

ХИМИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

XXIV. ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОВ, АМИДОВ И АМИНОЭФИРОВ ТЕТРАГИДРОФУРАНОВОГО РЯДА

С. А. ВАРТАНЯН и Р. А. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 17 XI 1969

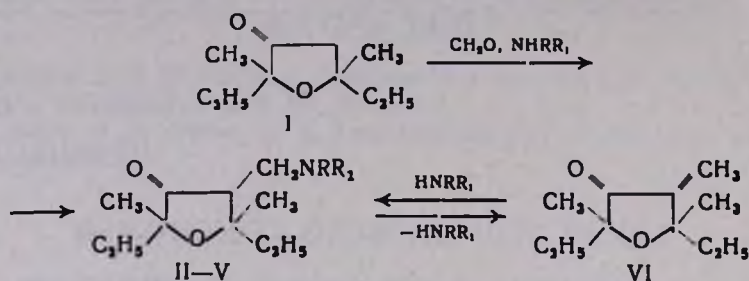
Аминометилированием 2,5-диметил-2,5-диэтилфуранидона-3 получен 2,5-диметил-2,5-диэтил-4-аминометилфуранидон-3. Расщеплением аминифуранидона II получен 2,5-диметил-2,5-диэтил-4-метиленфуранидон-3 (VI). Из последнего с помощью малонового синтеза получены 2,5-диметил-2,5-диэтил-4-карбоксиэтилфуранидон-3 и некоторые амиды и аминозфиры этой кислоты.

Табл. 1, библиограф. ссылок 2.

Ранее нами было показано, что фуранидоны-3 легко вступают в реакцию аминометилирования с образованием аминифуранидонов-3, которые в глубоком вакууме перегоняются без разложения, однако при перегонке в небольшом вакууме (12—14 мм) целиком расщепляются, образуя соответствующий 4-метиленфуранидон-3 [1].

Продолжая исследования в данной области, в настоящей работе мы изучали возможность аминометилирования 2,5-диметил-2,5-диэтилтетрагидрофуранидона-3 (I) и получения из него соответствующего 4-метиленфуранидона-3 (VI). Последний был использован как исходное вещество для синтеза новых амидов и аминозэфиров тетрагидрофуранового ряда, которые могут иметь анальгетические свойства.

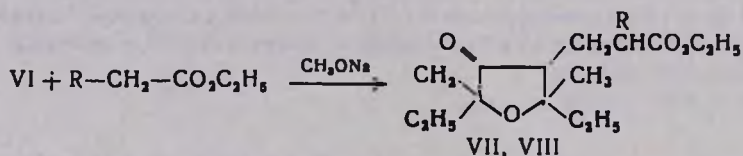
Установлено, что 2,5-диметил-2,5-диэтилфуранидон-3 (I), аналогично другим фуранидонам [1], вступает в реакцию аминометилирования с образованием аминифуранидона-3 (II). Последний при нагревании легко расщепляется, образуя 2,5-диметил-2,5-диэтил-4-метиленфуранидон-3 (VI). Аминометилированием фуранидона с пиперидином, анилином, бутиламином β-аминокетоны III—V получаются с низкими выходами. Последние с хорошими выходами получены присоединением вышеупомянутых аминов к метиленфуранидону.



II, R и R₁ = C₂H₅; III, R и R₁ = пентаметилен; IV, R = H, R₁ = C₆H₅;
V, R = H, R₁ = *n*-C₄H₉

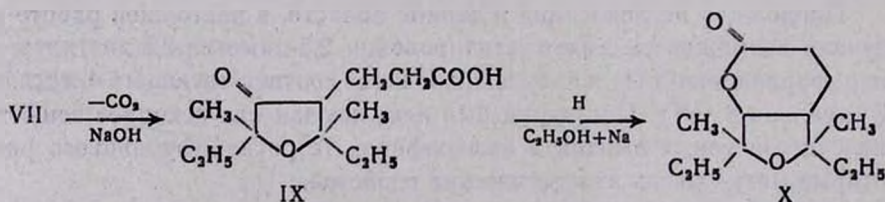
В ИК спектре метиленфуранидона VI обнаружены характерные полосы поглощения винилиденовой группы в области 1640 и 3080 см⁻¹ и карбонильной — 1750 см⁻¹.

В присутствии метилата натрия метиленфуранидон VI конденсируется с малоновым и ацетоуксусным эфирами, образуя кетодиэфир VII и дикетодиэфир VIII, соответственно:

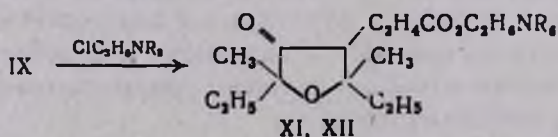


VII R = CO₂C₂H₅; VIII R = COCH₃.

