

615.1/061,  
Ф-24

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

# ФАРМАЦИЯ

*Республиканский межведомственный сборник*

В ы п у с к 2

416612  
219714



«ЗДОРОВ'Я»

КИЕВ — 1975

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

БІБЛІОТЕКА

В сборнике помещены научные статьи, отражающие результаты исследований, направленных на поиск биологически активных соединений в ряду синтетических и природных веществ, показана связь между их химическим строением и физиологической активностью. Описаны новая технология изготовления лекарств и методы аналитического контроля лекарственных средств, а также организационно-экономические исследования в области аптечного производства.

Сборник рассчитан на широкий круг работников, занятых в области фармации и химии.

**Редакционная коллегия при Харьковском государственном  
фармацевтическом институте:**

*М. И. Борисов, М. Н. Бушкова, Е. А. Волкова (отв. секретарь), В. Ф. Десенко, З. И. Еремина, Н. П. Максютин, П. А. Петухин (зам. отв. редактора), Д. П. Сало (отв. редактор), Н. М. Туркевич, Л. Д. Халева.*

© Издательство «Здоров'я», 1975.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР**

**Ф А Р М А Ц И Я**

*Республиканский межведомственный сборник*

**Выпуск 2**

Редактор издательства *С. С. Ларина*. Художественный редактор *Н. Ф. Кормыло*. Технический редактор *В. П. Бойко*. Корректоры *Л. И. Пилевская, Л. М. Тищенко*.

---

БФ10144. Заказ 433. Сдано в набор 3/1 1975 г. Подписано к печати 14/VII 1975 г. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Тираж 4000. Уч.-изд. л. 7,86. Физ. печ. л. 7,75. Усл. печ. л. 7,21. Бумага тип. № 1. Цена 61 коп.

Издательство «Здоров'я», г. Киев, ул. Кирова, 7, тел. 93-55-34.

---

4-я военная типография.

**9-Аминоакридины и их 9-N-производные (IX—XIV).** 0,05 моля (V—VIII) растворяют в 5 г фенола при 70° и при перемешивании прибавляют 0,01 моля карбоната аммония или N,N-диметилендиамина. Перемешивание продолжают в течение 1 ч при 100°. По охлаждении смесь обрабатывают 10% раствором едкого натра. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают теплой водой, высушивают и кристаллизуют.

**9-Диацетиламиноакридины (XV—XVIII).** Растворяют в 15 мл пиридина 0,01 моля IX—XII, добавляют 15 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида и нагревают в колбе с обратным холодильником 2 ч при 120—130°. Затем полученный раствор выливают в теплую воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой, высушивают и кристаллизуют.

### Л и т е р а т у р а

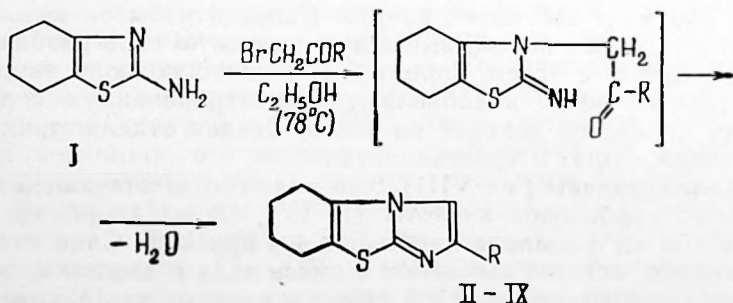
1. Альберт Э. — В кн.: Избирательная токсичность. М., ИЛ, 1971, с. 382.
2. Rassmussen A. F., Stokes J. C. Chem. Abstr., 1951, 45, 10, 4304.
3. Ullmann F. Lieb. Ann., 1907, 355, 312.

### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ

#### 5, 6, 7, 8-ТЕТРАГИДРОИМИДАЗО-(2,1-в)-БЕНЗОТИАЗОЛА

А. Н. Красовский, Н. П. Гринь, П. М. Кочергин, Л. Н. Кубрак.  
Запорожье

Мы подробно изучили реакцию 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола (I) с  $\alpha$ -бромкетонами жирного, жирно-ароматического и гетероциклического ряда. Установлено, что эта реакция легко протекает при кипячении в этаноле. Выход трициклических соединений (II—IX, таблица) составляет 73—98%. Лишь в случае малоустойчивого 2-бромацетилтиофена выход соединения IX снижается до 36%.



Интересно отметить, что при взаимодействии 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола (I) с  $\alpha$ -бромкетонами на холоде (18—20°) выделяются трициклические соединения, а не промежуточные 2-имино-3-ацилметилтетрагидробензотиазолины, как в 2-аминобензотиазолах. Это можно объяснить тем, что 2-имино-3-ацилметилтетрагидробензотиазолины в связи с отсутствием аннелированного ароматического бензольного кольца являются, по видимому, малоустойчивыми соединениями и легко циклизуются в соответствующие производные тетрагидроимидазо-(2,1-в)-бензотиазола.

