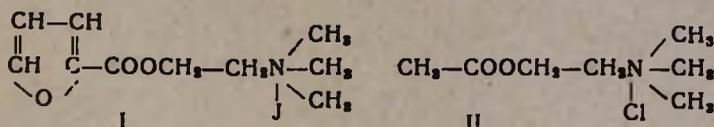


А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян и Н. Х. Хачатрян

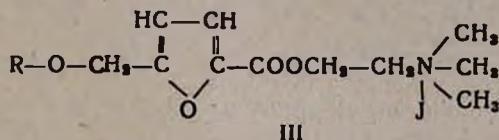
## Исследования в области производных бензофурана

Сообщение II. Синтез аминоэфиров некоторых 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот

Сопоставление фармакологических свойств иодида холинового эфира фуран-2-карбоновой кислоты (I) [1,2] с ацетилхолинхлоридом (II) показало, что замена



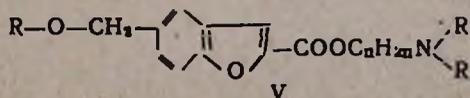
метильной группы кислотной части ацетилхолина 2-фурил-радикалом приводит к снижению мускариноподобной и повышению никотиноподобной активности [3]. „Утяжеление“ же кислотной части препарата I введением в 5-ое положение алкоксиметильных групп (III) [4] значительно усиливает никотинолитическое (курареподобное) действие соединений [5].



Введение алкоксиметильных групп в 5-ое положение фуранового кольца в аминоэфирах фуран-2-карбоновой кислоты усиливает также анестетические свойства этих соединений. Так, например, по данным отдела фармакологии нашего Ин-та, некоторые члены этого ряда (R—бутил и изобутил) оказались более сильными анестетиками, чем новокаин.

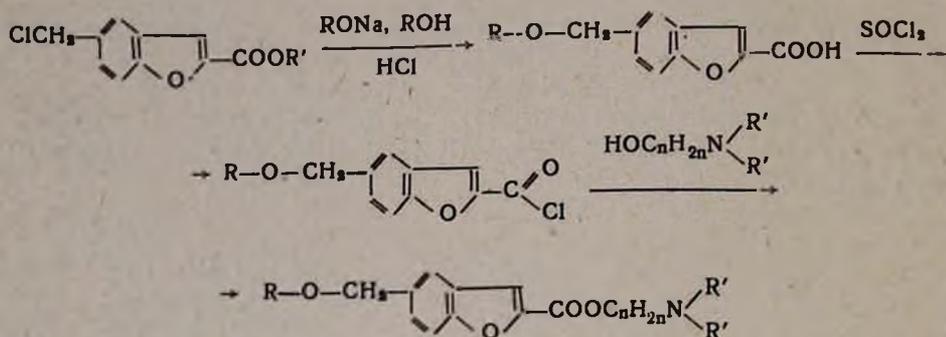
Исследования, проведенные по синтезу аминоэфиров бензофуран-2-карбоновой кислоты (IV) и испытанию биологических свойств этих соединений показали, что они действуют как проводниковые анестетики [6].

Было интересно исследовать как меняются анестетические и курареподобные свойства аминоэфиров бензофуран-2-карбоновой кислоты при введении в 5-ое положение конденсированной бензофурановой системы алкоксильных групп (V).



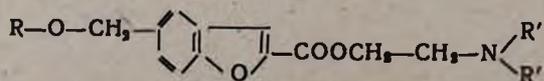
Синтез соединений приведенной структуры был осуществлен благодаря исследованию реакции хлорметилирования эфиров бензофуран-2-карбоновой кислоты [7]. Было выяснено, что при хлорметилировании в основном получают эфиры 5-хлорметилбензофуран-2-карбоновой кислоты с некоторым количеством других изомеров, которые легко отделяются путем перекристаллизации из метанола.

