

KATARZYNA MITKA*, MAGDALENA BŁAŻUSIAK**

SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE
KWASÓW 5-[α -(1,3-DIOKSO-2-INDANYLO)-ARYLO]-
-BARBITUROWYCH
ORAZ 2-ARYLOMETYLENOINDANO-1,3-DIONÓW

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
OF 5-[α -(1,3-DIOXO-2-INDANYL)-ARYL]-BARBITURIC
ACIDS AND 2-ARYLMETHYLENEINDANE-1,3-DIONES

Streszczenie

W niniejszym artykule opisano syntezę kwasów 5-[α -(1,3-dioekso-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych w reakcji kondensacji odpowiednich 2-arylometylenopochodnych indano-1,3-dionu z kwasem barbiturowym. Kondensację prowadzono w warunkach reakcji Michaela. Za pomocą programu PASS dla otrzymanych związków wyznaczono prawdopodobieństwo aktywności farmakologicznej. Wyznaczono również prawdopodobieństwo dostępności biologicznej tych połączeń.

Słowa kluczowe: indano-1,3-dion, pochodne kwasu barbiturowego, addycja Michaela, aktywność biologiczna, dostępność biologiczna

Abstract

5-[α -(1,3-Dioxo-2-indanyl)-aryl]-barbituric acids were synthesized by the Michael addition of 2-arylmethyleneindane-1,3-diones to the barbituric acid. For these compounds prediction of pharmacological activity was calculated using PASS program. Probability of biological availability of these derivatives was calculated also.

Keywords: indane-1,3-dione, barbituric acid derivatives, Michael addition, biological activity, biological availability

* Dr inż. Katarzyna Mitka, Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

** Mgr inż. Magdalena Błażusiak, absolwentka, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Pochodne kwasu barbiturowego należą do znanych środków o działaniu uspokajającym i nasennym, działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pierwszy preparat z tej grupy połączeń został wprowadzony do leczenia w 1903 roku i od tego czasu zsyntezowano i przebadano pod względem farmakologicznym wiele pochodnych, co sprawiło, że jest to jedna z najlepiej poznanych grup środków leczniczych [1]. Barbiturany charakteryzują się działaniem przeciwdrgawkowym i wpływają depresyjnie na ośrodek naczynioruchowy i oddechowy. Mimo że same nie wywierają działania przeciwbólowego, to znacznie nasilają działanie np. niesteroidowych leków przeciwbólowo-przeciwzapalnych. Niekorzystną cechą barbituranów jest wywoływanie zależności psychicznej i fizycznej przy dłuższym okresie stosowania, a szybki wzrost tolerancji powoduje zwiększanie dawki. Ponadto osłabiają działanie wielu leków (m.in. hipoglikemicznych, przeciwkrzepliwych, środków antykoncepcyjnych) oraz wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, pogarszając uwapnienie kości [2]. Równocześnie wciąż poszukuje się nowych związków z tej grupy połączeń.

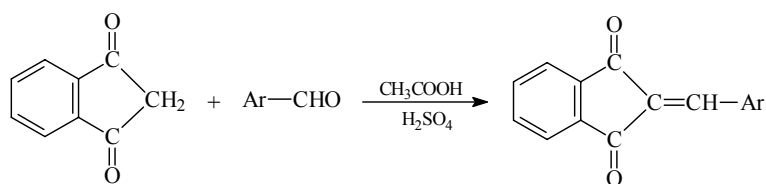
Również 2-podstawione pochodne indano-1,3-dionu są interesującymi związkami pod względem właściwości farmaceutycznych. Stanowią one jedną z najważniejszych klas β -diketonów, posiadających szerokie spektrum aktywności biologicznej, do której należą właściwości antykoagulacyjne, przeciwzapalne i psychofarmakologiczne [3]. W związku z tym zainteresowanie syntezą tego typu połączeń jest ciągle duże, o czym świadczą wciąż ukazujące się na ten temat publikacje [4–7]. Dokonuje się tego najczęściej przez modyfikację układu w pozycji 2, w reakcjach substytucji atomu wodoru różnymi rodzajami grup farmakoforowych [4, 8–13]. Przypuszcza się, że otrzymane w ten sposób pochodne indano-1,3-dionu również będą związkami biologicznie czynnymi.

