

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ УРЕИДОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. Г. ПЕЧЕНКИН, А. В. ЕВСЕЕВА, А. П. ГИЛЕВ, Т. В. МИХАЙЛОВА

(Представлена научно-методическим семинаром органических каф. ХТФ)

Известно [1], что некоторые арилалкилмочевины и их ацильные производные обладают высокой противосудорожной активностью.

В то же время в литературе имеются данные об антиконвульсивном действии ряда аминокислот, особенно γ -аминомасляной [2, 3].

Представлялось интересным получить ряд соединений, в которых бы сохранилась основная структура активной аминокислоты, но вместо аминогруппы введен фрагмент мочевины, и, таким образом, проследить влияние этого фрагмента на противосудорожную активность полученных соединений.

Уреидокислоты были получены нами двумя известными способами — реакцией аминокислот с мочевиной [4] и реакцией аминокислот с циановокислым натрием [5].

Результаты опытов показывают, что выходы очищенных продуктов реакций при взаимодействии аминокислот с циановокислым натрием составляют 40—67,1%, а при реакции с мочевиной — 43—61%, т. е. практически одинаковы.

Получение уреидокислот взаимодействием аминокислот с циановокислым натрием кипячением на водяной бане в течение 4 часов в водной среде предпочтительнее, так как при этом получают более чистые продукты, требующие меньшего числа перекристаллизаций.

Полученные соединения и некоторые их характеристики приведены в табл. 1.

Все полученные уреидокислоты — белые кристаллические вещества, легко растворимые в воде, труднее — в спирте.

Испытания препаратов (табл. 2) показали, что они противосудорожным действием не обладают. Следовательно, замена аминогруппы в аминокислоте на мочевину снимает противосудорожную активность исходных аминокислот.

Экспериментальная часть

α -уреидомасляная кислота.

1. Получена 15-часовым нагреванием с обратным холодильником на кипящей водяной бане 2,06 г (0,02 г-мол.) α -аминомасляной кислоты и 15,6 г (0,26 г-мол.) мочевины в 50 мл воды и последующим подкислением реакционной смеси конц. HCl до ярко выраженной кислой реакции. После перекристаллизации из водно-спиртовой смеси (1:2) — выход 1,28 г (44%).

Таблица 1

Формула соединения	T _{пл} °C	Найдено %	Брутто формула	Вычислено %
1. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOOH}$ NHCONH_2	165—167	N 19,02	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	N 19,18
2. $\text{NH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	166—168	N 19,27	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	N 19,18
3. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOOH}$ NHCONH_2	167—168	N 17,76 C 45,70 H 70,52	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	N 17,50 C 45,00 H 7,50
4. $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH}-\text{CH}-\text{COOH}$ NHCONH_2	184—185	C 45,43 H 7,48	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	C 45,00 H 7,50
5. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOOH}$ NHCONH_2	152—154	N 16,10 C 48,94 H 8,16	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	N 16,09 C 48,28 H 8,05
6. $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CHCH}_2\text{CHCOOH}$ NHCONH_2	183—184	N 15,91	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	N 16,03
7. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{COOH}$ NHCONH_2	180—181	N 14,02	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	N 13,46

2. Эта же уреидокислота получена взаимодействием 2,62 г α-аминомасляной кислоты и 1,3 г циановокислого натрия в 50 мл воды при 60-часовом стоянии в закрытом сосуде при комнатной температуре с последующим подкислением реакционной смеси по универсальной индикаторной бумаге. Выход очищенного продукта — 1,48 г (40%), T_{пл} — 165—167°C после перекристаллизации из смеси спирт : вода (5 : 1).

γ-уреидомасляная кислота.

1. Получена из 2,06 г γ-аминомасляной кислоты и 13,5 г мочевины в 50 мл воды, подкисленной 1,5 мл конц. HCl до pH 3 нагреванием в течение 15 часов на кипящей водяной бане. Выход — 1,69 г (59%) после двух перекристаллизаций из смеси спирт : вода (4 : 1).

2. Эта же уреидокислота получена из 2,06 г γ-аминомасляной кислоты и 1,3 г циановокислого натрия в 40 мл воды 4-часовым нагреванием на кипящей водяной бане. Выход 1,7 г (59,3%) после двух перекристаллизаций спирт : вода (5 : 1), т. пл. — 166,5—168°C.

