

CERCETĂRI ÎN SERIA UNOR HETEROCICLI PENTAGONALI CU AZOT

Asupra unor derivați pirazolici cu eventuală acțiune hipoglicemiantă*

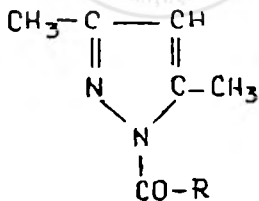
dr. Zenaida Cojocaru, dr. Cornelia Bicleșeanu

Importanța tot mai mare a azolilor pentru chimia medicamentului a făcut să ne orientăm cercetările în această serie, în vederea obținerii unor compuși cu o eventuală activitate biologică.

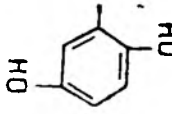
În această lucrare ne-am axat cercetările asupra unor derivați ai 3,5-dimetilpirazolului, recent semnați în literatură (1, 2, 3, 4) ca substanțe cu acțiune hipoglicemiantă 3,5-dimetilpirazolul fiind de cca 50 de ori mai activ decât tolbutamida, iar unii derivați N-acilați, cum ar fi 1-benzoil-3,5-dimetilpirazolul, fiind de 100 de ori mai activ.

Pe lângă activitatea antidiabetică potențială, 1-acil-3,5-dimetilpirazolii prezintă importanță ca agenți de acilare (5, 6), studiile privind aminoliza 1-acetil-3,5-dimetilpirazolului (7), situându-i în ceea ce privește capacitatea de reacție între acil derivații prolului și imidazolului.

În vederea cercetării acțiunii hipoglicemiante, cât și a reactivității 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor în reacția de amino- și hidrazidoliză în funcție de natura restului de acil, am sintetizat o serie de 1-acil-3,5-dimetilpirazolii derivați ai unor acizi alifatici, aromatici, arilalchilici și heterociclici (vezi tabelul).



* Lucrare prezentată la ședința din 28 aprilie 1971, a Secției farmacie, Filiala U.S.S.M. Mureș.

	R	Formula mol. gr. mol.	p.t. °C recr. solv. sau p.f./mm Hg	Rand. %	N %	
					calc.	găsit
1	2	3	4	5	6	6
I	C_6H_5-	$C_{12}H_{12}N_2O$ 200,2386	158/12 (9)	66	—	—
II	(p)Cl-C ₆ H ₄ -	$C_{12}H_{11}ClN_2O$ 234,6832	34-6 (eter) (12)	54	11,93	12,10
III	(p)CH ₃ -CO-NH-C ₆ H ₄ -	$C_{14}H_{12}N_2O_2$ 257,294	165 (etanol)	84	16,33	16,80
IV	(p)O ₂ N-C ₆ H ₄ -	$C_{12}H_{11}N_3O_3$ 245,2358	129-3 (etanol) (9)	47	17,13	17,30
V	(p)H ₂ NO ₂ S-C ₆ H ₄ -	$C_{12}H_{13}N_3O_5S$ 279,3154	169-70 (etanol)	87	15,04	15,40
VI		$C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232,2366	125-6 (etanol)	76	12,06	12,38
VII	CN-CH ₂ -	$C_6H_6N_2O$ 163,1786	119 (eter) (9)	76	25,75	26,05

3	4	5	6
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O 214,2652	56—8 (13) (etanol) (14)	84	13,07 13,30
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ 230,2642	85—7 (metanol) (14, 15)	69	12,16 12,30
C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ 274,7070	112—3 (etanol) (16)	67	10,19 10,44
C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ 309,1560	134—5 (etanol) (18)	75	9,6 8,92
C ₂₁ H ₁₉ N ₅ OS 389,4762	170—1 (etanol)	86	17,98 18,38
C ₂₂ H ₂₁ N ₅ OS 403,5028	130—1 (etanol)	73	17,35 17,28

