ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, академик АН Армянской ССР, В. Г. Африкян и А. А. Дохикян

Исследование в области производных фурана

Сообщение XIV. Синтез аминоэфиров 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты (Представлено 20.11.1955)

Многие природные, а также синтетическим путем полученные физиологически активные препараты содержат в своем строении бензильный остаток. К числу таких веществ относятся: папаверин (1), пенициллин (2), дибазол (3), бензолин (4) и даже такие простые соединения как салигенин (5), бензиловый спирт (6) и многие другие.

Все эти препараты по своему строению относятся к самым различным классам органических соединений. Их фармакологические свойства также весьма разнообразны. Интересно отметить, что зачастую введение или удаление бензильного остатка извращает и нередки случаи, когда даже снимает имеющуюся активность веществ. По-видимому, бензильный остаток способствует проникновению молекулы данного соединения в белковый субстрат, облегчая распределение и всасывание препарата в различные органосистемы человека и животного. Положительное влияние бензильного радикала на эффективность многих физиологически активных препаратов служит основанием для его широкого применения в органическом синтезе.

В связи с этим представлялось интересным проверить влияние этого радикала на фармакологические свойства некоторых аминоэфиров фуран-2-карбоновой кислоты. Аминоэфиры этой кислоты, обладая антихолинэстеразными свойствами, способны нарушать проводимость в нервных волокнах и вызывать проводниковую анестезию, не оказывая при этом влияния на чувствительный аппарат. Что же касается соединений, содержащих бензиловый остаток, известно, что многие из них действуют на концевой нервный аппарат и, нарушая чувствительность, вызывают концевую анестезию.

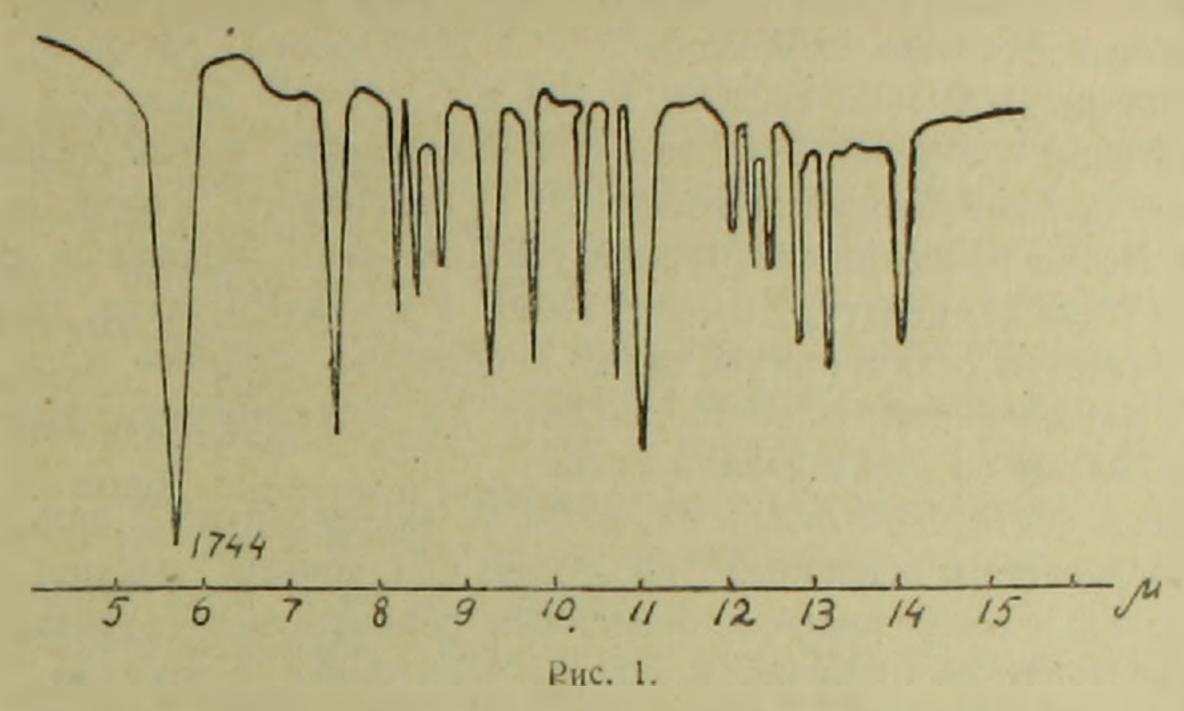
По нашим соображениям, сочетание в молекулах аминоэфиров бензильного и фуроильного остатков должно было привести либо к образованию в новых соединениях способности угнетать нервные окончания, либо к более углубленному действию препаратов с точки зрения быстрого продвижения и всасывания веществ в нервную ткань. В первом случае вещества наряду с проводниковой анестезией приобрели бы способность оказывать и концевое анестетическое действие. Кроме того, в связи с изменением структуры, можно было ожидать извращения первоначальных свойств производных фуран-2-карбоновой кислоты в сторону образования новых, специфичных для данного строения качеств.

