

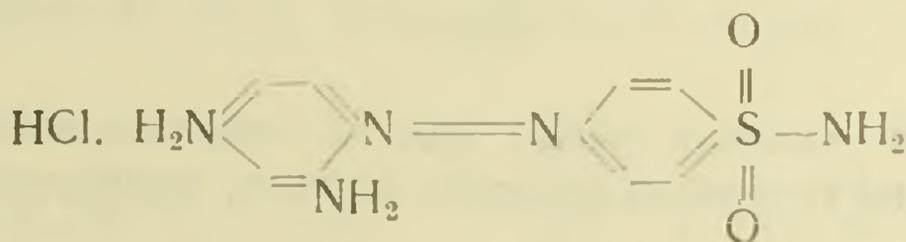
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, В. Г. Африкян и
 Э. А. Мнджоян

Исследование в области производных фурана

Сообщение III. Некоторые амиды фуран-2-карбоновой кислоты
 (Представлено 5. III. 1953)

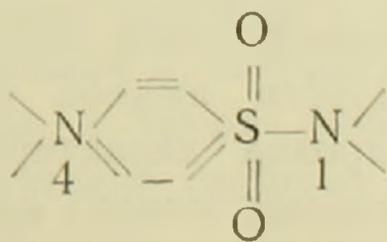
Открытие Домагком ⁽¹⁾ в 1935 г. лечебного действия „пронтозила“ — хлоргидрата 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензола



на стрептококковую инфекцию положило начало всей современной химиотерапии бактериальных инфекций, так как до этого были известны только соединения, действующие на протозоа, за исключением открытого в 1911 году оптохина, активного по отношению к пневмококкам. Это соединение, однако, вследствие высокой токсичности, не нашло применения в медицинской практике.

Расцвет, переживаемый химиотерапией за последние полтора десятка лет, был обусловлен интенсивными работами в этой области как у нас в Советском Союзе, так и за рубежом.

Вскоре после открытия лечебных свойств пронтозила последовало сообщение Трефуэль, Нитти и Бове ⁽²⁾ о том, что пронтозил (красный стрептоцид) в организме расщепляется на сульфаниламид и триамин, и что именно сульфаниламид является носителем активных свойств препарата. Отсюда дальнейшие исследования были направлены в сторону получения производных этого более простого по своей структуре соединения

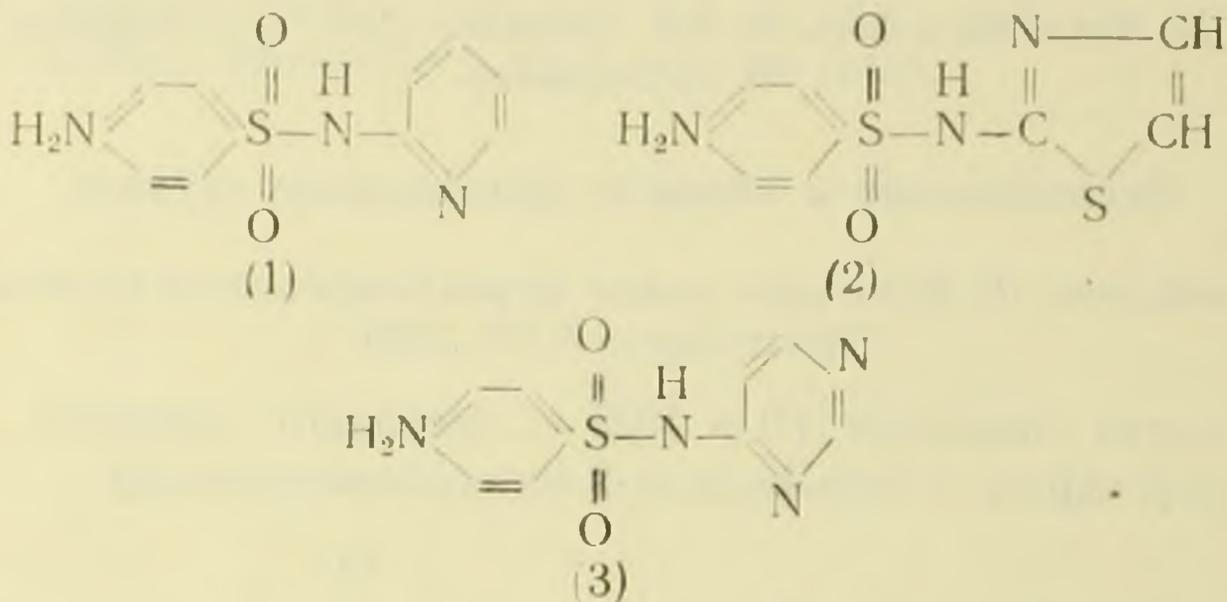


За сравнительно короткий промежуток времени была проведена колоссальная работа по синтезу и биологическому изучению большого

числа различных производных сульфаниламида, в которых преимущественно варьировались радикалы у азота в положении (1) и (4).

