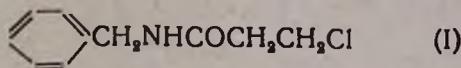


А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян

Исследования в области аминов и их производных

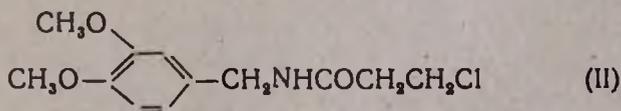
Сообщение XI. Получение некоторых хлорацетамидов и уретанов

Работами Кушнера, Касселя, Мортонна и других [1, 2] по синтезу и испытанию фармакологических свойств бензиламидов алифатических и замещенных алифатических кислот установлено, что некоторые соединения этого ряда обладают противосудорожным действием. Значительное повышение этой активности они наблюдали при замещении водородного атома кислотной части галоидами, в частности хлором. Бензиламид β -хлорпропионовой кислоты (I) оказался наиболее актив-

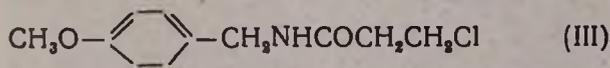


ным препаратом этого ряда и благодаря своей большой терапевтической широте и отсутствию побочных действий под названием хибикон (хлоракон) нашел клиническое применение при лечении хронической эпилепсии [3].

В Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР были синтезированы и подвергнуты фармакологическому испытанию некоторые производные хлоракона, содержащие различные радикалы в бензольном кольце. Проведенные исследования показали, что соединение, содержащее две метоксильные группы (II), сохраняет высокую противосудорожную активность, равную активности хлоракона, между тем как его аналог с одной метоксильной группой (III) не только не



обладает противосудорожными свойствами, но и оказывает некоторое стимулирующее действие на нервную систему и понижает порог

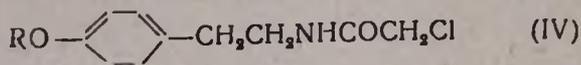


электрических судорог [4].

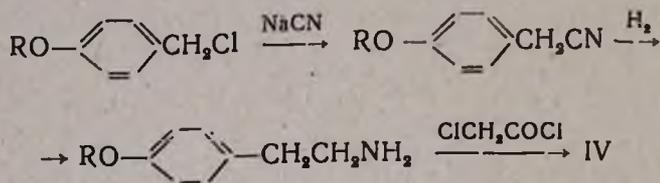
Литературные данные показывают, что во многих случаях фармакологические свойства химических соединений меняются не только в зависимости от количества отдельных групп, как это приведено выше,

но и при изменении строения соединений за счет увеличения алкоксильных радикалов. Такое положение, в частности, имеет место в случаях замещения метоксильных групп на другие алкоксильные остатки. Следует отметить, что метоксипроизводные по сравнению со всеми высшими гомологами составляют некоторое исключение с точки зрения фармакологической активности.

Исходя из этих данных, было интересно синтезировать соединения с общей формулой (IV) и проследить, как изменяется противосудорожное действие этих соединений с увеличением алкоксильного радикала:



Синтез проводился по следующей схеме:

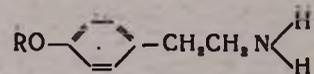


где $\text{R}=\text{CH}_3$; C_2H_5 ; C_3H_7 ; изо- C_3H_7 ; C_4H_9 ; изо- C_4H_9

4-Алкоксибензилцианиды синтезированы по разработанному Роригом и др. методу [5] получения 4-метоксибензилцианида—взаимодействием соответствующих бензилхлоридов с цианистым натрием в среде ацетона в присутствии небольших количеств йодистого натрия.

