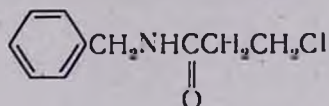


А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян и Г. А. Хоренян

Исследования в области аминов и их производных

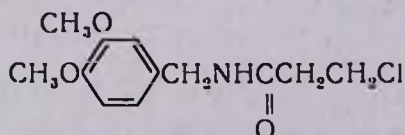
Сообщение XII. Некоторые N-фурфурил- и тетрагидрофурфуриламиды как возможные противосудорожные средства

По данным Кушнера, Гасселя и др. авторов [1—3], некоторые бензиламиды алифатических и замещенных алифатических кислот проявляют выраженное противосудорожное действие. Удлинение боковой алифатической цепи, а также замещение водорода в этой цепи ароматической группой снижает активность, а то время как замещение хлором значительно повышает последнюю. Максимальная противосудорожная активность падает на бензиламид β-хлорпропионовой кислоты:



Высокая эффективность этого соединения в сочетании с низкой токсичностью, отсутствием побочных явлений и большой терапевтической широтой послужила основанием для внедрения его за рубежом в медицинскую практику под названием хибикона, а у нас—хлоракона [4] в качестве лечебного препарата против эпилепсии и паркинсонизма.

Кочетков и Дудыкина с целью выяснения влияния заместителей в ароматическом ядре на противосудорожную активность бензиламиндов осуществили синтез аналогов хлоракона, из которых максимальным противосудорожным действием, равным по силе хлоракону, обладал N-(3,4-диметоксбензил)-β-хлорпропионамид [5]:

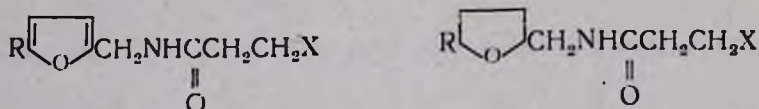


Дальнейшие исследования этих авторов по синтезу N-замещенных β-хлорпропионамидов [6], а также диалкиламиноацильных, диалкиламиноалкильных производных жирноароматических аминов [7] не привели к препарату практического значения.

Разработанные в нашем институте методы синтеза аминов фуранового ряда [8], а также некоторое сходство в химическом поведении фуранового и бензольного колец послужили основной для синтеза

аналогов хлоракона, содержащих фурановый и тетрагидрофурановый гетероциклы.

С целью выяснения влияния заместителей на противосудорожную активность соединений были получены и 5-замещенные производные следующего строения:

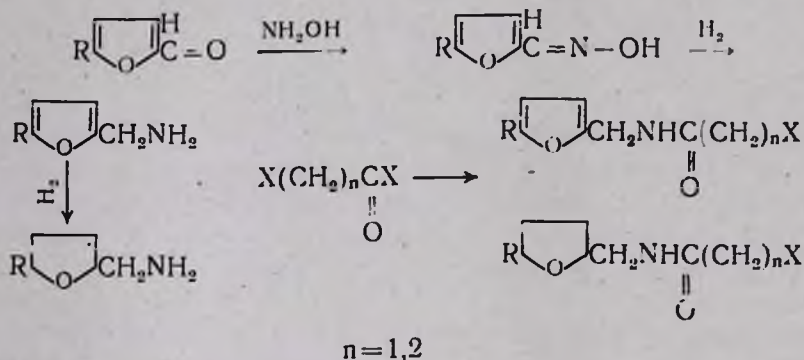


где $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$

Для выяснения влияния величины кислотного остатка на свойства амидов получены также соответствующие амиды хлор- и бромуксусной кислоты.

Синтез амидов осуществлен восстановлением алюмогидридом лития соответствующих оксимов альдегидов фуранового и тетрагидрофуранового рядов с последующей конденсацией с хлорангидридами соответствующих кислот.

Формулы конечных веществ приведены в таблицах 1 и 2.



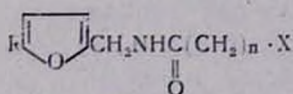
В экспериментальной части описано получение фурфуриламида хлоруксусной кислоты, по примеру которого синтезированы остальные вещества.

