

М. В. Мавров, Н. И. Смирская

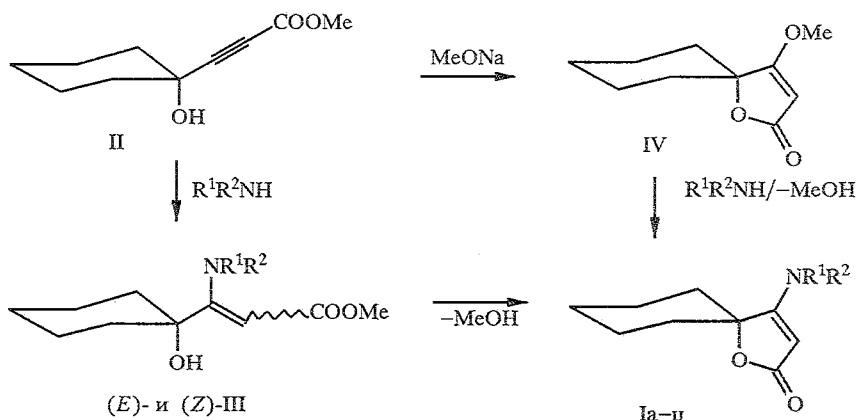
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНОСПИРО-4-БУТ-2-ЕНОЛИДОВ

Синтезированы не известные ранее 3-*N*-алкиламино-, 3-*N,N*-диалкиламино-4-бут-2-енолиды, содержащие спироциклический фрагмент, путем нуклеофильного присоединения аминов по тройной связи метилового эфира β -(1-гидроксициклогексил)пропиоловой кислоты или взаимодействием аминов с соответствующим 3-метокси-4-бут-2-енолидом.

3-Замещенные 4-бут-2-енолиды [фуран-2(5H)-оны] представляют интерес как вещества с разнообразной физиологической активностью [1, 2] и интермедиаты в синтезе природных соединений (тетроновые кислоты, ГАМК, феромоны) [3—5].

Один из известных способов их получения основан на реакциях циклизации ациклических соединений, полученных на основе алленил- [6] и γ -гидроксиалкинилкарбоксилатов [7—10].

Целью данной работы является синтез ряда 3-амино-4-бут-2-енолидов I, содержащих спироциклический фрагмент, на основе метилового эфира β -(1-гидроксициклогексил)пропиоловой кислоты (II) по приведенной ниже схеме. Эта схема предполагает образование β -аминоакриловых эфиров III, которые сразу же циклизуются [7].



Ia $R^1R^2 = (CH_2)_4$; б $R^1R^2 = (CH_2CH_2)_2O$; в $R^1R^2 = (CH_2)_5$; г $R^1R^2 = (CH_2CH_2)_2NMe$;
 д $R^1R^2 = (CH_2)_6$; е $R^1R^2 = (CH_2CH_2)_2NCOOEt$; ж $R^1R^2 = (CH_2CH_2)_2NCOPh$;
 з $R^1R^2 = (CH_2CH_2)_2NCHPh_2$; и $R^1 = R^2 = C_3H_7-i$; к $R^1 = R^2 =$ циклогексил; л—ц $R^1 = H$;
 л $R^2 =$ циклопропил; м $R^2 =$ тетрагидрофурил-2; н $R^2 = C_4H_9-t$, о $R^2 =$ фурфурил-2;
 п $R^2 = (CH_2)_2NEt_2$; р $R^2 = CH_2C_6H_3Cl_2-3,4$; с $R^2 = CH_2Ph$; т $R^2 = CH(Me)Ph$;
 у $R^2 = (CH_2)_2Ph$; ф $R^2 = CH_2C_6H_4OMe-4$; х $R^2 = CMe_2CH_2CMe_3$; ц $R^2 = C_{12}H_{25}$

Соединения I синтезированы в мягких условиях путем взаимодействия аминов с замещенным эфиром пропиоловой кислоты II в диэтиловом эфире при мольном соотношении амин : эфир, равном 1,2...1,4 : 1 (методика А). Реакция протекает при комнатной температуре и ее продолжительность