Таблица 2

Химическое название	Доза мг/кг через рот	Электрошок, число животных, предохраненных от судорог (число животных в эксперименте)	Порог коразоловых судорог мг/кг коразола
1. β-уреидо-β-фенилпропионовая кислота	200	0/6	116±7,9 р 0,5
2. α-уреидо-н-капроновая кислота	200	0/6	138±5,8 р 0,05
3. α-уреидомасляная кислота	200	0/6	134±8,6 р 0,1
4. γ-уреидомасляная кислота	200	0/6	137±7,9 р 0,5
5. α-уреидонизовалериановая кислота	200	0/6	117±10,7 р 0,5

α -урейдо-*n*-валериановая кислота получена из 1,17 г *dl*-норвалина и 0,65 г циановокислого натрия в 30 мл воды при выдерживании в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 48 часов с последующим подкислением реакционной смеси конц. HCl до ярко выраженной кислой реакции по универсальной индикаторной бумаге. После перекристаллизации из спирта выход — 0,71 г (44,4%).

α -урейдо-*n*-валериановая кислота получена из 1,17 г *dl*-валина и 0,65 г циановокислого натрия в 30 мл воды при стоянии в закрытом сосуде в течение 48 часов при комнатной температуре и подкислении конц. HCl до pH 2. Выход 0,60 г (40%) после двух перекристаллизаций из спирта.

α -урейдо-*n*-капроновая кислота получена из 2,72 г *dl*-норлейцина и 15,6 г мочевины в смеси 100 мл воды из 20 мл этилового спирта 15-часовым нагреванием на кипящей водяной бане с последующим подкислением реакционной смеси до кислой среды. Выход 2,2 г (61%) после перекристаллизации из смеси спирт : вода (5 : 1).

α -урейдо-*n*-жирокапроновая кислота.

1. Получена 15-часовым нагреванием на кипящей водяной бане смеси 1,31 г *dl*-лейцина и 12 г мочевины в 50 мл воды и дальнейшим подкислением до pH 2. Выход 0,7 г (43%) после двух перекристаллизаций сначала из водно-спиртовой смеси (4 : 1), а затем из спирта.

2. Эта же уреидокислота получена из 1,31 г *dl*-лейцина и 1,3 г циановокислого натрия в 50 мл воды выдерживанием при комнатной температуре в течение 3 суток с последующим подкислением. Выход после перекристаллизации из спирта 1,1 г (67,1%), однако $T_{пл.}$ вещества по сравнению с первым способом на 3° С выше и равна 186—187° С.

β -фенил- β -урейдопропионовая кислота.

1. Получена из 3,3 г β -фенил- β -аланина и 15,6 г мочевины в 100 мл воды при нагревании на кипящей водяной бане в течение 15 часов и подкислением реакционной смеси. Выход 1,05 г (25%) после двух перекристаллизаций из смеси спирт : вода (4 : 1).

2. Эта же уреидокислота получена из 3,3 г β -фенил- β -аланина и 1,3 г циановокислого натрия в 80 мл воды нагреванием в течение 4 часов на кипящей водяной бане и подкислением реакционной среды конц. соляной кислотой. Выход 2,5 г (60%) после перекристаллизации из спирта, при этом $T_{пл.}$ на 2° С выше по сравнению с $T_{пл.}$ вещества, полученного по первому методу.

Вышеописанные соединения испытывались на противосудорожную активность в лаборатории фармакологии Новокузнецкого НИХФИ по тесту электрошока и порога коразоловых судорог.

Данные фармакологических испытаний приведены в табл. 2 и показывают, что уреидокислоты являются не активными.

Выводы

1. На основе аминокислот, обладающих противосудорожной активностью, синтезировано семь уреидокислот.

2. Полученные препараты противосудорожной активностью не обладают, следовательно, замена аминокислоты на мочевины снимает их противосудорожное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. С. Добычина, диссертация, Томск, 1966.
2. Kazumichi, Tsuchiya, Fuhuya Magashi. Nippon Seirigaki Zasshi, 22, 70-4 (1960); Ch Abst, 54, 14478, f. (1960).
3. Merck SCO, Inc. Brit, 792, 576, April 2, (1958); Ch. Abst, 2108 i, 53, (1939).
4. Н. Г. Чернова, Е. И. Рыбкина, А. Я. Берлин. ЖОРХ, 1, 599 (1965).
5. И. Губен. Методы орг. химии. Госхимиздат, IV, в. 1, кв. вторая, 923 (1948).