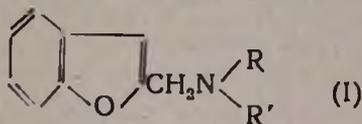


А. Л. Миджоян и М. А. Калдрикян

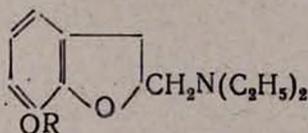
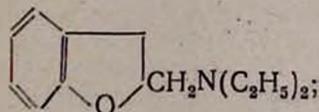
Исследования в области производных бензофурана

Сообщение IV. Синтез некоторых моно- и дизамещенных амидов 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты и их восстановление алюмогидридом лития

В предыдущем сообщении [1] нами был описан синтез некоторых бензофурфурилалкиламинов (I) восстановлением моно- и дизамещенных амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты:

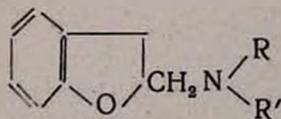


В литературе имеется указание на то, что 2,3-дигидробензофурфурилдиэтиламин, его 7-метокси-, 7-этоксипроизводные:



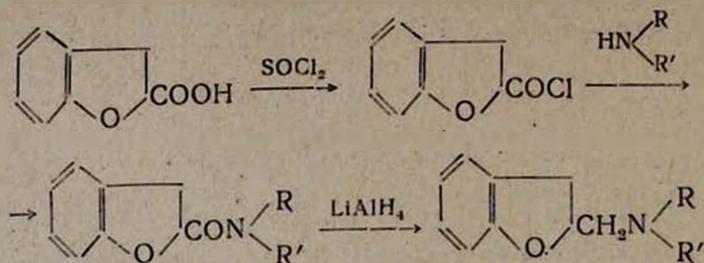
обладают местноанестезирующим действием [2]. Однако фармакологические свойства этих соединений еще недостаточно изучены. Эти амины синтезированы взаимодействием 2-бромометилкумарана с соответствующими диалкиламинами [3]. В дальнейшем теми же авторами показано, что 2-бромометилкумаран, полученный бромированием *o*-аллилфенилацетата с последующей циклизацией алкоголятом натрия, представляет собой не чистое вещество, а смесь двух изомеров: 2-бромометилкумарана и 3-бромохромана [4].

В связи с этим представлялась интересной разработка доступного метода синтеза 2,3-дигидробензофурфурилалкиламинов со следующей общей формулой:

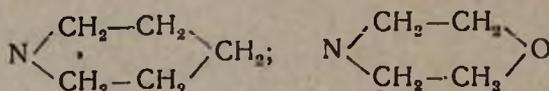


Это дало бы возможность получить различные *N*-алкилзамещенные 2,3-дигидробензофурфуриламины и изучить их фармакологические свойства.

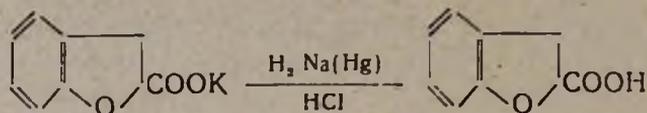
Синтез намечаемых аминов осуществлялся восстановлением соответствующих амидов 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты алюмогидридом лития:



где $\text{NRR}' = \text{NHCH}_3; \text{NHC}_2\text{H}_5; \text{N}(\text{CH}_3)_2; \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2;$



2,3-Дигидробензофуран-2-карбоновая кислота получалась восстановлением бензофуран-2-карбоновой кислоты 2%-ной амальгамой натрия в щелочной среде в основном по описанному в литературе способу [5] с некоторыми изменениями в деталях:



Исходя из литературных данных о том, что фуран-2-карбоновая кислота и ее эфиры гладко гидрируются под давлением в присутствии катализаторов никеля на окиси хрома или никеля Ренея до соответствующих производных тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, мы пытались получить 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновую кислоту гидрированием этилового эфира или самой бензофуран-2-карбоновой кислоты в автоклаве под давлением в присутствии катализатора никеля на окиси хрома в среде абсолютного этилового спирта.

