

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР,  
 В. Г. Африкян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Агбалян, М. Т. Григорян,  
 Н. М. Диванян, В. Е. Бадалян и Э. А. Маркарян

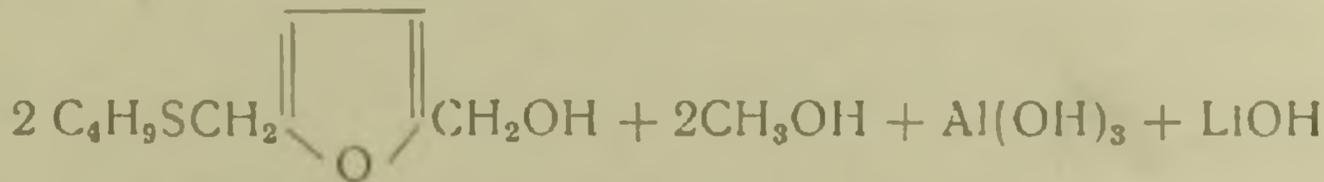
Исследование в области производных фурана

Сообщение XXI. Некоторые производные фурана

(Представлено 23.V.1958)

В ходе исследований по синтезу физиологически активных соединений фуранового ряда оказалось необходимым разработать пути синтеза новых производных фурана, использованных нами в качестве промежуточных веществ. Поскольку эти соединения могут представить общий интерес для химиков, ведущих синтетические исследования в области производных фурана, мы сочли целесообразным опубликовать разработанные препаративные методы в виде отдельного сообщения.

*Экспериментальная часть. 5-Бутилмеркаптометилфурфуриловый спирт*

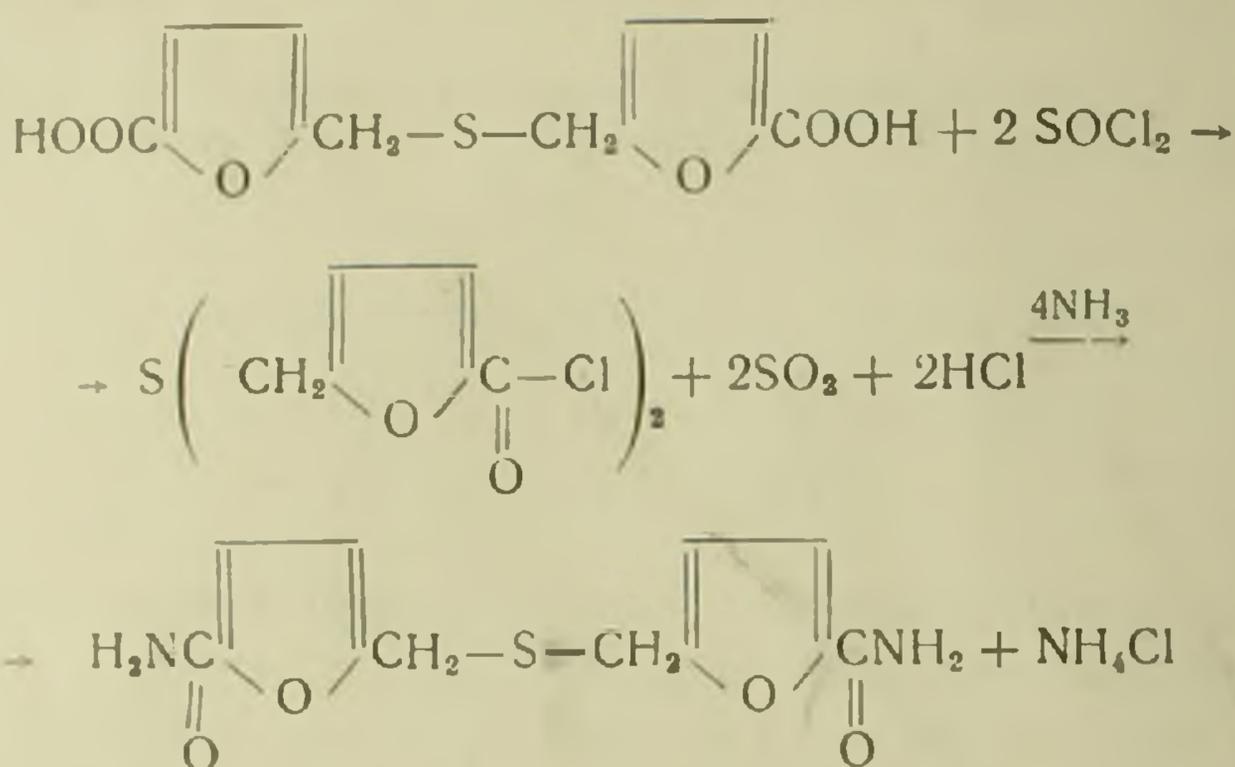


В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают раствор 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в 110 мл эфира и при перемешивании по каплям прибавляют раствор 22,8 г (0,1 моля) метилового эфира 5-бутилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты в 100 мл сухого эфира; при этом эфир должен равномерно кипеть. После прибавления смесь перемешивают в течение 2 часов и оставляют на ночь. На следующий день к реакционной смеси при перемешивании осторожно приливают 50 мл воды, отфильтровывают и осадок промывают эфиром. Соединенные эфирные растворы высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют ра-

створитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 147—148°/4 мм. Выход 17,0 г, или 85 % теории;  $d_4^{20}$  1,0843;  $n_D^{20}$  1,5231.