2. Badania własne

Celem prowadzonych przez autorki badań była synteza kwasów 5- $[\alpha$ -(1,3-diokso-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych w reakcji kondensacji odpowiednich 2-arylometylenopochodnych indano-1,3-dionu z kwasem barbiturowym.

Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego działania farmakologicznego 2-arylometylenopochodnych indano-1,3-dionu oraz ich produktów kondensacji zostało określone za pomocą programu PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) [14], opracowanego w Instytucie Biochemii w Moskwie, a biodostępność tych połączeń (będąca ważną cechą związków biologicznie czynnych) została określona na podstawie ich właściwości fizycznych [15–17].

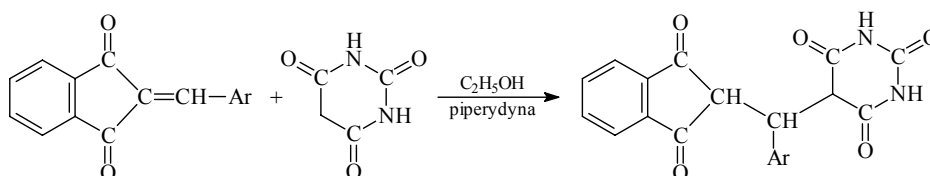
2-Arylometylenopochodne indano-1,3-dionu **3a–f** otrzymano w reakcji indano-1,3-dionu (**1**) z odpowiednim aryloaldehydem **2a–f** według procedury opisanej w literaturze [18, 19].

**1**

2 a: Ar = C₆H₅
b: Ar = 4-CH₃OC₆H₄
c: Ar = 4-CH₃SC₆H₄
d: Ar = 3-pirydył
e: Ar = 4-pirydył
f: Ar = 1-C₁₀H₇

3 a: Ar = C₆H₅
b: Ar = 4-CH₃OC₆H₄
c: Ar = 4-CH₃SC₆H₄
d: Ar = 3-pirydył
e: Ar = 4-pirydył
f: Ar = 1-C₁₀H₇

Otrzymane połączenia poddano następnie kondensacji z kwasem barbiturowym (**4**) w warunkach reakcji Michaela [13, 21, 22].



3 a: Ar = C₆H₅
b: Ar = 4-CH₃OC₆H₄
c: Ar = 4-CH₃SC₆H₄
d: Ar = 3-pirydył
e: Ar = 4-pirydył
f: Ar = 1-C₁₀H₇

4

5 a: Ar = C₆H₅
b: Ar = 4-CH₃OC₆H₄
c: Ar = 4-CH₃SC₆H₄
d: Ar = 3-pirydył
e: Ar = 4-pirydył
f: Ar = 1-C₁₀H₇

W tabelicy 1 przedstawiono temperatury topnienia, wydajności reakcji, wyniki analizy elementarnej oraz dane spektralne kwasów 5-[α-(1,3-dioekso-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych **5a-f**.

Tabela 1

Wydajności reakcji oraz wybrane właściwości fizyczne związków **5a-f**

Nr	<i>t</i> _{top.} [°C]	Wyd. [%]	Obliczono [%]			IR: ν [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]
			Otrzymano [%]	C	H		
5a	220–223	17,3	66,30 66,10	3,89 3,35	7,73 7,86	3425 (OH), 3208 (NH), 3093, 3022 (CH arom.), 2946, 2838 (CH alifat.), 1675, 1625 (NH amid.), 1615, 1590 (C=O), 1494, 1456 (C=C arom.), 1402 (CN), 729, 697 [δCH (arom., monopodst.)]	7,36–7,04 (m, H _{arom.} , 9H), 5,55 (s, CH, 1H), 4,24 (s, CH, 1H)

