

УДК 542.91+547.728

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА

ХИИ. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ БЕНЗОФУРФУРИЛАЛКИЛАМИНОВ И N,N-БЕНЗОФУРФУРИЛ- И N,N-2,3-ДИГИДРОБЕНЗОФУРФУРИЛАЛКИЛ-N',N'-ДИАЛКИЛПОЛИМЕТИЛЕНДИАМИНОВ

А. Л. МНДЖОЯН, М. А. КАЛДРИҚЯН,
 Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН и А. А. АРОЯН

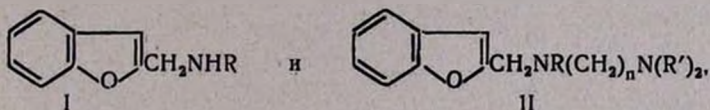
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 22 III 1968

Синтезированы N,N-2,3-дигидробензофурфурилалкил-N',N'-диалкилэтилендиамны и N,N-бензофурфурилалкил-N',N'-диалкилполиметиленидиамны для испытания их ганглиоблокирующих свойств.

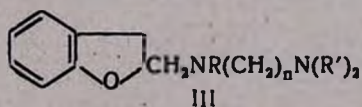
Табл. 3, библи. ссылок 1.

Ранее нами синтезированы бензофурфурил-, 2,3-дигидробензофурфурилалкиламины и несимметричные полиметиленидиамны с формулами



предварительные фармакологические испытания которых показали, что йодметилаты соединения (II) обладают выраженным ганглиолитическим действием, причем самыми активными оказались препараты 6817 (II, R=C₂H₅, R'=CH₃, n=6) и 6829 (II, R=C₂H₅, R'=CH₃, n=7), которые уже в очень малых дозах — 0,05—0,075 мг/кг — блокируют возбуждающее действие субехолина [1].

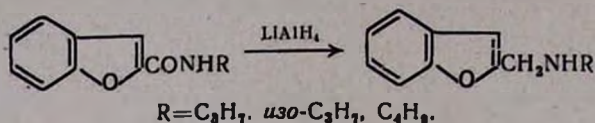
Исходя из этих данных, мы нашли целесообразным синтезировать также аналоги вышеуказанных несимметричных полиметиленидиаминов с 2,3-дигидробензофурфурильными остатками.



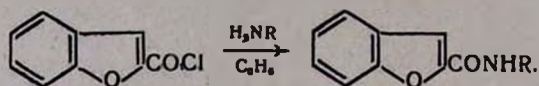
Изучение диаминов (III) выявит изменение ганглиолитических свойств, связанное с восстановлением двойной связи бензофуранового кольца.

В настоящей статье приводится также синтез полученных впервые бензофурфурилалкиламинов и несимметричных полиметиленидиаминов (II) с пропильным, изопропильным и бутильным радикалами.

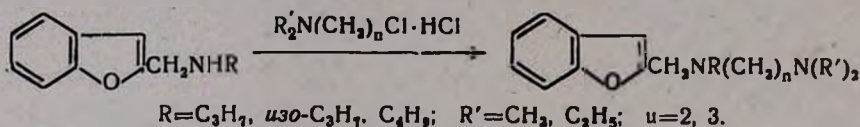
Синтез соединений (I) осуществлен восстановлением соответствующих амидов бензофуран-2-карбоновой кислоты алюмогидридом лития:



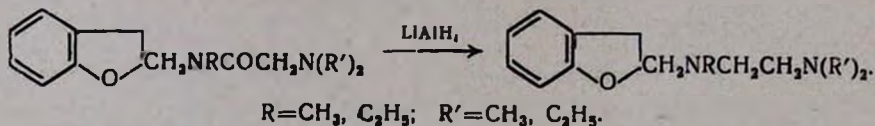
Амиды были получены взаимодействием хлорангидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты с аминами в среде абсолютного бензола:



