

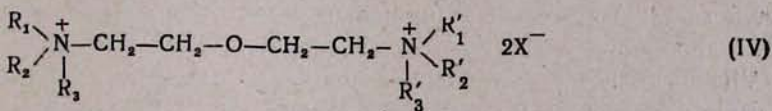
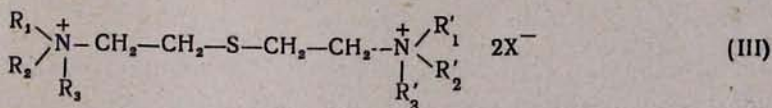
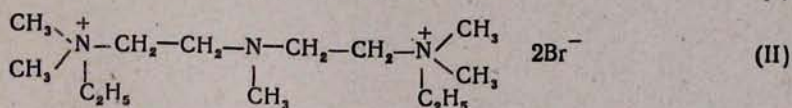
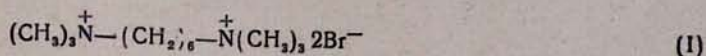
А. Л. Мнджоян и Н. М. Оганджян

Исследования в области аминов и их производных

Сообщение IX. Синтез некоторых симметричных и несимметричных двучетвертичных аммониевых производных фурана

Несмотря на то, что исследования в области ганглиоблокирующих средств охватывают сравнительно небольшой период, в настоящее время уже проделана огромная работа не только в направлении выявления активных природных веществ, установления их структуры и осуществления синтеза, но и создания большого количества синтетических препаратов, способных блокировать ганглии.

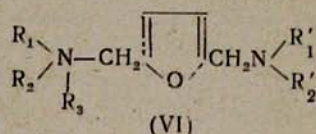
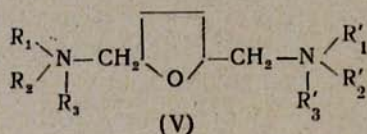
Если первые препараты ганглиоблокирующего действия относились к группе солей простых двучетвертичных аммониевых оснований, как, например, гексаметоний (I) [1] или его азот-(II) [2], серу-(III) [3] и кислород-содержащие (IV) [4] аналоги:



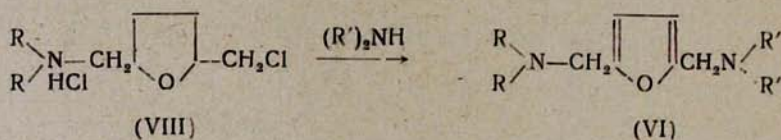
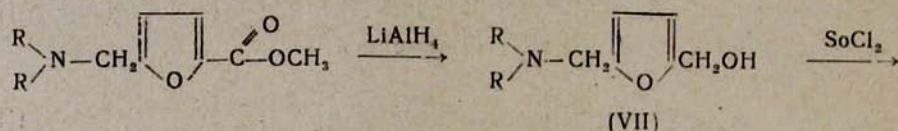
то в настоящее время получены многочисленные соединения, принадлежащие к различным классам и имеющие совершенно различные структуры, обладающие ганглиоблокирующими свойствами. Однако следует отметить, что даже самые сложные соединения являются производными различных гетероциклических систем, чаще всего построенных по типу гексаметония и его аналогов [4, 5]. Цель настоящего исследования — выяснить, является ли алкиленовая цепь, независимо от числа метиленовых групп, основной функциональной группой, необходимой для обеспечения ганглиоблокирующих свойств и должна ли каждая молекула в своей структуре обязательно содержать алкиленовую цепь в определенной взаимосвязи с другими группами.

Исходя из вышеизложенного, было решено синтезировать циклические кислород-, серу- и азот-содержащие аналоги гексаметония. Таким образом, сохраняя величину углеродной цепи гексаметония, его кислород-, серу- и азот-содержащих аналогов без больших изменений структуры, мы сумели бы исследовать зависимость ганглио-блокирующих свойств от системы алифатического или циклического строения углеродной цепи.

В настоящем сообщении публикуются данные о синтезе циклических производных кислород-содержащих аналогов гексаметония и его неопределенных гомологов, т. е. производных тетрагидрофурана и фурана, отвечающих приведенным ниже общим формулам:



Синтез описываемых диаминов фуранового ряда был осуществлен по следующей схеме:



Исходные метиловые эфиры 5-диалкиламинометилфуран-2-карбоновых кислот были получены по ранее описанному способу: взаимодействием вторичных аминов с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты [6]. 5-Диалкиламинометилфуран-2-карбинолы (VII) были получены восстановлением метиловых эфиров 5-диалкиламинометилфуран-2-карбоновой кислоты алюмогидридом лития по разработанной ранее общей методике [7]. Аминоспирты (VII) являются густыми прозрачными высококипящими жидкостями.

Действием хлористого тионила полученные аминоспирты переводились в хлориды соответствующих аминоклоридов (VIII). Попытки получить аминоклориды в виде свободных оснований были неудачны, что, по-видимому, объясняется образованием четвертичных солей с замыканием оксаинового кольца.

Диамины (VI) получались конденсацией хлоридатов аминоклоридов (VIII) со вторичными аминами. Дيامин (VI, R = R' = CH₃) был ранее описан Элиелем и Пекамом, получившими это соединение диметиламинометилрованием фурфурилдиметиламина по Манниху [8]. Полученные диамины охарактеризованы в виде кристаллических ди-

абсолютного эфира. Реакционная смесь оставлялась на ночь; на следующий день остаток выпавшего хлоргидрата 5-диалкиламинометилфурфурил-2-хлорида отфильтровывался и промывался тремя порциями абсолютного эфира по 50 мл. Полученный хлоргидрат аминоклорида высушивался в вакуум-эксикаторе над прокаленным хлористым кальцием. Таким способом получены хлоргидраты аминоклоридов (VIII, R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉). Хлоргидраты (VIII) без дополнительной очистки использовались для получения диаминов. При получении хлоргидрата (VIII, R=C₂H₅) не удалось выделить кристаллического продукта в эфирном растворе. Для получения кристаллического хлоргидрата взаимодействие аминоспирта (VII, R=C₂H₅) с хлористым тионилом проводилось в абсолютном бензоле с последующим прибавлением эфира для полного осаждения продукта.

