

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Исследование в области производных фурана

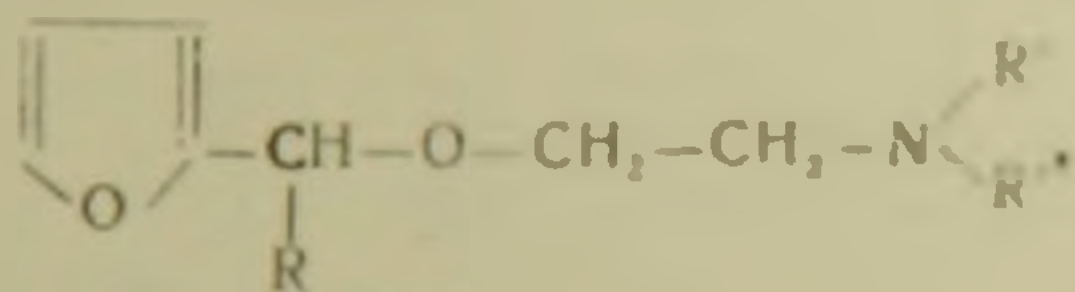
Сообщение XXII: Некоторые диалкиламиноэтиловые эфиры фури-
лалкил, фурил п-алкоксифенил карбинолов

(Представлено 12.III 1959)

В одѣом из предыдущих сообщений (¹) были описаны некоторые
аминоэфиры фурилалкил, фуриларил карбинолов и данные предва-
рительных фармакологических исследований их оксалатов.

В дальнейшем при более детальном изучении, проводимом в
фармакологическом отделе нашего института, выяснилось, что четвер-
тные аммониевые соли этих аминоэфиров, в незначительных дозах,
снимают экспериментальный бронхоспазм, вызванный прозеринном: так,
например, подметилат диэтиламиноэтилового эфира фурилбутил кар-
бинола в дозе 0,1 мг/кг веса полностью снимает бронхоспазм, вы-
званный прозеринном.

Это обстоятельство и послужило основой для дальнейшего раз-
вития синтеза новых аминоэфиров фурилалкил, арил карбинолов, ко-
торые описываются в настоящей статье и относятся к нижеследующей
общей формуле:



где

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

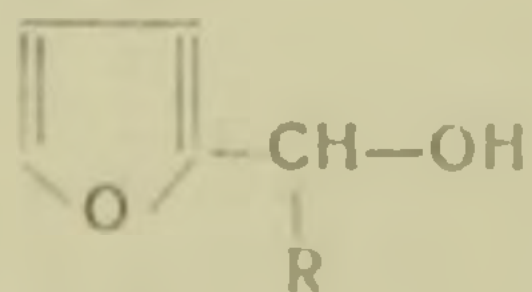
$\text{R}''=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}$

$\text{R}'=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

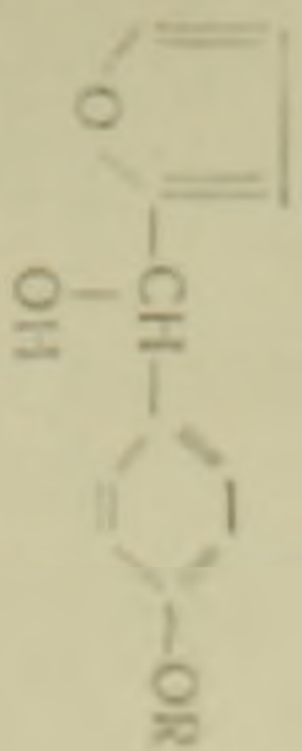
Аминоэфиры были получены взаимодействием соответствующих
аминхлоридов и фурилалкил, арил карбинолов в присутствии щелоч-
ных конденсирующих агентов.

