

УДК 542.91+547.333+547.398.1+66.062.785

ХИМИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
 ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОВ, АМИДОВ И АМИНОЭФИРОВ  
 ТЕТРАГИДРОФУРАНОВОГО РЯДА

С. А. ВАРТАНЯН, Р. А. АКОПЯН и Р. А. САЛЬМАН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мяджояна  
 АН Армянской ССР (Ереван)

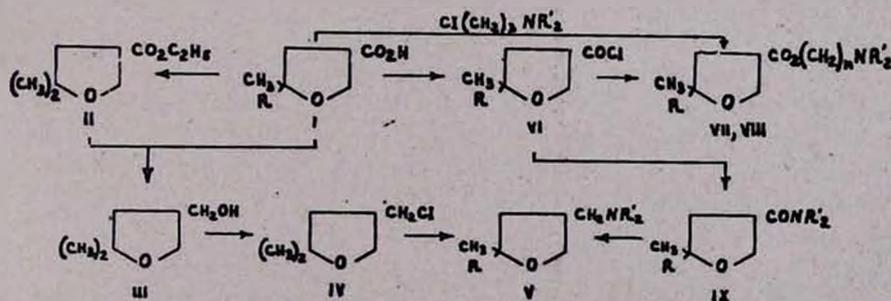
Поступило 20 V 1971

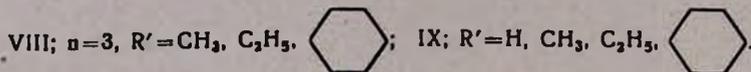
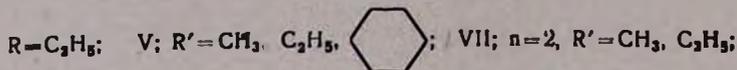
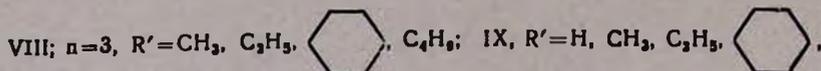
Синтезированы некоторые аминоэфиры и амиды 2,2-диметил- и 2-метил-2-этилтетрагидрофуранил-4-карбоновых, 2,2-диметил- и 2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуранил-4-уксусных кислот, а также амины тетрагидрофуранового ряда для испытания их анальгетических свойств.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

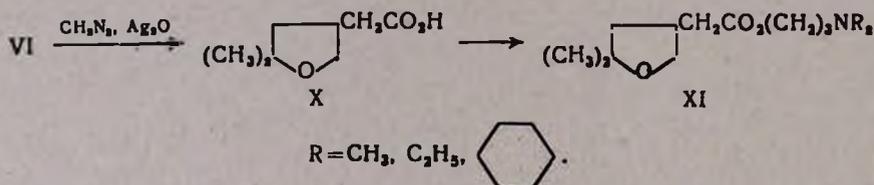
С целью исследования связи между строением и анальгетическими свойствами тетрагидрофурановых аминов, амидов и аминоэфиров нами ранее были синтезированы аминоэфиры и амиды тетрагидрофурановых кислот, содержащих кето-группу [1,2,3]. Нами синтезированы аналогичные соединения, в которых отсутствует кето-группа, для сравнения их биологических свойств. Показано, что 2,2-диметилтетрагидрофуранил-4-карбоновая кислота (I, R=CH<sub>3</sub>) и ее этиловый эфир II [4] гидрируются алюмогидридом лития с образованием 2,2-диметил-4-оксиметилтетрагидрофурана (III). Действием хлористого тионила в растворе пиридина получен 2,2-диметил-4-хлорметилтетрагидрофуран (IV). Хлорид IV реагирует с диэтиламином и пиперидином с образованием 2,2-диметил-4-диалкиламинометилтетрагидрофуранов (V).

Из 2-метил-2-алкилтетрагидрофуранил-4-карбоновых кислот (I) и их хлорангидридов получены соответствующие аминоэфиры VII, VIII, амиды IX, а гидрированием последних синтезированы ожидаемые амины V.