В процессе синтеза 4-алкоксифенэтиламинов мы исследовали гидрирование 4-алкоксибензилцианидов на стандартном промышленном катализаторе—никель на окиси хрома. Опыты проводились в качающемся автоклаве и в среде жидкого аммиака или в метанольном растворе, насыщенном аммиаком; последний способ оказался более удобным. Наши опыты показали, что стандартный промышленный катализатор является достаточно активным и с успехом может быть применен для гидрирования указанных нитрилов. Условия гидрирования и выходы продуктов почти такие же, как и при гидрировании аналогичных нитрилов с применением никеля Рэнея [6]. В этом случае, как и при использовании последнего, количество жидкого аммиака или аммиачного раствора метанола имеет важное значение. При применении их в меньших количествах, чем это указано в экспериментальной части, выход 4-алкоксифенэтиламинов заметно уменьшается и получается значительное количество высококипящей фракции, которая, по-видимому, представляет собой соответствующий вторичный амин. Некоторые физико-химические свойства полученных аминов

Таблица 1

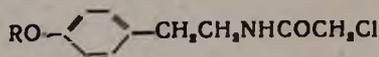


R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_D^{20}	n_D^{20}	MRD		Анализ в %						Т. пл. хлор- гидрата в °С
						найдено	вычис- лено	С		Н		N		
								найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	
CH ₃	91,8	102—104	3	1,0365	1,5340	45,33	45,74	71,61	71,49	9,00	8,66	8,91	9,26	210—211
C ₂ H ₅	88,7	98—100	1	1,0084	1,5250	50,21	50,36	72,25	72,69	8,90	9,15	8,71	8,48	190—192
C ₃ H ₇	85,3	132—133	3	0,9908	1,5160	54,53	54,98	74,08	73,71	9,82	9,56	7,53	7,81	233—235
изо-C ₃ H ₇	86,0	119—120	2	0,9875	1,5140	54,63	54,98	73,57	73,71	9,18	9,56	7,50	7,81	225—227
C ₄ H ₉	78,1	136—139	4	0,9783	1,5122	59,30	59,59	74,86	74,57	9,73	9,91	7,45	7,25	171—173
изо-C ₄ H ₉	60,3	125—126	1,5	0,9719	1,5090	59,37	59,59	74,75	74,57	9,87	9,91	7,21	7,25	154—156

приведены в таблице 1. Они представляют собой нерастворимые в воде и хорошо растворимые в обычных органических растворителях жидкости, образуют трудно растворимые в воде хлоргидраты, на воздухе поглощают углекислоту и образуют карбонаты; поэтому перегонку их целесообразно проводить в токе инертного газа.

Взаимодействием 4-алкоксифенэтиламинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты синтезированы хлорацетамиды этих аминов (таблица 2).

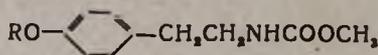
Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл. в °С	Анализ в %			
			N		Cl	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	77.6	93—96	6.03	6.16	15.85	15.58
C ₂ H ₅	78.2	68—71	5.64	5.79	14.40	14.68
C ₃ H ₇	75.3	81—83	5.09	5.47	13.64	13.86
изо-C ₃ H ₇	74.8	76—78	5.15	5.47	13.87	13.86
C ₄ H ₉	71.8	86—88	5.17	5.19	13.13	13.14
изо-C ₄ H ₉	72.0	—	5.19	5.19	13.28	13.14

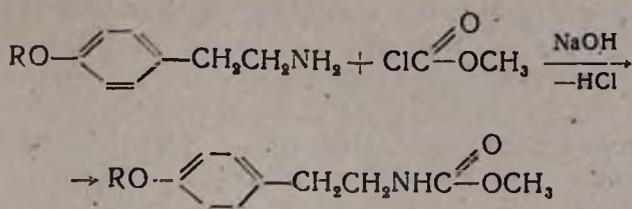
4-Алкоксифенэтиламины нами применены также для синтеза некоторых уретанов (таблица 3):

Таблица 3



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %					
			C		H		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	86.5	59—61	63.03	63.14	7.12	7.22	6.58	6.69
C ₂ H ₅	87.3	60—63	64.48	64.55	7.55	7.67	6.01	6.27
C ₃ H ₇	84.3	66—67	65.48	65.80	7.98	8.07	5.57	5.90
изо-C ₃ H ₇ *	73.8	—	65.59	65.80	8.02	8.07	6.12	5.90
C ₄ H ₉	90.0	63—65	66.62	66.90	8.12	8.42	5.34	5.57
изо-C ₄ H ₉	92.0	55—56	67.09	66.90	8.73	8.42	5.43	5.57

* d_4^{20} 1,0844; ρ_D^{20} 1,5100; MR_D найдено 65,44; т. кип. 163—165°/1 мм.