Омылением и последующим декарбоксилированием кетодиэфира VII получена кетокислота IX, гидрирование которой приводит к образованию фуранолактона X:



При нагревании кетокислоты IX с диалкиламинопропилхлоридами в растворе ацетона в присутствии углекислого калия с хорошими выходами синтезированы аминокислоты XI, XII:

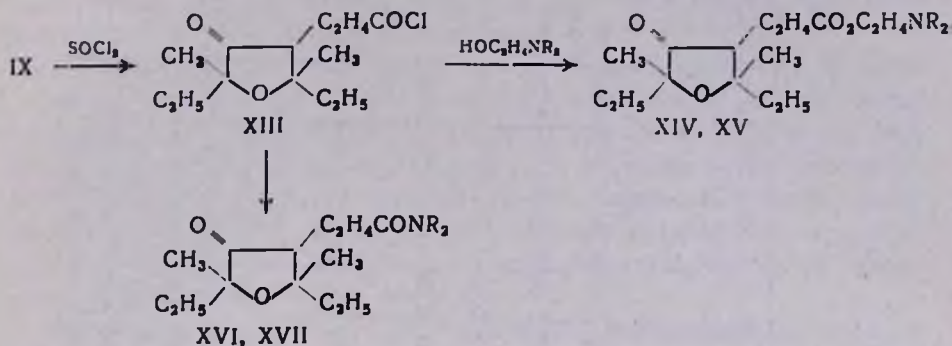


XI R = CH₃; XII R = C₂H₅.

Нагреванием кетокислоты IX с хлористым тионилем в растворе абсолютного бензола получен хлорангидрид XIII. Последний введен в реакцию после тщательного удаления остатка хлористого тионила и раст-

ворителя, так как в перегоняемом продукте при помощи газожижкостной хроматографии установлено присутствие двух компонентов (XIII и насыщенный лактон кетокислоты IX) с соотношением примерно 25:75. Это соотношение почти не изменяется после 2—3-кратной перегонки.

Из хлорангидрида XIII известным способом получены аминоэфиры XIV, XV и амиды XVI, XVII.



XIV и XVI R=CH₃; XV и XVII R=C₂H₅.

Константы синтезированных соединений приведены в таблице.

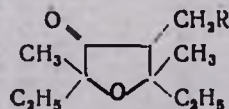
Экспериментальная часть

2,5-Диметил-2,5-диэтил-4-диэтиламинометилфуранидон-3 (II). К смеси 12,4 г (0,42 моля) параформа и 45 мл сухого диэтиламина после охлаждения прибавлено 70 г (0,41 моля) 2,5-диметил-2,5-диэтилфуранидона-3 [2], растворенного в 90 мл сухого диоксана, и примерно 2 г хлорного железа. Смесь при перемешивании нагревалась 10 часов при температуре 86°. После отгонки диоксана остаток перегнан в вакууме. Получено 73,5 г (80%) диэтиламинометилфуранидона II.

2,5-Диметил-2,5-диэтил-4-метиленфуранидон-3. (VI). При перегонке 10 г диэтиламинометилфуранидона II в небольшом вакууме (12 мм) получена смесь, кипящая в пределах 78—90°. Для выделения чистого метиленфуранидона смесь обработана соляной кислотой. Эфирный экстракт высушен сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 5,4 г (77%) метиленфуранидона (VI). Т. кип. 56°/2,5 мм, 78° при 10 мм; n_D^{20} 1,4560; d_4^{20} 0,9446; M_{RD} найдено 52,36, вычислено 51,98. Найдено %: C 72,07; H 10,14. C₁₁H₁₈O₂. Вычислено %: C 72,52; H 9,90.

2,5-Диметил-2,5-диэтил-4-(N-пиперидинометил)фуранидон-3 (III). К 5 г (0,027 моля) метиленфуранидона VI при комнатной температуре добавлено 4,5 г (0,052 моля) N-пиперидина. Наблюдалось разогревание смеси. Смесь нагревалась на водяной бане в течение 3—4 часов. На следующий день смесь перегонялась. Получено 5,5 г (75%) аминофуранидона III. Остальные аминофуранидоны II, IV, V получены аналогично.

