

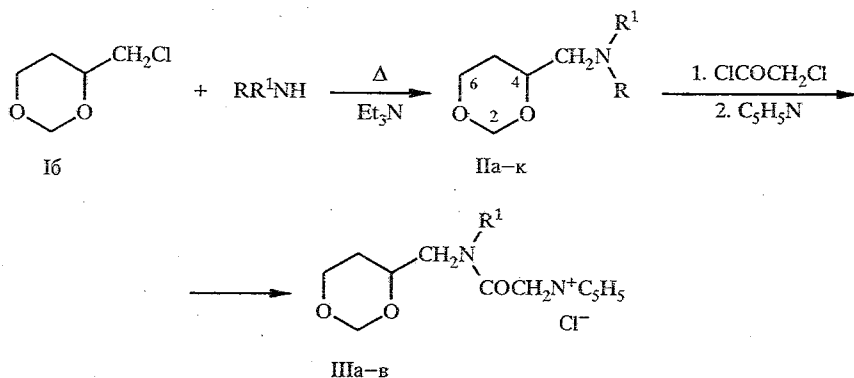
Р. Ф. Талипов, Х. Ф. Сагитдинова, А. М. Гайсин,
А. М. Давлетбакова, М. Г. Сафаров

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНОМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАНОВ

На основе 4-хлорметил-1,3-диоксана синтезированы 4-(R-амино)метил-1,3-диоксаны. Некоторые из них превращены в водорастворимые хлориды пиридиния последовательной обработкой хлорацетилхлоридом и пиридином.

4-Аминометил-1,3-диоксаны привлекают внимание химиков как перспективные полупродукты синтеза пирролидинов, нуклеозидов и других соединений с потенциальной фармакологической активностью. Предпринимались попытки их синтеза на основе 4-галогенметил-1,3-диоксанов (I). Однако лишь в случае использования 4-бромметил-1,3-диоксана (Ia) удалось получить 4-(этиламино)метил-1,3-диоксан с выходом 18% [1]. Сведения о получении аминов на основе более доступного [2] 4-хлорметил-1,3-диоксана (Iб) отсутствуют. Низкая реакционная способность диоксанов Iа,б в реакциях замещения обусловлена, по-видимому, тем, что они относятся к β-галоидэфирам [3]. Тем не менее, авторам работ [4, 5] удалось получить первичные, вторичные и третичные амины на основе ближайшего гомолога соединения Iб — 4-хлорметил-1,3-диоксолана с приемлемыми выходами. Это заставило нас вернуться к более подробному рассмотрению взаимодействия диоксана Iб с аминами.

Реакция хлорида Iб с бензиламином в ДМФА в присутствии триэтиламина протекает с низкой селективностью. В абсолютном спирте при использовании двукратного избытка исходного Iб выход 4-бензиламинометил-1,3-диоксана (IIб) достигает 30%, однако возникают трудности с его очисткой от исходного амина. Наиболее приемлемым методом синтеза аминов диоксанового ряда оказалось взаимодействие диоксана Iб с аминами в триэтиламине. Выход целевых продуктов реакции (IIIа—к) составил 30...69% в зависимости от основности исходного амина (см. таблицу).



IIIа—и R = H а R¹ = C₆H₅, б R¹ = CH₂C₆H₅, в R¹ = C₆H₄CH₃-o, г R¹ = C₆H₄CH₃-p, д R¹ = C₆H₄CH₃-m, е R¹ = C₆H₄OCH₃-p, ж R¹ = C₆H₃(CH₃)₂-o,o, з R¹ = C₆H₄Cl-o, и R¹ = 2-пиримидил; Пк R + R¹ = (CH₂)₆; IIIа—в а R¹ = C₆H₅, б R¹ = CH₂C₆H₅, в R¹ = C₆H₄CH₃-o

Строение синтезированных аминов подтверждено спектрами ПМР (см. таблицу). С целью подтверждения структуры часть полученных аминов последовательной обработкой хлорацетилхлоридом и пиридином переведена в водорастворимые хлориды пиридиния (IIIа—в).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Tesla BS-487 (80 МГц) в растворах CDCl_3 или ДМСО (в случае соединений Ша—в), внутренний стандарт ГМДС, ГЖХ анализы проводили 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 (20мл/мин). Анализы с помощью ТСХ проводили на пластинках Silufol.

