ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXII, № 9, 1969

УДК 541.69+547.722.3

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

XXXVI. НЕКОТОРЫЕ СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ 5-ДИАЛКИЛАМИНОМЕТИЛ-ТЕТРАГИДРОФУРФУРИЛОВЫХ СПИРТОВ

А. Л. МНДЖОЯН, М. Т. ГРИГОРЯН и Н. Е. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 28 III 1969

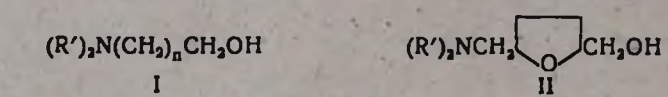
Получена группа сложных эфиров различных кислот с 5-диалкиламинометил-тетрагидрофурфуриловыми спиртами. Спирты получены взаимодействием алкилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты с диалкиламинами; промежуточные эфиры восстановлены алюмогидридом лития до соответствующих спиртов. Последние, в свою очередь, восстановлены до тетрагидропроизводных под давлением в присутствии катализатора—никеля на окиси хрома.

Исследование биологических свойств показало, что введение дополнительного кислорода, находящегося в системе тетрагидрофуранового кольца аминоспиртовой части молекулы аминоэфиров, ведет к повышению гипотензивной, холинолитической и анестезирующей активности.

Рис. 3, табл. 1, библ. ссылок 6.

Ранее было показано, что физиологические свойства аминоэфиров замещенных фуран-2-карбоновых кислот и направленность их действия, в основном, не зависят от состава и строения аминоспиртовых остатков [1].

Представлялся интересным синтез сложных эфиров, в которых аминоспиртовая часть, в противоположность ранее описанным (I), замкнута в гетероциклическую систему через кислород (II).



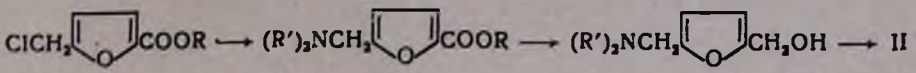
I II

По данным Гернера, Гейни [2] и Ашбурна, Коллета [3], кислород, по-видимому, способствует повышению растворимости препаратов в липоидах и тем самым удлиняет время их действия в организме.

В настоящей работе описывается группа сложных эфиров различных кислот с 5-диалкиламинометил-тетрагидрофурфуриловыми спиртами.

Спирты строения (II) получены взаимодействием алкилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты с диалкиламинами; промежуточные эфиры восстановлены алюмогидридом лития до соответствующих спиртов. Последние, в свою очередь, восстановлены до

тетрагидропроизводных в автоклаве в присутствии катализатора—никеля на окиси хрома



Хлорангидриды в среде нейтрального растворителя, взаимодействуя со спиртами, переходят в сложные аминоэфиры (табл.).

Биологические свойства полученных аминоэфиров в виде гидрохлоридов были изучены в отделе фармакологии и сопоставлены со свойствами эфиров тех же кислот с диалкиламиноэтанолами.

Влияние препаратов на кровяное давление и дыхание изучалось в острых опытах на кошках под гексеналовым наркозом. Изученные соединения, независимо от кислотного остатка, обладали гипотензивным действием, снижая кровяное давление до 30—50 *мм* ртутного столба. Однако, производные дифенилуксусной и *п*-алкоксибензойных кислот в ряду диалкиламинометилтетрагидрофурфуриловых спиртов были наиболее активны. Существенных изменений дыхания не наблюдалось.

