

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, О. Л. Мнджоян и  
Э. Р. Багдасарян

Исследование в области производных фурана

Сообщение VIII. Некоторые смешанные эфиры фурилалкил, циклогексил,  
арил и арилалкил карбинолов

(Представлено 5.III.1953)

Наиболее доступным продуктом для синтеза производных фурана является фурфурол и поэтому не случайно, что развитие химии соединений фуранового ряда шло, в основном, по пути использования фурфурола в различных химических реакциях, проводимых за счет альдегидной группы.

В числе указанных реакций следует отметить реакцию Гриньяра (<sup>1</sup>), которая применялась для получения вторичных спиртов. Хотя с времени использования фурфурола в синтезе этих соединений прошло около 70 лет и за это время получено большое число различных спиртов, работы, опубликованные в литературе, посвящены их синтезу, определению физико-химических свойств и получению характерных производных — уретанов, ацетатов и др. Что же касается использования этих соединений для получения более сложных производных, могущих быть использованными в различных областях медицины, парфюмерной промышленности и агрономии, то такие примеры единичны.

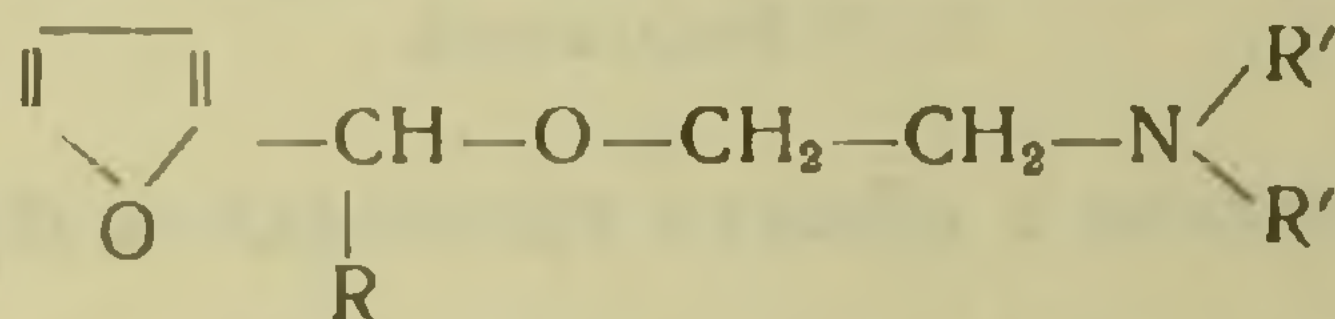
Вообще, попытки получения биологически активных веществ, производных фурана, сделаны были, однако эти исследования, в большей своей части, шли в направлении замены бензольного кольца в структуре уже применяемых лекарственных препаратов на фурановый цикл. Например, в атофане (<sup>2</sup>), коканне (<sup>3</sup>), эстрадиоле (<sup>4</sup>) и др. Полученные данные, конечно, не могли служить достаточным материалом для общих выводов о ценности этого гетероцикла в создании биологически активных структур.

Ответить на этот вопрос удастся только на основании систематических и разногостенных биологических исследований синтезированных гомологических рядов различных производных фурана. Задача эта представляется весьма актуальной, тем более, что в настоящее время клиника уже располагает рядом лекарственных средств (фура-

мон, морфин, фурациллин, галантамин и др.), имеющих в своем строении фурановое кольцо.

В связи с вышесказанным следует отметить, что изучение только определенных биологических свойств фурановых производных, синтезированных по аналогии, значительно ограничивает возможности отбора активных препаратов.

Подходя к этому вопросу иначе, мы предприняли синтез ряда диалкиламиноэтиловых эфиров фурил-алкил, арил, аралкил карбинолов со следующей общей формулой:



где  $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2; \text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5,$

которые вместе с результатами предварительных фармакологических испытаний описаны в данном сообщении.

