

А. Превыш-Квинто, К. Бялович

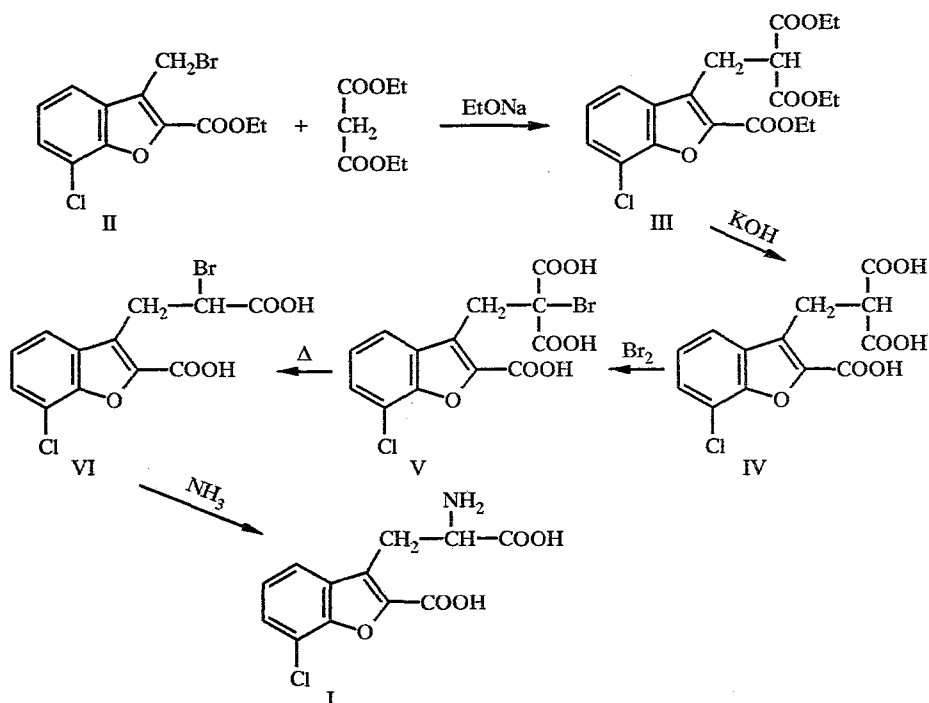
СИНТЕЗ 3-(2-АМИНО-2-КАРБОКСИ-ЭТИЛ)-2-КАРБОКСИ-7-ХЛОРБЕНЗОФУРАНА

Предложены два метода синтеза 3-(2-амино-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофурана.

Продолжая исследования в области бензофурана [1], мы изучили два метода синтеза не описанного в литературе 3-(2-амино-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофурана (I). Последний представляет интерес в связи с тем, что многие производные бензофурана обладают широким спектром биологической активности [2—6].

Исходный 3-бромметил-2-карбэтокси-7-хлорбензофуран (II), полученный по методу [1], в реакции с диэтилмалонатом превращают в 3-[2,2-бис(карбэтокси)этил]-2-карбэтокси-7-хлорбензофуран (III). При гидролизе соединения III был получен 3-[2,2-бис(карбокси)этил]-2-карбокси-7-хлорбензофуран (IV), бромирование которого привело к 3-(2-бром-2-дикарбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофурану (V). Декарбоксилирование соединения V дало 3-(2-бром-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофуран (VI), который действием 30% водного раствора или насыщенного спиртового раствора аммиака был превращен в аминокислоту I.

