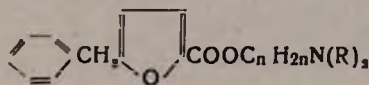


А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и Э. А. Маркарян

Исследования в области производных фурана

Сообщение XXIII. Некоторые аминокэфиры 5-замещенных
 фуран-2-карбоновых кислот

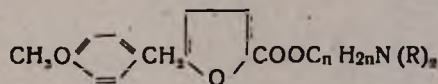
Систематические поиски гипотензивных средств в ряду аминокэфиров фуран-2-карбоновой кислоты привели к синтезу производных 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты [1],



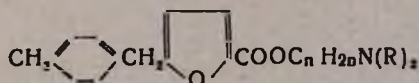
которые обладали способностью понижать кровяное давление у наркотизированных кошек в пределах 30—60% против исходной высоты в зависимости от состава и строения аминокспиртов.

Дальнейшее расширение этих исследований мы решили направить в сторону изменения кислотной части аминокэфиров. В частности, представлялось интересным включить в бензильный радикал метоксильную группу, которая приблизила бы строение этого остатка к аналогичным остаткам, встречающимся в структуре природных алкалоидов. Из них следует отметить папаверин, применяемый до настоящего времени в клинической медицине в комбинации с рядом других лекарственных веществ в качестве гипотензивного средства.

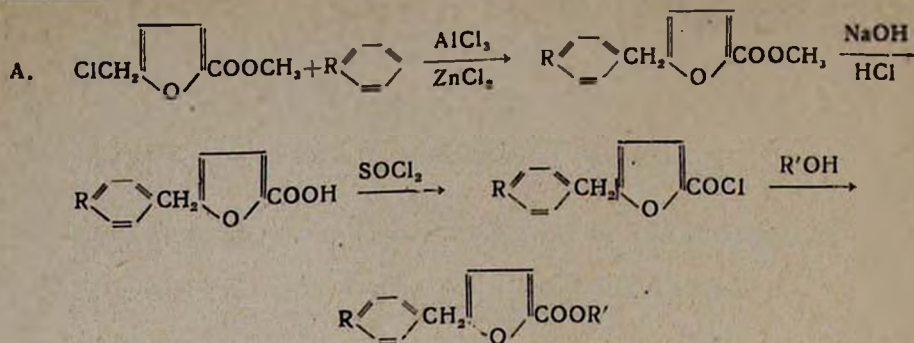
Таким образом, мы наметили синтез и исследование аминокэфиров 5-(*n*-метоксибензил)фуран-2-карбоновой кислоты:



С целью выяснения влияния фенолоэфирного кислорода на гипотензивные свойства были получены также соответствующие аминокэфиры 5-(*n*-метилбензил)фуран-2-карбоновой кислоты:



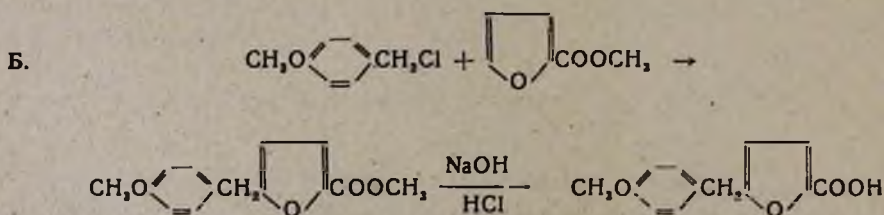
Синтез указанных групп соединений был осуществлен по следующей схеме:



В качестве катализаторов были использованы безводные хлористый алюминий и хлористый цинк. В ряду бензол [1], толуол и анизол наблюдается понижение количества катализатора, требуемого для проведения реакции, а также возможность применения более мягкодействующего катализатора—хлористого цинка.

В качестве реакционной среды применялись как избытки реагентов (толуол, анизол), так и сероуглерод, петролейный эфир. Лучшие результаты были достигнуты при применении сероуглерода.