Таблица 1

Условия получения и характеристики 3-N-алкиламино-,
3-N,N-диалкиламино-4,4-пентаметилен-4-бут-2-енолидов Ia—ц

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % N | T _{пл} , °C* | Условия и продолжительность реакции | Выход, % |
|------------|---|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------|
| Ia | C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ | <u>6,17</u> 6,33 | 120...121 | A, 2 сут | 73 |
| Iб | C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ | <u>5,79</u> 5,90 | 142...143 | A, 6 сут | 72 |
| Iв | C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ | <u>6,00</u> 5,95 | 114...115 | A, 6 сут B, 4 ч | 67 62 |
| Iг | C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ | <u>10,81</u> 11,19 | 156...157 | A, 2 сут B, 7 ч | 59 47 |
| Iд | C ₁₅ H ₂₃ NO ₂ | <u>5,30</u> 5,62 | 133...134 | A, 2 сут | 53 |
| Iе | C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ | <u>9,01</u> 9,09 | 169,5...170 | A, 6 сут | 71 |
| Iж | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ | <u>7,67</u> 8,23 | 265...266 | B, 6 ч | 62 |
| Iз | C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₂ | <u>6,57</u> 6,96 | 156...157 | A, 6 сут B, 7 ч | 64 47 |
| Iи | C ₁₅ H ₂₅ NO ₂ | <u>5,62</u> 5,57 | 178...180 | B, 10 ч | 52 |
| Iк | C ₂₁ H ₃₃ NO ₂ | — | Масло ^{*2} | B, 10 ч | 49 |
| Iл | C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ | <u>6,42</u> 6,76 | 229,5...230,5 | A, 3 сут | 84 |
| Iм | C ₁₄ H ₂₁ NO ₃ | <u>5,67</u> 5,57 | 89...90...93 | A, 7 сут | 59 |
| Iн | C ₁₃ H ₂₁ NO ₂ | <u>6,04</u> 6,27 | 239...240 | A, 12 ч Г, 8 ч | 46 42 |
| Iо | C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ | <u>5,51</u> 5,66 | 170...171 | A, 6 сут | 70 |
| Iп | C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ | <u>10,29</u> 10,52 | 97,5...100 | A, 7 сут | 58 |
| Iр | C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ | <u>3,94</u> 4,29 | 191...192 | A, 7 сут | 65 |
| Iс | C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ | <u>5,35</u> 5,44 | 176...177 | A, 1 сут Г, 8 ч | 70 67 |
| Iт | C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ | <u>4,82</u> 5,16 | 200...201 | A, 12 ч | 58 |
| Iу | C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ | <u>4,91</u> 5,16 | 203...204 | A, 7 сут | 95 |
| Iф | C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ | <u>4,54</u> 4,87 | 214...215 | A, 7 сут | 76 |
| Iх | C ₁₇ H ₂₉ NO ₂ | <u>5,12</u> 5,01 | 212...213 | A, 7 сут | 63 |
| Iц | C ₂₁ H ₃₇ NO ₂ | <u>3,72</u> 4,18 | 77...78 | B, 6 ч | 43 |

* Соединения Ia—e,з перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир—этилацетат, 2 : 1; соединения Iж,д,г—х — из этанола; Iи,о,р,с — из смеси петролейный эфир—этилацетат, 1 : 1; Iм,п,ц — из гексана.

*2 По данным спектра ПМР, образец содержит 7...9% метилового эфира 3-(1-гидроксициклогексил)-3-(дициклогексиламино)акриловой кислоты (IIIк) (синглет группы OCH₃ при 3,52 м. д.).

