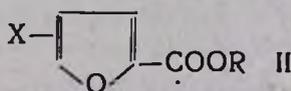
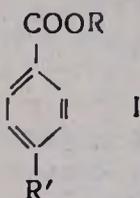


А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, М. А. Калдрикян

Исследования в области производных бензофурана

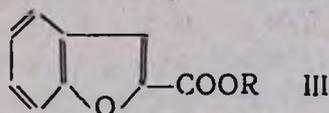
Сообщение V. Синтез некоторых аминоэфиров 3- и 5-метилбензофуран-2-карбоновых кислот

Сопоставление анестетической активности аминоэфиров замещенных бензойных (I) и фуран-2-карбоновых (II) кислот показало, что у соединений I структуры преобладают поверхностно-анестетические



R = остатки различных аминоспиртов,
 R' = H; NH₂; NHR; RO; X = H; CH₃; ROCH₃; Br

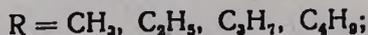
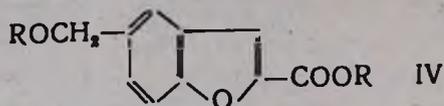
свойства, между тем как соединения II структуры являются лишь проводниковыми анестетиками [1, 2]. Для изучения вопроса, как изменится локализация анестетических свойств при сочетании бензольного и фуранового циклов в конденсированной структуре, одним из нас совместно с Аветикян еще в 1947 году были синтезированы [3] некоторые аминоэфиры кумариновой кислоты (III):



R = остатки различных аминоспиртов

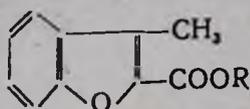
Из литературы известно, что действие местноанестезирующих веществ в значительной степени зависит от их липофильности [4].

Если анестезирующее вещество применяется в виде соли, то одним из решающих свойств является липофильность основания. Повышения липофильности можно, в общем, достичь путем увеличения липофильной (кислотной) части молекулы. Частным случаем повышения липофильности соединений является введение алкильных или алкоксильных групп. Это оправдало себя при синтезе аминоэфиров параалкоксибензойных кислот [5], которые оказались более активными, чем соответствующие им аминоэфиры бензойной кислоты. Исходя из этих данных, нами был синтезирован ряд аминоэфиров 5-алкоксиметилбензофуранкарбоновой кислоты (IV) [6]:

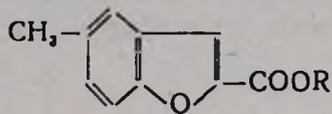


Аналогичные синтезы были проведены также некоторыми другими исследователями [7].

С целью дальнейшего расширения работ по изучению биологических свойств соединений этого ряда нами проведены синтезы аминокислот 3- и 5-метилбензофуран-2-карбоновых кислот (V, VI):

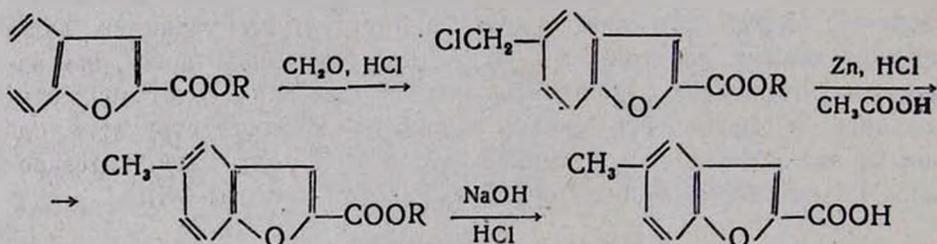


V



VI

Синтез соединений формулы VI был осуществлен на основании работ по хлорметилированию эфиров бензофуран-2-карбоновых кислот [8]. При этом получают эфиры 5-хлорметилбензофуран-2-карбоновой кислоты, восстановление и дальнейшее омыление которых приводит к 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоте:



3-Метилбензофуран-2-карбоновая кислота была получена по разработанному Боеме [9] методу: конденсацией α -хлорацетоуксусного эфира с фенолятом натрия, циклизацией образовавшегося промежуточного α -феноксацетоуксусного эфира и последующим омылением.

Взаимодействием этих кислот с хлористым тионом (взятым в небольшом избытке) в среде абсолютного бензола или хлороформа были получены с достаточно хорошими выходами соответствующие хлорангидриды. Последние вводились в реакцию с различными аминокислотами, в результате чего было получено 25 аминокислот V и VI структур.

Интересно отметить, что хлориды некоторых аминокислот (табл. 1, соед. 2 и 8 и табл. 2, соед. 2) плохо растворяются в воде; поэтому используемый обычно способ выделения свободного основания через хлористоводородную соль в этих случаях не применим. Продукт реакции обрабатывается разбавленной щелочью, и выделившееся основание экстрагируется эфиром.

