

А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян и А. А. Дохикян

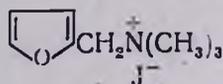
## Исследования в области аминов и их производных

Сообщение XIII. Некоторые 5- и 4,5-замещенные фурфурил- и тетрагидрофурфурилдиалкиламины как возможные холиномиметики

К числу холиномиметических средств относится алкалоид пилокарпин, который избирательно возбуждает М-холинореактивные системы, вызывая сужение зрачка, усиление перистальтики кишок и замедление ритма сердца. Миотическое действие пилокарпина используется в медицине при лечении глаукомы с целью понижения внутриглазного давления.

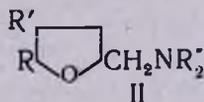
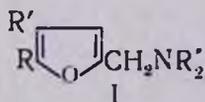
Синтез пилокарпина [1] не имеет практического значения и в клинике глазных заболеваний применяется природный алкалоид.

Поиски синтетических заменителей пилокарпина, повторяющих его миотические свойства, привели к препарату фурамон (фурфурил-триметиламмонийодид)



который применяется при лечении глаукомы, хотя и отличается непродолжительностью действия. В дальнейшем Инг и Кордик [2] получили 5-метилзамещенное производное фурамона, превосходящее фурамон по силе действия в несколько раз.

Наличие в этих соединениях фуранового кольца, а также ранее проведенные исследования в области аминов этого гетероцикла [3] послужили основанием для настоящего сообщения, посвященного синтезу 5- и 4,5-дизамещенных фурфурилдиалкиламинов и их гидрированных в кольце аналогов строения I, II для исследования их миотических свойств:

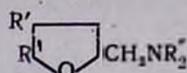


R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

R' = H, CH<sub>3</sub>

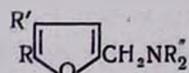
R'' = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

С целью выбора наиболее удобного способа синтеза третичных аминов ряда фурана мы проверили конденсацию 5-алкилфуранов со вторичными аминами и формальдегидом по Манниху [4]:



R	R'	R''	Выход в %	Т кип. в °С	Давление в ж.м.	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD	
								вычислено	найдено
CH <sub>3</sub> *	H	CH <sub>3</sub>	88,2	160—161	—	0,9301	1,4600	41,59	40,98
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90,0	93—94	10	0,9173	1,4590	50,82	49,84
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	91,0	110—112	10	0,8989	1,4556	60,06	59,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	90,1	118—120	10	0,9388	1,4663	46,09	45,21
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88,0	123—125	10	0,9388	1,4625	55,32	53,13
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	90,5	136—137	10	0,8948	1,4568	64,52	63,72
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	82,5	75—77	10	0,9282	1,4610	45,61	45,29
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92,0	99—100	10	0,9302	1,4670	55,32	54,05
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	91,5	110—112	10	0,9052	1,4610	64,56	63,43
 CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	84,2	127—130	4	1,0230	1,5310	65,70	65,10
 CH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	93,1	143—145	4	0,9960	1,5210	74,93	78,39
 CH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	92,0	155—157	4	0,9737	1,5105	84,17	83,43

\* Этот амин был ранее получен конденсацией по Манниху [4].



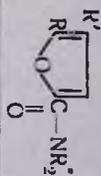
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	80,6	80—90	55	0,8757	1,4280	42,52	42,06
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80,8	75—78	25	0,8761	1,4320	51,76	50,70
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	85,0	90—91	5	0,8709	1,4350	60,99	59,72
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	85,8	69—70	5	0,8959	1,4380	47,02	46,07
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82,0	70—72	5	0,8978	1,4346	56,26	53,81
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	88,0	105—106	5	0,8674	1,4409	67,82	65,49
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	80,5	58—60	5	0,8834	1,4340	47,14	46,34
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80,0	78—80	5	0,8845	1,4410	56,26	55,31
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	81,1	95—97	5	0,8734	1,4420	65,49	64,71
 CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	75,0	140—141	5	0,9726	1,4970	66,63	66,19
 CH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75,3	148—149	5	0,9490	1,4870	75,87	77,57
 CH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	89,0	152—153	5	0,9409	1,4850	85,10	83,89