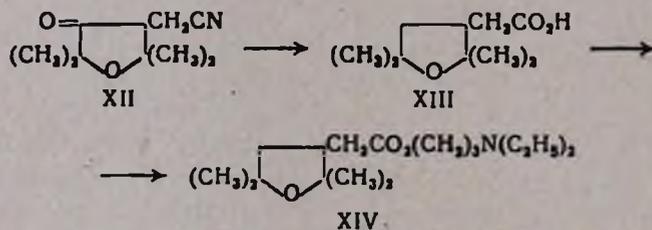




По реакции Арндта-Эйстера из VI ( $R = \text{CH}_3$ ) синтезирована 2,2-диметилтетрагидрофуранил-4-уксусная кислота (X). Из последней получены аммонофиры XI.



Установлено, что 2,2,5,5-тетраметил-4-цианметилфуранидон-3 (XII) при восстановлении по реакции Кижвера одновременно подвергается гидролизу с образованием 2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуранил-3-уксусной кислоты (XIII). Получен диэтиламинопропиловый эфир этой кислоты XIV.



### Экспериментальная часть

**2,2-Диметил-4-оксиметилтетрагидрофуран (III).** К раствору 3 г (0,08 моля) алломогидрида липия в 75 мл абсолютного эфира при температуре ниже  $0^\circ$  по каплям прибавлено 8,6 г (0,06 моля) I ( $R = \text{CH}_3$ ), растворенной в 25 мл абсолютного эфира. После кипячения в течение 2 часов и гидролиза 10 мл воды при температуре  $<0^\circ$  смесь отфильтрована и перегнана. Получено 6,4 г (83%) вещества; т. кип.  $83,5^\circ/3,5 \text{ мм}$ ;  $d_4^{20}$  0,9847;  $n_D^{20}$  1,4478;  $M_{\text{р}}^{\text{т}}$  найдено 35,34, вычислено 35,49. Найдено %: С 65,01; Н 10,64.  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Вычислено %: С 64,61; Н 10,77.

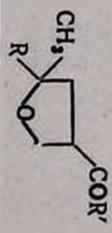
Этот же продукт получен из этилового эфира фуранкарбоновой кислоты аналогичным способом. Константы совпадают.

*2,2-Диметил-4-хлорметилтетрагидрофуран (IV)*. К смеси 5,2 г (0,04 моля) III и 3,2 г (0,04 моля) сухого пиридина при температуре  $<0^\circ$  медленно добавлено 5,5 г (0,046 моля) хлористого тионила. На следующий день смесь была нагрета при  $\sim 100^\circ$  в течение 0,5 часов, подкислена 10%-ной соляной кислотой и экстрагирована эфиром. Эфирный экстракт промыт 10%-ным раствором NaOH, водой, высушен сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 4,6 г (79%) вещества; т. кип.  $38^\circ/2,5$  мм;  $d_4^{20}$  1,0400;  $n_D^{20}$  1,4532;  $MR_D$  найдено 38,60, вычислено 38,83. Найдено %: С 56,97; Н 9,08; Cl 24,17.  $C_7H_{11}OCl$ . Вычислено %: С 56,56; Н 8,75; Cl 23,90.

*Хлорангидрид тетрагидрофуранкарбоновых кислот (VI)*. К раствору 8 г (0,055 моля) I ( $R=CH_3$ ) в 50 мл абсолютного бензола при температуре  $55^\circ$  добавлено 10,5 г (0,08 моля) хлористого тионила. Смесь была нагрета в течение 7 часов. После отгонки бензола остаток перегнан в вакууме. Получено 8 г (88,6%) вещества; т. кип.  $46-47^\circ/3$  мм;  $d_4^{20}$  1,1143,  $n_D^{20}$  1,4620;  $MR_D$  найдено 40,09, вычислено 39,21. Найдено %: Cl 21,47.  $C_7H_{11}O_2Cl$ . Вычислено %: Cl 21,80. Хлорангидрид 2-метил-2-этил-4-карбокситетрагидрофурана (VI,  $R=C_2H_5$ ) получен аналогичным путем. Т. кип.  $51-52^\circ/2$  мм;  $d_4^{20}$  1,1088;  $n_D^{20}$  1,4668;  $MR_D$  найдено 44,15, вычислено 43,83. Найдено %: Cl 20,35.  $C_9H_{13}O_2Cl$ . Вычислено %: Cl 20,11.