Найдено %: С—59,87; Н—8,13; S—15,83 ОН—8,59  
 $C_{10}H_{16}O_2S$ . Вычислено %: С—60,00; Н—8,00; S—16,00; ОН—8,50

*Диамид дифурфурилсульфид-5,5'-дикарбоновой кислоты*



*Хлорангидрид дифурфурилсульфид 5,5-дикарбоновой кислоты.*

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают 22,5 г (0,08 моля) дифурфурилсульфид-5,5-дикарбоновой кислоты и раствор 21,0 г (0,08 моля) свежеперегнанного хлористого тионила в 200 мл сухого бензола.

Смесь нагревают на масляной бане при 110° 12 часов, после чего отфильтровывают и из фильтрата отгоняют избыток хлористого тионила и бензол в вакууме водоструйного насоса. К остатку приливают 30—40 мл сухого бензола и снова досуха отгоняют. При охлаждении хлорангидрид закристаллизовывается; для очистки его растирают с 50 мл абсолютного эфира, отсасывают и на воронке промывают 30—40 мл сухого эфира.

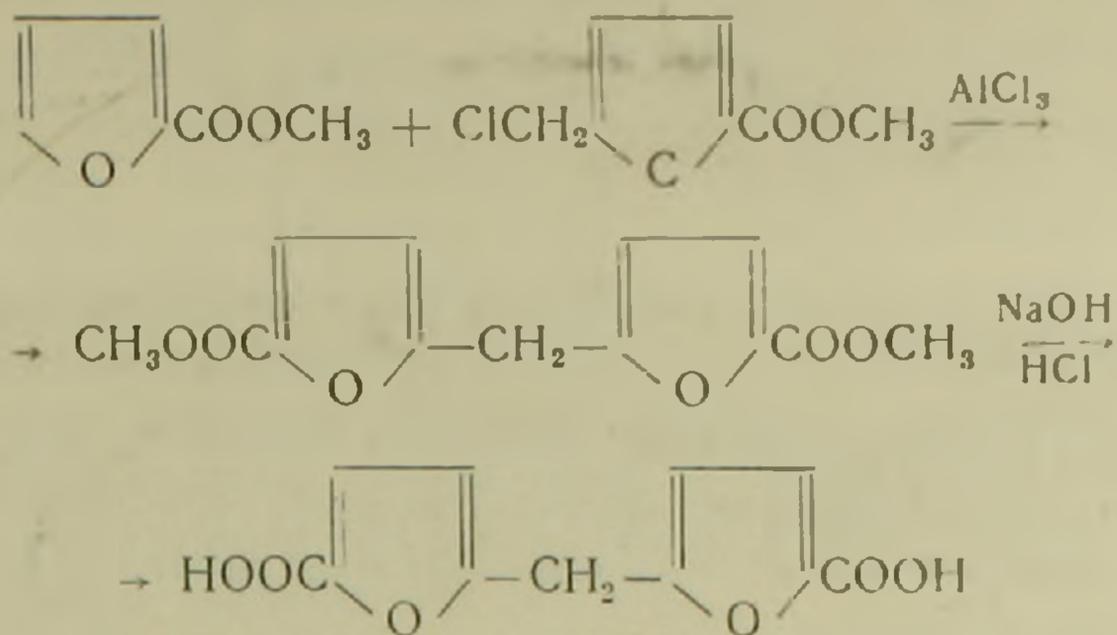
Выход хлорангидрида с т. п. 104° 16,0 г, или 62,6% теории.

Найдено %: Cl—11,12  
 $C_{12}H_8O_4S$ . Вычислено %: Cl—11,13

*Диамид:* В раствор 19,7 г (0,06 моля) хлорангидрида в 500 мл сухого бензола при комнатной температуре пропускают ток сухого газообразного аммиака до прекращения выделения диамида и хлористого аммония. Смесь оставляют стоять в течение часа, отсасывают осадок на фильтре многократно промывают холодной водой до полного удаления хлористого аммония. Высушенное на воздухе вещество весит 16,3 г, что составляет 96,1% теории.

Перекристаллизованный из горячей воды диамид плавится при 185°.

Ди-(5-карбоксивурил-2)-метан



В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, обратным холодильником и мешалкой с затвором, помещают 31,5 г (0,25 моля) метилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты, 35,0 г (0,2 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты и 200 мл сухого сероуглерода.

При интенсивном перемешивании в колбу вносят небольшими порциями в течение 3 часов 66,5 г (0,5 моля) безводного хлористого алюминия. После прибавления всего количества смесь кипятят на водяной бане в продолжение 15 часов; за это время прекращается бурное выделение хлористого водорода. К охлажденной до комнатной температуры смеси через холодильник при перемешивании медленно приливают 50 мл ледяной воды и 100 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты. Прилив еще 200 мл бензола, перемешивание продолжают до тех пор, пока образуется однородный раствор. Переносят в делительную воронку, отделяют водный слой, экстрагируют бензолом и присоединяют к основному продукту. После высушивания над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 193—195°/1 мм. Вещество в приемнике кристаллизуется; будучи перекристаллизовано из этилового спирта оно плавится при 121—122°. Выход 27,1, или 51,3% теории.