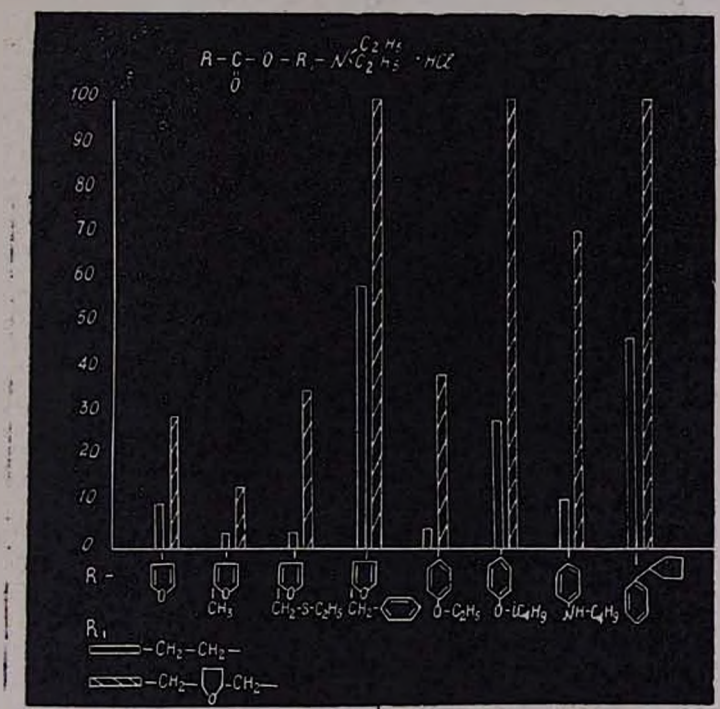


Рис. 1. Изменение никотинолитической активности в зависимости от химической структуры. По оси ординат: процент снижения ацетилхолинового сокращения мышцы. По оси абсцисс: изменение радикала R в кислотной части молекул. Черные столбики—аминоэфиры с диалкиламиноэтиловым спиртом, зачерненные—с диэтиламинофурфуриловым спиртом.

Холинолитическая активность изучалась на прямой мышце живота лягушки. Вещества обладали никотинолитическим действием, которое усиливалось опять-таки в ряду производных 5-диалкиламинометилтетрагидрофурфуриловых спиртов (см. рис. 1).

В опытах на наркотизированных кошках изучалось влияние на вегетативные ганглии.

Изменение аминоспиртового остатка и в этом случае повышало ганглиоблокирующую активность, в частности, у тетрагидрофурановых производных (см. рис. 2, 3). В изученных дозах соединения не обладали адренолитическим и бронхоспазмолитическим действием. Практически отсутствовала также курареподобная активность.

Среди изученных соединений анестезирующей активностью обладали аминоэфиры *п*-алкоксибензойных и замещенных уксусных кислот; активность усиливалась у производных тетрагидрофурфуриловых спиртов.

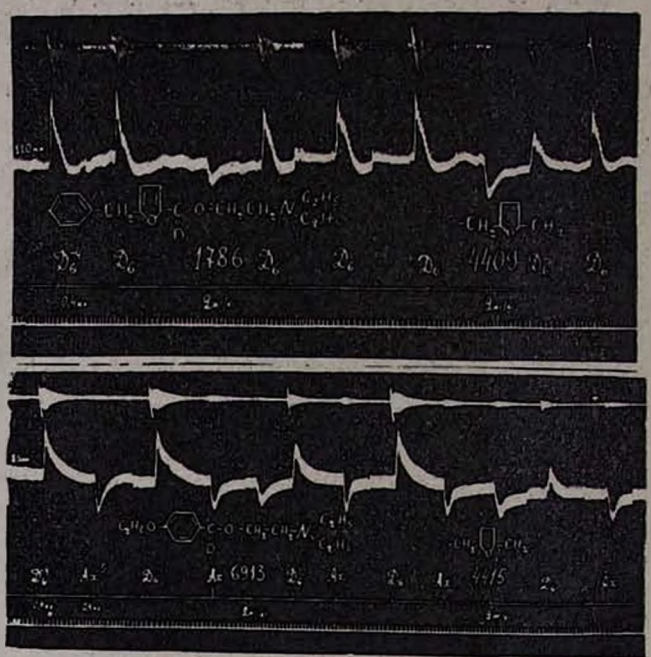


Рис. 2. Сравнительная ганглиоблокирующая активность (влияние на прессорный эффект субехолина). а — диэтиламиноэтилового и диэтиламинометилтетрагидрофурфурилового эфира 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты, б—диэтиламиноэтилового и диэтиламинометилтетрагидрофурфурилового эфира *п*-этоксибензойной кислоты. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка времени и отметка введения.

Таким образом, введение дополнительного кислорода, находящегося в системе тетрагидрофуранового кольца аминоспиртовой части молекулы аминоэфиров, ведет к повышению гипотензивной, холинолитической и анестезирующей активности. Очевидно, это обусловлено повышением липоидотропности соединений, что способствует лучшему их проникновению.

Экспериментальная часть

Кислоты и их хлорангидриды. Большая часть кислот и их хлорангидриды получены по ранее разработанным в институте методам [4].