Nr	t_{top} [°C]	Wyd. [%]	Obliczono [%]			IR: ν [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]
			Otrzymano [%]				
			C	H	N		
5b	148–150	58,4	64,28 63,92	4,11 4,22	7,14 6,86	3439 (NH+OH), 3209 (CH arom.), 3074, 2845 (CH alifat.), 1683 (NH amid.), 1624, 1603 (C=O), 1461, 1433 (C=C, arom.), 1313 (CN), 1270 (OCH ₃), 680 [δ CH (arom., monopodst.)]	8,67–7,08 (m, H _{arom.} , 8H), 3,95 (s, CH ₃ , 3H)
5c	159–160	52,7	61,75 62,04	3,95 4,01	6,88 6,45	3434 (NH), 3201, 3084 (CH arom.), 2920, 2853 (CH alifat.), 1745 (NH amid.), 1703, 1675 (C=O), 1573, 1540, 1493 (C=C arom.), 1444 δ CH (CH ₃), 1416 [δ CH ₃ (sym.)], 1349 (SCH ₃), 792, 761, 734 [δ CH (arom., monopodst.)]	8,60–7,22 (m, H _{arom.} , 8H), 3,47 (s, CH ₃ , 3H)
5d	231–233	47,5	62,81 62,10	3,61 3,42	11,56 11,09	3431 (OH), 3385 (NH), 3047, 3003 (CH arom.), 2948, 2854 (CH alifat.), 1678 (NH amid.), 1623, 1590 (C=O), 1473, 1457 (C=C, arom.), 1408 (CN), 730, 711 [δ CH (arom., monopodst.)]	9,9 (s, NH, 1H), 8,31–7,09 (m, H _{arom.} , 8H), 3,58 (s, CH, 1H)
5e	317–320	26,2	62,81 62,98	3,61 3,99	11,56 11,92	3406 (OH), 3217 (NH), 3147, 3082 (CH arom.), 2921, 2866 (CH alifat.), 1709 (NH amid.), 1634 (C=O), 1496, 1466 (C=C, arom.), 1385 (CN), 707, 650 [δ CH (arom., monopodst.)]	10,28 (s, NH, 1H), 8,68–7,34 (m, H _{arom.} , 8H), 3,56 (s, CH, 1H)
5f	219–220,5	57,5	69,89 69,32	3,91 3,43	6,97 6,27	3426 (NH+OH), 3135 (CH arom.), 2949, 2838 (CH alifat.), 1680 (NH amid.), 1620, 1587 (C=O), 1509, 1454 (C=C, arom.), 1389 (CN), 728, 690 [δ CH (arom., monopodst.)]	9,8 (s, NH, 1H), 8,49–7,13 (m, H _{arom.} , 11H), 6,09 (s, CH, 1H), 3,65 (s, CH, 1H)

2.1. Prawdopodobieństwo aktywności farmakologicznej

Uwzględniając fakt, że stosowane w badaniach pochodne indano-1,3-dionu **3a–f** wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, a także to, że w cząsteczkach zsyntezowanych kwasów 5-[α -(1,3-dioksyo-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych **5a–f** występują dwa fragmenty farmakoforowe, tj. indano-1,3-dionu i kwasu barbiturowego, sprawdzono prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności biologicznej obydwu grup związków. W tym celu zastosowano program PASS [14].

Określona za pomocą programu PASS aktywność pochodnych **3a–f** porównano z właściwościami 2-fenyloindano-1,3-dionu, który jest stosowany w leczeniu pod nazwą fenindion. Fenindion jest lekiem działającym przeciwzakrzepowo, należy do antyvitamin K [23].

Prawdopodobieństwo wystąpienia działania farmakologicznego dla 2-arylometylenopochodnych indano-1,3-dionu **3a–f** przedstawiono w tabl. 2.