Найдено %: С—59,26; Н—4,94

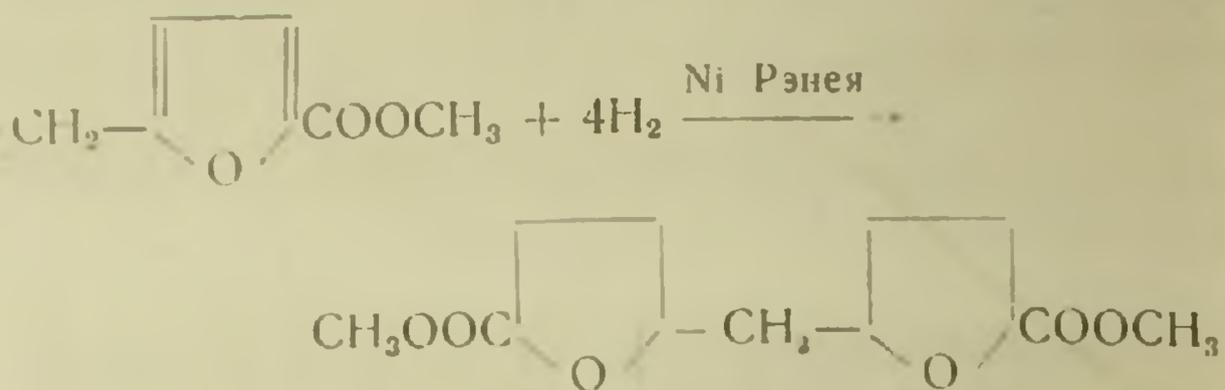
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6$ . Вычислено %: С—59,09; Н—4,58

26,4 г (0,1 моля) ди-(5-карбметоксифурил-2)-метана омыляют 20 мл 40% раствора едкого натра. Смесь кипятят на открытом огне до полного растворения осадка, дают охладиться до комнатной температуры и обрабатывают соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выпавшую в осадок кислоту отсасывают и тщательно промывают на фильтре холодной водой. Выход 22,4 г, или 55,1% теории.

Найдено %: С—55,90; Н—3,59

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_6$ . Вычислено %: С—55,93; Н—3,41

...окси-тетрагидрофурил-2)-метан



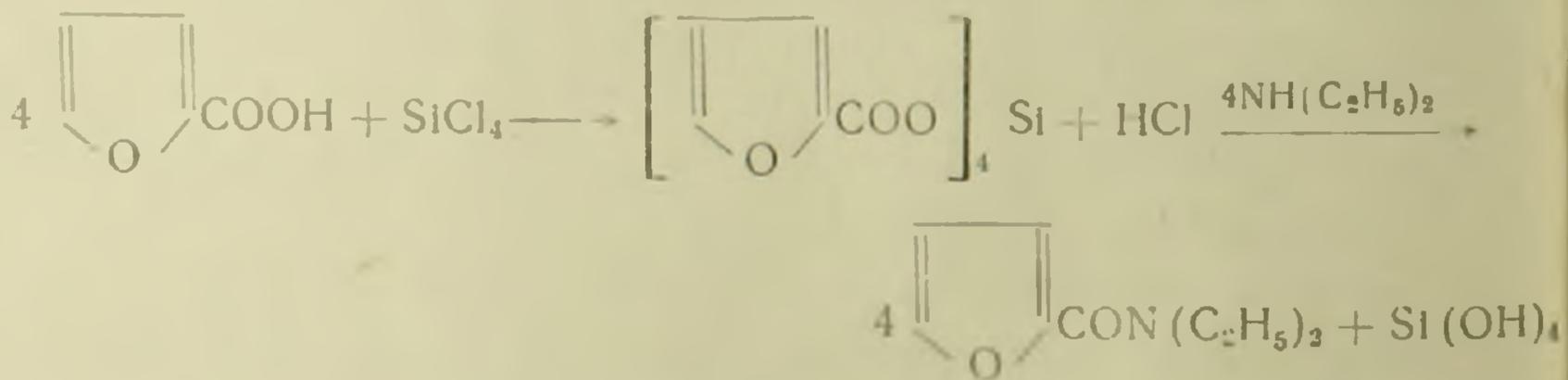
В качающийся автоклав емкостью 150 мл помещают 26,4 г (0,1 моля) ди-(5-карбметоксифурил-2)метана, 40—50 мл сухого метилового спирта и 2,3—2,5 г свежеприготовленного катализатора — никеля Рэнэя.

После трехкратной продувки автоклава водородом подают в автоклав водород до давления 100—110 атм. и, включив качание и обогрев, поднимают температуру до 160—165 атм. Примерно через 40—50 минут после достижения указанной температуры, которую поддерживают до конца реакции, начинается поглощение водорода, которое равномерно протекает в течение 2,5—3 часов. Путем подачи водорода в автоклав давление поддерживают не ниже 120—160 атм. По окончании поглощения (прекращение падения давления и количество поглотившегося водорода — около 9 литров) осторожно спускают давление и выгружают автоклав. Последний ополаскивают 100 мл ацетона, присоединяют его к основному продукту, отфильтровывают от катализатора, отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 186—189°/2 мм. Выход 24,4 г, или 88,7% теории. При стоянии вещество застывает в воскообразную массу.