Таблица 1

А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С				
С		Н		N		йодметилатов	йодэтилатов	бромметилатов	бромэтилатов	хлоргидратов
вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено					
69,03	68,86	9,41	9,20	10,06	9,85	153—154	102—103	185—186	117—118	158—159
71,81	72,05	10,24	10,02	8,37	8,57	112—113	152—153	—	134—135	110—131
73,79	74,03	10,84	10,59	7,17	7,31	144—145	136—137	—	132—133	117—118
70,55	70,88	9,87	10,23	9,14	9,43	—	131—132	—	—	107—108
72,88	73,15	10,56	10,34	7,73	7,63	102—103	—	—	—	90—91
74,59	74,71	11,07	11,11	6,69	6,40	91—92	—	—	—	—
70,56	70,86	9,86	9,94	9,13	8,91	172—173	130—131	175—176	101—102	150—151
72,89	72,68	10,56	10,30	7,73	7,42	129—130	150—151	127—128	144—145	175—176
74,59	74,51	11,07	11,04	6,69	6,75	76—77	125—126	90—91	—	110—111
73,10	78,11	7,96	7,91	6,50	6,38	132—133	113—114	—	102—103	139—140
78,97	78,89	8,69	8,58	5,75	5,67	121—122	124—125	103—104	—	110—111
79,65	79,45	9,29	9,28	5,16	5,49	—	140—141	—	120—121	115—116

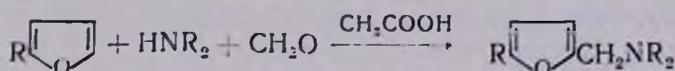
Таблица 2

67,10	67,41	11,96	12,15	9,77	9,87	131—132	149—150	119—120	—	—
70,15	70,20	12,37	12,15	8,17	8,35	127—128	120—121	—	—	—
72,31	72,34	12,69	12,77	7,00	7,22	125—126	—	—	—	100—101
68,74	69,01	12,18	12,17	8,90	8,65	—	87—88	—	—	—
71,29	71,61	12,51	12,63	7,56	7,25	—	—	—	—	—
73,18	72,93	12,76	12,73	6,56	6,21	—	—	—	—	99—100
68,74	68,87	12,18	11,90	8,50	9,09	110—111	79—80	—	—	—
71,29	71,19	1,51	2,56	7,56	7,79	—	—	—	—	79—80
73,18	73,40	12,76	12,56	6,56	6,59	—	—	—	—	—
76,66	76,83	9,65	9,50	6,39	6,47	120—121	—	162—163	—	—
77,68	77,41	10,18	9,93	5,66	5,68	—	—	—	—	—
78,49	78,73	10,61	10,34	5,09	4,98	—	—	—	—	—



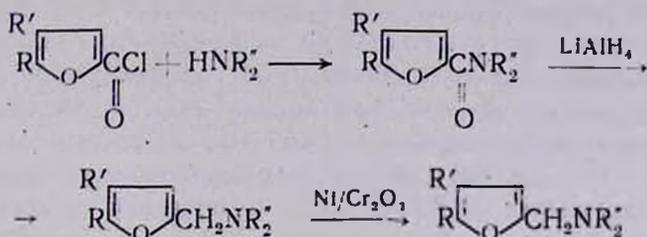
R	R'	R''	Выход в %	Т. кип. н °С	Давление в мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	МРД		Анализ в %					
								вычислено	найдено	С		Н		N	
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	96,0	122—124	5	1,0053	1,5186	41,60	42,03	62,73	62,86	7,24	7,00	9,14	9,28
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90,8	125—127	5	1,0897	1,4990	50,83	42,82	66,27	66,69	8,34	8,58	7,72	7,93
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80,0	130—132	5	1,0078	1,4930	60,07	60,33	68,86	69,12	9,15	8,77	6,69	6,86
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	88,5	115—116	5	1,1122	1,5000	45,37	44,21	64,64	64,87	7,83	8,00	8,38	7,66
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	90,8	120—123	5	1,0983	1,5153	54,61	53,61	67,66	67,78	8,77	8,34	7,17	6,73
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89,5	140—142	5	0,9948	1,4903	63,84	63,35	69,92	69,93	9,48	9,45	6,27	6,49
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	86,5	122—123	5	1,0899	1,5170	45,49	46,40	64,64	64,54	7,83	7,56	8,38	8,11
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	91,3	130—132	5	1,0229	1,4980	54,61	55,61	67,66	67,64	8,77	8,81	7,17	7,40
CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88,1	144—150	5	0,9959	1,4915	63,84	64,98	69,92	69,93	9,48	9,45	6,27	6,40
CH <sub>3</sub>	H	Cl	90,0	186—188*	5	—	—	—	—	73,34	73,72	6,59	6,89	6,10	6,05
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	91,4	189—190	5	1,0862	1,5490	74,21	75,34	74,62	74,58	7,44	7,51	5,44	5,21
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	97,0	200—201	5	1,1248	1,5380	83,45	82,33	75,75	75,75	8,12	8,05	4,91	4,82