Омыление метилового эфира 5-(*n*-метоксибензил)фуран-2-карбоновой кислоты до соответствующей кислоты давало вещество с растянутой точкой плавления. Перекристаллизация сырого продукта из смеси бензол-петролейный эфир снижала выход до 45%, но давала четкую температуру плавления 124—125°. Ввиду возможности образования при конденсации анизола с хлорпродуктом орто- и пара-изомеров возникла необходимость установить строение полученной кислоты. Для этого 5-(*n*-метоксибензил)фуран-2-карбоновая кислота была синтезирована еще по методу Б, исключающему возможность образования ортоизомера:



Омыление эфира, полученного путем взаимодействия *n*-хлорметилметоксибензола с метиловым эфиром фуран-2-карбоновой кислоты, давало кислоту с т. пл. 124—125°. Смешанная проба не давала депрессии. В среде сероуглерода применение катализатора, хлористого цинка, позволило повысить выход до 50% теории.

Синтезированные кислоты переводились при помощи хлористого тионила в хлорангидриды и затем вводились в реакцию в среде абсолютного бензола с соответствующими аминспиртами. В результате

было получено 24 аминокэфира и 72 растворимые в воде соли: хлориды, йодметилаты, йодэтилаты, которые в большинстве представляют собой кристаллические продукты. Остальные, не кристаллизующиеся соли получены в водных растворах.

Некоторые физико-химические свойства полученных соединений приведены в таблицах 1 и 2.

Элементарные анализы произведены сотрудниками аналитического отдела Тонаканыи и Аракелян.

Фармакологические данные этой группы веществ будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

5-(п-Метилбензил)фуран-2-карбоновая кислота синтезирована по ранее описанному методу [2]. Выход 83,3% теории, т. пл. 110—112°.

Хлорангидрид 5-(п-метилбензил)фуран-2-карбоновой кислоты. К 43,2 г (0,2 моля) 5-(п-метилбензил)фуран-2-карбоновой кислоты, растворенным в 100 мл абсолютного бензола, приливают раствор 29,7 г (0,25 моля) хлористого тионила в 50 мл абсолютного бензола. Смесь кипятят на водяной бане в течение 4 часов, отгоняют избыток хлористого тионила, бензол и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 154°/2 мм. Выход 40,0 г или 85,4% теории. d_4^{20} 1,2076; n_D^{20} 1,5700. M_{RD} найдено 63,75; вычислено 62,38.

Найдено %: Cl 15,41

$C_{13}H_{11}O_3Cl$. Вычислено %: Cl 15,10.

5-(п-Метоксибензил)фуран-2-карбоновая кислота. Способ А. В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и мешалкой, помещают 17,4 г (0,1 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты и 54 г анизола. При перемешивании в течение часа в колбу вносят 6,8 г (0,05 моля) безводного хлористого цинка. Перемешивание продолжают еще 2 часа, а затем при нагревании на водяной бане и температуре смеси не выше 70—75° еще 2—2,5 часа. По охлаждении вносят в реакционную колбу 8—10 г льда и приливают 10—15 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты. Отделив слой анизола, промывают его водой и, присоединив промывную воду к водному раствору, 2—3 раза экстрагируют эфиром. Соединенные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Отделив избыток анизола, собирают продукт, кипящий при 178—180°/3 мм. Выход 20,5 г или 83,2% теории; d_4^{20} 1,1833; n_D^{20} 1,5610. M_{RD} найдено 67,38; вычислено 65,06.

Найдено %: C 68,37; H 5,97

$C_{14}H_{14}O_4$. Вычислено %: C 68,28; H 5,73.

24,6 г (0,1 моля) метилового эфира 5-(*n*-метоксибензил)фуран-2-карбоновой кислоты омыляют 70 мл 10%-ного раствора едкого натра. Кислоту осаждают разбавленной (1:1) соляной кислотой, отсасывают и промывают на фильтре водой.

Высушенный на воздухе сырой продукт весит 21,0 г и плавится при 90—100°. Перекристаллизацией из смеси бензол-петролейный эфир (1:2) получают 10,5 г чистого продукта с т. пл. 124—125°, что составляет 45,6% теории.