Однако из этого огромного количества препаратов очень немногие завоевали себе признание и прочно вошли в медицинскую практику. С этой точки зрения наибольший интерес представляют те производные сульфаниламида, в которых один водород у азота в положении (1) замещен гетероциклическими группами.

В качестве примера можно привести сульфидин (1), норсульфазол (2), сульфадиазин (3) и др.



Приведенные выше, а также многие производные сульфаниламида, содержащие гетероциклическое кольцо, характерны наличием

в них $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{—N—C—N=} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ группировки, которая, как показал Чичибабин⁽³⁾ на примере 2-аминопиридина, способна к таутомеризации в группу $\begin{array}{c} | \\ \text{—N=C—NH—} \\ | \end{array}$.

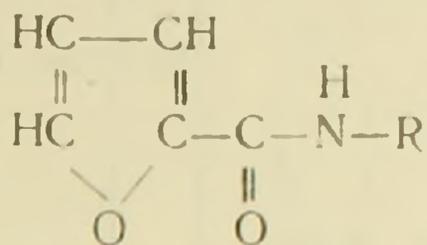
Некоторые исследователи действие вышеуказанных препаратов пытались объяснить их способностью переходить в таутомерную имидную форму. Однако было бы ошибочно основывать объяснение биологической активности препаратов этой группы только их способностью к таутомеризации. Обширные исследования производных сульфаниламида показывают, что эффективность, а также некоторая специфичность действия препаратов зависит и от гетеро-атомов, и от характера и сочетания заместителей, входящих в молекулу.

Наличие амидной группировки в сульфаниламидных препаратах, а также в некоторых эффективных химиотерапевтических веществах, как наганин, афридольвиолет и др. наводило на мысль об использовании амидной группировки в изысканиях новых химиотерапевтических веществ. Амидная группировка интересовала нас не только потому, что в литературе сравнительно плохо освещен вопрос исследований биологических свойств амидов органических кислот, но и потому, что амидная группировка характерна для белковой молекулы — основного субстрата клеток живого организма.

В соответствии с этим был намечен синтез группы амидов различных органических кислот и проведено детальное исследование их

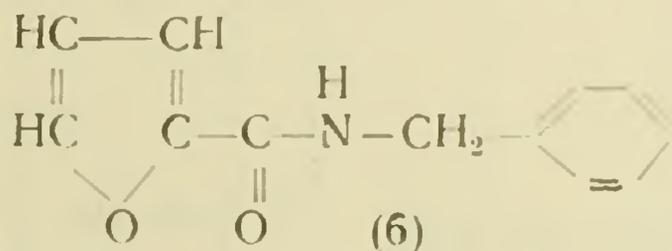
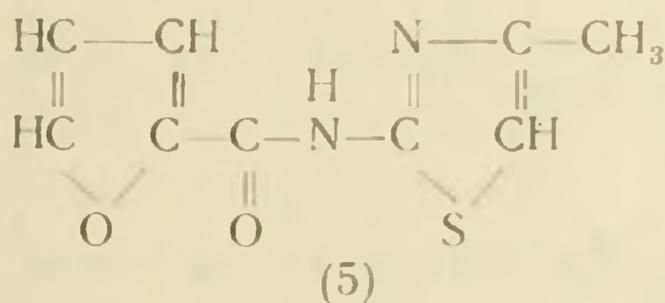
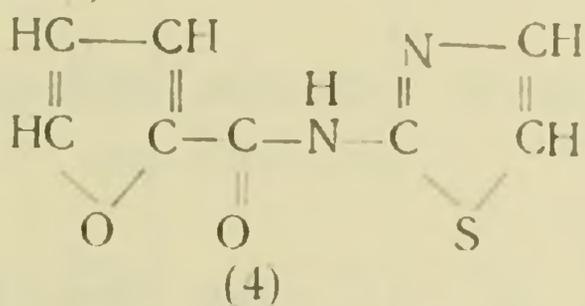
химиотерапевтических свойств. Следует отметить, что положительные результаты, достигнутые с помощью сульфаниламидных препаратов, по борьбе с кокковыми инфекциями послужили основанием для поисков препаратов специфично действующих на другие виды бактерий. Нас, в частности, интересовал вопрос противотуберкулезных препаратов, в силу чего первые группы полученных нами веществ испытывались (4) на *Mycobacterium tuberculosis*.