\* Оптимизация в высококипящую массу, т. д., которой не удалось определить.



однако выход продукта реакции не превышал 40—45% теории. Способ же, примененный нами для синтеза 5-алкоксиметилфурфурилкаминов [3], давал выход порядка 82—93% теории.

Синтез был осуществлен действием вторичных аминов на хлорангидриды кислот, полученные, в свою очередь, разработанными ранее методами [5]:



Промежуточные амиды (табл. 3) восстанавливались алюмогидридом лития в амины, и последние под давлением в присутствии катализатора—никеля на окиси хрома гидрировались до тетрагидропроизводных.

В результате получено двенадцать 5- и 4,5-замещенных третичных аминов и столько же гидрированных аналогов (табл. 1 и 2). Амины переведены в растворимые в воде соли: хлоргидраты, йодаклаты и бромалклаты, из которых не все дают кристаллические продукты.

В экспериментальной части приведены общие для всех соединений способы синтеза.

Исследование фармакологических свойств, проведенное в отделе фармакологии нашего института Асратяном, показало, что все соединения фуранового и тетрагидрофуранового рядов являются выраженными холиномиметиками. В опытах на кроликах и кошках они проявляют миотическое действие, которое наиболее сильно выражено у йод- и бромметилатов 4,5-диметилфурфурилдиметиламина. Активность этих двух препаратов превосходит действие пилокарпина и фурамона в тех же концентрациях. Подробные фармакологические данные, а также данные о связи строения и действия будут опубликованы отдельно.

### Экспериментальная часть

*Диакиламиды кислот.* В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают бензольный раствор хлорангидрида, приливают при охлаждении и помешивании бензольный раствор амина (1:2) и нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. По охлаждении обрабатывают водой, отделяют бензольный слой, а водный дважды экстрагируют бензолом. Соединенные бензольные раст-

воры высушивают над прокаленным серноокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме.

**Амины.** В круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают эфирный раствор алюмогидрида лития (20% избыток) и при перемешивании приливают эфирный раствор амида. По окончании реакцию смесь нагревают на водяной бане 5—6 часов, по охлаждению приливают по каплям и при перемешивании 25—30 мл воды. Отфильтрованный от осадка эфирный раствор полученного амина высушивают, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

**Тетрагидрофурфуриламины.** В качающийся автоклав емкостью 150 мл помещают 0,1 моля амина и 3,5 г катализатора—никеля на окиси хрома. В автоклав подают водород до 100 атм и при непрерывном покачивании нагревают до 155—160°. При этом давление повышается до 145—150 атм. В этих условиях начинается поглощение, которое продолжается 3—3,5 часа. По охлаждении сливают гидрогенizat, отфильтровывают от катализатора, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

### В ы в о д ы

1. С целью исследования миотических свойств синтезировано 12 4- и 4,5-дизамещенных фурфурилдиалкиламинов и столько же их гидрированных аналогов, из которых 23 соединения описываются впервые.