где $R = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{изо-}\text{C}_4\text{H}_9$

Согласно литературным данным [7], аналогичные соединения представляют интерес с точки зрения их возможной канцеролитической активности.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилцианиды. В полулитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,5 моля 4-алкоксибензилхлорида [8], 0,8 моля тонко измельченного цианистого натрия, 5 г йодистого натрия и 250 мл абсолютного ацетона. Реакционную смесь, энергично перемешивая, кипятят на водяной бане в течение 16—20 часов. Затем отфильтровывают и осадок промывают 100 мл ацетона, отгоняют ацетон, остаток растворяют в 75 мл бензола и трижды промывают 100 мл теплой воды. Бензольный слой сушат над серноокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 74—81% теоретического количества.

Физико-химические свойства полученных нитрилов соответствуют приведенным в литературе данным [9].

4-Алкоксифенэтиламинны. В качающийся автоклав емкостью 150 мл помещают 0,1 моля 4-алкоксибензилцианида в 60 мл 10 н. раствора аммиака в метиловом спирте, 4 г катализатора—никеля на окиси хрома. В автоклав подают водород до 80 атм. и при непрерывном покачивании нагревают до 120°. В этих условиях начинается поглощение водорода. По мере поглощения давление в автоклаве падает; поэтому периодически подают в автоклав водород для поддержания давления в интервале 70—110 атм. Необходимое количество водорода поглощается за 2—3 часа. Гидрогенизат отфильтровывают, отгоняют метанол, а остаток перегоняют в вакууме.

Физико-химические свойства, результаты элементарного анализа и выходы полученных 4-алкоксифенэтиламинов приведены в таблице 1.

4-Алкоксифенэтиламинны хлоруксусной кислоты. В 250 мл круглодонную колбу помещают 0,035 моля хлорангидрида хлоруксусной кислоты, 30 мл абсолютного эфира. Колбу охлаждают смесью льда и соли и через обратный холодильник из капельной воронки приливают раствор 0,07 моля 4-алкоксифенэтиламина в 30 мл абсо-

лотного эфира. Реакционную смесь оставляют на ночь; на следующий день осадок отфильтровывают и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Физико-химические свойства, результаты элементарного анализа и выходы 4-алкоксифенэтиламидов хлоруксусных кислот приведены в таблице 2.

Метилловые эфиры 4-алкоксифенэтилкарбаминовых кислот.
В 250 мл трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 0,05 моля 4-алкоксифенэтиламина в 30 мл эфира. При перемешивании к содержимому колбы одновременно прибавляют 0,05 моля метилового эфира хлоругольной кислоты в 30 мл эфира и через холодильник—0,15—0,2 моля 25—30%-ного раствора едкого натра. Смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения кристаллического хлоргидрата амина. Эфирный слой отделяют, водный дважды экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над серноокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Физико-химические свойства, результаты элементарного анализа и выходы полученных метиловых эфиров 4-алкоксифенэтилкарбаминовых кислот приведены в таблице 3.

В ы в о д ы

1. Исследовано гидрирование 4-алкоксибензилцианидов на катализаторе никель на окиси хрома. Установлено, что стандартный промышленный катализатор никель на окиси хрома с успехом может быть применен для получения 4-алкоксифенэтиламинов.

2. Взаимодействием 4-алкоксифенэтиламинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты и хлоругольным эфиром синтезирован ряд хлорацетамидов и уретанов.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 29 VI 1960

Ս. Լ. Մեջոյան, Հ. Ա. Հարոյան, Թ. Ռ. Հովսեփյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԱՆՑԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XI: Մի բանի բլորացեաամիդների և ուրեթացների ստացումը

Ա մ ֆ ո լ լ ո Վ

Ալիֆատիկ և տեղակալված ալիֆատիկ թթուների բենզիլամիդների սինթեզի և ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրման բնագավառում հուշների, հասանելի, Մորտոնի և ուրիշների կատարած աշխատանքները ցույց են տվել, որ այդ շարքի որոշ միացություններ օժտված են հակացընցումային ազդեցությամբ: Այդ ակտիվության նշանակալից մեծացում նկատ-

