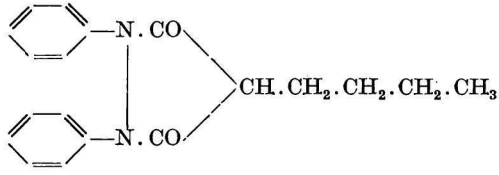
CHEMICKÉ ZVESTI X, 1 — Bratislava 1956

NIEKTORÉ ACYLDERIVÁTY HYDRAZOBENZÉNU

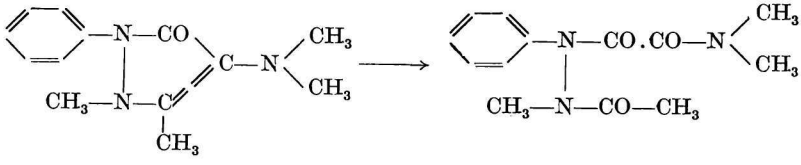
Š. BAUER, L. MASLER, P. ŠEFČOVIČ, J. TAMCHYNA
Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Pyrazolové liečivá boli r. 1949 rozšírené objavom novej analgeticky účinnej látky (G. Wilhelmi) 3,5-dioxo-1,2-difenyl-4*n*-butylpyrazolidínu, ktorá medzitým nadobudla v terapii značný význam. Je zaujímavé, že táto látka v podstate vznikla v snahe umožniť ľahšie a bezpečnejšie uskutočnenie Riebelingom r. 1944 zavedenej parenterálnej terapie dimetylaminofenyldimetylpyrazolónom, na ktorú upozornil aj sovietsky autor G. A. Sardak [1]. Roztok jej sodnej soli totiž dobre rozpúšťa amidopyrín.

Sama analgetická účinnosť 3,5-dioxo-1,2-difenyl-4*n*-butylpyrazolidínu je značne zaujímavá, a preto neprekvapuje, že sa venovala širšia pozornosť vyhľadávaniu štruktúrne obdobných látok, ktoré by javili podobné pôsobenie [2, 3]. U nás je známa pod menom *Butylpyrin*.

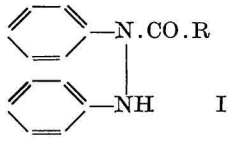


Po konštitučnej stránke sa tento typ látok líši od amidopyrínu tým, že má obidva dusíkové atómy substituované fenylskupinami. Prítomnosť metylénovej skupiny aktivovanej dvoma susednými karbonylovými skupinami umožňuje tvorbu solí s anorganickými i organickými bázami. Vzhľadom na to, že 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidíny môžeme považovať za deriváty hydrazobenzénu, ktorému samému sa pripisuje analgetický účinok [4], pokúsili sme sa pripraviť jednoduchšie odvodeniny hydrazobenzénu a sledovať analgetickú účinnosť získaných derivátov. Vodidlom pri tejto myšlienke nám bola práca Delabyho [5], ktorý oxydačným otvorením amidopyrínu dospel k necyklickému derivátu:

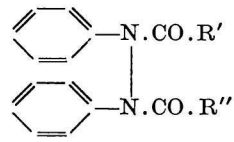


Tento má v zásade zhodnú analgetickú účinnosť ako východisková látka. Keďže uvedený postup nemožno pri derivátoch 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidínu uskutočniť, rozhodli sme sa syntetizovať analogické deriváty substitú-

ciou hydrazobenzénu acylskupinami alifatických kyselín a ich derivátov a dospieť k derivátom tohto typu:



I



II

$R = -CH_3;\ -C_2H_5$
$-C_3H_7;\ -CH_2Cl$
$-CH_2N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$

$R' = R'' = -CH_3;\ -C_2H_5;\ -C_3H_7$

Príprava acylderivátov hydrazobenzénu je v literatúre pomerne málo opísaná. Doteraz bol pripravený monoacetylhydrazobenzén [6], monobenzoylhydrazobenzén [7], diacetylhydrazobenzén [8] a dibenzoylhydrazobenzén [9]. Podľa uvedenej literatúry sa monoacylderiváty syntetizovali pôsobením chloridov alebo anhydridov kyselín na hydrazobenzén za nižších teplôt.