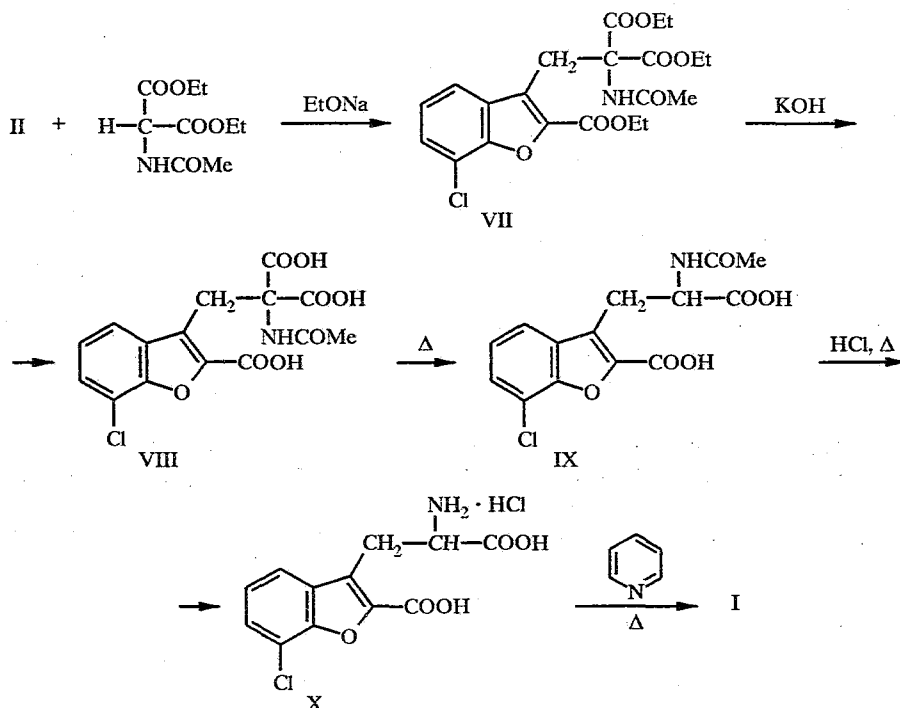
Схема 1



В основе второго метода получения аминокислоты I лежит реакция бромпроизводного II с диэтилацетамидомалонатом, приводящая к 3-[2-ацетамидо-2,2-ди(карбэтокси)этил]-2-карбэтокси-7-хлорбензофурану (VII), омыление которого дает 3-[2-ацетамидо-2,2-ди(карбокси)этил]-2-карбокси-

7-хлорбензофуран (VIII). Термическое декарбоксилирование (при температуре кипения *o*-дихлорбензола) соединения VIII приводит к 3-(2-ацетамидо-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофурану (IX). При взаимодействии с концентрированной соляной кислотой производное IX превращается в гидрохлорид 3-(2-амино-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофурана (X), который действием безводного пиридина был превращен в свободную аминокислоту I.

Схема 2



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Gemini 200, внутренний стандарт ГМДС.

3-[2,2-Бис(карбэтокси)этил]-2-карбэтокси-7-хлорбензофуран (III). К спиртовому раствору этилата натрия (1,1 г Na и 30 мл безводного спирта) добавляют 7,7 г (0,047 моль) диэтилмалоната и кипятят 0,5 ч. Затем добавляют раствор 15 г (0,047 моль) соединения II в 50 мл спирта и кипятят 2 ч. Растворитель упаривают, продукт промывают водой и перегоняют в вакууме. $T_{\text{кип}}$ 200...202 °C/3 мм рт. ст., $T_{\text{пл}}$ 56...58 °C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,67...7,22 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,48 (2H, кв, CH_2); 4,19...4,02 (4H, 2 кв, CH_2); 3,91 (1H, кв, CH); 3,60 (2H, д, CH_2); 1,49 (3H, т, CH_3); 1,15 м. д. (6H, 2т, CH_3). ^{13}C (CDCl_3): 168,2 (2CO); 159,4 (CO); 150,2; 142,5; 129,7; 127,7; 126,3; 124,2; 120,2; 117,6 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 61,7 (2 CH_2); 61,5 (CH_2); 51,6 (CH); 23,6 (CH_2); 14,3 (CH_2); 13,9 (2 CH_3). Выход 13 г (69%). Найдено, %: C 57,50; H 3,96. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}_7$. Вычислено, %: C 57,61; H 4,03.