Найдено %: С—57,16; Н—6,86

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ . Вычислено %: С—57,30; Н—7,04

Диэтиламид фуран-2-карбоновой кислоты



В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с затвором, газоприводной трубкой, доходящей до дна колбы, и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 200 мл сухого бензола, 33,6 г (0,3 моля) фуран-2-карбоновой кислоты и 10,5 г (0,09 моля) четыреххлористого кремния. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане сначала при 60—70° температуры бани, а затем на ки-

пящей бане, до полного прекращения выделения хлористого водорода. Весь процесс нагревания занимает 10—12 часов. Для полного удаления хлористого водорода через смесь в течение 20 минут пропускают ток сухого азота, охлаждают в ледяной бане, заменяют газопроводную трубку капельной воронкой и, продолжая перемешивание, по каплям прибавляют 14,6 г (0,2 моля) диэтиламина. После окончания прибавления смесь перемешивают один час при комнатной температуре, а затем еще 6—8 часов при нагревании сначала при 40—50° (50—60 минут), а потом на кипящей водяной бане. Охлажденный раствор отфильтровывают от осадка кремневой кислоты и промывают небольшим количеством бензола. Соединенные бензольные растворы промывают 2 раза разбавленным раствором едкого натра, затем водой и сушат над безводным сернокислым натрием.

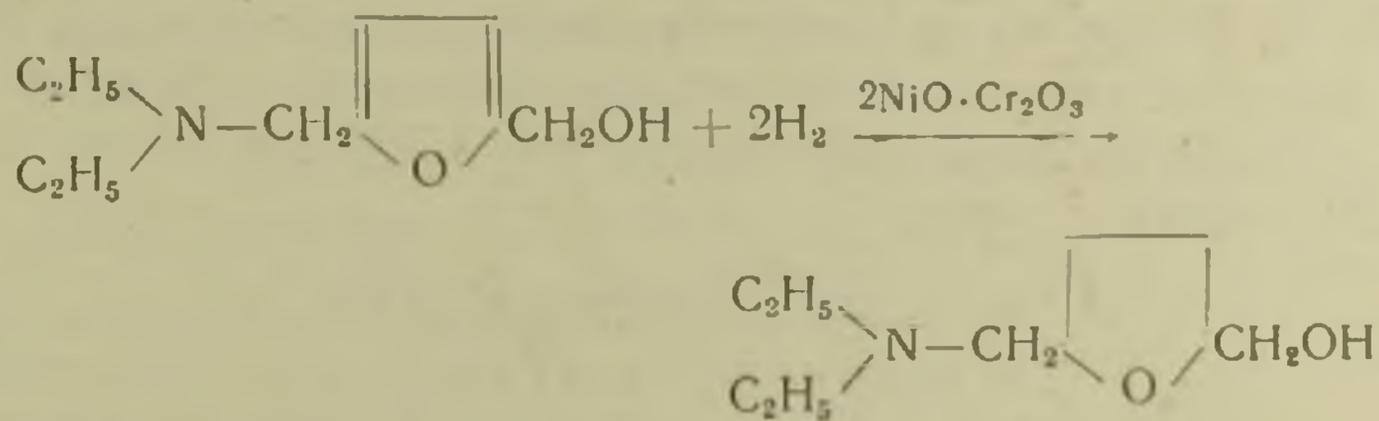
После отгонки бензола остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 108—109°/3 мм.

Выход 20,2 г, или 60,4% теории.  $d_4^{20}$  1,0638;  $n_D^{20}$  1,5040

Найдено %: С—64,45; Н—7,46; N—8,36

$C_9H_{13}O_2N$ . Вычислено %: С—64,67; Н—7,78; N—8,38

#### 5-Диэтиламинометил-тетрагидрофуруриловый спирт



В качающийся автоклав помещают 36,6 г (0,2 моля) свежеперегнанного 5-диэтиламинометилфурфурилового спирта, 35 мл абсолютного спирта и 3,5 г катализатора—никеля на окиси хрома. После продувки автоклава водородом подают его до давления 100 атм. Включают качание, обогрев и поднимают температуру до 145—150°, которую поддерживают до конца опыта. Поглощение начинается через 30—40 минут; по мере поглощения в автоклав периодически подают водород для поддержания давления не менее 120—150 атм. Дают автоклаву охладиться, извлекают продукт, промывают автоклав эфиром, присоединяют к основному продукту, фильтруют и, отогнав растворитель, остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 87—89°/1 мм.

