

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР. и Н. М. Диванян

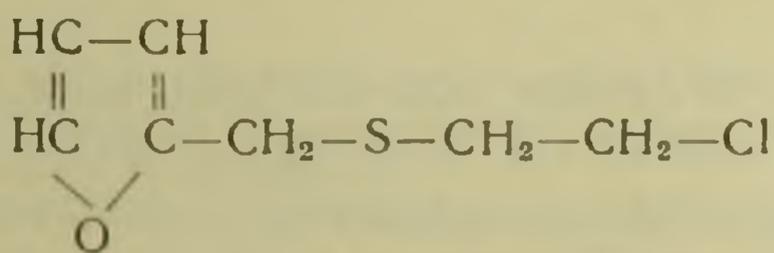
Исследование в области производных фурана

Сообщение X. Синтез некоторых 5-алкилмеркаптометилфуран-2-карбоновых кислот и их эфиров

(Представлено 25 III. 1953)

По данным ряда исследователей масло, выделенное из жаренного кофе, наряду с другими производными фурана, содержит фурфурилмеркаптан<sup>(1)</sup>. Фурфурилмеркаптан, подобно всем меркаптанам, обладает неприятным запахом и только в большом разведении он напоминает запах жаренного кофе<sup>(2)</sup>. Синтетически фурфурилмеркаптан легко получается из фурфуурола<sup>(3)</sup> при действии на него гидросульфидами натрия или аммония с последующим восстановлением промежуточного дисульфида в фурфурилмеркаптан.

Известны также некоторые алкил, арил фурфурилсульфиды, которые получают либо непосредственно из фурфурилмеркаптана<sup>(4)</sup> при взаимодействии последнего в щелочной среде с алкилгалогенидами, либо из фурфурилхлорида<sup>(5)</sup> и соответствующих алкил, арилмеркаптидов. Следует отметить, что из числа описанных в литературе сульфидов — фурфурил-β-хлорэтилсульфид<sup>(6)</sup> отличается сильным на-

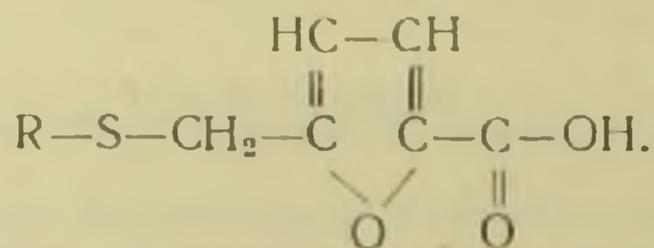


рывным действием, напоминающим иприт. Как известно, иприт, помимо нарывного действия, обладает и некоторыми другими биологическими свойствами, из которых представляет интерес, в частности, свойство задерживать митоз клеток<sup>(7)</sup>. В силу этого строение иприта легло в основу изысканий в области антимиотических веществ. Так, например, в синтезах некоторых канцеролитических препаратов как эмбихин-ди-β-хлорэтилметиламин, сарколизин *n*-(ди-β-хлорэтил) аминофенилаланин и пр. была использована структура иприта.