Tablica 2

Prawdopodobieństwo (Pa) wystąpienia działania farmakologicznego dla połączeń **3a–f**

Rodzaj aktywności	Pa [%] dla						
	fenindion	3a	3b	3c	3d	3e	3f
Hemostatyk	–	91,5	80,3	80,6	75,2	81,2	86,9
Antykoagulant	93,4	–	–	–	–	–	–
Koagulant	–	91,4	78,0	75,4	75,2	82,1	88,3
Leczenie niedokrwienia mięśnia sercowego	–	77,8	78,7	75,6	61,0	75,2	70,2
Przeciwłojotokowa	83,1	72,9	77,8	–	84,6	75,8	68,7
Przeciwnowotworowa	–	58,5	51,4	–	56,3	56,0	62,8

Jak wynika z analizy uzyskanych wyników, otrzymane 2-arylometylenoindano-1,3-diony **3a–f**, w przeciwieństwie do 2-fenyloindano-1,3-dionu (który jest antykoagulantem), charakteryzują się wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia działania koagulacyjnego i hemostatycznego (75–91%). Cechuje je również stosunkowo wysokie prawdopodobieństwo aktywności przeciwłojotokowej (69–85%), natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności przeciwnowotworowej waha się od 51 do 63%. Ponadto mogą mieć zastosowanie m.in. w leczeniu niedokrwienia mięśnia sercowego.

Dane zebrane w tabl. 3 wskazują, że indano-1,3-diony **3a–f** mogą spowalniać niektóre procesy zachodzące w żywych organizmach. Podobnie jak 2-fenyloindano-1,3-dion, są one inhibitorami wychwytu impulsów nerwowych – prawdopodobieństwo wystąpienia takiego mechanizmu działania waha się w przedziale 50–70%, natomiast dla 2-fenyloindano-1,3-dionu jest ono wyższe i wynosi 84,6%. Ponadto wykazują one prawdopodobne działanie jako inhibitory cyklooksygenazy 1 i oksydoreduktazy. Prawdopodobieństwo takich działań wynosi 55–68% (jedynie w przypadku połączenia **3c** jest niższe). Natomiast w przypadku 2-fenyloindano-1,3-dionu prawdopodobieństwo działania jako inhibitora oksydoreduktazy jest stosunkowo wysokie (74,8%).

Ze względu na to, że połączenia **5a–f** są pochodnymi kwasu barbiturowego, należało oczekiwać, że podobnie jak kwas barbiturowy, będą one związkami biologicznie aktywnymi. Przewidywaną aktywność farmakologiczną tych związków, podobnie jak w przypadku pochodnych **3a–f**, określono za pomocą programu PASS [14].

Tablica 3

Prawdopodobieństwo (Pa) wystąpienia określonego mechanizmu działania dla 2-arylometylenopochodnych indano-1,3-dionu 3a–f

Rodzaj mechanizmu	Pa [%] dla						
	fenindion	3a	3b	3c	3d	3e	3f
Inhibitor wychwytu impulsów nerwowych	84,6	70,1	53,2	57,8	50,5	52,6	74,6
Inhibitor cyklooksygenazy 1	–	66,7	68,3	64,7	61,0	68,6	63,9
Inhibitor oksydoreduktazy	74,8	64,8	60,1	–	55,3	63,7	56,2
Antagonista interleukin 1	–	57,4	52,7	73,1	60,3	64,7	52,3

Przewidywaną aktywność biologiczną kwasów 5-[α -(1,3-dioksy-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych **5a–f** (tabl. 4) porównano z właściwościami kwasu 5-etylo-5-fenylbarbiturowego, związku stosowanego w leczeniu pod nazwą fenobarbital [23]. Działa on uspokajająco, w większych dawkach długotrwale nasennie i przeciwdrgawkowo. Obwodowo osłabia napięcie mięśni gładkich, działając przeciwskurczowo. Ponadto z uzyskanych za pomocą programu PASS [14] danych wynika, że kwasy **5a–f** charakteryzują się stosunkowo wysokim prawdopodobieństwem określonego mechanizmu działania na organizm (tabl. 5).

