

Э. О. Чухаджян*, А. С. Gabriелян, А. Р. Геворкян, Г. А. Паносян^а,
Т. Д. Карапетян^б

ПОВЕДЕНИЕ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛАЛЛИЛ(4-ГИДРОКСИБУТИН-2-ИЛ)АММОНИЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К ПОРОШКООБРАЗНОМУ ГИДРОКСИДУ НАТРИЯ И ВОДНОЙ ЩЕЛОЧИ

Бромиды диалкилаллил(4-гидроксибутин-2-ил)аммония под действием двукратного мольного количества порошкообразного гидроксида натрия в присутствии нескольких капель метанола при комнатной температуре подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра, образуя замещенные аминоспирты с алленовой группировкой, внутримолекулярная циклизация и конкурентная гидратация которых приводят к образованию смеси диалкил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)аминов и диалкиламино-3-аллил-4-гидроксибута-нонов с общими выходами 37–41%. При водно-щелочном расщеплении бромидов диалкилаллил(4-гидроксибутин-2-ил)аммония продукты внутримолекулярной циклизации – диалкил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амины – получают в инди-видуальном виде с выходами 38–41%. В условиях как перегруппировки Стивенса, так и водно-щелочного расщепления образуются также вторичные амины с выходами 15–17%. В качестве неаминных продуктов получают смеси соединений, которые, по данным ИК спектра, содержат несопряженную и сопряженную карбонильные группы, причем реакцией серебряного зеркала установлено наличие альдегидной группы.

Ключевые слова: бромиды диалкилаллил(4-гидроксибутин-2-ил)аммония, гидроксид натрия, диалкил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амины, внутримолекулярная циклизация, водно-щелочное расщепление, перегруппировка Стивенса.

Ранее нами было показано, что ениновые аммониевые соли, в молекулах которых в положении 1 диенового фрагмента находится аллильный заместитель, в основном подвергаются внутримолекулярной циклизации [1]. Выявлена также способность 1-замещенной пропин-2-ильной и 4-гидроксибутин-2-ильной групп вовлекаться во внутримолекулярную циклизацию в качестве π^2 -фрагмента [2–4].

В продолжение исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации непредельных аммониевых солей нам казалось интересным выявить способность 1-аллил-4-гидроксибутин-2-ильной группы к вовлечению в циклизацию в качестве π^2 -фрагмента.

Исходные диалкил(1-аллил-4-гидроксибутин-2-ил)амины мы попытались получить перегруппировкой Стивенса бромидов диэтил- (**1a**), дипропил- (**1b**), дибутилаллил(4-гидроксибутин-2-ил)аммония (**1c**) и аллил(4-гидроксибутин-2-ил)морфолина (**1d**).

Предложенная схема для циклизации аминспиртов с алленовой группировкой соответствует литературным данным, согласно которым циклизация многих ацетиленовых соединений в гетероциклы протекает через промежуточные алленовые соединения [5] и алленовые амины и спирты в присутствии ионов серебра внутримолекулярно циклизуются, образуя 3-пирролины, замещенные 2,5-дигидрофураны и пираны [6–16].

