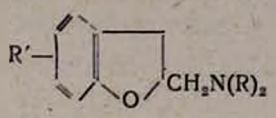
ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
Քիմիական գիտություններ XIII, № 1, 1960 Химические науки

А. Л. Миджоян и М. А. Калдрикян

Исследования в области производных бензофурана

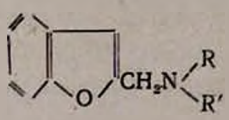
Сообщение III. Синтез некоторых моно- и ди-N-замещенных амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты и их восстановление алюмогидридом лития

Работами ряда исследователей в области производных 2-аминометил-2,3-дигидробензофуранов с общей формулой:



было установлено, что эти соединения представляют определенный биологический интерес [1].

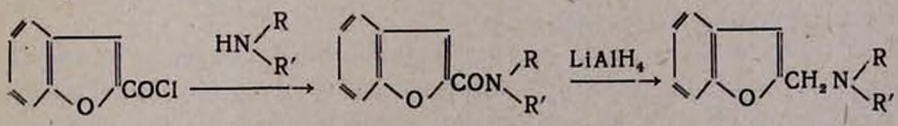
Сведения же о производных бензофурана весьма ограничены [2]. Это, по-видимому, объясняется малодоступностью этих соединений, поэтому изучение путей синтеза производных бензофуранового ряда, в частности интересующих нас 2-аминометилбензофуранов,



представляло двоякий интерес.

Одним из методов получения указанных аминов может служить восстановление алюмогидридом лития соответствующих N-замещенных амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты. Следует отметить, что, несмотря на широкое применение этого восстановителя для получения труднодоступных соединений, в ряду бензофуран-2-карбоновой кислоты он почти не изучен. Известна только одна работа Гэртнера [3] по получению бензофурфурилового спирта восстановлением бензофуран-2-карбоновой кислоты алюмогидридом лития.

Нами получены некоторые моно- и ди-N-замещенные амиды бензофуран-2-карбоновой кислоты и изучено их восстановление в соответствующие амины алюмогидридом лития



R=H; CH_3; C_2H_5; R′=CH_3; C_2H_5
NRR′ = пиперидил, морфолинил.

Восстановление полученных моно- и ди-N-замещенных амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты проведено, в основном, действием

на растворы амидов эфирных растворов алюмогидрида лития. По уравнению реакции при восстановлении монозамещенных амидов на один моль амида требуется 0,75 моля алюмогидрида, в случае же дизамещенных амидов—0,5 моля. Хотя данные Миковича и Михайловича [4] свидетельствуют о том, что большие избытки алюмогидрида лития не оказывают благоприятного влияния на выход аминов и что реакция при нормальных условиях, т. е. с незначительным избытком алюмогидрида (в пределах 25—30%), идет количественно, однако наши наблюдения показали, что в случае применения незначительных избытков алюмогидрида лития амины получаются с низкими выходами. Поэтому для восстановления одного моля монозамещенных амидов бралось два моля алюмогидрида, а для дизамещенных амидов—1,2 моля. Установлено, что монозамещенные амиды даже в присутствии больших избытков алюмогидрида лития восстанавливаются труднее дизамещенных; при этом часть не восстановленных амидов извлекается обратно.

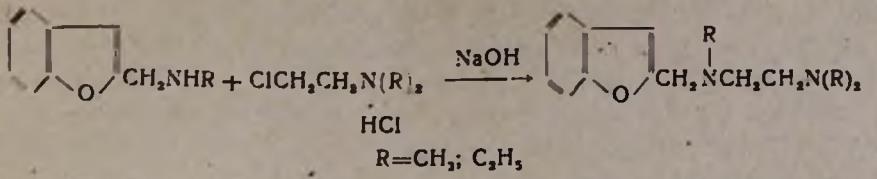
В литературе есть указание, что нагревание ракционной смеси обеспечивает максимальный выход. Так, восстановление ацетанилида алюмогидридом лития, взятым с 200% избытком, приводит к образованию N-этиланилина, в случае нагревания реакционной смеси в течение 1 часа—с выходом 72% и при удлинении продолжительности нагревания до 5 часов—с выходом до 93% [4].

Восстановление N-циклогексилацетанилида при нагревании в течение одного часа обеспечивает выход амина в 39%, при 24-часовом нагревании в 82% и 36-часовом нагревании—88% теории.

