

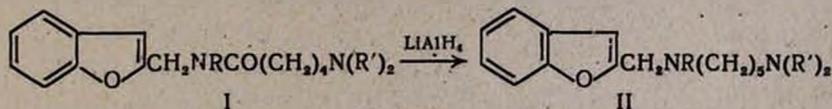
А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян и М. А. Калдрикян

Исследования в области производных бензофурана

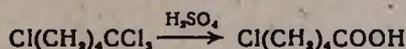
Сообщение IX. Синтез некоторых бензофурфуриалкиламинов ω -хлор- и ω -диалкиламиноалкилкарбоновых кислот

С целью получения новых, более эффективных ганглиолитических средств, лишенных нежелательных побочных действий на организм, взаимодействием хлоргидратов диалкиламиноалкилхлоридов с бензофурфуриалкиламидами нами были синтезированы N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметиленамины [1]. Однако этим путем не удалось осуществить синтез диаминов с полиметиленовой цепочкой из 4 и 5 углеродных атомов. Так, при нагревании хлоргидрата диалкиламинобутил- или диалкиламиноамилхлорида с бензофурфуриалкиламидами при 140—150° в течение 6—8 часов соответствующие диамины не получают. Из реакционной смеси обратно извлекается бензофурфуриалкиламид, а хлоргидрат диалкиламиноамилхлорида, по-видимому, в условиях опыта подвергается внутримолекулярной циклизации. Аналогичное явление описано Кочетковым и сотрудниками [2] при синтезе несимметричных диаминов ряда гармина.

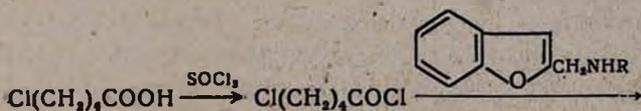
Представляла интерес разработка нового метода синтеза несимметричных пентаметиленаминов. Одним из путей их синтеза может служить восстановление бензофурфуриалкиламинов ω -диалкиламиновалериановой кислоты алюмогидридом лития:

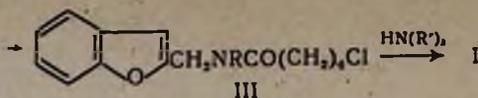


С этой целью гидролизом тетрахлорпентана нами получена ω -хлорвалериановая кислота по описанному способу [3]:



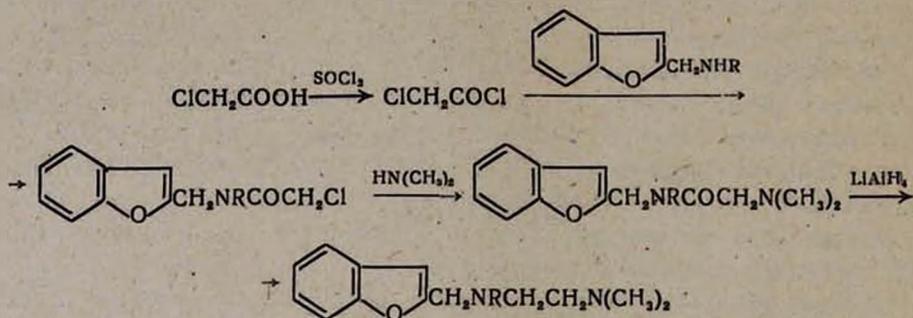
Взаимодействием с хлористым тионилем ω -хлорвалериановая кислота превращена в хлорангидрид, который введен в реакцию с бензофурфуриалкиламидами. Полученные бензофурфуриалкиламиды ω -хлорвалериановой кислоты при нагревании с диалкиламидами в запаянных трубках на водяной бане в течение 18—20 часов переведены в соответствующие аминокамиды:





Восстановление бензофурфуриалкиламидов ω -диалкиламино- ω -дериановой кислоты проведено взаимодействием эфирного раствора алюмогидрида лития с бензольными растворами аминоксидов. При этом получены *N*-алкил-*N*-бензофурфурил-*N'*,*N'*-диалкилпентаметилен-диамины с 75—85%-ными выходами.

Так как выходы *N*-алкил-*N*-бензофурфурил-*N'*,*N'*-диметилэтилен-диаминов [1], полученных из хлоргидрата диметиламиноэтилхлорида и бензофурфуриалкиламинов, очень низкие (21—30%), то мы нашли целесообразным синтезировать их также вышеуказанным методом — восстановлением алюмогидридом лития соответствующих аминоксидов, полученных из бензофурфуриалкиламидов хлоруксусной кислоты:

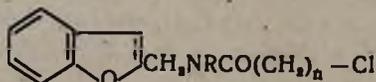


При этом выход *N*-алкил-*N*-бензофурфурил-*N'*,*N'*-диметилэтилен-диаминов составляет 75—78%.

По литературным данным, некоторые бензиламины алифатических и замещенных алифатических кислот обладают противосудорожным действием, которое повышается при замещении водородного атома кислотной части галоидами, в частности хлором.

Наиболее активным препаратом этого ряда оказался бензиламид β -хлорпропионовой кислоты, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, нашедший клиническое применение под названием хибикон (хлоракон) [4]. Для исследования влияния на биологические свойства алкоксирадикалов в бензольном кольце синтезированы 4-алкоксифенилацетамиды [5].

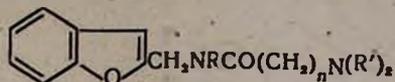
Исходя из этих данных, было интересно синтезировать и ряд бензофурфуриалкиламидов ω -хлоралкилкарбоновых кислот с общей формулой:



Это дало бы возможность исследовать изменение биологических свойств этих соединений при замене бензиламиногруппы бензофурфуриалкиламиногруппой. Необходимые для синтеза этих амидов ω -хлор-

алкилкарбоновые кислоты с общей формулой $Cl(CH_2)_nCOOH$, где $n=4, 6, 8, 10$, получены в основном по описанному способу—гидролизом продуктов теломеризации—тетрахлоралканов [3]. β -Хлорпропионовая кислота ($n=2$) получена взаимодействием акрилонитрила с хлористоводородной кислотой. В процессе синтеза бензофурфуриалкиламидов ω -хлоралкилкарбоновых кислот замечается, что амиды β -хлорпропионовой кислоты при стоянии превращаются в стеклообразные вещества. По-видимому, при этом отщепляется хлористый водород и полученный амид акриловой кислоты полимеризуется.

Взаимодействием бензофурфуриалкиламидов ω -хлоралкилкарбоновых кислот с диалкиламинами нами получены соответствующие аминокислоты с общей формулой:



где $n=1, 4, 6, 8, 10$; $R=CH_3$; C_2H_5 ; $R'=CH_3$; C_2H_5

Синтезированные нами хлорамиды и аминокислоты представляют собой густые желтоватые жидкости, не растворимые в воде и хорошо растворимые в обычных органических растворителях.

Некоторые из них при длительном стоянии кристаллизуются.

Экспериментальная часть

ω -Хлоралкилкарбоновые кислоты получены гидролизом тетра-хлоралканов по описанному способу [3].

Хлорангидриды ω -хлоралкилкарбоновых кислот получены взаимодействием этих кислот с хлористым тиоилом [6].

Бензофурфуриалкиламиды ω -хлоралкилкарбоновых кислот.

К раствору 0,1 моля хлорангидрида ω -хлоралкилкарбоновой кислоты в 50 мл абсолютного эфира при охлаждении льдом прибавляют 0,2 моля бензофурфуриалкиламина в 100 мл абсолютного эфира.

После нагревания смеси на водяной бане в течение 3—4 часов прибавляют 30 мл воды и раствор обрабатывают 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции (конго). Эфирный слой отделяют от водного, последний экстрагируют эфиром. После высушивания соединенного эфирного экстракта над безводным сернокислым натрием отгоняют эфир, а остаток перегоняют в вакууме.

Данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных хлорамидов приведены в таблице 1.

Бензофурфуриалкиламиды ω -диалкиламиноалкилкарбоновых кислот. В запаянной трубке помещают 0,1 моля диалкиламина в 50 мл абсолютного бензола и 0,05 моля бензофурфуриалкиламина хлоралкилкарбоновой кислоты. После нагревания смеси на водяной бане в течение 17—20 часов содержимое трубки обрабатывают 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Бензольный слой отделяют от водного, последний обрабатывают раство-

Таблица 1



R	n	Выход в %	T. кип. в °C	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		C		H		N		Cl	
							найдено	вычислено								
CH ₃	1	80	205—207	5	—	—	—	—	60,56	60,63	4,78	5,08	5,63	5,88	15,00	14,89
C ₂ H ₅	1	82,1	202—204	4	—	—	—	—	62,10	62,02	5,36	5,60	5,77	5,56	14,18	14,08
CH ₃	4	87,1	213—215	3	1,1841	1,5572	76,07	75,53	64,67	64,40	6,32	6,48	4,74	5,00	12,42	12,67
C ₂ H ₅	4	89,6	225—227	4	1,1620	1,5500	80,53	80,15	65,68	65,75	6,57	6,87	5,10	4,77	12,28	12,08
CH ₃	6	86,8	232—234	3	1,1448	1,5465	85,21	84,77	66,64	66,33	6,88	7,20	4,62	4,55	11,80	11,51
C ₂ H ₅	6	82,6	236—238	3	1,1293	1,5388	89,25	89,39	66,88	67,17	7,45	7,51	4,51	4,35	11,32	11,01
CH ₃ *	8	75,1	228—230	1	—	—	—	—	68,17	67,94	7,51	7,80	4,15	4,17	10,51	10,55
C ₂ H ₅	8	82	234—236	1	1,0965	1,5320	98,85	98,62	69,00	68,65	7,75	8,06	3,99	4,00	10,46	10,13
CH ₃	10	71,1	253—255	1	1,0894	1,5300	103,21	103,24	69,24	69,39	8,12	8,33	4,11	3,85	10,01	9,75
C ₂ H ₅	10	89,7	258—260	1	1,0838	1,5250	107,53	107,86	70,23	69,91	8,33	8,53	3,98	3,70	9,55	9,39
CH ₃ N(C ₂ H ₅)SOCH ₂ Cl	6	79,8	215—317	6	—	—	—	—	60,38	60,22	5,87	5,89	5,54	5,85	14,98	14,81
CH ₃ N(C ₂ H ₅)SOCH ₂ Cl	6	82,3	220—222	6	—	—	—	—	61,86	61,53	6,31	6,35	5,15	5,52	14,14	13,97

* Вещество плавится при 40—42°



R	R'	n	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_{20}^{20}	n_D^{20}	MRD		А н а л и з в %					
								найдено	вычислено	С		Н		N	
										найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	CH ₃	1	71,5	180—182	4	1,1116	1,5510	70,69	69,99	68,04	68,26	7,43	7,36	11,18	11,37
CH ₃	C ₂ H ₅	1	78,4	160—162	1	1,0594	1,5330	80,36	79,22	69,91	70,04	7,85	8,08	10,49	10,21
C ₂ H ₅	CH ₃	1	70,5	185—187	4	1,0932	1,5425	75,00	74,61	69,45	69,20	7,65	7,74	10,98	10,76
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	75,7	180—182	1	1,0844	1,5410	83,55	83,84	70,57	70,80	8,06	8,38	9,86	9,78
CH ₃	CH ₃ *	4	84,4	200—202	2	1,0741	1,5410	84,35	83,84	70,59	70,80	8,03	8,38	9,44	9,78
CH ₃	C ₂ H ₅	4	86,1	225—227	3	1,0523	1,5225	93,26	93,08	72,29	72,11	8,88	8,91	8,68	8,85
C ₂ H ₅	CH ₃ **	4	77,5	215—217	3	1,0618	1,5290	87,62	88,46	71,56	71,48	8,40	8,66	9,35	9,26
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4	75,6	215—217	2	1,0447	1,5280	97,39	97,69	72,74	72,69	9,00	9,15	8,62	8,47
CH ₃	CH ₃	6	78,5	216—218	2	1,0461	1,5296	93,35	93,08	72,42	72,11	9,00	8,91	9,08	8,85
CH ₃	C ₂ H ₅	6	75,2	221—223	1	1,0298	1,5240	102,35	102,31	73,46	73,21	9,20	9,36	8,39	8,13
C ₂ H ₅	CH ₃	6	64,6	220—222	2	1,0356	1,5245	97,69	97,69	73,00	73,69	9,24	9,15	8,24	8,47
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	67,8	232—234	1	1,0269	1,5208	106,27	106,93	73,52	73,70	9,32	9,28	8,15	7,81
CH ₃	CH ₃	8	83,2	235—237	2	1,0270	1,5240	102,63	102,31	73,01	73,21	9,38	9,36	7,86	8,13
CH ₃	C ₂ H ₅	8	69,8	242—244	2	1,0214	1,5205	110,54	111,55	74,16	74,15	9,45	9,74	7,29	7,52
C ₂ H ₅	CH ₃	8	65	237—239	2	1,0151	1,5200	107,34	106,93	73,40	73,70	9,67	9,28	7,66	7,81
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	68,7	237—239	1	1,0101	1,5170	115,77	116,17	74,83	74,56	9,93	9,90	7,03	7,24
CH ₃	CH ₃	10	65,5	234—236	1	1,0096	1,5155	111,36	111,55	74,28	74,15	10,01	9,74	7,27	7,52
CH ₃	C ₂ H ₅	10	64,8	253—255	1	1,0079	1,5130	119,46	120,78	75,20	74,95	9,81	10,06	6,74	6,99
C ₂ H ₅	CH ₃	10	66,9	242—244	1	1,0125	1,5230	116,63	116,17	74,88	75,56	10,10	9,90	7,23	7,24
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	65,1	264—266	1	1,0143	1,5195	124,14	125,40	75,41	75,31	10,12	9,72	7,03	6,75

* вещество при долгом стоянии кристаллизуется, т. пл. 59—60°

** т. пл. 53—54°

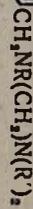
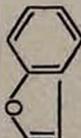


Таблица 3

R	R'	n	Выход в %	T. кип. в °C	Давление в мм	d ₄ ²⁰	p _D ²⁰	M _{RD}		А н а л и з в %				T. пл. солей в °C	T. пл. пикратов в °C			
								найдено	вычислено	C	H	N	найдено			вычислено	найдено	вычислено
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	78,1	155—157	6	1,0400	1,5435	70,45	70,11	72,66	72,38	8,63	8,67	11,71	12,05	176—177	173—174	226—227
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	78,9	147—148	4	1,0351	1,5406	74,76	74,72	72,92	73,13	8,78	9,00	11,05	11,37	180—181	163—164	—
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5	84,8	168—169	4	0,9890	1,5228	84,71	83,96	74,57	74,40	9,40	9,55	9,96	10,20	105—108	—	—
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5	79,8	171—173	4	0,9864	1,5167	88,41	88,58	75,12	74,95	9,87	9,78	9,71	9,71	99—100	154—155	—
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5	86	182—183	4	0,9767	1,5157	93,46	93,20	75,28	75,44	10,16	9,99	9,43	9,26	92—93	136—137	131—132
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5	75	190—192	4	0,9748	1,5140	97,73	97,82	75,93	75,90	10,15	10,19	8,52	8,85	110—111	—	126—127

ром едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над безводным сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных аминамидов приведены в таблице 2.

N-Алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилэтилен- и -пентаметилендиамины. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,1 моля ялмогилрида лития в 150 мл абсолютного эфира. При перемешивании прибавляют 0,05 моля бензофурфуриалкиламида диалкиламиноуксусной или ω-диалкиламиновалериановой кислоты в 50 мл абсолютного эфира. После нагревания смеси на водяной бане в течение 10—12 часов при охлаждении колбы водой прибавляют 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, эфирные фильтраты высушивают под сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных диаминов приведены в таблице 3.

Выводы

1. Разработан новый метод синтеза N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилпентаметилендиаминов, заключающийся в восстановлении бензофурфуриалкиламидов ω-диалкиламиновалериановой кислоты. Синтезировано 4 новых несимметричных пентаметилендиамина. Аналогичным способом получены и N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диметилендиамины.

2. Для биологических исследований синтезировано 12 бензофурфуриалкиламидов ω-хлоралкилкарбоновых кислот.

3. Взаимодействием бензофурфуриалкиламидов ω-хлоралкилкарбоновых кислот с диалкиламинами синтезировано 20 амидов ω-диалкиламиноалкилкарбоновых кислот.

Институт тонкой органической химии
АН АрмянССР

Поступило 20 XI 1951

Ս. Լ. Մեջոյան, Հ. Ս. Հառոյան և Մ. Հ. Կալգրիկյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում IX: ω-Քլոր- և ω-դիալկիլամինամիլկարբոնաթթուների մի քանի բենզոֆուրֆուրիլալկիլամիդների սինթեզը

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ հաղորդման մեջ նկարագրված է N-ալկիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N',N'-դիալկիլալկոլիմիթիլեն-դիամինների սինթեզը բենզոֆուրֆուրիլալկիլամիդների և դիալկիլամինոալկիլըլորիդըլորհիդրատների փոխազդեցության մի-

շոցով: Այդ եղանակով մեզ չհաջողվեց ստանալ 4 և 5 ածխածին ունեցող պոլիմեթիլենային շղթայով դիամիններ: Այդ պատճառով հետաքրքրութիւն էր ներկայացնում ոչ սիմետրիկ պենտամեթիլեն-դիամինների սինթեզի նոր մեթոդի մշակումը: Այդպիսի ճանապարհներից մեկը կարող է հանդիսանալ օ-դիալիլամինալաբրիանաթթվի բենզոֆուրֆուրիլալիլամիդների վերականգնումը լիթիումի ալյումահիդրիդով: Այդ նպատակով օ-քլորվալերիանաթթվի քլորանհիդրիդի և բենզոֆուրֆուրիլալիլամիդների փոխազդեցութամբ ստացել ենք համապատասխան քլորամիդներ: Վերջիններս դիալիլամինների հետ փակ խողովակում 18—20 ժամ տաքացնելով վեր ենք ածել ամինամիդների, որոնք 75—85%₀ ելքերով վերականգնել ենք N-ալիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-դիալիլպենտամեթիլենդիամիններին:

Քանի որ նախորդ եղանակով ստացված N-ալիլ-N-բենզոֆուրֆուրիլ-N', N'-դիմեթիլէթիլենդիամինների ելքերը շատ ցածր էին, ապա մենք նրանց սինթեզել ենք նաև այս մեթոդով՝ դիմեթիլամինաքացալաթթվի բենզոֆուրֆուրիլալիլամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով: Այս դեպքում դիամինների ելքը հասավ 75—78%₀-ի:

Ելնելով գրականութլան այն տվյալներից որ որոշ օ-քլորալիլկարբոնաթթուների բենզիլամիդներ (քլորակոն) ունեն հակացնցումային հատկութլուններ, մենք սինթեզել ենք մի շարք օ-քլորալիլկարբոնաթթուների բենզոֆուրֆուրիլալիլամիդներ՝ օ-քլորալիլկարբոնաթթուների քլորանհիդրիդները բենզոֆուրֆուրիլալիլամիդների հետ օնակցիալի մեջ մտցնելով: Ստացված ամիդներից դիալիլամինների հետ սինթեզել ենք նաև համապատասխան ամինամիդներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 55 (1960).
2. Н. Ф. Кучерова, В. П. Евдаков, Н. К. Кочетков, ЖОХ 28, 1962 (1958).
3. R. Joyce, W. Hanford, J. Harman, J. Am. Chem. Soc. 70, 2529 (1948); Пат. США 2,398,430 [С. А. 40, 3768 (1946)]; А. Н. Несмелков, Л. И. Захаркин, Изв. АН СССР, ОХН 1855, 224.
4. B. Harned, R. Cunnipgham, M. Klark, J. Pharm. Exptl. Therap. 107, 408 (1953); D. Davidson, C. Lombroso, New. Engl. J. Med. 251, 897 (1954) [С. А. 49, 4151 h (1955)].
5. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН 14, 157 (1961).
6. N. J. Clark, A. F. Hams, Biochem. J. 55, 839 (1953) [С. А. 49, 1613 i (1955)].