Найдено %: С 67,48; Н 5,26

$C_{13}H_{12}O_4$. Вычислено %: С 67,23; Н 5,20.

Способ Б. В четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и газоотводной трубкой, помещают 44,1 г (0,35 моля) метилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл сероуглерода и 3,4 г (0,025 моля) хлористого цинка. Охладив содержимое колбы до 0°, приливают при перемешивании 10 мл смеси, состоящей из 15,6 г (0,1 моля) *n*-хлорметиланизола [3] и 50 мл сероуглерода. По истечении 15 минут, когда начинается реакция, что наблюдается по выделению хлористого водорода и окрашиванию смеси, из капельной воронки по каплям в течение часа приливают остальное количество смеси. При этом температура не должна повышаться выше 2°. По окончании оставляют смесь при 0—2° полчаса, затем дают температуре подняться до комнатной, оставляют стоять еще полчаса и обрабатывают указанным в способе А образом. Продукт реакции перегоняется при 176—178°/3 мм. Выход 12,5 г или 50,8% теории; d_4^{20} 1,5588; n_D^{20} 1,1704. M_{RD} найдено 67,90; вычислено 65,05.

Найдено %: С 68,31; Н 5,95

$C_{14}H_{14}O_4$. Вычислено %: С 68,28; Н 5,73.

Для омыления метилового эфира 5-(*n*-метоксибензил)фуран-2-карбоновой кислоты помещают в круглодонную колбу 24,6 г (0,1 моля) вещества и 80 мл 10%-ного раствора едкого натра. Смесь нагревают на водяной бане в течение часа, дают охладиться до комнатной температуры и обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выделившуюся кислоту отсасывают, промывают водой и сушат на воздухе. Сырой продукт весит 21,0 г и плавится при 119—121°. После перекристаллизации из смеси бензол-петролейный эфир (1:2) получают 19,1 г чистой кислоты (т. пл. 124—125°), что составляет 82,3% теории.

Найдено %: С 67,35; n 4,96

$C_{13}H_{12}O_4$. Вычислено %: С 67,23; n 5,20.

*Хлорангидрид 5-(*n*-метоксибензил)фуран-2-карбоновой кислоты* получают так же, как хлорангидрид 5-(*n*-метилбензил)фуран-2-карбоновой кислоты. В реакцию берут 46,4 г (0,2 моля) кислоты, 29,7 г

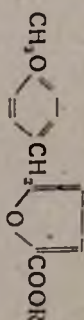
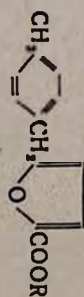


Таблица 1

R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анализ				Т. пл. солей в °С			
						вычислено	найдено	С	H	N	%	хлор-гидрат	подкис-тител	подщел-чател	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂	83,5210—211	2	1,1249	1,5410	82,85	84,74	67,30	67,42	6,96	7,17	4,61	4,77	151—153	128—130	118—120
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	84,0212—214	2	1,0925	1,5330	92,08	94,14	68,85	68,65	7,60	7,68	4,22	4,04	113—114	131—132	135—136
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	70,5210—212	2	1,1175	1,5410	87,46	89,24	68,11	68,33	7,30	7,19	4,41	4,18	166—167	135—136	96—98
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	79,8222—224	2	1,0708	1,5273	96,70	99,21	69,54	69,63	7,85	8,01	4,05	4,31	—	163—165	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	75,6206—208	1	1,0833	1,5290	92,08	94,34	68,85	68,96	7,60	7,80	4,22	4,26	111—113	143—144	125—127
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	78,9216—218	1	1,0580	1,5240	101,34	103,95	70,18	70,26	8,13	8,25	3,89	4,03	—	127—129	129—130
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	70,0212—214	2	1,0773	1,5245	96,70	98,18	69,54	69,69	7,87	7,65	4,05	4,09	118—120	98—100	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	76,6215—217	2	1,0558	1,5210	105,94	107,71	70,74	70,62	8,36	8,45	3,75	3,68	—	90—92	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	80,6223—225	1	1,0682	1,5250	96,70	99,09	69,54	69,61	7,87	8,12	4,05	4,19	96—97	91—93	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	71,2220—222	1	1,0522	1,5195	105,94	107,81	70,74	70,73	8,36	8,54	3,75	3,81	73—75	—	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CHN(CH ₃) ₂	82,0217—218	2	1,0850	1,5285	100,64	102,37	66,64	66,41	7,83	7,85	7,77	7,86	185—188	—	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CHN(CH ₃) ₂	82,5226—228	2	1,0432	1,5165	119,11	120,70	68,01	68,22	9,34	9,51	7,21	7,15	—	113—115	79—80