Такая же закономерность наблюдалась и у нас при восстановлении моно- и ди-N-замещенных амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты. Если восстановление проводилось без нагревания, то почти больше половины амида извлекалось обратно и выход амина составлял 38—40% от теории. При нагревании реакционной смеси в течение 8 часов выход увеличивался до 50—52,5%; дальнейшее удлинение времени нагревания (18—20 часов) повышало выход до 69,5—80,5%.

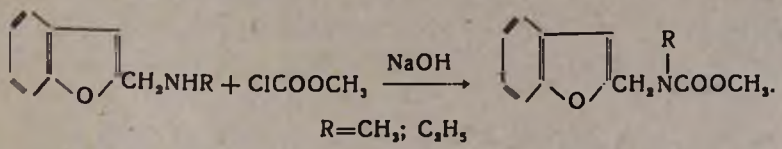
Полученные нами моно-N-замещенные бензофурфуриламины были использованы в качестве исходных продуктов для получения несимметричных этилендиаминов и уретанов с целью изучения их фармакологических свойств. Из литературных данных известно, что бистретичные производные этилендиамина с разными алкил-, арил-, аралкил- и гетероциклическими остатками, а также их соли обладают сильным антигистаминным действием.

Синтез несимметричных этилендиаминов осуществлен взаимодействием N-алкил-2-бензофурфуриламинов с хлоргидратом хлорида диалкиламиноэтанола по следующей схеме:



$R=CH_3;\ C_2H_5$

Для получения уретанов N-алкил-2-бензофурфуриламины были введены в реакцию с метиловым эфиром хлоругольной кислоты в присутствии едкого натра:



$R=CH_3;\ C_2H_5$

В экспериментальной части описан общий для всех несимметричных этилендиаминов способ синтеза.

Некоторые физико-химические константы полученных N-алкил-2-бензофурфуриламинов и несимметричных этилендиаминов приведены в таблицах 1 и 2.

С целью изучения биологических свойств получены хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты N-замещенных бензофурфуриламинов и несимметричных этилендиаминов, причем хлоргидраты и йодметилаты кристаллические, а йодэтилаты в основном гигроскопичны.

Экспериментальная часть

Метиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты. В смесь 90 *г* (0,5 моля) хлорангидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты и 400 *мл* абсолютного бензола при охлаждении пропускают ток сухого метиламина до привеса в 45 *г*, затем нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов, отфильтровывают образовавшийся хлоргидрат метиламина, несколько раз промывают абсолютным бензолом. После отгонки растворителя остаток сливают в стакан; закристаллизовавшийся метиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром. Выход 71, 7 *г* (82,3%); т. пл. 104—105°.

Найдено %: C 68,25; H 5,06; N 7,78

$C_{10}H_9NO_2$. Вычислено %: C 68,55; H 5,17; N 7,99.

Этиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты получен аналогично метиламиду. Выход 90,6%; т. кип. 155—158°/1 *мм*; т. пл. 67°.

Найдено %: C 70,12; H 5,93; N 7,31

$C_{11}H_{11}NO_2$. Вычислено %: C 69,84; H 5,87; N 7,40.

Диметил-, диэтиламиды бензофуран-2-карбоновой кислоты получены описанным в литературе методом [5].

Пиперидид бензофуран-2-карбоновой кислоты. К смеси 27 *г* (0,15 моля) хлорангидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты и 50 *мл* абсолютного бензола при охлаждении льдом прибавляют 25,5 *г* (0,3 моля) пиперидина в 50 *мл* абсолютного бензола). Реакционную

смесь нагревают на водяной бане 4 часа, отфильтровывают хлоргидрат пиперидина, промывают абсолютным бензолом. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Выход пиперидида бензофуран-2-карбоновой кислоты 29,3 *г* (85,4 %); т. кип. 192—194°/2 *мм*. При стоянии вещество кристаллизуется, т. пл. 65°.

Найдено %: C 73,25; H 6,60; N 5,92
$C_{14}H_{15}NO_3$. Вычислено %: C 73,34; H 6,59; N 6,10.

Морфолид бензофуран-2-карбоновой кислоты получен так же, как и пиперидиламид. Выход 88,4%; т. кип. 212—215°/5 *мм*; т. пл. 94—95°.

Найдено %: C 67,42; H 5,37; N 5,87
$C_{13}H_{13}NO_3$. Вычислено %: C 67,51; H 5,66; N 6,05.

