

А. А. Ароян, Н. Х. Хачатрян

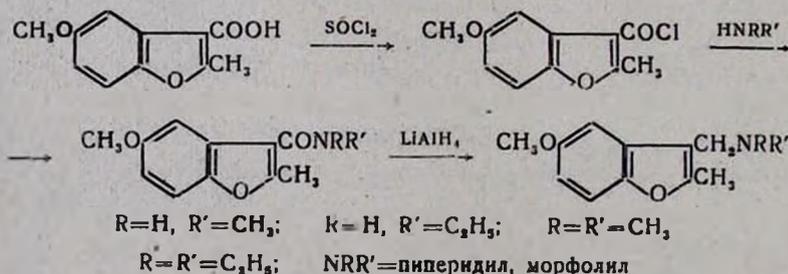
Производные бензофурана

XI. Синтез некоторых аминов и этилсдiamiнов, содержащих 2-метил-5-метоксибензофуриловый радикал

Терентьев, Гринев и Пан-Бон Хвар. детально исследовали реакцию получения этилового эфира 2-метил-5-оксибензофуран-3-карбоновой кислоты взаимодействием *l*-бензохинона с ацетоуксусным эфиром, примененную впервые Пехманом [1] и Икута [2]. В первоначальных опытах этот эфир получался вместе с диэтиловым эфиром 2,6-диметилбензо-(1,2-в; 4,5-в¹)-дифуран-3,7-дикарбоновой кислоты [3]. Однако, увеличивая концентрацию *l*-бензохинона в реакционной смеси, им удалось синтезировать этиловый эфир 2-метил-5-оксибензофуран-3-карбоновой кислоты почти без всяких примесей и с высоким выходом [4]. Гидролизом последнего ими была получена 2-метил-5-оксибензофуран-3-карбоновая кислота, а метилированием — соответствующее 5-метоксипроизводное.

Известно, что кольцо бензофурана входит в состав ряда природных и синтетических соединений, имеющих сосудорасширяющие, симпатолитические [5], антибактериальные [6] и другие свойства. Для дальнейшего расширения исследований в области производных бензофурана, проведенных в ИТОХ [7,8], мы нашли целесообразным, исходя из 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты, синтезировать некоторые алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амины и несимметричные диамины.

Синтез вышеуказанных аминов осуществлен по следующей схеме:



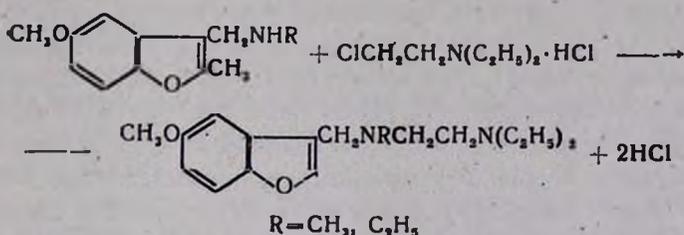
Взаимодействием 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты с хлористым тионилем в среде абсолютного бензола был получен хлорангидрид этой кислоты. Последний введен в реакцию с различными первичными и вторичными аминами, морфолином и пиперидином, причем соответствующие амиды получены с выходами 85—90%. Часть

синтезированных амидов представляет собой густые слегка желтоватые жидкости; некоторые из них кристаллические продукты.

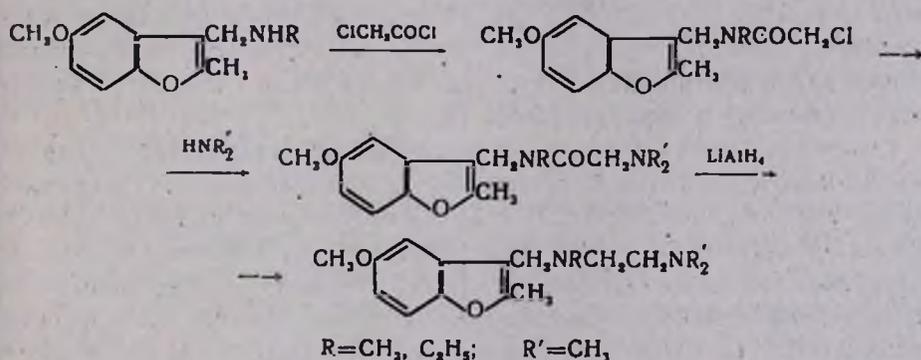
Нами исследовано также восстановление полученных моно- и ди-N-замещенных амидов 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты алюмогидридом лития. Для восстановления одного моля монозамещенных амидов было взято три моля алюмогидрида лития, а для дизамещенных амидов—2 моля. Выход соответствующих аминов составлял 72—80%.

Алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амины представляют собой светло-желтые жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях, а морфолил-4- и пиперидил-1-производные кристаллические вещества. Из числа синтезированных веществ вторичные амины нами использованы как исходные продукты для получения несимметричных диаминов.

Синтез N-алкил-N-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-N',N'-диэтилэтилендиамина осуществлен взаимодействием хлоргидрата диэтиламиноэтилхлорида с алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-аминами:



Поскольку N-алкил-N-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-N',N'-диметилэтилендиамина этим путем получаются с очень низкими выходами, синтез их осуществлен по следующей схеме:



Синтезированные диамины представляют собой не растворимые в воде светло-желтые жидкости, темнеющие при хранении. С целью фармакологических исследований получены растворимые в воде соли замещенных бензофуриралкиламинов и диаминов: хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты.

Экспериментальная часть

2-Метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновая кислота получена конденсацией *p*-бензохинона с ацетоуксусным эфиром, гидролизом полученного эфира и последующим метилированием кислоты диметилсульфатом [4].

Хлорангидрид 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой и газоотводной трубкой, помещают 20,6 г (0,1 моля) 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты, 14,5 г (0,13 моля) хлористого тионила и 100 мл абсолютного бензола. Смесь медленно нагревают на водяной бане (температура бани 60—70°) в течение 10—12 часов. Затем отгоняют бензол и избыток хлористого тионила, остаток перегоняют в вакууме. Выход 16 г (71,3%), т. кип. 149—151°/2 мм, т. пл. 63°.

Найдено %: Cl 15,70

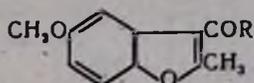
$C_{11}H_9ClO_3$. Вычислено %: Cl 15,78.

Метиламид 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты. К 6,21 г (0,2 моля) метиламина в 50 мл абсолютного бензола при охлаждении льдом прибавляют 22,4 г (0,1 моля) хлорангидрида 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 3 часов, отфильтровывают хлоргидрат метиламина, промывают его абсолютным бензолом. После отгонки бензола остаток сливают в стакан; закристаллизовавшийся метиламид отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50 мл абсолютного бензола. Выход метиламида 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты 19,8 г (90,4%), т. пл. 131°. Этил-, диметил-, диэтиламиды 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты, *N*-(2-метил-5-метоксибензофурил-3)-пиперидин и *N*-(2-метил-5-метоксибензофурил-3)-морфолин получены аналогично метиламиду с той разницей, что эти амиды после отгонки растворителей перегнаны в вакууме (табл. 1).

Метил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амин. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 11,4 г (0,3 моля) алюмогидрида лития в 300 мл абсолютного эфира. При перемешивании в течение 3 часов маленькими порциями прибавляют 19,2 г (0,1 моля) метиламида 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты и смесь нагревают на водяной бане 18—20 часов. Затем, при охлаждении колбы водой и перемешивании, по каплям прибавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Соединенные фильтраты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход метил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амина 13,3 г (72,6%), т. кип. 150—152°/2 мм.

Этил-, диметил- и диэтил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амины, а также *N*-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-пиперидин.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Эмпирическая формула	А н а л и з в %					
				С		Н		N	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃ NH	90,4	т. пл. 131°	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	65,92	65,74	5,52	5,98	6,09	6,38
°C ₂ H ₅ NH	90,0	т. пл. 117°	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	66,65	66,93	6,17	6,48	6,35	6,00
(CH ₃) ₂ N	84,8	176—178/3	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	66,98	66,93	6,43	6,48	5,84	6,00
(C ₂ H ₅) ₂ N	85,7	181—182/2	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	68,64	68,94	7,65	7,32	5,41	5,32
	90,0	198—200/2	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	70,42	70,30	7,30	7,00	5,37	5,12
	87,4	208—210/2	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	65,50	65,44	6,27	6,22	5,02	5,08

* Т. кип. 180—182°/3 мм.

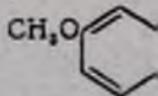
и морфолин получены аналогично метиламину с той разницей, что к эфирному раствору алюмогидрида лития по каплям приливают эфирные растворы амидов.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных аминов приведены в таблице 2.

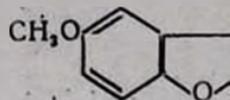
N-Алкил-*N*-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-*N*',*N*'-диэтилэтилендиамин. Смесь 0,05 моля хлоргидрата диэтиламиноэтилхлорида и 0,1 моля алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амина нагревают на металлической бане (сплав Вуда) при 145—150° в течение 8—10 часов. Затем, после подщелачивания 10%-ным раствором едкого натра, продукт реакции экстрагируют эфиром, высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных диаминов приведены в таблице 3.

Алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амиды хлоруксусной кислоты. К раствору 0,1 моля хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 50 мл абсолютного эфира при охлаждении льдом прибавляют 0,2 моля алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амина в 100 мл абсолютного эфира. После нагревания смеси на водяной бане в течение 3—4 часов прибавляют 30 мл воды и раствор подкисляют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на 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. Выход



R	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	Эмпирическая формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D	
						найдено	
CH ₃ NH	70,6	150—152/2	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	1,1023	1,5593	60,14	5
C ₂ H ₅ NH	73,0	148—150/2	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	1,0731	1,5460	64,68	6
(CH ₃) ₂ N	80,0	149—151/2	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	1,0715	1,5460	64,79	6
(C ₂ H ₅) ₂ N	78,4	150—152/2	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	1,0383	1,5345	74,10	7
	77,2	172—174/2	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂			т. пл. 44°	
	75,4	180—182/2	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂			т. пл. 54°	



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	Эмпирическая формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	M	
							найдено	
CH ₃	CH ₃	74,6	160—162/2	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	1,0551	1,5360	81,67	
CH ₃	C ₂ H ₅	51,5	200—202/2	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂	1,0359	1,5317	91,02	
C ₂ H ₅	CH ₃	70,6	170—172/2	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	1,0425	1,5290	86,25	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	52,3	210—212/2	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	1,0280	1,5310	95,84	

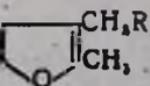


Таблица 2

вычислено	А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
	С		Н		N		хлор-гидратов	йодметилатов	йодэтилатов
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
8,23	70,15	70,21	7,73	7,66	6,82	6,82	222—224	192—194	121—123
2,85	71,21	71,20	7,60	7,81	6,63	6,38	220—221	221—223	199—200
3,19	71,41	71,20	7,72	7,81	6,67	6,38	220—221	221—223	198—199
2,43	73,04	72,84	8,51	8,55	5,77	5,66	190—192	155—156	158—160
	74,00	74,09	8,36	8,16	5,19	5,40	245—246	203—205	175—177
	68,93	68,94	7,57	7,32	5,50	5,32	250—251	188—189	—

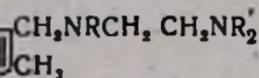


Таблица 3

вычислено	А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
	С		Н		N		хлор-гидратов	йодметилатов	йодэтилатов
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
80,98	69,35	69,52	8,39	8,75	10,37	10,13	222—224	151—153	123—125
90,22	71,31	71,02	9,47	9,21	9,38	9,21	165—167	93—95	—
85,60	70,51	70,28	8,95	9,02	9,61	9,64	186—188	115—117	122—124
94,84	71,74	71,62	9,65	9,49	8,54	8,82	—	—	—

метил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амида хлоруксусной кислоты 81,2%, т. кип. 190—192°/2 мм.

Найдено %: Cl 12,70

$C_{14}H_{16}ClNO_3$. Вычислено %: Cl 12,58.

Этил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амид хлоруксусной кислоты отделяют фильтрованием из подкисленного водного раствора. Кристаллическое вещество с т. пл. 190°. Выход 81,6%.

Найдено %: Cl 12,30

$C_{15}H_{18}ClNO_3$. Вычислено %: Cl 12,00.

Алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амид диметиламиноуксусной кислоты. В трубку запаивают 0,1 моля диметил-амина в 50 мл абсолютного бензола и 0,05 моля алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амида хлоруксусной кислоты. После нагревания смеси на 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. Эфирный экстракт высушивают над безводным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход метил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амида диметиламиноуксусной кислоты 76,4%; т. кип. 214—215°/4 мм; d_4^{20} 1,1347; n_D^{20} 1,5489. MR_D найдено 81,38, вычислено 80,87.

Найдено %: C 66,28; H 7,76; N 9,74

$C_{16}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: C 66,18; H 7,63; N 9,65.

Выход этил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амида диметиламиноуксусной кислоты 75,2%; т. кип. 220—222°/4 мм; d_4^{20} 1,1243; n_D^{20} 1,5450. MR_D найдено 85,22, вычислено 85,48.

Найдено %: C 67,20; H 7,87; N 9,30

$C_{17}H_{24}N_2O_3$. Вычислено %: C 67,07; H 7,94; N 9,20.

N-Алкил-N-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-N',N'-диметилендиамины. В трехгорлую 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 прибавляют 0,05 моля алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амида диметиламиноуксусной кислоты в 50 мл абсолютного эфира. После нагревания смеси на водяной бане в течение 12—14 часов при охлаждении колбы водой прибавляют 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, эфирные фильтраты высушивают над безводным сернокислым натрием. Удаляют эфир, остаток перегоняют в вакууме.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных диаминов приведены в таблице 3.

В ы в о д ы

1. Взаимодействием хлорангидрида 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты с некоторыми моно- и диалкиламинами синтезирован ряд замещенных амидов этой кислоты.

