ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

XVII 1953 5

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, В. Г. Африкян, Г. Л. Папаян и А. Н. Оганесян

Исследование в области производных фурана

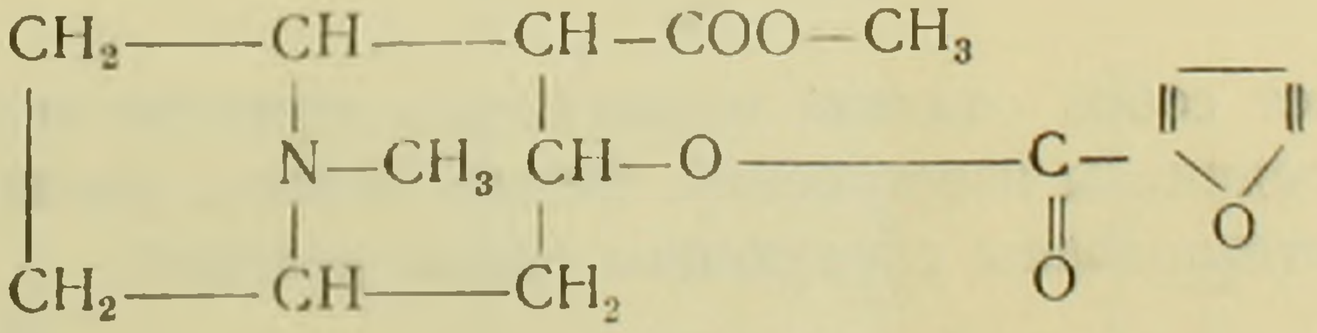
Сообщение IV. Некоторые 5-алкил-, арил-, аралкилоксиметил- фуран-2-карбоновые кислоты и соответствующие им алкиловые эфиры

(Представлено 5. III. 1953)

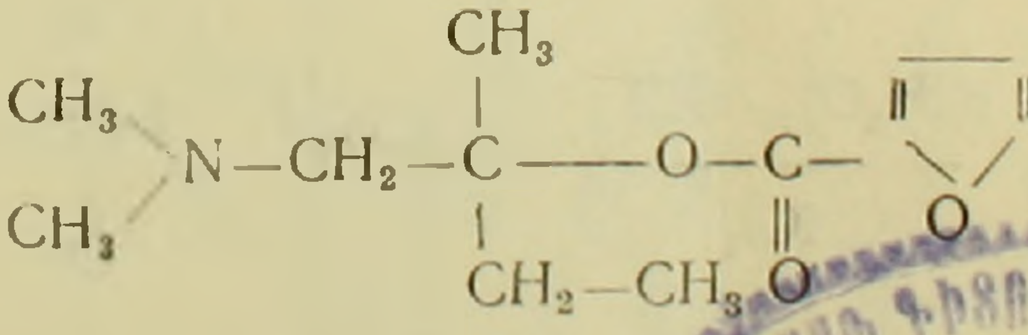
Рассмотрение строения многих физиологически активных соединений приводит к выводу, что в числе веществ природного происхождения, а также полученных синтетическим путем, большое место занимают производные органических кислот алифатического и ароматического рядов. Из ароматических кислот в природных продуктах наиболее часто встречаются бензойная кислота и некоторые ее производные.

С развитием синтеза заменителей природных продуктов, на примере многих активных препаратов, исследователи пришли к убеждению, что замена в бензойной кислоте водородов ядра на окси-, алкокси-, амино-, тио- и др. группы приводит часто к повышению биологической активности. Поэтому с годами все более стала расширяться область применения замещенных бензойных кислот в различных синтезах физиологически активных соединений.