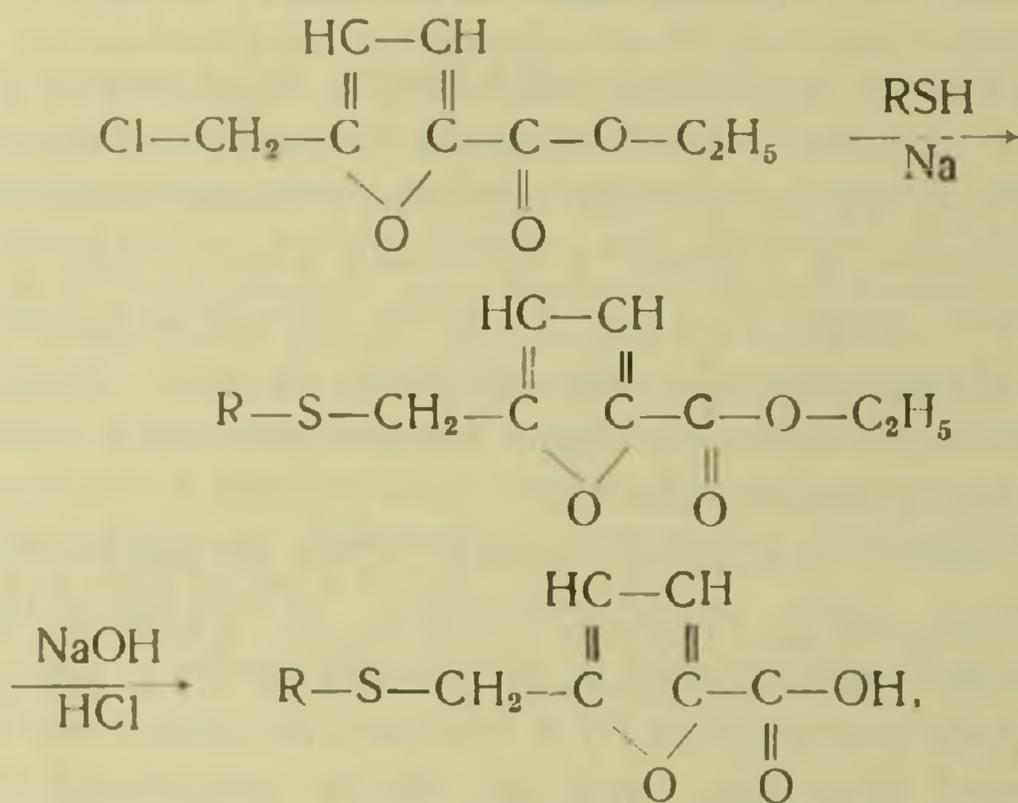
Из производных двухвалентной серы значительный интерес представляют такие антибактериальные препараты<sup>(8)</sup>, как аллицин,

пенициллин, хейролин, аллилгорчичное масло, некоторые изотиоцианаты и многие другие физиологически активные вещества с анестетическими, холинолитическими, антитиреоидными и другими свойствами.

В связи с этим представлялось интересным получение нового типа серусодержащих производных фурана, в которых реакционноспособная карбоксильная группа могла быть использована в последующих стадиях синтеза



Для осуществления намеченной задачи мы исходили из ранее описанных<sup>(9)</sup> эфиров 5-хлор, 5-бромметилфуран-2-карбоновых кислот. Синтез новых представителей ряда фурана был осуществлен по следующей схеме



где радикал варьирует от метила до амила, включая и радикалы с изостроением.

Из использованных в данном исследовании алкилмеркаптанов — метилмеркаптан в виде меркаптида получен по методу, описанному в сборнике „Синтезы органических препаратов“<sup>(10)</sup>, остальные — по способу, предложенному Фогелем<sup>(11)</sup> — путем взаимодействия соответствующих алкил бромидов с тиомочевинной в присутствии воды.

5-алкилмеркаптометилфуран-2-карбоновые кислоты и их эфиры, а также характеризующие их некоторые физико-химические данные приведены в табл. 1 и 2.

*Экспериментальная часть. 5-алкилмеркаптометилфуран-2-карбоновые эфиры.* В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 100 мл сухого толуола и 0,25 г-атома очищенного от корки металлического натрия. Нагрев смесь до рас-

плавления натрия, пускают в ход мешалку и, прекратив обогрев, продолжают энергичное перемешивание в течение 10—15 минут; за это время температура смеси понижается до 40—50°. При этой температуре, продолжая умеренное перемешивание, по каплям прибавляют к находящемуся в толуоле распыленному натрию 0,33 моля свежеперегнианного алкилмеркаптана и оставляют смесь на несколько часов.