Метиловый эфир 5-диэтиламинометилфуран-2-карбоновой кислоты. Получен по ранее разработанному методу [5] из метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты и диэтиламина. Метиловый эфир 5-диметиламинометилфуран-2-карбоновой кислоты получен этим же способом; т. к. 130—131°/3 *мм*. Выход 75,0%.

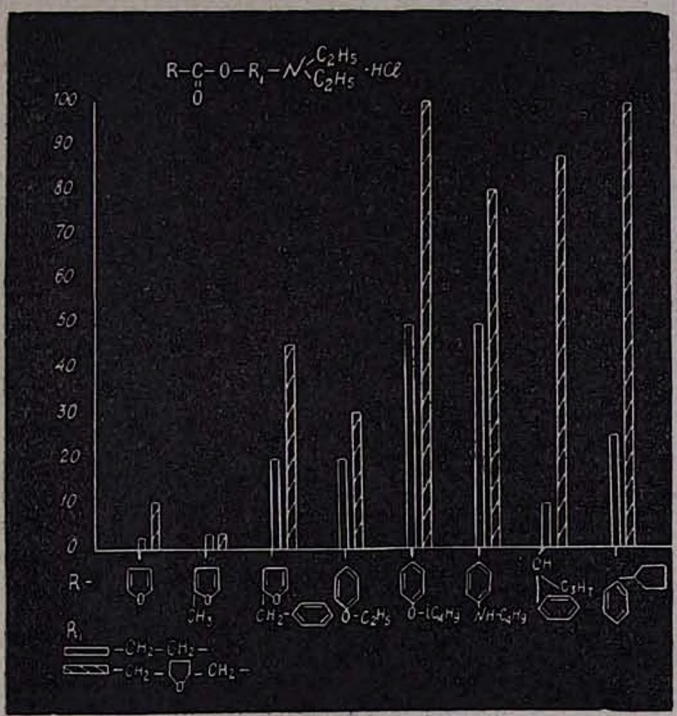


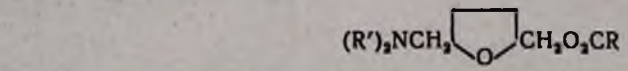
Рис. 3. Изменение ганглиоблокирующей активности в зависимости от строения аминоспиртового радикала. По оси ординат: процент снижения прессорного эффекта коркония. По оси абсцисс: изменение радикала в кислотной части молекулы. Черные столбики—аминоэфиры с диэтиламиноэтиловым спиртом, зачерненные столбики—аминоэфиры с диэтиламинометилтетрагидрофурфуриловым спиртом.

5-Диэтиламинометилфурил-2-карбинол получен восстановлением метилового эфира 5-диэтиламинометилфуран-4-карбоновой кислоты алюмогидридом лития по ранее разработанному методу [5]. 5-Диметиламинометилфурил-2-карбинол получен этим же способом; т. к. 106—107°/1 *мм*; выход 90,0%.

5-Диэтиламинометилфурфуриловый спирт восстановлен в качающемся автоклаве в присутствии катализатора—никеля на окиси хрома [6]. 5-Диметиламинометилтетрагидрофурфуриловый спирт получен этим же способом; т. к. 101—103°/1 *мм*; выход 91,0%.

5-Диалкиламинометилтетрагидрофурфуриловые эфиры кислот. К раствору 0,1 моля хлорангидрида кислоты в абсолютном бензоле при охлаждении и помешивании прибавляют раствор 0,11 моля