Большинство аминоэфиров представляет собой густые, слегка желтоватые жидкости; некоторые из них кристаллические продукты. Все они хорошо растворимы в обычных органических растворителях, нерастворимы в воде. Некоторые физико-химические константы, а также выходы аминоэфиров приведены в таблицах 1 и 2.

С целью испытания фармакологических свойств получены хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты аминоэфиров 3- и 5-метилбензофуран-2-карбоновых кислот.

Экспериментальная часть

5-Метилбензофуран-2-карбоновая кислота получена омылением метилового эфира 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, синтезированного по разработанному нами ранее методу [8].

3-Метилбензофуран-2-карбоновая кислота получена известным в литературе методом [9]—конденсацией α -хлорацетоуксусного эфира с фенолятом натрия и последующей циклизацией образовавшегося α -феноксацетоуксусного эфира; т. пл. 192—193°. Выход 90—95%.

Хлорангидрид 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты. В 250 мл колбу, снабженную газоотводной трубкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 17,6 г (0,1 моля) 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, 15,4 г (0,13 моля) хлористого тионила и 50 мл абсолютного бензола. Смесь кипятят на водяной бане в течение 6—7 часов. Затем отгоняют бензол и избыток хлористого тионила. Остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 124—126°/2 мм; выход 18,3 г. (94,5%). При стоянии кристаллизуется; т. пл. 64—65°.

Найдено %: Cl 18,36

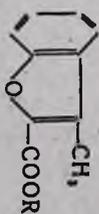
$C_{10}H_7ClO_2$. Вычислено %: Cl 18,25.

Хлорангидрид 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты получен аналогично хлорангидриду 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты; т. кип. 134—136°/6 мм, выход 80,9%.

Аминоэфиры 5-метил- и 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты. В 100 мл колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,05 моля хлорангидрида 5- или 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, 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 несколько мл концентрированного раствора едкого натра и несколько раз экстрагируют эфиром. Соединенный бензольный слой и эфирные экстракты высушивают над сернокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме (см. табл. 1 и 2).

Хлоргидраты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира 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.

Таблица 1



| R | Выход в % | Г. кит. в С° | Давление в мм | d_{4}^{20} | n_D^{20} | МКД | | А н а л и з | | | | Т. пл. солей в С° | | | | |
|--|-----------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------|-----------|-------------|-----------|--------|-----------|-------------------|-----------|-------------|------------|--------------|
| | | | | | | найдем | вычислено | С | | Н | | N | | ход-метилат | ход-этилат | ход-глицерат |
| | | | | | | | | найдем | вычислено | найдем | вычислено | найдем | вычислено | | | |
| * $(C_2H_5)_2NCH_2CH_3$ | 77,2 | 200—202 | 6 | 1,1134 | 1,5520 | 70,95 | 67,82 | 67,68 | 67,99 | 6,85 | 6,92 | 5,90 | 5,66 | 229—230 | 179—180 | 196—197 |
| $(C_2H_5)_2NCH_2CH_3$ | 88,3 | 177—180 | 3 | 1,0741 | 1,5412 | 80,57 | 77,06 | 70,09 | 69,80 | 7,32 | 7,68 | 4,79 | 5,08 | 143—144 | 182—183 | 156—187 |
| $(CH_3)_2NCH_2CH_2C(C_2H_5)_2H$ | 79,6 | 184—185 | 3 | 1,0725 | 1,5370 | 80,15 | 77,06 | 69,50 | 69,80 | 7,42 | 7,68 | 5,21 | 5,08 | 85—86 | 140—142 | 169—170 |
| $(C_2H_5)_2NCH_2CH_2C(C_2H_5)_2H$ | 67,2 | 190—192 | 4 | 1,0578 | 1,5323 | 88,99 | 86,29 | 71,01 | 71,25 | 7,98 | 8,30 | 4,84 | 4,61 | 95—96 | — | — |
| $(CH_3)_2NCH_2C(C_2H_5)_2H-C(C_2H_5)_2H$ | 87,5 | 212—213 | 6 | 1,0600 | 1,5344 | 84,90 | 81,67 | 70,37 | 70,37 | 7,84 | 8,01 | 5,12 | 4,84 | 115—116 | — | 175—177 |
| $(C_2H_5)_2NCH_2C(C_2H_5)_2H-C(C_2H_5)_2H$ | 86,9 | 202—203 | 4 | 1,0313 | 1,5270 | 94,91 | 90,91 | 72,21 | 71,89 | 8,62 | 8,57 | 4,74 | 4,41 | — | 102—103 | 129—125 |
| $(CH_3)_2NCH_2C(C_2H_5)_2CH_3$ | 78,9 | 186—187 | 3 | — | т. пл. 42—43 | — | 70,27 | 70,56 | 7,98 | 8,01 | 4,81 | 4,84 | 208—209 | 152—153 | 189—190 | |
| $(C_2H_5)_2NCH_2C(C_2H_5)_2CH_3$ | 86,1 | 188—191 | 3 | — | т. пл. 50—52 | — | 72,10 | 71,89 | 8,57 | 8,57 | 4,67 | 4,41 | 175—176 | — | 122—124 | |
| $[(CH_3)_2NCH_2]_2CH$ | 73,7 | 182—184 | 2 | — | т. пл. 38—40 | — | 67,26 | 67,00 | 8,08 | 7,94 | 8,90 | 9,20 | 230—231 | — | 155—156 | |
| ** $[(C_2H_5)_2NCH_2]_2CH$ | 74,3 | 202—204 | 4 | 1,0609 | 1,5225 | 103,72 | 104,09 | 70,29 | 69,96 | 8,64 | 8,94 | 7,70 | 7,77 | 148—150 | 178—180 | — |
| *** $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ | 89,7 | 206—208 | 3 | 1,1222 | 1,5565 | 82,36 | 79,47 | 71,34 | 71,05 | 7,15 | 7,36 | 4,78 | 4,87 | 188—190 | 189—190 | 227—228 |
| $O-CH_2-CH_2-CH_2-NCH_2CH_2$ | 87,8 | 206—208 | 3 | 1,1945 | 1,5648 | 78,81 | 76,50 | 66,31 | 66,41 | 6,50 | 6,61 | 4,97 | 4,84 | 222—223 | 156—157 | 220—221 |
| $(C_2H_5)_2NCH_2CH_2SCH_2CH_2$ | 60,5 | 205—207 | 3 | 1,1378 | 1,5610 | 95,88 | 94,26 | 64,74 | 64,44 | 7,29 | 7,51 | 3,98 | 4,17 | 120—122 | 82—84 | 145—147 |