Выход 30,0 г, или 80,2% теории.  $d_4^{20}$  0,9811;  $n_D^{20}$  1,4665

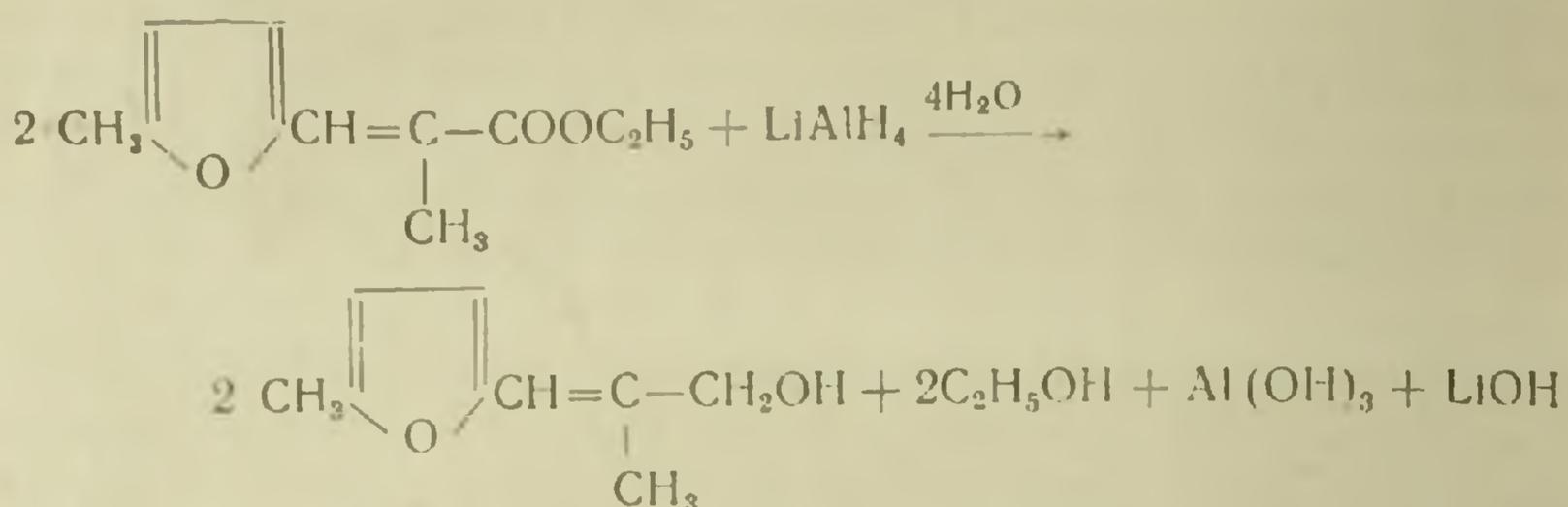
Найдено %: С—63,91; Н—11,33; N—7,34;

ОН—11,82

$C_{10}H_{21}O_2N$ . Вычислено %: С—64,13; Н—11,29; N—7,47;

ОН—9,07

*α-Метил-β-(5-метилфурил-2)-аллиловый спирт*



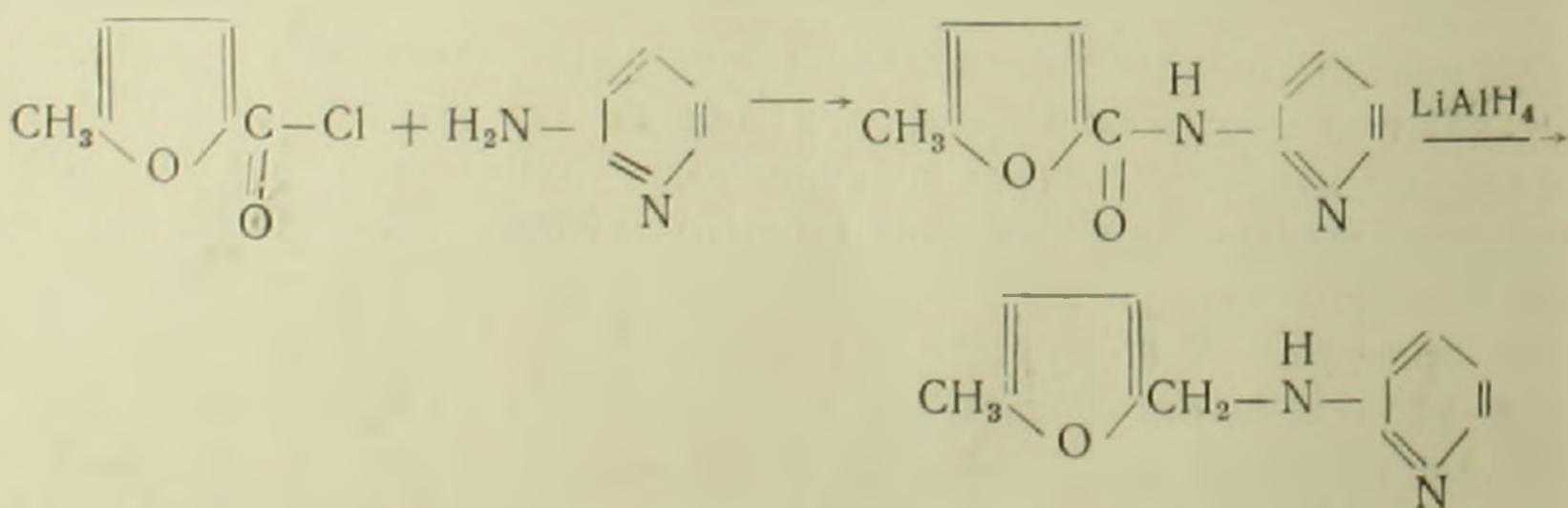
В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают раствор 4,2 г (0,11 моля) алюмогидрида лития в 160 мл абсолютного эфира. При перемешивании по каплям приливают раствор 19,4 г (0,1 моля) этилового эфира  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(5-метилфурил-2)-акриловой кислоты в 150 мл сухого эфира так, чтобы эфир равномерно кипел. После окончания смесь умеренно кипятят на водяной бане 50 минут и оставляют на ночь.