վում է թթվալին մասի շրածնի ատոմը հալոգենով, մասնավորապես, քլորով տեղակալելու դեպքում: 3-Քլորպրոպիլոնաթթվի բենզիլամիդը այդ շարքի առավել ակտիվ պրեպարատն է և հիբիլոն (քլորակոն) անվան տակ կլինիկական կիրառությունն է գտել խրոնիկական էպիլեպսիայի բուժման համար:

Քլորակոնի մի քանի ածանցյալների ֆարմակոլոգիական փորձարկումները ցույց են տվել, որ նրանց հակացնցումային ակտիվությունը խիստ կերպով փոփոխվում է՝ կախված բենզոլի օղակում մեթօքսի խմբերի թվից:

Ելնելով այս տվյալներից, հետաքրքիր էր սինթեզել քլորքացախաթթվի 4-ալկօքսիֆենէթիլամիդներ և հետևել, թե ինչպե՞ս է փոխվում այդ միացությունների հակացնցումային ակտիվությունը ալկօքսի-ուագիկայի մեծացմանը զուգընթաց:

Քլորացետամիդների սինթեզի համար անհրաժեշտ 4-ալկօքսիֆենէթիլամիդներն ստացել ենք հեղուկ ամոնիակի կամ մեթանոլի հազեցած ամոնիակային լուծույթի միջավայրում, նրկելը քրոմօքսիդի վրա արդյունաբերական ստանդարտ կատալիզատորի ներկայությամբ համապատասխան 4-ալկօքսիբենզիլցիանիդների վերականգնումով:

Փորձերը ցույց տվեցին, որ այդ կատալիզատորը հաջողությամբ կարելի է կիրառել նշված նիտրիլների հիդրման ժամանակ: Հիդրման պայմանները և ստացված պրոդուկտների ելքերը համարյա համապատասխանում են լին տվյալներին, որոնք ստացել ենք նույն նիտրիլները Ռէնելի նրկելով վերականգնելու դեպքում:

Քլորացետամիդները սինթեզել ենք 4-ալկօքսիֆենէթիլամիդների և քլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ: 4-Ալկօքսիֆենէթիլամիդներն օգտագործել ենք նաև մի քանի ուրեթանների սինթեզի համար, որոնք հետաքրքիր են կանցերոլիտիկ ակտիվության ուսումնասիրման տեսակետից:

Սինթեզված միացությունների ֆիզիկա-քիմիական հաստատունները բերված են 1, 2 և 3 աղյուսակներում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. S. Kushner, R. Cassel, J. Morton, J. Williams, J. Org. Chem. **16**, 1283 (1951).
2. D. Freedman, H. Gillen, Bull. Tulone Med. Faculty **11**, 14 (1951—1952) [C. A. **46**, 3163i (1952)]; C. Hawkes, Arch. Neur. Psychiat. **87**, 815 (1952) [C. A. **46**, 11460h (1952)].
3. B. Harned, R. Cunningham, M. Clark et al., J. Pharmacol. Exptl. therap. **107**, 408 (1953) [C. A. **47**, 6538i (1953)]; D. Davidson, C. Lombroso, New. Engl. J. Med. **251**, 897 (1954) [C. A. **48**, 4151h (1955)].
4. H. Каверина, Фарм. и токсикол. **19**, 6, 27 (1956).
5. K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, T. J. Telinski, Organic. Syntheses **36**, 50 (1956).
6. Дж. Робинсон, X. Снейдер, Синт. орг. преп. **3**, 450 (1952).
7. H. Euler, Агкiv for Kemie **6**, 18, 231 (1953); J. R. Sampy, J. Pharmacy **128**, 7, 242 (1956); A. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, Изв. АН АрмССР, ХИ **11**, 351 (1958).
8. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Труды ЕГУ (хим. серия) **38**, 21 (1952).
9. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. М. Оганджанян, ДАН АрмССР **20**, 181 (1955).