2. Все вещества обладают выраженными холиномиметическими свойствами. Миотическая активность наиболее сильно выражена у йод- и бромметилатов 4,5-диметилфурфурилдиметиламина, превосходя в тех же концентрациях действие пилокарпина и фурамона.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 27 V 1961

Ս. Լ. Մ՛նջոյան, Վ. Գ. Ա֛ֆրիկյան, Ա. Ա. Դօհիկյան

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XIII: Մի քանի 5- և 4,5- փոխարկված ֆուրֆուրիլ- և տետրահիդրոֆուրֆուրիլ- դիակիլամինների՝ որպես նևարավոր խոլինոմիմետիկներ

Ա մ փ ո փ ու մ

Խոլինոմիմետիկ միացությունների շարքին է պատկանում ակալոիդ պիլոկարպինը, որը ընտրողաբար ազդելով Մ-խոլինոռեակտիվ սխտանների վրա, առաջացնում է աչքի բերի նեղացում, աղիքների պերիստալտիկայի ուժեղացում և սրտի ութմի դանդաղացում: Պիլոկարպինի մոթիկ հատկությունը

ոգտապործվում է բժշկութան մեջ աչքի գլաուկոմա հիվանդության բուժման համար:

Չնայած պիլոկարպինի սինթեզի իրագործման, պրոցեսի բարդ լինելու պատճառով այն պրակտիկ նշանակություն չգտավ և աչքի հիվանդությունների կիրնիկալում շարունակում է կիրառվել բնական ակալոթիդը:

Պիլոկարպինի սինթետիկ փոխարինողների հետազոտությունները հանդեցրին ֆուրամոն պրեպարատին (ֆուրֆուրիլտրիմեթիլ-ամոնիումի լոդիդ) որը չնայած իր ազդեցության կարճատևությանը, կիրառվում է գլաուկոմայի բուժման համար: Հետադա ուսումնասիրությունների ընթացքում հայտնաբերվեց ֆուրամոնի 5-մեթիլ արտածյալը, որը մի քանի անգամ ավելի ակտիվ էր առաջինից,

Այս տվյալները, ինչպես նաև ամինների բնագավառում մեր նախկին հետազոտությունները հիմք հանդիսացան միոթիկ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով 5- և 4,5- փոխարկված ֆուրֆուրիլդիալիլամինների և նրանց հիդրված անալոզների սինթեզի համար:

Սինթեզի իրականացման համար ստուգված է 5-ակլիլֆուրանների և դիալիլիամինների կոնդենսումը ֆորմալդեհիդի հետ, սակայն չհաջողվեց ելքերը բարձրացնել 40—45 տոկոսից ավելի:

Կիրառելով ֆուրանի շարքի երրորդային ամինների սինթեզի համար նախկինում մեր մշակած եղանակը, ստացել ենք ֆուրանի և անտրանիդ-րոֆուրանի օդակներ պարունակող 12-ական երրորդային ամիններ:

Ճարմակողզիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ֆուրանի և անտրանիդրոֆուրանի շարքերի ամինները օժտված են միոթիկ հատկություններով: Առավել ակտիվ են 4,5-դիմեթիլֆուրֆուրիլդիմեթիլամինի լոդ- և բրոմմեթիլատները, որոնք դերազանցում են նույնպիսի կոնցենտրացիաներով և՛ պիլոկարպինի, և՛ ֆուրամոնի ակտիվությանը:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. И. А. Преображенский, А. Ф. Волпе, В. А. Преображенский, М. П. Щукина, А. М. Полякова, Вег. 66, 1187 (1933); Изв. АН СССР 1, 177 (1934).
2. H. R. Ing, K. P. Kordic, Brit. J. Pharmac. 7, 103 (1952).
3. А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, А. А. Дохилян, В. Г. Африкян, Г. Л. Папаян-Изв. АН АрмССР, ХН 11, 273, 281 (1958).
4. E. L. Eliel, P. E. Peckham, J. Am. Chem. Soc. 72, 1209 (1950); R. F. Holdern, R. M. Nixon, J. Am. Chem. Soc. 68, 1198 (1946).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Ароян, А. А. Дохилян, М. Т. Григорян, Э. А. Маркарян, ДАН АрмССР 24, 207 (1957); 25, 133, 267, 277 (1957).