При гидрировании бензофуран-2-карбоновой кислоты было констатирувано, что поглощение водорода не наблюдается даже при 160° и давлении 220 атм. в течение 10 часов, и взамен исходной кислоты из реакционной смеси выделяется в основном ее этиловый эфир (выход 51,1%; т. кип. $145-146/2$ мм; n_D^{20} 1,5580), омылением которого получается бензофуран-2-карбоновая кислота с т. пл. $191-192^\circ$; точка плавления смешанной пробы с известным образцом не дает депрессии. При гидрировании же этилового эфира бензофуран-2-карбоновой кислоты поглощение водорода начинается при 160° и давлении 180 атм. После перегонки реакционного продукта получается вещество с т. кип. $124-5^\circ/2$ мм; n_D^{20} 1,5304; d_4^{20} 1,1424, при омылении которого образуется белое кристаллическое соединение с т. пл. $140-147^\circ$. После перекристаллизации из 50%-ной уксусной кислоты точка плавления повышается до $161-163^\circ$. По-видимому, при гидрировании происходит расщепление бензофуранового кольца и образуется смесь различных кислот. Аналогичное явление наблюдали и Папа с сотрудниками [6]

при попытке восстановления бензофуран-2-карбоновой кислоты на катализаторе никель Ренея в щелочной среде.

Взаимодействием с незначительным избытком хлористого тионила в среде абсолютного бензола 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота превращена в хлорангидрид, который введен в реакцию с различными первичными и вторичными аминами, в том числе и коламином. Таким образом были получены моно- и ди-N-замещенные амиды 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты, восстановление которых проведено в эфирном растворе алюмогидрида лития. На один моль монозамещенного амида мы применяли 2,0 моля алюмогидрида лития, а для двузамещенного амида—1,5 моля. Как при восстановлении амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты, так и здесь продолжительность нагревания в течение 8—16 часов является важным фактором для обеспечения максимальных выходов.

Восстановление β-оксиэтиламида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты вследствие его плохой растворимости в бензоле и эфире проведено с применением видоизмененного аппарата Соклета, однако и при этом получается вещество с т. кип. 155—157°/2 мм, результаты количественных анализов которого неудовлетворительны.

Большинство амидов 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты, за исключением диэтиламида, представляет собой кристаллические вещества, хорошо растворимые в бензоле, спирте, плохо—в эфире, нерастворимые в воде.

Все 2,3-дигидробензофуран-2-карбонилалкиламины бесцветные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях.

Выходы и некоторые физико-химические константы синтезированных нами амидов 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты и соответствующих аминов приведены в таблицах 1 и 2.

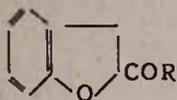
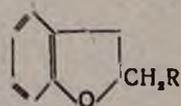


Таблица 1

R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	Т. пл. в °С	А н а л и з в %					
					С		Н		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃ NH	82,5	145—147	2	85—86	68,03	67,77	6,38	6,25	7,78	7,90
C ₂ H ₅ NH	89,6	161—162	5	69—70	68,89	69,08	6,95	6,80	7,00	7,32
(CH ₃) ₂ N	83,8	160—161	5	78—79	69,12	69,08	7,05	6,80	7,45	7,32
(C ₂ H ₅) ₂ N*	84,3	154—155	3	—	71,00	71,20	7,55	7,81	6,22	6,38
CH ₂ —CH ₂ —N CH ₂ —CH ₂	84,0	196—198	2	76—77	72,60	72,70	7,09	7,40	5,87	6,05
O—CH ₂ —CH ₂ —N CH ₂ —CH ₂	83,5	215—217	5	107—108	67,10	66,93	6,48	6,48	6,12	6,00
HOCH ₂ CH ₂ NH	65,3	215—217	3	69—70	63,62	63,75	6,02	6,32	6,75	6,75

* Вещество жидкое, d_4^{20} 1,1133; n_D^{20} 1,5365.

