

А. Л. Миджоян и М. А. Калдрикян

Исследования в области производных бензофурана

Сообщение VIII. Синтез N-алкил-N-бензофурфурил-N', N'-диалкил-
 -полиметилendiаминов

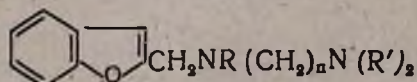
За последние годы широкое применение нашли ганглиолитические вещества, терапевтическое значение которых заключается в ослаблении передачи нервных импульсов и в симпатических, и в парасимпатических ганглиях. Поэтому они применяются как при лечении болезней, связанных с повышенным тонусом парасимпатических нервов, так и при гипертонии.

Издавна при лечении гипертонии применялись алкалоиды (резерпин, вератрин и т. д.) [1]. Но гипотензивные алкалоиды помимо ганглиоблокирующих свойств давали и побочные нежелательные эффекты, поэтому создание избирательно действующих синтетических ганглиоблокирующих соединений является одной из актуальных проблем современной химии и медицины.

Работы в этом направлении в основном были проведены как в области синтеза соединений, содержащих один атом азота (тетраэтиламоний [2], мекамиламин [3], пемпидин [4] и т. д.), так и в области симметричных и несимметричных соединений, содержащих два атома азота (гексаметоний [5], пентолиний [6], хизиндамон [7] и т. д.).

Несмотря на многочисленность синтезированных и изученных ганглиоблокирующих соединений, только некоторые нашли применение в медицинской практике.

Однако даже самые активные из них не дают полноценного эффекта при лечении гипертонии. Большинство этих препаратов вызывает нежелательные побочные явления у больных: головокружение, сухость рта, нарушение зрения и пр. В связи с этим и в настоящее время продолжают интенсивные исследования в области синтеза новых ганглиоблокирующих соединений, лишенных побочных эффектов. К этой цели направлена и настоящая работа. Нами синтезирован ряд диаминов со следующей общей формулой:



$n = 3-10$, $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

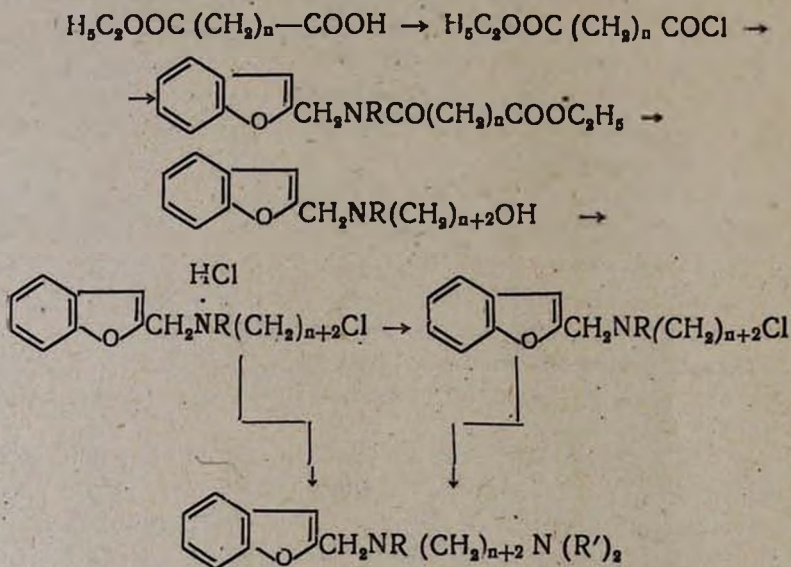
Интерес к соединениям приведенной структуры обуславливается тем, что бензофуран входит в состав ряда природных и синтетических соединений, имеющих сосудорасширяющие, симпатолитические

[8], антибактериальные [9], антитуберкулезные [10] и др. свойства. Однако производные бензофурана не исследованы по отношению к их ганглиоблокирующим свойствам.

В отличие от синтезированных до сих пор несимметричных диаминов с большой катионной частью, в полученных нами диаминах один из четвертичных атомов азота не входит в состав гетероцикла. Хотя, по мнению отдельных исследователей [11], в несимметричных диаминах для обеспечения максимальной гипотензивной активности необходимым условием является наличие диметиленовой и триметиленовой цепочки ($n=2,3$), тем не менее мы нашли целесообразным синтезировать ряд соединений, где число полиметиленовых групп варьируется от 3 до 10.