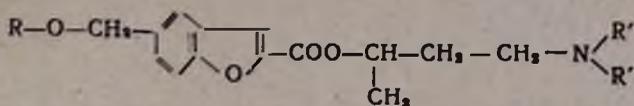
Синтез проведен по следующей схеме:



При взаимодействии эквимолекулярных количеств эфиров 5-хлорметилбензофуран-2-карбоновых кислот и алкоголятов получают смеси эфиров 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот с соответствующими кислотами. Это, по-видимому, следует объяснить большой склонностью к омылению эфиров замещенных бензофуран-2-карбоновых кислот. Поэтому, для получения чистых кислот целесообразно использовать большой избыток (1:4) алкоголятов. 5-Алкоксиметилбензофуран-2-карбоновые кислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в горячем этиловом спирте и плохо — в четыреххлористом углероде. Для их перекристаллизации лучшим растворителем является 20—60%-ная уксусная кислота.

При получении хлорангидридов 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот следует избегать большого избытка хлористого тионила и длительного нагревания реакционной смеси ввиду происходящей побочной реакции расщепления алкоксильной группы выделяющимся хлористым водородом. Однако с увеличением алкильного радикала способность к такому расщеплению значительно уменьшается. Для синтеза аминоэфиров в качестве аминокислотного компонента были использованы диметил- и диэтиламиноэтанола и  $\gamma$ -диметил и  $\gamma$ -диэтил- $\alpha$ -метиламинопропанола. В результате синтезировано 28 диалкиламиноэтиловых и  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диалкиламинопропиловых эфиров 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот общих формул:



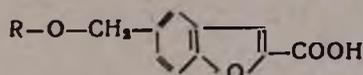


где  $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-C}_3\text{H}_7, \text{н-C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_5\text{H}_{11}$ ;

$R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ .

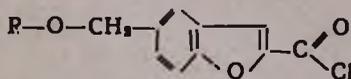
С целью биологического испытания аминоксиферы переведены в растворимые в воде соли—хлоргидраты, иодметилаты и иодэтилаты. Некоторые физико-химические свойства впервые полученных нами 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот, их хлорангидридов, аминоксифиров и растворимых солей приведены в таблицах 1—4.

Таблица 1

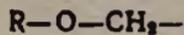


R	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %			
			С		Н	
			вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\text{CH}_3$	90,2	166—167	64,07	64,28	4,89	4,89
$\text{C}_2\text{H}_5$	88,6	162—163	65,45	65,63	5,49	5,24
$\text{C}_3\text{H}_7$	87,5	163—164	66,65	66,39	6,02	5,97
изо- $\text{C}_3\text{H}_7$	89,5	165—166	66,65	66,62	6,02	6,18
$\text{C}_4\text{H}_9$	90,2	158—159	67,73	67,88	6,49	6,40
изо- $\text{C}_4\text{H}_9$	88,5	174—175	67,73	67,98	6,49	6,51
изо- $\text{C}_5\text{H}_{11}$	89,2	167—168	68,68	68,75	6,91	6,97

Таблица 2

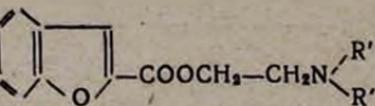


R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		Анализ в % Cl	
						вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\text{C}_2\text{H}_5$	81,6	165—167	3	1,2459	1,5890	59,88	64,55	14,86	14,84
$\text{C}_3\text{H}_7$	78,5	164—166	2	1,2096	1,5790	64,50	69,42	14,03	14,29
изо- $\text{C}_3\text{H}_7$	79,2	165—167	2	1,2162	1,5812	64,50	69,26	14,03	14,31
$\text{C}_4\text{H}_9$	79,8	191—194	3,5	1,2021	1,5775	69,12	73,58	13,30	13,62
изо- $\text{C}_4\text{H}_9$	78,6	167—170	1,5	1,1949	1,5752	69,12	73,78	13,30	13,59
изо- $\text{C}_5\text{H}_{11}$	75,8	179—182	2	1,1741	1,5692	73,73	78,34	12,63	12,89

