

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, Г. Т. Татевосян,
 С. Г. Агбальян и Н. М. Диванян

Исследование в области производных фурана

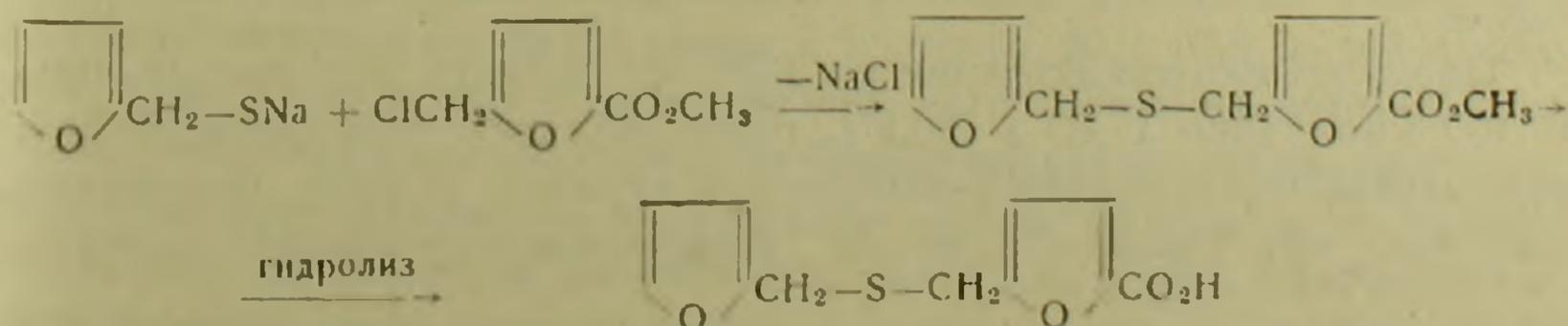
Сообщение XVI. Некоторые производные фурана, содержащие
 двухвалентную серу

(Представлено 22.II.1956)

Литературные данные свидетельствуют о том, что включение атома серы в молекулы органических веществ нередко оказывает благоприятное влияние на их биологические свойства и, в частности, приводит к снижению токсичности и повышению биологической активности. Путем замены атома кислорода в некоторых препаратах спазмолитического, местно-анестетического и снотворного действия двухвалентной серой были получены соединения, нашедшие применение в медицинской практике. Одним из нас совместно с М. Т. Григорян (1) было установлено, что соли аминоэфиров метил меркаптоэтил-оксип-бензойной кислоты являются более активными холинолитиками, чем их кислородные аналоги (2).

С целью получения новых биологически активных соединений нами проводится работа по синтезу и изучению производных фурана, содержащих в молекуле двухвалентную серу в виде меркапто- и алкилмеркапто-групп. В ходе этой работы были разработаны пути синтеза некоторых веществ различного состава и строения, которые в дальнейшем будут использованы для получения других аналогичных соединений. В настоящей статье описывается синтез 5-фурфурилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты, ди-(5-карбоксивурфурил)-сульфида и 2-(фурил-2')-5-метилмеркапто-оксадиазола-1,3,4.

5-Фурфурилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота. Это соединение было синтезировано по следующей схеме:



Исходный фурфурилмеркаптан был получен с выходом 42,1%, по прописи Г. Кофода (3) взаимодействием фурфурилового спирта с тио-мочевинной в солянокислой среде; полученный меркаптан имел следующие константы: d_4^{20} 1,1228; n_D^{20} 1,5310.

Метилловый эфир 5-фурфурилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещено 2,3 г (0,1 г-ат) натриевой проволоки и 150 мл сухого бензола. Из капельной воронки постепенно прилито 12,6 г (0,15 моля) фурфурилмеркаптана, после чего реакционная смесь при умеренном перемешивании кипятилась на водяной бане до полного исчезновения натрия. Затем смесь охлаждена водой и к ней при перемешивании по каплям прибавлен раствор 17,5 г (0,1 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты в 25 мл сухого бензола. После кипячения в течение 3 часов смесь охлаждена до комнатной температуры, к ней прилито 75 мл воды, бензольный слой отделен от водного и последний экстрагирован эфиром, присоединенным затем к бензольному слою. Полученный раствор промыт небольшим количеством воды и высушен безводным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегнан в вакууме; до 175°/2 мм собрано около 5—6 мл начальной фракции, после чего при 175—176°/2 мм перегналось 22 г (86,9% теории из расчета на взятое в реакцию количество эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты) метилового эфира 5-фурфурилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла.

d_4^{20} 1,2455; n_D^{20} 1,5600; M_{R_D} найдено 65,49; вычислено 64,38;

Найдено %: С 56,94; Н 5,05; S 12,46.

$C_{12}H_{12}O_4S$. Вычислено %: С 57,14; Н 4,76; S 12,70.