В данном сообщении описывается небольшая группа амидов фуран-2-карбоновой кислоты,



в которых радикал R представляет собой арил, п-алкоксиарил, алкил и гетероциклические остатки.

Из числа приведенных в этом сообщении амидов наиболее активными противотуберкулезными препаратами оказались тиазолил (4), 4-метилтиазолил (5) и бензиламида (6) фуран-2-карбоновой кислоты (5).



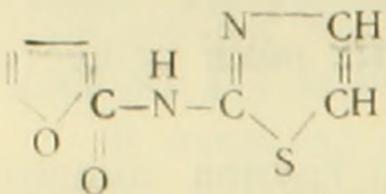
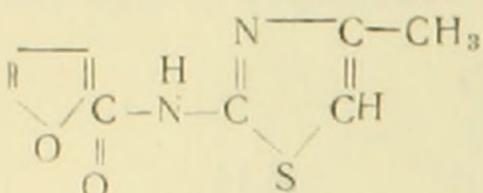
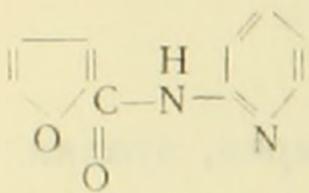
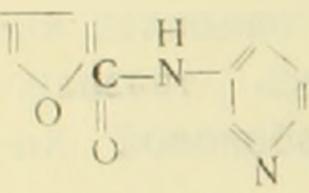
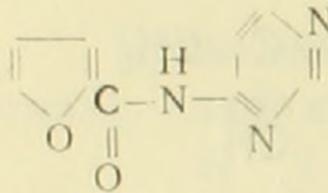
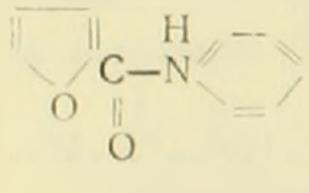
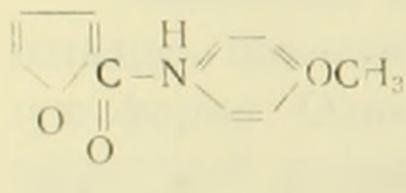
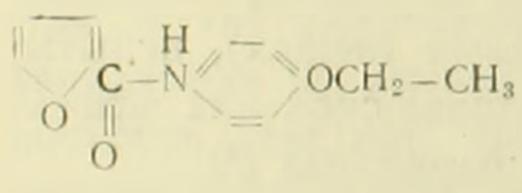
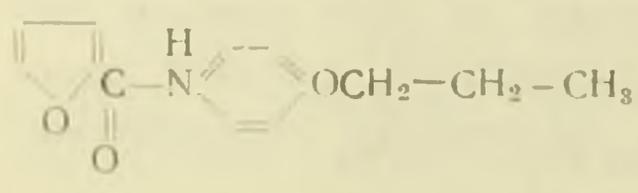
Последний из них, помимо испытаний *in vitro* и *in vivo* на *Mycobacterium tuberculosis* и *K₈* (на морских свинках и белых мышях), испытывался также и в клинике на людях и зарекомендовал себя как эффективное средство по лечению гортанных форм туберкулеза (6).

Как бензиламид, так и ряд других амидов, на заре поисков противотуберкулезных химиотерапевтических препаратов, сыграли положительную роль*, послужив стимулом для расширения исследований в этой области.

Описываемые нами амиды синтезированы взаимодействием хлорангидрида фуран-2-карбоновой кислоты с соответствующими аминами, полученными ранее описанными в литературе методами.

Структурные формулы, а также некоторые данные, характеризующие химические и физические свойства полученных амидов, приведены в таблице.