* Аминоэфир синтезирован ранее [7].

** Плавится при 41—43°.

*** Плавится при 65—66°.

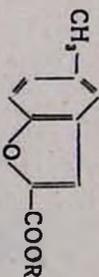


Таблица 2

| R | Выход в % | Т. кип. в °С | Давление в мм | d ₄ ²⁰ | n _D ²⁰ | M _{RD} | | Анализ в % | | | | Т. пл. солей в °С | | | | |
|--|-----------|--------------|---------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------|------------|-------|---------|-----------|-------------------|-------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | | найдено | вычислено | С | Н | найдено | вычислено | подметка | порт-этикет | хлор-гидрат | | |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ C ₁₂ | 76,5 | 178—181 | 2 | 1,1015 | 1,5490 | 71,39 | 67,82 | 67,77 | 67,99 | 6,96 | 6,92 | 5,48 | 5,66 | 185—186 | 149—151 | 183 |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ Cl ₂ | 87,7 | 184—185 | 3 | 1,0691 | 1,5387 | 80,62 | 77,06 | 70,04 | 69,80 | 7,41 | 7,68 | 4,99 | 5,08 | 135 | 186 | 179 |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ H | 83,6 | 184—185 | 4 | 1,0662 | 1,5340 | 80,27 | 77,06 | 70,03 | 69,80 | 8,01 | 7,68 | 5,22 | 5,08 | 169—170 | 165 | 134—136 |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ H | 69,8 | 199—201 | 7 | 1,0524 | 1,5310 | 89,17 | 86,29 | 71,14 | 71,25 | 8,37 | 8,30 | 4,87 | 4,61 | 179—181 | — | — |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ H—C(CH ₃) ₂ H | 73,0 | 194—195 | 3 | 1,0648 | 1,5304 | 83,98 | 81,67 | 70,81 | 70,56 | 7,79 | 8,01 | 4,97 | 4,84 | 149—152 | 174—155 | — |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ H—C(CH ₃) ₂ H | 84,6 | 183—184 | 1 | 1,0321 | 1,5250 | 94,24 | 90,91 | 71,78 | 71,89 | 8,53 | 8,57 | 4,60 | 4,41 | 146—147 | 157—158 | — |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ | 73,5 | 173—174 | 1 | — | Т. пл. | 47—8° | — | 70,47 | 70,56 | 7,96 | 8,01 | 4,58 | 4,84 | 105 | 152—154 | 171—172 |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ | 74,6 | 204—205 | 5 | 1,0314 | 1,5217 | 93,80 | 90,91 | 71,57 | 71,89 | 8,55 | 8,57 | 4,35 | 4,41 | 191—192 | — | 119—120 |
| [(CH ₃) ₂ NCH ₂] ₂ CH | 80,8 | 195—197 | 4 | 1,0662 | 1,5356 | 88,94 | 85,61 | 67,22 | 67,00 | 8,20 | 7,94 | 8,91 | 9,20 | 175—177 | 138—140 | 231 |
| [(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂] ₂ CH | 75,6 | 205—207 | 4 | — | Т. пл. | 46—47° | — | 69,82 | 69,96 | 9,11 | 8,94 | 7,47 | 7,77 | 136—137 | 160—162 | 140 |
| CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —NCH ₂ CH ₂ | 85,4 | 205—207 | 4 | 1,1205 | 1,5570 | 82,56 | 73,47 | 71,02 | 71,05 | 7,18 | 7,36 | 4,96 | 4,87 | 182—184 | 113—164 | 195—197 |
| O—CH ₂ —CH ₂ —NCH ₂ CH ₂ | 78,8 | 210—212 | 4 | 1,1837 | 1,5610 | 79,13 | 76,50 | 66,68 | 66,41 | 6,60 | 6,61 | 5,14 | 4,84 | 205—206 | 64—105 | 210 |