Для осуществления намеченных исследований мы синтезировали кислоту, сочетающую бензильный радикал с фурановым гетероциклом. Исходным продуктом послужил полученный ранее (1) метиловый эфир 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты, который был введен в реакцию, по Фриделю и Крафтсу, с бензолом в присутствии безводного хлористого алюминия.

В литературе 5-бензилфуран-2-карбоновая кислота описана Фентоном и Робинзоном (2), полученная с незначительным выходом, путем конденсации 5-хлорметилфурфурола с бензолом и последующим окислением продукта конденсации. Однако описанное вещество по температуре плавления (167—169°) отличается от нашего. Для доказательства строения синтезированной нами кислоты мы провели ее декарбоксилирование.

Продукт декарбоксилирования по своим физико-химическим свойствам оказался идентичным описанному ранее 2-бензилфурану (3). Повидимому описанное Фентоном и Робинзоном вещество не является 5-бензилфуран-2-карбоновой кислотой.

Кривая поглощения синтезированной нами кислоты в инфракрасной области приведена на рис. 1.



В ранней работе (4) метиловый эфир 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты был получен с выходом порядка 62—63,8% теории. Уменьшение количества применяемого катализатора—безводного хлористого алюминия, при соблюдении прочих условий ведения реакции, повысило выход до 89—90% теоретического количества. Омылением эфира была выделена кислота, которая, затем, при помощи хлористого тионила была переведена в хлорангидрид и конденсирована с аминоспиртами в среде сухого бензола.

Из аминоспиртов были применены диметил, диэтиламиноэтанолы, диметил, диэтиламинопропанолы, **2**-метил-γ-диметил, диэтиламинопропанолы, β, β-диметил-γ-диметил, диэтиламинопропанолы, β, β-диметил-γ-диметил, диэтиламинопропанолы и тетраметил. тетраэтилдиаминоизопропанолы.

Кроме имеющихся в продаже диалкиламиноэтанолов, все остальные аминоспирты получены, в основном, методом Манниха путем конденсации соответствующих кетонов (°) и альдегидов (°) с параформальдегидом и диалкиламинами, взятыми в виде хлоргидратов. Промежуточные аминокетоны и аминоальдегиды восстанавливались амальгамой натрия в соответствующие аминоспирты.

В результате синтезировано 12 аминоэфиров и их хлористоводородные и четвертичные аммонийные соли.

фармакологическое исследование свойств этих соединений показало, что вещества этой группы обладают никотинолитическим, ганглиоблокирующим действием. В частности, эни способны понижать коовяное лавление, что карактерно для некоторых других производных фуранкарбоновой кислоты.