Необходимые фурилалкил карбинолы получались уже ранее опи-
санным методом по реакции Гриньяра, а фурилалкоксифенил карби-

Таблица 1



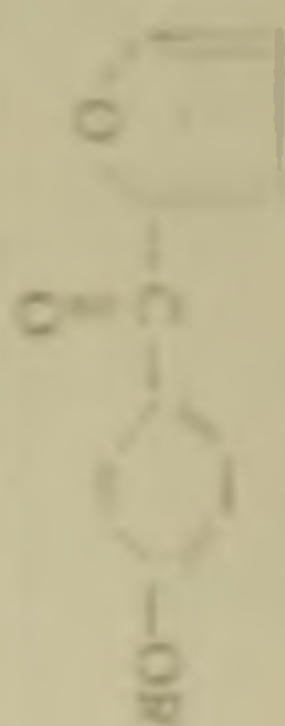
R	Выход в %	Температура кипения и °C	Давление в мм	M	Общая формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		Анализ в %			
								вычислено	найдено	C		H	
										вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—CH}$	65,0	73—75	10	140,2	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$	1,0311	1,474	39,18	38,21	68,57	68,53	9,57	8,35
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—CH—CH}_3$	72,7	80—82	8	154,2	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$	1,0073	1,476	43,79	43,18	70,12	70,40	9,09	9,11
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—CH—CH}_2\text{—CH}_3$	61,7	84—87	1	168,2	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$	0,9710	1,470	49,10	48,34	71,42	71,43	9,52	9,80
$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$	58,0	103—108	4	168,2	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$	0,9834	1,458	48,41	46,68	71,42	71,61	9,52	9,79



К	Выход в %	Температура плавления в °С	М	Общая формула	Анализ в %			
					С		Н	
					вычислено	найдено	вычислено	найдено
C ₁₁ H ₁₂	76,2	а	204,2	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	70,58	70,63	5,88	5,91
C ₁₂ H ₁₂	85,0	98—100	218,3	C ₁₂ H ₁₁ O ₂	71,55	71,30	6,42	6,63
C ₁₂ H ₁₂	94,2	110—112	232,3	C ₁₄ H ₁₄ O ₂	72,41	72,54	6,89	7,14
C ₁₄ H ₁₆	89,2	102—104	246,3	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	73,17	72,98	7,31	7,30
C ₁₅ H ₁₈	77,8	112—114	260,3	C ₁₆ H ₂₀ O ₂	73,84	73,69	7,69	7,59

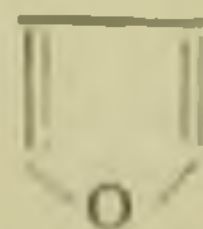
а) — жидкость при перегонке разлагается.

Таблица 2



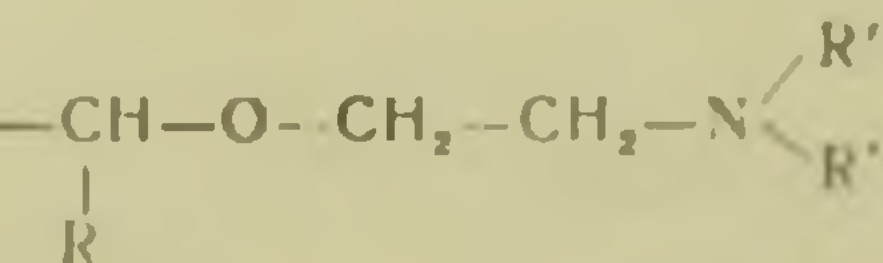
R	Выход в %	Температура кипения, мм.рт.ст. в °С	Давление в мм	M	Общая формула	Анализ в %			
						C		H	
						вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃	80,4	60—62	—	202,2	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	71,28	71,19	4,95	5,27
CH ₃ —CH ₃	69,0	70—72	—	216,2	C ₁₃ H ₁₈ O ₃	72,22	72,10	5,55	5,35
CH ₃ —CH ₂ —CH ₃	63,0	175—180	0,5	230,3	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	73,04	73,17	6,06	6,43
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	84,8	180—185	0,5	244,3	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	73,77	73,61	6,55	6,65
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	80,5	195—200	0,5	258,3	C ₁₆ H ₂₄ O ₃	74,41	74,32	6,97	7,05