*2,2-Диметилтетрагидрофуранил-4-уксусная кислота (X)*. К 550 мл эфирного раствора диазометана, полученного обычным путем из 52 г нитроазометилмочевины и 175 мл 40%-ного раствора KOH, при температуре  $<0^\circ$  по каплям добавлено 16,2 г (0,1 моля) хлорангидрида VI ( $R=CH_3$ ), растворенного в 30 мл абсолютного эфира. Наблюдается некоторый термический эффект. Реакционная смесь перемешивалась 4 часа при температуре  $<5^\circ$  и 7 часов при комнатной температуре. После отгонки эфира осталось 19 г диазокетона, который без выделения введен в следующую стадию реакции. К раствору 8,7 г  $Na_2CO_3$ , 8,3 г пилосульфита натрия и 3,6 г  $Ag_2O$  в 320 мл дистиллированной воды при кипячении в течение 0,5 часа добавлено 19 г диазокетона в 150 мл диоксиана. Наблюдалось бурное выделение азота. Через час (после прекращения выделения азота) смесь охлаждена, подкислена концентрированной соляной кислотой (20 мл) высолена хлористым натрием и экстрагирована эфиром. Эфирный экстракт промыт 15%-ным раствором KOH (15 г). Водная часть подкислена концентрированной соляной кислотой, высолена хлористым натрием, экстрагирована эфиром. Экстракт высушен сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 10,4 г (66%) вещества; т. кип.  $122-123^\circ/2,5$  мм; т. пл.  $45-46^\circ$ . Найдено %: С 60,48; Н 8,49.  $C_9H_{14}O_3$ . Вычислено %: С 60,76; Н 8,86.

*Диэтиламинопропиловый эфир 2,2-диметил-4-карбоксиметилтетрагидрофурана (XI)*. К раствору 4,9 г (0,031 моля) кислоты X, 5,5 г (0,036 моля) диэтиламинопропилхлорида в 55 мл абсолютного ацетона при  $40^\circ$  добавлено 9,5 г сухого углекислого кальция. Смесь кипятилась



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Т. пл., °С			А н а л и з, %					
							оксалат	гидро-хлорид	Йодме-тнат	Найдено			Вычислено		
										N	Cl	J	N	Cl	J
CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	72	95/2	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9952	1,4540	107	—	126	4,61	—	35,61	4,59	—	35,57
CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	67	121—122/3,5	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9786	1,4565	91	57	—	3,94	12,60	—	4,20	12,70	—
CH <sub>3</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	101—102/2	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9809	1,4530	121	—	126	4,17	—	34,02	4,39	—	34,23
CH <sub>3</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	70	126—127/2,5	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9663	1,4565	104	—	—	4,27	—	—	4,03	—	—
CH <sub>3</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NC <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	74	142—143/2,5	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0128	1,4732	126	—	—	4,11	—	—	3,90	—	—
CH <sub>3</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	68	155/2	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9438	1,4590	101	—	—	3,77	—	—	3,47	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	45	103—104/2	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,0022	1,4582	124	—	—	4,71	—	—	4,38	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	43	118—119/2	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9836	1,4608	91	—	—	4,15	—	—	4,03	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	81	121—122/2	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9844	1,4550	106	90	—	4,55	12,51	—	4,20	12,70	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	80	138/2,5	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9718	1,4591	103	—	—	3,80	—	—	3,88	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NC <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	77	153/2,5	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0136	1,4781	137	—	88	3,59	—	30,38	3,75	—	29,88
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	55	*	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	77	130/2	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0322	1,4792	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	77	104—105/1,5	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9825	1,4728	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CH <sub>3</sub>	NC <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	90	130/3	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0498	1,4950	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	50	**	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	78	107—108/1,5	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0108	1,4778	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	75	116—117/1,5	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9883	1,4738	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NC <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	67	138/2	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0503	1,4971	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\* Т. пл. 149°. \*\* Т. пл. 100—101°.