Исследование, проведенное в отделе фармакологии нашего института Акоюн, показало, что вещества лишены противосудорожных свойств.

Экспериментальная часть

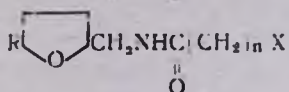
5-Метилфурфуриламид. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 0,1 моля свежеперегнанного 5-метилфурфура с т. кип. 80—81°/12 мм [9], 0,12 моля солянокислого гидроксилamina в 16 мл воды и при перемешивании приливают раствор 0,065 моля углекислого натрия в 30 мл воды. Смесь нагревают на водяной бане в течение 5 часов и

Таблица 1



R	n	X	Выход в %	Т. пл. в С	А н а л и з в %							
					С		Н		N		Cl или Br	
					вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но
H	1	Cl	67,3	60—62	48,42	48,62	4,64	4,40	8,07	8,11	20,45	20,70
H	2	Cl	72,5	76—78	51,20	51,35	5,33	5,27	7,46	7,63	18,94	19,06
H	1	Br	65,9	73—74	38,53	38,84	3,69	3,84	6,42	6,66	36,69	36,40
H	2	Br	63,1	82—83	41,37	41,45	4,31	4,43	6,03	5,94	34,48	34,36
CH ₃	1	Cl	62,8	73—74	51,20	51,28	5,33	5,51	7,46	7,30	18,94	19,21
CH ₃	2	Cl	60,7	105—106	53,59	53,30	5,95	6,10	6,94	6,70	17,61	17,80
CH ₃	1	Br	59,6	61—63	41,37	41,18	4,31	4,38	6,03	5,85	34,48	34,45
CH ₃	2	Br	62,2	106—107	43,09	43,33	4,91	5,13	5,68	5,80	32,49	32,24
C ₆ H ₅ CH ₂	1	Cl	62,8	90—91	63,74	63,44	5,34	5,55	5,31	5,25	13,45	13,10
C ₆ H ₅ CH ₂	2	Cl	62,1	58—59	64,85	64,68	5,80	5,95	5,04	5,34	12,77	12,67
C ₆ H ₅ CH ₂	1	Br	76,8	86—87	54,54	54,10	4,57	4,90	4,54	4,61	25,94	25,61
C ₆ H ₅ CH ₂	2	Br	52,5	93—95	55,91	55,76	5,00	5,20	4,34	4,26	24,82	24,97

Таблица 2



R	n	X	Выход в %	Т. пл. в С	А н а л и з в %							
					С		Н		N		Cl или Br	
					вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но
H	1	Cl	62,57	62—63	47,31	47,52	6,80	6,71	7,88	8,02	19,97	20,22
H	2	Cl	66,62	77—78	50,13	50,05	7,31	7,15	7,31	7,19	18,53	18,76
H	1	Br	60,5	70—71	37,83	37,86	5,40	5,27	6,30	6,22	36,03	36,33
H	2	Br	67,6	77—79	40,71	40,77	5,97	5,95	5,93	6,00	33,89	33,79
CH ₃	1	Cl	56,0	43—44	50,13	50,04	7,31	7,17	7,31	7,12	18,35	18,53
CH ₃	2	Cl	64,4	63—64	52,55	52,30	7,84	7,62	6,81	6,45	17,25	17,49
CH ₃	1	Br	62,3		40,71	40,39	5,97	5,87	5,93	5,73	33,84	33,95
CH ₃	2	Br	70,0	62—63	43,38	43,33	6,47	6,27	5,62	5,29	32,06	31,98
C ₆ H ₅ CH ₂	1	Cl	63,2	77—78	62,78	62,81	6,77	6,64	5,23	5,62	13,25	13,57
C ₆ H ₅ CH ₂	2	Cl	62,6		64,23	64,38	7,09	6,82	4,96	4,97	12,56	13,03
C ₆ H ₅ CH ₂	1	Br	72,2	64—65	53,84	54,60	5,80	6,10	4,48	4,62	25,61	25,25
C ₆ H ₅ CH ₂	2	Br	74,9	65—66	55,21	55,10	6,17	6,37	4,29	4,42	24,21	24,19