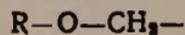


R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	74,8	190—192	3,5	1,1400	1,5475
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	76,2	196—198	3,5	1,1123	1,5410
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	75,9	194—196	2	1,1011	1,5385
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	77,1	200—202	2,5	1,0941	1,5358
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	78,7	225—228	3,5	1,0814	1,5340
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	76,3	228—231	4	1,0775	1,5320
изо-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	74,5	210—213	1	1,0597	1,5290
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,8	208—211	5	1,0992	1,5360
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,6	214—216	5	1,0863	1,5312
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	79,5	204—206	2	1,0676	1,5290
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80,2	208—10	2	1,0722	1,5310
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80,6	234—237	2,5	1,0654	1,5280
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81,3	205—207	0,5	1,0554	1,5260
изо-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,2	222—225	2	1,0570	1,5260

Таблица 3

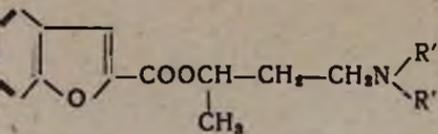


MR <sub>D</sub>		А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
		С		Н		N				
вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	подмети- лат	подэти- лат	хлор- гидрат
74,08	77,20	64,96	65,26	6,90	7,00	5,05	5,23	144—146	—	—
78,70	82,31	65,96	65,98	7,26	7,18	4,80	4,73	150—152	88—90	74—76
83,32	86,81	66,86	66,81	7,59	7,48	4,58	4,40	163—165	92—94	—
83,32	87,00	66,86	66,80	7,59	7,86	4,58	4,79	142—144	88—90	—
87,94	91,80	67,68	67,74	7,88	7,92	4,38	4,22	73—75	87—89	—
87,94	91,85	67,68	67,85	7,88	8,00	4,39	4,49	143—145	—	—
92,55	97,04	68,44	68,61	8,16	8,03	4,20	4,18	104—105	—	—
83,32	86,62	66,86	66,75	7,59	7,50	4,58	4,53	101—103	—	128—130
87,94	91,14	67,68	67,89	7,88	8,00	4,38	4,17	69—71	—	134—136
92,55	96,31	68,44	68,26	8,16	8,00	4,20	4,15	71—73	—	—
92,55	96,21	68,44	68,27	8,16	8,13	4,20	4,39	74—76	81—83	115—117
97,17	100,42	69,14	69,03	8,41	8,38	4,03	3,92	78—80	—	110—112
97,17	101,07	69,14	69,11	8,41	4,49	4,03	4,06	74—76	—	—
101,79	104,96	69,78	69,58	8,64	8,56	3,87	4,08	93—95	—	—



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	78,2	193—194	3	1,0904	1,53
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	76,5	196—198	3	1,0751	1,53
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	77,2	204—206	2,5	1,0586	1,52
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	73,4	206—207	2,5	1,0665	1,52
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	76,2	234—236	3	1,0559	1,52
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	73,2	206—208	0,5	1,0490	1,52
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	73,5	213—215	1,5	1,0414	1,52
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	74,5	198—200	2	1,0653	1,52
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,7	206—208	2	1,0449	1,52
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75,5	204—206	1	1,0429	1,52
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,3	215—218	2	1,0470	1,52
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,3	214—217	1	1,0436	1,52
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	74,4	210—212	1	1,0334	1,52
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	73,5	229—232	2	1,0292	1,51