Гидролиз. К раствору 5 г (0,125 моля) едкого натра в 150 мл 50% спирта прилито 20,2 г (0,08 моля) метилового эфира 5-фурфурилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты. Смесь кипятилась на водяной бане с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего обратный холодильник заменен нисходящим и спирт полностью отогнан. Оставшийся в колбе щелочный раствор после охлаждения промыт эфиром и подкислен соляной кислотой до кислой реакции на конго. Кислота выделилась в виде масла, вскоре закристаллизовавшегося. Кристаллы отфильтрованы, промыты водой и высушены на воздухе.

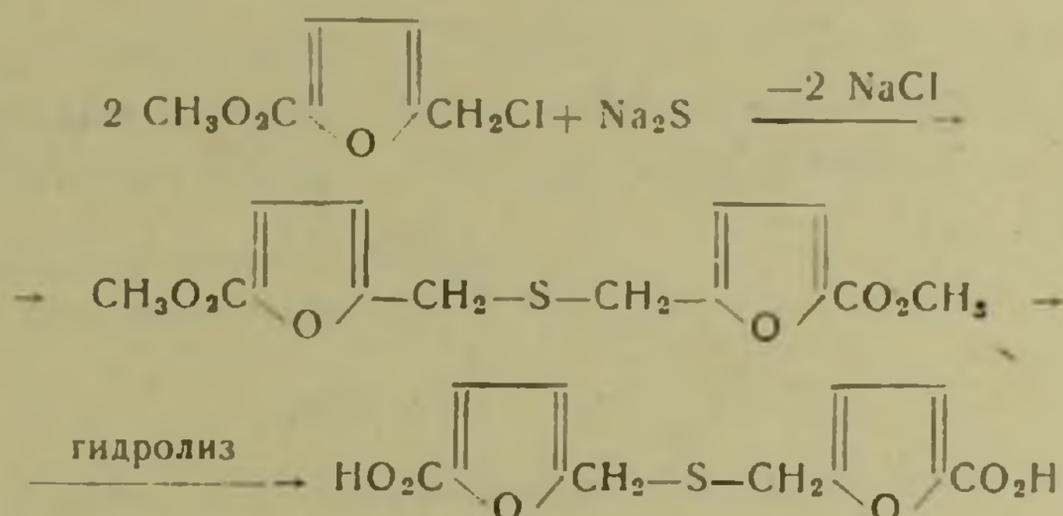
После перекристаллизации из 1500 мл легкого бензина (т. кип. 90—100°) получено 17,35 г (90,9% теоретического количества) 5-фурфурилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты в виде бесцветных игольчатых кристаллов с т. пл. 89°, хорошо растворяющихся в спирте.

эфире и бензоле, плохо растворимых в петролейном эфире и нерастворимых в воде.

Найдено %: С 55,48; Н 4,06; S 13,75;

$C_{11}H_{10}O_4S$. Вычислено %: С 55,48; Н 4,20; S 13,44.

Ди-(5-карбоксивурфурил)-сульфид. Эта двуосновная кислота в смеси с ее диметилowym эфиром была ранее получена О. Мольденгауером и сотрудниками (4) с выходом в 42,5% взаимодействием раствора избыточного количества сульфида натрия с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты. Нами установлено, что это соединение может быть синтезировано с вдвое более высоким выходом и в более чистом состоянии путем отдельного осуществления стадий получения диметилового эфира кислоты и его последующего гидролиза:

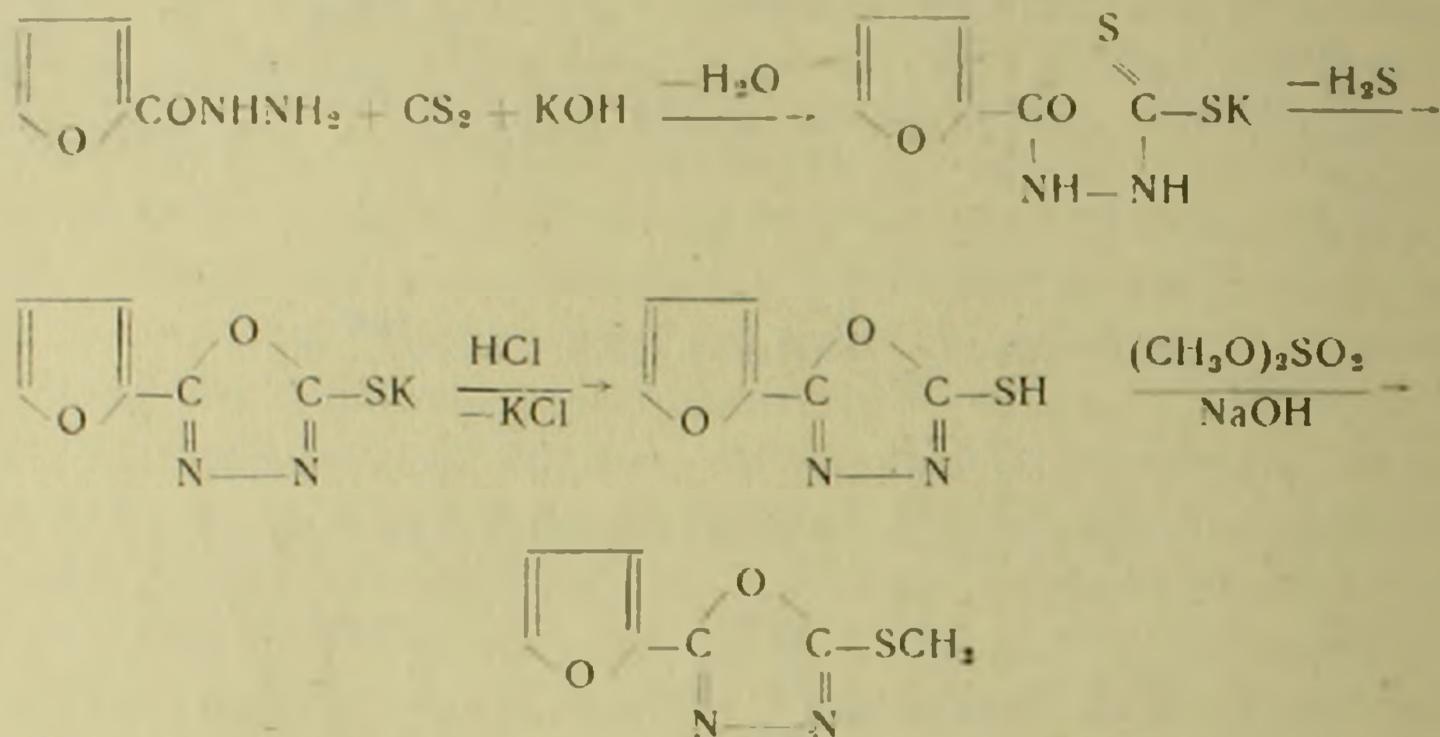


Ди-(5-карбметоксивурфурил)-сульфид. К раствору 43,6 г (0,25 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты в 100 мл метилового спирта по каплям, в течение 20 минут, прибавлен раствор 33 г (0,14 моля) кристаллического сульфида натрия ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) в 50 мл воды; при этом температура реакционной смеси повысилась до 50°. Через некоторое время на дне колбы образовался маслянистый слой, постепенно затвердевший. По истечении одного часа после окончания реакции осадок был отфильтрован, промыт водой и высушен на воздухе; вес неочищенного продукта 35,5 г. После перекристаллизации из 200 мл этилового спирта получено 31,8 г (83,4% теоретического количества) почти бесцветного кристаллического вещества, нерастворимого в воде и растворяющегося в горячих метиловом и этиловом спиртах. Т. пл. 113°; для ди-(5-карбметоксивурфурил)-сульфида в литературе (3) указана т. пл. 113°.

Гидролиз. В полулитровой круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником и мешалкой с ртутным затвором, смесь 62 г (0,2 моля) описанного выше эфира и раствора 20 г (0,5 моля) едкого натра в 180 мл воды при перемешивании нагревалась на водяной бане 3 часа, после чего охлажденный до комнатной температуры щелочной раствор промыт небольшим количеством эфира и подкислен разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выпавшая кислота отфильтрована, несколько раз промыта водой и высушена на

воздухе; вес сырого продукта 56 г. Для очистки кислота растворена в 1 л этилового спирта и полученный раствор медленно влит в 3 л воды; выпавшие кристаллы отфильтрованы, промыты водой и высушены на воздухе. Получено 49 г (89,5% теоретического количества) ди-(5-карбоксивурурил)-сульфида в виде почти бесцветных, чешуйчатых кристаллов, нерастворимых в воде и растворяющихся в горячих метиловом и этиловом спиртах. Т. пл. 220°; в литературе (4) для ди-(5-карбоксивурурил)-сульфида указана т. п. 219°.

2-(Фурил-2')-5-метилмеркапто-оксадиазол-1,3,4. Это соединение было синтезировано по схеме:



Исходный 2-фурилгидразид получен по общей прописи Г. Каррара и сотрудников (5) взаимодействием метилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты с избытком гидрата гидразина. После перегонки в вакууме (т. кип. 146–148°/3 мм) фурилгидразид получен в виде белых кристаллов, плавящихся при 74–76°. Выход—74,1%.

