ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
Քիմիական գիտություններ XVI, № 4, 1963 Химические науки

А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян и Н. Е. Акопян

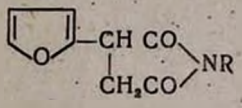
Исследования в области производных фурана

Сообщение XXVIII. N-Замещенные фурил-2-сукцинимиды

В числе применяемых ныне противоэпилептических средств находятся производные барбитуровой кислоты (люминал, мефобарбитал, метарбитал, примидон), гидантоина (дилантин, мезатоин), оксазолидин-2,4-диона (тридион, парадион), бензиламид-β-хлорпропионовой кислоты (хлоракон), N-алкил-α-замещенные сукцинимиды (милонтин) и некоторые другие.

Известно, однако, что все эти средства лишь препятствуют проявлению симптомов заболевания—судорог, тремора, мышечной гипертензии или ослабляют их. Наряду с этим они дают побочные явления и обладают определенной токсичностью.

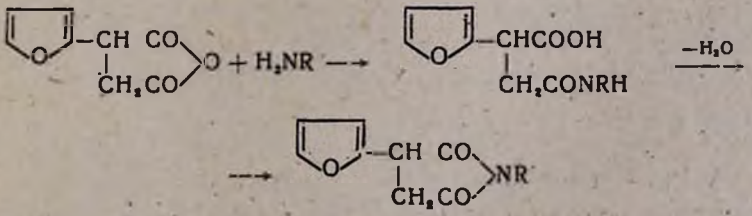
Исходя из того, что N-метил-α-фенилсукцинимид нашел применение в медицинской практике при малой эпилепсии [1], мы осуществили синтез и испытания противосудорожной активности N-замещенных фурил-2-сукцинимидов:



R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$, $C_2H_5OC_6H_4CH_2$

желая введением фуранового кольца повысить липоидотропность, а тем самым и активность препаратов этого ряда.

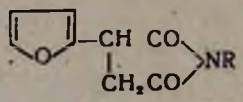
Указанные соединения получались в основном действием на ангидрид фурилянтарной кислоты соответствующих первичных аминов с последующим нагреванием промежуточных сукцинамовых кислот до 200—220°:



N-Алкилфурил-2-сукцинимиды могут быть получены также из фурилянтарной кислоты непосредственно, без перевода ее в ангидрид. На примере N-бутилфурил-2-сукцинимида эта реакция осуществлена с 60% выходом.

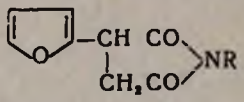
Синтезированная группа N-алкилсукцинимидов сведена в таблицу 1, в которой приведены выходы и основные физико-химические константы полученных соединений.

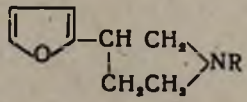
Таблица 1



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Т. кип. в °С/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	MR_D найдено	MR_D вычислено	Анализ в %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
H	78,5	91	179/3	—	—	—	—	58,26	57,87	4,56	4,24	8,54	8,48
CH_3	70,0	56	181/18	—	—	—	—	60,31	60,33	5,21	5,03	7,76	7,82
C_2H_5	61,7	—	161/3	1,5120	1,1950	48,51	47,92	62,20	62,16	5,97	5,73	7,47	7,25
C_3H_7	74,8	—	167/4	1,5100	1,1719	52,88	52,54	63,65	63,77	6,41	6,28	6,99	6,78
C_4H_9	72,3	—	163/4	1,5025	1,1378	57,41	57,16	65,47	65,11	6,90	6,78	6,45	6,33
C_6H_5	85,9	142	220/5	—	—	—	—	69,73	69,70	4,90	4,56	6,11	5,80
$C_6H_5CH_2$	70,1	76	222/3	1,5600	1,2352	66,80	68,01	70,65	70,59	5,45	5,03	5,75	5,49
$C_2H_5OC_6H_4CH_2$	60,4	—	238/4	1,5450	1,889	79,59	78,89	72,40	72,08	6,30	6,00	5,38	5,23

На примере N-бутилфурил-2-сукцинимида показана возможность восстановления N-замещенных фурил-2-сукцинимидов алюмогидридом лития в 1-алкил-3-фурилпирролидины:



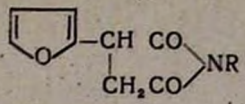


Для исследования противосудорожных свойств синтезированных соединений в качестве модели судорожных состояний выбраны коразоловые судороги, так как, согласно литературным данным, возбуждающее действие коразола на центральную нервную систему лучше других тестов воспроизводит явления, возникающие в нервной системе при малом судорожном припадке [2, 3]. Эффективность препаратов, предупреждающих коразоловые судороги, свидетельствовала о противоэпилептической активности испытуемых соединений. Противосудорожная активность проверялась также на никотиновые и ареколиновые судороги (см. табл. 2).

Коразол вводился мышам подкожно в дозе 60 *мг/кг*; никотин (основание)—внутрибрюшинно в дозе 6 *мг/кг*, ареколин (бромистоводородный)—подкожно в дозе 0,3 *мг* на мышь. Препараты вводились per os в виде крахмальной взвеси и масляных растворов в дозе 100—200 *мг/кг* за 30—60 минут до введения коразола, никотина и ареколина.

Судороги оценивались по трехбалльной системе: 3 балла (+++)—сильные судороги, 2 балла (++) — судороги средней силы и 1 балл

Таблица 2



R	Коразол	Ареколин	Никотин
H	+++	+++	+++
CH_3	++	+++	+++
C_2H_5	++	+++	+++
C_3H_7	+	+++	+++
C_4H_9	+++	+++	+++
C_6H_5	+++	+++	+++
$C_6H_5CH_2$	+++	+++	+++
$C_6H_5OC_6H_4CH_2$	+++	+++	+++
$CH_2NHCOCH_2CH_2Cl$* хлоракон	+	+++	+

* Приведен в таблице для сравнения.

(+) — слабые судороги. Как видно из таблицы, ни одно из соединений не оказывает влияния на ареколиновые и никотиновые судороги. Против коразоловых судорог активны N-алкилфурил-2-сукцинимиды, у которых значения алкильных радикалов соответствуют метилу, этилу и пропилу, причем максимальный эффект, равный по силе действия хлоракону, падает на пропильный радикал. В таблице 2 действие хлоракона, применяемого при малой эпилепсии (petit mal), приведено для сравнительной оценки.

Экспериментальная часть

Фурил-2-янтарный ангидрид. Реакционная смесь, состоящая из 30 *г* (0,16 моля) фурилянтарной кислоты [4] (т. пл. 146—148°) и 75 *г* хлористого ацетила, оставлялась в колбе с обратным холодильником до перехода кислоты в раствор. После кипячения в течение 2 часов на водяной бане избыток хлористого ацетила отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме.

Получалось 20,6 *г* (73,5%) ангидрида, т. кип. 160—162°/4 *мм*, n_D^{20} 1,5050; d_4^{20} 1,3441. MR_D найдено 36,65, вычислено 36,88.

	Найдено %:	C 57,85; H 3,89
$C_8H_6O_4$.	Вычислено %:	C 57,82; H 3,61.

Фурил-2-сукцинимид. В 100 *мл* колбу Вюрца с высоким отводом, снабженную термометром и приемником с отводом, помещалось 16,6 *г*

(0,1 моля) ангидрида 2-фурилянтарной кислоты. К нему при охлаждении приливалось в течение 10 минут 30 *мл* 28%-ного раствора аммиака (уд. вес. 0,89). Первая половина прибавлялась осторожно, при охлаждении, вторая—сразу. Содержимое колбы оставлялось на 2—3 часа или на ночь, затем нагревалось на масляной бане почти до полного прекращения отгонки воды. Остаток сливался в колбу Клайзена, в которой вместо капилляра помещался термометр, погруженный в реакционную смесь. Содержимое нагревалось на масляной бане до 210—220°. Затем продукт реакции подвергался вакуум-перегонке. Получалось 12,0—13,0 *г* (72,7—78,7%) вещества, кипящего при 165—172°/2 *мм*. 2-Фурилсукцинимид быстро закристаллизовывается; его перетирают с абсолютным эфиром (30—35 *мл*) и хрупкий светло-желтый кристаллический порошок отфильтровывают. Т. пл. 90—91°, после перекристаллизации из бензола 93—94°.

Найдено %: C 57,94; H 4,41; 8,71
$C_8H_7NO_3$. Вычислено %: C 58,12; H 4,26; 8,47.

N-*Замещенные фурил-2-сукцинимиды.* В колбу Вюрца с высоким отводом, снабженную термометром и приемником с отводной трубкой, помещалось 0,1 моля ангидрида 2-фурилянтарной кислоты. К нему при охлаждении добавлялся в течение 5—10 минут 40%-ный раствор алкиламина, взятый с 25—50%-ным избытком. Первая половина раствора амина прибавлялась при охлаждении. Реакционная смесь оставлялась на ночь и затем нагревалась на масляной бане почти до прекращения отгонки воды. Остаток сливался в колбу Клайзена, которая вместо капилляра снабжалась термометром, погруженным в реакционную смесь, и нагревался на масляной бане до 200—210°. По достижении этой температуры продукт реакции перегонялся в вакууме при 2—4 *мм* остаточного давления. Полученные N-замещенные фурил-2-сукцинимиды сведены в таблицу 1.

N-*Бутилфурил-2-сукцинимид* получен также из янтарной кислоты и бутиламина непосредственно. По методу, описанному выше, в реакцию вводилось 8 *г* (0,05 моля) фурилянтарной кислоты и 20 *г* 40%-ного раствора бутиламина. В результате получалось 6,8 *г* (61,5%) N-бутилфурил-2-сукцинимида с т. кип. 161°/2 *мм*.

Восстановление N-*бутилфурил-2-сукцинимида алюмогидридом лития*. В трехгорлую литровую колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, обратным холодильником и капельной воронкой, помещалось 5 *г* алюмогидрида лития (0,1 моля) в 250 *мл* абсолютного эфира. К смеси прибавлялось 10,5 *г* (0,047 моля) N-бутилфурил-2-сукцинимида в 50 *мл* абсолютного эфира.

Реакционная смесь кипятилась на водяной бане 12 часов. По охлаждении к ней прикапывалась вода до полного разложения смеси. После перемешивания в течение одного часа эфирный слой декантировался, а остаток трижды промывался эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивались над обезвоженным сульфатом натрия.

Эфир отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Получено 5,1 г (54,8%) 1-бутил-3-фурилпирролидина. Т. кип. 114°/12 мм, n_D^{20} 1,4880; d_4^{20} 0,9623. MR_D найдено 57,85, вычислено 57,86.

Найдено %: C 74,90; H 10,01; 7,22
$C_{12}H_{19}NO$. Вычислено %: C 74,61; H 9,84; 7,25.

Выводы

1. Взаимодействием фурилянтарного ангидрида с первичными алкил-, арил-, аралкиламинами получено 8 неописанных N-замещенных фурил-2-сукцинимидов.

2. На примере N-бутилфурил-2-сукцинимида показана возможность восстановления с хорошим выходом N-алкилфурил-2-сукцинимидов алюмогидридом лития в 1-алкил-(3-фурил-2)-пирролидины.

3. Испытание противосудорожной активности синтезированной группы соединений на снятие коразоловых, никотиновых и ареколиновых судорог показало, что они в разной мере снимают только коразоловые судороги. Наиболее активным оказался N-пропилфурил-2-сукцинимид, по активности аналогичный хлоракону.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 15 III 1963

Ա. Լ. Մճոյան, Ն. Ա. Թաբիյան և Ն. Ե. Հակոբյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXVIII: N-Տեղակալված ֆուրիլ-2-սուկցինիմիդներ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ներկայումս օգտագործվող հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցները հիմնականում հանդիսանում են բարբիտուրաթթվի (լյումինալ, մեֆոբարբիտալ, մետարբիտալ, պրիմիդոն), հիդանտոինի (դիլանտին, մեզատոին) և օքսազոլիդին-2,4-դիոնի (տրիդիոն, պարադիոն) ածանցյալներ։

Հայտնի է, սակայն, որ բոլոր այս դեղամիջոցները ոչ թե վերացնում են հիվանդության պատճառը, այլ արգելակում կամ թուլացնում են նրա սիմպտոմների՝ ցնցումների, մկանների հիպերտենզիայի և հալտ գալը։ Մյուս կողմից նրանք ունեն մեծ կամ փոքր չափով արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ և տոքսիկություն։

Ելնելով այն հանգամանքից, որ N-մեթիլ-α-ֆենիլսուկցինիմիդը կիրառվում է բժշկական պրակտիկայում փոքր էպիլեպսիայի դեմ, մենք նպատակահարմար համարեցինք սինթեզել մի շարք N-տեղակալված ֆուրիլ-2-սուկցինիմիդներ։

Այդ միացությունների սինթեզն իրականացրել ենք ֆուրիլսաթաթթվի անհիդրիդի և համապատասխան առաջնային ամինների փոխազդեցության միջոցով։ Նրանք կարող են ստացվել նաև անմիջականորեն ֆուրիլ-2-սաթա-

թթվից և առաջնային ամիններից։ Ստացված սուկցինիմիդներից մեկը լիթիումի ալյումինահիդրիդի միջոցով վերականգնված է մինչև համապատասխան պիրրոլիդին։

Սինթեզված միացությունների հակացնցումային ազդեցությունը ստուգված է կորազոլային ցնցումների մոդելի վրա։ Ստացված արդյունքները բերված են 2 աղյուսակում։

ЛИТЕРАТУРА

1. *D. T. Davidson, C. Lombroso*, New Engl. J. Med. **251**, 853, 897 (1954) [C. A. **49**, 4151g (1955)]; Брит. патент 787,061 (1957) [C. A. 8199d (1958)].
2. *L. S. Goodman, J. E. Toman, E. A. Swinyard*, Amer. J. Med. 1, 213 (1946).
3. *L. S. Goodman, A. Gilman*, Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Co., New-York, 1941, 128.
4. Синтезы гетероциклических соединений 2. АН АрмССР, Ереван, 1957, 14.