На следующий день при перемешивании по каплям приливают в колбу 20 мл воды, отсасывают, ополаскивают колбу эфиром и промывают им осадок. Соединенные фильтраты высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 124–125°/3 мм. Выход 12,5 г, или 82,5% теории.

$$d_4^{20} 1,0498; n_D^{20} 1,5305$$

Найдено %: С—71,10; Н—8,24; ОН—13,08  
 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ . Вычислено %: С—71,11; Н—7,95; ОН—11,19

*5-Метилфурфурил-2-пиридиламин*



В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 28,9 г (0,2 моля) хлорангирида 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл сухого бензола. При помешивании и охлаждении холодной водой медленно приливают раствор 18,8 г (0,2 моля) 2-аминопиридина в 60 мл теплого сухого бензола. Смесь кипятят на водяной бане в течение 4 часов и по охлаждении обрабатывают

насыщенным раствором карбоната натрия, отделяют бензольный слой от водного и последний дважды экстрагируют эфиром. Соединенные растворы промывают водой и высушивают над безводным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 154—155°/1 мм.

Амид в приемнике кристаллизуется и плавится при 102—106°. После перекристаллизации из спирта т. п. 112—113°.

Выход 31,4 г, или 77,7% теории.

Найдено %: С—65,12; Н—5,03; N—13,27

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено %: С—65,34; Н—4,98; N—13,35

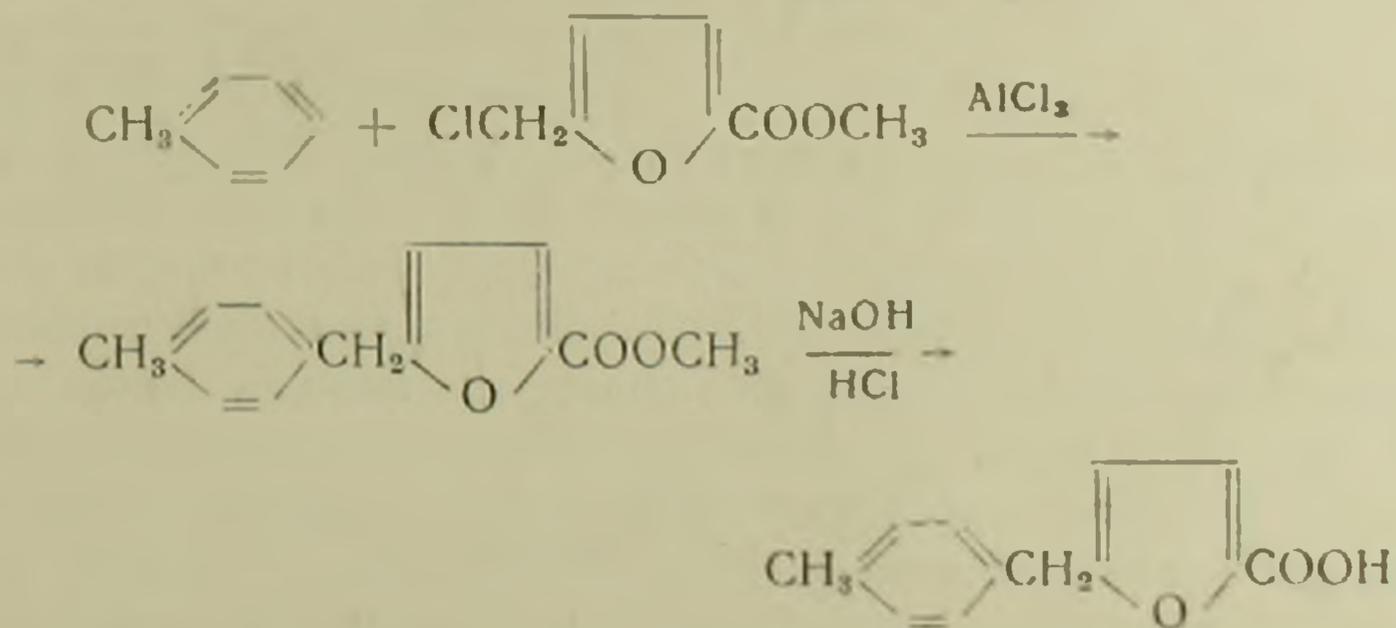
Восстановление амида производят алюмогидридом лития. К 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира при перемешивании приливают в течение 30 минут эфирный раствор 10,1 г (0,05 моля) 2-пиридиламида 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты в 150 мл сухого бензола. По окончании прибавления смесь кипятят на водяной бане в течение 3 часов, затем при охлаждении колбы водой медленно приливают 20 мл воды, отфильтровывают и промывают осадок эфиром. Соединенные фильтраты промывают водой, высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 132—133°/1 мм.

При стоянии вещество кристаллизуется и плавится при 67—68°. Выход 8,8 г, или 93,5% теории.