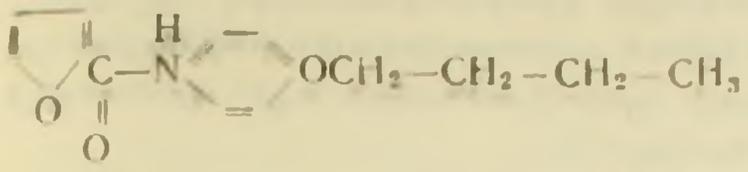
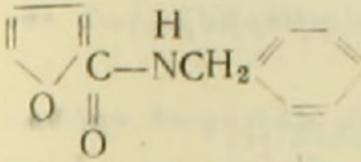
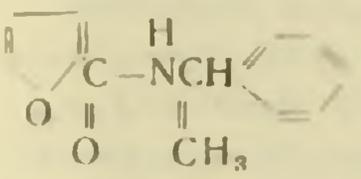
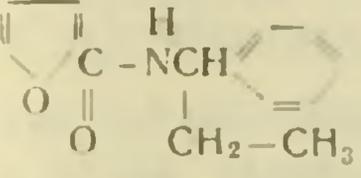
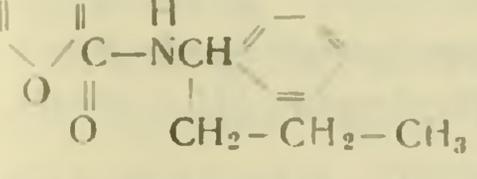
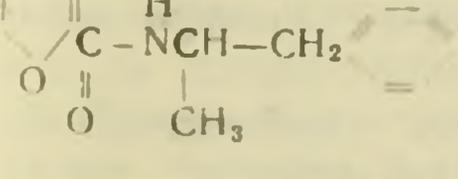
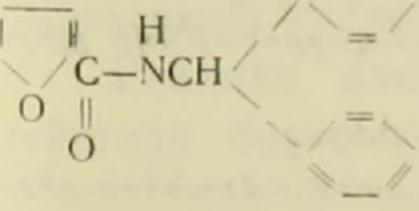
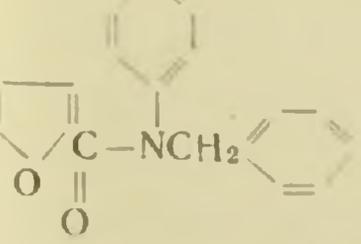
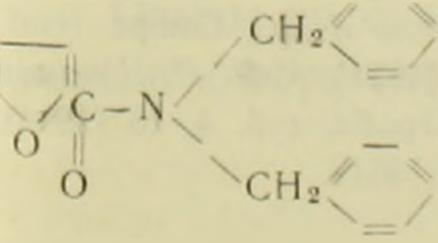
* Решение Ученого совета Московского областного туберкулезного института (1944 г.).

Структурная формула	Выход в %	Температура плавления в °C	Эмпирическая формула	Анализ в %	
				вычислено	найденно
	60,8	142—143	C ₈ H ₈ O ₂ N ₂ S	14,43	14,41
	70,7	185—185,5	C ₉ H ₈ ON ₂ S	13,36	13,38
	70,6	87—88	C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₂	14,89	14,90
	51,8	143—144	C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₂	14,89	14,82
	87,2	98—99	C ₉ H ₇ O ₂ N ₃	22,22	22,16
	92,0	121	C ₁₁ H ₉ O ₂ N	7,48	7,45
	76,5	100—101	C ₁₂ H ₁₁ O ₃ N	6,45	6,43
	83,1	129	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N	6,06	6,08
	86,0	125	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N	5,70	5,68

Смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов, по охлаждении обрабатывают 5—10 мл раствора поташа, затем промывают 10 мл воды. Для удаления непрореагировавшего амина промывают бензольный раствор 10 мл слабого раствора соляной кислоты и таким же количеством воды.

После высушивания над безводным сернокислым натрием и отгонки растворителя остается твердый осадок, который перекристаллизуют из органического растворителя.