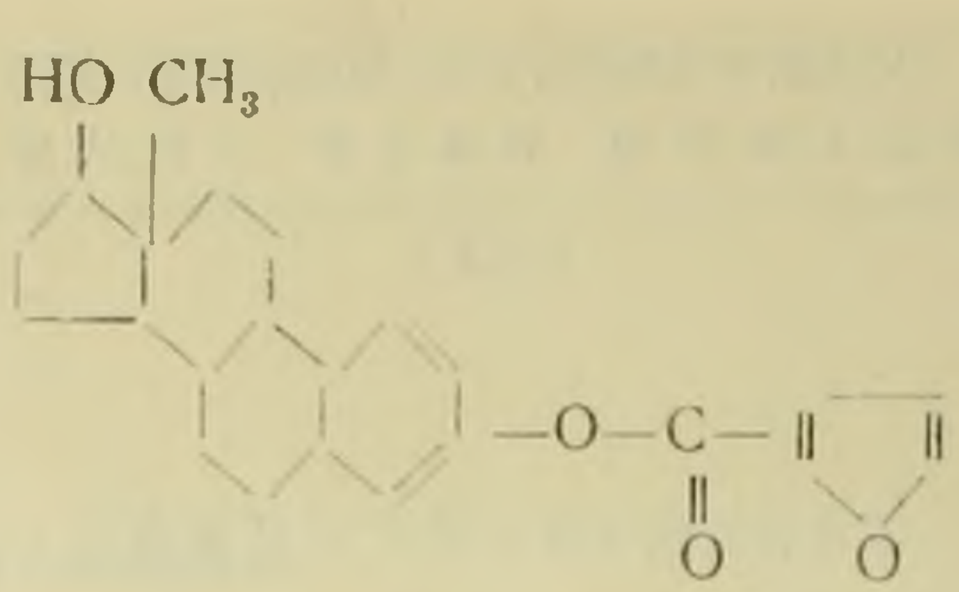
Наряду с бензойными, довольно широкое использование нашли также кислоты гетероциклического ряда, как, например, пиридин-, хинолин-, тиофен-, фуран- и прочие карбоновые кислоты. По данным литературы фуран-2-карбоновая кислота была использована для получения фуроильных аналогов кокаина (1), стоваина (2), эстрадиола (3) и



(1)



(2)

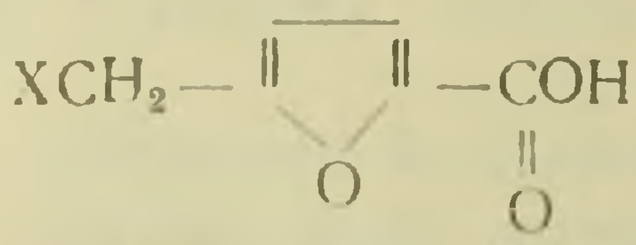


(3)

других физиологически активных препаратов.

Результаты фармакологических исследований многих фуроильных производных показывают, что введение в строение этих веществ фуроильного остатка, взамен бензоильного, мало отражается на свойствах полученных соединений, тогда как сравнительно небольшие изменения, проведенные за счет замещения водородов ядра бензоильного остатка на окси-, алкокси-, амино-, тио- и пр. группы способствует значительному углублению физиологических свойств.

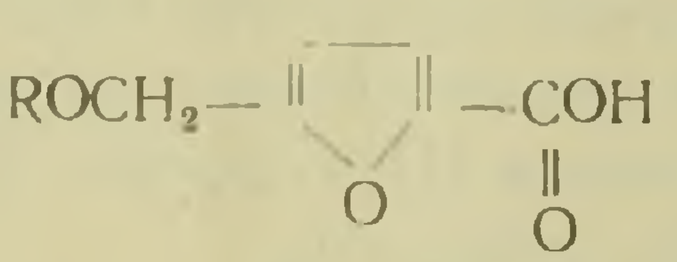
В связи с этим представилось интересным получение аналогично замещенных фуран-2-карбоновых кислот, которые по сравнению с незамещенной кислотой могли представить больший интерес с точки зрения биологической активности их производных. Разработанная в нашем институте реакция бром- и хлорметилирования различных эфиров фуран-2-карбоновой кислоты([1]) значительно облегчала задачу синтеза замещенных 5-метилфуран-2-карбоновых кислот (4)



(4)

При этом в первую очередь нас интересовали соединения, построенные по аналогии с п-алкоксибензойными кислотами, зарекомендовавшими себя в качестве активных компонентов в строении ряда ценных препаратов, т. е. 5-R-оксиметилфуран-2-карбоновые кислоты.