Данные УФ, ИК спектров и ПМР синтезированных соединений

| Соединение | ИК спектр, ν , см^{-1} | | | УФ спектр, λ_{max} , нм (E) | Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц* | |
|------------|-------------------------------------|--------------|----------------------|---|---|---|
| | =C—N | C=O | NH | | =CH, с | сигналы других протонов |
| Іа | 1588 | 1720 | — | 270 (18100) | 4,41 | 1,1...2,1 (14H, м, 7CH ₂); 4,40 (4H, ш. с, 2CH ₂ N) |
| Іб | 1596 | 1716 | — | 270 (27200) | 4,63 | 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 3,34 (4H, т, 2CH ₂ N); 3,78 (4H, т, CH ₂ O) |
| Ів | 1590 | 1720 | — | 271 (18400) | 4,58 | 1,1...1,9 (16H, м, 8CH ₂); 3,34 (4H, т, 2CH ₂ N) |
| Іг | 1588 | 1720 | — | 270 (24600) | 4,59 | 1,2...2,0 (10H, м, 5CH ₂); 2,24 (3H, с, CH ₃); 2,38 (4H, т, 2CH ₂ NCH ₃); 3,36 (4H, т, 2CH ₂ NC=) |
| Ід | 1572 | 1716 | — | 268 (33500) | 4,50 | 1,1...2,0 (18H, м, 9CH ₂); 3,38 (4H, т, 2CH ₂ N) |
| Іе | 1580 | 1720 1700 | — | 268 (35700) | 4,68 | 1,26 (3H, т, CH ₃); 1,2...2,0 (10H, м, 5CH ₂); 3,32...3,54 [8H, м, (CH ₂ CH ₂) ₂ N]; 4,09 (2H, к, CH ₂ O) |
| Іж | 1588 | 1716 1620 | — | 268 (40000) | 4,70 | 1,2...2,1 (10H, м, 5CH ₂); 3,3...3,8 [8H, ш. м, (CH ₂ CH ₂) ₂ N]; 7,40 (5H, уш. с, C ₆ H ₅) |
| Із | 1584 | 1728 | — | 269 (35000) | 4,57 | 1,1...2,0 (10H, м, 5CH ₂); 2,42 и 3,38 [8H, два уш. с, (CH ₂ CH ₂) ₂ N]; 4,32 (1H, с, CHN); 7,12...7,55 (10H, м, 2C ₆ H ₅) |
| Іи | 1576 | 1716 | — | 272 (24400) | 4,64 | 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 1,28 (12H, д, 4CH ₃); 3,92 (2H, м, 2CHN) |
| Ік | 1582 | 1712 | — | 268 (24900) | 4,62 | 1,1...2,0 (30H, м, 15CH ₂); 3,86 (2H, м, 2CHN) |
| Іл | 1604 | 1700 | 3240 3064 | 257 (34600) | 4,50 | 0,50 и 0,70 (4H, два м, 2CH ₂); 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 2,42 (1H, м, CHN); 7,32 (1H, с, NH) |
| Ім | 1612 | 1696 | 3256 3088 | 255 (21100) | 4,38 | 1,2...2,0 (14H, м, 7CH ₂); 3,08 (2H, т, CH ₂ N); 3,18 и 3,31 (2H, два к, CH ₂ O); 3,98 (1H, к, CHO); 7,10 (1H, уш. с, NH) |
| Ін | 1596 | 1696 | 3280 3152 3080 | 256 (15000) | 4,46 | 1,1...1,8 (10H, м, 5CH ₂); 1,23 (9H, с, 3CH ₃); 5,90 (1H, ш. с, NH) |