Ταβλινια 2



R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анал. в %				Т. пл. солей в °С				
						вычислено	найдено	С	Н	N	хлор-гидридов	иодид-гидридов	иодатидов			
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂	80,0	185—187	2	1,0840	1,5240	81,20	81,10	71,05	70,68	7,36	7,47	4,87	4,65	114—115	140—141	130—132
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	84,6	199—200	2	1,0471	1,5100	90,44	90,08	72,35	72,22	7,95	8,12	4,44	4,53	109—110	126—128	136—137
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	63,4	197—198	2	1,0590	1,5205	85,82	86,59	71,73	72,01	7,69	7,73	4,64	4,32	165—166	145—147	125—127
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	79,5	204—205	2	1,0501	1,5282	95,06	96,62	72,91	72,75	8,26	8,10	4,25	4,26	97—99	—	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CHCH ₂	88,5	186—188	2	1,0274	1,5298	90,44	94,75	72,30	72,33	7,98	8,23	4,44	4,34	101—102	154—155	150—151
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CHCH ₂	85,5	203—205	2	1,0389	1,5095	99,68	98,79	73,45	73,21	8,48	8,64	4,08	4,08	—	109—111	100—102
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	85,0	197—200	2	1,0466	1,5115	95,06	94,37	72,91	72,67	8,26	8,31	4,25	4,35	115—116	115—117	108—110
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	83,6	209—210	2	1,0242	1,5180	104,29	105,70	73,91	73,67	8,74	8,60	3,91	3,74	—	—	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	85,2	195—196	2	1,0378	1,5238	95,06	96,93	72,91	72,70	8,26	8,12	4,25	4,28	102—103	138—140	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	80,0	202—204	2	1,0234	1,5200	104,29	106,18	73,91	74,00	8,74	8,64	3,91	3,95	—	—	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CHCH ₂ N(CH ₃) ₂	81,5	213—215	2	1,0445	1,5268	101,22	101,35	69,79	69,65	8,19	7,95	8,13	7,86	—	143—145	134—136
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CHCH ₂ N(CH ₃) ₂	82,0	220—222	2	1,0171	1,5160	110,45	110,61	71,95	72,15	9,05	8,95	6,99	6,86	—	121—123	93—95

(0,25 моля) хлористого тионила, 150 мл абсолютного бензола. Выход 46,0 г или 92% теории; т. кип. 175—178°/2 мм; d_4^{20} 1,2481; n_D^{20} 1,5882. M_{RD} найдено 67,61; вычислено 64,03.

Найдено %: Cl 14,38

$C_{11}H_{11}O_3Cl$. Вычислено %: Cl 14,15.

При стоянии хлорангидрид кристаллизуется и плавится при 52°.

Аминоэфиры. К раствору 0,1 моля хлорангидрида в 70—80 мл абсолютного бензола приливают раствор 0,11 моля аминспирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 4 часов. После охлаждения обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра, водой, экстрагируют 2—3 раза эфиром, соединенные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Хлоргидраты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира при помешивании приливают эфирный раствор хлористого водорода. Выделившийся осадок отсасывают и тщательно промывают эфиром.

Йодалкилаты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира приливают алкилийодид, взятый с избытком. При стоянии выпадает йод-алкилат, который отсасывают и тщательно промывают эфиром.