Диметиламиноэтиловый эфир фенилфурилкарбинола, т. е. фурановый аналог бенадрила, был синтезирован в 1949 году (\*). При получении этого соединения автор ставил себе целью изучение влияния на антигистаминную активность замены фенильной группы бенадрила на фурильный остаток. Однако кристаллического хлоргидрата ему получить не удалось и для фармакологических испытаний был приготовлен водный раствор уксуснокислой соли с  $\text{pH} = 6,8$ .

Синтезированные нами аминоэфиры, в том числе и диметиламиноэтиловый эфир фурил-фенил карбинола, были превращены в среде абсолютного эфира в соответствующие кристаллические оксалаты действием спиртового раствора щавелевой кислоты, а также некоторые четвертичные аммониевые соли — иодметилаты и иодэтилаты, которые и были переданы на фармакологические испытания.

Аминоэфиры были получены конденсацией соответствующих диалкиламиноэтилхлоридов с натриевыми алкоголятами карбинолов в среде абсолютного толуола. Синтез фурилалкил, арил и других карбинолов был осуществлен по реакции Гриньяра. При этом алкилгаллоиды применялись в молярных соотношениях и обработка продуктов реакции проводилась насыщенным водным раствором хлористого аммония, чем частично предупреждалось осмоление продукта реакции. Выход полученных карбинолов в зависимости от их строения колеблется в пределах 40—75%. Полученный таким путем фурил-бензил карбинол не подвергался вакуумперегонке и был введен в реакцию после отгонки растворителя.

Выход эфиров колеблется в пределах 40—60% от теоретического количества. Они хорошо растворяются в бензоле, эфире и плохо в воде. При стоянии при комнатной температуре темнеют и по-

степенно разлагаются. Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице.

Наряду с другими фармакологическими свойствами была проверена холинолитическая активность синтезированных соединений.

Некоторые предварительные данные никотинолитической и мускаринолитической активности оксалатов диэтиламиноэтиловых эфиров фурил, алкил, циклогексил, арил, арилалкил карбинолов в зависимости от изменения радикала приведены на фиг. 1.

Как видно из этих диаграмм, холинолитическая активность повышается с увеличением алкильного радикала, а в случае бутильного — препарат полностью снимает действие ацетилхолина. При переходе от фенильного к бензильному и фенилэтильному — никотинолитическая активность повышается, а мускаринолитическое действие падает. Иодметилат диметиламиноэтилового эфира фурилпропилкарбинола имеет совершенно противоположные свойства в сравнении с остальными аналогами испытанного ряда. Он обладает курареподобными свойствами.