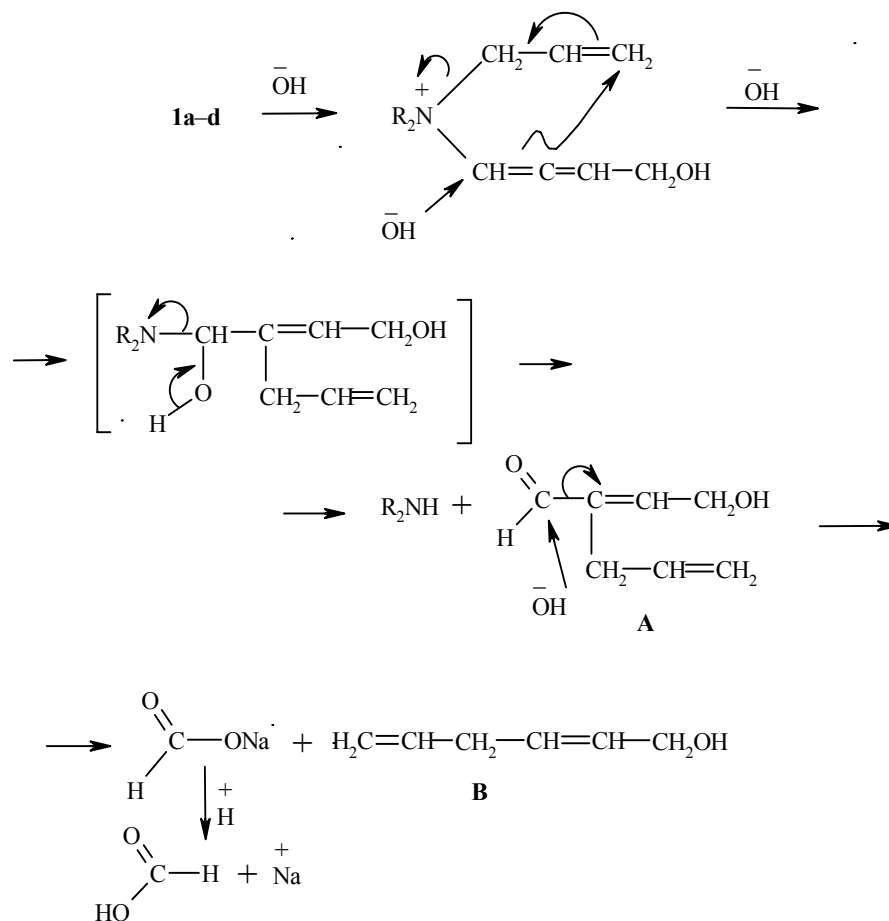
Необходимо отметить, что диалкил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)-амины **2a–d** в чистом виде с выходами 39–42% получаются при водно-щелочном расщеплении солей **1a–d**.

Дигидрофурановая структура **2a–d** предложена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Характерной особенностью этой структуры является наличие асимметрического атома углерода в положении 2 дигидрофуранового цикла, являющееся причиной неэквивалентности геминальных протонов метиленовых групп как в положении 5 в цикле, так и вне цикла. Вследствие этого в спектрах ЯМР ^1H наблюдается сложная мультиплетная структура для метиленовых групп аллильного и аминного фрагментов. Более того, в спектрах проявляются дальние спин-спиновые взаимодействия, приводящие либо к уширению, либо к дополнительному расщеплению сигналов. Так, например, протоны группы CH_2 аллильного фрагмента проявляются двумя отдельными сигналами типа дублета дублетов с $^2J \approx 16.5$ и $^3J = 6.9$ Гц. Более того, как показывают эксперименты по двойному резонансу, эти сигналы дополнительно расщеплены из-за спин-спиновых взаимодействий с концевыми протонами винильной группы и протонами цикла в положениях 3 и 5. Наличие таких взаимодействий приводит к усложнению также сигналов Н-2 и Н-3. В спектре NOESY соединения **2d** наблюдается взаимодействие между протонами Н-2 и Н-5, а также Н-3 и Н-5, что тоже свидетельствует о циклическом строении. Характерно также наличие сигнала в области 100 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2c** и **2d**, отнесенное на основании двумерного корреляционного спектра $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМРС к атому углерода в положении 2 дигидрофуранового цикла.

Установлено, что соединения **1a–d** как под действием порошкообразного NaOH, т. е. в условиях перегруппировки Стивенса [17], так и при водно-щелочном расщеплении образуют диалкиламины с выходами 15–17%, идентифицированные в виде пикратов.

В ИК спектрах смеси неаминных продуктов обнаружены полосы поглощения группировки $-\text{C}=\text{C}\text{H}_2$ при 930, 940, 970, 1640, 3100, $\text{O}-\text{H}$ в области 1020, 1030, 1070, 3300–3470, сопряженной и несопряженной карбонильных групп при 1690, 1710 cm^{-1} , характерные для соединений **A** и **B**, а также присутствие альдегидного водорода при 2730 cm^{-1} . Реакцией серебряного зеркала в смеси неаминных продуктов установлено наличие соединения **A**, образующегося по схеме 2. При вакуумной перегонке неаминные продукты разлагаются. Образование муравьиной кислоты по схеме 2 подтверждено реакцией серебряного зеркала.