Tablica 4

Prawdopodobieństwo (Pa) wystąpienia działania farmakologicznego dla kwasów 5-[α -(1,3-dioksy-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych 5a–f

Rodzaj aktywności	Pa [%] dla						
	fenobarbital	5a	5b	5c	5d	5e	5f
Przeciwpadaczkowa	92,8	64,4	50,4	–	52,3	55,1	65,5
Kardiotoksyczna	53,6	58,8	58,6	–	–	51,7	65,6
Drgawkowa	–	60,0	55,5	–	57,6	59,9	60,9
Leczenie gośńca	–	55,7	51,4	–	–	50,3	56,3
Inhibitor powstawania leukocytów	56,9	52,6	50,7	–	–	–	51,1

Tablica 5

Prawdopodobieństwo (Pa) wystąpienia określonego mechanizmu działania dla kwasów 5-[α -(1,3-dioksy-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych 5a–f

Rodzaj mechanizmu	Pa [%] dla						
	fenobarbital	5a	5b	5c	5d	5e	5f
Inhibitor flawiny	88,3	84,6	81,5	77,9	77,0	78,7	83,5
Inhibitor dehydrogenazy alkoholowej	78,4	80,9	71,8	67,7	78,6	78,0	79,4
Inhibitor proteazy adenylozotryfosforanowej	–	76,3	64,8	65,9	64,8	68,1	74,7
Inhibitor reduktazy glukuronianowej	60,4	73,4	60,3	60,0	63,9	62,9	72,7

Z porównania uzyskanych za pomocą programu PASS aktywności pochodnych **5a–f** z aktywnością fenobarbitalu wynika, że połączenia te również winny wykazywać działanie uspokajające. Okazało się jednak, że żaden z testowanych związków nie charakteryzuje się taką aktywnością. Prezentowane w tabl. 4 dane wskazują również, że połączenia te cechuje wysokie prawdopodobieństwo działania farmakologicznego, odmiennego od działania fenobarbitalu. Związane to jest prawdopodobnie z obecnością w układzie kwasów **5a–f** ugrupowań farmakoforowych, przypisywanych przez system PASS działaniu np. kardiotoksycznemu (prawdopodobieństwo wystąpienia takiej aktywności wynosi 52–66%) lub przeciwpadaczkowemu (50–65%). Prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności przeciwpadaczkowej połączeń **5a–f** jest znacznie niższe niż dla fenobarbitalu (92,8%). Należy zauważyć, że w przeciwieństwie do fenobarbitalu związki **5a–f** mogą wywoływać drgawki (56–61%). Ponadto mogą one być zastosowane w leczeniu gośćca, natomiast fenobarbital nie ma takiej właściwości. Połączenia **5a**, **b** i **f** charakteryzują się ok. 50% prawdopodobieństwem działania jako inhibitory powstawania leukocytów.

Z danych przedstawionych w tabl. 4 wynika, że dla kwasu 5- α -(1,3-dioksa-2-indanylo)-[4-(metylosulfanylo)fenylo]metylo}-barbiturowego (**5c**) prawdopodobieństwo wystąpienia którejkolwiek z wymienionych aktywności farmakologicznych jest niższe niż 50%.

Z kolei wyniki uzyskane za pomocą programu PASS, a dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia określonego mechanizmu działania, wskazują, że kwasy **5a–f**, podobnie jak fenobarbital, mogą działać jako inhibitory flawiny (odpowiednio 77–85% i 88% dla fenobarbitalu), inhibitory dehydrogenazy alkoholowej (68–81%), czy też jako inhibitory reduktazy glukuronianowej. Również prawdopodobieństwo działania jako inhibitora proteazy adenozynotrójfosforanowej jest stosunkowo wysokie i mieści się w granicach 65–76%.

Z danych zebranych w tabl. 2–5 wynika również, że w danej grupie aktywności oraz mechanizmu działania rodzaj podstawnika arylowego w związkach **3a–f** i **5a–f** wywiera nieznaczny wpływ na wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia danej cechy.

2.2. Prawdopodobieństwo dostępności biologicznej

Ze względu na fakt, że pochodne kwasu barbiturowego są od wielu lat stosowane w praktyce farmakologicznej jako leki uspokajające i nasenne, natomiast 2-podstawione pochodne indano-1,3-dionu wykazują aktywność farmakologiczną w bardzo wielu kierunkach (np. aktywność antykoagulacyjną [24–26], hipermetaboliczną [27], efekty pasożyto-bójcze [28], gryzoniobójcze [29], znieczulające [30], antybakteryjne [31], a także mają zdolność rozszerzania oskrzeli [32]) oraz określone za pomocą programu PASS prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności biologicznej, pozwalają przypuszczać, że połączenia **3a–f** oraz **5a–f** mogą stać się potencjalnymi lekami.