Таблица 3



R	R'	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	MR _D	d ₄ ²⁰	n _D ²⁵	MR _D	
								вычислено	найдено
iC ₃ H ₇	CH ₃	63,1	75 - 78	1	211,3	0,9460	1,4579	61,71	60,93
iC ₃ H ₇	C ₂ H ₅	62,5	88 - 91	1	239,3	0,9446	1,4559	70,94	70,35
iC ₄ H ₉	CH ₃	52,7	89 - 94	1	225,3	0,9445	1,461	66,32	65,46
iC ₄ H ₉	C ₂ H ₅	65,4	97 - 102	1	253,4	0,9379	1,4605	75,56	74,35
iC ₅ H ₁₁	CH ₃	57,3	105 - 109	1	239,3	0,9342	1,4610	70,94	70,60
iC ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	78,4	115 - 120	1	267,4	0,9197	1,4595	80,18	79,56
H-C ₅ H ₁₁	CH ₃	57,6	120 - 123	1	239,3	0,9244	1,4600	70,94	70,91
HC ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	72,0	134 - 138	1	267,4	0,9179	1,4610	80,18	74,94

Таблица 4



Общая формула	А н а л и з в ‰						Температура плавления солей в °С		
	С		Н		N		Оксалаты	Нодметилаты	Нодэтилаты
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N	68,24	68,06	9,95	9,99	6,63	6,67	104—106	106—108	—
C ₁₁ H ₂₃ O ₂ N	70,29	70,04	10,45	10,16	5,85	5,98	91—83	182—184	205—207
C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N	69,33	69,14	10,22	9,95	6,22	6,10	—	146—148	112—114
C ₁₅ H ₂₇ O ₂ N	71,14	70,95	10,67	10,87	5,53	5,42	78—80	—	73—75
C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N	70,29	70,12	10,46	10,41	5,86	5,68	—	130—132	113—115
C ₁₆ H ₂₉ O ₂ N	71,90	72,02	10,86	10,93	5,24	5,10	—	243—245	208—210
C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N	70,29	70,41	10,46	10,31	5,85	6,00	107—109	—	—
C ₁₆ H ₂₉ O ₂ N	71,91	72,02	10,86	10,91	5,24	5,50	—	258—60	254—256

нолы восстановлением соответствующих кетонов с помощью цинковой пыли в спиртово-щелочной среде.

Синтез п-алкоксифенилфурил кетонов был осуществлен по реакции Фриделя-Крафтса по аналогии получения п-этоксифенилфурил кетона (²).

Диалкиламиноэтиловые эфиры п-алкоксифенилфурил карбинолов, которые были получены взаимодействием соответствующих диалкиламиноэтилхлоридов и п-алкоксифенилфурил карбинолов в присутствии металлического натрия, являются густыми маслообразными жидкостями, разлагающимися при перегонке, поэтому их очистка проводилась через соответствующие оксалаты.

Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в табл. 1, 2, 3, 4 и 5.

Данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть. Изопропил фурил карбинол.—Получение изопропилфурил карбинола осуществлено по способу синтеза н-пропилфурил карбинола (³) из бромистого изопропила и фурфурола. Температура кипения 73—75°/10 мм. Выход 71,4% от теории.

Остальные алкил фурил карбинолы были получены этим же способом, некоторые физико-химические константы их приведены в табл. 1.

п-Пропоксифенилфурил кетон. К охлажденному льдом и солью раствору 42 г (0,32 моля) хлорангидрида фуранкарбоновой кислоты, 400 мл абсолютного бензола и 42 г (0,30 моля) пропоксibenзола было прибавлено 42 г (0,30 моля) треххлористого алюминия в течение одного часа при непрерывном перемешивании смеси.

После добавления продолжалось перемешивание с охлаждением еще в течение 3 часов, затем смесь была оставлена на ночь при комнатной температуре, добавлено 100—120 г льда. Выделившийся при этом верхний слой отделялся, водный экстрагировался несколько раз бензолом. Соединенные бензольные слои промывались водой, высушивались сульфатом натрия. Бензол отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения 175—180°/0,5 мм, выход 61,5 г или 83% теории.

