

Р. Ф. Талипов, Х. Ф. Сагитдинова,
А. М. Гайсин, Д. В. Петров, М. Г. Сафаров

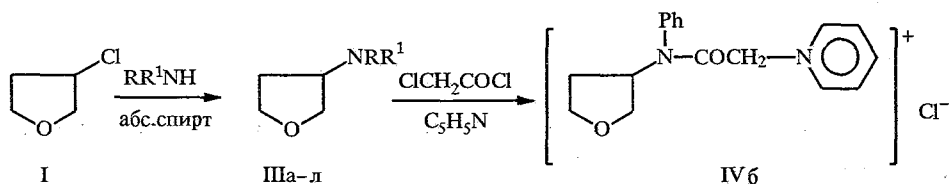
СИНТЕЗ АМИНОВ ТЕТРАГИДРО-3-ФУРИЛОВОГО РЯДА

На основе β -хлортетрагидрофурана синтезирован ряд ароматических и алифатических аминов, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Показана возможность превращения их в водорастворимые соли последовательной обработкой хлорацетилхлоридом и пиридином.

Практический интерес к аминам тетрагидро-3-фурилового ряда обусловлен их выраженной нейрофизиологической [1, 2] антихолинэргической и местноанестезирующей [3] активностью. Однако указанные соединения не нашли в настоящее время широкого применения как из-за отсутствия удобных методов синтеза (вследствие относительно низкой реакционной способности атома хлора в β -положении тетрагидрофуранового цикла [4]), так и труднодоступности исходного сырья.

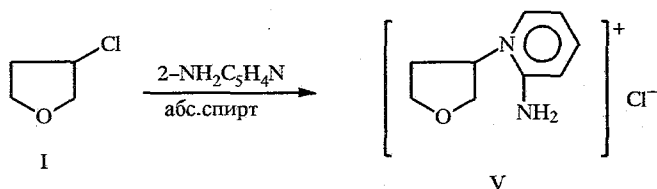
Данная работа посвящена синтезу ряда аминов тетрагидро-3-фурилового ряда, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Превращения осуществляли исходя из β -хлортетрагидрофурана (I), полученного по известной методике [5] на основе тетрагидрофуран-3-ола (II). Синтез последнего осуществлен как описано в работе [6].

Взаимодействие хлорида I с аминами проводили в абсолютном спирте, связывая выделяющийся хлористый водород двухкратным избытком исходного амина.



III a R=H, R¹=CH₂Ph, б R=H, R¹=Ph, в R=H, R¹=C₆H₄CH₃-o, г R=H, R¹=C₆H₄CH₃-p,
д R=H, R¹=C₆H₄CH₃-m, е R=H, R¹=C₆H₄OCH₃-o, ж R=H, R¹=C₆H₄OCH₃-p, з R=H,
R¹=C₆H₄Cl-o, и R=C₂H₅, R¹=Ph, к R+R¹=(CH₂)₅, л R+R¹=(CH₂)₆

В присутствии сильных оснований, например триэтиламина, или при нагреве выше 140 °С становятся заметными продукты дегидрохлорирования. Выход аминов IIIa—л определяется также основностью исходного амина (см. таблицу). Достаточно наглядно это подтверждается вовлечением в реакцию с хлоридом I 2-аминопиридина.



Физико-химические характеристики синтезированных соединений IIIa—д, IVб

Соединение	T _{кип} , °C / мм рт. ст.	n _D ²⁰	Спектр ПМР, δ, м.д.*			Выход, %
			4-Н, м	2-, 3-, 5-Н, м	NH ⁺² (уш. с)	
IIIa	130...131/16	1,5349	1,6...2,3	3,3...4,0	1,5...1,6	31
IIIб	63...67/3	1,5783	1,8...2,4	3,6...4,3		36
IIIв	115...118/3	1,5661	1,6...2,4	3,5...4,2		27
IIIг	121...123/3	1,5658	2,0...2,7	3,8...4,4		23
IIIд	120...121/3	1,5690	2,2...2,8	3,8...4,4	4,5...4,7	44
IIIе	129...130/3	1,5702	2,0...2,6	3,8...4,4	4,5...4,7	28
IIIж	141...143/3	1,5685	2,0...2,5	3,8...4,3		29
IIIз		1,5834	1,8...2,6	3,7...4,8		1
IIIи	118...120/16	1,5570	1,8...2,3	3,6...4,5		13
IIIк	223/760	1,4860	1,8...2,1	2,7...3,1 (3-Н) 3,5...4,1 (2-, 5-Н)		64
IIIл	108...110/16	1,4916	1,4...2,2	3,2...4,2		54
IVб	* ³		2,2...2,6	3,4...4,1		54

* Растворитель CDCl₃ или (CD₃)₂SO (в случае IV).