Ważną cechą leków jest ich dostępność biologiczna, która określa zdolność badanego związku do przejścia przez membranę biologiczną. Charakteryzuje się ją na podstawie analizy takich właściwości fizycznych cząsteczki, jak: powierzchnia polarna (PSA – *Polar Surface Area*), masa molowa, hydrofobowość ($\log P$), liczba miejsc o charakterze donorowym lub akceptorowym wiązań wodorowych (znanych jako „reguła pięciu” opracowana przez Lipińskiego [33]). Według tej reguły leki uznawane są za dobrze wchłaniające się po podaniu doustnym, jeżeli:

- a) masa molowa jest mniejsza niż 500 Da,
- b) mają pięć lub mniej miejsc w cząsteczce o donorowym charakterze wiązań wodorowych (grupy –OH lub –NH),

- c) mają dziesięć lub mniej miejsc w cząsteczce o charakterze akceptorowym wiązań wodorowych (liczonych względem atomów tlenu i azotu),
 d) $\log P$ (log współczynnika podziału pomiędzy oktanol i wodę) jest mniejszy niż 5 [16, 17].

Powierzchnia polarna cząsteczki (PSA) definiowana jest jako suma polarnych powierzchni Van der Waalsa atomów w cząsteczce (zwykle azotu i tlenu). Określenie PSA klasyczną metodą (3D PSA) jest sposobem czasochłonnym, gdyż wiąże się z ustaleniem trójwymiarowego modelu cząsteczki o globalnym minimum energetycznym, co wymaga zastosowania specjalnego oprogramowania. Na podstawie licznych badań stwierdzono, że leki dobrze wchłaniające się po podaniu doustnym powinny charakteryzować się wartościami PSA nie wyższymi niż ok. 140–150 Å², natomiast wartości PSA w przypadku przenikania przez barierę krew–mózg powinny wynosić ok. 90 Å². Ertl i współpracownicy [15, 34] opracowali procedurę pozwalającą na szybkie określenie PSA bez konieczności wyznaczania trójwymiarowego modelu cząsteczki. Procedura ta opiera się na sumowaniu stabelaryzowanych udziałów, jakie do całkowitej powierzchni polarnej wnoszą poszczególne polarne fragmenty, i zwana jest TPSA (*Topological PSA*). Wartości PSA określone metodą TPSA oraz metodą 3D PSA są praktycznie takie same.

W tabelicy 6 przedstawiono masy molowe, wyniki obliczeń PSA, wartości $\log P$ oraz wyznaczone liczby miejsc w cząsteczce o donorowym (H-d) i akceptorowym (H-a) charakterze wiązań wodorowych (H-a) dla 2-arylometylenoindano-1,3-dionów **3a–f** oraz produktów ich kondensacji z kwasem barbiturowym **5a–f**, a także dla 2-fenyloindano-1,3-dionu i kwasu 5-etylo-5-fenylobarbiturowego.

Tabela 6

Masy molowe, wyniki obliczeń PSA, wartości $\log P$ oraz wyznaczone liczby miejsc o donorowym (H-d) i akceptorowym (H-a) charakterze wiązań wodorowych dla 2-arylometylenopochodnych indano-1,3-dionu **3a–f oraz produktów ich kondensacji z kwasem barbiturowym **5a–f****

Związek	M [g/mol]	PSA [Å ²]	$\log P$	Liczba H-d	Liczba H-a
2-Fenyloindano-1,3-dion	222	34,14	2,78	0	2
3a	234	34,14	2,49	0	2
3b	264	43,38	2,44	0	3
3c	280	34,14	2,96	0	3
3d	235	47,03	1,38	0	3
3e	235	47,03	1,38	0	3
3f	284	34,14	3,78	0	2
Kwas 5-etylo- -5-fenylobarbiturowy	232	75,27	1,40	2	5
5a	362	109,41	1,31	2	7
5b	392	118,64	1,25	2	8
5c	408	109,41	1,78	2	8
5d	363	122,31	0,20	2	8
5e	363	122,31	0,20	2	8
5f	412	109,41	2,60	2	7