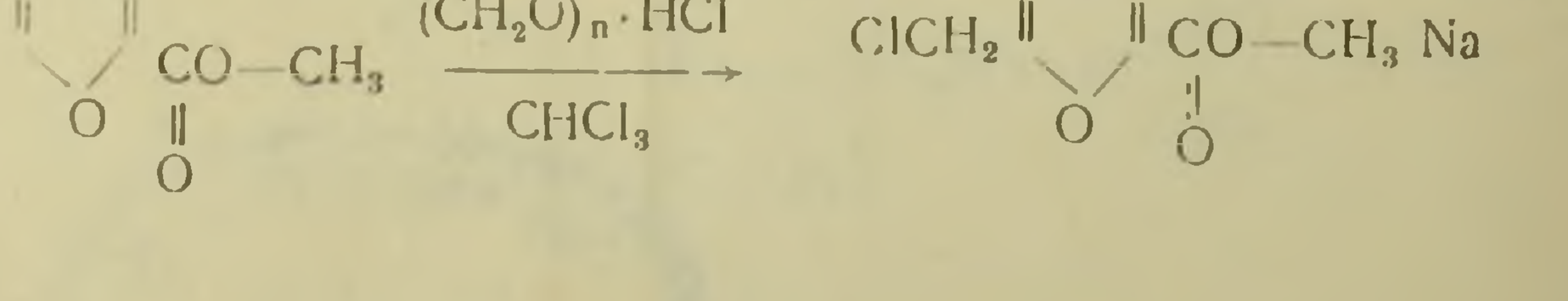
В данном сообщении нами описывается небольшая серия 5-алкил, арил, аралкилоксиметилфуран-2-карбоновых кислот с общей формулой (5)



(5)

где R представляет собой радикал нормального строения от метила до амила, включая радикалы изостроения, фенил, бензил, фенэтил.

Кислоты синтезированы следующим рядом реакций:



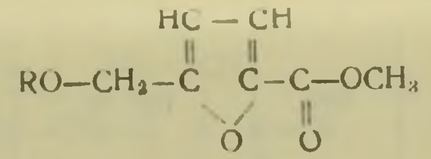
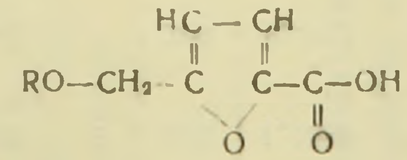


Таблица 1

R	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в *мм*	M	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD вычислено	MRD найдено	Эмпирическая формула	Анализ в %: C вычислено	C найдено	H вычислено	H найдено
CH_3-	80,0	134—135	14	170	1,1910	1,4905	40,95	41,37	$C_8H_{10}O_4$	56,47	56,28	5,88	6,13
CH_3-CH_2-	83,3	119—120	4	184	1,1561	1,4858	45,72	45,56	$C_9H_{12}O_4$	58,69	58,51	6,52	6,30
$CH_3-CH_2-CH_2-$	76,4	146—148	7	198	1,1482	1,4769	50,18	50,54	$C_{10}H_{14}O_4$	60,60	60,38	7,07	6,85
$(CH_3)_2CH-$	67,0	186—187	6	198	1,2599	1,5060	50,18	49,74	$C_{10}H_{14}O_4$	60,60	60,43	7,07	7,29
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$	82,3	155—160	8	212	1,0742	1,4700	54,80	55,10	$C_{11}H_{16}O_4$	62,26	62,19	7,54	7,81
$(CH_3)_2CH-CH_2-$	70,0	150—155	8	212	1,0802	1,4730	54,80	55,32	$C_{11}H_{16}O_4$	62,26	61,98	7,54	7,28
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$	85,8	180—185	4	226	1,0201	1,4680	59,42	61,61	$C_{12}H_{18}O_4$	63,71	63,64	7,96	7,78
$(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2-$	70,0	168	8	226	0,9961	1,4630	59,42	62,54	$C_{12}H_{18}O_4$	63,71	63,53	7,96	7,88
C_6H_5-	85,1	47—48*	—	232	—	—	—	—	$C_{13}H_{12}O_4$	67,24	66,94	5,17	5,36
$C_6H_5-CH_2-$	71,5	205—210	6	246	1,1880	1,5420	65,06	65,24	$C_{14}H_{14}O_4$	68,29	68,02	5,69	5,51
$C_6H_5-CH_2-CH_2-$	62,5	210—215	7	260	1,1549	1,5420	69,68	70,93	$C_{15}H_{16}O_4$	69,23	69,20	6,53	6,47