2. Восстановлением амидов 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты алюмогидридом лития синтезировано 4 алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амин, а также N-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-пиперидин и морфолин.

3. Взаимодействием хлоргидрата диэтиламиноэтилхлорида с алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-аминами получены 2 несимметричных диамина.

4. Восстановлением алкил-(2-метил-5-метоксибензофурил-3-метил)-амидов диметиламиноуксусной кислоты алюмогидридом лития синтезировано 2 несимметричных диамина*.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 22 VI 1963

Հ. Ա. Հարոյան, Ն. Խ. Խաչատրյան

ԲԵՆԶՈՖՈՒՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

XI: 2-Մեթիլ-5-մեթօքսիբենզօֆուրիլ ազդիկալ պարունակող մի բանի ամինների և էթիլենդիամինների սինթեզի

Ա մ փ ո փ ո ս ի

Բենզոֆուրանային ազդիկալ պարունակող մի շարք ամինների և դիամինների բիրտոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ այդ շարքի որոշ միացություններ բավականաչափ բարձր հիպոթենզիվ ակտիվություն են ցուցաբերում:

Ներկա աշխատանքում նկարագրվում են 2-մեթիլ-5-մեթօքսիբենզօֆուրիլ ազդիկալ պարունակող մի շարք ամիններ և էթիլենդիամիններ:

Իրև ելանութ մենք օգտագործել ենք 2-մեթիլ-5-մեթօքսիբենզօֆուրան-3-կարբոնաթթուն:

Այդ թթուն թրոնիլի քլորիդի հետ բենզոլի միջավայրում ռեակցիայի մեջ դնելով ստացել ենք նրա քլորանհիդրիդը, վերջինիս մի քանի առաջնային և երկրորդային ամինների ազդեցությամբ փոխարկել ենք համապատասխան ամինների (աղյուսակ 1), իսկ սրանց լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով վերականգնելով ստացել ենք 2-մեթիլ-5-մեթօքսիազդիկալ պարունակող երկրորդային և երրորդային ամիններ (աղյուսակ 2):

* После того, как данная работа была представлена к печати, в литературе появилась статья Гринева и Веневцевой [9], где авторы упоминают о получении ими 3 веществ из числа описанных в данной статье, в частности: хлорангидрида 2-метил-5-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты, ее диметиламида и 2-метил-3-диметиламинометил-5-метоксибензофурана, причем первое и третье вещества они не выделяли в чистом виде.

Տեղակալված էթիլենդիամիններ սինթեզելու նպատակով ալկիլ-(2-մեթիլ-5-մեթօքսիբենզոֆուրիլ-3-մեթիլ)-ամինների և քլորանհիդրիդի փոխազդման միջոցով ստացել ենք համապատասխան քլորացետամիդներ, ապա դիալկիլ-ամինների ազդմամբ՝ դիալկիլամինաացետամիդներ: Այս միացությունները լիթիումի ալլումահիդրիդով վերականգնելիս փոխարկվում են տեղակալված էթիլենդիամինների: N-Ալկիլ-N-(2-մեթիլ-5-մեթօքսիբենզոֆուրիլ-3-մեթիլ)-N',N'-դիէթիլէթիլենդիամինները բավականաչափ բարձր ելքերով ստացել ենք նաև դիէթիլամինաէթիլքլորիդքլորհիդրատի և համապատասխան երկրորդալին ամինի փոխազդմամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. H. Pechmann, Ber. 21, 3005 (1888).
2. M. Ikuta, J. pr. Chem. [2], 46, 78 (1892).
3. А. П. Терентьев, А. Н. Гринев, Пан-Бон Хвар, ЖОХ 24, 2050 (1954).
4. А. П. Терентьев, А. Н. Гринев, Пан-Бон Хвар, ЖОХ 27, 1087 (1957).
5. E. Fourneau, P. Maderni, J. Lestrangle, J. Pharm. chim. [8], 18, 186 (1933); E. Fourneau, D. Bovet, P. Maderni, C. r. Soc. Biol. 115, 1215 (1934); M. Gome, J. Pharm. chim. [8], 20, 337 (1934); G. Beniot, D. Bovet, Bull. Sci. Pharm. 45, 97 (1938).
6. F. Pan, G. A. Wiese, J. Am. Pharm. Assoc. 49, 259 (1960).
7. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Н. Х. Хачатрян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 193 (1958); А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, там же 13, 55, 365 (1960).
8. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 81 (1962); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, там же 15, 177 (1962); А. Л. Мнджоян, А. С. Азарян, М. А. Ирадян, А. А. Ароян, там же 18, 407 (1963).
9. А. Н. Гринев, Н. К. Веневцева, ЖОХ 33, 1436 (1963).