Таблица 2



R	Выход в %	Т кип. в °С	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
						найдено	вычис-лено	С		Н		N		хлор-гидратов	Йод-метилатов	Йод-этилатов
								найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено			
CH ₃ NH	80,6	102—103	2	1,0616	1,5355	47,89	47,71	73,65	73,59	7,91	8,02	8,33	8,58	201—202	164—165	—
C ₆ H ₅ NH	83,3	114—115	2	1,0354	1,5260	52,54	52,44	74,65	74,53	8,77	8,53	7,52	7,90	197—198	—	150—151
(CH ₃) ₂ N*	87,5	88—89	1	1,0225	1,5215	52,82	52,78	74,97	74,53	8,54	8,53	7,64	7,90	190—191	210—211	108—110
(C ₂ H ₅) ₂ N**	90,3	114—115	2	1,0033	1,5145	61,65	62,02	76,49	76,05	9,08	9,32	6,92	6,82	—	—	—
	90,6	145—146	4	1,0522	1,5370	64,50	64,32	77,49	77,37	8,50	8,81	6,72	6,44	178—179	140—141	—
	87,2	155—156	2	1,1166	1,5410	61,17	61,46	71,11	71,20	7,80	7,81	6,12	6,38	209—210	167—168	—

* по литературным данным, т. кип. 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина 134—135°/19 мм, т. пл. хлоргидрата 191—192°.

** по литературным данным, т. кип. 2,3-дигидробензофурфурилднэтиламина 140—141°/10 мм, т. пл. оксалата 122—123°, d₁₁²⁰ 1,011, n_D²⁰ 1,5219.

Для испытания биологических свойств 2,3-дигидробензофурфурилалкиламинов получены их растворимые в воде соли: хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты.

Полученные нами амины являются промежуточными продуктами для синтеза биологически активных соединений, однако сами, как таковые, могут представить фармакологический интерес.

Экспериментальная часть

2,3-Дигидробензофуран-2-карбоновая кислота. В раствор 280 мл воды и 23 г КОН при нагревании вносят 64,8 г (0,4 моля) бензофуран-2-карбоновой кислоты, смешанной с небольшим количеством воды. Полученный раствор переносят в стеклянный сосуд с притертой пробкой и после охлаждения постепенно, энергично перемешивая, прибавляют 1400 г 2%-ной амальгамы натрия. По окончании реакции водный раствор отделяют от ртути, нейтрализуют соляной кислотой. При этом выпадает 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота в виде масла, которое путем охлаждения и растирания стеклянной палочкой кристаллизуется. Кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из 50%-ной уксусной кислоты, т. пл. 113—114°. Выход 51,7 г или 80,5% теории.

Хлорангидрид 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты. Смесь 32,8 г (0,2 моля) 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты и 30,9 г (0,25 моля) хлористого тионила в 50 мл абсолютного бензола нагревают на водяной бане с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой 5—6 часов. После отгонки бензола и избытка хлористого тионила остаток перегоняют в вакууме, т. кип. 105—106°/1 мм. Выход 31,5 г (86,5%); d_4^{20} 1,2133; n_D^{20} 1,5514.

Найдено %: С 59,04; Н 4,03; Cl 19,29

$C_8H_7O_2Cl$. Вычислено %: С 59,19; Н 3,85; Cl 19,41.

Метиламид 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты. В сухой бензольный раствор 18,2 г (0,1 моля) хлорангидрида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты при охлаждении пропускают ток метиламина до привеса на 6,2 г. Смесь нагревают на водяной бане 3—4 часа, отфильтровывают образовавшийся солянокислый метиламин, промывают его абсолютным бензолом.

Отгоняют бензол, остаток перегоняют в вакууме, т. кип. 145—170°/2 мм. Выход 14,9 г (84,3%).

Этил-, диметиламиды 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты получены аналогично метиламиду.

Диэтиламид 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты, N-(2,3-дигидробензофуруил)-пиперидин и -морфолин, К смеси 0,2 моля соответствующего амина и 50 мл абсолютного бензола при охлаждении из капельной воронки прибавляют раствор 0,1 моля хлорангидрида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Реакционную массу нагревают на водяной бане 3—4

часа. Отфильтровывают хлоргидрат амина, промывают его абсолютным бензолом, отгоняют бензол, остаток перегоняют в вакууме.

β-Оксиэтиламинид 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты. К смеси 12,2 г (0,2 моля) коламина и 30 мл абсолютного бензола при охлаждении постепенно прибавляют в раствор 18,2 г (0,1 моля) хлорангидрида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты в среде абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане 3—4 часа, отгоняют бензол, к остатку прибавляют 30 мл воды. Водный слой отделяют от маслянистого и последний перегоняют в вакууме, т. кип. 215—7°/3 мм, т. пл. 69—70°. Выход 13,5 г (65,3%).

