

## ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

### XI. СИНТЕЗ СУЛЬФОНАМИДОВ, ГИДРАЗИДОВ И МОЧЕВИН С БЕНЗОФУРАНОВЫМ ОСТАТКОМ

М. А. КАЛДРИКЯН, В. А. ГЕБОЯН, А. А. АРОЯН, Н. О. СТЕПАНЯН,  
 Л. Г. САПОНДЖЯН и Л. М. САРКИСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН  
 Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 VI 1979

С целью изучения гипогликемической и противосудорожной активности синтезирован ряд новых бензолсульфонамидов, гидразидов и мочевиин, содержащих бензофурановый остаток.

Табл. 3, библиограф. ссылок 5.

Ранее нами синтезированы производные арилсульфонамидов, содержащие различные алифатические и ароматические остатки [1].

Настоящая работа является продолжением вышеуказанных исследований и посвящена синтезу и изучению гипогликемических и противосудорожных свойств новых производных сульфонамидов, в структуру которых входит один из важных гетероциклов—система бензофурана.

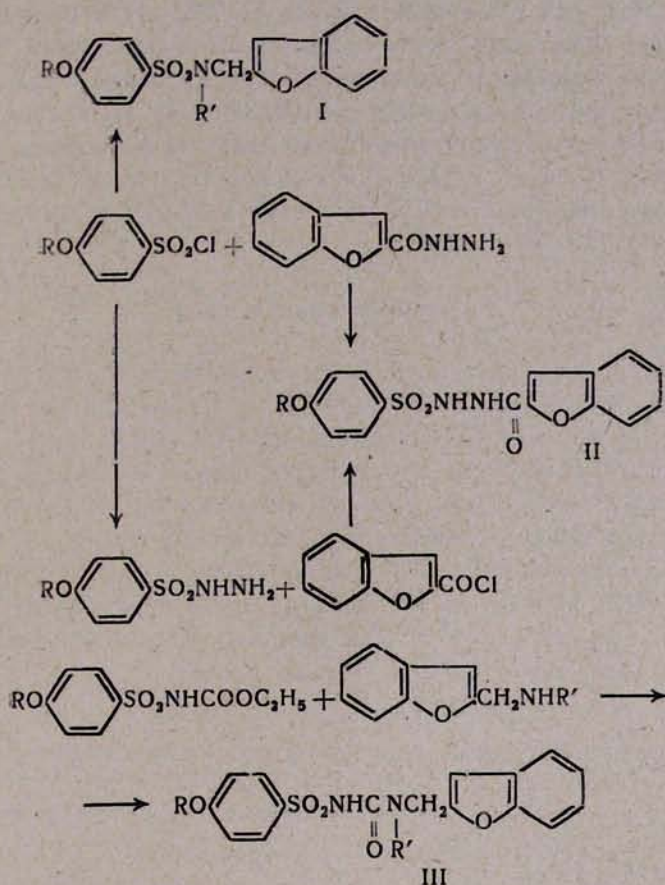
В литературе имеются ограниченные сведения о применении бензофурана в синтезе гипогликемических соединений. Данные патентной литературы [2] о гипогликемическом действии бензофууроил-7-аминоэтилсульфонилциклогексилмочевины побудили нас ввести бензофурановое кольцо в структуру новых сульфонамидов I, гидразидов II и мочевиин III, полученных по нижеследующей схеме (см. схему на стр. 243).

Эти соединения представляют также определенный интерес при изучении их противосудорожной активности, т. к. в последние годы появились сообщения о противосудорожном действии некоторых производных бензолсульфонамида [3].

Основными исходными веществами для синтеза I, II и III служили 4-алкоксибензолсульфохлориды [4], взаимодействием которых с бензофурфуралкиламинами [5] получены амиды I.

Гидразиды II синтезированы двумя способами: введением в реакцию гидразидов 4-алкоксибензолсульфоновой кислоты с хлорангидридом бензофуран-2-карбоновой кислоты или взаимодействием 4-алкоксибен-

золсульфохлоридов с гидразидом бензофуран-2-карбоновой кислоты в присутствии пиридина.



Мочевины III получены кипячением этиловых эфиров 4-алкоксибензолсульфонилкарбаминовых кислот с бензофурурилалкиламинами в толуоле.