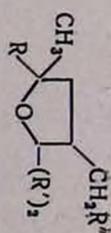


Таблица 2

R	R'	R''	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>20</sub> <sup>4</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Т. пла., °С			Анализ, %					
								оксидат	гидро-блок	подме-тилат	найде-но			вычис-лено		
											N	Cl	J	N	Cl	J
CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	47	125—126/2,5	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0,9738	1,4530	90	—	110	4,60	—	32,84	4,20	—	32,98
CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	85	138—139/2,5	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0,9663	1,4551	95	—	—	3,57	—	—	3,87	—	—
CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76	151—152/2,5	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0,9985	1,4711	115	135	—	3,90	11,35	—	3,75	11,11	—
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	82	133—134/2,5	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	0,9479	1,4522	103	—	78	3,97	—	29,31	3,59	—	28,80
CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	82	41—42/2	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> NO	0,8794	1,4394	115	—	202	5,43	—	42,70	5,66	—	42,47
CH <sub>3</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	84	53—55/2	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO	0,8746	1,4478	113	155	—	5,20	16,30	—	5,09	16,02	—
CH <sub>3</sub>	H	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80	84—85/1,5	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO	0,9326	1,4682	121,5	189	137	5,17	15,51	—	4,88	15,20	—
CH <sub>3</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	72	52/1,5	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO	0,8766	1,4453	124—125	—	175—176	5,37	—	40,15	5,35	—	40,57
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	78	74—75/2	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO	0,8801	1,4502	89—90	—	—	5,01	—	—	4,84	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	54	86—88/1,5	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO	0,9419	1,4771	115	187	—	5,00	14,15	—	4,65	14,34	—

в течение 23 часов. Фильтрат после отгонки ацетона перегнан в вакууме. Получено 7,2 г (85,6%) вещества. Аминоэфиры VIII, XI, XIV получены аналогичным образом. Константы в таблицах.

*Диметиламиноэтиловый эфир 2,2-диметил-4-карбокситетрагидрофурана (VII R' = CH<sub>3</sub>).* К раствору 7,2 г (0,044 моля) хлорангидрида VI (R = CH<sub>3</sub>) в 40 мл абсолютного бензола при +10° в течение 15—20 минут добавлено 8,4 г (0,094 моля) диметиламиноэтанола. Смесь нагревалась в течение 5 часов. Извлечение аминоэфира осуществлено обычным путем. Получено 6,7 г (70,3%) вещества. Остальные аминоэфиры VII получены аналогично (табл. 1).

*N-Диэтиламид-2,2-диметил-4-карбокситетрагидрофурана (IX).* К раствору 7,3 г (0,1 моля) диэтиламина в 50 мл абсолютного эфира при охлаждении медленно, по каплям, добавлено 6,5 г (0,04 моля) хлорангидрида VI (R = CH<sub>3</sub>). Сразу выпали кристаллы хлоргидрата диэтиламина. Извлечение амида осуществлено обычным путем. Получено 6,5 г (81,6%) вещества. Остальные амиды IX получены аналогично (табл. 1).

*Получение аминов V.* а) К раствору 0,031 моля алюминогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира при перемешивании и охлаждении (<0°) медленно добавлено 0,01 моля амида IX. Через 2 часа при охлаждении реакционная смесь гидролизована 5 мл воды, отфильтрована и перегнана.