Таблица 4



№	MR <sub>D</sub>		Анализ в %						Т. пл. солей в °С		
	вычислено	найдено	С		Н		N		подмети-лат	подэти-лат	хлор-гидрат
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
70	83,32	87,46	66,86	66,69	7,59	7,25	4,58	4,68	70—71	115 117	—
00	87,94	91,75	67,68	67,43	7,88	7,91	4,38	4,59	52—54	—	—
53	92,55	96,56	68,44	68,30	8,16	8,04	4,20	4,12	132—138	—	—
90	92,55	96,42	68,44	68,33	8,16	8,03	4,20	4,45	72—73	—	—
80	97,17	100,94	69,14	69,11	8,41	8,71	4,03	4,20	63—65	—	—
60	97,17	101,66	69,14	69,14	8,41	8,48	4,03	4,05	65—67	—	—
18	101,79	105,83	69,78	69,49	8,64	8,38	3,87	3,92	84—86	—	—
85	92,55	96,45	68,44	68,41	8,16	8,24	4,20	4,20	125—128	123—126	—
20	97,17	101,41	69,14	69,18	8,41	8,61	4,03	3,97	—	130—133	—
35	101,79	105,96	69,78	69,71	8,64	8,44	3,87	4,00	—	88—91	—
25	101,79	105,38	69,78	69,74	8,64	8,62	3,87	4,03	—	118—129	—
21	106,41	109,75	70,36	70,37	8,86	8,67	3,72	4,00	—	—	—
26	106,47	110,93	70,36	69,95	8,86	8,87	3,72	3,92	—	—	—
80	111,02	114,69	70,92	70,66	9,05	8,87	3,59	8,28	—	—	—

## Экспериментальная часть

*5-Алкоксиметилбензофуран-2-карбоновые кислоты.* В полулитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 200 мл соответствующего абсолютного спирта и постепенно, небольшими кусочками, вносят 9,2 г (0,4 г-ат) металлического натрия. Смесь нагревают на водяной бане до растворения натрия и при перемешивании, в течение 20 минут, из капельной воронки по каплям приливают 23,8 г (0,1 моля) этилового эфира 5-хлорметилбензофуран-2-карбоновой кислоты, растворенного в 50 мл теплого соответствующего абсолютного спирта. Затем перемешивание и нагревание на кипящей водяной бане продолжают в течение 2—3 часов, после чего приливают 100 мл воды, нагревают еще 30 минут и, заменив обратный холодильник нисходящим, при перемешивании отгоняют спирт (в случае спиртов с высокой температурой кипения отгонку спирта производят с водяным паром). Теплую реакционную смесь вливают в стакан, содержащий 200 г льда и 50 мл концентрированной соляной кислоты. Выделившуюся 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновую кислоту отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Растворимость 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот в разбавленной уксусной кислоте уменьшается с увеличением алкильного радикала; поэтому для перекристаллизации высших членов этого ряда необходимо использовать менее разбавленную уксусную кислоту. В наших опытах применялась уксусная кислота 35—60%-ной концентрации, (см. табл. 1).

*Хлорангидриды 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот.* В 250 мл колбу, снабженную газоотводной трубкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,1 моля 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновой кислоты, 20 мл абсолютного бензола и 13,1 г (0,11 моля) хлористого тионила. Смесь кипятят на водяной бане в течение 5—6 часов, затем переносят в колбу Клайзена, отгоняют бензол и избыток хлористого тионила в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегоняют при уменьшенном давлении на сплаве Вуда (см. табл. 2).

*Диалкиламиноалкиловые эфиры 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот.* В 100 мл колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,05 моля хлорангидрида 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновой кислоты и 50 мл абсолютного бензола и при перемешивании и охлаждении медленно, по каплям приливают 0,1 моля соответствующего аминспирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 4-х часов, по охлаждении обрабатывают насыщенным раствором поташа, отделяют бензольный слой, к водному приливают 50 мл эфира, несколько мл концентрированного раствора едкого натра и несколько раз экстрагируют

эфиром. Соединенные бензольный слой и эфирные экстракты высушивают над сернистым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме (см. табл. 3 и 4).

*Хлоргидраты аминокэфиров.* К эфирному раствору аминокэфира при перемешивании и охлаждении медленно, по каплям приливают эфирный раствор хлористого водорода до слабо кислой реакции на лакмус. Выпавший осадок отсасывают и промывают абсолютным эфиром.

*Иодалкилаты аминокэфиров.* К эфирному или ацетоновому раствору аминокэфира приливают иодистого алкила из расчета 2 моля на один моль аминокэфира; при стоянии выпадает осадок. В некоторых случаях требуется нагревание на водяной бане с обратным холодильником в течение 4 часов. Выпавший осадок отсасывают и промывают эфиром или ацетоном.

### ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот и их хлорангидридов.

2. Взаимодействием хлорангидридов 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот с аминспиртами получено 14 диалкиламиноэтиловых и 14  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диалкиламинопропиловых эфиров 5-алкоксиметилбензофуран-2-карбоновых кислот.

С целью испытания биологической активности синтезированные аминокэфиры переведены в водорастворимые соли — хлоргидраты, иодметилаты и иодэтилаты.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 24 II 1958

Ս. Լ. ՄՆՋՈՂԱՆ Է. Ս. ՀԱՐՈՂԱՆ և Կ. Խ. ԽՈՒՇԱՏԱՐՂԱՆ

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՅՑՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՈՒՄ

Հոդորդում II. Մի քանի 5-ալկոքսիմեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների  
ամինաէթերների սինթեզը

### Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ֆուրան-2-կարբոնաթթվի խորինալին էսթերի լողիղի (I) և ացետիլսուլինքլորիդի (II) ֆիզիոլոգիական հատկությունների համեմատությունը ցույց է տալիս, որ թթվալին մասում մեթիլ խմբի փոխարինումը 2-ֆուրիլ ռադիկալով նվազեցնում է նյութի մուսկարինաման ակտիվությունը և բարձրացնում նիկոտինամանը:

Ֆուրանալին օդակի 5-րդ դիրքում ալկոքսի խմբի ներկալությունը (III) նշանակալից չափով ուժեղացնում է միացութան նիկոտինալիտիկ (կուրարե-

նման) և անհատետիկ ազդեցությունը: Այդ շարքի առանձին ներկայացուցիչներ (R-բուտիլ, իզոբուտիլ) ավելի ուժեղ անհատետիկներ են, քան նովոկալինը: Բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի ամինաէսթերների (IV) բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ նրանք ազդում են որպես հազորդակցական անհատետիկներ:

Հետաքրքիր էր ուսումնասիրել, թե ինչպե՞ս կիրառվեն բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի ամինաէսթերների անհատետիկ և կուրարենման հատկությունները բենզոֆուրանի օդակի Ծ-րդ դիրքում ալիօքսիմեթիլ խմրի ներկայությունը դեպքում:

Այդպիսի կառուցվածք ունեցող միացությունների սինթեզն իրադրոժել ենք բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերների քլորմեթիլման ռեակցիայի օգնությամբ: Պարզվեց, որ այդ էսթերների քլորմեթիլման ժամանակ բավականաչափ բարձր ելքերով կարելի է ստանալ Ծ-քլորմեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի էսթերներ, որոնցից Ծ-ալիօքսիմեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների ամինաէսթերներն ստացել ենք հիմնական տեքստում բերված սխեմայով:

Կատարված հետազոտությունների շնորհիվ մշակված է Ծ-ալիօքսիմեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների և նրանց քլորանհիդրիդների ստացման մեթոդ (աղյուսակներ 1,2):

Ծ-Ալիօքսիմեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդներից և ամինապիրտներից ստացել ենք այդ թթուների 14 դիալկիլամինաէթիլ-և 14 α-մեթիլ-γ-դիալկիլամինապրոպիլ էսթերներ: Նրանց բիոլոգիական հատկությունները փորձարկելու համար այդ ամինաէսթերներից ստացել ենք շրոմ լուծելի աղեր՝ քլորհիդրատներ, լողմեթիլատներ և լողէթիլատներ (աղյուսակներ 3, 4):

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Л. Миджоян, ЖОХ 16, 751 (1946).
2. А. Л. Миджоян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР 18, 107 (1953).
3. О. М. Авакян, Фармакология и токсикология 20, 42 (1957).
4. А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохилян и Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР 17, 145 (1953).
5. О. М. Авакян, Фармакология и токсикология 20, 19 (1957).
6. С. Г. Аветикян, Кандидатская диссертация. Ереван, 1948, стр. 57.
7. А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 45 (1958).