Чистота и индивидуальность синтезированных соединений I, II и III проверена ТСХ, а структура доказана данными ИК и масс-спектрографии. В ИК спектрах I, II и III обнаружены полосы поглощения при 1170, 1370, 1185, 1330  $\text{см}^{-1}$ , характерные для  $\text{SO}_2$ , и 1700  $\text{см}^{-1}$  для CO в гидразидах.

В масс-спектрах II найдены пики молекулярных ионов и ряд осколочных ионов ( $\text{R}=\text{CH}_3$ , 346, 282, 160, 117, 107;  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ , 360, 296, 160, 117, 121), происхождение которых подтверждает их структуру.

Гипогликемическое действие синтезированных соединений определялось посредством *o*-толуидинового реактива «Глюкоза». Препараты вводили крысам внутривенно в дозах 100 и 250  $\text{мг/кг}$ . Пробы крови брали отсечением головы у подопытных и контрольных животных через 2—2,5 часа после введения препарата. Гидразиды II и мочевины III неактивны или обладают гипергликемической активностью.

Среди изученных сульфонамидов I достоверным гипогликемическим действием обладает соединение с  $R=R'=C_3H_7$ , понижающее в дозе 250 мг/кг содержание глюкозы в крови на 20%. При увеличении дозы до 500 мг/кг гипогликемическое действие не усиливается. Соединение это несколько менее активно, чем известный препарат бутамид.

Изучение противосудорожной активности I, II, III показало, что они независимо от структуры не влияют на судороги, вызванные ареколином и никотином, т. е. не обладают *m*- и *n*-холинолитическим действием. Они не обладают антикоразоловой активностью и не влияют на судороги, вызванные электрическим током.

### Экспериментальная часть

Хроматографирование проводили на силуфоле UV-254 в системах эфир—петролейный эфир (3:1) для I, (10:1) для II и III. Проявление в УФ свете. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 50 эВ.

*N,N*-Алкилбензофурфуриламиды 4-алкоксибензолсульфоновой кислоты (I). Смесь 0,006 моля 4-алкоксибензолсульфохлаорида и 0,012 моля бензофурфурилалкиламина в 30 мл абс. бензола кипятят на водяной бане 3—4 часа, фильтруют. Из фильтрата отгоняют бензол, к остатку прибавляют 5 мл абс. этанола. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абс. этанолом и высушивают (табл. 1).

Таблица 1  
N,N-Алкилбензофурфуриламиды 4-алкоксибензолсульфоновых кислот I

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R <sub>f</sub>
				N	S	N	S	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	80	127—128	4,22	10,03	4,22	9,67	0,50
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	71	75—77	4,12	8,88	4,05	9,28	0,53
CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	61	50—51	4,34	9,23	3,90	8,92	0,55
CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60	63—64	3,71	8,25	3,75	8,58	0,60
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	85	108—109	4,20	9,47	4,05	9,29	0,54
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85	99—100	3,68	9,02	3,90	8,92	0,59
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	88	102—103	4,15	8,83	3,75	8,58	0,64
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	74	48—49	4,00	8,08	3,61	8,27	0,69
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	87	97—98	4,23	9,24	3,99	8,92	0,57
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	91	84—85	4,00	8,17	3,75	8,58	0,51
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70	59—60	3,53	7,94	3,61	8,27	0,66
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	66	57—58	3,15	8,25	3,48	7,98	0,77
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	86	114—115	4,01	8,71	3,75	8,58	0,55
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	77	78—79	4,07	8,02	3,61	8,27	0,63
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62	73—74	3,79	8,32	3,48	7,79	0,69
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	68	54—55	3,57	7,98	3,37	7,71	0,72

4-Аллоксибензолсульфонилгидразиды бензофуран-2-карбоновой кислоты (II). А. К охлажденной до 5° смеси 0,1 моля гидразида бензофуран-2-карбоновой кислоты в 100 мл сухого пиридина при перемешивании добавляют 0,12 моля 4-аллоксибензолсульфохлаорида так, чтобы температура не поднялась выше 5°. Содержимое колбы оставляют на ночь, затем выливают в ледяную воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают ледяной водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

Таблица 2  
4-Аллоксибензолсульфонилгидразиды бензофуран-2-карбоновой кислоты II

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R <sub>f</sub>
			N	S	N	S	
CH <sub>3</sub>	80	199—200	8,37	9,70	8,09	9,25	0,46
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	191—192	8,25	8,20	7,77	8,85	0,48
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	75	202—203	7,57	8,40	7,48	8,56	0,53
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	79	164—165	7,32	8,14	7,21	8,24	0,55
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	78	162—163	7,52	7,93	7,21	8,24	0,60

Б. К охлажденной до 5° суспензии 0,1 моля 4-аллоксибензолсульфогидразида в 100 мл безводного пиридина при сильном встряхивании маленькими порциями добавляют 0,1 моля хлорангидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты. Оставляют при комнатной температуре в течение 20 час., прибавляют ледяную воду. Кристаллы отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из этанола. Т. пл. смешанной пробы образцов, полученных обоими способами, не дает депрессии.