К взвеси алкилмеркаптида натрия в толуоле в течение 2—2,5 часов по каплям прибавляют 0,25 моля этилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты, после чего капельную воронку заменяют термометром, погруженным в жидкость и нагревают реакционную смесь при 90—95° в течение 2 часов. После охлаждения смесь переносят в делительную воронку и 2—3 раза промывают водой и высушивают над прокаленным серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

**5-алкилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота.** В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 0,1 моля этилового эфира 5-алкилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты и 50 мл 10% раствора едкого натра. Перемешиваемую смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 3—4 часов. За это время маслянистый слой эфира полностью исчезает. После охлаждения раствор промывают небольшим количеством эфира и подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

## Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ ԵՎ Ն. Մ. ԴԻՎԱՆՅԱՆ

### Հետազոտությունը Ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում X: Մի քանի 5-ալկիլմերկապտամերիլ ֆուրան-2-կարբոնաթթուների և նրանց էսթերների սինթեզը

Բոված կոֆեյից ստացվող յուզը, բացի ֆուրանի պարզ հոմոլոգներից, ըստ մի շարք հեղինակների, պարունակում է նաև ֆուրֆուրիլ մերկապտան<sup>(1)</sup>: Ֆուրֆուրիլ մերկապտանը մյուս մերկապտանների նման ունի անոզեր հոտ և միայն նոսրացումից հետո հիշեցնում է կոֆեյի հոտը<sup>(2)</sup>:

Ֆուրֆուրիլ մերկապտանը առանց դժվարությունների ստացվում է ֆուրֆուրոլի և նատրիում կամ ամմոնիումի հիդրոսուլֆիդների փոխազդեցությունից գոյացող համապատասխան երկսուլֆիդի վերականգնումից:

Հայտնի են նաև մի քանի ալկիլ և արիլֆուրֆուրիլ սուլֆիդներ, որոնցից ֆուրֆուրիլ-β-բյուրեթիլ սուլֆիդը<sup>(3)</sup> իր հատկություններով նման է իպրիտին:

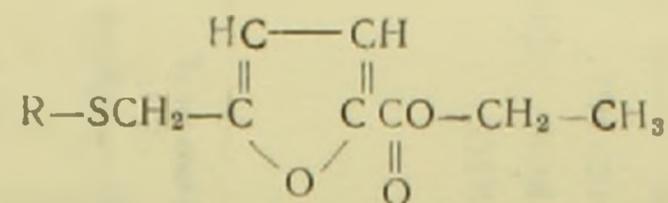
Ինչպես հայտնի է իպրիտը բացի պալարային (нарывное) ազդեցությունից, ունի նաև մի քանի բիոլոգիական այլ հատկություններ, որոնցից առանձնապես ուշադրության արժանի է նրա հակամիոտիկ հատկությունը<sup>(7)</sup>:

Այս հանգամանքի շնորհիվ իպրիտի կառուցվածքը երակետ է հանդիսացել նշված հատկություններով սժտված միացությունների սինթեզի համար, որոնցից մի քանիսը՝ էմբիտինը, սարկոլիդինը նույնիսկ օգտագործվել են իբրև կանցերոլիտիկ միացություններ:

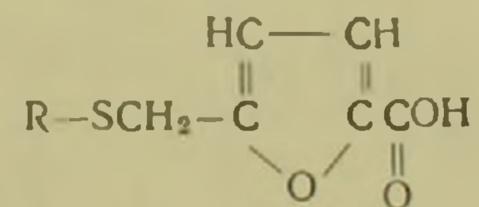
Երկարժեք ծծումբի ածանցյալներից իբրև հակարակտերիալ<sup>(8)</sup> միջոցներ հետաքրքրություն են ներկայացնում ալիցինը, պենիցիլինը, խեյրոլինը և մի շարք բնական իզոթիոցիանատներ:

Այս տեսակետից հետաքրքրական էր սինթեզել ֆուրանի այնպիսի ածանցյալներ, որոնց ստրուկտուրայում երկարժեք ծծումբի հետ մեկտեղ լինեն նաև կարբոքսիլային խումբ, որի հաշվին և կարելի կլինեն կատարել բազմաթիվ սեպիտաներ:

Таблица 1



R	Выход в %	Точка кипения в °C	Давление в мм	M	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		Эмпиричес- кая фор- мула	Анализ в %					
							вычис- лено	найдено		C		H		S	
										вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
CH <sub>3</sub> -	82	120	5	200,2	1,1649	1,5230	53,34	52,61	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> S	54,00	54,29	6,00	6,38	16,0	16,37
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	92,8	123	5	214,2	1,1329	1,5180	56,22	57,31	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S	56,07	56,34	6,54	6,75	14,95	14,63
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	74,8	139	5	228,3	1,1180	1,5108	60,85	61,05	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S	57,89	57,57	7,02	7,19	14,03	14,32
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	83,0	130	5	228,3	1,0959	1,5010	60,85	61,27	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S	57,89	58,02	7,02	7,31	14,03	13,70
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	94,0	143-144	5	242,3	1,0888	1,5030	65,46	66,55	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> S	59,50	59,77	7,44	7,27	13,22	13,03
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	85,2	140	5	242,3	1,0830	1,5103	65,46	65,14	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> S	59,50	59,28	7,44	7,30	13,22	13,49
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	80,4	149	5	256,3	1,0786	1,5038	70,03	70,59	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> S	60,93	60,79	7,81	8,10	12,50	12,49
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	70,0	150	5	256,3	1,0630	1,5010	70,03	71,50	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> S	60,93	60,69	7,81	8,15	12,50	12,77



R	Выход в %	Точка плавления в °C	Эмпирическая формула	M	Анализ в %					
					C		H		S	
					вычислено	най-дено	вычислено	най-дено	вычислено	най-дено
CH <sub>3</sub> —	87,2	81—82	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S	172	48,84	48,86	4,65	4,55	18,6	18,61
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	84,4	68—69	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> S	186	51,62	51,52	5,38	5,36	17,2	17,03
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	99,0	78	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> S	200	54,0	54,25	6,0	6,34	16,0	15,80
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	98,0	96	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> S	200	54,0	53,96	6,0	6,28	16,0	15,80
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	95,0	60	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S	214	56,07	56,0	6,54	6,33	14,95	15,15
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	94,8	76	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S	214	56,07	56,31	6,54	6,55	14,95	15,18
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	96,5	67	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S	228	57,9	57,58	7,01	6,92	14,01	14,23
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	96,0	64	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S	228	57,9	57,82	7,01	7,03	14,01	14,30

Նշված կարգի միացությունների սինթեզի իրականացման համար մենք իրրև ելա-  
նյութ օգտագործեցինք նախորդ աշխատանքներից մեկում նկարագրված<sup>(1)</sup> 5-բլոր և 5-բրոմ-  
մեթիլ ֆուրան-2-կարբոնաթթուների էսթերները:

Ստացված մի շարք նոր միացությունների ստրուկտուրային ֆորմուլաները և  
հատկությունները բնորոշող մի շարք կոնստանտներ բերված են 1 և 2 աղյուսակներում:

#### ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

<sup>1</sup> Джонстон и Фрей, Брит. пат. 260960, 1925; С. А. 21 3401, 1927; Am. chem. soc. 60 1624, 1938, <sup>2</sup>. Бост, Тернер, Нортон, Am. chem. soc., 54, 1985, 1923; chem. Eng. News 27 940, 1949. <sup>3</sup> Ам. пат. 1.715.795, 1929; С. А. 23, 3715, 1929; Канад. пат. 283765, 1928 С. А. 22, 4537, 1928; Брит. пат. 286. 152, 1927; С. А. 23, 155, 1929; Герм. пат. 484244, 1926; С. А. 24, 965, 1930. <sup>4</sup>. Кирнер и Рихтер, Am. chem. soc., 51, 3131, 1929. <sup>5</sup> Такагасти, Кимура и др. Pharm. soc. Japan. 69, 289, 1949; С. А. 44, 5374, 1950. <sup>6</sup> Джильман, Геюлетт, Am. chem. soc., 52, 2141, 1930. <sup>7</sup> Делга, Compt. rend. soc. biol., 147, 72 1953. С. А. 47, 11.321, 1953. <sup>8</sup>. Флеминг, Exp. Path., 10, 226, 1929; Б. Токин, Фитонциды, М., 1948. <sup>9</sup>. А. Л. Мнджоян и др., ДАН АрмССР XVII, № 4, 1953. <sup>10</sup> Синт. орг. препарат., сборник II, 396, 1949. <sup>11</sup> Фогель, A Textbook of Practical Organic Chemistry, 481, 1948; С. А. 42, 2611, 1948.