Перечень веществ и их константы приведены в табл. 1 и 2. Фармакологическое исследование проведено О. Р. Сафразбекян. Элементарный анализ выполнен С. Н. Тонаканян и А. Г. Алоян. Экспериментальная часть. Метиловый эфир 5-бензилфуран. 2-карбоновой кислоты. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором и обратным холодильником с хлоржальциевой трубкой, помещают 22,7 г метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты в 200 мл сухого бензола и при перемешивании в течение 2 часов, при охлаждении колбы ледяной водой, небольшими порциями вносят 20 г безводного хлористого алюминия. После прекращения бурной реакции смесь нагревают на водяной бане при температуре бани 75—80° в течение 4 часов, по охлаждении вносят в реакционную колбу небольшие кусочки льда и приливают разбавленной соляной кислоты до исчезновения желтоватой тягучей массы со дна и стенок колбы.

Бензольный слой отделяют, водный—экстрагируют 2 раза эфиром и присоединяют к основному продукту; полученный раствор промывают водой и высушивают прокаленным сернокислым натрием.

Растворитель отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая жидкость, перегоняющуюся при 153-155/1 мм. Отогнанное вещество при охлаждении полностью кристаллизуется; промытые эфиром блестящие кристаллы плавятся при $43^{\circ}-44^{\circ}$.

Выход 25,0 г или 88,6% теории.

5-Бензилфуран-2-карбоновая кислота. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 21,6 г метилового эфира 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты и 50 мл 10% раствора едкого натра. Пустив в ход мешалку, нагревают смесь на кипящей водяной бане в течение 3—4 часов; за это время маслянистый слой исчезает. После охлаждения щелочной раствор промывают эфиром и подкисляют разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Кислота выделяется в виде масла, которое вскоре затвердевает. Сырой продукт отсасывают, для очистки растворяют в насыщенном растворе углекислого натрия, кипятят 20 минут с 5 г животного угля и снова осаждают разбавленной соляной кислотой. Выпавшую кислоту отсасывают, промывают водой и сущат; т. п. 104—105. Перекристаллизованная из бензола кислота плавится при 106—107°. Выход 17—18 г или 84,1—89,1% теории.

Хлорангидрид 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 20,2 г 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл сухого бензола и приливают раствор 14,5 г хлористого тионила в 50 мл сухого бензола.

Смесь кипятят на водяной бане в течение 4 часов, отгоняют при уменьшенном давлении избыток хлористого тионила, бензол и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при $153-155^{\circ}/2$ мм. Выход 19.0 или $86,3^{\circ}/_{0}$ теории. D_{4}^{20} 1,2306; n_{D} 1,5835.

Общий способ получения аминоэфиров. В круглодонную колбу снабженную обратным холодильником, помещают 0,05 моля хлорангидрида 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола и при помещивании приливают раствор 0,05 моля аминоспирта в 40—50 мл абсолютного бензола.

Смесь кипятят на водяной бане в течение 4 часов и по охлаждении обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Отделяют бензольный слой, промывают его небольшим количеством воды и присоединяют к основному продукту. Солянокислый раствор насыщают карбонатом натрия, приливают 3—5 мл разбавленного раствора едкого натра и 2—3 раза экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

5-Бензилфуран. В круглодонную двухгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, доходящим почти до дна колбы, помещают 20,2 г 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты и нагревают в течение 4-5 часов до $195-200^{\circ}$.

Декарбоксилирование начинается при 160—165° и равномерно протекает в течение этого времени; к концу температуру повышают до 205—210° и нагревают еще 30 минут. Образовавшийся дистиллят переносят в колбу Клайзена и перегоняют в вакууме при 121°/25 мм.

 D_4^{20} 1,0537; n_D^{20} 1,5455.

Модалкилаты. К эфирному раствору аминоэфира при помешивании приливают алкилиодит. При стоянии выпадает осадок, который отфильтровывают и тщательно промывают абсолютным эфиром.

Четвертичные соли в большинстве случаев перекристаллизованы из ацетона, метилового спирта и уксусноэтилового эфира.