Таблица



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	MR _D		Анализ, %						Т. пл., °С		Анализ, %			
						найдено	вычислено	найдено			вычислено			оксалат	йодметилат	найдено		вычислено	
								С	Н	Н	С	Н	Н			Н	Ј	Н	Ј
$N(C_2H_5)_2$	80	112/6	$C_{15}H_{29}NO_2$	1,4590	0,9224	75,55	74,86	70,23	11,01	5,56	70,58	11,37	5,49	190 с раз.	—	4,27	—	4,05	—
	75	115/3	$C_{16}H_{29}NO_2$	1,4760	0,9669	77,87	77,28	72,01	11,06	5,23	71,91	10,86	5,24	146*	—	4,00	—	3,92	—
NHC_6H_5	72	166/3	$C_{17}H_{23}NO_2$	1,5265	1,0553	80,11	80,16	74,40	9,24	5,41	74,18	9,09	5,09	150 с раз.	—	3,44	—	3,83	—
NHC_6H_5	62	100/4	$C_{15}H_{29}NO_2$	1,4610	0,9318	75,06	74,52	70,74	11,01	5,27	70,58	11,37	5,49	141	—	4,25	—	4,05	—
$HC(CO_2C_2H_5)_2$	72	161/2	$C_{18}H_{30}O_6$	1,4560	1,0546	88,14	88,08	63,33	8,66	—	63,15	8,77	—	—	—	—	—	—	—
$HC \begin{cases} COCH_3 \\ CO_2C_2H_5 \end{cases}$	68	152/3	$C_{17}H_{28}O_5$	1,4635	1,0449	82,29	81,82	65,15	9,23	—	65,38	8,97	—	—	—	—	—	—	—
CH_3COOH	82	152/2	$C_{13}H_{22}O_4$	1,4690	1,0614	63,47	63,22	64,80	9,10	—	64,46	9,09	—	—	—	—	—	—	—
$CH_2CO_2C_2H_4N(CH_3)_2$	88	148/1,5	$C_{17}H_{31}NO_4$	1,4635	1,0026	86,03	85,75	64,88	9,70	4,75	65,17	9,90	4,47	110	86	3,41	27,59	3,47	27,91
$CH_2CO_2C_2H_4N(C_2H_5)_2$	85	167/2	$C_{19}H_{35}NO_4$	1,4640	0,9856	95,45	94,98	67,01	10,20	4,03	66,86	10,26	4,10	93	—	3,59	—	3,24	—
$CH_2CO_2C_2H_4N(CH_3)_2$	60	169/3	$C_{18}H_{33}NO_4$	1,4625	1,9914	90,73	90,37	66,46	9,80	4,54	66,05	10,10	4,28	—	92	—	26,83	—	27,07
$CH_2CO_2C_2H_4N(C_2H_5)_2$	67	185/2,5	$C_{20}H_{37}NO_4$	1,4640	0,9791	100,03	99,60	67,19	10,52	4,18	67,60	10,42	3,94	69	—	2,83	—	3,14	—
$CH_2CON(CH_3)_2$	63	142/2,5	$C_{15}H_{27}NO_3$	1,4775	1,0139	75,03	74,86	66,54	9,85	4,89	66,91	10,03	5,20	—	—	—	—	—	—
$CH_2CON(C_2H_5)_2$	70	148/1,5	$C_{17}H_{31}NO_3$	1,4740	1,0020	83,29	84,10	68,55	10,60	4,60	68,68	10,43	4,71	—	—	—	—	—	—

* Этот и остальные оксалаты и йодметилаты просто промыты эфиром.

2,5-Диметил-2,5-диэтил-4-(β,β-дикарбэтоксизтил)фуранидон-3 (VII). К смеси 18,2 г (0,1 моля) метиленфуранидона VI и 25,6 г (0,16 моля) малонового эфира при встряхивании добавлен примерно 1 мл раствора метилата натрия (из ~0,12г Na). Наблюдалось резкое повышение температуры смеси. К остывшей смеси добавлено 10 мл воды, смесь экстрагирована эфиром, высушена сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 24,5 г (72%) кетодиефира VII. Аналогичным образом получен также продукт VIII конденсации метиленфуранидона VI с ацетоуксусным эфиром.

2,5-Диметил-2,5-диэтил-4-β-карбокситилфуранидон-3 (IX). К смеси 17 г едкого кали и 90 мл метанола по каплям добавлено 36 г (0,1 моля) кетодиефира VII. Температура смеси поднялась до 40°. Смесь нагревалась 4 часа при 65°. После частичной отгонки метанола смесь подкислена соляной кислотой и экстрагирована эфиром. Эфирный экстракт высушен сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. При температуре бани 160—170° произошло бурное декарбоксилирование. Получен 21 г (82%) кетокислоты IX.

Фуранолактон X. Смесь 2 г (0,008 моля) кетокислоты IX и 40 мл абсолютного этанола охлаждена ледяной водой и в течение 1,5 часа добавлено 1,3 г (0,06 г-ат) натрия. Затем смесь нагревалась 30 минут при 55—60°. После отгонки этанола в небольшом вакууме остаток при охлаждении водой обработан концентрированной соляной кислотой до слабокислой реакции (конго). Эфирный экстракт высушен сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 0,7 г (38%) фуранолактона X. Т. кип. 131°/5 мм, n_D^{20} 1,4600; d_4^{20} 1,0128. M_{R_D} найдено 60,82, вычислено 61,13. Найдено %: С 68,83; Н 9,65. $C_{13}H_{22}O_3$. Вычислено %: С 69,02; Н 9,73. Получение фуранолактона доказано титрованием (0,2 н. NaOH, 18°).