N-*Метил-2-бензофурфуриламин.* В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 11,4 *г* (0,3 моля) алюмогидрида лития в 300 *мл* абсолютного эфира. При перемешивании маленькими порциями в течение 4 часов прибавляют 26,2 *г* (0,15 моля) метиламида бензофуран-2-карбоновой кислоты. После прибавления всего амида смесь нагревают на водяной бане 18—20 часов. Затем, при охлаждении колбы водой и перемешивании, по каплям прибавляют 30 *мл* воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Соединенные фильтраты высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

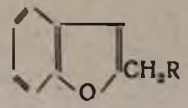
Выход N-метил-2-бензофурфуриламина 16,2 *г* (65,8 %); т. кип. 106—108°/3 *мм*; обратно получается 4,2 *г* невосстановленного амида.

N-*Этил-, диметил- и диэтил-2-бензофурфуриламины, а также* N-*(2-бензофурфурил)-пиперидин и -морфолин* получены аналогично N-метил-2-бензофурфуриламину, с той разницей, что бензольные растворы амидов добавляют к эфирному раствору алюмогидрида лития.

N′-*Алкил* - N′ - *2-бензофурфурил* - N, N-*диалкилэтилендиамины.* Смесь 0,1 моля хлоргидрата диалкиламиноэтилхлорида и 0,2 моля N-алкил-2-бензофурфуриламина нагревают на сплаве Вуда при температуре 145—150° в течение 6—8 часов, затем, после обработки 10 %-ным раствором едкого натра, продукт реакции экстрагируют эфиром и высушивают над безводным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Температуры кипения полученных соединений приведены в таблице 2.

Метиловый эфир N-*метил-2-бензофурфирилкарбаминовой кислоты.* При механическом перемешивании к эфирному раствору N-метил-2-бензофурфуриламина (0,1 моля в 100 *мл*) одновременно прибавляют 0,1 моля метилового эфира хлоругольной кислоты в 50 *мл* абсолютного эфира и через холодильник 25—30 %-ный раствор (0,1—0,15 моля) едкого натра. Смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения кристаллического хлоргидрата амина. Эфир-

Таблица 1



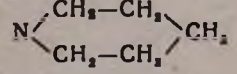
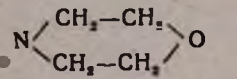
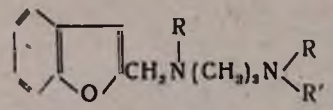
R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ в %						Т. пл. солей в °С		
								C		H		N				
						вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидратов	йодметилатов	йодэтилатов
$NHCH_3$	65,8	106—108	3	1,0877	1,5675	47,35	48,44	74,50	74,45	6,87	6,99	8,68	8,43	170—171	120 - 122	—
NHC_2H_5	68,8	127—130	5	1,0659	1,5575	51,97	52,95	75,39	75,16	7,12	7,47	8,02	8,38	173—174	105	110—112
$N(CH_3)_2$	90,5	112—113	5	1,0388	1,5455	53,83	53,37	75,39	75,33	7,42	7,70	8,02	8,31	170—171	190	153
$N(C_2H_5)_2$	85,6	127—128	3	1,0167	1,5360	61,54	62,32	76,84	76,57	8,37	8,12	6,89	6,59	157—158	130—131	—
	78,6	142—143	2	1,0648	1,5585	63,96	65,21	78,10	78,35	7,95	7,95	6,51	6,25	225	174	—
	79,8	152—154	1	—	—	—	—	71,86	71,59	6,96	6,92	6,44	6,30	233	177—178	—

Таблица 2



R	R′	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ в %						Т. пл. солей в °С		
									C		H		N				
							вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидратов	йодметилатов	йодэтилатов
$R=CH_3$	$R'=CH_3$	21	150—152	2	1,0432	1,5467	70,11	70,58	72,38	72,65	8,67	8,65	12,05	12,29	—	176 - 177	—
$R=CH_3$	$R'=C_2H_5$	32	150—152	1	1,0385	1,5416	74,52	74,72	73,13	73,16	9,00	8,88	11,45	11,36	—	180—181	—
$R=C_2H_5$	$R'=CH_3$	67,9	149—150	1	1,0029	1,5270	79,34	79,80	73,80	73,89	9,29	9,41	10,75	10,54	—	153—154	165—166
$R=C_2H_5$	$R'=C_2H_5$	55,7	150—151	1	1,0030	1,5140	81,12	82,36	74,40	74,55	9,55	9,40	10,20	10,44	—	143—144	174

ный слой отделяют, водный дважды экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Выход метилового эфира N-метил-2-бензофурфурилкарбаминовой кислоты 13,7 *г* (62,5 %); т. кип. 153—154°/2 *мм*; d_4^{20} 1,1677; n_D^{20} 1,5480.

Найдено %:	C 65,90;	H 5,61;	N 6,38
$C_{12}H_{13}NO_3$. Вычислено %:	C 65,74;	H 5,97;	N 6,38.