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że zarówno 2-arylometylenoindano-1,3-diony **3a–f**, jak i kwasy 5-[α -(1,3-diokso-2-indanylo)-arylo]-barbiturowe **5a–f**

spełniają wszystkie warunki podane przez Lipińskiego w „regule pięciu”. Ponadto wartości PSA poniżej 140 \AA^2 wskazują, że analizowane połączenia powinny być dobrze wchłaniane po podaniu doustnym. W przypadku 2-arylometylenoindano-1,3-dionów **3a–f** wartości PSA są takie same lub też niewiele różnią się w stosunku do wartości określonej dla 2-fenyloindano-1,3-dionu, natomiast dla połączeń **5a–f** wartości PSA są wyższe o 45–62% w porównaniu z kwasem 5-etylo-5-fenylobarbiturowym.

3. Część eksperymentalna

Strukturę otrzymanych związków ustalono na podstawie wyników analiz widm protonowego rezonansu magnetycznego ($^1\text{H-NMR}$), widm w podczerwieni (IR) oraz analizy elementarnej (C, H, N).

Temperatury topnienia (nie korygowane) oznaczono za pomocą aparatu Bötiusa.

Widma $^1\text{H-NMR}$ wykonano z zastosowaniem aparatu Tesla BS – 587A (80 MHz) w obecności TMS jako wzorca wewnętrznego. Widma IR wykonano, stosując spektrometr Bio-Rad FTS – 175C (pastylki z KBr). Do analizy elementarnej wykorzystano aparat C, H, N – Perkin Elmer 2400.

Do chromatografii kolumnowej zastosowano silica-gel 60 firmy Merck o wielkości ziaren 0,063–0,200 mm, natomiast chromatografię cienkowarstwową wykonano na standardowych płytkach (20×20 cm) firmy Merck pokrytych silica-gelem 60F254 o grubości warstwy 0,2 mm.

3.1. Synteza 2-arylometylenoindano-1,3-dionów **3a–f**

2-Arylometylenopochodne indano-1,3-dionu **3a–f** otrzymano według procedury opisanej w literaturze [18, 19, 35].

3.2. Synteza kwasów 5-[α -(1,3-diokso-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych **5a–f**; ogólna procedura [13]

0,002 mol odpowiedniego 2-arylometylenoindano-1,3-dionu **3a–f** rozpuszczono w 10–90 cm³ gorącego alkoholu etylowego, po czym dodano 0,27 g (0,002 mol) kwasu barbiturowego (**4**) oraz 0,4 cm³ piperydyny jako katalizatora. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 5 h. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą i zakwaszono rozcieńczonym HCl (1:2) do pH ok. 1. Surowy produkt reakcji po odsączeniu przemyto wodą i wysuszono, a następnie przekrystalizowano z alkoholu etylowego.

4. Podsumowanie

W reakcji addycji Michaela kwasu barbiturowego (**4**) do 2-podstawionych pochodnych indano-1,3-dionu, zawierających różne rodzaje ugrupowań karbo- i heterocyklicznych **3a–f** zsyntezowano serię nowych połączeń heterocyklicznych – kwasów 5-[α -(1,3-diokso-2-indanylo)-arylo]-barbiturowych **5a–f**. Reakcje te zachodziły z zadowalającymi wydajnościami. Obecność w cząsteczkach zsyntezowanych połączeń **5a–f** dwóch rodzajów ugru-

powań farmakoforowych pozwala przypuszczać, że otrzymane kwasy 5-[α -(1,3-dioksa-2-indanylo)-arylo]-barbiturowe **5a-f** również będą związkami biologicznie aktywnymi, co potwierdzono za pomocą programu PASS. Wyznaczono także parametry decydujące o dostępności biologicznej tych pochodnych.