Такое увеличение полиметиленовой цепочки дало бы возможность проследить за постепенными изменениями ганглиоблокирующих свойств этих соединений в другие свойства.

Синтез N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилендиаминов было намечено осуществить по следующей схеме:



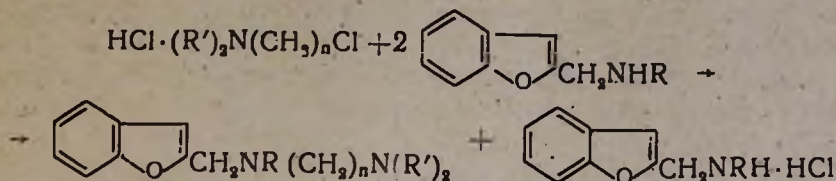
Преимущество этого способа заключалось в том, что создавалась возможность синтезировать новые аминоспирты, которые не только являются ценными промежуточными продуктами, но и могут представлять биологический интерес.

Нам удалось получить бензофурфуриламиноалканолы с 70—84,7%-ными выходами, однако возникли затруднения в получении соответствующих аминоалкилхлоридов в чистом виде.

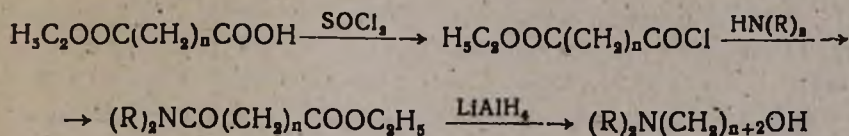
По-видимому из-за высоких точек кипения хлоридов образовались циклические и нециклические четвертичные соединения. При введении в реакцию хлоргидратов бензофурфуриалкиламиноалкилхлоридов с большим избытком диалкиламинов, даже в запаянных трубках

при длительном нагревании (18—20 часов), не удалось достигнуть положительных результатов.

Поэтому нам пришлось синтез N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилендиаминов осуществить другим путем, а именно взаимодействием хлоргидратов диалкиламиноалкилхлоридов с бензофурфурилалкиламинами [12]:



С целью получения хлоргидратов диалкиламиноалкилхлоридов, необходимых для синтеза N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилендиаминов, из моноэфиров дикарбоновых кислот синтезированы диалкиламиноалканола по следующей схеме:



Этот способ получения аминспиртов был описан для синтеза диалкиламинобутанолов, диалкиламинопентанолов, диалкиламиногексанолов, диалкиламиногептанолов и диалкиламинодеканолов [13]. Аналогичным образом нами получены не описанные в литературе диалкиламинооктанолы и диалкиламинононанола.

Взаимодействием диалкиламиноалканола с хлористым тионилем синтезированы хлоргидраты диалкиламиноалкилхлоридов, которые введены в реакцию с бензофурфурилалкиламинами при 140—150°.

Все синтезированные нами диамины представляют собой нерастворимые в воде светло-желтоватые жидкости, темнеющие при хранении. Для характеристики N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилендиаминов получены их дипикраты, а с целью фармакологических исследований—растворимые в воде соли: хлоргидраты, йодметилаты и йодэтиллаты; хлоргидраты и некоторые из йодметилатов и йодэтилатов гигроскопичны.

Предварительные фармакологические исследования, проведенные в отделе фармакологии ИТОХ Авакяном, показали, что йодметилаты N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилендиаминов обладают выраженным ганглиолитическим действием. Выяснено, что с удлинением полиметиленовой цепи повышается сила ганглиолитического действия. Максимальный ганглиоблокирующий эффект наблюдается у соединений, где расстояние между двумя четвертичными атомами азота соответствует 6 и 7 метиленовым группам.

С дальнейшим удлинением полиметиленовой цепи ослабляется ганглиоблокирующий эффект. Установлено, что соединения с диметиламиноалкильной группировкой активнее, чем диэтиламиноалкильные аналоги. Наивысшая активность наблюдается у тех соединений, в которых один из катионных концов содержит три метильные, а другой — метильный, этильный и бензофурфурильный радикалы, причем самыми активными препаратами оказались йодметилаты N-этил-N-бензофурфурил-N',N'-диметилгексаметилендиамина (N 6817) и N-этил-N-бензофурфурил-N',N'-диметилгептаметилендиамина (N 6829), которые уже в очень малых дозах, 0,05—0,075 мг/кг, блокируют возбуждающее действие коркония.