Следует отметить, что в 1966 г. А. Т. Бабаян, М. Г. Инджикян и Ж. Г. Гегелян изучили водно-щелочное расщепление бромида диметилаллил-(4-гидроксиметилбутин-2-ил)аммония под действием двукратного молярного количества 25% KOH при нагревании с нисходящим холодильником



с последующей отгонкой смеси [18]. При этом в качестве аминных продуктов были получены диметиламин (36%) и диметилаллиламин (42.5%), в качестве неаминных – аллилацетон (20%), ацетон (3%) и муравьиная кислота (17%). Авторами не был получен диметил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амин, так как образовавшийся диметиламино-3-аллил-4-гидроксиметилпропадиен-1,2 в условиях, использованных в работе [18], по-видимому, подвергается осмолению.

На примере бромид дибутилаллил(4-гидроксибутин-2-ил)аммония (**1c**) показано, что диалкил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амины можно получить и при использовании в качестве основания карбоната натрия, однако в этом случае требуется более длительное нагревание (3–4 ч).

Согласно данным предварительных фармакологических исследований, хлоргидраты двух аминов с гидрированным фурановым циклом обладают выраженной гипотензивной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в таблетках KBr или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian Mercury 300 (300 и 75 МГц соответственно) при температуре 30 °С (303 К) в $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$, 1:3. Внутренний стандарт ТМС.

Исходные диалкил(4-гидроксибути-2-ил)амины получены по методике [19]. Состав полученных соединений установлен элементным анализом, чистота – методом ТСХ на Silufol UV-254 в системе *n*-бутанол–этанол–вода–уксусная кислота, 10:2:1:5, проявление парами иода.

Синтез солей 1a–d (общая методика). К раствору 20 ммоль диэтил- или дипропил-, дибутил(4-гидроксибути-2-ил)амины, (4-гидроксибути-2-ил)морфолина в 20 мл абсолютного эфира и 7 мл ацетонитрила прибавляют двукратное молярное количество бромистого аллила и реакционную смесь нагревают при 70–75 °С в течение 5–6 ч. Затем фильтрованием выделяют соли **1a–d** и промывают абсолютным эфиром (2 × 25 мл).

Бромид диэтилаллил(4-гидроксибути-2-ил)аммония (1a). Выход 4.98 г (95%), т. пл. 123–124 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 930, 970, 1630, 3100 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2230 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1020, 1080, 1100, 1150, 3200–3250 (O–H). Найдено, %: Br 30.18; N 5.57. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrNO}$. Вычислено, %: Br 30.53; N 5.34.

Бромид дипропилаллил(4-гидроксибути-2-ил)аммония (1b). Выход 5.22 г (90%), т. пл. 132–133 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 920, 940, 950, 970, 1630, 3100 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2230 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1010, 1020, 1130, 1150, 3300–3500 (O–H). Найдено, %: Br 27.23; N 4.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BrNO}$. Вычислено, %: Br 27.59; N 4.83.

Бромид дибутилаллил(4-гидроксибути-2-ил)аммония (1c). Выход 5.5 г (87%), т. пл. 77–78 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 930, 950, 970, 1630, 3080 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2240 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1030, 1050, 1100, 3300–3480 (O–H). Найдено, %: Br 25.51; N 4.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{BrNO}$. Вычислено, %: Br 25.16; N 4.40.

Бромид аллил(4-гидроксибути-2-ил)морфолина (1d). Выход 5.1 г (92%), т. пл. 111–112 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 940, 950, 990, 1640, 3080 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 2220 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1030, 1080, 3200–3300 (O–H). Найдено, %: Br 28.58; N 5.35. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: Br 28.99; N 5.07.

Водно-щелочное расщепление солей 1a–d (общая методика). К раствору 10 ммоль солей **1a–d** в 3 мл воды постепенно прибавляют двукратное молярное количество 25% раствора NaOH и реакционную смесь нагревают при 90–92 °С 2 ч. Затем смесь охлаждают и экстрагируют эфиром (3 × 40 мл). Эфирный экстракт в водной среде при встряхивании титруют 0.1 н. раствором серной кислоты. Установлено наличие 6.5–7 ммоль (65–70%) аминного продукта. Эфирный экстракт при встряхивании обрабатывают 15% раствором HCl до кислой реакции. Солянокислый слой отделяют от эфирного, подщелачивают и экстрагируют эфиром, экстракт высушивают MgSO_4 . После удаления эфира вакуумной перегонкой получают амины **2a–d**.