Literatura

- [1] Pawełczyk E. (red.), *Chemia leków*, PZWL, Warszawa 1978.
- [2] Kostowski W. (red.), *Farmakologia – podstawy farmakoterapii*, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1998.
- [3] Afsah E.M., Hamama W.S., Etman H.A., Sayed-Ahmed A.F., *Boll. Chim. Farm.*, **134** (7), 1995, 380.
- [4] Etman H.A., Sofa M.A., Metwally M.A., *Boll. Chim. Farm.*, **134** (5), 1995, 249.
- [5] Franz C., Heinisch G., Holzer W., Mereiter K., Strobl B., Zheng C., *Heterocycles*, **41** (11), 1995, 2527.
- [6] Afsah E.M., Etman H.A., Hamama W.S., Sayed-Ahmed A.F., *Boll. Chim. Farm.*, **137** (7), 1998, 244.
- [7] Afsah E.M., Hamama W.S., Etman H.A., Sayed-Ahmed A.F., *Boll. Chim. Farm.*, **140** (1), 2001, 46.
- [8] Afsah E.M., Amer F.A., Etman H.A., *Z. Naturforsch.*, **34b**, 1979, 502.
- [9] Amer F.A., Afsah E.M., Etman H.A., *Z. Naturforsch.*, **34b**, 1979, 867.
- [10] Afsah E.M., Hassan H.M., El-Agizy S.A., Zimaity M.T., *J. Prakt. Chem.*, **326**, 1984, 841.
- [11] Hamama W.S., Hammouda M., Afsah E.M., *Z. Naturforsch.*, **43b**, 1988, 897.
- [12] Hammouda M., Hamama W.S., Kandeel E.M., Afsah E.M., *Pharmazie*, **43**, 1988, 529.
- [13] Afsah E.M., Hammouda M., Khalifa M.M., Zimaity M., *Pharmazie*, **45**, 1990, 255.
- [14] www.ibmh.msk.su/PASS.
- [15] Ertl P., Rhode B., Seler P., *J. Med. Chem.*, **43**, 2000, 3714.
- [16] Wermuth C.G., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, Londyn 2003.
- [17] Jorgensen W.L., *Science*, **303**, 2004, 1813.
- [18] Geita L.S., Vanags G.A., *Zh. Obshch. Khim.*, **27** (11), 1957, 3109; *Chem. Abstr.*, **52**, 1958, 9111g.
- [19] Mitka K., *Synteza i właściwości siarkowych pochodnych 2-aryloindano-1,3-dionu jako związków o potencjalnej aktywności biologicznej*, praca doktorska, Politechnika Krakowska, Kraków 2002.
- [20] Afsah E.M., Hammouda M., Zoorob H., Kalifa M.M., Zimaity M., *Pharmazie*, **45** (4), 1990, 255.
- [21] Asiri A.M., *Molecules*, 2000, M170.
- [22] Asiri A.M., *Molecules*, 2000, M183.

- [23] Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A., *Leki współczesnej terapii*, Wyd. Fundacji Büchnera, Warszawa 2001.
- [24] Lombardino J.G., Holland G.F., US 3 622 632, 1971.
- [25] Banghetti A., Staibano G., Fanelli O., GB 1 380 089, 1975.
- [26] *The Merck Index*, 12th Edition, Merck & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 1996.
- [27] Soederberg U., Wachtmeister C.A., *J. Pharmacol. Ex. Therap.*, **117**, 1956, 298.
- [28] Hazleton L.W., Dolmen W.H., US 2 884 357, 1959.
- [29] Correll J.T., US 2 900 302, 1959.
- [30] Kubovic M., Prawic M., Atanackovic D., *Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, **90**, 1955, 660.
- [31] Gori E., *Thrombosis and Embolism*, I International Conf., Basel 1954.
- [32] Blumberg H., Dayton H.B., Gordon S.M., *Science*, **127**, 1958, 188.
- [33] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P.J., *Adv. Drug Delivery Rev.*, **23**, 1997, 3.
- [34] www.molinspiration.com.
- [35] Mitka K., Kowalski P., Pawelec D., Majka Z., praca przesłana do redakcji czasopisma: *Croatica Chemica Acta*.