+2 Протоны группы NH идентифицированы добавлением трифторуксусной кислоты.

+3 T_{пл}, 217 °C.

В этом случае в качестве основного продукта реакции идентифицирован хлорид 1-(3-тетрагидрофурил)-2-аминопиридиния V, а продукт реакции по менее основной первичной аминогруппе не обнаружен.

На примере соединения IIIб показана принципиальная возможность превращения синтезированных аминов IIIa—д в водорастворимые соли последовательной обработкой хлорацетилхлоридом и пиридином в сухом эфире. Выход целевого хлорида N-пиридиниоацетил-N-(3-тетрагидрофурил)анилина (IVб) составил 54%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на приборе Tesla BS-487C (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. ГЖХ анализы проведены на хроматографе ЛХМ-8МД с ДИП на колонках из нержавеющей стали 3500 × 3 мм с 15% SE-30 на хроматоне N-AW-HMDS. Газ-носитель азот (20 мл/мин).

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

Амины тетрагидро-3-фурилового ряда (IIIa—л). Смесь 17 ммоль хлорида I, 34 ммоль исходного амина и 2 мл абс. спирта выдерживают в запаянной стеклянной ампуле при 125...130 °C в течение 25...35 ч. По охлаждении содержимого ампулы отгоняют спирт, остаток разбавляют эфиром и отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают и перегонкой при пониженном давлении выделяют целевой продукт. Соединения IIIз—к очищают колоночной хроматографией на силикагеле. Элюент: бензол—ацетон, 4:1 (IIIз, R_f 0,71), гексан—этилацетат, 3:1 (IIIи, R_f 0,68), гексан—ацетон, 2:1 (IIIк, R_f 0,52).

Хлорид 1-(3-тетрагидрофурил)-2-аминопиридиния (V). Смесь 9 ммоль I, 9 ммоль 2-аминопиридина и 1 мл абс. спирта выдерживают как описано выше. По удалении спирта остаток последовательно промывают эфиром и ацетоном и получают 0,9 г (50%) вязкого водорастворимого масла. Спектр ПМР [δ, м.д., (CD₃)₂SO]: 2,7...3,1 (2Н, м, CH₂); 3,8...4,4 (5Н, м, CH₂OCH₂CH); 5,5...6,0 (2Н, уш. с, NH₂); 6,6...8,2 (4Н, м, C₅H₄N).

Хлорид N-пиридиниоацетил-N-(3-тетрагидрофурил)анилина (IVб). К охлажденной суспензии 4,9 ммоль амина IIIб и 14,7 ммоль поташа в 20 мл сухого эфира прибавляют 5,2 ммоль хлорацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при нагревании на водяной бане 8 ч. Далее осадок отфильтровывают, к фильтрату добавляют 4,9 ммоль пиридина и нагревают еще 8 ч. Удаляют эфир, остаток охлаждают льдом, выпавший осадок продукта промывают ацетоном. Получают 0,84 г соли IVб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 349611, 349612, 349615 Swetzerland / Enguster C. H., Denss R., Halfliker F., Hofer B., Pfister R., Zimmermann M. // РЖХ. — 1961. — 201255.
2. Pat. 349616 Swetzerland / Enguster C. H., Denss R., Halfliker F., Hofer B., Pfister R., Zimmermann M. // РЖХ. — 1961. — 201256.
3. Darling C. M., Jenkins H. C. // J. Pharm. Sci. — 1971. — Vol. 60, N 7. — P. 1107.
4. Поконова Ю. В. Галоидэфиры. — М.: Химия, 1966. — 339с.
5. Cocker W., Boyle P. // J. Chem. Soc. — 1964. — N 12. — P. 4972.
6. А. с. 1616917 СССР / Талипов Р. Ф., Рахманкулов Э. Д., Сафаров М. Г. // Б. И. — 1990. — № 48. — С. 84.

Башкирский государственный университет,
Уфа 450074

Поступило в редакцию 21.12.93

Институт тонкого органического синтеза,
Уфа 450029