В эфирной вытяжке и отогнанной воде, полученной из смеси после подщелачивания хлоргидратов аминов, титрованием установлено наличие вторичных аминов (15–17%). Последние идентифицируют в виде пикратов. Пикраты диэтил- (155 °С), дипропил- (75 °С), дибутиламинов (98–99 °С) и морфолина (154–155 °С) не дают депрессии температуры плавления с известными образцами. Эфирный слой, содержащий неаминные продукты, высушивают CaCl_2 . После отгонки эфира из 10 ммоль исходной соли получают ≈ 0.4 г смеси неаминных продуктов, кото-рые, по данным ИК спектра, содержат характерные полосы поглощения $-\text{CH}=\text{CH}_2$ при 930, 940, 970, 1640, 3100, O–H в области 1020–1030, 1070, 3300–3470, сопряженной и несопряженной карбонильных групп при 1690, 1710 и альдегидного водорода при 2730 cm^{-1} . Реакцией серебряного зеркала в смеси

установлено наличие соединения А.

Реакционную смесь после экстракции эфиром подкисляют соляной кислотой и частично отгоняют растворитель. В отгоне реакцией серебряного зеркала установлено наличие муравьиной кислоты.

Диэтил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амин (2а). Выход 0.75 г (36%), т. кип. 65 °С (1–2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4645$, т. пл. пикрата 128–129 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 930, 950, 1630, 3100 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$); 1670 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1000, 1040 (C–O–C в цикле). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.83 (1H, д. д. т, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.67 (1H, к, $J = 1.6$, Н-3); 5.38 (1H, м, Н-2); 5.06 (1H, д. к, $J_1 = 17.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.02 (1H, д. к, $J_1 = 10.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 4.32–4.46 (2H, м, 5- CH_2); 2.77 (1H, д. д, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.67 (1H, д. д, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.60 (4H, м, NCH_2); 1.02 (6H, т, $J = 7.2$, CH_3). Найдено, %: С 72.55; Н 10.81; N 7.44. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: С 72.93; Н 10.50; N 7.73.

Дипропил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амин (2б). Выход 0.79 г (38%), т. кип. 91 °С (1–2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4648$, т. пл. пикрата 86–87 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 910, 950, 990, 1630, 3090 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$); 1670 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1040, 1070 (C–O–C в цикле). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.82 (1H, д. д. т, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.68 (1H, к, $J = 1.6$, Н-3); 5.36 (1H, м, Н-2); 5.05 (1H, д. к, $J_1 = 17.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.03 (1H, д. к, $J_1 = 10.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 4.32–4.46 (2H, м, 5- CH_2); 2.79 (1H, д. д, $J_1 = 16.4$, $J_2 = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.66 (1H, д. д, $J_1 = 16.4$, $J_2 = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.45 (4H, м, NCH_2); 1.44 (4H, м, CH_2CH_3); 0.86 (6H, т, $J = 7.4$, CH_3). Найдено, %: С 74.27; Н 11.35; N 6.31. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено, %: С 74.64; Н 11.00; N 6.70.

Дибутил(4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)амин (2с). Выход 0.9 г (38%), т. кип. 102 °С (1–2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4640$, не образует пикрата. ИК спектр, ν , см^{-1} : 910, 990, 1630, 3100 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$); 1670 ($>\text{C}=\text{C}<$); 1050, 1080 (C–O–C в цикле). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.82 (1H, д. д. т, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.68 (1H, к, $J = 1.6$, Н-3); 5.36 (1H, м, Н-2); 5.05 (1H, д. к, $J_1 = 17.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.04 (1H, д. к, $J_1 = 10.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 4.32–4.46 (2H, м, 5- CH_2); 2.78 (1H, д. д, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.66 (1H, д. д, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.50 (4H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 1.17–1.49 (8H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.91 (6H, т, $J = 7.2$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 138.2 (C-4); 134.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 123.0 (C-3); 115.7 ($=\text{CH}_2$); 100.0 (C-2); 72.3 (C-5); 47.6 (NCH_2); 31.1 (4- CCH_2); 30.1 (CH_2); 19.9 (CH_2); 13.6 (CH_3). Найдено, %: С 75.47; Н 11.71; N 5.63. $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 75.95; Н 11.39; N 5.91.