Подробные данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

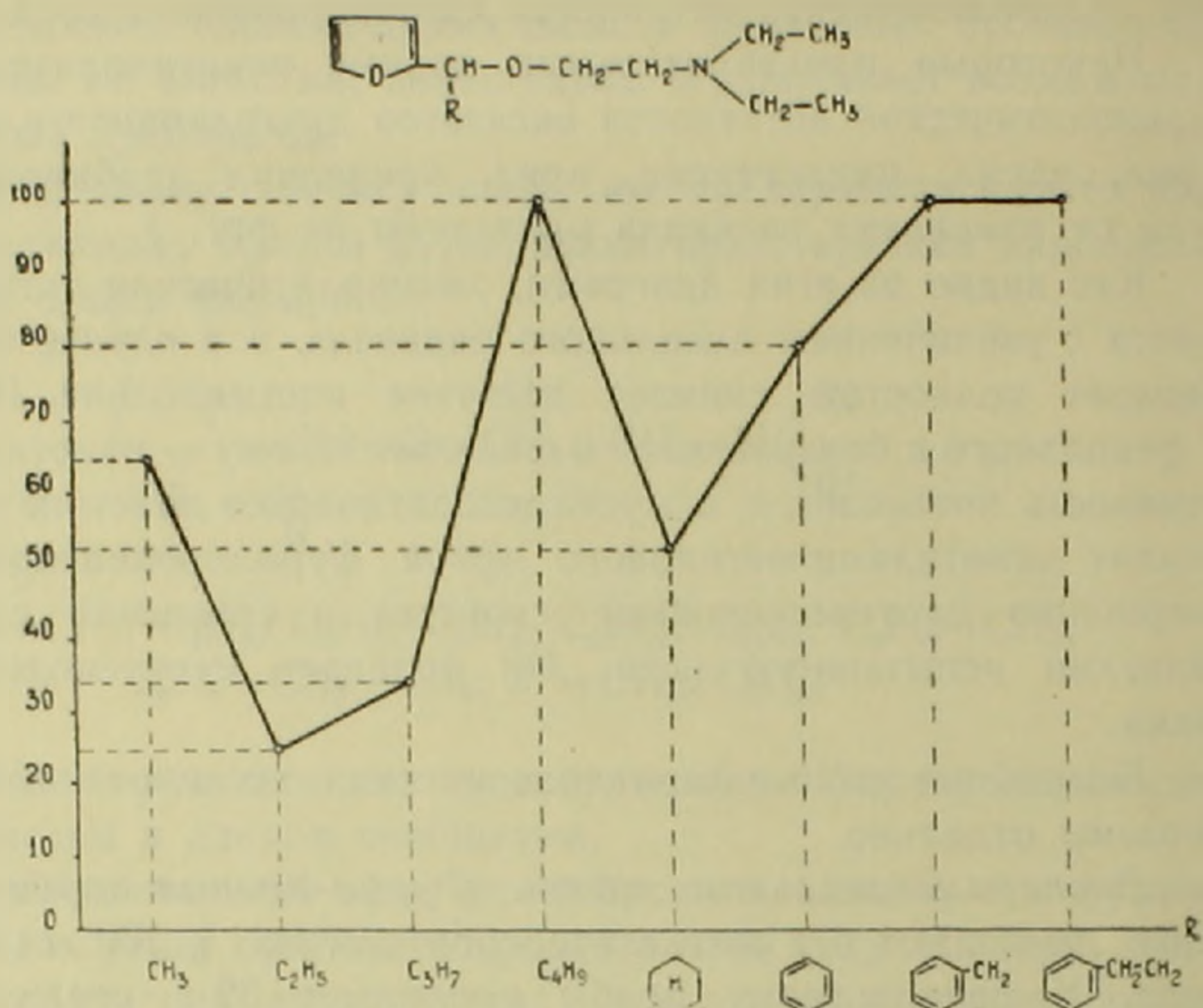
*Экспериментальная часть. Фурил-пропил карбинол.* В 0,5 л колбу помещают 5 г металлического магния и 100 мл абсолютного эфира. К содержимому колбы приливают 32 г свежеперегнанного бромистого н-пропила, растворенного в 100 мл абсолютного эфира. Температура при этом регулируется для равномерного протекания реакции. По реагировании всего магния к реакционной смеси при перемешивании и охлаждении добавляют из капельной воронки 18,2 г свежеперегнанного фурфурола, растворенного в 100 мл абсолютного эфира. После добавления смесь при перемешивании кипятят в течение одного часа. Затем, после охлаждения к содержимому колбы добавляют насыщенный раствор 34 г хлористого аммония, отделяют эфирный слой и остаток трижды экстрагируют эфиром. Соединенные экстракты сушат над сульфатом натрия, отгоняют эфир, а остаток фракционируют в вакууме. Температура кипения фурил-пропил карбинола 89—91°/11 мм. Выход 20,1 г или 71,4% теории.

Остальные карбинолы были получены таким же путем.