* Температура плавления.

Таблица 2



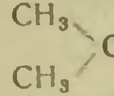
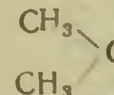
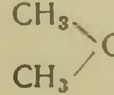
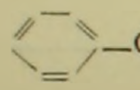
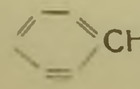
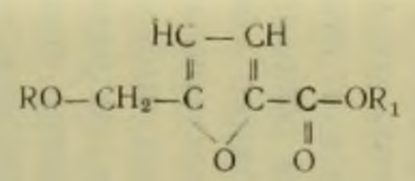
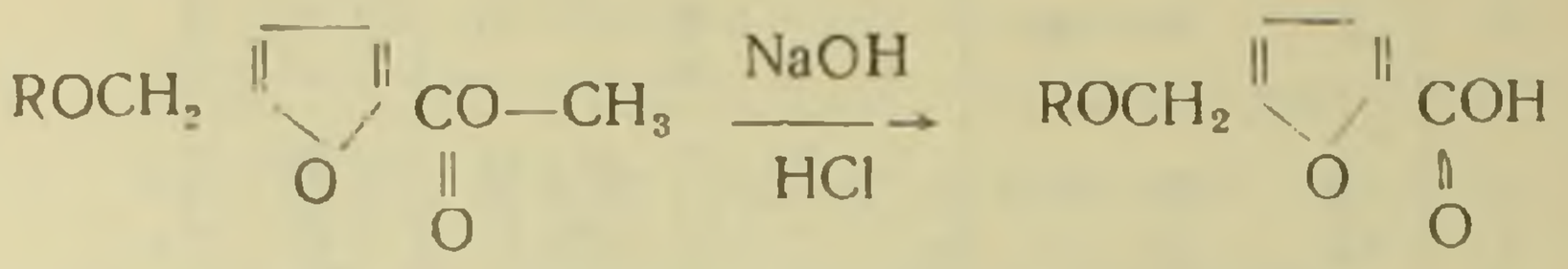
R	Выход в %	Температура плавления в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в %: C вычислено	C найдено	H вычислено	H найдено
CH_3-	72,6	65–66	156	$C_7H_8O_4$	53,84	54,13	5,12	5,36
CH_3-CH_2-	75,0	55–57	170	$C_8H_{10}O_4$	56,47	56,17	5,88	5,69
$CH_3-CH_2-CH_2-$	78,3	43–44	184	$C_9H_{12}O_4$	58,69	58,41	6,52	6,24
	71,5	45–47	184	$C_9H_{12}O_4$	58,69	58,51	6,52	6,45
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$	76,0	53–54	198	$C_{10}H_{14}O_4$	60,60	60,34	7,07	7,01
	76,3	58	198	$C_{10}H_{14}O_4$	60,60	60,41	7,07	6,86
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2\ CH_2-$	82,9	69–70	212	$C_{11}H_{16}O_4$	62,26	62,09	7,54	7,91
	76,1	66	212	$C_{11}H_{16}O_4$	62,26	62,42	7,54	7,77
	80,0	173–174	218	$C_{12}H_{10}O_4$	66,05	65,96	4,58	4,69
	83,3	91–92	234	$C_{13}H_{12}O_4$	71,79	71,85	5,17	5,23
	73,0	79–80	246	$C_{14}H_{14}O_4$	68,29	68,03	5,69	5,77