Диметиламинопропиловый эфир 2,5-диметил-2,5-диэтил-4-карбокситилфуранидона-3 (XI). К раствору 7,8 г (0,032 моля) кетокислоты IX 4,5 г (0,037 моля) диметиламинопропилхлорида в 40 мл абсолютного ацетона при 30—35° добавлено 9 г сухого поташа. Смесь нагревалась 27 часов при 56°. Поташ отделен фильтрованием, несколько раз промыт сухим ацетоном. После отгонки ацетона фильтрат перегнан в вакууме. Получено 6,2 г (60%) аминокислоты XI. Оксалат гигроскопичен, выделить не удалось. Диэтиламинопропиловый эфир XII кетокислоты IX получен аналогичным образом. Подметилат гигроскопичен.

Хлорангидрид кетокислоты XIII. К смеси 8,5 г (0,035 моля) кетокислоты IX и 40 мл абсолютного бензола по каплям добавлено 8,5 г (0,071 моля) хлористого тионила, растворенного в 15 мл абсолютного бензола при 55°. Нагревание продолжалось 6 часов. После отгонки бензола остаток перегнан в вакууме. Получено 6,8 г (74%) хлорангидрида XIII. Т. кип. 125°/4,5 мм. Хлорангидрид введен в реакцию без перегонки после удаления растворителя в вакууме.

Диметиламиноэтиловый эфир кетокислоты XIV. К раствору 6,4 г (0,024 моля) сырого хлорангидрида XIII в 30 мл абсолютного бензола,

охлажденному ледяной водой, в течение 15 минут добавлено 4,8 г (0,054 моля) диметиламиноэтанола. Наблюдалось разогревание смеси. Нагревание продолжалось 6,5 часов. Смесь обработана соляной кислотой (10%) до слабокислой реакции (конго). Водный слой отделен, высушен углекислым калием, экстрагирован эфиром и высушен сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 6,7 г (88%) аминоэфира XIV. Получение диэтиламиноэтилового эфира кетокислоты IX проводится аналогично. Константы приведены в таблице.

N-Диметиламид 2,5-диметил-2,5-диэтил-4-карбоксиэтилфуранидона-3 (XVI). Через раствор 2 г (0,0076 моля) сырого хлорангидрида XIII в 40 мл абсолютного эфира пропущен ток сухого диметиламина (привес ~0,8 г). Кристаллы хлоргидрата диметиламина отделены от смеси фильтрованием и несколько раз промыты сухим эфиром. После отгонки эфира фильтрат перегнан в вакууме. Получено 1,3 г (63%) диметиламида XVI.

N-диэтиламид XVII получен аналогично.

ՀԱՎԵՑԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱ

XXIV. ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՅՈՒՐԱՆԱՑՆ ԶԱՐՔԻ ԱՄԻՆՆԵՐԻ, ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ
ԱՄԻՆԱԿՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Ս. Հ. ՎԱԿԱՆՅԱՆ և Ռ. Հ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ցույց է տրված, որ 2,5-դիմեթիլ-2,5-դիէթիլֆուրանիդոն-3-ի ամինամեթիլումով ստացվում է 2,5-դիմեթիլ-2,5-դիէթիլ-4-դիէթիլամինամեթիլֆուրանիդոն-3: Վերջինս թորելիս հեշտությամբ ճեղքվում է առաջացնելով 2,5-դիմեթիլ-2,5-դիէթիլ-4-մեթիլֆուրանիդոն-3: Նրան դիէթիլամին, բուտիլամին, պիպերիդին և անիլին միացնելով բարձր ելքերով ստացվում են համապատասխան β-ամինակետոններ: 2,5-Դիմեթիլ-2,5-դիէթիլ-4-մեթիլէֆուրանիդոն-3-ը նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ հեշտությամբ արկիվում է ացետոքացախաթթվական և մալոնաթթվական էսթերներով: Մալոնաթթվական էսթերի միջոցով ստացված երկարրոնաթթվի էսթերի փոխարկումներով ստացվում է β-(2,5-դիմեթիլ-2,5-դիէթիլֆուրանիդոն-3-իլ-4)-պրոպիոնաթթու: Սինթեզված են այդ թթվի մի շարք ամինաէսթերները և ամիդները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, Ш. Л. Шахбатьян, Р. А. Акопян, М. М. Вартамян, Арм. хим. ж. (в печати).
2. G. Dupont, Ann. chim., 30, 485 (1913).