

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի բնական հանդես 58, №4, 2005 Химический журнал Армении

УДК 547.582.4 + 547.586.2

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ
N-(4'-ХЛОРФЕНИЛАЦЕТИЛ)-4-АМИНОБЕНЗАМИДОВ

Н. З. АКОПЯН, А. Г. АГАБАБЯН, Г. С. АМАЗАСПЯН, Р. Г. ПАРОНИКЯН,
Г. А. ПАНОСЯН и Г. А. ГЕВОРГЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

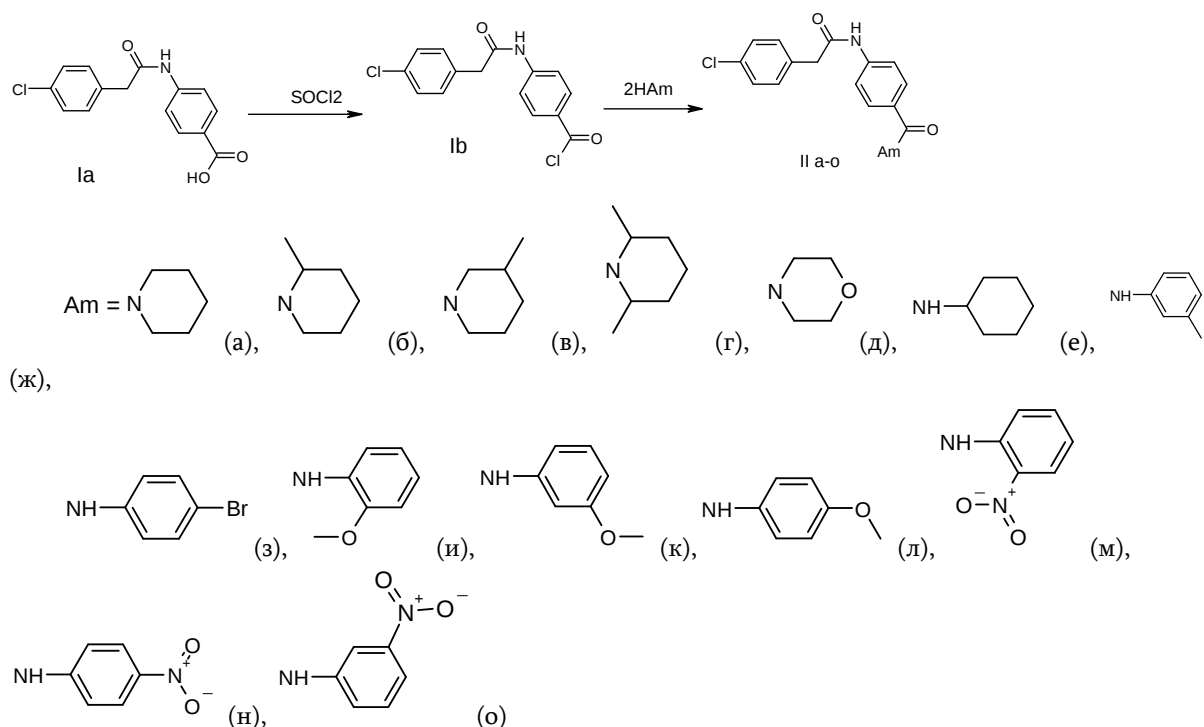
Поступило 10 VIII 2004

Получены N-(4'-хлорфенилацетил)-4-аминобензамиды. Синтез осуществлен взаимодействием различных аминов с хлорангидридом N-(4'-хлорфенилацетил)-4-аминобензойной кислоты. Изучены противосудорожные свойства полученных амидов.

Табл. 2, библи. ссылок 4.

Известно, что амиды представляют большой интерес как с точки зрения их синтетических возможностей, так и, в особенности, широкого спектра биологической активности. Многие препараты этого класса вошли в медицинскую практику. Некоторые ариламины α -аминокислот по местноанестезирующей активности превосходят применяющиеся в медицине анестетики, обладая в то же время рядом преимуществ [1-3].

Учитывая, что многие производные *l*-аминобензойной кислоты (ПАБ) в свою очередь также являются биологически активными соединениями, мы поставили задачу синтезировать диамины, сочетающие в молекуле фрагменты ПАБ, замещенной фенилуксусной кислоты и различных аминов. С этой целью из N-(4'-хлорфенилацетил)-4-аминобензойной кислоты (I) нами получен ряд амидов II. Соединение I переведено в хлорангидрид, который при взаимодействии с рядом циклических и первичных аминов образует соответствующие амиды Па-о.



Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ПМР спектров.

Изучение противосудорожной активности синтезированных соединений II а-о проводили на моделях судорожных состояний – коразоловые судороги, максимальный электрошок и ареколиновый тремор – на белых беспородных мышцах весом 18-24г. У соединений не выявлено центральное холинолитическое действие (предупреждение ареколинового тремора). Они не проявляют антагонизм с максимальным электрошоком; только соединения II д,е,н проявляют 20-40% эффективность по предупреждению коразоловых клонических судорог.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ПМР – на приборе “Mercury-300 Varian”, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”. Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”; система растворителей: этилацетат – хлороформ(1:1).

N-(4'-Хлорфенилацетил)-4-аминобензойную кислоту (Ia) получают из 8,0 г (0,042 моля) хлорангидрида 4-хлорфенилуксусной кислоты (полученного из 4-хлорфенилуксусной кислоты по методике [4]) и 11,5 г

Таблица 1

Характеристики соединений II а-о

Соединение	Выход, %	R _f	Т.пл., °C	Брутто-формула	Найдено, %		Вычислено, %	
					N	Cl	N	Cl
II а	60,3	0,74	224 – 225	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	7,95	9,66	7,85	9,93
II б	50,0	0,72	195 – 197	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	7,16	9,71	7,56	9,56
II в	50,7	0,72	187 – 188	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	7,33	9,47	7,56	9,56
II г	58,3	0,75	232 – 234	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	7,25	9,06	7,28	9,21
II д	73,3	0,76	213 – 215	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	7,90	10,05	7,80	9,88
II е	58,3	0,76	290 – 293	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	7,84	9,83	7,56	9,56
II ж	33,3	0,71	251 – 252	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	7,51	9,22	7,39	9,36
II з	57,1	0,73	313 – 315	C ₂₁ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	6,57	8,21	6,31	7,99
II и	61,5	0,75	207 – 209	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	7,19	9,18	7,09	8,98
II к	57,6	0,69	252 – 254	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	7,12	8,79	7,09	8,98
II л	54, 0	0,77	279 – 281	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	7,33	8,63	7,09	8,98
II м	53,5	0,74	246 – 247	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	10,51	8,30	10,25	8,65
II н	38,4	0,75	282 – 284	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	10,40	8,43	10,25	8,65
II о	57,6	0,78	267 – 268	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	10,31	8,49	10,25	8,65

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР ¹H соединений Па-о

Соединение	Химические сдвиги, (, м.д., J (Гц))				
	CH ₂ , с	Cl-C ₆ H ₄ , д д J 8,5	N-C ₆ H ₄ д д J 8,7	NH, с	Прочие сигналы
I	3,63	7,27 7,34	7,66 7,86	10,15	12,15 (COOH)
Па	3,61	7,27 7,34	7,24 7,63	10,07	1,51-1,61 м (4H), 1,64-1,72 м (2H), 3,46 (4H)
Пб	3,61	7,27 7,34	7,21 7,63	10,06	1,22 д(3H, J 6,9, CH ₃), 1,39-1,71 м (6H, 3CH ₂), 2,94 тд(1H, J 13,2, 2,4, NCH ₂), 3,93 шир. (1H, J 13,2, NCH ₂), 4,44 br (1H, NCH)
Пв	3,61	7,24 7,34	7,27 7,63	10,07	0,89 br,d (3H, J 6,0, CH ₃), 1,17 м (1H), 1,40-1,73 м(3H), 1,85 м (1H), 2,52 шир. (1H, NCH ₂), 2,86 шир.(1H, NCH ₂), 3,96 шир. (2H, NCH ₂)
Пг	3,60	7,27 7,34	7,18 7,62	10,04	1,22 д (6H, J 7,0, 2CH ₃), 1,48-1,92 м (6H, 3CH ₂), 4,35 шир.(2H, NCH),
Пд	3,61	7,27 7,34	7,29 7,65	10,11	3,55 м (4H, NCH ₂), 3,61 м (4H, OCH ₂)
Пе	3,62	7,27 7,34	7,60 7,74	10,09	1,12-1,45 м (5H), 1,62-1,90 м(5H), 3,74 м (1H, NCH), 7,68 д (1H, J 8,0, NH)
Пж	3,64	7,28 7,36	7,69 7,90	10,19	2,36 с(3H, CH ₃), 6,82 дд (1H, J 7,8, 2,0, 4-H _{Ar}), 7,13 т (1H, J 7,8, 5-H _{Ar}), 7,52 дд(1H, J 7,8, 2,0, 6-H _{Ar}), 7,61 т (1H, J 2,0, 2-H _{Ar}), 9,76 с(1H, NH)
Пз	3,64	7,28 7,36	7,38 7,76	10,20	7,70 д(2H, J 8,7, 3-,5-H _{Ar}), 7,90 д (2H, J 8,7, 2-, 6-H _{Ar}), 9,99 с (1H, NH)
Пи	3,65	7,29 7,36	7,74 7,83	10,23	3,93 с (3H, OCH ₃), 6,92 тд (1H, J 7,4, 1,7, 5-H _{Ar}), 6,96 м (1H, 3-H _{Ar}), 7,03 ддд (1H, J 8,6, 7,3, 1,7, 4-H _{Ar}), 8,20 дд(1H, J 7,8, 1,7, 6-H _{Ar}), 8,76 с (1H, NH)
Пк	3,65	7,29 7,36	7,69 7,91	10,20	3,79 с(3H, OCH ₃), 6,55 дд (1H, J 8,1, 2,7, 4-H _{Ar}), 7,14 т(1H, J 8,1, 5-H _{Ar}), 7,32 м (1H, 6-H _{Ar}), 7,49 дд (1H, J 2,7, 1,8, 2-H _{Ar}), 9,82 с(1H, NH)
Пл	3,64	7,28 7,36	7,68 7,90	10,20	3,77 с(3H, OCH ₃), 6,80 д(2H, J 9,0, 3-,5-H _{Ar}), 7,65 д (2H, J 9,0, 2-, 6-H _{Ar}), 9,74 с (1H, NH)
Пм	3,66	7,29 7,36	7,78 7,90	10,30	7,27 м (1H, 5-H _{Ar}), 7,70 ддд (1H, J 8,3, 7,5, 1,7, 4-H _{Ar}), 8,12 дд(1H, J 8,4, 1,7, 6-H _{Ar}), 8,49 дд (1H, J 8,4, 1,3, 3-H _{Ar}), 10,85 с (1H, NH)
По	3,65	7,29 7,36	7,73 7,95	10,26	7,52 т(1H, J 8,2, 5-H _{Ar}), 7,86 дд(1H, J 8,2, 2,4, 6-H _{Ar}), 8,28 дд (1H, J 8,3, 2,3, 4-H _{Ar}), 8,77 т (1H, J 2,3, 2-H _{Ar}), 10,36 с (1H, NH)
Пн	3,65	7,29 7,35	7,73 7,94	10,26	8,07 д(2H, J 9,3, 2-,6-H _{Ar}), 8,16 д(2H, J 9,3, 3-, 5-H _{Ar}), 10,45 с(1H, NH)

(0,084 *моля*) *p*-аминобензойной кислоты в 20 *мл* сухого диоксана при комнатной температуре. Выход 11,0 *г* (90,4%). Т.пл. 293-295°C. R_f 0,76. Найдено, %: N 4,60; Cl 11,89; $C_{15}H_{12}Cl_2NO_3$. Вычислено, %: N 4,83; Cl 12,24. ИК спектр, γ_{max} , cm^{-1} : 3325(NH); 1670 (амид-I); 1525 (амид II).

Хлорангидрид N-(4'-хлорфенилацетил)-4-аминобензойной кислоты (Iб) получают из соединения Ia по методике[4]. Выход 95,1%. Т.пл. 152-154°C. R_f 0,54. Найдено, %: N 4,69; Cl 22,85. $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$. Вычислено, %: N 4,54; Cl 23,01.

Амиды N-(4'-хлорфенилацетил)-4-аминобензойной кислоты (IIa-o). К раствору 0,002 *моля* амина в 10 *мл* сухого диоксана при комнатной температуре небольшими порциями прибавляют 0,3 *г* (0,001 *моля*) соединения Iб, периодически встряхивая реакционную смесь. Наблюдается разогревание смеси и образование осадка. Содержимое оставляют на ночь при комнатной температуре. Прибавляют воду, отфильтровывают осадок, многократно промывая водой. Амид дважды перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Характерные полосы в ИК спектрах соединений IIa-o, γ_{max} , cm^{-1} : две полосы поглощения в области 3320 и 3290 (групп СО-NH); три полосы поглощения в области 1670-1660; 1625-1640 (амид I), 1530-1510 (амид II) (карбонилы амидных групп). ПМР спектры соединений II a-o приведены в табл. 2.

N-(4'-ՔԼՈՐՖԵՆԻԼԱՅԵՏԻԼ)-4-ԱՄԻՆԱԲԵՆԶԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՅՆՅՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ն. Ջ. ՀԱՎՈԲՅԱՆ, Հ. Գ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ, Գ. Ս. ՀԱՄԱԶԱՍՊՅԱՆ,
Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ**

Մինթեզվել են N-(4'-քլորֆենիլացետիլ)-4-ամինաբենզամիդներ: Մինթեզն իրականացվել է N-(4'-քլորֆենիլացետիլ)-4-ամինաբենզոյլ քլորիդի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ տարբեր ամինների հետ: Ուսումնասիրվել են ստացված ամիդների հակացնցումային հատկությունները:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTICONVULSANT ACTIVITY OF N-(4'-CHLOROPHENYLACETYL)-4-AMINO BENZAMIDES

**N. Z. HAKOBYAN, H. G. AGHABABYAN, G. S. HAMAZASPYAN, R. G. PARONIKYAN, H. A. PANOSYAN and
G. A. GEVORGYAN**

A series of N-(4'-chlorophenylacetyl)-4-aminobenzamides has been synthesised. The synthesis is realized via interaction of N-(4'-chlorophenylacetyl)-4-aminobenzoyl chloride and a number of amines. The anticonvulsant properties of synthesized amides are studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2000.
- [2] *Авакян О.М.* Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., Медицина, 1988.
- [3] *Lyakhov S.A., Suveyzdis Y.I., Litvinova L.A.* // Pharmazie, 2000, v. **55**, №10, p. 733.
- [4] *Вейганд-Хильгетаг.* Методы эксперимента в органической химии. М., Химия, 1969, с. 231.