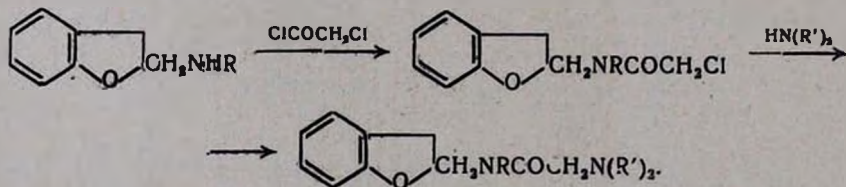
Введением бензофурфуриалкиламинов в реакцию с хлоргидратами диалкиламиноалкилхлоридов при 140—150° синтезированы несимметричные полиметилendiамины (II):



Синтез N-алкил-N-2,3-дигидробензофурфурил-N',N'-диалкилэтилендиаминов (III) осуществлен восстановлением 2,3-дигидробензофурфуриалкиламидов диалкиламиноуксусных кислот алюмогидридом лития:



Аминоамиды синтезированы действием соответствующих хлорамидов, полученных из хлорангидрида хлоруксусной кислоты и 2,3-дигидробензофурфуриалкиламинов, с диалкиламинами:



Экспериментальная часть

Алкиламиды бензофуран-2-карбоновой кислоты. К раствору 0,1 моля соответствующего алкиламина в 75 мл абсолютного бензола при охлаждении прикапывают 0,05 моля хлорангидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл того же растворителя. Смесь нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. После охлаждения кри-

сталлы отсасывают, промывают абсолютным бензолом. Из фильтрата отгоняют бензол, остаток перегоняют в вакууме.

Пропиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты. Выход 92,3%, т. кип. 161—165°/2 мм. Найдено %: С 70,76, Н 6,80, N 7,10. $C_{13}H_{13}NO_2$. Вычислено %: С 70,91, Н 6,44, N 6,89.

изо-Пропиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты. Выход 97,0%, т. кип. 155—157°/1 мм; т. пл. 97—98° (из бензола). Найдено %: С 70,84, Н 6,34, N 6,90. $C_{13}H_{13}NO_2$. Вычислено %: С 70,91, Н 6,44, N 6,89.

Бутиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты. Выход 94,0%, т. кип. 165—168°/1 мм. Найдено %: С 71,57, Н 7,20, N 6,59. $C_{13}H_{13}NO_2$. Вычислено %: С 71,86, Н 6,95, N 6,44.

Бензофурфурилалкиламины. К раствору 0,15 моля алюмогидрида лития в 200 мл эфира, при перемешивании прикапывают 0,1 моля амида бензофуран-2-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане 18—20 часов. При охлаждении осторожно прибавляют 30 мл воды, отфильтровывают осадок, хорошо промывают эфиром. Эфирный раствор высушивают над безводным сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме.

Бензофурфурилпропиламин. Выход 73,6%, т. кип. 121—123°/1 мм, d_4^{20} 1,0364, n_D^{20} 1,5480. M_{R_D} найдено 57,93, вычислено 56,59. Найдено %: С 76,13, Н 7,98, N 7,71. $C_{12}H_{15}NO$. Вычислено %: С 76,15, Н 7,98, N 7,40. Т. пл. хлоргидрата 153—154°.

Бензофурфурилизопропиламин. Выход 72,5%, т. кип. 112—114°/1 мм, d_4^{20} 1,0272, n_D^{20} 1,5453. M_{R_D} найдено 58,26, вычислено 56,59. Найдено %: С 76,27, Н 8,10, N 7,32. $C_{12}H_{15}NO$. Вычислено %: С 76,15, Н 7,98, N 7,40. Т. пл. хлоргидрата 167—168°.

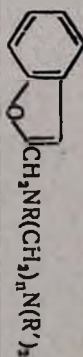
Бензофурфурилбутиламин. Выход 70,8%, т. кип. 128—130°/1 мм, d_4^{20} 1,0276, n_D^{20} 1,5405. M_{R_D} найдено 62,10, вычислено 61,21. Найдено %: С 76,94, Н 8,64, N 6,99. $C_{13}H_{17}NO$. Вычислено %: С 76,80, Н 8,42, N 6,89. Т. пл. хлоргидрата 176—177°.