Экспериментальная часть

Хлорангидриды моноэтиловых эфиров дикарбоновых кислот получены по описанному в литературе способу — взаимодействием эфиров дикарбоновых кислот с хлористым тиоилом [13,14].

Диалкиламиды моноэтиловых эфиров янтарной, глутаровой, адипиновой и себациновой кислот синтезированы по описанному в литературе способу [13]. Аналогичным образом получены не описанные в литературе диалкиламиды моноэтиловых эфиров пимелиновой, пробковой и азелаиновой кислот.

Выход диметиламида моноэтилового эфира пимелиновой кислоты 96,9%, т. кип. 148—150°/2 мм, d_4^{20} 1,0073, n_D^{20} 1,4463. MR_D найдено 56,54, вычислено 57,75.

Найдено %: C 61,53; H 10,05; N 6,23

$C_{11}H_{21}NO_3$. Вычислено %: C 61,39; H 9,76; N 6,51.

Выход диэтиламида моноэтилового эфира пимелиновой кислоты 95,4%, т. кип. 158—161°/2 мм, d_4^{20} 0,9880, n_D^{20} 1,5220. MR_D найдено 65,78, вычислено 66,99

Найдено %: C 64,32; H 10,12; N 5,95

$C_{13}H_{23}NO_3$. Вычислено %: C 64,19; H 10,28; N 6,11.

Выход диметиламида моноэтилового эфира пробковой кислоты 92,7%, т. кип. 148—150°/1 мм, d_4^{20} 0,9905, n_D^{20} 1,4385. MR_D найдено 60,81, вычислено 62,37.

Найдено %: C 63,11; H 9,85; N 6,32

$C_{12}H_{22}NO_3$. Вычислено %: C 62,88; H 10,04; N 6,11.

Выход диэтиламида моноэтилового эфира пробковой кислоты 88,1%, т. кип. 158—160°/1 мм, d_4^{20} 0,9766, n_D^{20} 1,4400. MR_D найдено 69,44, вычислено 71,61.

Найдено %: C 65,54; H 10,25; N 5,65

$C_{14}H_{27}NO_3$. Вычислено %: C 65,36; H 10,50; N 5,45.

Выход диметиламида моноэтилового эфира азелаиновой кислоты 93%, т. кип. 176—178°/3 мм, d_4^{20} 0,9857, n_D^{20} 1,4480. MR_D найдено 66,07, вычислено 66,99.

Найдено %: С 64,32; Н 10,11; N 5,46

$C_{13}H_{25}NO_3$. Вычислено %: С 64,19; Н 10,28; N 5,76.

Выход диэтиламида моноэтилового эфира азелаиновой кислоты 86,4%, т. кип. 178—181°/2 мм, d_4^{20} 0,9690, n_D^{20} 1,4505. MR_D найдено 75,34, вычислено 76,24.

Найдено %: С 66,56; Н 10,51; N 4,96

$C_{15}H_{29}NO_3$. Вычислено %: С 66,42; Н 10,70; N 5,16.

ω -Диалкиламиноалканола получены по описанному в литературе способу [13]. Аналогично получены не описанные в литературе 8-диалкиламинооктанола-1 и 9-диалкиламинононанола-1.

Выход 8-диметиламинооктанола-1 82,5%, т. кип. 127—129°/6 мм, d_4^{20} 0,8783, n_D^{20} 1,4464. MR_D найдено 52,65, вычислено 53,84.

Найдено %: С 69,56; Н 13,41; N 7,96

$C_{10}H_{23}NO$. Вычислено %: С 69,35; Н 13,29; N 8,09.

Выход 8-диэтиламинооктанола-1 86%, т. кип. 140—141°/6 мм, d_4^{20} 0,8812, n_D^{20} 1,4525. MR_D найдено 61,70, вычислено 63,08.

Найдено %: С 71,34; Н 13,62; N 7,15

$C_{12}H_{27}NO$. Вычислено %: С 71,64; Н 13,41; N 6,96.

Выход 9-диметиламинононанола-1 90%, т. кип. 132—133°/2 мм, d_4^{20} 0,8770, n_D^{20} 1,4500. MR_D найдено 57,40, вычислено 58,58.