| | | | | | | |
|----|------|------|------------------------------|-------------|------|--|
| Io | 1600 | 1696 | 3256 3136 3120 3204 | 256 (29600) | 4,47 | 1,2...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 4,21 и 4,23 (2H, два с, CH ₂ N); 6,23, 6,38 и 7,56 (3H, д, J = 1,2, д, J = 1,2 и т, J = 1,2, фурил); 7,50 (1H, с, NH) |
| Ip | 1604 | 1696 | 3232 3064 | 256 (17400) | 4,31 | 1,02 (6H, т, 2CH ₃); 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 2,52 (2H, м, CH ₂ N); 3,08 (6H, м, 3CH ₂ N); 6,78 (1H, уш. с, NH) |
| Ip | 1608 | 1700 | 3272 3080 | 257 (35000) | 4,48 | 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 4,25 и 4,27 (2H, два с, CH ₂ N); 7,20...7,76 (3H, м, C ₆ H ₃); 7,48 (1H, с, NH) |
| Ic | 1600 | 1696 | 3256 3120 3112 3104 | 258 (28200) | 4,52 | 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 4,27 и 4,30 (2H, два с, CH ₂ N); 5,70 (1H, ш. с, NH); 7,2...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅) |
| It | 1600 | 1698 | 3272 3112 3056 3008 | 255 (15400) | 4,49 | 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 1,56 (3H, д, CH ₃); 4,39 (1H, к, CHN); 5,24 (1H, неразр. д, NH); 7,2...7,4 (5H, м, C ₆ H ₅) |
| Iy | 1604 | 1692 | 3264 3072 | 258 (27700) | 4,34 | 1,1...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 2,84 (2H, т, CH ₂ Ph); 3,29 (2H, к, CH ₂ N); 7,08 (1H, уш. с, NH); 7,27 (5H, м, C ₆ H ₅) |
| Iф | 1604 | 1696 | 3232 3056 | 258 (28300) | 4,31 | 1,2...2,0 (10H, м, 5CH ₂); 3,39 (3H, с, CH ₃ O); 4,17 и 4,19 (2H, два с, CH ₂ N); 6,98 и 7,20 (4H, два д, J = 8,6, C ₆ H ₄); 7,50 (1H, уш. с, NH) |
| Iх | 1600 | 1696 | 3312 3184 3080 3040 | 260 (14100) | 4,68 | 1,05 (9H, с, 3CH ₃); 1,1...1,9 (12H, м, 6CH ₂); 1,48 (6H, с, 2CH ₃); 4,49 (1H, уш. с, NH) |
| Iц | 1604 | 1700 | 3280 3080 | 257 (19100) | 4,57 | 0,89 (3H, т, CH ₃); 1,2...1,9 (10H, м, 5CH ₂); 1,31 (20H, уш. с, 10CH ₂); 3,12 (2H, к, CH ₂ N); 4,62 (1H, уш. с, NH) |

* Неуказанные КССВ протонов заместителей R¹ и R² составляют 6,9...7,1 Гц.

составляет от нескольких часов до 5...8 суток. Заместители в молекулах амина (R^1 и R^2) можно широко варьировать, что позволяет получать разнообразные енаминолактоны I с выходами 40...80%. При этом изменение температуры и применение различных растворителей (спирт, ацетон, диоксан) не привело к существенному повышению выхода целевого продукта. В случае неустойчивых аминов использовались их гидрохлориды. Так, синтез соединений Iж,з осуществлен путем кипячения эфира II с соответствующими гидрохлоридами в метаноле в присутствии ацетата натрия (методика Б).

Продукты Iк,и из стерически затрудненных аминов получены сплавлением реагентов при 100 °С (методика В).

Кроме рассмотренных выше путей синтеза енаминолактонов I нами разработан также вариант, основанный на нуклеофильном замещении 3-метоксигруппы бутенолида IV. Образование продукта I, по-видимому, происходит путем присоединения амина по Михаэлю с последующим элиминированием метанола [11]. Реакция, однако, требует жестких условий — кипячения с двухкратным избытком амина в бутаноле в присутствии триэтиламина (методика Г). В указанных условиях ароматические амины — анилин, 2-аминопиридин — вообще не реагируют. Строение синтезированных соединений хорошо согласуется с результатами элементного анализа, а также данными ПМР, ИК и УФ спектров (см. табл. 1, 2).

В ИК спектрах поглощения енаминолактонов I имеются две интенсивные полосы валентных колебаний сопряженной карбонильной группы в области 1690...1720 см^{-1} и енаминового фрагмента в области 1570...1610 см^{-1} . Кроме того, в спектрах соединений Iл—ц присутствуют характерные полосы колебаний группы NH в области 3080...3260 см^{-1} .