Аналогичные случаи описаны в литературе. Так, при взаимодействии тиомочевины с  $\alpha$ -галогенкетонами даже в очень мягких условиях (0—20°) сразу образуются производные 2-аминотиазола, а не промежуточные S-ацилметилизотиомочевинны [1].

Строение соединений II—IX подтверждено ИК- и ПМР-спектрами. В ИК-спектрах этих соединений отсутствуют полосы поглощения NH- и CO-групп. В ПМР-спектре соединения II четко различаются сигналы протонов группы  $C(CH_3)_3$  (1,26 м.д.),  $H_3$  (6,9 м.д.) и группы  $CH_2$  гидрированного бензольного ядра (мультиплет протонов в области 1,83—2,53 м.д.).

К раствору 0,01 моля 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола (I) в 15—20 мл этанола прибавляют 0,01—0,011 моля  $\alpha$ -бромкетона, смесь кипятят 5—6 ч,

Производные 5,6,7,8-тетрагидроимидазо-(2,1-в)-бензотиазола (II—IX)

| Соединение | R                      | Т. пл., °C | Брутто-формула          | Найдено, % |     |      |      | Вычислено, % |     |      |      | Выход, % |
|------------|------------------------|------------|-------------------------|------------|-----|------|------|--------------|-----|------|------|----------|
|            |                        |            |                         | C          | H   | N    | S    | C            | H   | N    | S    |          |
|            |                        |            |                         |            |     |      |      |              |     |      |      |          |
| II         | $C(CH_3)_3$            | 126—127    | $C_{13}H_{18}N_2S$      | 66,5       | 7,7 | 12,0 | 13,8 | 66,6         | 7,7 | 11,9 | 13,7 | 73       |
| III        | $C_6H_5$               | 168—169    | $C_{15}H_{14}N_2S^1$    |            |     |      |      |              |     |      |      | 80       |
| IV         | $n\text{-}CH_3C_6H_4$  | 184—185    | $C_{16}H_{16}N_2S$      | 71,8       | 6,1 | 10,4 | 12,1 | 71,6         | 6,0 | 10,4 | 11,9 | 89       |
| V          | $n\text{-}CH_3OC_6H_4$ | 148—149    | $C_{16}H_{16}N_2OS$     | 67,9       | 5,5 | 9,8  | 11,4 | 67,6         | 5,7 | 9,8  | 11,3 | 87       |
| VI         | $n\text{-}BrC_6H_4$    | 178—179    | $C_{15}H_{13}BrN_2S^2$  | 54,1       | 3,7 | 8,5  | 9,7  | 54,1         | 3,9 | 8,4  | 9,6  | 98       |
| VII        | $m\text{-}O_2NC_6H_4$  | 200—201    | $C_{15}H_{13}N_2O_2S$   | 60,5       | 4,5 | 14,4 | 10,8 | 60,2         | 4,4 | 14,0 | 10,7 | 91       |
| VIII       | $n\text{-}O_2NC_6H_4$  | 233—234    | $C_{15}H_{13}N_3O_2S^3$ |            |     |      |      |              |     |      |      | 93       |
| IX         | $C_4H_9S^4$            | 187—188    | $C_{13}H_{12}N_2S_2$    | 60,3       | 4,3 | 10,8 | 24,3 | 60,0         | 4,6 | 10,8 | 24,6 | 36       |

Примечания: <sup>1</sup> по данным литературы т. пл. 169°C; <sup>2</sup> найдено: Br 24,0%; вычислено: Br 24,0%; <sup>3</sup> по данным литературы т. пл. 233—234°C; <sup>4</sup>  $C_4H_9S$ -2-генил.

охлаждают, осадок гидробромида отфильтровывают, промывают эфиром. Свободные основания II—IX получают путем нейтрализации водных или спиртовых растворов их гидробромидов содой или водным раствором аммиака.

Свойства соединений II—IX: бесцветные, кремовые (IX) или желтые (VII, VIII) кристаллические вещества основного характера, растворимые в органических растворителях, нерастворимые в воде. Для анализа соединения очищены кристаллизацией из этанола (III, IV, VI), водного этанола (II, V), смеси ДМФА — вода, 2 : 1 (VII—IX).