3-[2,2-Бис(карбокси)этил]карбокси-7-хлорбензофуран (IV). Кипятят 13 г (0,033 моль) соединения (III) и 11,2 г (0,2 моль) КОН в 100 мл воды 6 ч. После охлаждения смесь подкисляют соляной кислотой до pH 1 и экстрагируют эфиром. Эфир упаривают, продукт кристаллизуют из хлороформа. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,40...7,20 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 3,90 (1H, с, CH); 3,61 (2H, с, CH_2); 2,60 (3H, с, COOH). Выход 8 г (78%).

3-(2-Бром-2-дикарбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофуран (V). К раствору 8 г (0,025 моль) соединения IV в 150 мл безводного эфира добавляют 1,3 мл (0,025 моль) брома. Смесь перемешивают 6 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, остаток промывают хлороформом. $T_{\text{пл}}$ 186...188 °C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7,50...7,28 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4,05 (2H, с, CH_2); 2,50 м. д. (3H, с, COOH). ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): 168,1 (2CO); 160,4 (CO); 148,9; 144,9; 129,5; 127,2; 124,5; 122,4; 121,5; 115,9 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 63,7 (CH_2); 31,8 (C—Br). Выход 9 г (90%). Найдено, %: C 39,95; H 2,10. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClO}_7$. Вычислено, %: C 39,85; H 2,05.

3-(2-Бром-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофуран (VI). Кипятят 6 ч 2 г (0,005 моль) соединения V в 50 мл *o*-дихлорбензола. Растворитель упаривают в вакууме, а продукт кристаллизуют из метанола. $T_{пл}$ 198...201 °С. Спектр ЯМР 1H (DMCO-D₆): 7,60...7,30 (3H, м, $H_{аром}$); 4,73 (1H, т, CH); 3,77...3,71 м. д. (2H, кв, CH₂). Выход 1,2 г (68%). Найдено, %: C 41,31; H 2,30. C₁₂H₈BrClO₅. Вычислено, %: C 41,44; H 2,30.

3-(2-Амино-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофуран (I). Смесь 1 г (0,0035 моль) соединения VI и 50 мл насыщенного аммиаком метанола оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, а остаток кристаллизуют из воды. $T_{пл}$ 239...240 °С (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMCO-D₆): 8,68 (2H, с, CH₂); 7,72 (3H, м, $H_{аром}$); 4,10 (2H, с, CH₂); 3,80 (1H, т, CH); 3,58...3,46 м. д. (2H, м, OH). ^{13}C (DMCO-D₆): 169,8 (CO); 160,3 (CO); 149,1; 143,8; 129,7; 127,5; 124,7; 122,6; 120,9; 115,9 ($C_{аром}$); 51,6 (CO); 25,0 (CH₂). Выход 0,7 г (70%). Найдено, %: C 50,86; H 3,60. C₁₂H₁₀ClNO₅. Вычислено, %: C 50,80; H 4,94.

3-[2-Ацетиамидо-2,2-ди(карбэтокси)этил]-2-карбэтокси-7-хлорбензофуран (VII). К спиртовому раствору этилата натрия (0,75 г Na и 30 мл безводного этанола) добавляют 6,5 г (0,03 моль) диэтилацетиамидомалоната и перемешивают 15 минут. Затем добавляют 9,5 г (0,03 моль) соединения II в 50 мл спирта. Смесь кипятят 5 ч, растворитель упаривают, а продукт промывают водой и кристаллизуют из спирта. $T_{пл}$ 119...120 °С. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃): 7,54...7,93 (3H, м, $H_{аром}$); 6,41 (1H, с, CH₂); 4,37 (2H, кв, CH₂); 4,22 (2H, кв, CH₂); 4,09 (2H, кв, CH₂); 1,79 (3H, с, CH₂); 1,37 (3H, с, CH₃); 1,26 м. д. (3H, т, CH₃). ^{13}C (CDCl₃): 169,4 (CO); 167,6 (CO); 159,5 (CO); 149,9; 143,3; 130,7; 127,6; 124,2; 123,7; 117,6; 115,3 ($C_{аром}$); 65,7 (CH₂); 62,7 (CH₂); 61,5 (CH₂); 27,5 (CH₂); 22,9 (CH₂); 14,3 (CH₃); 13,8 (CH₃). Выход 11,5 г (87%). Найдено, %: C 55,63; H 5,51. C₂₁H₂₄ClNO₈. Вычислено, %: C 55,57; H 5,31.