Найдено %: С 70,25; Н 13,15; N 7,35

$C_{11}H_{25}NO$. Вычислено %: С 70,58; Н 13,36; N 7,48.

Выход 9-диэтиламинононанола-1 88,8%, т. кип. 135—137°/1 мм, d_4^{20} 0,8816, n_D^{20} 1,4545. MR_D найдено 66,21, вычислено 67,82.

Найдено %: С 72,74; Н 13,24; N 6,23

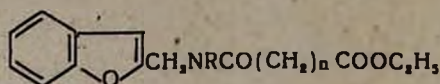
$C_{13}H_{29}NO$. Вычислено %: С 72,55; Н 13,48; N 6,51.

Бензофурфуриалкиламиды моноэтиловых эфиров дикарбоновых кислот. К 0,2 моля бензофурфуриалкиламина в 50 мл абсолютного бензола при охлаждении льдом прибавляют 0,1 моля хлорангидрида моноэтилового эфира дикарбоновой кислоты в 30 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов, отфильтровывают хлоргидрат бензофурфуриалкиламина, промывают его абсолютным бензолом. После отгонки бензола остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

ω -(Бензофурфуриалкиламино)-алканола. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,2 моля алюмогидрида лития в 250 мл абсолютного эфира. При перемешивании прибавляют 0,1 моля бензофурфуриалкиламида моноэтилового эфира дикарбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 7—8 часов. Затем при охлаж-

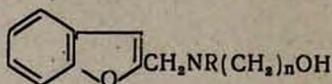
дении колбы водой и перемешивании прибавляют 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Соединенные фильтраты высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Таблица 1



R	n	Выход в %	Т. кип. в °C	Давл. в мм	А н а л и з в %					
					C		H		N	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
C ₂ H ₅	3	82,5	210—12	2	68,31	68,11	7,37	7,31	4,29	4,41
C ₂ H ₅	5	95,7	233—35	2	69,34	69,53	7,68	7,87	4,18	4,05
CH ₃	7	83,4	248—50	3	70,05	70,16	8,25	8,13	3,96	3,89
C ₂ H ₅	7	82,1	248—50	2	70,70	70,72	8,66	8,36	3,63	3,75
CH ₃	8	90,8	250—52	2	70,91	70,72	8,22	8,36	3,95	3,75
C ₂ H ₅	8	75,8	260—62	2	71,47	71,33	8,65	8,58	3,79	3,61

Таблица 2

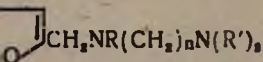


R	n	Выход в %	Т. кип. в °C	Давл. в мм	А н а л и з в %					
					C		H		N	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
C ₂ H ₅	5	84,7	185—88	1	73,64	73,56	8,89	8,89	5,23	5,36
C ₂ H ₅	7	73,6	205—07	2	74,39	74,69	9,49	9,40	4,75	4,83
CH ₃	9	72,6	200—02	1	75,33	75,20	9,70	9,63	4,59	4,61
C ₂ H ₅	9	70	205—07	1	75,47	75,66	9,50	9,84	4,41	4,41
CH ₃	10	81	232—34	3	75,57	75,66	9,78	9,84	4,40	4,41
C ₂ H ₅	10	83	235—37	2	76,04	76,08	9,90	10,03	4,07	4,22

N-Алкил-N-бензофурфурил-N', N'-диалкилполиметилендиамин.
В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,05 моля ω-диалкиламиноалканолa и 25 мл абсолютного бензола. При охлаждении льдом и перемешивании медленно прибавляют 0,065 моля хлористого тионила в 25 мл абсолютного бензола. После нагревания смеси в течение 3—4 часов отгоняют бензол, остаток промывают абсолютным эфиром, помещают в круглодонную колбу с 0,1 моля бензофурфурилалкиламина, нагревают на металлической бане в течение 6—8 часов при 140—150°. Содержимое колбы обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра и экстрагируют эфиром, эфирные экстракты высушивают над безводным