Экспериментальная часть. Амид фуран-2-карбоновой кислоты. 0,1 моля хлорангидрида фуран-2-карбоновой кислоты растворяют в

Структурная формула	Выход в %	Температура плавления в °С	Эмпирическая формула	Анализ в %	
				вычислено	найденно
	78,0	123	C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N	5,40	5,36
	74,5	113	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N	6,96	6,95
	82,3	95—96	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N	6,51	6,53
	68,6	110—111	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N	6,11	6,05
	69,5	123	C ₁₅ H ₁₇ O ₂ N	5,76	5,71
	90,0	83	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N	6,11	6,15
	72,8	155—156	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N	5,03	5,01
	70,2	111—112	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N	5,03	4,98
	68,6	74	C ₁₉ H ₁₇ O ₂ N	4,81	4,83

30 — 40 мл абсолютного бензола и при помешивании и внешнем охлаждении приливают раствор 0,2 моля амина в 40 — 50 мл абсолютного бензола.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Հետազոտություն Ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում III. Ֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի ևսնի ամիդներ

Իսկտերիալ ինֆեկցիաների դեմ ժամանակակից բիմիոթերապևտիկ միջոցների ստեղծման գործում վճռական նշանակություն ունեցան ստրեպտոկոկային ինֆեկցիաների վրա 4-սուլֆանիլամիդո-2', 4'-դիամինոազոբենզոլի բյուրաջրածնական ազի՝ պրոնտոդիլ ազդեցության ուսումնասիրությունների արդյունքները⁽¹⁾:

Այդ աշխատանքներով սկիզբ դրվեցին սուլֆանիլամիդային շարքի միացությունների սինթեզներին ու կազմակերպվեցին լայն միկրոբիոլոգիական ու բիոքիմիական հետազոտություններ:

Ստացված միացությունների ստրուկտուրների ու ազդեցության մեջ եղած օրինաչափությունների ուսումնասիրությունը^(2,3) հնարավորություն տվեց համեմատաբար կարճ ժամանակում լուծել պրակտիկ նշանակություն ունեցող մի շարք կարևոր խնդիրներ:

Մի կողմից սուլֆանիլամիդային և մի շարք այլ էֆեկտիվ բիմիոթերապևտիկ միացությունների—(նազանին, աֆրիզոլիոլետ) ստրուկտուրաներում եղած ամիդային խմբերի սոկայությունը, մյուս կողմից այդ խմբի ասկայությունը բջջանյութի մեջ, պատճառ հանդիսացան պրազվելու տարբեր բազադրություն ու կառուցվածք ունեցող նոր ամիդների սինթեզով և առաջին հերթին ուսումնասիրելու նրանց ազդեցությունը պլազմախտի հարուցիչի վրա⁽⁴⁾:

Ներկա աշխատանքում նկարագրվում են ֆուրան-2-կարբոնաթթուների մի շարք ամիդներ, որոնց մեջ ամիդային ադոտը միացած է արիլ, ք-ալկոքսիարիլ, արալկիլ և հետերոցիկլիկ սադիկալների հետ:

Նկարագրված միացություններից ամենաակտիվ հակապլազմախտային հատկություններ ցուցաբերեցին ֆուրանկարբոնաթթվի տիսպոլիլ⁽⁴⁾, 4-մեթիլտիսպոլիլ⁽⁵⁾ և բենզիլ-ամիդները⁽⁶⁾:

Նրանցից վերջինը բացի կենդանիների վրա կատարած ուսումնասիրություններից ենթարկվեց կլինիկական փորձարկման և ճանաչվեց իբրև էֆեկտիվ դեղամիջոց ըմպանային պլազմախտի բուժման համար⁽⁵⁾:

Ինչպես բենզիլ ամիդի, այնպես էլ մի շարք այլ ամիդների ուսումնասիրություններից ստացած արդյունքները հակապլազմախտային միջոցների ստեղծման առաջին շրջանում ունեցան իրենց դրական ազդեցությունը հարցի հետագա պարզացման համար:

Հոգվածում նկարագրվող ամիդները ստացված են ֆուրան-2-կարբոնաթթվի բյուրանիդրիդի և համապատասխան ամինների փոխազդեցությունից:

Ամիններն ստացված են դրականության մեջ հայտնի մեթոդներով:
Ստացված ամիդների ֆորմուլաները և նրանց բնորոշող մի քանի տվյալները բերված են աղյուսակում:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Дамак, Deut. Med. Wochenschr. 61, 250 (1935). ² Треффуель и др., Compt. rend. Soc. Biol. 120, 756 (1935). ³ А. Е. Чичибабин, Вег 54, 814—22 (1921). ⁴ Ф. Л. Шпанир и Э. И. Черткова, Пробл. туб. 4, 9—12 (1944). ⁵ Д. Д. Асеев, Пробл. туб. 4, 13 (1944). ⁶ Х. А. Мелик-Парсаданян, ДАН Арм. ССР, т. XIII, 19—23 (1951).