

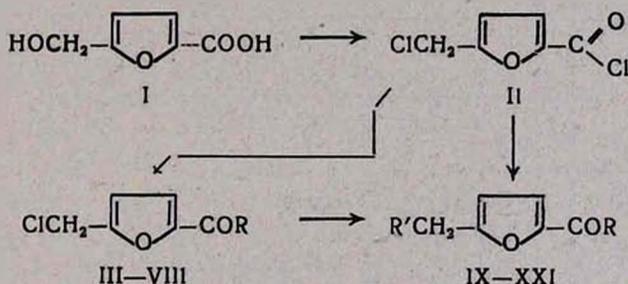
СИНТЕЗ АМИНОАМИДОВ ФУРАНОВОГО РЯДА

Е. Г. ПАРОНИКЯН, Т. Р. АКОПЯН,
С. А. ВАРТАНЯН и Р. А. АЛЕКСАНЯНИнститут тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 II 1984

В продолжение работ по синтезу фураносодержащих соединений [1] с целью исследования их фармакологических свойств нами синтезированы аминокамиды фуранового ряда. Исходным соединением для синтеза служила 5-оксиметилфуран-2-карбоновая кислота (I) [2].

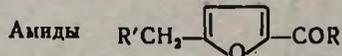
Взаимодействием I с хлористым тионилом получен хлорангидрид 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (II). Действием на II двумольным количеством аминов синтезированы амиды хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты III—VIII. Взаимодействием II с четырехмольным количеством аминов или III—VIII с двумольным количеством аминов получены аминокамиды IX—XXI. Известными методами получены гидрохлориды и цитраты аминокамидов.



Структуры полученных соединений подтверждены данными ИК и ПМР спектроскопии. Чистота соединений проверена методом ТСХ.

В ИК спектрах аминокамидов имеются полосы поглощения, характерные для карбонила амидной группы в области 1670—1685 см^{-1} . В ПМР спектрах соединений III—XXI имеются два дублета, характерные для протонов фуранового кольца в области 6,52 и 6,92 м. д., синглет для 5- CH_2 в области 4,60 м. д. (соединения II—V), триплет для CH_2CH_2 -групп в области 3,60—3,80 м. д., синглет же для 5- CH_2 -группы в аминокамидах IX—XXI смещен в более сильное поле (3,8—4,0 м. д.).

Исследована коронарорасширяющая активность синтезированных соединений. Исследования показали, что соединения X в виде цитрага в дозе 0,01 мг/кг и XIV, XVII, XVIII в виде гидрохлоридов в дозе 0,1 мг/кг увеличивают объемную скорость коронарного кровотока на 90, 120, 87 и 76%, соответственно. Однако при повышении указанных доз коронарорасширяющий эффект заметно уменьшается, т. е. у указанных соединений отсутствует широта специфического действия.