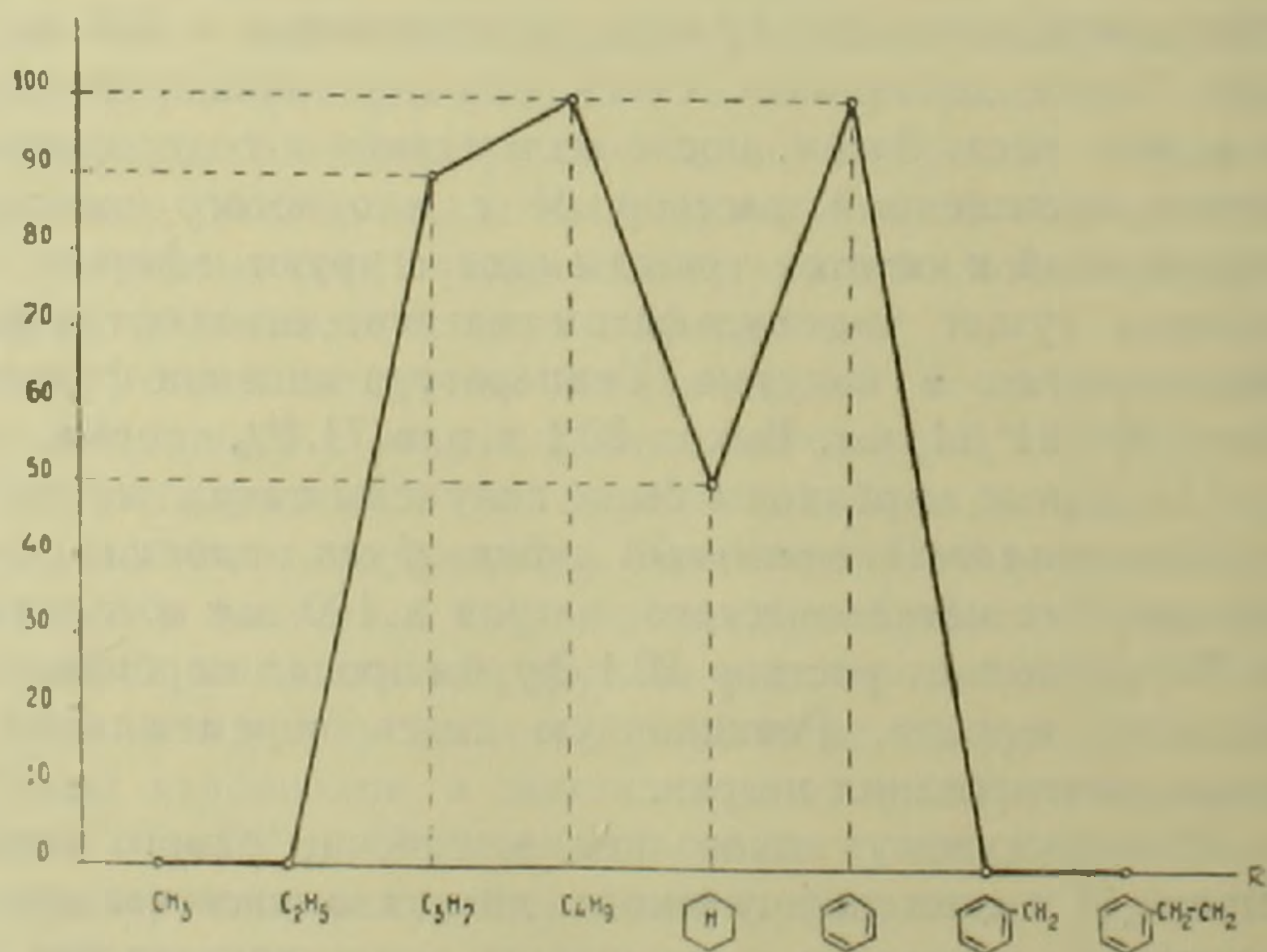
*Диметиламиноэтиловый эфир фурил-пропил карбинола.* К суспензии 3 г металлического натрия в 100 мл абсолютного толуола при 70° добавляют раствор 20,1 фурил-пропил карбинола в 50 мл абсолютного толуола. Реакционную смесь перемешивают при 70° до полного реагирования натрия.