(4-Аллил-2,5-дигидрофуран-2-ил)морфолин (2д). Выход 0.8 г (41%), т. кип. 85–86 °С (1–2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.4985$, т. пл. пикрата 83–84 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 920, 960, 990, 1620, 3080 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$); 1670 ($>\text{C}=\text{C}<$); 1030, 1070 (C–O–C в цикле). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.85 (1H, д. д. т, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.0$, $J_3 = 6.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.75 (1H, к, $J = 1.6$, Н-3); 5.17 (1H, м, Н-2); 5.08 (1H, д. к, $J_1 = 17.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.04 (1H, д. к, $J_1 = 10.0$, $J_2 \sim 1.5$, $=\text{CH}_2$); 4.45 (2H, м, 5- CH_2); 3.56 (4H, т, $J = 4.8$, OCH_2); 2.74 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.61 (2H, д. т, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 4.8$, NCH_2); 2.48 (2H, д. т, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 4.8$, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 136.4 (C-4); 134.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 124.0 (C-3); 115.9 ($=\text{CH}_2$); 101.3 (C-2); 73.4 (C-5); 62.2 (OCH_2); 46.7 (NCH_2); 30.9 (4- CCH_2). Найдено, %: С 67.35; Н 8.41; N 7.47. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 67.69; Н 8.72; N 7.18.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. О. Чухаджян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Л. А. Манасян, А. Т. Бабаян, *ХГС*, 213 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 192 (1994)].
2. А. Т. Бабаян, Э. О. Чухаджян, Л. А. Манасян, *ЖОрХ*, **15**, 942 (1979).

3. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Ф. С. Киноян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 34 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 29 (2004)].
4. А. Р. Геворкян, Э. О. Чухаджян, Эл. О. Чухаджян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 212 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 177 (2004)].
5. R. Fuks, H. G. Viehe, in: *Chemistry of Acetylenes*, H. G. Viehe (Ed.), Marcel Dekker, New York, 1969, p. 425.
6. A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman, *Acta Chem. Scand.*, B, **33**, 309 (1979).
7. R. Mantione, Y. Leroux, H. Normant, *C. R. Acad. Sci.*, C, **270**, 1808 (1970).
8. F. Toda, T. Komoda, K. Akagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 1493 (1968).
9. R. Gelin, S. Gelin, M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 720 (1972).
10. S. Hoff, L. Brandsma, *Rec. Trav. Chim.*, **88**, 845 (1969).
11. G. Leandri, H. Monti, M. Bertrand, *Tetrahedron*, **30**, 289 (1974).
12. R. Gelin, M. Albrand, S. Gelin, *C. R. Acad. Sci.*, C, **269**, 241 (1969).
13. R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1946 (1972).
14. S. Hoff, L. Brandsma, J. F. Arens, *Rec. Trav. Chim.*, **88**, 609 (1969).
15. G. Bandz, *Ark. Kemi*, **14**, 475 (1959).
16. F. Bohlmann, P. Herbst, H. Gleinig, *Chem. Ber.*, **94**, 948 (1961).
17. Э. О. Чухаджян, М. К. Налбандян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 528 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 430 (2007)].
18. А. Т. Бабаян, Ж. Г. Гегелян, М. Г. Инджикян, *ЖОрХ*, **2**, 2117 (1966).
19. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, *ЖОрХ*, **36**, 1304 (2000).

Институт органической химии НАН РА,
Ереван 0091, Республика Армения
e-mail: g.amali@mail.ru

Поступило 06.07.2007
После доработки 27.08.2008

^aЦентр исследования строения молекул НАН РА,
Ереван 0014, Республика Армения
e-mail: henry@msrc.am

^bЕреванский государственный медицинский
университет им. М. Гераци,
Ереван 0025, Республика Армения
e-mail: davidovnapphys@mail.ru