N,N-Бензофурфурилалкил-N',N'-диалкилполиметиленамины. Смесь 0,1 моля бензофурфурилалкиламина и 0,05 моля хлоргидрата диалкиламиноалкилхлорида нагревают при 140—150° в течение 8—10 часов. Содержимое колбы обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра, экстрагируют эфиром, высушивают над безводным сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Йодметилаты и йодэтилаты получены в абсолютном ацетоне нагреванием в запаянных трубках в течение 6—7 часов. Большинство из них оказались гигроскопичными.

2,3-Дигидробензофурфурилалкиламиды диалкиламиноуксусных кислот. Смесь 0,1 моля диалкиламина, 0,05 моля 2,3-дигидробензофурфурилалкиламида хлоруксусной кислоты и 50 мл абсолютного

Таблица 1

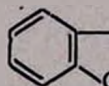


R	R'	n	Выход, %	Т. кип., °C	Давление, мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	M _{RD}		Молекулярная формула	А н а л и з, %				Т. пл. солей, °C			
								найденно	вычислено		С		Н		найденно	вычислено	подмети- лат	подэти- лат
											найденно	вычис- лено	найденно	вычис- лено				
C ₃ H ₇	CH ₃	2	43,2	152—153	1	1,0290	1,5385	79,21	79,34	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O	73,82	73,81	9,65	9,29	10,55	10,75	—	—
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	75,0	158—160	1	0,9859	1,5272	88,97	88,57	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	74,65	74,95	9,67	9,78	9,47	9,40	151—152	170—171
C ₃ H ₇	CH ₃	3	45,4	153—155	1	0,9981	1,5303	84,97	83,96	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	74,19	74,41	9,87	9,55	10,40	10,20	—	—
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	3	53,6	160—162	1	0,9908	1,5258	93,67	93,20	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,62	75,45	10,30	10,00	9,07	9,25	—	—
цзо-C ₃ H ₇	CH ₃	2	42,5	148—150	1	1,0288	1,5424	79,70	79,34	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O	73,52	73,81	9,12	9,29	10,61	10,75	—	—
цзо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	66,6	155—157	1	1,0014	1,5315	89,18	88,57	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,19	74,95	9,50	9,78	9,60	9,40	201—203	—
цзо-C ₃ H ₇	CH ₃	3	43,5	158—160	1	1,0121	1,5400	85,07	83,96	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	74,55	74,41	9,65	9,55	10,41	10,20	—	—
цзо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	3	66,7	165—167	1	0,9912	1,5260	93,66	93,20	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,20	75,45	9,75	10,00	9,15	9,25	—	—
C ₄ H ₉	CH ₃	2	47,4	155—158	1	1,0249	1,5358	83,46	83,96	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	74,37	74,41	9,10	9,55	9,88	10,20	226—228	—
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	2	77,3	165—166	1	0,9879	1,5273	93,85	93,20	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,54	75,45	9,69	10,00	9,46	9,25	210—211	218—219
C ₄ H ₉	CH ₃	3	47,2	155—157	1	1,0014	1,5318	89,22	88,57	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,02	74,95	10,05	9,78	9,76	9,40	—	—
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	3	54,3	172—174	1	0,9820	1,5218	98,26	97,81	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O	75,75	75,95	9,72	10,18	9,14	8,86	—	186—188

186—188

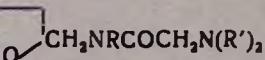


R	R'	Выход, %	Т. кип., °C	Давление, мм	d_4^{20}	n_D^{20}	
CH ₃	CH ₃	80,2	184—185	5	1,0935	1,5362	7
CH ₃	C ₂ H ₅	78,7	190—192	1	1,0691	1,5280	7
C ₂ H ₅	CH ₃	73,1	190—192	5	1,0730	1,5298	7
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	74,5	194—195	1	1,0554	1,5240	8