2,5-Бисдиалкиламинометилфураны (V). В полулитровую круглодонную колбу помещалось 0,05 моля неочищенного хлоргидрата 5-диалкиламинометилфурфурил-2-хлорида и 150 мл абсолютного бензола. К смеси приливался раствор 0,15 моля диалкиламина в 150 мл абсолютного бензола, и колба присоединялась к обратному холодильнику. Реакционная смесь нагревалась на водяной бане в течение 8—10 часов и после охлаждения обрабатывалась 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Бензольный слой отделялся от водного, последний насыщался углекислым натрием и 2 раза экстрагировался порциями эфира по 200 мл. Затем приливалось несколько мл концентрированного раствора едкого натра, и смесь снова 2 раза экстрагировалась порциями 150—200 мл эфира. Соединенные эфирные экстракты высушивались над прокаленным сернокислым натрием, отгонялся растворитель, и остаток перегонялся в вакууме.

В таблице 2 приведены выходы, физико-химические свойства полученных диаминов и их солей.

Дипикраты синтезированных диаминов были получены взаимодействием эфирных растворов диаминов с пикриновой кислотой.

Дихлоргидраты получены продолжительным взаимодействием диаминов с разбавленным раствором хлористого водорода при температуре от 0° до +5°.

Дийодметилаты и дийодэтилаты получались продолжительным кипячением диаминов и йодистых алкилов в абсолютном ацетоне.

В ы в о д ы

1. С целью получения новых ганглиоблокирующих соединений осуществлен синтез некоторых новых диаминов фуранового ряда.

2. В качестве промежуточных продуктов получены и описаны 5-диалкиламинометилфурфурил-2-карбинолы и хлоргидраты соответствующих аминоклоридов.

Ս. Լ. ՄԵՐՈՂԱՆԻ «Ն. Մ». ՕՒՍԱԳՐԱՆԻԱՆԻ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՍՏԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում IX. Ֆուրանի մի բաճի սինթարիկ և ոչ սինթարիկ երկչորրորդային
ամոնիակային ածանցյալների սինթեզը

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. մ.

Զնայած այն հանգամանքին, որ ներկային գանգլիաները բուկադայի ենթարկվող միացությունների (գանգլիալիթիկներ) ուսումնասիրման բնագավառում կատարվող աշխատանքները համեմատաբար նոր են, այդ նպատակով արդեն սինթեզված են մեծ թվով միացություններ, որոնք պատկանում են միանգամայն տարբեր կառուցվածք ունեցող խմբերի թվին:

Այդ բազմազան միացությունները հաճախ իրենցից ներկայացնում են տարբեր հետերոցիկլիկ սիստեմների ածանցյալներ, որոնց մեծ մասը կառուցված են հեքսամեթոնիի ու նրա անալոգների տիպով:

Ցանկանալով պարզել արիլենային շղթայի դերը գանգլիալիթիկ հատկությունների առաջացման գործում և այդ հատկությունների փոփոխման վրա արիլենային շղթայում այլ էլեմենտների մուտքի ազդեցությունն ու նրանց ցիկլացումը, մենք մեզ նպատակադրեցինք սինթեզել հեքսամեթոնիի ու նրա չհագեցած հոմոլոգների՝ թթվածին-, ծծումբ- և ազոտ- պարունակող ցիկլիկ անալոգները:

Այս հաղորդման մեջ բերված տվյալները վերաբերում են հեքսամեթոնիի թթվածնավոր չհագեցած ցիկլերի սինթեզին (ֆուրանի ածանցյալներ):

Նկարագրվող սինթարիկ և ոչ սինթարիկ կառուցվածքի դիամինները ստացվել են 5-դիալիլամինոմեթիլֆուրֆուրիլ-2-քլորիդների քլորաշրածնական աղերը դիալիլամինների հետ կոնդենսացնելով. արիլ խմբերը նշանակում են մեթիլ, էթիլ, պրոպիլ և բուտիլ:

2-րդ աղյուսակում բերված են սինթեզված միացությունների ելքերը և նրանց ֆիզիկա-քիմիական հատկությունները:

Բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրման համար ստացված են նրանց դիքլորջրածնական աղերը, դիլոգմեթիլատները և դիլոգէթիլատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. B. Barlow, H. R. Ing, Brit. J. Pharmacol. **3**, 298 (1948).
2. A. Marxer, K. Miescher, Helv. Chim. Acta **34**, 924 (1951).
3. J. Fakstorp, J. Christianseen, Acta Chem. Scand. **7**, 134 (1953); **8**, 346 (1954).
4. M. Borovicka, Z. Sedivy, M. Protiva, Chem. Listy **46**, 777 (1955).
5. D. F. J. Mason, R. Wien, Brit. J. Pharmacol. **10**, 124 (1955).
6. А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР **24**, 73 (1957).
7. А. Л. Миджоян, М. Т. Григорян, Синтезы гетероциклических соединений, сборник т. I. АН АрмССР, Ереван, 1956, 20.
8. E. L. Eliel, P. E. Peckham, J. Am. Chem. Soc. **72**, 1209 (1950).