Таблица



R	R′	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ, %					
									C		H		N	
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
метил	CH_3	79,3	85—87/2	$C_{10}H_{19}NO_3$	1,0037	1,4525	54,14	53,41	59,74	59,69	9,60	9,51	7,18	6,96
метил	C_2H_5	78,8	115—117/2	$C_{12}H_{23}NO_3$	0,9885	1,4490	62,21	62,65	63,04	62,85	10,18	10,11	6,45	6,10
этил	CH_3	57,1	93—94/2	$C_{11}H_{21}NO_3$	0,9977	1,4480	58,03	58,03	61,61	61,38	9,68	9,83	6,51	6,50
этил	C_2H_5	60,0	109—110,2	$C_{13}H_{25}NO_3$	0,9791	1,4495	66,73	67,27	64,27	64,17	10,64	10,35	6,07	5,75
фурил-2	CH_3	80,0	171—172/2	$C_{13}H_{19}NO_4$	1,1128	1,4975	66,66	65,78	61,62	61,64	7,84	7,56	5,20	5,53
фурил-2	C_2H_5	85,0	163—164/2	$C_{15}H_{23}NO_4$	1,0831	1,4935	75,55	75,01	63,93	64,04	8,44	8,24	4,86	4,97
5-бром фурил-2	CH_3	68,3	159—160/2	$C_{13}H_{18}NO_4Br$	1,3450	1,5235	75,50	73,54	46,87	47,00	5,60	5,46	4,04	4,21
5-бром фурил-2	C_2H_5	81,3	172—174/2	$C_{15}H_{22}NO_4Br$	1,2851	1,5150	84,53	82,78	50,28	50,01	6,45	6,15	3,70	3,88
5-метилфурил-2	CH_3	70,0	146—148/2	$C_{14}H_{21}NO_4$	1,0929	1,5005	72,00	70,39	63,02	62,90	7,96	7,91	5,12	5,24
5-метилфурил-2	C_2H_5	88,7	163—164/2	$C_{16}H_{25}NO_4$	1,0635	1,4965	81,20	79,63	65,19	65,07	8,56	8,53	4,69	4,74
5-метоксиметилфурил-2	CH_3	72,7	198—200/2	$C_{15}H_{23}NO_5$	1,1170	1,4990	78,16	76,65	60,59	60,60	7,87	7,79	4,67	4,71
5-метоксиметилфурил-2	C_2H_5	72,3	185—186/2	$C_{17}H_{27}NO_5$	1,0865	1,4970	87,63	85,89	62,80	62,74	8,54	8,36	4,33	4,30
5-этоксиметилфурил-2	CH_3	60,0	178—179/2	$C_{16}H_{25}NO_5$	1,0980	1,4945	82,63	81,27	61,45	61,73	8,16	8,09	4,43	4,49
5-этоксиметилфурил-2	C_2H_5	64,6	193—194/2	$C_{18}H_{29}NO_5$	1,0865	1,4970	91,41	90,54	63,68	63,70	8,70	8,61	4,59	4,12
5-пропоксиметилфурил-2	CH_3	88,4	197—198/2	$C_{17}H_{27}NO_5$	1,0851	1,4930	87,15	85,89	63,06	62,74	8,31	8,36	4,46	4,30
5-пропоксиметилфурил-2	C_2H_5	75,8	195—196/2	$C_{19}H_{31}NO_5$	1,0647	1,4915	93,65	95,13	64,62	64,57	8,40	8,84	3,87	3,96
5-бензилфурил-2	CH_3	74,2	218—219/2	$C_{20}H_{25}NO_4$	1,1162	1,5375	96,15	94,50	70,20	69,95	7,00	7,33	4,27	4,07
5-бензилфурил-2	C_2H_5	77,6	126—127/1	$C_{12}H_{19}NO_4$	1,0928	1,5300	105,67	103,74	71,39	71,14	7,92	7,87	3,89	3,77
5-метилмеркаптометилфурил-2	CH_3	41,0	186—188/1	$C_{15}H_{23}NO_4S$	1,1415	1,5290	84,67	82,98	57,37	57,48	7,53	7,39	4,40	4,46
5-метилмеркаптометилфурил-2	C_2H_5	83,4	200—202/1	$C_{17}H_{27}NO_4S$	1,1143	1,5240	93,75	92,22	59,77	59,80	7,69	7,97	3,87	4,10
5-этилмеркаптометилфурил-2	CH_3	53,0	200—201/2	$C_{16}H_{25}NO_4S$	1,1260	1,5250	89,11	87,60	58,40	58,69	7,87	7,69	4,02	4,27