Diacylderiváty sa pripravovali nadbytkom týchto činidiel za zvýšených teplôt. Pri práci s chloridmi kyselín sa na viazanie vznikajúceho chlorovodíka použil CaO, MgO alebo pyridín. Ako najvýhodnejší sa nám zdal postup opísaný Freundlerom, ktorý po určitej modifikácii poskytol požadované deriváty.

Monoacylderiváty typu I ($R = CH_3$, C_2H_5, C_3H_7, CH_2Cl) sme pripravili pôsobením príslušných acylchloridov na hydrazobenzén v zmesi éteru a pyridínu pri teplote 5—10 °C. N-dietylaminoacetylderivát sme pripravili reakciou chlóracetylhydrazobenzénu s nadbytočným dietylamínom. Diacylderiváty typu II ($R_1 = R_2 = CH_3$, C_2H_5, C_3H_7) sme pripravili acyláciou monoacylhydrazobenzénu v zmesi *n*-butyléteru a pyridínu pri teplote 80—100 °C. Treba poznamenať, že touto metódou sa nepodarilo pripraviť bis(chlóracetyl)-hydrazobenzén.

Po stránke farmakologickej účinnosti možno konštatovať, že niektoré deriváty naznačujú analgetické pôsobenie, ktoré nedosahuje účinnosť butylpyrínu alebo amidopyrínu. Ani pôsobenie antipyretické, antiartritické a antiflogistické nie je význačné. Pri týchto derivátoch sa teda nevyskytuje obdobná analógia ako pri amidopyríne a oxydačne rozštiepenom deriváte amidopyrínu.

Experimentálna časť

Všetky body topenia sú nekorigované.

Monoacylderiváty hydrazobenzénu

0,1 mólu hydrazobenzénu sa rozpustí v zmesi 300 ml éteru a 50 ml pyridínu, ochladí sa na 5 °C a za miešania sa prikvapká 0,11 mólu acylchloridu tak, aby teplota neprestúpila

10 °C. Po pridaní acylchloridu sa reakčná zmes 20 minút povarí pod spätným chladičom a po ochladení sa vylúčený produkt odfiltruje. Premyje sa vodou a prekryštaluje z etanolu. Podľa uvedenej metódy boli pripravené tieto látky:

látka	R′	b.t. °C	výťažok %	% N_2 (teoretické)	½ N_2 (nájdené)
monoacetyl HB	CH_3	160	87,6	12,39	12,74
monopropionyl HB	C_2H_5	145	87,5	11,67	11,77
monobutyryl HB	C_3H_7	120—121	77	11,02	10,87
monochlóracetyl HB	CH_2Cl	158 (r)	69,2	10,44	10,35

HB = hydrazobenzén

N-dietylaminoacetylhydrazobenzén

26 g monochlóracetylhydrazobenzénu (0,1 mólu) a 104 ml bezvodého dietylamínu (1 mól) sa 6 hodín varí pod spätným chladičom. Po ochladení sa reakčná zmes nechá stáť cez noc a vylúčené kryštáliky sa odfiltrujú. Reakciou vzniknutý hydrochlorid dietylamínu sa odstráni premytím vodou a zvyšok sa prekryštaluje z etanolu. Získa sa 21 g látky (70,7 %) s b. t. 103 °C.

Pre $C_{18}H_{23}ON_3$ teoreticky N = 14,4 %,
nájdené N = 14,6 %.