после охлаждения экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель: остаток перегоняют в вакууме при 130—133°/5 мм. Выход оксима 88,0 г или 91,2% теории.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают раствор 0,12 моля алюмогидрида лития в 160 мл эфира и при перемешивании в течение 2 часов приливают раствор 0,1 моля оксима 5-метилфурфуrolа в 100 мл сухого эфира. По окончании нагревают смесь на водяной бане в течение 5 часов, дают охладиться и осторожно, по каплям, приливают 30 мл воды. Отфильтровав осадок, переносят его в аппарат Сокслета и экстрагируют 3—4 дня эфирным раствором, оставшимся после фильтрации. Далее высушивают эфирный раствор углекислым калием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 80—81°/40 мм. Выход 5-метилфурфуриламина составляет 65—68% теории, d_4^{20} 1,020; n_D^{20} 1,4865. MR_D найдено 31,30, вычислено 31,72.

Найдено %: С 64,82; Н 8,03; N 12,59
 C_6H_9NO . Вычислено %: С 64,86; Н 8,10; N 12,61.

Пикрат 5-метилфурфуриламина, полученный действием эфирного раствора пикриновой кислоты на эфирный раствор амина, плавится при 159—160°.

Найдено %: N 16,25
 $C_{12}H_{12}N_3O_6$. Вычислено %: N 16,47.

5-Бензилфурфуриламин получают аналогичным образом: 0,1 моля свежеперегнанного 5-бензилфурфуrolа с т. кип. 140—141°/1 мм [10], 0,12 моля солянокислого гидроксилamina в 15 мл воды, 0,065 моля углекислого натрия в 30 мл воды.

Выход 5-бензилфурфуриламина составляет 66—68% теории, т. кип. 153—155°/10 мм, d_4^{20} 1,0859; n_D^{20} 1,5550. MR_D найдено 55,33, вычислено 55,82.

Найдено %: С 77,20; Н 6,90; N 7,33
 $C_{12}H_{13}NO$. Вычислено %: С 77,00; Н 6,95; N 7,48.

Хлоргидрат 5-бензилфурфуриламина, полученный действием эфирного раствора хлористого водорода на эфирный раствор амина, плавится при 185—186°.

Найдено %: Cl 16,08
 $C_{12}H_{14}NOCl$. Вычислено %: Cl 15,88.

5-Бензилтетрагидрофурфуриламин. В качающийся автоклав емкостью 150 мл помещают 0,1 моля 5-бензилфурфуриламина в 50 мл безводного метилового спирта и 3,75 г катализатора—никель на окиси хрома. Удалив из автоклава воздух, заполняют его водородом до перво-

начального давления 100 атм и включают обогрев и качание. При 140—145 начинается поглощение, которое заканчивается в течение 3—3,5 часов. По охлаждению разгружают автоклав, промывают абсолютным метиловым спиртом и, присоединив к основному гидрогенизату, отфильтровывают от катализатора. Из фильтрата отгоняют спирт, остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 155—157 /10 мм. Выход 82% теории. d_4^{20} 1,0363. n_D^{20} 1,5285. M_{R_D} найдено 56,86, вычислено 56,76.

Найдено %: С 75,08; Н 8,95; N 7,35
 $C_{12}H_{17}NO$. Вычислено %: С 75,39; Н 8,90; N 7,33.

Хлоргидрат 5-бензилтетрагидрофурфуриламина плавится при 64—65°.

Найдено %: Cl 15,49
 $C_{12}H_{16}NO$. Вычислено %: Cl 15,60.

Фурфуриламид хлоруксусной кислоты. В круглодонной колбе, снабженной мешалкой, воздушным холодильником, капельной воронкой и термометром, охлаждают до 0° 0,1 моля фурфуриламина в 20 мл абсолютного хлороформа. При этой температуре приливают охлажденный до 0° раствор едкого натра в 40 мл воды (70% избыток щелочи) и при энергичном перемешивании прикапывают 0,1 моля хлорангидрита хлоруксусной кислоты с такой скоростью, чтобы температура не повышалась выше 10°. рН среды поддерживают в пределах значения 7,5—8, что регулируется осторожным добавлением 10%-ных растворов соляной кислоты или щелочи. Смесь перемешивают 1,5—2 часа при комнатной температуре, отделяют хлороформный слой, высушивают хлористым кальцием, отгоняют растворитель и выпавший желтоватый осадок перекристаллизовывают из петролейного эфира.