Физико-химические характеристики синтезированных
4-(R-амино)метил-1,3-диоксанов

Соединение	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$ (3...5 мм рт. ст.)*	n_D^{20}	R_f^{*2}	Спектр ПМР, δ , м. д.	Выход, %
Па	160...162	1,5752	0,48	1,0...1,1 (2H, м, 5-H), 3,0...4,0 (6H, м, CH_2N , NH, 4-H, 6-H), 4,1...4,9 (2H, д. д, 2-H), 6,1...7,2 (5H, м, H_{Ar})	50
Пб	127...130	1,5351	0,46	1,2 (2H, м, 5-H), 1,5 (1H, с, NH), 3,0...4,5 (7H, м, CH_2Ph , CH_2N , 4-H, 6-H), 4,7...5,0 (2H, д. д, 2-H), 6,5...7,0 (5H, м, H_{Ar})	60
Пв	160...162	1,5499	0,64	1,1...1,2 (2H, м, 5-H), 2,0 (3H, с, CH_3), 3,0 (2H, м, CH_2N), 3,5...4,0 (4H, м, NH, 4-H, 6-H), 4,4...5,0 (2H, д. д, 2-H), 6,2...7,0 (4H, м, H_{Ar})	63
Пг	165...167	1,5537	0,45	1,2...1,5 (2H, м, 5-H), 2,2 (3H, с, CH_3), 3,2...4,2 (6H, м, CH_2N , NH, 4-H, 6-H), 4,6...5,2 (2H, д. д, 2-H), 6,5...7,5 (4H, д. д, H_{Ar})	69
Пд	163...165	1,5655	0,63	1,2...1,3 (2H, м, 5-H), 2,2 (3H, с, CH_3), 3,0...4,2 (6H, м, CH_2N , NH, 4-H, 6-H), 4,6...5,2 (2H, д. д, 2-H), 6,3...7,0 (4H, м, H_{Ar})	67
Пе	180...183	1,5575	0,54	1,2...1,3 (2H, м, 5-H), 3,0...4,5 (8H, м, CH_2N , NH, 4-H, 6-H, CH_3), 4,9...5,1 (2H, д. д, 2-H), 6,5...7,5 (4H, д. д, H_{Ar})	58
Пж	139...142	1,5381	0,49	1,1...1,2 (2H, м, 5-H), 2,0 (6H, с, CH_3), 2,9...4,0 (6H, м, CH_2N , NH, 4-H, 6-H), 4,2...5,0 (2H, д. д, 2-H), 6,2...7,0 (3H, м, H_{Ar})	70
Пз	157...160	1,5641	0,43	1,2...1,4 (2H, м, 5-H), 3,2...4,3 (6H, м, CH_2N , NH, 4-H, 6-H), 4,7...5,2 (2H, д. д, 2-H), 6,6...7,4 (4H, м, H_{Ar})	35
Пи	193...198	1,4769	0,29	1,6 (2H, м, 5-H), 3,5...4,4 (5H, м, CH_2N , 4-H, 6-H), 5,5 (1H, с, NH), 4,8...5,2 (2H, д. д, 2-H), 6,4...6,5 (1H, т, 5'- H_{Het}), 8,0...8,2 (2H, д, 4'- H_{Het} , 6'- H_{Het})	38
Пк	121...122	1,4871	0,70	1,5...1,8 (10H, м, 5-H), 2,5...2,9 (6H, м, CH_2N), 3,4...4,2 (3H, м, 4-H, 6-H), 4,6...5,1 (2H, д. д, 2-H)	62
Ша	12	—	—	1,2...1,3 (2H, м, 5-H), 3,4...4,5 (7H, м, CH_2N , COCH_2 , 4-H, 6-H), 4,6...5,0 (2H, д. д, 2-H), 7,0...7,5 (5H, м, H_{Ar}), 7,8...9,2 (5H, м, H_{Ar})	61
Пб	10	—	—	1,1...1,2 (2H, м, 5-H), 3,1...4,0 (7H, м, CH_2N , CH_2Ph , 4-H, 6-H), 4,2 (2H, с, COCH_2), 4,7...5,0 (2H, д. д, 2-H), 7,0...7,5 (5H, м, H_{Ar}), 7,7...9,0 (5H, м, H_{Ar})	60
Пв	15	—	—	1,3...1,4 (2H, м, 5-H), 2,2 (3H, с, CH_3), 3,5...4,5 (7H, м, CH_2N , COCH_2 , 4-H, 6-H), 4,6...5,2 (2H, д. д, 2-H), 7,0...7,4 (4H, м, H_{Ar}), 7,8...9,1 (5H, м, H_{Ar})	45

* Для соединений Ша—в приведены температуры застывания.
*2 ТСХ в CHCl_3 (Па—в, ж. з. ж), CCl_4 — EtOH , 9 : 1 (Пг), CH_2Ph — EtOH , 9 : 1 (Пд), MeOH — CHCl_3 , 1 : 9 (Пе, в).

4-Хлорметил-1,3-диоксан (II) синтезировали по методике работы [2].

4-(R-амино)метил-1,3-диоксаны (IIa—к). Смесь 25 ммоль исходного амина и 25 ммоль диоксана Ib в 75 ммоль триэтиламина выдерживают в запаянной стеклянной ампуле при 125...130 °С в течение 25...30 ч. По охлаждении содержимое ампулы разбавляют сухим ацетоном, отфильтровывают осадок, фильтрат упаривают, из остатка выделяют продукт реакции либо перегонкой при пониженном давлении (IIб, ж, з, к), либо хроматографированием на силикагеле.

Хлориды пиридиния (IIIa—в). К охлажденной суспензии 50 ммоль амина и 100 ммоль поташа в 30 мл сухого эфира добавляют 53 ммоль хлорацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при нагревании 30 мин, фильтруют, к фильтрату добавляют 50 ммоль пиридина, перемешивают 6 ч и оставляют еще на 24 ч. После удаления эфира полученные низкоплавкие продукты охлаждают льдом и промывают сухим ацетоном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатский А. В., Камалов Г. Л., Букин В. А., Мельник Е. Н. // Вопросы стереохимии: Межвуз. науч. сб. — М., 1973. — Вып. 3. — С. 114.
2. Фарберов М. И., Усташицков Б. Ф. // ЖОХ. — 1955. — Т. 25, № 11. — С. 2071.
3. Поконова Ю. В. Галоидэфиры. — М.: Химия, 1966. — 339 с.
4. Терегулова Г. Т., Исмагилова Л. А., Рольник Л. З., Злотский С. С., Рахманкулов Д. Л. // Изв. вузов. Химия и хим. технол. — 1989. — Т. 32, № 1. — С. 35.
5. Рольник Л. З., Злотский С. С. // Башкирский хим. журн. — 1994. — Т. 1, № 1. — С. 54.

Башкирский государственный университет,
Уфа 450074

Поступило в редакцию 11.11.94

Институт тонкого органического синтеза,
Уфа 450029