Йодалкилаты аминокэфиров. К эфирному раствору аминокэфира приливают йодистый алкил; при стоянии выпадает осадок. В некоторых случаях требуется нагревание на водяной бане с обратным холодильником в течение нескольких часов. Выпавший осадок отсасывают и промывают абсолютным эфиром.

В ы в о д

С целью фармакологических испытаний взаимодействием хлорангидридов 3- и 5-метилбензофуран-2-карбоновых кислот с различными аминспиртами синтезированы 25 аминокэфиров, из них 24 описываются впервые.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 20 V 1960

Ս. Լ. Մճջոյան, Հ. Ս. Հարոյան, Մ. Հ. Կալդրիկյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում V: 3- և 5-Մեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների մի քանի ամինաէսթերների սինթեզը

Ա մ փ ո փ ու մ

Տեղակալված բենզոական թթուների [1] և ֆուրան-2-կարբոնաթթուների ամինաէսթերների (II) անեսթեզիա առաջացնելու հատկությունների համեմատությունը ցույց է տալիս, որ I տիպի միացությունները հիմնականում մակերևութային անեսթեզիա առաջացնող նյութեր են, իսկ II տիպի միացությունների մոտ գերակշռում է հաղորդակցական անեսթեզիան: Նպատակ ունենալով պարզել, թե՛ այդ հատկություններից որը կգերակշռի կոնդենսված բենզոֆուրանի օդակ պարունակող միացությունների մեջ, նախկինում մենք սինթեզել ենք տեղակալված բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների մի շարք ամինաէսթերներ:

Ներկա հաղորդման մեջ, որը հանդիսանում է այդ աշխատանքների շարունակությունը, նկարագրված է 3- և 5-մեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների մի շարք ամինաէսթերների սինթեզը: 5-Մեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուն ստացել ենք տեքստում բերված սխեմայի համաձայն, 3-մեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուն՝ ա-քլորացնետաքացախաթթվական էսթերը կոնդենսելով նատրիումի ֆենոլատի հետ և առաջացած ֆենօքսիացնետաքացախաթթվական էսթերը ցիկլիզացիայի ենթարկելով: 3- և 5-Բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուները բենզոլի կամ քլորոֆորմի միջավայրում թիոնիլի քլորիդի հետ փոխազդեցության մեջ դնելով ստացել ենք նրանց քլորանհիդրիդները, որոնցից մի շարք ամինաալիրտների փոխազդեցությամբ ստացել ենք համապատասխան ամինաէսթերները:

Հնդամենը սինթեզել ենք 3- և 5-բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթուների 25 ամինաէսթերները, ինչպես նաև նրանց քլորհիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

Սինթեզված միացութիւնների որոշ ֆիզիկա-քիմիական հաստատունները բերված են 1 և 2 աղյուսակներում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, ЖОХ 18, 751, 767 (1946); А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР 17, 145 (1953).
2. А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР 18, 107 (1953).
3. С. Г. Аветикян, Кандидатская диссертация, Ереван, 1948.
4. J. C. Gray, J. C. Geddes, J. Pharm. Pharmacol. 8, 89 (1954).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН АН АрмССР 18, 75 (1954); А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, А. Н. Огансян, ДАН АрмССР 18, 7 (1954); А. Л. Мнджоян, Л. В. Гюлбудагян, Изв. АН АрмССР, ХН 9, 37 (1956).
6. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 193 (1958).
7. R. O. Clinton, M. Wilson, J. Am. Chem. Soc. 73, 1852 (1951). R. O. Clinton, Ам. пат. 2,652, 399 (1954) [С. А. 49, 381в (1955)].
8. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 45 (1958).
9. W. R. Vochte, Org. Synt. 33, 43 (1953).