

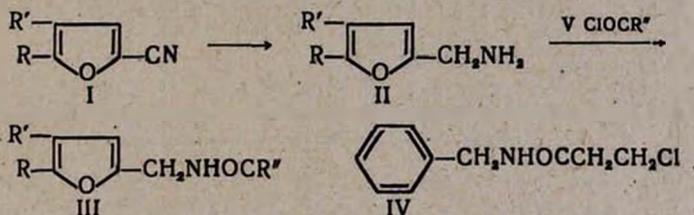
УДК 541.697 + 542.951.1 + 547.722.6

А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Н. Е. Акопян и Л. П. Соломина

Исследования в области производных фурана

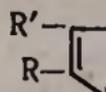
XXXII. Некоторые замещенные фурфуриламиды

Разработанные ранее методы получения замещенных фурфурил-аминов (II) из соответствующих цианфуранов (I) [1] позволяют осуществить на их основе синтез некоторых физиологически активных амидов. Получены амиды строения (III), являющиеся структурным видоизменением препарата хлоракон (IV), в которых между амидным азотом и бензильной группой находится фурфурильный остаток [2]. В продолжение прежних работ [3] с целью изучения зависимости противосудорожных свойств от строения нами изменялись как заместители в фурановом ядре, так и кислотный остаток:



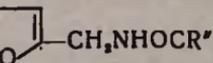
Замещенные амиды (табл. 1) получались взаимодействием 4,5-замещенных фурфуриламинов (II) с хлорангидридами хлоруксусной, β-хлорпропионовой и *п*-нитробензойной кислот (V). Реакция проводилась в бензольном растворе в присутствии оснований (триэтиламина, карбоната натрия) и без них. При наличии в реакционной среде триэтиламина или соды конечные продукты получались с лучшими выходами. Синтезированные амиды, являющиеся бесцветными кристаллическими веществами, были перекристаллизованы из бензола или смеси равных объемов бензола с петролейным эфиром.

При получении 5-*п*-метоксибензилфурфуриламида *п*-нитробензойной кислоты нами были выделены два вещества с т. пл. 131 и 142°C. После многократной перекристаллизации температуры плавления не изменялись. Вещество с т. пл. 131—133° получалось при взаимодействии амина с хлорангидридом кислоты в отсутствие карбоната натрия; небольшое количество его выделялось также при перекристаллизации амида, полученного в присутствии основания, наряду с веществом с т. пл. 142°. Элементарный состав обоих соединений — C₂₀H₁₈N₂O₅. Для доказательства идентичности полученных соединений и их чистоты вещества хроматографировались в тонком слое окиси алюминия. Хро-



R	R'	R''	Выход в %	Т. пл. в °С
$C_6H_5CH_2$	H	CH_2Cl	85	80—81
<i>n</i> - $CH_2C_6H_4CH_2$	H	CH_2Cl	72,4	79—80
<i>n</i> - $CH_2OC_6H_4CH_2$	H	CH_2Cl	68,3	66—67
CH_3	$C_6H_5CH_2$	CH_2Cl	72	82—83
$C_6H_5CH_2$	H	CH_2CH_2Cl	90	90—91
<i>n</i> - $CH_2C_6H_4CH_2$	H	CH_2CH_2Cl	93	97—98
<i>n</i> - $CH_2OC_6H_4CH_2$	H	CH_2CH_2Cl	85	65—66
CH_3	$C_6H_5CH_2$	CH_2CH_2Cl	71,4	108—109
$C_6H_5CH_2$	H	<i>n</i> - $C_6H_4NO_2$	84	130—132
<i>n</i> - $CH_2C_6H_4CH_2$	H	<i>n</i> - $C_6H_4NO_2$	83,4	141—142
<i>n</i> - $CH_2OC_6H_4CH_2$	H	<i>n</i> - $C_6H_4NO_2$	71	142—143
<i>n</i> - $CH_2OC_6H_4CH_2$	H	<i>n</i> - $C_6H_4NO_2$	55	131—133
CH_3	$C_6H_5CH_2$	<i>n</i> - $C_6H_4NO_2$	80	130—131

Таблица 1



R _f	Молекулярная формула	А н а л и з в %							
		С		Н		N		Cl	
		найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
0,55	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₂					5,49	5,31	13,42	13,46
0,58	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂					5,15	5,04	12,73	12,77
0,53	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂					4,70	4,76	11,91	12,08
0,58	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂					4,82	5,04	12,98	12,77
0,48	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂					5,27	5,04	12,92	12,77
0,51	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₂					4,60	4,80	12,21	12,17
0,48	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₂					4,82	4,55	11,27	11,53
0,52	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₂					4,61	4,80	12,32	12,16
0,54	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	67,58	67,84	4,49	4,79	7,92	8,03	—	—
0,60	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	68,81	68,57	5,53	5,17	7,76	7,99	—	—
0,57	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	65,77	65,56	4,94	4,95	7,95	7,65	—	—
0,57	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	65,68	65,56	4,89	4,95	7,83	7,65	—	—
0,63	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	68,33	68,57	5,49	5,17	8,18	7,99	—	—

Никотин (основание) вводился мышам внутривбрюшинно в дозе 10 мг/кг, ареколин (бромистоводородный) — подкожно в дозе 15 мг/кг, коразол — подкожно в дозе 80 мг/кг веса.

Препараты вводились внутривбрюшинно в виде коллоидной взвеси (в 0,5%-ном коллоидном растворе) в дозе 200 мг/кг за 50—60 минут до введения судорожных препаратов или до нанесения электрического раздражения по методике электрошока. Данные показали, что изученные соединения не оказывают влияния на коразоловые и ареколиновые судороги у мышей. Против никотиновых судорог некоторую активность проявили соединения с 5-метил-4-бензильным радикалами у фуранового ядра, которые в определенной степени уменьшали и ослабляли судороги после введения никотина.

