

Cătălina Demetrescu und Viorica Manu

Synthese neuer Hydrazide der α -(p-Acetylamino-phenylamido)-zimtsäure

Aus dem Laboratorium für Organische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät und dem Laboratorium für Allgemeine Chemie der Polytechnischen Hochschule Bukarest, Rumänien

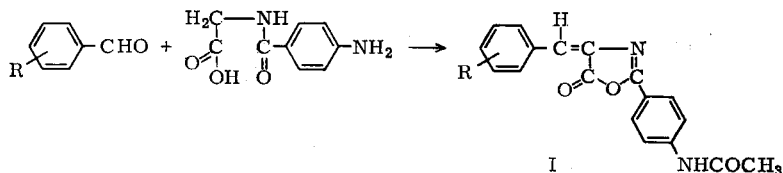
(Eingegangen am 4. September 1969)

Es wurden 14 neue Hydrazide der α -(p-Acetylamino-phenylamido)-zimtsäure mit antidepressiver Wirkung synthetisiert. Die Struktur dieser Verbindungen wurde chemisch und IR-spektroskopisch bewiesen. Der Einfluß der Acetylamino-Gruppe wie auch der Substituenten am Benzolring der Zimtsäure auf die pharmakodynamische Wirkung wird diskutiert.

Synthesis of New Hydrazides of α -(p-Acetylamino-phenylamido)-cinnamic Acid.

14 New hydrazides of α -(p-acetylamino-phenylamido)-cinnamic acid with antidepressive effect were synthesized. The structure of these compounds was proved chemically and IR-spectroscopically. The influence of the acetylamino-group and also the substituents in the benzene ring of the cinnamic acid on the pharmacodynamic effect is discussed.

Disubstituierte 2,4-Azylaktone stellen einen wertvollen Ausgangsstoff für die Synthese pharmakodynamisch aktiver und auf anderen Wegen schwer darstellbarer Substanzen dar¹⁻³). Durch Kondensation der p-Aminohippursäure mit aromatischen Aldehyden nach der Perkinschen Methode können in Anwesenheit von Acetanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat Verbindungen vom Typ I erzielt werden^{4) 5)}:



¹⁾ E. L. Benett und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. 72, 1806 (1950).

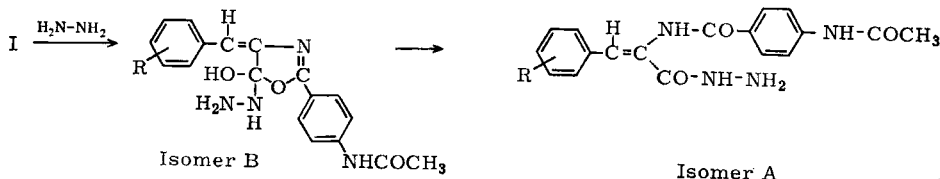
²⁾ S. Eiduson und M. S. Dunn, J. biol. Chemistry 219, 175 (1956).

³⁾ H. K. Mitchell und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. 69, 1232 (1947).

⁴⁾ C. Demetrescu, C. Chirita und V. Ion, Arch. Pharmaz. 300, 1043 (1967).

⁵⁾ M. Vangelovici, I. Lupsa, C. Bilegan und A. Muste, Studii si Cercet. St. Chim. Acad. R. S. R., Timisoara 7, 295 (1960).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hydrazinolyse untersucht. In erster Stufe wird die Anlagerung zum zyklischen Isomer B angenommen, das sich in das azyklische A umlagert:



R = H; Cl(o); OOCCH₃(o); OOCCH₃(m); NO₂(m); OOCCH₃(p) und OCH₃(m); OCH₂O (m, p); N(CH₃)₂(p); N(C₂H₅)₂(p). Der Benzolkern wurde auch durch Furan ersetzt.

Die neuen Verbindungen enthalten sowohl die Strukturelemente der Zimtsäure als auch des Hydrazins, also zwei pharmakodynamisch interessante Prinzipien⁶⁻¹⁰). Die acetylierte 4-Aminobenzoylkomponente sollte die Wirkung verstärken und die Toxizität mindern. Die Einführung von Substituenten mit verschiedenen E- und I-Effekten gestattet unterschiedliche Elektronenverteilungen zu erreichen.

Die synthetisierten Verbindungen wurden IR-spektroskopisch untersucht*). Als Beispiel wird das IR-Spektrum der Verbindung 11 gebracht (Abb. 1).

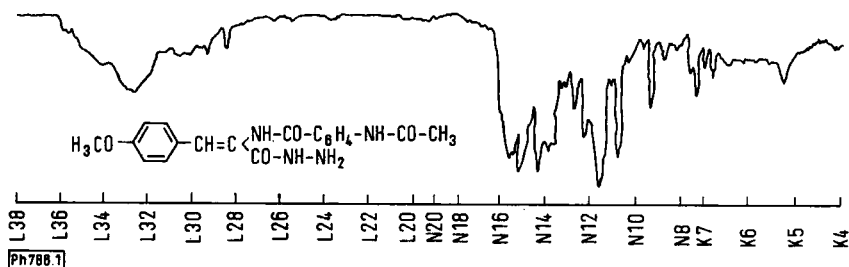


Abb. 1

Die Toxizität der Verbindungen wurde an Gruppen von je 20 weißen Mäusen geprüft und als sehr niedrig (500 mg/kgc.) gefunden**). Es wurden innerhalb 48 Std. weder toxische Erscheinungen noch letale Fälle beobachtet.