#### Л и т е р а т у р а

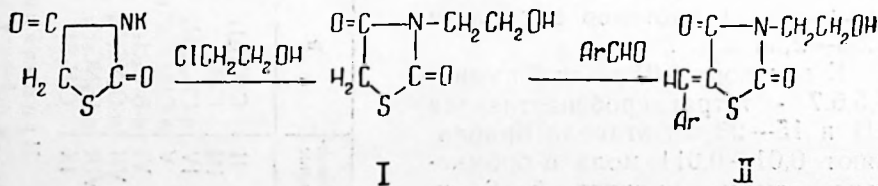
1. Уилл Р. Х., Инглэнд Д. К., Бер Л. К. — В кн.: Органические реакции, 6. М., ИЛ, 1953, с. 301.

### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-β-ОКСЭТИЛТИАЗОЛИДИНДИОНА-2,4 И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

О. Г. Демчук. Львов

Производные этаноламина нашли широкое применение в медицинской практике как современные лечебные средства. К ним относятся ацетилхолинхлорид, спазмолитин, апрофен, метацин, мепанит, амизил, диамифен, дитилин, димедрол, ацефен и др. В молекулах указанных веществ атомы азота замещены различными субституэнтами. В связи с актуальностью вопроса синтеза новых производных этаноламина, обладающих биологической активностью, мы поставили цель получить соединения, в молекулах которых атом азота аминоэтанола был бы внедрен в тиазолидиновый цикл.

Для выполнения поставленной задачи калиевую соль тиазолидиндиона-2,4 мы вводили в реакцию с этиленхлоргидрином в диметилформамиде, в результате был получен 3-β-оксэтилтиазолидиндион-2,4 с выходом 71,3%. Дальнейшие исследования показали, что синтезированное соединение очень легко вступает в реакцию конденсации с оксосоединениями и образует 5-замещенные производные II:



## СОДЕРЖАНИЕ

### Исследования в области поиска биологически активных соединений и их фармакологические испытания

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Бондарчук И. И., Урюпина Е. В. Синтез и свойства сульфамилоксанилогидроксамовых кислот                                                          | 3  |
| Петюкин П. А., Абдель Алим Мохамед Абдель Алим. Синтез и свойства D-трео-1-( <i>n</i> -нитрофенил)-1,3-диоксиизопропиламидов оксаминовых кислот | 7  |
| Владимирская Е. В., Кириченко Б. М. Синтез и свойства 3,3'-метиленбис-(тиазолидиндиона-2,4) и его производных                                   | 14 |
| Макаревич И. Ф., Дикань Л. Н., Белоконов В. Ф., Колесников Д. Г., Топчий Л. Я., Ангарская М. А. Синтез 16-О-ацетилгитоксина                     | 17 |
| Черных В. П., Гридасов В. И., Макурина В. И. Синтез и свойства N,N'-бис-(арсенсульфонил)-оксамидов                                              | 21 |
| Гайдукевич А. Н., Штучная В. П., Левитин Е. Я. Синтез некоторых производных 7-нитроакридина                                                     | 24 |
| Красовский А. Н., Гринь Н. П., Кочергин П. М., Кубрак Л. Н. Синтез и свойства производных 5, 6, 7, 8-тетрагидронмидазо-(2,1-в)-бензотиазола     | 26 |
| Делчук О. Г. Синтез и свойства 3-β-оксэтилтиазолидиндиона-2,4 и его производных                                                                 | 28 |
| Гринь В. А., Шумейко В. А., Мандриченко Б. Е. Спектральная характеристика некоторых производных имидазо (1,2-а) пиримидина                      | 31 |
| Тихонов А. И., Круглицкий Н. Н. Прополис — новый источник биологически активных препаратов                                                      | 33 |
| Бондаренко О. М., Соболева В. А., Чаговец Р. К. Фенольные соединения молочаев, их биологическая активность и количественная оценка              | 36 |
| Дроговоз С. М., Демьяненко В. Г., Вихтинская И. Л. О желчегонной активности препарата, полученного из надземной части цикория обыкновенного     | 38 |
| Лысенко Л. В. Влияние азуленов на реактивность капилляров кожи в результате действия флогогенных веществ                                        | 42 |

### Разработка новых и совершенствование существующих методов анализа лекарственных веществ

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Туркевич Н. М., Дмитришин Р. Т. Цериметрическое исследование роданина и его некоторых производных                                                                       | 45 |
| Дзюба Н. П., Чушенко В. Н., Хаит Г. Я. Комплексонометрическое определение кальция в препарате плантаглюцид                                                              | 49 |
| Красовский И. В., Орлова Н. Н. О возможности определения активностей компонентов в растворах неэлектролитов по данным о плотности и составе раствора и насыщенного пара | 52 |
| [Семиныко В. А.], Геращенко Т. А., Сычева З. Г., Богунец Н. П. Исследование функциональных зависимостей между количественным со-                                        |    |