Таблица 3



R	R_1	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в *мм*	M	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D вычислено	MR_D найдено	Эмпирическая формула	Анализ в %: C вычислено	C найдено	H вычислено	H найдено
CH_3-	CH_3-CH_2-	75,1	143—144	5	184	1,1614	1,4840	45,56	45,35	$C_9H_{12}O_4$	58,69	58,37	6,52	6,41
CH_3-CH_2-	CH_3-CH_2-	75,1	185—186	4	198	1,1463	1,4855	50,17	49,59	$C_{10}H_{14}O_4$	60,60	60,40	7,07	7,19
$CH_3-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	72,2	129—130	4	212	1,0861	1,4680	54,80	54,30	$C_{11}H_{16}O_4$	62,26	62,48	8,75	8,96
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$	CH_3-CH_2-	70,0	164—166	8	226	1,0392	1,4652	59,42	60,31	$C_{12}H_{18}O_4$	63,71	63,61	8,00	8,16
CH_3-	$CH_3-CH_2-CH_2$	70,0	114—116	3	198	1,2011	1,4950	50,18	49,82	$C_{10}H_{14}O_4$	60,60	60,40	7,07	7,28
CH_3-CH_2-	$CH_3-CH_2-CH_2$	88,1	125—126	3	212	1,1264	1,4780	54,80	53,75	$C_{11}H_{16}O_4$	62,26	61,97	7,54	7,44
$CH_3-CH_2-CH_2-$	$CH_3-CH_2-CH_2$	73,0	140—142	5	226	1,0400	1,4680	59,42	60,45	$C_{12}H_{18}O_4$	63,71	63,75	8,00	8,01
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$	$CH_3-CH_2-CH_2$	79,0	152—154	5	240	1,0435	1,4672	64,04	64,84	$C_{13}H_{20}O_4$	65,00	64,76	8,33	8,05

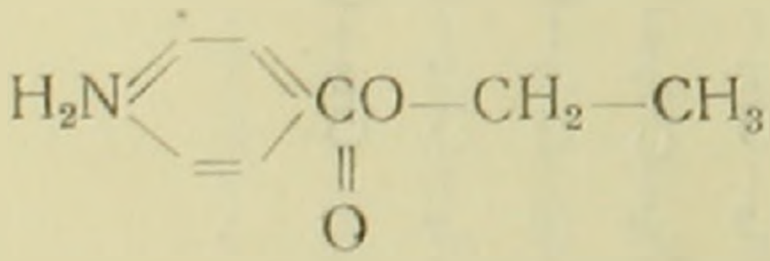


Как показывает приведенная схема, полученный реакцией хлорметилирования метилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты 5-хлорметилпродукт вводился в реакцию со спиртами через их алкоголяты, и промежуточные сложные эфиры омылялись щелочью до соответствующих кислот.

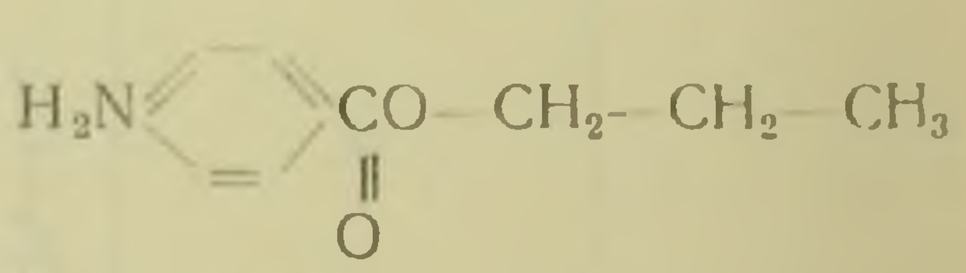
Некоторые физико-химические свойства метиловых эфиров 5-алкоксиметилфуран-2-карбоновых кислот и соответствующих им кислот приведены в табл. 1 и 2.