Найдено %: С—70,08; Н—6,34; N—14,68

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>. Вычислено %: С—70,21; Н—6,38; N—14,88

#### 5-п-Толлилметилфуран-2-карбоновая кислота



#### Метилловый эфир 5-п-толилметилфуран-2-карбоновой кислоты.

В трехгорлую колбу, снабженную холодильником с хлоркальциевой трубкой и мешалкой, помещают 34,9 г (0,2 моля) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты и 120 мл сухого толуола. При энергичном перемешивании вносят в реакционную колбу небольшими порциями 20,0 г (1,5 моля) безводного треххлористого алюминия. После окончания прибавления продолжают перемешивание

2 часа при комнатной температуре и 2,5 часа при нагревании на водяной бане (температура бани должна быть не выше 75°). Далее при перемешивании и охлаждении колбы вносят маленькими кусочками 20,0 г льда и приливают 50 мл разбавленной (1 : 1) соляной кислоты. Отделяют водный слой, экстрагируют его эфиром и присоединяют к основному продукту. Высушив над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 157—158°/2 мм. Выход 39,0 г, или 84,7% теории;  $d_4^{20}$  1,1334;  $n_D^{20}$  1,5560.

Найдено %: С—73,25; Н—6,29

$C_{14}H_{12}O_3$ . Вычислено %: С—73,02; Н—6,12

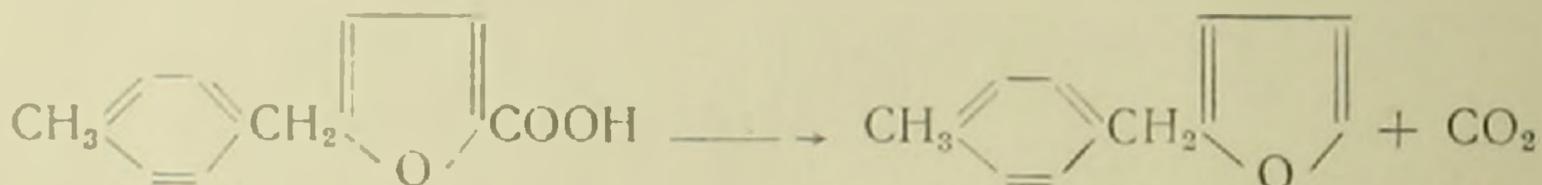
*5-п-Толилметилфуран-2-карбоновая кислота.* В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 23,0 г (0,1 моля) метилового эфира 5-п-толилметилфуран-2-карбоновой кислоты, 80 мл 10% раствора едкого натра и при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 1,5 часов. Охлажденный щелочной раствор промывают эфиром и подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выделившуюся кислоту отсасывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Перекристаллизованная из 150 мл смеси бензола с петролейным эфиром (1 : 1) кислота плавится при 110—112°.

Выход 18,0 г, или 83,3% теории.

Найдено %: С—72,43; Н—5,59

$C_{12}H_{13}O_3$ . Вычислено %: С—72,20; Н—5,60

#### *п-Толилфурил-2-метан*



В колбу с тубусом емкостью 110 мл, снабженную термометром, доходящим до дна колбы, и обратным холодильником, помещают 21,6 г (0,1 моля) 5-п-толилметилфуран-2-карбоновой кислоты и умеренно нагревают до расплавления, затем нагревание усиливают. При 185—190° начинается выделение углекислоты, которое протекает с удовлетворительной скоростью при 200—210° и полностью заканчивается при 220—230°.