п-Пропоксифенилфурил карбинол. Смесь 35 г п-пропоксифенилфурил кетона, 30 г едкого натра, 300 мл 95% этилового спирта и 30 г цинковой пыли подвергалась перемешиванию в течение 2—3 часов. При этом температура смеси повышалась до 50—70°. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровывалась, остаток на фильтре промывался 40 мл спирта. К фильтрату было прибавлено 750 мл ледяной воды и подкислен соляной кислотой до кислой реакции на конго. Осажденный при этом п-пропоксифенилфурил карбинол перекристаллизовывался из смеси этилацетата и лигроина.

Температура плавления 110—112°, выход 33,2 г или 94,2% от теории.

Аналогичным способом были получены п-метокси, этокси, бутокси и амилоксифенил фурил карбинолы (табл. 3).

β-Диметиламиноэтиловый эфир п-пропоксифенилфурил карбинола. К алкоголяту, полученному из 2,6 г металлического натрия, 26 г п-пропоксифенилфурил карбинола и 100 мл абсолютного толуола прибавляется раствор 12 г β-диметиламиноэтилхлорида в 30 мл абсолютного толуола. Смесь кипятилась в течение 14—16 часов, промывалась водой, толуол отгонялся при уменьшенном давлении, остаток обрабатывался водным раствором щавелевой кислоты, экстрагировался эфиром. Из водного раствора аминоэфир выделялся с помощью 10%-ного водного раствора едкого натра, экстрагировался эфиром, высушивался карбонатом натрия, отгонялся эфир и избыток диметиламиноэтилхлорида, остаток 16,5 г или 63% теории. При попытке перегонки в вакууме разлагается. Остальные аминоэфиры получены аналогично.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Շ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Է. Ռ. ԲԱՆԴՍՍՅԱՆ

Հետազոտությունն ֆուրիլ ալկիլ կարբինոլների բնագավառում

Հաղորդում XXII. Ֆուրիլ ալկիլ 4-ալկոքսիֆենիլ կարբինոլների մի քանի դիալկիլամինների էրեբները

Նախորդ հաղորդումներից մեկում (1) նկարագրված ֆուրիլ ալկիլ կարբինոլների միներթերների զանազան աղերի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության արդյունքներն առում են այն մասին, որ մեծ մասամբ նրանց չորրորդական ամոնիակային աղերն, անշունչ դոզաներով, օժտված են պրոդերինի միջոցով առաջացված էքսպերիմենտալ բրոնխոսպազմը վերացնելու հատկությամբ:

Այսպես օրինակ՝ ֆուրիլլուրիլ կարբինոլի դիէթիլամինէթիլ էթերի յոզմեթիլատը 0,1 մգ/կգ դոզայով լրիվ վերացնում է պրոդերինի միջոցով առաջացրած բրոնխոսպազմը կատվի վրա փորձելիս:

Ի նկատի ունենալով այս հանգամանքը և նպատակ ունենալով կատարելու ազելի մանրամասն ուսումնասիրություններ այս բնագավառում, սինթեզվել են ֆուրիլ ալկիլ արիլ կարբինոլների նոր միներթերներ և նրանց չորրորդական ամոնիակային աղերը:

Ստացված միացությունների մի քանի ֆիզիկա-քիմիական հատատուները բերված են համապատասխան աղյուսակներում:

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալները հաղորդվեն առանձին:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян и Э. Р. Багдасарян, ДАН АрмССР, т. XXIII, № 4, 175 (1956); ² Г. Гильман, Н. Б. Диккей, Rec. trav. chim, 52, 389—94 (1933); С. А. 27, 5073³ (1933); Вун Нои, Rec. trav. chim, 68, 759—80 (1949); С. А., 44, 4445⁴ (1950); ⁵ О. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, Синтезы гетероциклических соединений, 1, 44 (1956).