2-(Фурил-2')-1,3,4-оксадиазол-5-тиол. Смесь 25,2 г (0,2 моля) фурилгидразида, 150 мл этилового спирта, 13,2 г (0,2 моля) измельченного едкого кали и 45 мл сероуглерода кипятилась на водяной бане с обратным холодильником в течение 32 часов. Осадок, образовавшийся в колбе в первые часы нагревания, к концу указанного срока почти полностью исчез, а выделение сероводорода ослабло. Обратный холодильник заменен нисходящим и растворитель полностью отогнан. Твердый остаток растворен в 200 мл воды, раствор отфильтрован и подкислен разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго; выпавший объемистый осадок отфильтрован и промыт на фильтре водой. Высушенное на воздухе вещество перекристаллизовано из 150 мл метилового спирта; при охлаждении отфильтрованного раствора выпало 18 г бесцветных игольчатых кристаллов с т. пл. 172–173°. После удаления 2/3 объема маточника получено еще 6,8 г чистого вещества, плавящегося при той же температуре. Общий выход—24,8 г или 73,8% теоретического количества. Вещество растворимо в обычных органических растворителях и нерастворимо в воде.

Найдено %: С 42,56; Н 2,60; N 16,35; S 19,06.

$C_6H_4O_2N_2S$. Вычислено %: С 42,85; Н 2,38; N 16,66; S 19,05.

Метилирование. 8,4 г (0,05 моля) 2-(фурил-2-)-1,3,4-оксадиазол-5-тиола растворены в растворе 2,2 г (0,055 моля) едкого натра в 50 мл воды. К этому раствору при помешивании частыми каплями прибавлено 6,3 г (0,05 моля) диметилсульфата; при этом выпал обильный белый осадок и смесь разогрелась. После охлаждения до комнатной температуры (стояние смеси около 2 часов) осадок отфильтрован, несколько раз промыт водой и высушен в эксикаторе; сухое бесцветное вещество весило 8,2 г.

После перекристаллизации из метилового спирта получено 7,9 г (86,8% теоретического количества) бесцветного вещества с т. пл. 85°.

Найдено %: С 46,32; Н 3,28; N 15,38; S 17,86;

$C_7H_6O_2N_2S$. Вычислено %: С 46,15; Н 3,29; N 15,38; S 17,58.

Вывод. Разработаны пути синтеза некоторых соединений фуранового ряда, содержащих алкилмеркапто-группу.

Институт тонкой органической химии

Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՁՈՅԱՆ, Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ, Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ ԵՎ Ն. Մ. ԴԻՎԱՆՅԱՆ

Հետազոտությունն ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում XVI: Երկարժեք ծծումբ պարունակող ֆուրանի մի քանի ածանցյալներ

Երկարժեք ծծմբի առկայությունը բիոլոգիական հատկություններ ունեցող միացությունների բաղադրության մեջ շատ հաճախ փոխում է նրանց ազդեցության ուժը: Նախորդ հաղորդումներից մեկում⁽¹⁾ ցույց է տրված, որ մեթիլմերկապտոթիոբուր-բենզոական թթվի ամինոէսթերների ազերն ազելի ալտիվ խոլինոլիտիկներ են, բան նրանց թթվածին պարունակող անալոգները:

Կրականության մեջ ֆուրանի շարքի ծծումբ պարունակող միացություններ համեմատաբար քիչ են հանդիպում, բայց այդ սահմանափակ քանակի մեջ էլ կան բիոլոգիապես ալտիվ պրեպարատներ: Նպատակ ունենալով սինթեզել և ուսումնասիրել ֆուրանի շարքին պատկանող այնպիսի միացությունների բիոլոգիական հատկությունները, որոնք իրենց բաղադրության մեջ պարունակեն երկարժեք ծծումբ՝ մերկապտո-և ալկիլմերկապտո խմբերի ձևով, մշակված են այդ միացությունների ստացման եղանակները:

Այս հաղորդման մեջ նկարագրված են 5-ֆուրֆուրիլ-մերկապտոմեթիլֆուրան-2-կարբոնաթթվի, դի-(5-կարբոքսիֆուրիլ)-սուլֆիդի և 2-(ֆուրիլ-2')-5-մեթիլմերկապտո-թիոբուրան-1,3,4-ի սինթեզի ուղիները:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ А. Л. Миджоян и М. Т. Григорян, ДАН АрмССР, т. XVIII, 135 (1954). ² А. Л. Миджоян и В. Г. Африкян, ДАН АрмССР, т. XIX, 85 (1954). ³ Г. Кофод, Acta Chem. Scand 7, 1302 (1953). ⁴ О. Мольденгауер, Г. Траутман, Р. Пфлюгер, Е. Дезер, А. 580, 181 (1953). ⁵ Г. Каррара, Ф. М. Чанконе, В. Д. Амато, Е. Гинульяк, К. Мартинуззи, У. М. Теотико, Н. Висконти, Gazz. chim. Ital., 82, 652 (1952) [С. А. 48, 6423d (1954)].