В электронных спектрах поглощения синтезированных соединений Ia—д наблюдается интенсивный максимум в области 257...270 нм, характерный для β -аминовинилкарбонильного фрагмента. В спектрах ПМР имеется однопротонный синглетный сигнал циклической метиновой группы при δ 4,31...4,68 м. д., а также сигналы протонов других фрагментов, положение, интенсивность и мультиплетность которых подтверждают строение продуктов I.

Таким образом, с использованием доступных исходных реагентов разработаны удобные препаративные методы синтеза ранее не известных N-замещенных 3-амино-4,4-пентаметилен-4-бут-2-енолидов (3-амино-5,5-пентаметиленфуран-2(5H)-онов).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборах Bruker WM-250 (250 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 (а—в,е,и,к,с,т), внутренний стандарт ТМС. УФ спектры измерены на спектрометре Spеcord UV-vis для растворов в этаноле. ИК спектры записаны на приборе Spеcord M-80 в таблетках KBr. Температуры плавления определены на приборе Kofler. Исходные соединения II, IV синтезированы по известным методикам [7, 8]. Характеристики синтезированных соединений I, условия их синтеза и растворители для перекристаллизации приведены в табл. 1. Данные ИК и УФ спектров, а также ПМР приведены в табл. 2.

Методики синтеза N-замещенных 3-амино-4,4-пентаметилен-4-бут-2-енолидов I. А. К раствору 1,68 г (10 ммоль) эфира II в 30 мл сухого диэтилового эфира добавляют 13...14 ммоль соответствующего амина, реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре. Выпавший осадок продукта I отфильтровывают, отделяют, промывают на фильтре смесью гексан—этилацетат, 2 : 1, сушат на воздухе и перекристаллизовывают.

Б. Кипятят суспензию 0,84 г (5 ммоль) эфира II, 7 ммоль гидрохлорида амина, 7 ммоль безводного ацетата натрия в 15 мл метанола в течение указанного в табл. 1 времени. Реакционную смесь фильтруют горячей для отделения нерастворимых солей; выпавший из фильтрата осадок продукта I отделяют и перекристаллизовывают.

В. Смесь 5 ммоль эфира II, 7 ммоль амина выдерживают на кипящей водяной бане, обрабатывают как указано в методике А и остаток перекристаллизовывают.

Г. Смесь 5 ммоль лактона IV, 10 ммоль амина и 5 ммоль триэтиламина в 15 мл бутанола кипятят, обрабатывают как указано в методике А и осадок перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Donnelly D. M. X.* // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Eds. Katritzky A. R., Rees C. W., Bird C. W., Cheeseman G. W. — Oxford: Pergamon Press, 1984. — Vol. 4. — P. 657.
2. *Gelmi M. L., Clerici F., Melis A.* // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53. — P. 1843.
3. *Rao Y. S.* // *Chem. Rev.* — 1976. — Vol. 76. — P. 625.
4. *Pattenden G.* // *Forsch. Chem. Org. Naturst.* — 1978. — Bd 35. — S. 133.
5. *Allan R. D., Johnston G. A. R., Kazlauskas R., Tran H. W.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1983. — N 12. — P. 2983.
6. *Gill G. B., Idris M., Sum Hi.* // *Tetrah. Lett.* — 1985. — Vol. 26. — P. 4811.
7. *Jones E. R. H., Whiting M. C.* // *J. Chem. Soc.* — 1949. — N 6. — P. 1423.
8. *Кучеров В. Ф., Кузнецова А. И., Мавров М. В., Алексеев К. Ф.* // *Изв. АН СССР. ОХН.* — 1962. — № 3. — С. 484.
9. *Larock R. C., Riefling B.* // *Tetrah. Lett.* — 1976. — N 51. — P. 4661.
10. *Carlson R. M., Peterson J. R., Hoop B. J., Jensen K. J.* // *Synth. Commun.* — 1982. — Vol. 12. — P. 977.
11. *Shandala M. Y., Ayoub M. T., Mohammad M. J.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 1753.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913, Россия

Поступило в редакцию 25.06.98