Все амиды хлор-, бромуксусных и пропионовых кислот получены аналогичным образом. Перекристаллизация веществ проведена в основном из петролейного эфира.

В ы в о д ы

1. Синтезировано 12 не описанных в литературе фурфурил-, 5-метил- и 5-бензилфурфуриламидов хлор-, бромуксусной и пропионовой кислот и столько же амидов с тетрагидрофурановым циклом.

2. Разработан доступный способ получения ранее не описанных 5-метилфурфурил-, 5-бензилфурфурил- и 5-бензилтетрагидрофурфуриламинов.

Ա. Լ. Միսոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան և Գ. Ա. Խորենյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԱՆՑԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XII: Մի քանի N -ֆուրֆուրիլ- և տեարանիլրոֆուրֆուրիլ ամիդներ՝ որպես հեարավոր հակացնցումային (հակաջղածգային) միջոցներ

Ա. մ փ ո փ ու մ

Կուշներին, Գասսելի և այլ հեղիականների տվյալներով ալիֆատիկ և փոխաբերված ալիֆատիկ թթուների մի քանի բենզիլամիդներ օժտված են հակացնցումային (հակաջղածգային) հատկությամբ: Թթվային մասում ալիֆատիկ շղթայի մեջ ջրածնի փոխարինումը քլորով ուժեղացնում է այդ հատկությունը: Առավել ակտիվությամբ օժտված է քլորպրոպիոնաթթվի բենզիլամիդը:

Բարձր ակտիվության և աննշան տոքսիկականության հետևանքով այս միացությունը կիրառությունն ունի արտասահմանում Տիբրիկոն, իսկ Սովետական Միությունում՝ «Խլորակոն» անվան տակ, որպես էպիլեպսիա և պարկինսոնիզմ հիվանդությունների դեմ պայքարի միջոց:

Նկատի ունենալով բենզոլի և ֆուրանի օդալինների որոշ նմանությունը քիմիական սեպիցիաներում, մենք նպատակ դրեցինք սինթեզել քլորակոնի անալոգներ, որոնք պարունակեն ֆուրանի և տետրահիդրոֆուրանի օդալիններ:

Հալոգենի դերը և կողքի շղթայի երկարության ազդեցությունը հակացնցումային հատկության վրա ստուգելու նպատակով սինթեզել ենք ֆուրֆուրիլ-, 5-մեթիլֆուրֆուրիլ- և 5-բենզիլֆուրֆուրիլքլոր- և բրոմպրոպիոնաթթվի ու քաղցալաթթվի 12 շնկարադրված ամիդներ և նույն թվով տետրահիդրոֆուրանի օդակ պարունակող միացություններ:

Ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ այս միացությունները զուրկ են հակացնցումային հատկություններից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. S. Kushner, R. Gassel, J. Morton, J. Williams, J. Org. Chem. **18**, 1283 (1951).
2. B. K. Harned, J. Pharm. Exp. Therap. **107**, 4, 403 (1953).
3. C. D. Hawkes, Arch. Neurol. & Psychiat. **87**, 815 (1952) [C. A. **46**, 11460 (1952)].
4. Н. В. Каверина, Фармакол. и токсикол. **18**, 6, 27 (1956).
5. Н. К. Кочетков, Н. В. Дудыкина, ЖОХ **20**, 9, 2612 (1956).
6. Н. К. Кочетков, Н. В. Дудыкина, ЖОХ **27**, 5, 1399 (1957).
7. Н. К. Кочетков, Н. В. Дудыкина, ЖОХ **29**, 5, 1659 (1959).
8. Синтезы гетероциклических соединений **2**, 67 (1957).
9. Там же **3**, 50 (1958).
10. А. Մ. Միսոյան, Յ. Գ. Աֆրիկյան, Մ. Դ. Գրիգորյան, Յ. Ա. Մարկարյան, ДАН АрмССР **27**, 301 (1958).