R	R'	n	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d ₄ ²⁰
CH ₃	CH ₃	3	46,3	157—58	4	1,0208
C ₂ H ₅	CH ₃	3	45,4	138—40	3	1,0093
CH ₃	C ₂ H ₅	3	67,3	165—67	5	0,9950
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	56,9	168—170	5	1,0006
CH ₃	CH ₃	6	30,2	183—85	5	0,9894
C ₂ H ₅	CH ₃	6	32,4	178—80	4	0,9977
CH ₃	C ₂ H ₅	6	72,5	181—83	4	0,9757
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	61,5	186—87	4	0,9654
CH ₃	CH ₃	7	54	190—92	5	0,9797
C ₂ H ₅	CH ₃	7	52,4	188—90	4	0,9797
CH ₃	C ₂ H ₅	7	87,8	190—92	4	0,9645
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	7	71	193—94	4	0,9618
CH ₃	CH ₃	8	54,7	192—94	5	0,9696
C ₂ H ₅	CH ₃	8	52,5	188—90	4	0,9636
CH ₃	C ₂ H ₅	8	62,5	202—04	5	0,9685
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	72,1	207—09	5	0,9631
CH ₃	CH ₃	9	60,2	187—89	4	0,9766
C ₂ H ₅	CH ₃	9	59,8	202—04	5	0,9640
CH ₃	C ₂ H ₅	9	74,5	197—98	4	0,9654
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9	77,2	213—15	5	0,9619
CH ₃	CH ₃	10	62,5	193—94	4	0,9738
C ₂ H ₅	CH ₃	10	60,7	208—10	5	0,9622
CH ₃	C ₂ H ₅	10	76	202—05	4	0,9441
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	72	206—08	4	0,9456

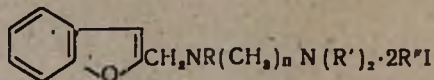


n ₂₀ ^D	MRD		А н а л и з и %						Т. пл. пик- ратов в °С
	найде- но	вычислено	C		H		N		
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
1,5313	74,94	74,72	73,09	73,13	8,90	9,00	11,65	11,37	179—80
1,5275	79,36	79,34	73,96	73,80	9,42	9,29	10,56	10,75	154—55
1,5225	84,17	83,84	74,12	74,40	9,56	9,55	10,46	10,20	170—71
1,5210	87,77	88,58	74,74	74,95	9,77	9,78	9,50	9,71	145—46
1,5215	88,13	88,58	74,69	74,95	9,51	9,78	9,77	9,71	164—65
1,5255	93,00	93,20	75,33	75,44	9,61	9,99	8,98	9,26	138—39
1,5160	97,95	97,82	76,16	75,90	9,97	10,19	9,05	8,85	106—07
1,5123	102,76	102,43	76,50	76,31	10,48	10,36	8,69	8,47	146—47
1,5190	93,70	93,20	75,31	75,44	9,72	9,99	9,15	9,26	111—12
1,5180	97,48	97,82	75,60	75,90	10,48	10,19	8,99	8,85	105—06
1,5140	103,15	102,43	76,22	76,31	10,30	10,36	8,33	8,47	110—11
1,5110	107,29	107,05	76,82	76,66	10,22	10,53	8,02	8,13	91—92
1,5140	98,30	97,82	75,76	75,90	10,29	10,19	8,51	8,85	119—20
1,5110	102,72	102,43	76,09	76,31	10,61	10,36	8,45	8,47	122—23
1,5110	106,57	107,05	76,93	76,66	10,76	10,53	8,29	8,13	110—11
1,5110	111,52	111,67	77,41	77,04	11,05	10,68	7,64	7,81	87—88
1,5170	102,36	102,43	76,28	76,31	10,17	10,36	8,29	8,47	129—30
1,5172	108,15	107,05	76,83	76,66	10,32	10,53	8,40	8,13	—
1,5130	111,62	111,67	77,17	77,04	10,32	10,68	7,63	7,81	109—10
1,5130	116,40	116,29	77,60	77,41	10,77	10,83	7,25	7,51	89—90
1,5160	106,84	107,05	76,53	76,66	10,23	10,53	7,92	8,13	114—15
1,5130	111,98	111,67	77,33	77,04	10,35	10,68	7,77	7,81	90—92
1,5073	117,48	116,29	77,60	77,41	11,22	10,83	7,75	7,51	104—05
1,5064	121,56	120,90	77,52	77,72	10,88	10,88	7,32	7,24	—

сернистым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Пикраты получены взаимодействием спиртовых растворов диаминов с насыщенным раствором пикриновой кислоты (табл. 3).

