

**К ВОПРОСУ О ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ
СТРОЕНИЕМ
И ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ
ПРОИЗВОДНЫХ МОЧЕВИНЫ**

Н. С. ДОБЫЧИНА, А. Г. ПЕЧЕНКИН

(Представлена научно-методическим семинаром химико-технологического факультета)

Среди препаратов противосудорожного действия наиболее известными и изученными являются производные барбитуровой кислоты и гидантоина.

В последнее время получены и нашли применение для лечения эпилепсии новые противосудорожные препараты нециклического строения, такие как N-бензил-β-хлорпропионамид (хибикон) [1] и α-фенилацетилмочевина (фенурон) [1]. Имеются также данные о том, что некоторые другие производные мочевины нециклического строения обладают про-противосудорожным действием [2]. Однако такого рода производные мочевины до настоящего времени остаются мало изученными в отношении их противосудорожной активности, в частности, совершенно не выяснено влияние вводимых в мочевины различных радикалов и групп.

Из ряда N,N'-бензилацилпроизводных мочевины, синтезированного одним из нас совместно с ныне покойным Л. П. Кулевым [6], проявили значительную противосудорожную активность при испытании на морских свинках N,N'-бензилвалерил-, N,N'-бензилизовалерил-, хлоргидрат N,N'-бензилизоникотиноилмочевины. Представляло интерес проверить, какое значение имеет бензильный радикал в этих производных и как будет изменяться противосудорожная активность последних при замене бензильного радикала на фенильный.

С этой целью нами был предпринят синтез N,N'-фенилацилпроизводных мочевины, причем фенил- и бензилмочевины были ацилированы хлорангидридами одних и тех же кислот.

Синтезированные нами соединения имеют общую формулу: $C_6H_5NHCO-NHCO-R$, где R -изо C_3H_7 , -изо C_4H_9 , - C_4H_9 , -изо C_5H_4N , - C_5H_4N . Три последних соединения в литературе не описаны. Все полученные препараты представляют собой белые кристаллические продукты не растворимые в воде, растворимые в горячих спиртах: этиловом, пропиловом, изопропиловом.

Согласно фармакологическим исследованиям Е. М. Думеновой (кафедра фармакологии Томского медицинского института), полученные нами N,N'-фенилацилмочевины не проявили заметной противосудорожной активности против стрихниновых судорог. Отсюда следует, что замена бензильного радикала на фенильный в бензилацилмочевинах приводит к уничтожению противосудорожной активности последних.

Экспериментальная часть

Ацилирование фенолмочевины (т. пл. 148—149°C) проводилось хлорангидридами кислот в молярных соотношениях фенолмочевины и хлорангидрида 1 : 1,5. Последние получались по известным методам [4, 5].

N,N'-фенилизобутирилмочевина [1]. Смесь 10 г фенолмочевины и 11,4 мл изобутирилхлорида нагревают при перемешивании в открытой круглодонной колбе на глицериновой бане 5 часов при 120—130°C, до полного удаления HCl.

По охлаждении реакционную массу растворяют в спирте, добавляют воду и выделяют кристаллический продукт, представляющий собой N,N'-фенилизобутирилмочевину. Последняя, перекристаллизованная из пропанола, имеет т. пл. 140—141°C, что соответствует литературным данным [4].

Найдено %: N 13,67; C 64,58; H 6,79 $C_{11}H_{14}O_2N_2$

Вычислено %: N 13,65; C 64,07; H 7,14

N,N'-фенилизовалерилмочевина (II). Получена аналогично (I) из 10 г фенолмочевины и 13 мл валерилхлорида. Полученный продукт перекристаллизовывают из этанола. Т. пл. 98—99°C, что соответствует литературным данным [3].

Найдено %: N 12,61.

Вычислено %: N 12,79. $C_{12}H_{16}O_2N_2$.

N,N'-фенилвалерилмочевина (III). Смесь 10 г фенолмочевины и 13 мл валерилхлорида загружают в колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, добавляют 35 мл бензола и 15 капель хлорной кислоты (57%-ный раствор). По прекращении бурного выделения HCl реакционную массу нагревают 1,5 час. на кипящей водяной бане. По охлаждении реакционной массы кристаллический продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта, т. пл. 108—109°C.

Найдено %: N 12,67; C 65,97; H 7,64 $C_{12}H_{16}O_2N_2$.

Вычислено %: N 12,79; C 65,45; H 7,27

N,N'-фенилникотиноилмочевина (IV). Получена аналогично (III) из 20 г фенолмочевины и 31,8 г никотиноилхлорида хлоргидрата в присутствии 25 капель хлорной кислоты при нагревании в течение 4,5 час. Отфильтрованный осадок растворяют при кипячении в воде, выделяют при нейтрализации содой, перекристаллизовывают из пропанола, получают белый кристаллический продукт с т. пл. 213—214°C.

Найдено %: N 17,02; 17,34. $C_{13}H_{11}O_2N_3$.

Вычислено %: N 17,42;

N,N'-фенилизоникотиноилмочевина (V). Получена аналогично (IV) из 20 г фенолмочевины и 31,8 г изоникотиноилхлорида хлоргидрата. Белый кристаллический продукт, перекристаллизованный из этанола, имеет т. пл. 201—203°C.

Найдено %: N 17,21, 17,64. $C_{13}H_{11}O_2N_3$.

Вычислено %: N 17,42

Выводы

1. Синтезировано 5 N,N'-фенилацилпроизводных мочевины, из которых 3- N,N'-фенилвалерил-, N,N'-фенилникотиноил-, N,N'-фенилизоникотиноилмочевины не описаны в литературе.

2. Полученные N,N'-фенилацилмочевины не обладают противосудорожной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Барлоу. Введение в химическую фармакологию, ИИЛ, 106, 1959.
 2. Y. M. Beasley, miss, V. Petrow, O. Stepanson. Некоторые 1-алкил-3-ароилмочевины. J. Pharmacy and Pharmacol 13, 694—697, № 11, 1961.
 3. Beilstein. Handbuchs organischen Chemie. Berlin, IV Aufl. 12, 356, 1925.
 4. Н. Д. Прянишников. Практикум по органической химии, Москва, Госхимиздат, 155, 1956.
 5. F. Beilstein. Handbuchs organischen Chemie. Berlin, III Aufl. 4, 144, 1902.
 6. Л. П. Кулев, Н. С. Добычина. N,N'-бензилацилпроизводные мочевины, ЖВХО, VIII, 701, 6, 1963.
-