*) Die IR-Spektren wurden im Laboratorium für Spektroskopie des Onkologischen Instituts in Bukarest (Vorstand: Prof. Dr. O. Costăchel) mit einem automatischen Doppelstrahl-Spektrophotometer, Typ UR 10, aufgenommen. Wir sprechen unseren besonderen Dank dafür aus.

**) Die Toxizität der Hydrazide und deren Wirkung auf das zentrale Nervensystem wurde von Doz. Dr. V. Stroescu und A. Granici vom Lehrstuhl für Pharmakologie der Medizinischen Fakultät Bukarest untersucht, denen wir für ihren wertvollen Beitrag zu Dank verbunden sind.

⁶⁾ R. Cavier und M. Chaslot, Ann. pharmac. franc. 1956, 367.

⁷⁾ R. Granger, J. Giroux, J. Lanet und M. Corbier, Bull. Soc. chim. France 1958, 1160.

⁸⁾ M. Semonsky und J. Kunak, Chem. Listy 47, 568 (1953).

⁹⁾ C. Demetrescu, Dissertation, Universität Bukarest 1962.

¹⁰⁾ A. Preobrajensky, Him. Org. Lekarstv. Vescestv. Gozhimizdat, Moscova 1953, 103.

Die meisten der Hydrazide, intravenös an Hunde verabreicht, ergaben zentral anregende Wirkung, mit Erhöhung der Adrenalin-Hypertension, wahrscheinlich durch eine Hemmung der Monoamin-Oxidase.

Da die Toxizität praktisch null ist, können wir, nach den bisherigen uns zur Verfügung stehenden Ergebnissen, mit der Möglichkeit einer Verwertung der neuen Verbindungen in der Therapie depressiver Psychosen rechnen.

Beschreibung der Versuche

Das Hydrazid der α -(p-Acetyl-amino-phenylamido)-p-diäthylaminozimtsäure wurde aus 5,5 g (p-Acetyl-amino-phenyl)-2-(p)-diäthylamino-benzyliden-4-oxazolon-(5), in 55,5 ml absolutem Äthanol suspendiert, mit 1,6 ml Hydrazinhydrat hergestellt. Bei der Mischung der Reaktionskomponenten erwärmte sich die Lösung von selbst und nahm eine leuchtend rote Färbung an. Nach 50 Min. Erhitzen am Rückfluß und Abkühlung setzten sich glänzende orangefarbene Kristalle ab, Schmp. 242° (aus verd. Äthanol). Ausbeute 80%.

 $C_{22}H_{27}N_5O_3$ (409,5)

Ber.: N 17,10

Gef.: N 17,10

Das Hydrazid der α -(p-Acetyl-amino-phenylamido)-furylakrylsäure wurde aus 5,92 g (p-Acetyl-amino-phenyl)-2-furfuryliden-4-oxazolon-5, in 59,2 ml absolutem Äthanol, und 1,06 ml Hydrazinhydrat durch Istdg. Kochen am Rückfluß dargestellt. Nach dem Abkühlen setzten sich nadelförmige, farblose Kristalle ab. Schmp. 189° (aus Äthanol). Ausbeute 85%.

 $C_{16}H_{16}N_4O_4$ (328,3)

Ber.: N 17,06

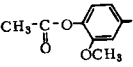
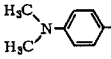
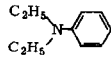
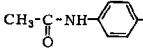
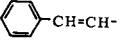
Gef.: N 17,09

Die übrigen ähnlich synthetisierten Hydrazide sind in Tab. 1 angeführt.

Tabelle 1

Nr.	R	Summen- formel und Mol.-Gew.	Schmp. und Kristallisa- tionslösungs- mittel	Ausbeute %	N %	
					Ber.	Gef.
1.		$C_{18}H_{18}N_4O_3$ (338,3)	206° (Äthanol)	50	16,59	16,71
2.		$C_{18}H_{17}ClN_4O_3$ (372,7)	228° (Äthanol)	52,5	15,03	15,03
3.		$C_{20}H_{20}N_4O_5$ (396,4)	250° (Äthanol)	62	14,13	14,19
4.		$C_{20}H_{20}N_4O_5$ (396,4)	267° (Äthanol)	67	14,13	14,16

Fortsetzung von Tabelle 1

Nr.	R	Summen- formel und Mol.-Gew.	Schmp. und Kristallisa- tionslösungs- mittel	Ausbeute %	N %	
					Ber.	Gef.
5.		$C_{18}H_{17}N_5O_5$ (383,4)	245° (Äthanol)	73	18,27	18,25
6.		$C_{21}H_{22}N_4O_6$ (426,4)	235° (Äthanol)	80	13,14	13,27
7.		$C_{19}H_{18}N_4O_5$ (382,4)	140° (Äthanol)	60	14,65	14,66
8.		$C_{18}H_{17}N_5O_5$ (383,4)	165° (Äthanol)	59	18,27	18,20
9.		$C_{20}H_{23}N_5O_3$ (381,4)	231° (Äthanol)	78	18,36	18,42
10.		$C_{22}H_{27}N_5O_3$ (409,5)	242° (Äthanol)	80	17,10	17,10
11.		$C_{19}H_{20}N_4O_4$ (368,4)	175° (Äthanol)	67	15,21	15,05
12.		$C_{20}H_{21}N_5O_4$ (395,4)	261° (Äthanol)	56	17,71	17,82
13.		$C_{20}H_{20}N_4O_3$ (364,4)	180° (Äthanol)	61	15,38	15,49
14.		$C_{16}H_{16}N_4O_4$ (328,3)	189° (Äthanol)	85	17,06	17,09