Литературные данные о сложных эфирах незамещенной фуран-2-карбоновой кислоты говорят о том, что они проявляют местноанестетическую активность, возрастающую с увеличением спиртового остатка. В связи с этим и с точки зрения связи между строением и биологическим действием органических соединений нас интересовал вопрос влияния R-оксиметильных остатков в положение 5-фуранового кольца на анестетическую активность алкиловых эфиров.

При исследовании биологических свойств сложных эфиров различных кислот многими исследователями констатирован факт, что метиловые эфиры, по своим свойствам, несколько отклоняются от закономерностей, установленных для остальных представителей гомологического ряда. В силу этого мы нашли целесообразным, помимо метиловых эфиров, являющихся в наших исследованиях промежуточными продуктами, получить и некоторые другие. Из спиртов были выбраны наиболее широко применяемые в синтезах физиологически активных препаратов—этиловый, пропиловый. В качестве примера можно привести хотя бы сложные эфиры указанных спиртов и п-аминобензойной кислоты, нашедшие применение в практической хирургии под названием анестезина (5), пропезина (6):



(5)



(6)

Предварительные данные по испытанию местноанестетических свойств полученных нами соединений показали, что введение R-оксиметильных остатков в положение-5 фуранового кольца сложных эфиров фуран-2-карбоновой кислоты несколько удлиняет (8—12 мин.) время наступления анестезии, но одновременно увеличивает продолжительность и силу действия.

Формулы и физико химические свойства сложных эфиров 5-R-оксиметилфуран-2-карбоновой кислоты приведены в табл. 3. Выход эфиров колеблется в пределах 62—88% теории. Не совсем высокие

выхода объясняютя тем, что в процессе синтеза имеет место частичный гидролиз и от 5 до 10% кислоты выделяется из водного слоя. Выход кислот приведен, считая на исходный хлорметилпродукт с учетом омылившейся части.

Экспериментальная часть. Алкиловые эфиры фуран-2-карбоновой кислоты. В 1-литровую круглодонную колбу помещают 1 *г* мол. фуран-2-карбоновой кислоты и 0,5 литра соответствующего спирта. К полученному раствору при помешивании приливают 10 *мл* концентрированной серной кислоты.

Смесь кипятят на водяной бане в течение 4 часов, и, заменив обратный холодильник нисходящим, отгоняют большую часть (около 400 *мл*) спирта. К охлажденному остатку приливают 500 *мл* воды, отделяют выделившийся маслообразный продукт, а водный слой экстрагируют 3 порциями эфира по 100 *мл* каждая. Эфирный экстракт присоединяют к основному продукту, промывают 5% раствором соды, затем водой до нейтральной реакции и сушат над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют, в случае метилового и этилового эфиров при атмосферном давлении и в случае остальных эфиров в вакууме.

Выход чистых эфиров колеблется в пределах 80—85% теории.

Хлорметилирование алкиловых эфиров фуран-2-карбоновой кислоты. В литровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, изогнутой трубкой, доходящей до дна колбы, термометром, погруженным в жидкость и газоотводной трубкой, помещают 1 *г* мол. алкилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты, 250 *мл* сухого хлороформа, 45 *г* параформальдегида (что в пересчете на формальдегид составляет 1,5 *г* мол.) и 34 *г* (0,25 *г* мол.) безводного хлористого цинка. Перемешивая смесь, пропускают в колбу через промывную склянку с серной кислотой ток сухого хлористого водорода. При этом температура смеси постепенно повышается; во избежание осмоления реакцию ведут при охлаждении колбы водой, поддерживая температуру реакционной смеси не выше 24—26°. Реакция длится около 2 часов; конец ее определяют переходом в раствор всего количества параформальдегида и постепенным прекращением саморазогревания. Смесь принимает светло-желтую окраску.