1

2

VIII



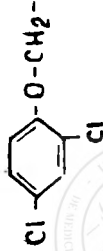
IX



X



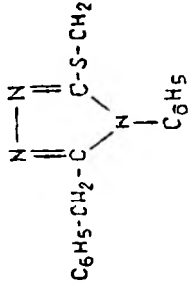
XI



XII



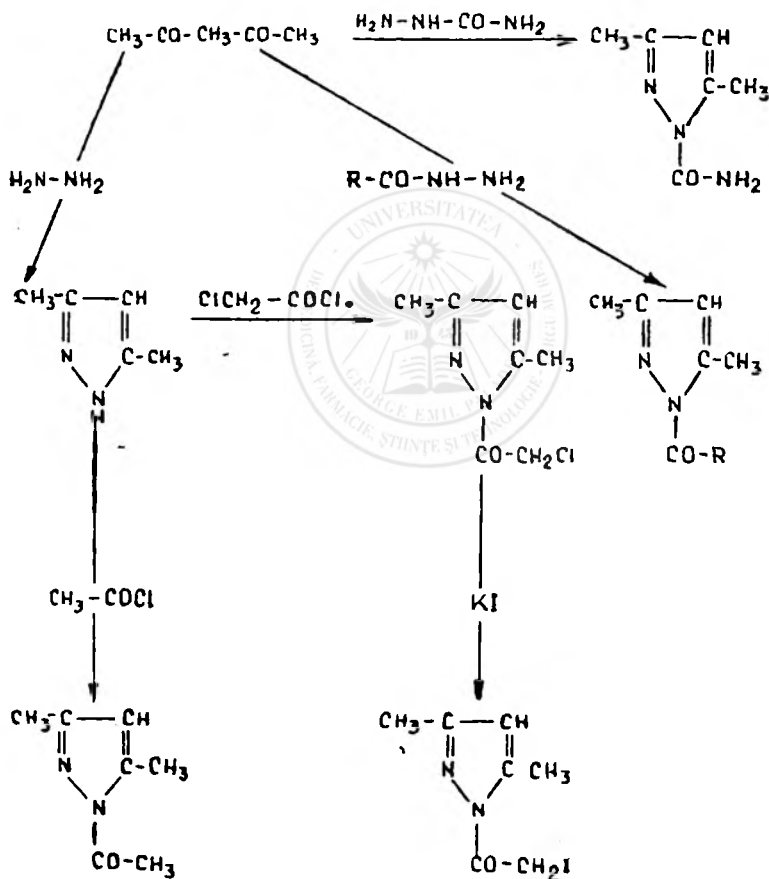
XIII



3,5-dimetilpirazolul 1-am preparat după metoda propusă de *Rothenburg* (8), prin condensarea acetilacetonei cu hidrazină.

Cei mai mulți 1-acil-3,5-dimetilpirazoli au fost obținuți prin condensarea hidrazidelor cu acetilacetona la rece, în prezența acidului clorhidric diluat sau la reflux în mediu de alcool (6, 9).

În cazurile excepționale, când nu se pot obține hidrazide în stare liberă (ex. cloracetilhidrazida) sau se obțin greu (acethidrazida), 1-acil-3,5-dimetilpirazolii corespunzători au fost preparați prin acilarea 3,5-dimetilpirazolului cu cloruri acide la rece în mediu anhidru (tetrahydrofuran, dioxan), utilizând 2 mol de 3,5-dimetilpirazol pentru 1 mol clorură acidă (10, 11). 1-Iod-acetil-3,5-dimetilpirazolul 1-am obținut prin condensarea 1-cloracetil-3,5-dimetilpirazolului cu iodură de potasiu (vezi schema).