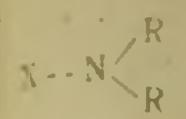
Хлоргидраты. К эфирному раствору аминоэфира при помешивании приливают эфирный раствор хлористого водорода до слабо кислой реакции на лакмус. Выпавший осадок отфильтровывают и тщательно промывают абсолютным эфиром.

Выводы

- 1. Разработан удобный метод синтеза 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты с выходом 89°/₀ теории.
- 2. Получено 12 аминоэфиров и их хлористоводородные соли, не описанные в литературе.
 - 3. Получены иодметилаты и нодэтилаты указанных аминоэфиров.
- 4. Введение бензильного радикала в структуру аминоэфиров фуран-2-карбоновой кислоты придало соединениям никотинолитические, ганглиоблокирующие свойства. Вещества проявили гипотензивное действие.

Институт тонкой органической химин Академин наук Армянской ССР

		0	Ced	.46.0	22	d ²⁰	n _D	MRD	
X	R	20	ерату	JEHNC B				Bbi-	най-
		LOXI						чис-	дено
		<u>a</u>	£ 2	Дав					
-CH2-CH2-	CH ₃ —	82,1	204	3	273	1,0969	1,5330	76,59	77,32
-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	88,2	206—207	3	301	1,0597	1,5240	85,82	86,18
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	70,0	205	5	287	1,0700	1,5280	81,20	82,72
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	68,9	235	5	315	1,0513	1,5220	90,44	91,47
-CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ —	75,9	193—194	3	301	1,0.01	1,5000	85,82	86,42
-CH-CH2-CH2-	CH ₃ —CH ₂	77.7	212-213	3	329	1,0436	1,5:60	95,06	95,33
CH ₃									
CH ₃		4							
-CH ₂ C-CH ₂ -	CH ₃ —	75,5	205-206	3	315	1,0500	1,5160	90,44	90,72
CH ₃									
CH ₃			11						
CH ₂ - CH- CH ₂ CH ₃	CH ₃ —CH ₂ —	73,9	212 - 213	3	343	1,0320	1,5120	99,68	99,81
-CH-CH-CH ₂ -	CH ₃ ~	77,8	208 – 209	3	315	,0 20	1,5200	90,14	91,14
CH ₃ CH ₃									
- CH CH CH2-	CH3-CH3-	81,6	220 - 22!	3	343	,0323	1,5120	99,68	99,81
CH ₃ CH ₃									
	CH ₃ —	73,7	217—218	3	330	1,0745	,5220	94,38	93,73
CH ₃ —N CH ₃ CH ₃			-		+				
-CH CH-	CH ₃ -CH ₂ -	66,7	234—235	3	386	,0254	1,5 10	12,85,1	12,90
CH ₂ -CH ₃								-	
CH —CH.				-			i		



Анализ в ⁰ / ₀						-	Температура плавления			
Эмпириче-	(1		V		солей в %		
ская формула	вы- чис- лено	най-	вы- чис- лено	най-	вы- чис- лено	най-	нодметн-	нодэтн- лат	хлоргид- рат	
C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	70,3 3	70,53	6,96	7,14	5,12	5,40	157	109—110	152	
C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N	71,76	71,57	7,64	7,98	4,65	4,70	101—102	103—109	112-113	
C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N	71,04	71,31	7,00	7,19	4,90	5,03	135—136	112	159—160	
C ₁₉ H ₂₇ O ₃ N	72,26	72,42	7,92	7,76	4,43	4,67	129	97	80-81	
C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N	71,76	71,91	7,64	7,90	4,65	4,69	195—196	153—154	9596	
C20H27O3N	72,94	73,33	8,20	8,58	4,26	4,60	110-111	140 – 141	72—73	
C ₁₉ H ₂₅ O ₈ N	72,38	72,56	7,93	8,28	4,45	4,38	158—159	79 - 80	9596	
C ₂₁ H ₂₉ O ₃ N	73,46	73,18	8,45	8,72	4,08	4,02	143 -144			
C19H25O3N	7 2,38	72,48	7,93	8,14	4,45	4,56	140-141	106—107	92	
C21H29O3N	73,46	73, 66	8,45	8,41	4,08	3,88	87 – 88	95 - 96	-	
C ₁₉ H ₂₈ O ₃ N ₂	69,09	69,11	7,88	7,67	8,48	8,67	178—179	146—147		
C ₂₃ H ₃₄ O ₃ N ₂	71,50	71,71	8,81	9,06	7,25	7,30	132—133	99-100		