Смесь сливают в колбу, содержащую 0,5 литра воды, отделяют нижний слой хлороформа и промывают его 3 порциями воды по 100 *мл*. После высушивания хлористым кальцием отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Указанные хлорметилпродукты синтезированы по ранее описанному методу [1].

Алкиловые эфиры 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты раздражают не только слизистую оболочку, но и кожный покров лица и рук, вследствие чего обработку реакционной смеси и выделение продукта следует проводить под тягой, соблюдая необходимые меры предосторожности.

5-алкил, аралкилоксиметилфуран-2-карбоновые эфиры. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 150—170 *мл* соответствующего спирта (взят в избытке) и небольшими кусочками вносят 0,5 *г* атома свеженарезанного металлического натрия.

К образовавшемуся алкоголяту при механическом перемешивании, в продолжение 1—1.5 часов по каплям приливают 0,5 *г* мол. хлорметилпродукта, растворенного в 100 *мл* соответствующего спирта. При этом наблюдается обильное выделение хлористого натра. После прибавления всего количества, реакционную смесь кипятат на масляной бане (температура бани 100—130°) в течение 3 часов и, заменив обратный холодильник нисходящим, продолжая перемешивание, полностью отгоняют избыток спирта. К охладившейся до комнатной температуры реакционной массе приливают 150 *мл* воды и отделяют выделившийся маслянистый слой. Водный слой экстрагируют 2—3 порциями эфира по 50 *мл* и присоединяют к основному продукту. Эфирный раствор высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Метиловый эфир 5-феноксиметилфуран-2-карбоновой кислоты. Этот эфир также получают по описанию, данному для алкиловых эфиров 5-алкил, аралкилоксиметилфуран-2-карбоновых кислот.

В реакцию введено 0,5 *г* мол. фенола с 0,5 *г* атомов металлического натрия в среде 200 *мл* абсолютного бензола. Обработка продукта реакции обычная. После отгонки растворителя вещество кристаллизуется, отфильтровывается, тщательно промывается водой и высушивается на воздухе. Т. п. 47—48°.

Омыление сложных эфиров 5-алкил-, арил-, аралкилокси-метилфуран-2-карбоновой кислоты. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают раствор 35—40 *г* едкого натра в 130 *мл*. 96%-ного спирта и при перемешивании медленно приливают 0,3 *г* мол. метилового эфира 5-алкил, арил, аралкилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты.

Смесь кипятят на водяной бане в течение 2—3 часов и, заменив обратный холодильник нисходящим, при перемешивании отгоняют возможно большее количество спирта (около 100—110 *мл*). К охлажденному до комнатной температуры остатку приливают 130—150 *мл* воды, щелочной раствор экстрагируют эфиром и обрабатывают соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выделившуюся в виде масла кислоту отделяют, водный слой экстрагируют 2—3 раза эфиром, порциями по 50 *мл* каждая и присоединяют к основному продукту. После высушивания над прокаленным сернокислым натрием и отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Отгон полностью кристаллизуется.

В случае 5-изобутокси-, Н-амилокси-, изоамилокси-, фенокси-, бензилокси-, и фенэтилоксиметилфуран-2-карбоновых кислот при обработке щелочного раствора соляной кислотой осаждаются кристаллические продукты, которые отсасывают и перекристаллизовывают из органических растворителей.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ, Շ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ ԵՎ Ա. Ն. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Հետազոտություն ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում IV: Մի քանի 5-ալկիլ, արիլ, արալկիլօքսիմեթիլ ֆուրան-2-կարբոնաթթուներ և նրանց ալկիլ էսթերները