Partea experimentală

Substanțele I—XIV au fost obținute prin condensarea acetilacetonei cu hidrazidele corespunzătoare. Exemplificăm prin sinteza compusului XIII:

a) 3,3 g (0,01 mol) hidrazidă se dizolvă în cca. 10 ml metanol și se tratează cu 1,1 g (0,011 mol) acetilacetone. Se încălzește la reflux cca 30 de minute. La răcire și diluare se depune o substanță albă care se filtrează și se recrystalizează din foarte puțin etanol, fiind foarte solubilă. Punct de topire = $130-1^{\circ}$.

b) 3,3 g (0,01 mol) hidrazidă se tratează cu 10 ml acid clorhidric 2 N. Amestecul se răcește cu gheață și se tratează cu 1,1 g (0,011 mol) acetilacetone, dizolvată în 2 ml etanol absolut. Din soluția respectivă, în foarte scurt timp se depune o substanță albă. Amestecul de reacție se lasă la rece cca 30 de minute, apoi se filtrează, precipitatul de pe filtru se spală cu apă rece și se recrystalizează din puțin etanol ca și în cazul substanței obținute prin metoda a). Se obține o substanță cu p.t. = $130-1^{\circ}$, amestecul cu substanța obținută prin metoda a) nu dă depresiune la topire.

Substanțele XVII și XVIII au fost preparate prin acilarea cu cloruri acide a 3,5-dimetilpirazolului, obținut după metoda propusă de Rothenberg (8). Exemplificăm prin sinteza compusului XVIII:

— 9,6 g (0,1 mol) 3,5-dimetilpirazol se dizolvă în cca 100 ml tetrahydrofuran sau dioxan, într-un vas prevăzut cu dop rotat. Amestecul se răcește cu apă de robinet și se tratează cu 5,6 g (0,05 mol) clorură de monocloracetil, adăugată treptat sub continuă agitare și răcire, pentru a evita încălzirea amestecului de reacție. Se lasă la temperatura camerei cca 24 de ore, agitând din când în când în amestecul de reacție. Clorhidratul de 3,5-dimetilpirazol depus se filtrează, se spală cu puțin tetrahydrofuran sau dioxan, iar soluția obținută se distilă în vid, pentru îndepărtarea solventului. Reziduu obținut se reia cu apă rece, substanța depusă se filtrează și se recrystalizează din puțin alcool, fiind foarte solubilă. Se obține o substanță albă, cristalizată care se topește la $70-1^{\circ}$.

Substanța XIX a fost obținută prin condensarea substanței XVIII cu KJ în alcool sau acetone:

— 3,4 g (0,02 mol) compus XVIII și 3,6 g (0,022 mol) iodură de potasiu se dizolvă în cca 15 ml etanol sau acetone, se încălzesc la reflux timp de 15—20 de minute. Amestecul de reacție se filtrează fierbinte, iar prin răcire se depune o substanță alb-gălbuie, care se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din etanol. Se obține o substanță alb-gălbuie, cristalină, cu punct de topire 64° (descomp). La lumină se descompune colorându-se în galben, apoi în brun.

Studiul spectral IR al 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor sintetizați arată că în toate cazurile poziția benzii ν C=O este deplasată spre frecvențe mai înalte decât ale amidelor N,N-disubstituite ale acizilor carboxilici ($1677-1640$ cm^{-1}) și se situează în general între 1760 și 1700 cm^{-1} , la frecvențe mai mari decât cetonelor saturate obișnuite ($1715-1705$ cm^{-1}) și uneori cade în domeniul acestora.

Relațiile între capacitatea de reacție a 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor și deplasarea benzii de absorbție atribuită vibrației de valență ν C=O, precum și nucleofilicitatea reactantului atacant, constituie obiectul unei alte lucrări (20).

Substanțele sintetizate sînt experimentate privind controlul metabolic în terapia hipoglicemiantă.

Faptul că literatura de specialitate nu semnalează modificările biochimice produse de 3,5-dimetilpirazol, ne-a determinat ca în prima fază să întreprindem un studiu comparativ între tolbutamid (N-p-toluen-sulfonil-N'-butil-uree), meguan

(crolhidrat de N,N-dimetil-biguanidină), insulină și 3,5-dimetilpirazol, în scopul stabilirii la nivelul metabolismului glucidic a etapelor celor mai sensibile la tratamentul cu 3,5-dimetilpirazol, cât și a evaluării acțiunii sale metabolice, pentru a putea în continuare să trecem la studiul relațiilor între acțiune și structură în seria 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor.