б) К раствору 0,018 моля IV в 10 мл абсолютного эфира добавлено 0,04 моля вторичного аммина. Смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение суток, затем кипятилась на водяной бане 4—5 часов. После обычной обработки получены амины. Температуры плавления оксалатов совпадают с температурами плавления оксалатов аминов, полученных путем а). Депрессия не замечалась (табл. 2).

*2,2,5,5-Тетраметил-4-карбоксиметилтетрагидрофуран (XIII).* Из смеси 6 г (0,033 моля) кетонитрила XII [3], 7,3 мл гидразингидрата и 30 мл этиленгликоля отогнано 4 мл воды. После охлаждения добавлено 6,5 г KOH и смесь кипятилась с обратным холодильником 5 часов при температуре бани ~185°. Наблюдалось выделение N<sub>2</sub> и NH<sub>3</sub>. На следующий день добавлено 4 мл воды и кипятилось 3 часа, после чего смесь экстрагирована эфиром, нижний слой подкислен 15%-ным HCl (по конге) и экстрагирован эфиром. Экстракт высушен сульфатом магния. После отгонки эфира получено 2 г (32,4%) белых кристаллов ожидаемой кислоты. Т. пл. 156—157°. Константы совпадают с литературными данными [5].

ՀԱՎԵՑԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱ

ՏՅՅՐԱԶԻԴՐՈՅՈՒՐԱՆԱՅԻ ՇԱՐՔԻ ԵՈՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ, ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ  
ԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ռ. Հ. ՀԱԿՈՔՅԱՆ Ե Ռ. Ա. ՍԱԼՄԱՆ

Ա. մ. փ. ռ. փ. ռ. ի. մ.

Ներկա աշխատանքի նպատակն է եղել սինթեզել տետրահիդրոֆուրանային շարքի նոր ԲՅՈՒՆԻՐԻ ամինաէսթերների, ամինների բյուրեղական ածանցյալ-

ների և ամիդները պարզելու համար նրանց կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապը ի համեմատություն մեր նախորդ աշխատանքներում ուսումնասիրված համանման կետոթթոնների ամիդների, ամինաէսթերների և կետոամինների [1,2,3]։ Սինթեզված են մեր լաբորատորիայի նախորդ ստացված 2,2-դիալկիլտետրահիդրոֆուրան-4-կարբոնաթթուների ամինաէսթերները և ամիդները։ Այդ ամիդների հիդրոլիզ ստացված են տետրահիդրոֆուրանային շարքի նոր ամիններ (V)։ Ցուլց է սրված, որ 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոֆուրան-4-կարբոնաթթվի թլորանհիդրիդը հեշտությամբ մտնում է Արնդտ-էյստերտի ռեակցիայի մեջ բարձր ելքով առաջացնելով համապատասխան հոմո-թթուն (X)։ Ստացված են այդ թթվի որոշ ամինաէսթերներ։ Նոր եղանակով սինթեզված է 2,2,5,5-տետրամեթիլ-4-կարբոքսիմեթիլտետրահիդրոֆուրան և ստացված է նրա դիէթիլամինապրոպիլ էսթերը։

Սինթեզված նյութերի կենսաբանական ակտիվությանը վերաբերող տվյալները կհրատարակվեն առանձին։

## THE CHEMISTRY OF UNSATURATED COMPOUNDS

### THE PREPARATION OF AMINES, AMIDES AND AMINOESTERS OF TETRAHYDROFURANE SERIES

S. H. VARTANIAN, R. A. HAKOPIAN and R. A. SALMAN

For the purposes of studying the biological properties some amines and amides have been synthesised.

### 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., 23, 732 (1970).
2. С. А. Вартамян, Р. А. Акопян, Арм. хим. ж., 23, 821 (1970).
3. С. А. Вартамян, Р. А. Акопян, Ш. Л. Шахбатьян, Арм. хим. ж., 24, 714 (1971).
4. С. А. Вартамян, В. Н. Жамагорцян, Л. Г. Григорян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 6, 682 (1964).
5. E. Tamate, Nippon Kagaku Zasshi, 78, 1293 (1957) [C. A., 54, 476h].