Соединение	R	R'	Выход, %	Т. кип, °C/1 мм (т. пл., °C)	R _f	Найдено, %				Вычислено, %				Т. пл. гидрохлорида, °C	Т. пл. цитрата, °C
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl		
III	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	78	124—125	0,56	55,62	6,48	6,52	16,32	55,68	6,54	6,49	16,43	—	—
IV	NHC ₂ H ₅	Cl	61	(115—116)	0,64	61,24	4,20	5,88	15,01	61,17	4,28	5,49	15,04	—	—
V	пирролидино	Cl	69	126—127	0,63	56,37	5,57	6,34	16,51	56,21	5,66	6,55	16,59	—	—
VI	пиперидино	Cl	81	153—155	0,72	58,11	6,25	6,09	15,51	58,02	6,19	6,15	15,57	—	—
VII	2-пиридиниламино	Cl	94	(98—99)	0,70	55,68	4,21	11,69	14,83	55,81	4,10	11,83	14,97	—	—
VIII	2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон-1-ил	Cl	52	(196—197)	0,59	60,32	6,84	4,81	17,96	60,49	6,76	4,70	11,90	—	—
IX	N(C ₂ H ₅) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	57	136—138	0,61	66,58	9,60	11,00	—	66,62	9,58	11,00	—	95—96	82—83
X	пиперидино	пиперидино	76	170—171	0,63	69,26	9,10	10,35	—	69,53	8,84	10,13	—	106—107	58—59
XI	пирролядино	пирролядино	62	163—164	0,70	67,58	8,19	11,31	—	67,72	8,11	11,28	—	159—160	61—62
XII	N(C ₂ H ₅) ₂	морфолино	79	179—180	0,67	63,09	8,34	10,43	—	63,14	8,32	10,51	—	158—159	75—76
XIII	NHC ₂ H ₅	морфолино	90	(148—148)	0,72	67,06	6,31	9,80	—	67,12	6,33	9,78	—	181—182	104—105
XIV	пирролядино	пиперидино	73	176—177	0,59	68,72	8,41	10,59	—	68,69	8,45	10,68	—	171—172	80—81
XV	пирролядино	морфолино	77	185—187	0,64	63,57	7,68	10,63	—	63,62	7,62	10,59	—	179—180	143—144
XVI	динеридино	морфолино	55	172—173	0,73	64,76	7,92	10,11	—	64,73	7,96	10,06	—	141—142	138—139
XVII	пиперидино	циклогексилламино	54	213—215	0,69	70,17	9,11	9,58	—	70,31	9,09	9,64	—	143—144	85—86
XVIII	пиперидино	2-пиридиниламино	82	(70—71)	0,67	67,27	9,59	14,51	—	67,35	6,71	14,72	—	185—186	103—104
XIX	2-пиридиниламино	морфолино	87	масло	0,53	62,59	5,93	14,59	—	62,70	5,96	14,62	—	197—198	88—89
XX	2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон-1-ил	пиперидино	52	масло	0,73	69,28	8,63	8,13	—	69,32	8,72	8,08	—	183—184	131—132
XXI	2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон-1-ил	морфолино	46	масло	0,63	65,39	8,17	8,09	—	65,50	8,10	8,04	—	165—176	57—58

ИК спектры регистрировались на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на «Vagian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. Для колоночной хроматографии использована окись алюминия по Брокману II. Длина колонки 30 см, диаметр 4 см. Элюент—бензол. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах этанол—эфир (3 : 1, для соединений III—VIII и вода—уксусная кислота—бутанол (1 : 2 : 1) для соединений IX—XXI. Проявление—парами йода.

Хлорангидрид 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (II). К суспензии 14,2 г (0,1 моля) I в 150 мл сухого бензола при перемешивании добавляют 29,7 г (0,25 моля) хлористого тионила. Смесь кипятят до полного прекращения выделения хлористого водорода. Затем отгоняют бензол и избыток хлористого тионила. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 12,8 г (71%), т. кип. 82—84°/1 мм, n_D^{20} 1,555. Найдено %: С 40,21; Н 2,34; Cl 39,41. $C_6H_4Cl_2O_2$. Вычислено %: С 40,26; Н 2,25; Cl 39,61. ПМР спектр (CCl_4), δ , м. д.: 6,60 д и 7,50 д (2H, фуран), 4,65 с (2H, CH_2).

Амиды 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты III—VIII. К раствору 0,02 моля амина в 40 мл абс. эфира медленно добавляют по каплям при перемешивании раствор 1,8 г (0,01 моля) II в 10 мл абс. эфира. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, отфильтровывают осадок. Эфирный раствор промывают 10 мл воды и сушат над безводным сернокислым магнием. Отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают из абс. эфира. Физико-химические константы соединений III—VIII приведены в таблице.

Аминоамиды IX—XI. К раствору 0,04 моля амина в 100 мл сухого бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 1,8 г (0,01 моля) II в 10 мл сухого бензола. Смесь кипятят 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 20 мл сухого бензола. Фильтрат промывают 30 мл воды и сушат над безводным сернокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл.)

Аминоамиды XII—XXI. Раствор 0,02 моля амина в 40 мл сухого бензола нагревают до кипения и прибавляют по каплям при перемешивании раствор 0,01 моля соответствующего амида 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (III—VIII) в 20 мл сухого бензола. Смесь кипятят 3 ч. Осадок отфильтровывают, бензольный раствор промывают 10 мл воды, сушат над безводным сернокислым магнием и отгоняют растворитель. Остаток перегоняют в вакууме. Соединения XIX—XXI очищены колоночной хроматографией (табл.).

ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Вартамян, Т. Р. Акопян, Е. Г. Пароникян, Г. М. Пароникян, Л. Г. Акопян, Д. А. Авакимян, Хим.-фарм. ж., 7, 41 (1981).
2. Синт. гетер. соед., Изд. АН Арм.ССР, вып. II, 1958, стр. 61.