2,3-Дигидробензофурфурилалкиламины. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,2 моля (или 0,15 моля) алюмогидрида лития, растворенного в 200 мл абсолютного эфира. При перемешивании через капельную воронку постепенно прикапывают 0,1 моля амида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в случае монозамещенных амидов в течение 14—16 часов, а дизамещенных—от 8 до 10 часов и при охлаждении осторожно прибавляют 30 мл воды. Отфильтровывают осадок, промывают его несколько раз эфиром. Эфирный раствор высушивают над безводным серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

В ы в о д ы

1. Взаимодействием хлорангидрида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты с разными первичными и вторичными аминами получено 7 соответствующих амидов.

2. Изучено восстановление моно- и дизамещенных амидов 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты алюмогидридом лития и синтезировано 6 2,3-дигидробензофурфурилалкиламинов.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 10 V 1960

Ս. Լ. ՄՆԺՅՈՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում IV: 2,3-Դիհիդրոբենզոֆուրան-2-կարբոնաքլորի մի քանի մանր-և երկտեղակալված ամիդների սինթեզը և նրանց վերականգնումը լիթումի ալյումահիդրիդով

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ հաղորդման մեջ մենք նկարագրել ենք մի քանի բենզոֆուր-ֆուրիլակիլամինների սինթեզ, որը իրականացրել ենք վերականգնելով բեն-

դոֆուրան-2- կարբոնաթթվի մոնո- և երկտեղակալված ամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով: Ըստ զրականության տվյալների 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրֆուրիլիէթիլամինը և նրա 7- ալիօքսիածանցյալները ունեն տեղական անէսթեզիա առաջ բերող հատկություններ: Սակայն նրանց ֆարմակոլոգիական հատկությունները բավարար չափով ուսումնասիրված չեն:

Ներկա հաղորդումը վերաբերում է 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրֆուրիլակիլամինների համար մատչելի մեթոդի մշակմանը՝ հիմնված լիթիումի ալյումահիդրիդով 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթվի մոնո- և երկտեղակալված ամիդների վերականգնման վրա:

2,3-Վիհիդրոբենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթուն ստացել ենք բենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթուն հիմնալին միջավայրում 20/0-նոց նատրիումի ամալգամով վերականգնելով: Միաժամանակ փորձել ենք 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթուն սինթեզել ինչպես բենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթվի, այնպես էլ նրա էսթերի հիդրոլիզով ճնշման տակ, նիկելը քրոմի օքսիդի վրա կատալիզատորով: Սակայն բավարար արդյունքներ չենք ստացել:

2,3-Վիհիդրոբենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթուն թիոնիլի քլորիդի ազդեցությամբ վեր ենք ածել համապատասխան քլորանհիդրիդի, որը սեպտիկայի մեջ դնելով տարբեր առաջնային և երկրորդային ամինների հետ, ստացել ենք 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթվի մոնո- և երկտեղակալված ամիդներ: Վերջինները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնել ենք մինչև համապատասխան ամինները:

Սինթեզված 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրան-2-կարբոնաթթվի ամիդների և 2,3-դիհիդրոբենզոդոֆուրֆուրիլակիլամինների ելքերը և մի քանի ֆիզիկաքիմիական հաստատուները բերված են 1,2 աղյուսակներում:

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով ստացել ենք ամինների ջրում լուծելի աղեր՝ քլորիդրատներ, լողմեթիլատներ և լողէթիլտաներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Миджоян, М. А. Калдрисян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 55 (1960).
2. Gomez, J. Pharm. Chim. 20, 337 (1934).
3. E. Fourneau, P. Maderni, Y. de Lestrangle, J. Pharm. Chim. 18, 185 (1933).
4. A. Gabert, H. Normant, C. r. 235, 1407 (1952).
5. Stoermer, König, Ber. 39, 493 (1905).
6. D. Papa, E. Schwenk, H. F. Ginsberg, J. Org. Chem. 16, 253 (1951).