Таблица 4



R	R'	R''	n	Т. пл. в С	Анализ I в %	
					найдено	вычислено
CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	197—198	48,21	47,92
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	3	—	—	—
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	3	166—167	46,32	46,69
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	3	—	—	—
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	3	169—170	45,40	45,51
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	3	134—135	44,22	44,40
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	159—160	42,01	42,33
CH ₃	CH ₃	CH ₃	6	163—164	44,49	44,40
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	6	189—190	42,14	42,33
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	6	185—186	43,17	43,37
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	6	151—152	41,37	41,36
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	6	112—113	42,37	42,33
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	6	107—108	41,65	41,36
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	113—115	39,37	39,56
CH ₃	CH ₃	CH ₃	7	136—138	43,19	43,34
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	7	187—188	41,61	41,36
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	7	159—160	42,63	42,33
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	7	129—130	40,13	40,44
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	7	—	—	—
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	7	134—135	39,38	39,56
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	7	165—166	40,57	40,44
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	7	—	—	—
CH ₃	CH ₃	CH ₃	8	153—154	42,19	42,33
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	8	157—158	40,49	40,44
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	8	154—155	41,37	41,36
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	8	145—146	39,82	39,56
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	8	128—129	40,28	40,44
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	8	144—145	39,60	39,56
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	172—173	37,95	37,90
CH ₃	CH ₃	CH ₃	9	179—180	41,38	41,36
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	9	153—154	39,25	39,56
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	9	159—160	40,49	40,44
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	9	164—165	38,99	38,71
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	9	159—160	39,56	39,56
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9	134—135	38,23	37,91
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	9	143—144	38,38	38,48
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9	153—154	37,08	37,12
CH ₃	CH ₃	CH ₃	10	154—155	40,52	40,44
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	10	161—162	38,64	38,71
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	10	167—168	39,65	39,56
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	10	137—138	37,83	37,91
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	10	131—132	38,68	38,68
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	157—158	37,33	37,13
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	10	140—141	37,90	37,91
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	129—130	36,31	36,41

Йодметилаты и йодэтилаты получены взаимодействием диаминов с йодистым метилом или йодистым этилом в среде абсолютного ацетона и нагреванием в запаянных трубках в течение 6—7 часов (табл. 4).

В ы в о д ы

1. Взаимодействием бензофурфуриалкиламинов с хлорангидридами моноэтиловых эфиров дикарбоновых кислот получено 6 соответствующих новых амидоэфиров, которые восстановлением алюмогидридом лития переведены в ω -(бензофурфуриалкиламино)-алканола.

2. Восстановлением диалкиламидов моноэтиловых эфиров дикарбоновых кислот алюмогидридом лития синтезированы ω -диалкиламиноалканола, из которых взаимодействием с хлористым тиоилом получены хлоргидраты диалкиламиноалкилхлоридов.

3. Бензофурфуриалкиламины введены в реакцию с хлоргидратами диалкиламиноалкилхлоридов при 150° ; синтезировано 24 несимметричных полиметилendiамина, не описанных в литературе.

4. Предварительные фармакологические исследования показали, что йодметилаты N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилendiаминаов обладают выраженным ганглиолитическим действием, причем самыми активными препаратами оказались йодметилаты N-этил-N-бензофурфурил-N',N'-диметилгексаметилендиамина (6817) и N-этил-N-бензофурфурил-N',N'-диметилгептаметилендиамина (6829); которые уже в очень малых дозах, 0,05—0,075 мг/кг, блокируют возбуждающее действие коркония.

Институт тонкой органической химии

АН АССР

Поступило 30 X 1961

Ս. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ և Մ. Հ. ԿԱՐԳԻԿՅԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում VIII: N-Ալկիլ-N-Բենզոֆուրֆուրիլ-N',N'-դիալկիլպոլիմեթիլենդիամինների սինթեզ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ժամանակակից քիմիայի և բժշկության ակտուալ հարցերից մեկը՝ ընտրողաբար ազդող սինթետիկ դանդախությունների միացությունների ստեղծումն է: Այս ուղղությամբ կատարված աշխատանքները հիմնականում վերաբերում են ինչպես ազդողի մեկ ատոմ պարունակող միացությունների (ստորաէթիլամոնիում, մեկամիլամին և այլն), այնպես էլ սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ երկչորրորդային ամոնիումական միացությունների (հեքսամեթիլում, խլորինդամոն և այլն) սինթեզին:

Կողմնակի ազդեցություններից զուրկ, ավելի էֆեկտիվ և նոր գանգլիո-
լիտիկ միացություններ ստանալու նպատակով մենք սինթեզել ենք մի շարք
N-ալկիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-գիալկիլպոլիմեթիլենդիամինների՝ բենզո-
ֆուրֆուրիլալկիլամինները 140—150°-ում ռեակցիայի մեջ դնելով գիալկիլա-
մինալկիլքլորիդների քլորհիդրատների հետ։ Անհրաժեշտ դիալկիլամինա-
լկանոլները ստացել ենք երկհիմն թթուների մոնոէթիլ էսթերների դիալկիլա-
միդները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով։

Փարմակոլոգիական հետազոտությունների նպատակով ստացել ենք դիա-
մինների ջրում լուծելի աղերը՝ քլորհիդրատները, լոգմեթիլատները և լոգ-
էթիլատները։

Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել,
որ N-ալկիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-գիալկիլպոլիմեթիլենդիամինների լոգ-
մեթիլատները ցուցաբերում են գանգլիոլիտիկ ազդեցություն, որը մեծա-
նում է պոլիմեթիլենալին շղթայի մեծացման հետ մեկտեղ։ Այս շարքում
ամենաակտիվ պրեպարատներն են՝ N-էթիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-գի-
մեթիլենքսամեթիլեն- և N-էթիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-գիմեթիլ-հալ-
տամեթիլենդիամինների լոգմեթիլատները։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. I. Vakil, Brit. Heart. J. 2, 350 (1949); J. Ind. Med. Ass. 23, 97 (1953); E. Meil-
man, New. Eng. J. Med. 248, 936 (1953); I. Stutzman, W. Maisson, Proc. Soc.
Exp. Biol. 71, 725 (1949); R. Kauntze, Troune, Lancet 2, 1002 (1951); F. L. Wei-
senborn, I. W. Bolder, Chem. and Ind. 1953, 197.
2. G. H. Acheson, G. K. Moc, J. Pharm. Exptl. Therap. 87, 220 (1946); G. H. Acheson,
S. A. Pereira, J. Pharm. Exptl. Therap. 87, 273 (1946).
3. G. S. Stein, M. Slettinger, J. Am. Chem. Soc. 78, 1514 (1956); C. A. Stone, M. L.
Torchiana, G. G. O'Neill, K. H. Beyer, J. Pharm. Exptl. Therap. 116, 54 (1956);
117, 169 (1956).
4. A. Splinks, E. H. P. Young, Nature 181, 1397 (1958); C. I. Corne, H. D. Edge,
Brit. J. Pharmacol. 13, 339 (1958).
5. W. D. M. Paton, E. I. Zaimis, Pharm. Rev. 4, 219 (1952).
6. D. D. Libman, D. L. Pain, R. Slack, J. Chem. Soc. 1952, 2305.
7. W. E. Rosen, V. P. Toohey, A. C. Shabica, J. Am. Chem. Soc. 79, 3167 (1957).
8. E. Fourneau, P. Maderni, Y. Lestrangé, J. Pharm. Chim. [8] 18, 186 (1933); E.
Fourneau, D. Boust, P. Madern, C. r. Soc. Biol. 115, 1215 (1934); M. Gomez, J.
Pharm. Chim. [8], 20, 337 (1934); G. Beniot, D. Bouvet, Bull. Sci. Pharm. 45,
97 (1938).
9. F. Pan, G. A. Wiess, J. Am. Pharm. Ass. 49, 259 (1960).
10. S. Kakimoto, I. Sekikawa, I. Heshie, J. Chem. Soc. Japan. Pure Chem. Sect. 74, 636
(1953) [C. A. 48, 12071g (1954)].
11. C. I. Cavallito, A. P. Gray, T. B. O'Dell, Arch. Intern. Pharmacodyn. 101, 38
(1955).
12. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 55 (1960).
13. A. W. Avison, J. Applied, Chem. 1, 469 (1951); D. Edwards, J. B. Stenlake, J.
Pharm. and Pharmacol. 7, 852 (1955) [C. A. 50, 10094e (1956)].
14. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиан, ДАН АрмССР 10, 93 (1954).