Изученные соединения в основном не влияли на судорожный припадок, вызванный электрическим раздражением; только после введения некоторых соединений судорожный припадок протекал нетипично. Фаза тоновой экстензии, обычно преобладающая в картине такого припадка, у части животных отсутствовала и припадок приобретал клонический характер.

По своей активности эти соединения уступали хлоракону. Очевидно, видоизменение структуры хлоракона приводит к уменьшению противосудорожной активности.

Экспериментальная часть

Амиды β-хлорпропионовой и хлоруксусной кислот (табл. 1).

К раствору 0,05 моля хлорангидрида в 30 мл безводного бензола при перемешивании прибавляют из капельной воронки раствор 0,05 моля замещенного фурфуриламина и 0,055 моля тривтиламина в 50 мл безводного бензола. Смесь перемешивают 15—20 минут при комнатной температуре, затем нагревают на водяной бане при легком кипячении смеси в течение трех часов. Осадок отделяют, раствор промывают 30 мл 5%-ной соляной кислоты и сушат безводным сульфатом натрия. Бензол удаляют, осадок перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир (1:1). Если вещество окрашено, то его перекристаллизовывают из той же смеси после предварительного кипячения с 3 г активированного угля.

Амиды п-нитробензойной кислоты (табл. 1). К раствору 0,05 моля хлорангидрида п-нитробензойной кислоты прибавляют по каплям 0,05 моля замещенного фурфуриламина. По окончании прибавления смесь перемешивают 30 минут при комнатной температуре, затем, добавив 0,05 моля измельченного карбоната натрия, нагревают в течение трех часов на водяной бане при кипении смеси. Остальную обработку ведут аналогично предыдущему опыту. Перекристаллизовывают вещество из безводного бензола.

Аммонолиз эфиров замещенных фуран-2-карбоновых кислот (VI). К 700 мл 18%-ного аммиака прибавляют 0,1 моля сложного эфира (VI) и при эффективном перемешивании нагревают реакционную смесь на водяной бане при 40—50° в течение 2—2,5 часов. По охлаждении образовавшиеся кристаллы амида фильтруют и перекристаллизовывают [1]. Водный слой обрабатывают разбавленной (1:1)

соляной кислотой до кислой реакции и выделившуюся кислоту отделяют. Восстановление амьда (VII) до амина (II) производят по описанной методике [1].

Хроматография. Все полученные амиды хроматографировались в тонком незакрепленном слое окиси алюминия активности II [9]. В качестве подвижной фазы использована система бензол—ацетон (10:1). Температура среды колебалась в пределах 25—28°. Длина пробега подвижной фазы составляла примерно 15—16 см. Пятна проявлялись йодом.

В ы в о д ы

Синтезированы амиды хлоруксусной, β -хлорпропионовой, *n*-нитробензойной кислот с 4,5-замещенными фурфуриламидами и проведено хроматографическое исследование полученных веществ.

Изучение противосудорожной активности синтезированных соединений показало, что они значительно уступают хлоракону.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 27 V 1964

Ս. Լ. ՄՆՁՅՈՒՄԵՆ, Է. Ս. ՄՐԱՐՁԱՐՅԱՆ, Գ. Ս. ՀԱԿԱԲՅԱՆ և Լ. Պ. ՍՈՒՐՄԻՃԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐՖՈՒՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՈՒՄ

XXXII. Մի բանի տեղակալված ֆուրֆուրիլամիդների

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նախկինում մշակված ֆուրֆուրիլամիդների սինթեզը համապատասխան ցիանֆուրաններից թույլ է տալիս իրագործել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միջանի ամիդների ստացումը:

Ամիդներն ստացվում են ամինների և քլորքացախաթթվի, β -քլորպրոպիոնաթթվի, պ-նիտրոբենզոլական թթվի քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ: Ստացված բոլոր ամիդները բյուրեղային նյութեր են: պ-նիտրոբենզոլական թթվի 5-պ-մեթօքսիբենզիլֆուրֆուրիլամիդի ստացման ժամանակ անջատված են այդ նյութի երկու բյուրեղային ձևերը, որոնց հալման կետերն են՝ 131—133° և 142°:

Ստացված ամիդների մաքրութունը հաստատված է ալլոմիսիոմի օքսիդի բարակ շերտի վրա քրոմատոգրաֆիայով:

Ստացված միացությունների հակացնցումային ակտիվության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք զիջում են քլորակոնին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Л. П. Соломина, А. Е. Калайджян, Изв. АН АрмССР, ХН 17, 89 (1964).

2. B. K. Harned, R. W. Cunningham, M. C. Clarn, M. Kane, F. Smith, R. Vessey, N. Juda, F. Zabrausky, J. Pharmacol. 107, 403 (1953).
3. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Изв. АН АрмССР, ХН 14, 363 (1961); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, там же 157.
4. M. Protiva, Z. J. Vejdeck, M. Rajsner, Coll. Czech. Chem. Commun. 28, 629 (1963).
5. А. А. Ахрем, А. И. Кузнецова, Усп. химии 32, 823 (1963).
6. А. А. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохилян, ДАН АрмССР 25, 133 (1957).
7. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Е. Калайджян, Л. Э. Казарян, Э. А. Маркарян, Изв. АН АрмССР, ХН 16, 175 (1963).
8. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Э. А. Маркарян, Изв. АН АрмССР, ХН 12, 435 (1959).
9. H. Brockman, H. Schodder, Ber. 74, 73 (1941).