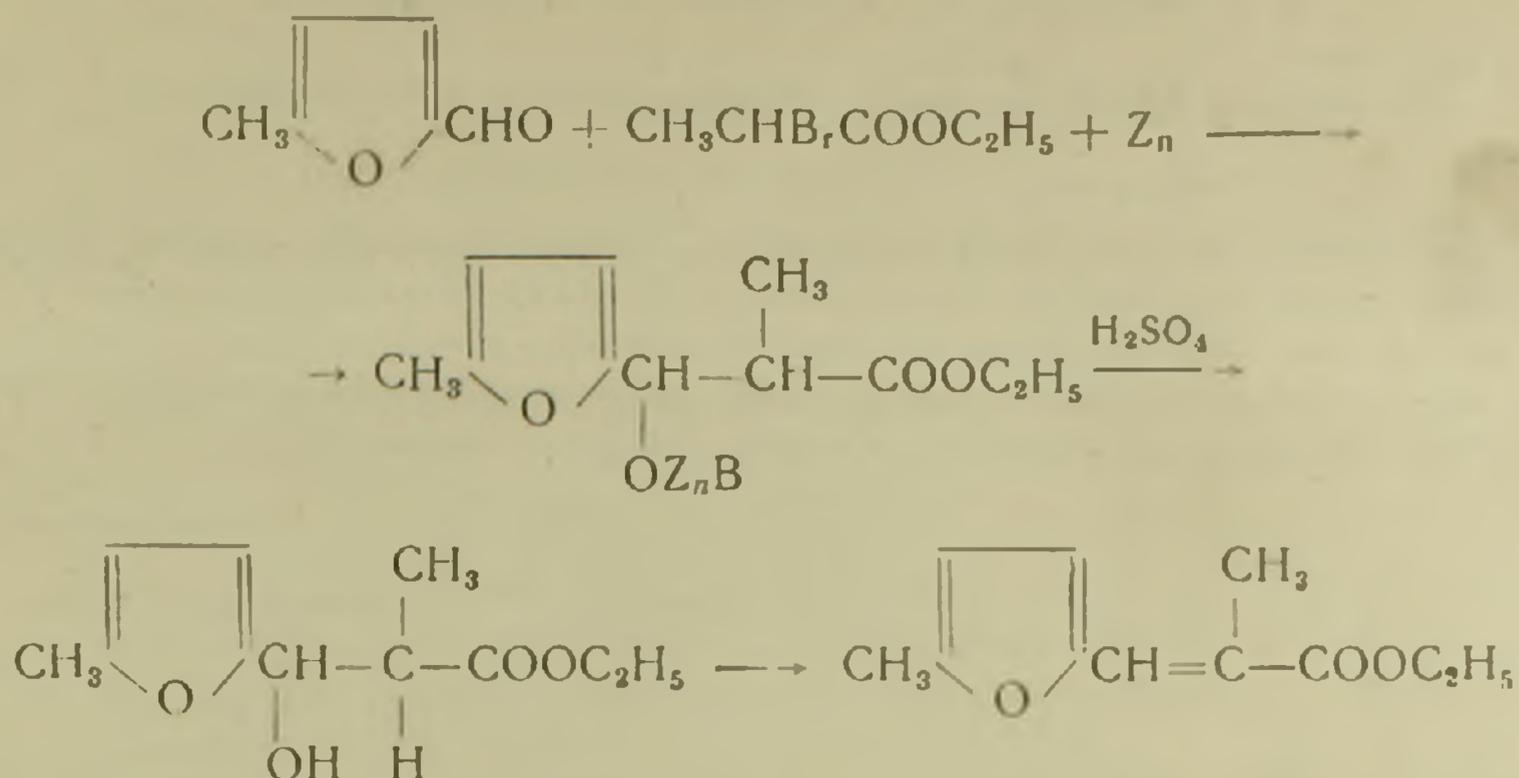
Весь процесс декарбонирования длится 50—60 минут, после чего продукт реакции переносят в колбу Клайзена и перегоняют в вакууме при 117—118°/10 мм.

Выход 15,6 г, или 90,6% теории,  $d^{20}$  1,0367;  $n_D^{20}$  1,5426.

Найдено %: С—83,51; Н—6,95

$C_{12}H_{12}O$ . Вычислено %: С—83,68; Н—7,62

Этиловый эфир  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(5-метилфурил-2)-акриловой кислоты



В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с затвором, капельной воронкой и мощным обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 13,0 г (0,2 моля) очищенной цинковой пыли. Из капельной воронки прибавляют 10—12 мл раствора, приготовленного из 22 г (0,2 моля) 5-метилфурфурола, 36,2 г (0,2 моля) этилового эфира  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты и 90 мл сухого эфира.

Колбу нагревают на водяной бане до начала реакции (вскипание эфира), затем удаляют баню и, пустив в ход мешалку, по каплям приливают остальную часть раствора, регулируя прибавление так, чтобы эфир умеренно и равномерно кипел. Весь процесс прибавления занимает 35—40 минут, после чего, продолжая перемешивание, нагревают смесь на водяной бане еще 35—40 минут. После охлаждения в ледяной бане и при перемешивании по каплям прибавляют 10% серную кислоту (около 80 мл) до полного растворения осадка. Отделяют водный слой, эфирный раствор промывают 5%-ным раствором двууглекислого натрия, 15 мл 10%-ной серной кислоты еще раз раствором двууглекислого натрия и в конце 2 раза водой. Эфирный раствор высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют эфир, прибавляют к остатку 80 мл бензола, кристаллик иода и кипятят на водяной бане с обратным холодильником 2—2,5 часа.

Смесь дважды промывают 10% раствором тиосульфата натрия, водой и, высушив, отгоняют бензол, а остаток перегоняют в вакууме. Продукт кипит при 105—106°/2 мм.

Выход 26,5 г, или 68,5% теории.  $d_4^{20}$  1,0595;  $n_D^{20}$  1,4990

Найдено %: С—68,04; Н—7,21

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ . Вычислено %: С—68,04; Н—7,17

**Вывод.** Описаны методы синтеза ряда новых производных фурана.

Институт тонкой органической химии  
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ,  
Գ. Տ. ՅԱԴԵՎՈՍՅԱՆ, Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ, Մ. Յ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ,  
Ն. Մ. ԴԻՎԱՆՅԱՆ, Վ. Ե. ԲԱԴՄԼՅԱՆ ԵՎ Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

**Հետազոտութիւնն Ֆուրանի ածանցյալների բնագավառում**

**Հաղորդում XXI: Ֆուրանի մի բանի ածանցյալներ**

Բիոլոգիական ակտիվութիւնն ունեցող օրգանական նյութերի ստացման ընթացքում, որպէս միջանկյալ նյութեր, օգտագործվել են ֆուրանի մի շարք նոր ածանցյալներ: Քանի որ այդ նոր նյութերը կարող են ընդհանուր հետաքրքրութիւն ներկայացնել ֆուրանի ածանցյալների սինթեզի բնագավառում աշխատող քիմիկոսների համար, ներկա հաղորդման մեջ նկարագրվում են այդ նյութերի ստացման եղանակները: