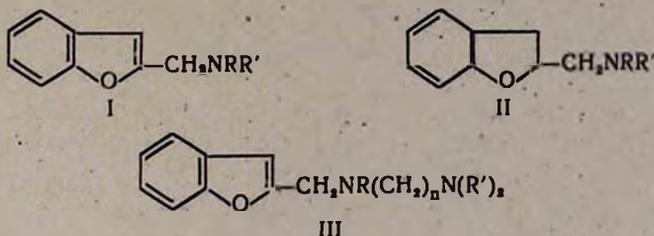


А. Л. Миджоян, А. С. Азарян, М. А. Ирадян и А. А. Ароян

## Исследования в области производных бензофурана

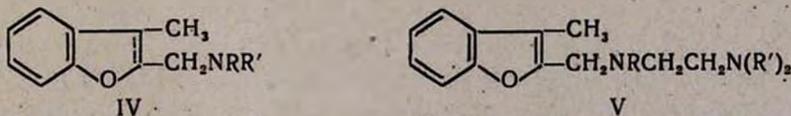
Сообщение X. Синтез некоторых N-алкил-N-(3-метилбензофурфурил)-N',N'-диалкилэтилендиаминов

В предыдущих сообщениях [1,2] описан синтез некоторых бензофурфурилалкиламинов (I), 2,3-дигидробензофурфурилалкиламинов (II) и несимметричных N-алкил-N-бензофурфурил-N',N'-диалкилполиметилендиаминов (III):

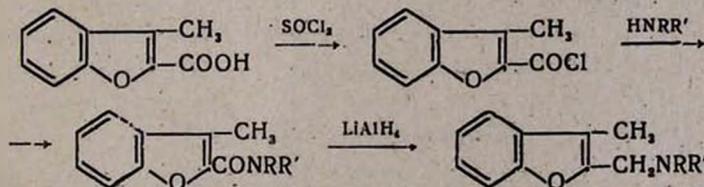


Биологические исследования показали, что некоторые из синтезированных несимметричных диаминов бензофуранового ряда обладают высокой ганглиоблокирующей активностью [3].

С целью дальнейшего исследования связи между химическим строением и ганглиоблокирующей активностью представляло интерес осуществление синтеза 3-метилбензофурфурилалкиламинов (IV) и их использование для получения новых несимметричных этилендиаминов (V):



Синтез 3-метилбензофурфурилалкиламинов проведен по следующей схеме:



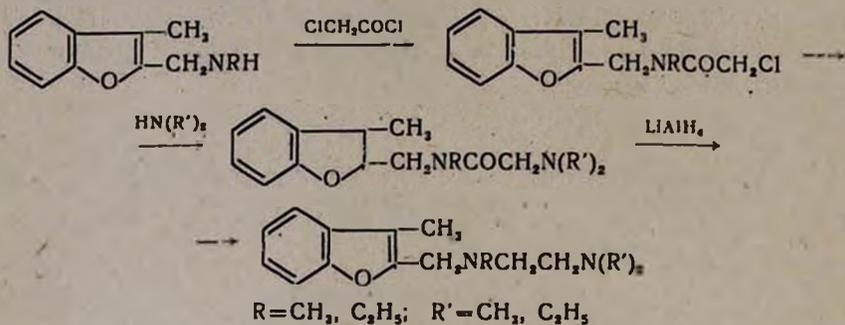
R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NRR'—пиперидил-1, морфолил-4

Необходимая для этих реакций 3-метилбензофуран-2-карбоновая кислота синтезирована конденсацией α-хлорацетоуксусного эфира с

фенолятом натрия и последующим омылением образовавшегося эфира [4].

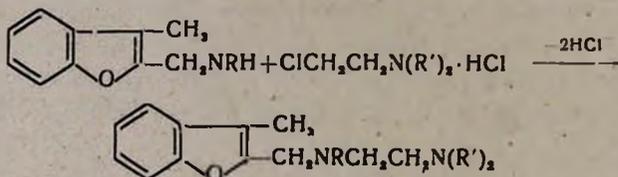
Взаимодействием этой кислоты с хлористым тионилем в среде абсолютного бензола получен ее хлорангидрид, который введен в реакцию с различными первичными и вторичными аминами. Синтезированные таким образом моно- и ди-N-замещенные амиды 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты восстановлены алюмогидридом лития в соответствующие амины.

Синтез N-алкил-N-(3-метилбензофурфурил)-N',N'-диалкилэтилендиаминов осуществлен восстановлением алюмогидридом лития аминоксидов, полученных по следующей схеме:



Диамины получают с 70—85%-ными выходами.

В поисках более простого способа получения диаминов синтез этих соединений проведен также взаимодействием 3-метилбензофурфурилкалиламинов с хлоргидратами диалкиламиноэтилхлоридов:



Выходы N-алкил-N-(3-метилбензофурфурил)-N',N'-диметилэтилендиаминов составили 20—25%, а диэтил-аналогов—75—80%.

Синтезированные моно- и диамины представляют собой не растворимые в воде светло-желтые жидкости. Некоторые физико-химические константы и данные элементарного анализа полученных соединений приведены в таблицах 1—3.

С целью фармакологических исследований получены растворимые в воде соли—хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты.

### Экспериментальная часть

*3-Метилбензофуран-2-карбоновая кислота* получена конденсацией  $\alpha$ -хлорацетоуксусного эфира с фенолятом натрия и последующей циклизацией образовавшегося  $\alpha$ -феноксацетоуксусного эфира. Т. пл. 192—193° [4].

*Хлорангидрид 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты* получен взаимодействием 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты с хлористым тиоилом в среде бензола. Выход 92,7%, т. кип. 134—135°/6 мм [5].

*Метиламид 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты.* К 6,2 г (0,2 моля) метиламина, растворенного в 50 мл абсолютного бензола, при охлаждении льдом прибавляют 19,5 г (0,1 моля) хлорангидрида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. Отфильтровывают хлоридат метиламина, промывают его абсолютным бензолом. После отгонки бензола остаток сливают в стакан и закристаллизовавшийся метиламид 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты отфильтровывают. Выход 17,5 г (92,5%), т. пл. 124—125°. Этил-, диметил-, диэтиламыды 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты, 1-(3-метилбензофууроил-2)-пиперидин и 4-(3-метилбензофууроил-2)-морфолин получены аналогичным образом, с тем отличием, что эти амиды перегонялись в вакууме (таблица 1).

*3-Метилбензофурфурилалкиламины.* В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,3 моля алюмогидрида лития в 300 мл абсолютного эфира. При перемешивании прибавляют 0,15 моля амида 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 100 мл абсолютного эфира. После прибавления всего амида смесь нагревают на водяной бане 18—20 часов. Затем при охлаждении и перемешивании по каплям прибавляют 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Соединенные фильтраты высушивают над сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Некоторые физико-химические константы, а также выходы аминов приведены в таблице 2.

*3-Метилбензофурфурилалкиламиды хлоруксусной кислоты.* К раствору 0,1 моля хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 50 мл абсолютного эфира при охлаждении льдом прибавляют 0,2 моля 3-метилбензофурфурилалкиламина в 100 мл абсолютного эфира. После нагревания смеси на водяной бане в течение 3—4 часов прибавляют 50 мл воды, раствор подкисляют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции (конго).

Эфирный слой отделяют от водного, последний экстрагируют эфиром. После высушивания соединенного эфирного экстракта над сернокислым натрием отгоняют эфир, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 3-метилбензофурфурилметиламида хлоруксусной кислоты 20,8 г (82,9%); т. кип. 197—198°/4 мм,  $d_4^{20}$  1,2706;  $n_D^{20}$  1,5780.  $M R_D$  найдено 65,73, вычислено 66,43.

Найдено %: Cl 13,91

$C_{13}H_{14}ClNO_2$ . Вычислено %: Cl 14,04.

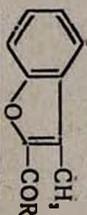
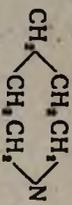
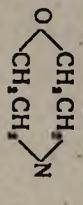
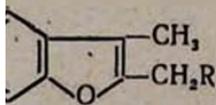


Таблица 1

R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD		Анализ в %					
						найдено	вычислено	С		Н		N	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>2</sub> NH	92,5	—	124—125	—	—	—	—	70,07	69,83	5,72	5,85	7,09	7,40
C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> NH	95,0	165—167/4	100—101	—	—	—	70,58	70,91	6,19	6,44	6,93	6,89	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	78,2	159—161/4	—	1,1455	1,5775	58,81	70,89	70,91	6,90	6,44	6,52	6,89	
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	95,2	163—165/3	63—64	—	—	—	72,47	72,70	7,34	7,41	6,35	6,06	
CH <sub>2</sub> 	83,1	195—196/5	61—62	—	—	—	73,85	74,05	7,57	7,01	5,91	5,75	
O 	82,4	206—208/5	70—71	—	—	—	68,24	68,56	6,38	6,16	5,61	5,71	

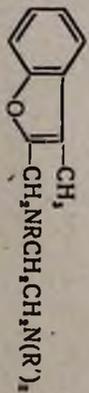
R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	
$\text{CH}_3\text{NH}$	72,0	135—136/4	—	1,0703	1,5600	5
$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$	84,4	130—132/3	—	1,0387	1,5510	5
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	65,6	112—114/3	—	1,0357	1,5480	5
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	87,6	126—128/2	—	1,0081	1,5250	6
$\text{CH}_2 \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	62,3	160—162/4	53	—	—	
$\text{O} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	71,0	169—170/4	72	—	—	

Таблица 2



$\text{MR}_D$		А н а л и з в %						Т. пл. солей в $^{\circ}\text{C}$		
найдено	вычислено	С		Н		N		йод-метилаты	йод-этилаты	хлор-гидраты
		найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
2,95	51,97	75,68	75,39	7,55	7,41	7,66	7,99	183—184	172—173	189—190
8,12	56,59	76,39	76,15	7,93	7,98	7,46	7,40	202—203	152—153	197—198
8,03	56,93	76,38	76,15	8,30	7,98	7,71	7,40	—	—	222—223
6,04	66,17	77,76	77,37	8,85	8,81	6,74	6,44	158—159	168—169	145—146
—	—	78,34	78,56	8,20	8,35	6,32	6,10	198—199	178—179	242—243
—	—	72,37	72,70	7,08	7,40	5,54	6,05	182—183	—	258—259

Таблица 3



R	R'	Способ получения	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD		Анал. з в %						Т. пла. солей в °С		
							найдено	вычислено	С	найдено	вычислено	Н	найдено	вычислено	N	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	A(B)	60,1 (22)	140—142/1	1,0099	1,5372	76,21	74,73	72,89	73,13	9,00	9,01	11,34	11,36	—	—	236—238
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	80,0	173—175/4	1,0257	1,5370	83,55	83,96	74,60	74,41	9,24	9,55	10,46	10,21	129—130	—	185—186
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	A(B)	85,5 (24)	179—181/6	1,0170	1,5330	79,46	79,34	73,73	73,80	9,27	9,28	10,68	10,75	171—173	123—125	214—116
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	70,4	158—160/1	1,9889	1,5271	89,68	88,58	74,88	74,96	9,54	9,78	9,47	9,74	—	—	—

Выход 3-метилбензофурфурилэтиламида хлоруксусной кислоты 20,8 г (78,8%); т. кип. 190—192°/3 мм,  $d_4^{20}$  1,2167;  $n_D^{20}$  1,5691.  $MR_D$  найдено 71,57, вычислено 71,04.

Найдено %: Cl 13,34

$C_{14}H_{16}ClNO_2$ . Вычислено %: Cl 13,38.

*3-Метилбензофурфурилалкилами́ды диалкиламиноуксусных кислот.* Смесь 0,1 моля диалкиламина в 50 мл абсолютного бензола и 0,05 моля 3-метилбензофурфурилалкиламида хлоруксусной кислоты нагревают в запаянной трубке в водяной бане в течение 18—20 часов. Содержимое трубки подкисляют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Бензольный слой отделяют от водного, последний подщелачивают раствором едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

Выход 3-метилбензофурфурилметиламида диметиламиноуксусной кислоты 78,0%; т. кип. 212—213°/9 мм,  $d_4^{20}$  1,1010;  $n_D^{20}$  1,5500.  $MR_D$  найдено 75,37, вычислено 74,74.

Найдено %: C 68,99; H 7,55; N 11,00

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ . Вычислено %: C 69,20; H 7,74; N 10,76.

Выход 3-метилбензофурфурилэтиламида диметиламиноуксусной кислоты 87,4%; т. кип. 175—177°/2 мм,  $d_4^{20}$  1,0837;  $n_D^{20}$  1,5460.  $MR_D$  найдено 80,19, вычислено 79,35.