Բիոլոգիական ակտիվություն ցուցաբերող, ինչպես բնական, նույնպես և սինթետիկ ճանապարհով ստացված միացությունների կառուցվածքները վերլուծելիս ակնհայտ է դառնում այն հանգամանքը, որ նրանցից մեծ մասն իրենց մորեկուլներում ունեն ատոմներ կարգի օրգանական թթուների մնացորդներ: Արոմատիկ շարքի թթուներից ամենահաճախ հանդիպող թթուն դա բենզոական թթուն է և նրա մի քանի ածանցյալներ:

Ակտիվ բնական նյութերին փոխարինող սինթետիկ միացությունների ստացման ընթացքում կամաց-կամաց մեծացել է հետաքրքրությունը դեպի բենզոական թթվի օքսի-, ալկօքսի-, ամինո-, թիո և այլ ածանցյալները, որոնք սկիզբ են դրել ավելի հետաքրքիր հատկություններով օժտված ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութերի ստացմանը:

Բենզոական թթվին և նրա ածանցյալներին դուպահեռ կիրառություն են գտել նաև հետերոցիկլիկ օղակ ունեցող թթուները, ինչպես օրինակ պիրիդին, խինոլին, տիոֆեն-ֆուրան և այլ կարբոնաթթուները:

Գրականությունից հայտնի է, որ ֆուրան-2-կարբոնաթթուն օգտագործված է կոկայինի (1), ատովայինի (2), էստրադիոլի (3) և այլ ֆիզիոլոգիական ակտիվ պրեպարատների ֆուրանային անալոգներ ստանալու համար: Այս կարգի բազմաթիվ միացությունների ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրություններից ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ֆուրոիլային խմբի օգտագործումը բենզոիլայինի փոխարեն, շատ քիչ չափով է անդրադառնում նշված միացությունների հիմնական հատկությունների վրա:

Մինչդեռ հայտնի է, որ բենզոիլ խմբի մեջ մեկ կամ մի քանի ջրածինների փոխարինումը նոր էլեմենտներով կամ խմբերով, առաջ է բերում այս նյութերի հատկությունների խորը փոփոխում: Այս կապակցությամբ հետաքրքրական էր պարզել, թե նույնանման խմբերի մուտքը ֆուրոիլային մնացորդների մեջ ինչ չափով կանդրադառնա որոշակի ակտիվություն ունեցող միացությունների հատկությունների վրա:

Նախորդ հաղորդումներից մեկում (1) նկարագրված ֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերների բրոմ և քլորմեթիլացման ռեակցիաները մատչելի դարձրին ոչ միայն 5-մեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի, այլև 5-րդ դրության մեջ բազմաթիվ այլ փոխարկյալներ կրող ֆուրան-2-կարբոնաթթուների ստացումը:

Առաջին հերթին մեզ հետաքրքրեցին 5-ալկիլօքսիմեթիլ ֆուրան-2-կարբոնաթթուները (5), քանի որ ալկօքսի խմբավորումները բենզոական թթուների բազմաթիվ միացությունների կառուցվածքներում արդարացրել են իրենց իրրև հաջող կոմպոնենտներ ֆիզիոլոգիական ակտիվ պրեպարատների ստեղծման գործում:

Մեր այս հաղորդման մեջ նկարագրված են մի քանի R-օքսի մեթիլ ֆուրան-2-կարբոնաթթուները և նրանց էսթերները, որոնց մեջ R ներկայացնում է մեթիլից-ամիլ (նորմալ և համապատասխան իզոռադիկալները) և ֆենիլ, բենզիլ, ֆենէթիլ:

Ստացված էսթերների, ինչպես նաև թթուների ֆիզիկո-քիմիական հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են 1, 2 և 3 աղյուսակներում:

Նշված էսթերների անեսթետիկ հատկությունների նախնական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ R-օքսիմեթիլ խմբերի մուտքը ֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերների մեջ ֆուրանի օղակի 5-րդ դիրքում բերում է անեսթեզիայի հատուկնադման աննշան ուշացում: Սակայն երկարացնում է անեսթեզիայի տևողությունը և բարձրացնում ակտիվությունը:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и М. Т. Григорян*, ДАН Арм. ССР, т. XVII, 170 (1953).