К полученному алкоголяту в течение одного часа прибавляют раствор 15 г свежеперегнанного диметиламиноэтилхлорида в 100 мл абсолютного толуола и реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 16 часов. По охлаждении выпавший осадок хлористого натрия отфильтровывают, отгоняют толуол. К остатку приливают 50 мл воды и 22 мл 2,4 N соляной кислоты и 100 мл эфира.

% сжатия  
А-Х контрактуры  
на прямой мышце  
живота лягушки  
в конц.  $1 \cdot 10^{-5}$



% сжатия  
А-А сокращения  
на мышце бедра  
в конц.  $1 \cdot 10^{-6}$



Фиг. 1.

После отделения эфирного слоя, водный—обрабатывают 10 % водным раствором едкого кали, экстрагируют эфиром, сушат над поташем. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Температура кипения диметиламиноэтилового эфира фурил-пропил карбинола 104—106°/3 мм.

Выход 7 г или 35% теории.

0,1022 г вещ., 0,2566 г CO<sub>2</sub>, 0,0926 г H<sub>2</sub>O.

Найдено % С—68,05; % Н—10,15.

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N—Вычислено %, С—68,24; % Н—9,95.

Остальные аминоэфиры были получены аналогичным способом.

Лаборатория фармацевтической химии

Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՁՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՄՆՁՈՅԱՆ ԵՎ Է. Ռ. ԲԱՂԴԱՍՍԱՐՅԱՆ

### Հետազոտությունը Ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում VIII. Ֆուրիլ-ալկիլ, ցիկլոհեքսիլ, տրիլ և առալկիլ կարբիցուլների մի ֆունկի ամինոէթերներ

Ֆուրանի ածանցյալների ստացման համար ամենամատչելի պրոդուկտը ֆուրֆուրոլն է, որը շնորհիվ իր ալդեհիդային խմբի կիրառությունն է դառնում օրգանական սինթեզների շատ տարբեր բնագավառներում:

Այլ ածանցյալների թվում, որոշ հետաքրքրություն ներկայացնում է նաև Գրինյարի<sup>(1)</sup> ածանցյալն, որը մոտ 70 տարի առաջ օգտագործված է եղել ֆուրանային շարքի երկրորդային սպիրտների ստանալու համար: Սակայն սինթեզված սպիրտները, միմիայն իդենտիֆիկացիայի են ենթարկվել ագետատների, ուռետանների ձևով, ինչ վերաբերում է նրանց օգտագործմանը իրեն ելանյութեր հատուկ կարգի բժշկական, ագրոնոմիական, պարֆյումերային նյութեր ստանալու համար, ապա հայտնի է միայն առանձին, սահմանափակ թվով օրինակներ: Առհասարակ ֆուրանի օդակ ունեցող բիոլոգիական ակտիվ միացությունների մեծ մասը ֆուրան-2-կարբոնաթթվի ածանցյալներ են և ստացված են կյանքում կիրառություն գտած հայտնի միացությունների ատոֆանի<sup>(2)</sup> կոկաինի<sup>(3)</sup> էստրադիոլի<sup>(4)</sup> և շատ ուրիշների անալոգիայով:

Պարզ է, որ ֆուրանի ածանցյալների այդպիսի սահմանափակ օգտագործումը չի կարող բավարար համարվել այդ օդակի բիոլոգիական առանձնահատկությունների մասին որոշակի եզրակացությունների հանգելու համար:

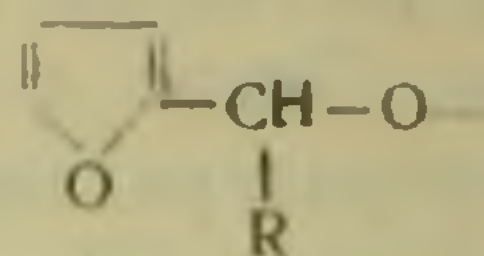
Այդ հարցի լուծումը պահանջում է կազմակերպել սիստեմատիկ հետազոտություններ ֆուրանի օդակ պարունակող տարբեր հոմոլոգ շարքերի միացությունների հետ: Այնպիսի նշված սկզբունքից մենք ձեռնարկեցինք ֆուրիլ-ալկիլ, արիլ, առալկիլ կարբիցուլների դիալկիլամինոէթիլ էթերների ստացման աշխատանքներին:

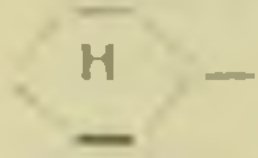
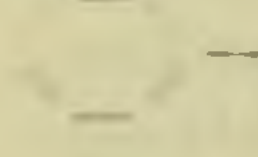
Հիմնական տեքստում նշված ընդհանուր բանաձևից ածանցվող միացությունների ֆորմուլաների և նրանց ֆիզիկո-քիմիական հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են աղյուսակում:

Նպատակ ունենալով ցույց տալ քիմիական կառուցվածքի ազդեցությունը խոլինոլիտիկ հատկությունների վրա, նկարագրված միացությունների ֆարմակոլոգիական հատկություններից այստեղ բերվում են հակիրճ տեղեկություններ միայն նրանց նիկոտինոլիտիկ ու մուսկարինոլիտիկ հատկությունների մասին:

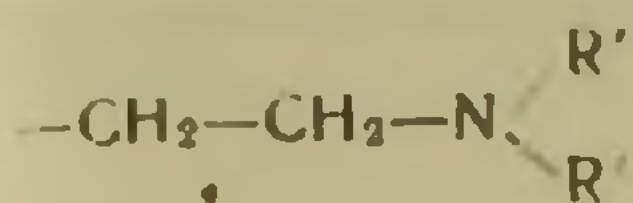
### ЛИТЕРАТУРА. ԳՐԱԿԱՆ ՈՒԹՅՈՒՆ

<sup>1</sup> Гриньяр, Ann. chim. phys. (7), 24, 468 (1901); Павликов и Вагнер, Ber., 17, 1967 (1884). <sup>2</sup> Мангани, Ann. chim. applic., 27, 356 (1937); 28, 34 (1938); Riv. biol. 22, 482 (1937). <sup>3</sup> Кацнельсон и Гольдфарб, ДАН СССР, 4, 9, 401—404 (1936). <sup>4</sup> Моррен, J. Pharm. Belg., 23, 56 (1941); C. A., 38, 2046 (1944). <sup>5</sup> Билл, J. Am. chem. Soc., 71, 1306 (1949).



| R                                                                                                                       | R                               | Выход в % | Температура кипения °C | Давление в мм | M     | $d_4^{20}$ | $n_D^{20}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|------------------------|---------------|-------|------------|------------|
| CH <sub>3</sub> —                                                                                                       | CH <sub>3</sub> —               | 56,3      | 78                     | 2             | 183,2 | 0,9654     | 1,452      |
| CH <sub>3</sub> —                                                                                                       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 48,9      | 91                     | 1             | 211,2 | 0,9488     | 1,452      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —                                                                                         | CH <sub>3</sub> —               | 53,39     | 69—70                  | 1             | 197,3 | 0,9634     | 1,451      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —                                                                                         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 44,8      | 84—85                  | 1             | 225,3 | 0,9433     | 1,455      |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> —                                                                                         | CH <sub>3</sub> —               | 35,0      | 104—107                | 3             | 211,3 | 0,9547     | 1,452      |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> —                                                                                         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 57,8      | 110—115                | 2             | 239,4 | 0,9326     | 1,452      |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —                                                                                         | CH <sub>3</sub> —               | 32,8      | 105—106                | 2             | 225,3 | 1,0578     | 1,463      |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —                                                                                         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 31,7      | 112—115                | 3             | 253,4 | 1,0798     | 1,532      |
|  —                                   | CH <sub>3</sub> —               | 35,5      | 124—126                | 3             | 251,4 | 1,0359     | 1,468      |
|  —                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 34,7      | 135—136                | 3             | 279,4 | 1,0039     | 1,467      |
|  —                                   | CH <sub>3</sub> —               | 46,2      | 130—131                | 3             | 245,4 | 0,9923     | 1,4870     |
|  —                                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 42,7      | 148—149                | 3             | 273,4 | 1,1047     | 1,5121     |
|  —CH <sub>2</sub> —                  | CH <sub>3</sub> —               | 51,5      | 186—188                | 1             | 259,4 | 1,0798     | 1,532      |
|  —CH <sub>2</sub> —                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 42,1      | *                      | —             | 287,4 | 1,0664     | 1,523      |
|  —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | CH <sub>3</sub> —               | 32,6      | 220                    | 1             | 273,4 | 0,9955     | 1,444      |
|  —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — | 33,5      | 172—175                | 0,5           | 301,4 | 0,9967     | 1,504      |