X	R	R.
1	2	3
-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ -	CH ₃ — CH ₈ — CH ₃ — CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —
CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₃ -	CH ₃ -CH ₂ -
CH ₃ -CH-CH ₂ -CH- CH ₃	Clia - Clia -	CH ₃ —CH ₃ -

				Анализ в %			
Выход Температу-	Температу- ра плавле-	M	эмпирическая				
B º/o	ныя	рормула		вычислено	нандено		
4	5	6	7	8	9		
90,1	157	415	C ₁₇ [1 ₂₂ O ₃ NJ	30,60	30,83		
93,0	109—110	42.)	C18H24O3NJ	29,60	29,49		
89,9	101-102	443	C ₁₉ H ₂₆ O ₃ NJ	28,66	28,71		
92,6	103—109	457	.C20H28O3NJ	27,79	27,65		
89,2	1.5 137	429	C ₁₈ H ₂₄ O ₈ NJ	29,60	29,77		
88,7	112	443	C ₁₉ H ₂₆ O ₃ NJ	28,66	28,62		
92,5	129	157	C20H28O3NJ	27,79	27,90		
94.2	97	471	C21H30O3NJ	26,96	27,05		
95,0	195—196	443	C ₁₉ H ₂₆ O ₈ NJ	28,16	28,83		
96,1	153 - 154	457	C2, H28O8NJ	27,79	27,86		
87,9	110-111	4/1	CalloOaNJ	26,96	27,12		
90,1	140141	485	C2,H32O3NJ	26,18	26,27		

97,2	158 - ! 59	457	C ₃₀ H ₂₈ O ₃ NJ	27,79	27,91
92,5	79-80	471	C21HOO3NJ	26,96	27,09
89,0	143 —144	485	C22H32O3NJ	26,18	26,03
89,5	140-141	457	C20H23O3NJ	27,79	27,83
82,2	105107	471	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ NJ	26,96	27,11
95,5	87—88	485	C ₂₂ H ₃₂ Q ₈ NJ	26,18	26,27
90,2	95—9	497	C231134O8NJ	25,45	25,38

X	R	R"	Выход	Температу - ра плав- ления	M	Эмпириче- ская формула	вычислено	в 0/0
-CH ₂ -CH ₃ CH ₃ -N-CH ₃ J-CH ₈	Clis-	CH ₃	92,1	178—179	614	C21H32O2N5.17	41,36	41,42
-CH-CH ₂ - CH ₂ -N-CH ₂ -CH -CH ₃	CH,	CH ₃ -CH ₂ -	88,1	146—147	642	C23H36O2N2.I2	39,56	39,63
$-CH-CH_{2}-$ $-CH_{2}-CH_{3}$ $-CH_{2}-CH_{3}$ $-CH_{3}-CH_{4}$ $-CH_{3}-CH_{4}$	CH ₃ —CH ₂ —	Clis -	87,0	132—133	670	C25H40O3N2J	37,91	38,02
-CH-CH ₂ - CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -CH ₃ CH ₃ -CH ₃ CH ₃ -CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	CH _a - CH _a -	82,5	99—100	698	C27H44O3N2J2	36,39	36,31

Հաղորդում XIV: 5-բենդիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի ամինոկորերների սինթեցը