Найдено %: C 70,24; H 8,26; N 9,86

$C_{16}H_{22}N_2O_2$ . Вычислено %: C 70,04; H 8,15; N 10,21.

Выход 3-метилбензофурфурилэтиламида диэтиламиноуксусной кислоты 74,4%; т. кип. 193—195°/3 мм,  $d_4^{20}$  1,0566;  $n_D^{20}$  1,5350.  $MR_D$  найдено 89,11, вычислено 88,59.

Найдено %: C 71,73; H 8,87; N 9,19

$C_{18}H_{26}N_2O_2$ . Вычислено %: C 71,49; H 8,66; N 9,26.

*N-Алкил-N-(3-метилбензофурфурил)-N',N'-диалкилэтилендиамины.* А. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,1 моля алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира. При перемешивании из капельной воронки прибавляют 0,05 моля 3-метилбензофурфурилалкиламида диалкиламиноуксусной 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 над серноокислым натрием, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных диаминов приведены в таблице 3.

Б. Смесь 0,1 моля хлоргидрата диалкиламиноэтилхлорида и 0,2 моля алкил-3-метилбензофурфуриламина нагревают на сплаве Вуда при температуре 140—150° в течение 6—8 часов. Затем обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра, экстрагируют эфиром и высушивают над сернистым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (таблица 3).

### В ы в о д ы

1. Синтезировано 6 амидов 3-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты и 6 3-метилбензофурфуриалкиламинов.

2. Взаимодействием 3-метилбензофурфуриалкиламинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты получены хлорамиды, которые переведены в соответствующие аминокамиды. Восстановлением последних алюмогидридом лития получено 4 N-алкил-N-(3-метилбензофурфурил)-N',N'-диалкилэтилендиамина. Для испытания фармакологических свойств получены растворимые в воде соли аминов и диаминов (хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты).

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 3 IV 1963

Ս. Լ. Մճոյան, Հ. Ս. Ազարյան, Մ. Ա. Իրադյան և Հ. Ա. Հարոյան

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում X: Մի քանի N-ալկիլ-N-(3-մեթիլբենզոֆուրֆուրիլ)-N',N'-դիալկիլէթիլեն-դիամինների սինթեզը

Ո Վ Փ Ո Փ Ո Վ

Քիմիական կառուցի և դանդախալիտիկ ակտիվության միջև եղած կապը ուսումնասիրելու նպատակով հետաքրքրություն էր ներկայացնում 3-մեթիլբենզոֆուրֆուրիլալկիլամինների սինթեզը և նրանց օգտագործումը նոր, ոչ սինտորիկ էթիլենդիամինների ստացման համար:

3-Մեթիլբենզոֆուրֆուրիլալկիլամինների սինթեզը իրականացված է թթվի քլորանհիդրիդի և առաջնալին ու երկրորդալին ամինների փոխադրեցությունից ստացված 3-մեթիլբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի N-տեղակալված ամիդները, լիթիումի ալյումինահիդրիդով վերականգնելով:

N-Ալկիլ-N-(3-մեթիլբենզոֆուրֆուրիլ)-N', N'-դիալկիլէթիլենդիամինները սինթեզված են 70—85% ելքերով 3-մեթիլբենզոֆուրֆուրիլալկիլամիններից և քլորքացալաթթվի քլորանհիդրիդից ստացված համապատասխան ամինամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով: Ավելի պարզ մեթոդ գտնելու նպատակով հիշյալ դիամինները սինթեզված են նաև 3-մեթիլբենզոֆուրֆուրիլալկիլամինները դիալկիլամինալկիլքլորիդների քլորհիդրատների հետ փոխադրեցության մեջ մացնելով: Սակայն այս դեպքում

N-ալկիլ-N-(3-մեթիլբենզոֆուրոլիլ)-N',N'-դիմեթիլէթիլենդիամինների ելքերը կազմում են 20—25%, իսկ դիէթիլալիլ համամասնները 75—80%:

Ֆարմակոլոգիական հետազոտութլունների նպատակով ստացված են ամինների և դիամինների ջրում լուծելի աղերը՝ քլորիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 55 (1960); 14, 495 (1961).
2. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 85 (1962).
3. А. Л. Мнджоян, В. М. Авакян, Изв. АН АрмССР (серия биол. наук) 16, (1963).
4. W. N. Voghte, Org. Synth. 33, 43 (1953).
5. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 425 (1960).