Diacylderiváty hydrazobenzénu

0,1 mólu hydrazobenzénu sa rozpustí v zmesi 300 ml *n*-butyléteru a 50 ml pyridínu a za miešania sa prikvapká 0,15 mólu acylchloridu tak, aby teplota neprestúpila 10 °C. Po pridaní tohto množstva acylchloridu sa teplota reakčnej zmesi zvýši na 50—60 °C a pridá sa ďalších 0,15 mólu acylchloridu. Potom sa teplota zvýši na 100—110 °C a udržiava sa 3 hodiny za stáleho miešania. Po ochladení sa získaný roztok premyje 300 ml 2 N kyseliny soľnej, vysuší sa bezvodým síranom sodným a *n*-butyléter sa vákuove oddestiluje. Destilačný zvyšok po niekoľkých hodinách vykryštaluje a prekryštaluje sa z *n*-butyléteru.

Uvedenou metódou boli pripravené tieto deriváty:

látka	R′ = R″	b.t.°C	výťažok %	% N_2 (teoretické)	% N_2 (nájdené)
diacetyl HB	CH_3	105	31	10,45	10,50
dipropionyl HB	C_2H_5	88—9	47,2	9,46	9,35
dibutyryl HB	C_3H_7	64—5	38,3	8,64	8,69

Uvedené zlúčeniny farmakologicky zhodnotili MUDr. J. Zemaník a L. Buran, pracovníci laboratória experimentálnej farmakológie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied. Ich práca bude uverejnená na inom mieste. Analytické stanovenia sa vykonali v analytickom laboratóriu pod vedením inž. J. Beichta.

Súhrn

Vykonala sa syntéza dosiaľ neopísaných monoacylhydrazobenzénov a diacylhydrazobenzénov pôsobením chloridov alifatických kyselín na hydrazobenzén za účelom zistenia ich analgetickej účinnosti. Po stránke farmakologickej účinnosti tieto látky nejavia pôsobenie porovnateľné s amidopyrínom.

НЕКОТОРЫЕ АЦИЛДЕРИВАТЫ ГИДРАЗОБЕНЗЕНА

Ш. БАУЭР, Л. МАСЛЕР, П. ШЕФЧОВИЧ, И. ТАМХИНА

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Был проведен синтез до сих пор не описанных моно и диацилгидразобензенов действием хлористых соединений алифатических кислот на гидразобензен с целью выяснения анальгетического действия. В отношении фармакологического действия эти вещества не являются такими, которые бы могли равняться действию амидопитина.

Поступило в редакцию 4. VII. 1955

EINIGE ACYLDERIVATE DES HYDRAZOBENZOLS

Š. BAUER, L. MASLER, P. ŠEFČOVIČ, J. TAMCHYNA

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Es wurde die Synthese der bisher nicht beschriebenen Mono- und Diacylhydrazobenzole durch Einwirkung von Chloriden aliphatischer Säuren auf Hydrazobenzol durchgeführt, uzw. zum Zwecke der Feststellung ihrer analgetischen Wirkungen. Hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung weisen diese Stoffe keine mit Amidopyrin vergleichbare Einwirkungen auf.

In die Redaktion eingelangt den 4. VII. 1955

LITERATÚRA

1. Sardak G. A., Sovetsk. Med. *8*, 36 (1953). 2. Riebeling C., Schweiz. med. Wschr. 878 (1948); Riebeling C., Deutsche med. Wschr. 251 (1948). 3. Wilhelmi G., Schweiz. med. Wschr. 577 (1949). 4. Knorr L., Ber. *16*, 2597 (1885); Knorr L., Ber. *17*, 549 (1884). 5. Delaby Charomat, C. r. Acad. Sci. *189*, 580 (1929). 6. Stern D., Ber. *17*, 380 (1884). 7. Biehringer J., Busch A., Ber. *36*, 139 (1903). 8. Schmidt H., Schultz G., *A 207*, 327 (1884). 9. Freundler P., C. r. Acad. Sci. *136*, 1553 (1903).

Došlo do redakcie 4. VII. 1955