թաղոլը (3), րենղոլինը (4), ուսլեղենինը (5), ընտրել սպիրտը (6) և այլն։

Բենդիլ ռադիկալի դրական աղղեցությունը ֆիդիոլոդիական ակտիվ միացությունների էֆեկտիվության վրա պատճառ է դարձել նրա լայն կիրառությանը օրդանական սին թեղում: Այդ տեսակետից հետասրբիր էր ստուդել բենզիլ ռադիկայի ազգեցությունը ֆուրան-2-կարրոնաթթվի մի դանի ամինույսթերների ֆիզիոլոդիական մատկությունների վրա։ Նոված հետապոտությունն իրականացնելու համար մենք սինթեղեցինը մ-րենդիլֆուրան-2-կարլոնաթթու: Որսլես ելանյութ այդ թթվի սինթեկը մամար օգտադործել ենը 5-ըլորժեթիլֆուրան-2-կարրոնաթթվի ժեթիլէսթերը։ Մեր նախորդ աշխատանբում ոկարաղըված էր 5-րևնդիլֆուրաև-2-կարբոնաթթիվի մեթիլէսթերի ստացումը 62-63,80 ո ելբերով։ Սակայն, ինչպես ցույց տվեցին հետագա աշխատանքի արդյունքները, այդ էսխերը կարևլի է ստանալ 89-900 և ելբերով, եթե փոքրացվի օգտագործվող կատալիզատորի՝ այյումինվումի տրիքյորիդի բանակությունը։ ۵-րենդիլֆուրան-2-կարրոնաթթվից թիոարկարիդի աղդեցությամը 86,30/ը ալատի ստացել ենք համատատատանան բլորանհիդրիդ, իսկ վերջինիս փոխաղդեցությունից ամինոսպիրաների չետ չամապատասխան ամինոէսթերներ։ Օղտադործել ենք հետևյալ ամինոսպիրտները՝ դիմեթիլ և դիէթիլամինոէթանոլներ, դիմեթիլ և դիէթիլամինոպրոպանոլներ, 2-մեթիլ-,-դիմեթիլ և դիէթիլամինոպրոպանոլներ, a,3-դիմեթիլ-լ-դիմեթիլ և դիէթիլամինուկրոսլանոլներ, 3,3-դիմեթիլ-լ-դիմեթիլ և դիէթիլամինոսլըոսյանոլներ, տետրամեթիլ և տետրաէթիլդիամինոիզոպրոպանոլներ։

Ընդամենը սինթեղված են դրականության մեջ չնկարադրված 12 ամինոԷսթերներ, ինչպես նաև նրանց բլորջրածնական և չորրորդական ամոնիակային աղերը (աղյուսակ ՀՀ 1 և 2):

թյուններ։ Այդ միասությունները հանդես են ընթում նաև հիպոտենզիվ ազդեցություն։ ավեց, որ ֆուրան-2-կարրոնաթին կանին ամինուին, դանդլիների կառուցվածքում բենզիլ խմբի տվեց, որ ֆուրան-2-կարրոնաթին կանին ին կան և հանդրակու- Այդ աղերի ֆարմաների հարանությունն ցույց

ЛИТЕРАТУРА— ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1 А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР, т. XVII, № 4. 97 (1953). ² Г. Фентон, Ф. Робинзон, Ј. Chem. Soc. 95, 1335 (1909). ³ Р. Паул, С. г. 200, 1481 (1935). ⁴ А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, ДАН АрмССР, т. XVII, № 5, (1953). ⁵ А. Л. Миджоян, ЖОХ, 16, 751 (1946). Мерц, Агсh. Pharm. 2, 97 (1932). К. Манних, Лесслер, Вет. 65, 378 (1932) ⁶ К. Манних, Гоф, Агсh. Pharm. 265. 589 (1932). А. Л. Миджоян, ЖОХ-16, 751 (1946). Ам. пат. 1, 824, 676 от 22 IX 1931 г. С. А., 26, 258 (1932). К. Манних, Хейлиер, Вет. 55, 356 (1922).