3-[Ацетиамидо-2-ди(карбокси)этил]-2-карбокси-7-хлорбензофуран (VIII). Кипятят 6,6 г (0,015 моль) соединения (VII) в 50 мл спирта 2 ч и 50 мл 20% водного раствора KOH. После охлаждения подкисляют до pH 1. Смесь концентрируют, а продукт экстрагируют эфиром. Эфир упаривают, остаток кристаллизуют из ацетона. $T_{пл}$ 256...258 °С. Спектр ЯМР 1H (DMCO-D₆): 7,60...7,29 (3H, м, $H_{аром}$); 3,89 (2H, с, CH₂); 3,75...3,45 (3H, с, 3OH); 1,79 м. д. (3H, с, CH₃). Выход 11,5 г (87%). Найдено, %: N 3,75. C₁₅H₁₂ClNO₈. Вычислено, %: N 3,79.

3-(2-Ацетиамидо-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофуран (IX). Кипятят 1 ч 2,2 г (0,006 моль) соединения VIII и 30 мл *o*-дихлорбензола. Растворитель упаривают в вакууме, продукт кристаллизуют из ацетона. $T_{пл}$ 250...252 °С. Спектр ЯМР 1H (DMCO-D₆): 8,37 (1H, с, NH); 7,75...7,34 (3H, м, 3 $H_{аром}$); 4,59 (2H, кв, CH₂); 3,60 (1H, д. д, CH); 3,40 (2H, с, OH); 1,70 м. д. (3H, т, CH₃). ^{13}C (DMCO-D₆): 172,4 (CO); 168,9 (CO); 168,9 (CO); 160,3 (CO); 148,9; 143,1; 130,2; 127,3; 125,2; 124,5; 120,8; 115,8 ($C_{аром}$); 51,8 (CH); 26,2 (CH₂); 22,2 (CH₃). Выход 1,5 г (37%). Найдено, %: N 4,20. C₁₃H₁₂ClNO₆. Вычислено, %: N 4,30.

Гидрохлорид 3-(2-амино-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофурана (X). Кипятят 6 ч 1 г (0,0031 моль) производного IX в 5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь охлаждают до 5 °С, фильтруют и сушат в вакууме. $T_{пл}$ 298...302 °С. Спектр ЯМР 1H (DMCO-D₆): 8,70 (2H, с, NH₂); 7,52...7,34 (3H, м, $H_{аром}$); 4,14 (2H, с, CH₂); 3,77 (1H, т, CH); 3,60 м. д. (2H, м, OH). Выход 0,68 г (62%).

3-(2-Амино-2-карбоксиэтил)-2-карбокси-7-хлорбензофуран (I). Кипятят 2 ч смесь 1 г (0,0032 моль) соединения X, 15 мл абсолютного спирта и 3 мл безводного пиридина. После охлаждения до 10 °С продукт отфильтровывают, промывают спиртом и кристаллизуют из воды. $T_{пл}$ 238...240 °С (разл.). Выход 0,73 г (83%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Превыш-Квинто А. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 756.
2. Deltow G. // Actual Pharmacol. — 1968. — Vol. 21. — P. 117.
3. Cagniant P., Cagniant D. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1975. — Vol. 18. — P. 337.
4. Pawelczyk E. // Chemia lekow, PWZN. — 1978. — S. 248.
5. Ecker G., Fleischhacker W., Noe C. // Heterocycles. — 1994. — Vol. 38. — P. 1247.
6. Pat. 5364800 US / Druzgala P. // С. А. — 1995. — Vol. 122. — 81111.