Таблица 3  
N-4-Аллоксибензолсульфонил N',N'-алкилбензофурурилмочевины III

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R <sub>f</sub>
				N	S	N	S	
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	45	139—140	7,18	8,80	7,45	8,53	0,56
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	65	154—155	7,72	8,20	7,21	8,24	0,50
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	53	163—164	7,47	8,30	6,96	7,96	0,58
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	57	123—124	7,01	7,23	6,72	7,69	0,56
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	74	138—139	7,36	8,52	7,21	8,24	0,50
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62	127—128	7,49	7,63	6,96	7,96	0,55
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70	99—100	6,30	6,98	6,51	7,45	0,68
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60	94—95	6,44	7,72	6,51	7,45	0,68

*N*-4-Алкоксибензолсульфонил-*N'*,*N'*-алкилбензофурфурилмочевинны (III). Смесь 6,5 ммоль этилового эфира 4-алкоксибензолсульфонилкарбаминовой кислоты, 6,5 ммоль бензофурфурилкаламина и 20 мл толуола кипятят 5—6 час. После удаления толуола остаток при стоянии в холодильнике кристаллизуется (за исключением III, R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=CH<sub>3</sub>). Перекристаллизовывают из абс. бензола (табл. 3).

### ԱՐԻՍՈՒՆՈՆԱԹԹՎԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XI. ԲՆԶՈՅՈՒՐԱՆԻ ՄԵԱՑՈՐԳ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՍՈՒՆՅԱՄԻՒՆԵՐԻ,  
ՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ՄԻՉԱՆՑՈՒԹԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Վ. Ա. ՀԵՐՈՅԱՆ, Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Ն. Օ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,  
Լ. Գ. ՍԱՊՈՆՉՅԱՆ և Լ. Մ. ՍԱՐԿԻՍՅԱՆ

Հիպոգլիկեմիկ և հակացնցումային հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են մի շարք նոր 4-ալկօքսիբենզոֆուրիլամիդներ I, հիդրազիդներ II և միզանյութեր III, որոնք իրենց կառուցվածքում ունեն բենզոֆուրանի օղակ: Նրանցից միայն I (R=R'=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) 250 մգ/կգ դոզայով իջեցնում է գլյուկոզայի պարունակությունը արյան մեջ 20%-ով: II և III միացությունները օժտված են հիպերգլիկեմիկ ակտիվությամբ: Սինթեզված բոլոր միացությունները չեն ցուցաբերում հակացնցումային ազդեցություն:

### ARYLSULPHONIC ACID DERIVATIVES

XI. SYNTHESIS OF SULPHONYLAMIDES, HYDRAZIDES AND UREAS  
CONTAINING A BENZOFURAN MOIETY

M. H. KALDRIKIAN, V. A. GEBOYAN, H. A. AROYAN, N. O. STEPANIAN,  
L. G. SAPONJIAN and L. M. SARKISSIAN

A series of the title compounds have been synthesized with the purpose of investigating their hypoglycemic and anticonvulsive properties. A derivative of the 4-alkoxybenzenesulphamide series has been found to reduce the blood glucose content by 20% at a dose of 250 mg/kg. All remaining compounds reveal hyperglycemic activity. No compounds among them exhibited anticonvulsive properties.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. А. Калдрикия, А. А. Ароян, Н. О. Степанян, Ж. М. Бунатян, Арм. ж., 30, 600 (1977).
2. Нем. пат. 2,065185 (1973); [С. А. 78, 147774 (1973)].
3. J. B. Lassen, J. A. Christensen et al., Acta Pharm. Toxicol., 29, 30 (1971); J. B. Lassen, Acta Pharm. Toxicol., 30, 1 (1971).
4. M. S. Morgan, L. H. Chretheher, J. Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948); Японск. пат., 17, 718 ('16) (1958); [С. А. 57, 7175f (1962)].
5. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикия, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 55 (1961).