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5-этилмеркаптометилфурил-2	C_2H_5	61,5	203—204/1	$C_{16}H_{26}NO_4S$	1,0939	1,5190	98,63	96,84	60,31	60,81	8,50	8,22	4,25	3,94
5-пропилмеркаптометилфурил-2	CH_3	56,6	208—209/1	$C_{17}H_{27}NO_4S$	1,1050	1,5215	94,16	92,22	59,52	59,80	7,98	7,97	4,30	4,10
5-пропилмеркаптометилфурил-2	C_2H_5	71,8	209—210/1	$C_{19}H_{31}NO_4S$	1,0825	1,5150	102,93	101,45	61,96	61,76	8,87	8,45	4,04	3,79
п-метоксифенил	CH_3	92,5	200—201/2	$C_{16}H_{23}NO_4$	1,1071	1,5183	80,32	79,16	65,70	65,52	7,79	7,90	4,83	4,77
п-метоксифенил	C_2H_5	85,0	201—202/2	$C_{18}H_{27}NO_4$	1,0793	1,5130	89,48	88,40	67,34	67,26	8,68	8,46	4,56	4,35
п-этоксифенил	CH_3	67,0	185—186/1	$C_{17}H_{25}NO_4$	1,0815	1,5170	85,98	83,78	66,21	66,44	8,10	8,20	4,21	4,55
п-этоксифенил	C_2H_5	92,1	198—200/1	$C_{19}H_{29}NO_4$	1,0647	1,5045	93,36	93,02	67,90	68,03	8,50	8,71	3,90	4,17
п-пропоксифенил	CH_3	79,5	208—209/2	$C_{18}H_{27}NO_4$	1,0729	1,5110	89,74	88,40	67,35	67,26	8,25	8,46	4,04	4,34
п-пропоксифенил	C_2H_5	80,5	203—204/1	$C_{20}H_{31}NO_4$	1,0514	1,5120	99,73	97,63	68,94	68,75	8,74	8,94	4,27	4,00
п-изопропоксифенил	CH_3	86,5	203—204/2	$C_{18}H_{27}NO_4$	1,0711	1,5100	89,74	88,40	67,38	67,26	8,11	8,46	4,74	4,35
п-изопропоксифенил	C_2H_5	83,4	217—218/2	$C_{20}H_{31}NO_4$	1,0489	1,5053	98,86	97,63	69,03	68,75	8,67	8,94	3,80	4,00
п-бутоксифенил	CH_3	91,5	222—223/2	$C_{19}H_{29}NO_4$	1,0573	1,5085	94,63	93,02	68,32	68,04	8,76	8,71	4,29	4,17
п-бутоксифенил	C_2H_5	95,5	218—220/2	$C_{21}H_{33}NO_4$	1,0400	1,5040	103,48	102,25	69,46	69,38	9,34	9,15	4,04	3,85
п-изобутоксифенил	CH_3	72,3	212—213/2	$C_{19}H_{29}NO_4$	1,0605	1,5073	93,02	93,02	68,00	68,04	8,47	8,71	4,20	4,17
п-изобутоксифенил	C_2H_5	80,8	225—226/2	$C_{21}H_{33}NO_4$	1,0430	1,5040	103,19	102,25	69,30	69,38	8,87	9,15	4,08	3,85
п-этиламинофенил	CH_3	50,0	233—235/2	$C_{17}H_{28}N_2O_3$	1,0901	1,5550	86,59	85,74	66,47	66,64	8,65	8,55	9,22	9,14
п-этиламинофенил	C_2H_5	48,6	237—238/2	$C_{19}H_{30}N_2O_3$	1,0672	1,5450	95,83	94,98	68,17	68,24	9,39	9,04	8,09	8,37
п-пропиламинофенил	CH_3	40,0	235—237/2	$C_{18}H_{28}N_2O_3$	1,0759	1,5510	91,21	90,36	67,15	67,47	8,86	8,80	8,74	8,74
п-пропиламинофенил	C_2H_5	46,1	241—243/2	$C_{20}H_{32}N_2O_3$	1,0573	1,5400	100,25	99,59	68,96	68,94	9,18	9,25	8,34	8,04
п-бутиламинофенил	CH_3	53,5	240—241/2	$C_{19}H_{30}N_2O_3$	1,0782	1,5500	95,83	94,98	67,98	68,24	8,82	9,04	8,37	8,37
п-бутиламинофенил	C_2H_5	66,7	248 - 250/2	$C_{21}H_{34}N_2O_3$	1,0480	1,5400	105,06	104,21	69,57	69,58	9,70	9,45	7,63	7,72
α-пропилбензил	CH_3	73,6	186—188/2	$C_{19}H_{25}NO_3$	1,0356	1,4956	91,14	91,37	71,49	71,44	9,13	9,15	4,48	4,38
α-пропилбензил	C_2H_5	67,7	192—193/2	$C_{21}H_{29}NO_3$	1,0186	1,4930	100,37	100,61	72,72	72,58	9,32	9,57	4,01	4,03
бензгидрил	CH_3	82,0	214—215/2	$C_{23}H_{27}NO_3$	1,0935	1,5410	101,37	101,63	74,54	74,77	7,79	7,70	3,65	3,96
бензгидрил	C_2H_5	83,5	225—227/2	$C_{24}H_{31}NO_3$	1,0788	1,5330	109,72	110,86	75,41	75,56	8,57	8,19	3,68	3,67
α-фенилциклопентил-1	CH_3	81,6	183—184/1	$C_{20}H_{29}NO_3$	1,0643	1,5162	94,11	93,79	72,59	72,48	8,59	8,82	4,11	4,22
α-фенилциклопентил-1	C_2H_5	70,6	198—199/1	$C_{22}H_{33}NO_3$	1,0459	1,5100	102,81	103,03	73,80	73,50	9,14	9,25	3,80	3,89
бензофурил-2	CH_3	80,0	202—203/1	$C_{17}H_{21}NO_4$	1,1484	1,5480	84,18	81,12	67,24	67,33	6,83	6,97	4,35	4,61
бензофурил-2	C_2H_5	81,2	215—216/1	$C_{19}H_{25}NO_4$	1,1164	1,5395	93,06	90,35	69,03	68,86	7,47	7,60	4,17	4,22