Experiențele au fost efectuate pe șobolani albi, masculi, cu greutate de 150—200 g, prin administrare intravenoasă, urmărindu-se următoarele etape din metabolismul glucidic: glicogenogeneza și glicogenoliza prin dozarea glicemiei și a glicogenului tisular, glicoliza anaerobă și neoglicogenogeneza prin urmărirea metaboliților acid piruvic și acid lactic, precum și enzimele implicate în aceste etape metabolice, hexochinoza și aldolaza.

În cazul administrării 3,5-dimetilpirazolului se constată o echilibrare a glicemiei la nivei ridicat, o creștere ușoară a glicogenului hepatic, o utilizare marcantă a lactatului tisular, o scădere a piruvatului fără menținerea unui paralelism cu lactatul, o creștere semnificativă a hexochinazei și o slabă depresiune a aldolazei. Se pare că 3,5-dimetilpirazolul favorizează consumul glucozei pe calea glicolizei anaerobe.

Menținerea glicogenului hepatic la valori ridicate se realizează pe seama neoglicogenozei, utilizând lactatul. Ritmul glicolizei este superior căii oxidative.

Concluzii

S-au sintetizat 20 de 1-acil-3,5-dimetilpirazol derivați ai unor acizi alifatici, aromatici, aril-alchilici, heterociclici, dintre care 9 nu sînt menționați în literatura cercetată și cărora li s-au stabilit constantele fizico-chimice.

Determinările spectrale I.R. arată că în general poziția benzii γ C=O se situează între 1760—1700 cm^{-1} .

S-au efectuat experiențe pe șobolani, urmărindu-se etapele principale din metabolismul glucidic, în terapia cu 3,5-dimetilpirazol și 1-carbamido-3,5-dimetilpirazol, comparativ cu cea insulinică, sulfamilureică și biguanidinică.

Sosit la redacție: 2 iulie 1971.

Bibliografie

1. DULIN W., WRIGHT J.: C. A. (1964), 61, 16073 c; 2. SMITH D. L., FORIST A. A., DULIN W.: J. of Med. Chem. (1965), 8, 3, 350; C. A. (1965), 62, 15249 f; 3. SMITH D. L., FORIST A. A., GERITTSSEN G.: C. A. (1966), 63, 2599 h; 4. SMITH D. L. și colab.: Il Farmaco (1966), 4, 329; 5. COJOCARU ZENAIDA: Rezumatul Congresului Național de Farmacie, București, 1968, 11; 6. COJOCARU ZENAIDA: Teză de doctorat: Contribuții la studiul unor derivați ai 1,3,4-oxadiazolului cu eventuală activitate biologică, I.M.F. Cluj, 1968; 7. STAAB H. A.: Ber. (1956), 89, 1927, 2088; 8. ROTHENBURG R. V.: Chem. Ber. (1894), 27, 1097; 9. RIED W., MEYER A.: Chem. Berg. (1957), 90, 2841; 10. AUWERS K. V., CAUER E.: J. Prakt. Chem. (1930), 2, 126, 177; 11. FOX H., GIBAS T.: C. Z. (1957), 681; 12. WRIGHT G. B. și colab.: J. Med. Chem. (1964), 7, 1, 102; 13. SEIDEL F. și colab.: Chem. Ber. (1935), 59, 1913; 14. RIED W., SCHLEIMER B.: Liebigs Ann. Chem. (1959), 626, 98; 15. RIED W., SCHLEIMER B.: Liebigs Ann. Chem. (1958), 619, 43; 16. Takeda chemical industries — Ltd. Fr. (1964), 1, 369, 476; C. A. (1964), 61, 16.073 g; 17. STAAB H. A.: Liebigs Ann. Chem. (1959), 622, 31; 18. MINGOIA Q., INGRAFFIA F.: Gazz. Chim. Ital. (1934), 279; 19. RIED W., SCHLEIMER B.: Angew. Chem. (1958), 70, 6, 164; 20. COJOCARU ZENAIDA, IONESCU C., ILIESCU T., GHIRAN DOINA: Rezumatul Congresului Național de Farmacie, București, 1968, 12.