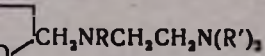
R	R'	Выход, %	Т. кип., °C	Давление, мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D	
							найдено	вычислено
CH ₃	CH ₃	61,3	147—148	5	1,0011	1,5192	71,08	70,57
CH ₃	C ₂ H ₅	57,1	159—161	5	0,9920	1,5160	79,89	79,80
C ₂ H ₅	CH ₃	62,7	148—151	5	0,9954	1,5177	75,55	75,19
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	59,1	162—163	5	0,9796	1,5130	84,81	84,43

Таблица 2



MR _D		Молекулярная формула	А н а л и з, %					
най- дено	вычис- лено		С		Н		N	
			най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
0,84	70,58	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	67,75	67,71	7,98	8,15	11,60	11,28
9,60	79,82	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	69,82	69,52	8,92	8,71	10,42	10,13
5,51	75,20	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	68,73	68,67	8,63	8,45	10,74	10,67
4,19	84,43	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	70,16	70,30	8,81	9,02	9,42	9,64

Таблица 3



Молекулярная формула	А н а л и з, %						Т. пл. солей, °C	
	С		Н		N		подме- тилат	под- этилат
	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	вычис- лено	най- дено		
C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O	72,01	71,75	9,71	9,46	11,76	11,95	212—213	190—191
C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O	73,23	73,27	9,78	9,98	10,97	10,67	194—195	—
C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	72,21	72,53	9,58	9,74	11,43	11,27	205—206	214—215
C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O	73,57	73,86	10,46	10,21	10,31	10,13	164—165	180—181

бензола нагревают в запаянной трубке 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 раствором едкого натра, экстрагируют эфиром, высушивают над безводным сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

N,N-2,3-Дигидробензофурфурилалкил-*N',N'*-диалкилэтилендиамин. К раствору 0,1 моля алюмогидрида лития в 150 мл эфира при перемешивании прибавляют 0,05 моля 2,3-дигидробензофурфурилалкиламида диалкиламиноуксусной кислоты в 50 мл сухого эфира. Нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов. Затем при охлаждении колбы водой прибавляют 30 мл воды. Отфильтровывают осадок, промывают эфиром, эфирные фильтраты высушивают над сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Йодметилаты и йодэтилаты получены аналогично йодметилатам и йодэтилатам *N,N*-бензофурфурилалкил-*N',N'*-диалкилполиметиленаминам.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՖՈՐՖՈՐԱՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱԴՐՈՒՄ

XII. ՄԻ ՔԱՆԻ ԲԵՆԶՈՖՈՐՖՈՐԱՆԻ ԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ *N,N*-2,3-ԴԻԶԻԴՐՈՐԲԵՆԶՈՆՈՐՖՈՐԱՆԻ-*N',N'*-ԴԻԱԿԻԼՊՈԼԻՄԵՏԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Լ. ՄԵԶՈՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿԱՆ, Բ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆԶԱՆՅԱՆ ԵՎ Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ելնելով առաջնորդ սինթեզած ոչ սիմետրիկ պոլիմեթիլենդիամինների ֆարմակալոգիական հատկություններից, նպատակահարմար գտանք սինթեզել նաև 2,3-դիհիդրոբենզոֆուրֆուրիլալիլ ուղիղալիներ պարունակող ոչ սիմետրիկ պոլիմեթիլենդիամիններ, ինչպես նաև պրոպիլ, իզոպրոպիլ, բուտիլ ուղիղալիներով բենզոֆուրֆուրիլալիլամիններ:

Վերջիններիս սինթեզը իրականացրել ենք բենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի տեղակալված ամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով. Ստացված բենզոֆուրֆուրիլալիլամինները դիալիլամինալիլբրոմիդների բրոմհիդրատների հետ 140—150°-ում փոխազդելով սինթեզել ենք ոչ սիմետրիկ պոլիմեթիլենդիամիններ:

Դիալիլամինաքացախաթթուների 2,3-դիհիդրոբենզոֆուրֆուրիլալիլամիդները վերականգնել ենք լիթիումի ալյումահիդրիդով և ստացել *N,N*-2,3-դիհիդրոբենզոֆուրֆուրիլալիլ-*N',N'*-դիալիլպոլիմեթիլենդիամիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикан, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 55, 365 (1960); 15, 85 (1962).