5-диалкиламинометил-тетрагидрофурфурилового спирта в абсолютном бензоле. Смесь кипятят в течение 4 часов, по охлаждении обрабатывают 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции и отделяют бензольный слой. Водный слой насыщают карбонатом натрия, приливают 2—3 *мл* раствора едкого натра, многократно экстрагируют эфиром. После высушивания над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Физико-химические данные полученных аминоэфиров приведены в таблице.

Гидрохлориды аминоэфиров осаждаются из эфирных растворов эфирным раствором хлористого водорода (pH 4—4,5). Йодалкилаты аминоэфиров получаются из эфирных растворов при стоянии с избытком йодистого алкила. Большинство солей представляет собой некристаллизующиеся тягучие масла.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXXVI. 5-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՖՈՒՐՖՈՒՐԻԼ ՍՊԻՐՏՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԸ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Մ. Թ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Նախկինում ստացված տվյալների հիման վրա ցույց է տրված, որ տեղակալված ֆուրան-2-կարբոնաթթուների ամինաէսթերների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը և ազդեցության ուղղությունը հիմնականում կախված են ամինասպիրտային մնացորդի բաղադրությունից և կառուցվածքից։ Հետաքրքիր էր սինթեզել այնպիսի էսթերներ, որոնցում ամինասպիրտային մասը փակված լիներ հետերոցիկլիկ օղակի ձևով։ Ներկա աշխատանքում նկարագրված են 5-դիալկիլամինամեթիլտետրահիդրոֆուրֆուրիլսպիրտների հետ տարբեր թթուների էսթերները։

Սինթեզված նյութերի ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ամինաէսթերների ամինասպիրտային մասում լրացուցիչ թթվածնի մուտքը բարձրացնում է նրանց հիպոտենզիվ, խոլինալիթիկ և տեղական անեստետիկ ակտիվությունը, որը, ըստ երևույթին, պետք է բացատրել միացությունների լիպոիդատրոպ հատկության բարձրացմամբ, որն իր հերթին նպաստում է նրանց լավ ներթափանցելուն։

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. Л. Мнджоян*, ЖОХ, 16, 752 (1946); *А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорян*, ДАН АрмССР, 17, 107 (1953).
2. *J. L. Gardner, E. Haenni*, J. Am. Chem. Soc., 53, 2713 (1931),
3. *H. Ashburn, A. Collet*, J. Am. Chem. Soc., 57, 1862 (1935).

4. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. Т. Татевосян, Г. Л. Папаян, А. А. Дохикян, С. Г. Агбалян, А. Н. Оганесян, М. Т. Григорян, Н. М. Диванян, Р. Х. Бостанджян*, ДАН АрмССР, 17, 136, 147, 161, 167, 169 (1953); 24, 39, 172 (1957); 27, 96 (1958); 28, 14 (1959); Сб. „Синтезы гетероциклических соединений", 1, АН АрмССР, Ереван, 1956, стр. 15, 54, 68.
5. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, Н. М. Диванян*, ДАН АрмССР, 17, 163, 165 (1953).
6. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Агбалян, М. Т. Григорян, Н. М. Диванян, В. Е. Бадалян, Э. А. Маркарян*, ДАН АрмССР, 27, 309 (1958).