В ы в о д ы

1. Синтезированы неописанные в литературе 5-(*п*-метоксибензил)фуран- и 5-(*п*-метилбензил)фуран-2-карбоновые кислоты.

2. Синтезировано 24 аминоэфира и 72 воднорастворимые соли с целью исследования их гипотензивных свойств.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 25 X 1959

Ս. Լ. Մճշոյան, Վ. Գ. Սփրիկյան և Է. Ս. Մարգարյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXIII. 5-Տեղակալված ֆուրան-2-կարբոնաթթուների
մի քանի ամինաէսթերները

Ա մ փ ն փ ն լ մ

Ֆուրան-2-կարբոնաթթվի ամինաէսթերների հիպոթենզիկ հատկությունների սխտեմատիկ ուսումնասիրությունները հանգեցրին 5-բենզիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի ալնպիսի ածանցյալների ախթեղին, որոնք ընդունակ են իջեցնելու արյան ճնշումը: Այդ հետազոտությունների հետագա ընդարձակման նպատակով նպատակահարմար էր սինթեզել նաև ալնպիսի միացություններ, որոնց մեջ բենզիլի ռադիկալում լինել մեթօքսի խումբ: Կառուցվածքի ալդպիսի փոփոխությունը ալդ միացություններին մասամբ կմոտեցնեն իրենց կառուցվածքով որոշ բնական ալկալոիդների, մասնավորապես պապավերինին,

որը ալլ դեղանութների հետ կոմբինացված վիճակում օգտագործվում է իբրև հիպոթենզիկ դեղամիջոց: Ֆենոլաէթերային թթվածնի ազդեցությունն ստուգելու նպատակով հետաքրքիր էր նաև սինթեզել 5-(պ-մեթիլբենզիլ)ֆուրան-2-կարբոնաթթվի համապատասխան ամինաէսթերները:

Այդ միացությունները սինթեզելու համար 5-քլորմեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերները փոխազդեցության մեջ ենք դրել համապատասխան արոմատիկ միացությունների հետ (անիզոլ, տոլուոլ) Ֆրիդել—Կրաֆտսի ռեակցիայի պայմաններում: Իբրև կատալիզատորներ օգտագործել ենք ալյումինիումի անջուր արիլքլորիդ կամ ցինկի անջուր ձվքլորիդ, իբրև միջավայր՝ արոմատիկ ռեագենտի ալելցուկը կամ լուծիչներ (ծծմբածխածին կամ նավթային եթեր): Ամենալավ արդյունքներն ստացել ենք ծծմբածխածնի օգտագործման դեպքում: Անիզոլի և 5-քլորմեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերի փոխազդեցությունից ստացվող պրոդուկտի կառուցվածքը ճշտելու նպատակով այդ նյութը ստացել ենք նաև 4-քլորմեթիլանիզոլի և ֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերի փոխազդեցության միջոցով:

Սապոնացնելով այդ էսթերները և ստացված թթուները փոխազդեցության մեջ դնելով թիոնիլի քլորիդի հետ, ստացել ենք նրանց քլորանհիդրիդները, իսկ վերջինների և ամինասպիրտների փոխազդեցությամբ սինթեզել ենք 24 ամինաէսթերներ, որոնց ֆիզիկա-քիմիական հատկությունները բերված են 1 և 2 աղյուսակներում: Բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով ստացել ենք նրանց քլորհիդրատները, լուծմեթիլատները և լողէթիլատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Ми́джоян, В. Г. Афри́кян, А. А. Дохи́кян, ДАН АрмССР 25, 133 (1957).
2. А. Л. Ми́джоян, В. Г. Афри́кян, Г. Т. Татевос́ян, С. Г. Агба́лян, М. Т. Григо́рян, Н. М. Дива́нյан, В. Е. Бада́лян, Э. А. Марка́рян, ДАН АрмССР 27, 311 (1958).
3. А. Л. Ми́джоян, А. А. Аро́ян, Труды ЕГУ, хим. науки 26, 21 (1952).