\* при перегонке разлагается.



| MRD            |         | Общая<br>формула                                 | Анализ в %     |         |                |         | Температура плавления<br>солей °C |                  |                |
|----------------|---------|--------------------------------------------------|----------------|---------|----------------|---------|-----------------------------------|------------------|----------------|
|                |         |                                                  | C              |         | H              |         | оксалат                           | иодме-<br>тиллат | иодэти-<br>лат |
| вычис-<br>лено | найдено |                                                  | вычис-<br>лено | найдено | вычис-<br>лено | найдено |                                   |                  |                |
| 52,47          | 51,19   | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N | 65,56          | 65,83   | 9,28           | 9,51    | 86—88                             | 98—100           | 62—64          |
| 64,45          | 64,13   | C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N | 68,24          | 68,39   | 9,95           | 10,37   | 90—92                             | 90—92            | 53—55          |
| 57,09          | 55,03   | C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N | 67,00          | 67,28   | 9,64           | 9,40    | 95—97                             | 88—90            | 84—86          |
| 66,33          | 64,81   | C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N | 69,33          | 69,46   | 10,22          | 10,04   | 69—71                             | 80—82            | 92—94          |
| 61,71          | 59,69   | C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N | 68,22          | 68,05   | 9,95           | 10,15   | 104—105                           | 147              | 43—45          |
| 70,94          | 69,23   | C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N | 70,29          | 70,44   | 10,46          | 10,00   | 85—87                             | 260—262          | 75—77          |
| 66,33          | 65,59   | C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N | 69,33          | 69,48   | 10,22          | 10,46   | 110—112                           | —                | —              |
| 75,56          | 74,34   | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N | 71,14          | 71,38   | 10,67          | 10,34   | 100                               | —                | —              |
| 73,362         | 72,341  | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N | 71,14          | 71,40   | 10,67          | 10,38   | 131—133                           | 167              | —              |
| 82,60          | 82,64   | C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N | 72,58          | 72,21   | 11,04          | 11,34   | 125                               | —                | —              |
| 71,96          | 71,01   | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N | 73,47          | 73,71   | 7,75           | 7,48    | 125—126                           | 154—155          | —              |
| 81,20          | 80,75   | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N | 74,72          | 75,00   | 8,42           | 8,18    | 118—119                           | —                | 171—172        |
| 74,58          | 74,34   | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N | 74,13          | 74,23   | 8,10           | 8,24    | 106—107                           | 78—80            | —              |
| 82,82          | 82,206  | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N | 74,72          | 74,46   | 8,42           | 8,70    | 114                               | —                | —              |
| 81,18          | 80,52   | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N | 74,72          | 75,02   | 8,42           | 8,18    | 95—96                             | —                | —              |
| 88,43          | 89,517  | C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N | 75,74          | 75,83   | 8,90           | 8,94    | 78—80                             | 165—167          | —              |