Метиловый эфир N-этил-2-бензофурфурилкарбаминовой кислоты получен аналогично N-метильному производному. Выход его составляет 85,8 %; т. кип. 160—161°/3 *мм*; d_4^{20} 1,1470; n_D^{20} 1,5408.

Найдено %:	C 66,75;	H 6,39;	N 6,14
$C_{13}H_{15}NO_3$. Вычислено %:	C 66,93;	H 6,48;	N 6,00.

Выводы

1. Синтезирован ряд моно- и ди-N-замещенных амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты. Изучено их восстановление в соответствующие амины алюмогидридом лития.

2. Получено 6 N-замещенных бензофурфуриламинов, 4 несимметричных этилендиамина и 2 уретана, не описанных в литературе.

Институт тонкой органической химии
АН Арм ССР

Поступило 15 I 1960

Ա. Լ. Մեջոյան, Մ. Հ. Կալդրիկյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում III. Բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի քանի մեկ- և երկ-N-տեղակալված ամիդների սինթեզը և նրանց վերականգնումը լիթիումի ալյումահիդրիդով

Ամփոփում

Հայտնի է, որ 2-ամինամեթիլ-2,3-դիհիդրոբենզոֆուրանի ածանցյալները բիոլոգիական տեսակետից ներկայացնում են որոշակի հետաքրքրություն։ Ինչ վերաբերում է չվերականգնված ֆուրանի օղակով 2-ամինամեթիլ-բենզոֆուրանի ածանցյալներին, սակայն նրանք համարյա չեն ուսումնասիրված, որը բացատրվում է այդ միացությունների ստացման դժվարություններով։

Հետաքրքիր էր զբաղվել 2-ամինամեթիլ-բենզոֆուրանների սինթեզի մեթոդների մշակմամբ, որոնցից մեկը կարող էր հանդիսանալ բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի N-տեղակալված ամիդների վերականգնումը լիթիումի ալյումահիդրիդով։ Այդ նպատակով ստացված են բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի մի շարք մեկ- և երկ-N-տեղակալված ամիդներ և ուսումնասիրված է նրանց վերականգնումը, լիթիումի ալյումահիդրիդով մինչև համապատասխան

ամինները։ Մեկտեղակալված ամիդների վերականգնման համար 1 մոլ ամիդին վերցված է 2 մոլ $LiAlH_4$, իսկ երկտեղակալվածների դեպքում—1,2 մոլ։ Ցույց է տրված, որ մեկտեղակալված ամիդները նույնիսկ $LiAlH_4$-ի այդպիսի մեծ ավելցուկի դեպքում վերականգնվում են ավելի դժվարությամբ, քան երկտեղակալվածները։ Մյուս կողմից, եթե վերականգնումը կատարվում է առանց տաքացնելու, ապա ամինի ելքը կազմում է 38—40%։ Ռեակցիոն խառնուրդը 8 ժամ տաքացնելիս ելքը մեծանում է մինչև 50—52,5%, իսկ հետագա տաքացմամբ (18—20 ժամ)՝ մինչև 69,5—50,5%։ Սինթեզված մեկ-N-տեղակալված-բենզոֆուրֆուրիլ ամինները օգտագործված են որպես ելանյութեր ոչ սիմետրիկ էթիլենդիամիններ և ուրեթաններ ստանալու համար։

N-Տեղակալված-բենզոֆուրֆուրիլամինների և ոչ սիմետրիկ էթիլենդիամինների բիոլոգիական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով ստացված են ջրում լուծելի նրանց աղերը՝ քլորհիդրատները, յոդմեթիլատները և յոդէթիլատները (աղ. 1, 2)։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Iomer,* J. Pharm. chim. **20**, 337 (1934); *D. Bovet, A. Simon,* C. r. soc. biol. **117**, 958 (1934); **116**, 842 (1934); Arch. Intern. pharmacodyn. **52**, 413 (1936); *E. Fourneau, D. Bovet, P. Maderni,* C. r. soc. biol. **115**, 1215 (1934); *J. Jacob,* Arch. Intern. pharmacodyn. **101**, 446 (1955).
2. *M. Polonovski,* C. r. **240**, 319 (1955); *H. Schmitt,* C. r. **240**, 2456 (1955).
3. *R. Gaertner,* J. Am. Chem. Soc. **73**, 4400 (1951).
4. *V. M. Micovic, M. Michailovic,* J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953).
5. *С. Г. Аветикян.* Кандидатская диссерация, Ереван, 1948.