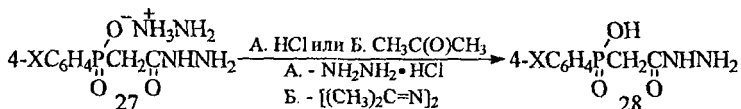
3 Синтез и свойства гидразидов арилгидрокси фосфорилуксусных кислот

С целью синтеза новых типов гидразидов фосфорилуксусных кислот изучено взаимодействие алкиловых эфиров арил(алкоксикарбонилметил)фосфиновых кислот (26) с избытком гидразин-гидрата при 120-130⁰С, приводящее к образованию гидразиниевых солей (27) искомым гидразидов (28).

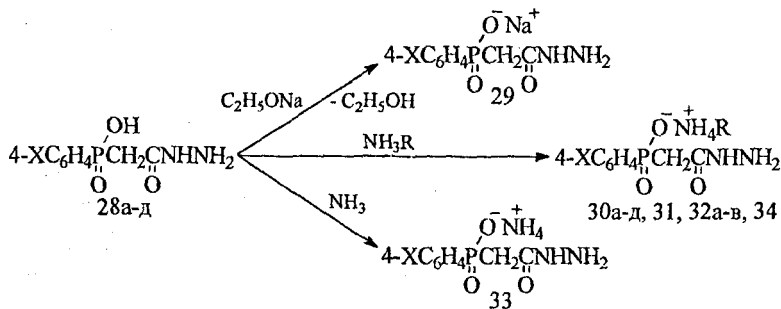


где X = H (а), F (б), Cl (в), CH₃ (г), (CH₃)₂N (д), CH₃O (е)

Целевые гидразиды арилгидрокси фосфорилуксусных кислот (28) получены из гидразиниевых солей (27) двумя методами: А - обработкой их эквимольным количеством хлороводорода; Б - кипячением с избытком ацетона. При этом гидразиниевый катион трансформировался в азин ацетона.



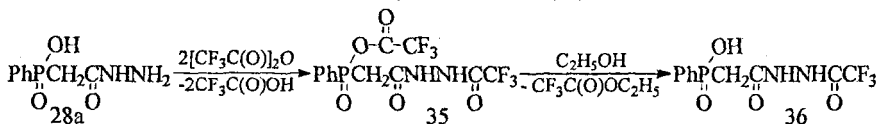
Химическое поведение синтезированных гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот (28а-д) изучено на примере реакций с этанолом натрия, 1-фенилэтиламином, 3-морфолинопропиламином-1, 2-амино-1-фенилпропанолом-2 и аммиаком, в результате которых получены соли (29-33).



где R = CH(Ph)CH₃ (30), CH₂CH₂CH₂C₄H₈O (31), CH(CH₃)CH(Ph)OH (32),
 CH₂CH₂CH₂C(O)OC₂H₅ (34);
 X = H (а), F (б), Cl (в), CH₃ (г), (CH₃)₂N (д)

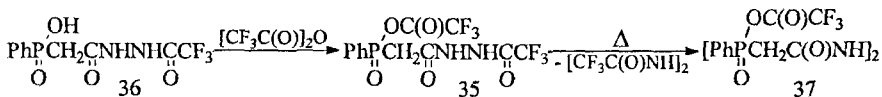
В случае синтеза соли (34) предварительно выделяли исходный замещенный амин из соответствующего хлоргидрата обработкой его спиртовым раствором гидроксида калия.

В продолжение изучения химического поведения гидразидов ФУК осуществлено ацилирование гидразида фенилгидроксифосфорилуксусной кислоты (28а) АТФУК нагреванием их смеси в соотношениях 1:2 и 1:3 до 50°С. При этом образовался продукт ацилирования по обоим реакционным центрам – трифторацетилгидразид [фенил(трифторацетокси)фосфорилуксусной кислоты (35).



С целью превращения в более устойчивое соединение продукт (35) обрабатывали этиловым спиртом. При этом происходило ацилирование этанола с образованием трифторацетилгидразида (36) с выходом 42% и этилтрифторацетата.

При изучении взаимодействия гидразида (36) с АТФУК при нагревании предполагалась реализация двух направлений стабилизации промежуточного соединения (35): симметризация и внутримолекулярная циклизация в 1,3,4-оксадиазол (см. разделы 1.2 и 2.3). Из результатов экспериментов следует, что происходит исключительно процесс диспропорционирования. Так, реакцией соединения (36) с АТФУК в диоксане при 110°С с выходом 28% выделен бис[(трифторацетокси)фенилфосфорилацетил]гидразин (37).



Таким образом, получены новые гидразиды арилгидроксифосфорилюксусных кислот и их N-замещенные аммониевые соли. Найдено, что при взаимодействии гидразида фенолгидроксифосфорилюксусной кислоты (28а) с АТФУК образуется промежуточный продукт диацилирования (35), который, во-первых, ацилирует этиловый спирт, во-вторых, при нагревании диспропорционирует в симметричный диацилгидразин (37).

4 Биологическая активность синтезированных соединений

4.1 Расчет прогнозируемой психотропной активности синтезированных соединений с помощью программы PASS

На стадии планирования фармакологических исследований синтезированных соединений проведен расчет прогнозируемой биологической активности с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектров биологической активности органических соединений).

Для оценки возможности применения системы PASS при определении прогнозируемой биологической активности производных гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот проведены расчеты ноотропной и антидепрессивной активности исследованных ранее (И.И.Семина, Е.В.Шилова, Н.А.Тихонова, А.З.Байчурина, Р.И.Тарасова, Р.С.Гараев, Хим.-фарм. ж., 2002, т. 36, вып. 4, с. 3) незамещенных гидразидов диарилфосфорил-уксусных кислот (1).

$$\begin{array}{c}
 \text{A} \\
 | \\
 \text{P} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{NH}_2 \\
 | \quad | \\
 \text{B} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad 1
 \end{array}$$
 Прогноз показал хорошую сходимость расчетных данных с результатами скрининга. Вместе с тем вычислены высокие значения (P_a-P_i) и для соединений, которые в ходе испытаний антидепрессивную активность не проявили. Полученные результаты хорошо согласуются с данными фармакологических испытаний, что говорит о достаточной надежности программы PASS и возможности ее использования для прогноза психотропной активности соединений, синтезированных в ходе выполнения данной работы.

4.1.1 Расчет прогнозируемой психотропной активности солей гидразидов арилгидроксифосфорилюксусных кислот

В программе PASS отсутствует возможность проведения расчетов биологической активности двухкомпонентных систем, прогноз спектра биологической активности синтезированных солей (27, 29-34) проводили отдельно для анионов и катионов. По результатам расчетов все исследуемые соли могут обладать ноотропным и антидепрессивным действием, однако обусловлено это, в основном, влиянием аниона. По-видимому, роль катионов сводится, в первую очередь, к переводу гидразидов арилгидроксифосфорилюксусных кислот в водорастворимую форму, которая легче и быстрее метаболизируется в организме. Как следствие, вводимый препарат быстрее начинает действовать. Это подтверждается экспериментальными данными и результатами прогноза. Так, для проведения фармакологических испытаний нерастворимых в воде гидразидов арилгидроксифосфорилюксусных кислот

использовались их взвеси, а не растворы, что отрицательно сказалось на результатах. С другой стороны, прогнозируемая ноотропная и антидепрессивная активность анионов на 10-24% выше, чем у соответствующих гидроксипроизводных. Суммируя полученную информацию, можно сделать вывод, что из всех исследованных солей по данным расчетов наибольшую психотропную активность должны проявлять соли гидразида (4-фторфенил)гидроксифосфорилюксусной кислоты.

4.1.2 Расчет прогнозируемой психотропной активности синтезированных трифторацетилгидразидов фосфорилюксусных кислот и 1,3,4-оксадиазолов

Поскольку результаты прогноза биологической активности, полученные с помощью системы PASS, отличаются хорошей сходимостью с экспериментальными данными, был сделан также прогноз психотропной активности синтезированных диацилгидразинов (2а-б, 5, 6, 16, 36, 37) и оксадиазолов (7, 8).

Результаты расчетов доказывают, что показатели прогнозируемой психотропной активности диацилгидразинов зависят от наличия и структуры фосфорильного фрагмента. Так, соединение (5), не содержащее в своей структуре фосфорильный фрагмент, показало отрицательные результаты по всем исследуемым видам психотропного действия.

Прогноз биологической активности показал, что для проявления ноотропной и антидепрессивной активности необходимо наличие хлорэтоксильных или гидроксильных заместителей при атоме фосфора фосфорилацетогидразина. Сопоставимое влияние этих заместителей на нейрофармакологические свойства исследуемых соединений обусловлено возможностью гидролиза хлорэтоксильного заместителя в ходе метаболизма. Введение в фосфорильный фрагмент, наряду с хлорэтоксильным либо гидроксильным, арильного заместителя значительно увеличивает показатели ноотропного и антидепрессивного действия. Однако замена обеих хлорэтоксильных групп арильными приводит к полному исчезновению прогнозируемой ноотропной и антидепрессивной активности.

В ходе расчетов прогнозируемой ноотропной и антидепрессивной активности 1,3,4-оксадиазолов (7, 8) получены отрицательные результаты. По-видимому, это обусловлено отсутствием в их структуре гидразидного фрагмента.

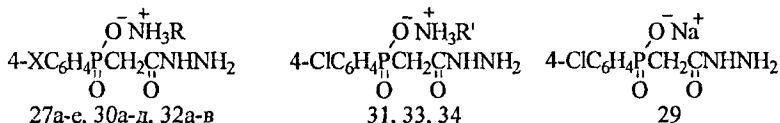
Таким образом, согласно результатам расчета прогнозируемой психотропной активности с помощью системы PASS наиболее перспективными среди диацилгидразинов, синтезированных нами в ходе выполнения данной работы, являются трифторацетилгидразиды фенилгидроксифосфорилюксусной и [4-(диметиламино)-фенил](2-хлорэтоксифосфорилюксусной кислот (2а-б), а также симметричный дигидразид фенилгидроксифосфорилюксусной кислоты (37). Испытания психотропной активности этих соединений в настоящее время проводятся на кафедре фармакологии КГМУ.

4.2 Скрининг психотропной активности солей гидразидов арилгидроксифосфорилюксусных кислот

Направленный поиск среди фосфорсодержащих органических соединений, имеющих в своей структуре четырехкоординированный атом фосфора, проведенный в 1960-1980 гг. на кафедре органической химии Казанского химико-технологического института, привел к открытию психотропной активности в ряду гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот. Она обусловлена наличием в их структуре


фосфора, играющего важную роль в биохимических процессах организма, а также гидразидной группы, отвечающей за проявление нейро- и психотропной активности.

На основании анализа имеющихся в литературе данных был сделан вывод, что наиболее активными являются производные незамещенных гидразидов фосфорилуксусных кислот, содержащие в структуре фосфорильного фрагмента, помимо арильного заместителя, фармакофорную хлорэтоксильную группу. Мы предположили, что влияние хлорэтоксильной группировки обусловлено в первую очередь возможностью ее гидролиза в организме в процессе метаболизма с образованием соответствующих гидроксипроизводных. В связи с этим объектами фармакологических исследований избраны соли незамещенных гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот (27, 29-34). Испытания на токсичность и нейрофармакологическую активность в ряду синтезированных солей проведены на кафедре фармакологии КГМУ.



где R = NH₂ (27), CH(Ph)CH₃ (30), CH(CH₃)CH(Ph)OH (32);

X = H (a), F (б), Cl (в), CH₃ (г), (CH₃)₂N (д), OCH₃ (е);

R = (CH₂)₃N  O (31), H (33), (CH₂)₃C(O)OC₂H₅ (34)

Результаты испытаний на острую токсичность показали, что соли гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот (27, 29-34) являются малотоксичными соединениями. Значительное влияние на токсичность солей оказывает структура катиона. Так, токсичность у аммониевых производных, в целом, ниже, чем у гидразиниевых. С другой стороны, замена заместителя в пара-положении арильного фрагмента при атоме фосфора не привела к существенному изменению токсичности исследуемых солей (27, 30). По-видимому, в данном случае определяющим является сам факт наличия в структуре молекулы арильного фрагмента.

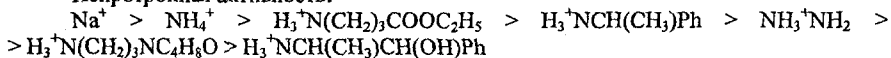
Исследование мнемотропного действия синтезированных солей на модели «условной реакции пассивного избегания» (УРПИ) показало, что все соли, за исключением соединения (27в), обладают способностью оказывать положительное влияние на процессы памяти и обучения. При этом наибольшей активностью обладают натриевая соль гидразида 4-хлорфенилгидроксифосфорилуксусной кислоты (29) и соли, в структуру катиона которых входит незамещенный аммониевый или гидразиниевый фрагмент, а в пара-положении арильного заместителя при атоме фосфора находится атом галогена (27б, 33). Следует отметить, что наилучшие результаты по соотношению «мнемотропное действие/вводимая доза» показало соединение (27б) – гидразиниевая соль гидразида (4-фторфенил)оксонийфосфорилуксусной кислоты (371% / 5 мг/кг). Натриевая соль (29), хотя и проявила в эксперименте большую активность (523%), в ходе исследований вводилась в большей дозе (70 мг/кг).

Наибольшей антидепрессивной активностью при минимальной дозировке также обладает гидразиниевая соль гидразида (4-фторфенил)гидроксифосфорилуксусной кислоты (27б). Кроме того, следует отметить высокие эффекты у солей 1-фенилэтиламмония (30а-д).

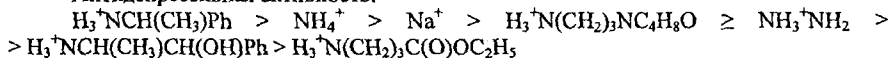
Таким образом, на силу мнемотропного и антидепрессивного действия исследуемых солей оказывают влияние:

1. Структура катиона - в ряду солей с разными катионами мнемотропная активность снижается в ряду:

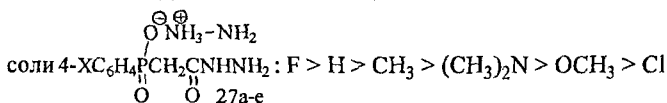
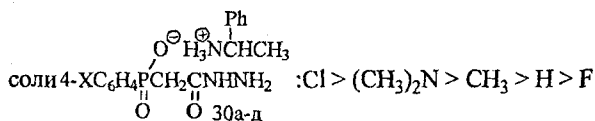
Нейротропная активность:



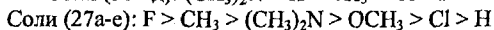
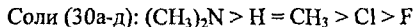
Антидепрессивная активность:



2. Структура арильного фрагмента при атоме фосфора. При этом зависимость нейротропной активности от заместителя X в пара-положении арильного фрагмента для гидразиниевых солей (27) и солей фенилэтиламмония (30) носит противоположный характер. По-видимому, такое изменение характера зависимости обусловлено влиянием структуры катиона.



Для антидепрессивного действия наблюдается снижение показателей активности солей (27, 30) в зависимости от заместителя X в арильном фрагменте при атоме фосфора в рядах:



Таким образом, на основе исследований можно сделать следующие выводы о зависимости психотропной активности от структуры:

1. Наличие в структуре производных фосфорилуксусных кислот незамещенного гидразидного фрагмента значительно усиливает выраженность мнемотропного и антидепрессивного действия.

2. Введение в структуру фосфорильного фрагмента одной 2-хлорэтоксильной или гидроксильной группы значительно усиливает психотропное действие фосфорилацетогидразидов. При этом наличие атома галогена в алкоксильном заместителе является определяющим - замена хлорэтоксильного радикала этоксильным приводит к значительному снижению психотропной активности.

3. Перевод гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот в водорастворимую солевую форму усиливает их психотропное действие. При этом структура катиона также оказывает влияние на активность солей гидразидов фосфорилуксусных кислот.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны подходы к синтезу новых биологически активных соединений на базе производных фосфорилуксусных кислот:

- предложен новый метод синтеза гидразиниевых солей гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот реакцией эфиров диакиларилфосфонукусных кислот с гидразин-гидратом. Найдено, что при кипячении гидразиниевых солей в ацетоне образуются соответствующие гидразиды.
- впервые синтезированы комплексы «смешанный ангидрид ДФУК - трифторуксусная кислота» и «симметричный ангидрид ДФУК - трифторуксусная кислота» и предложены пути их использования в органическом синтезе: в синтезе сложных эфиров ФУК, фосфорилированных диацилгидразинов и в разработке нового метода получения дифосфорилированного кетона.
- впервые синтезированы трифторацетилгидразиды ФУК взаимодействием незамещенных гидразидов ФУК и симметричных диацилгидразинов с трифторуксусным ангидридом.
- показано, что нагревание диацилгидразинов с трифторуксусным ангидридом приводит к образованию новых 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов.

2. Расчетами с помощью программы PASS спрогнозирована и результатами скрининга психотропной активности подтверждена высокая ноотропная и антидепрессивная активность синтезированных солей гидразидов арилгидроксифосфорилуксусных кислот. Найдено, что исследованные соли по показателям активности значительно превосходят препарат сравнения – пиррацетам, - и могут быть рекомендованы в качестве перспективных препаратов, обладающих выраженным ноотропным и антидепрессивным действием.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертации:

1. Фаттахов, Ш.А. Взаимодействие трифторуксусного ангидрида с гидразидом 4-азинкарбоновой кислоты / Ш.А.Фаттахов, О.В.Воскресенская, Р.И.Тарасова, М.Б.Газизов. // ЖОХ. – 2010 г. – Вып. 10. – С. 1745-1746.

2. Фаттахов, Ш.А. Изучение реакций производных фосфорилуксусной кислоты с ангидридами уксусной и трифторуксусной кислот / Ш.А.Фаттахов, О.В.Воскресенская, Р.И.Тарасова, М.Б.Газизов, Р.З.Мусин. // Вестник Казанского технологического университета. – 2010 г. – Вып. 6. – С. 20-28.

3. Фаттахов, Ш.А. Синтез бис(дифенилфосфорилметил)кетона и его производных в реакции Дэйкин-Веста / Ш.А.Фаттахов, О.В.Воскресенская, Р.И.Тарасова, М.Б.Газизов, Р.З.Мусин // Вестник Казанского технологического университета. – 2010 г. – Вып. 7. – С. 285-289.

Материалы научных конференций:

1. Фаттахов, Ш.А. Направленный синтез биологически активных производных фосфорилуксусной кислоты / Ш.А.Фаттахов, Р.И.Тарасова, М.Б.Газизов // Тезисы докладов VI Всероссийского научного семинара с Молодежной научной школой «Химия и медицина», Уфа. – 2007 г. – С. 101-102.

2. Фаттахов, Ш.А. Биологическая активность и компьютерный прогноз гидразидов фосфорилуксусной кислоты / Ш.А.Фаттахов, О.В.Воскресенская, Р.И.Тарасова, И.И.Семина, М.Б.Газизов. // Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина», Уфа. – 2010 г. – С. 76-77.

3. Газизов, М.Б. Синтез биологически активных производных дифенилфосфорилуксусной кислоты на основе их смешанных и симметричных ангидридов / М.Б. Газизов, Р.И.Тарасова, О.В.Воскресенская, Ш.А.Фаттахов // Тезисы докладов XV Международной конференции по химии ФОС, С.-Петербург. – 2008 г. – Р-42. – С. 136.

4. Кравченко, А.А. Синтез биологически активных солей на основе потенциальных лекарственных средств – фосеназида и КАПАХ / А.А.Кравченко, Ш.А.Фаттахов, Р.И.Тарасова, О.В.Воскресенская, М.А.Петрова // Тезисы докладов III Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке», Казань. – 2004 г. – С. 24-25.

5. Фаттахов, Ш.А. Разработка методов синтеза биологически активных фосфорилатетатов и их производных / Ш.А.Фаттахов, О.В.Воскресенская, Р.И.Тарасова // Тезисы докладов VI Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке», Казань. – 2006 г. – С. 94-95.

6. Фаттахов, Ш.А. Синтез трифторацетилгидразидов фосфорилированных уксусных кислот / Ш.А.Фаттахов, А.Р.Хусаинова, Р.И.Тарасова, О.В.Воскресенская, М.А.Петрова // Тезисы докладов VII Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке», Казань. – 2007 г. – С. 106-108.

7. Фаттахов, Ш.А. Синтез и биологическая активность бис-гидразидов и амидов дифенилфосфорилуксусной кислоты / Ш.А. Фаттахов, А.Р. Хусаинова, Р.И. Тарасова, О.В. Воскресенская // Тезисы докладов VIII Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке», Казань. – 2008 г. – С. 95-97.

8. Фаттахов, Ш.А. Изучение реакций дифенилфосфорилуксусной кислоты с ангидридами уксусной и трифторуксусной кислот / Ш.А. Фаттахов, А.Р. Хусаинова, Р.И. Тарасова, О.В. Воскресенская, М.Б. Газизов // Тезисы докладов IX Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке», Казань. – 2009 г. – С. 90-91.

9. Фаттахов, Ш.А. Синтез 2,5-замещенных 1,3,4-оксадиазолов / Ш.А. Фаттахов, Р.И. Тарасова, О.В. Воскресенская // Тезисы докладов X Республиканской школы студентов и аспирантов «Жить в XXI веке», Казань. – 2010 г. – Т. 1. – С. 128-129.

10. Фаттахов, Ш.А. Изучение реакций смешанного ангидрида дифенилфосфорилуксусной и трифторуксусной кислот со спиртами и аминами. Синтез перспективных биологически активных производных / Ш.А.Фаттахов, А.Р.Хусаинова // Сборник материалов Всероссийской научной студенческой конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых», Йошкар-Ола. – 2007. – С. 77.

Сонскатель



Фаттахов Ш.А.

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф. 207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 02.11.2010 г. Печ.л.1,1
Заказ № К-6966. Тираж 150 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.*