

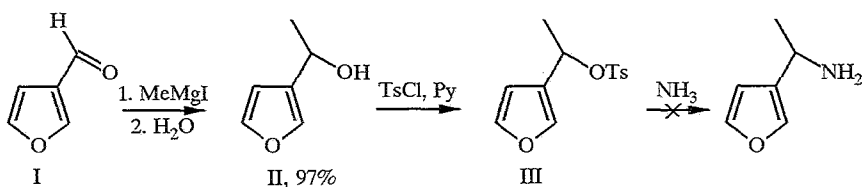
Н. Е. Шевченко

СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРИЛЭТИЛАМИНОВ

Разработан метод синтеза не известных ранее 1-(3-фурил)этиламина и [1-(3-фурил)этил]-N-метиламина. 3-Фурилкарбальдегид превращен последовательно в 3-цианофуран, а затем в 3-ацетилфуран. Восстановление оксима или метилимина 3-ацетилфурана приводит к соответствующим 3-замещенным фурилэтиламинам.

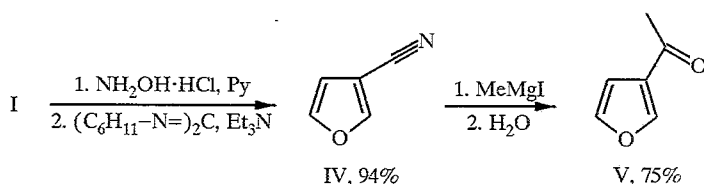
Производные фурана являются достаточно подробно изученными соединениями; многие из них содержатся в природных объектах и проявляют различную биологическую активность. Наиболее подробно исследованы различные 2-замещенные фураны, которые могут быть получены на основе доступного фурфурола [1]. В частности, ряд работ посвящен получению и изучению биологической активности аминов ряда 2-замещенного фурана, содержащих аминогруппу в боковой цепи [2—4]. Однако аналогичные амины — производные 3-замещенного фурана — до настоящего времени не были описаны в литературе, и разработка препаративных методов их синтеза с использованием доступных исходных соединений представляет интерес в связи с возможностью получения на их основе биологически активных соединений.

Мы разработали удобный способ получения 1-(3-фурил)этиламина исходя из доступного 3-фурилкарбальдегида (I). Предпринятый нами прямой путь синтеза через стадию присоединения метилмагнийиодида к альдегиду I с последующим переводом полученного 1-(3-фурил)этанола (II) в тозилат III и его аммонолиз не позволил получить целевое соединение из-за недостаточной устойчивости тозилата III:

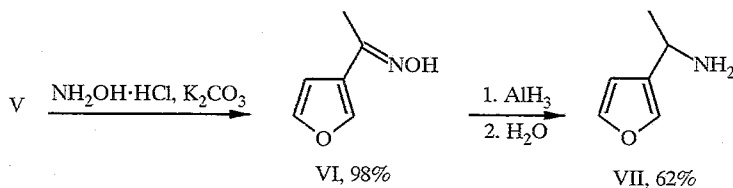


Хотя ранее сообщалось о возможности получения аминов аммонолизом более устойчивых ацетатов, содержащих в α -положении электронообогатенное ароматическое ядро [5], ввиду недостаточной активности ацетата 1-(3-фурил)этанола провести нуклеофильное замещение ацетоксигруппы на аминную нам также не удалось.

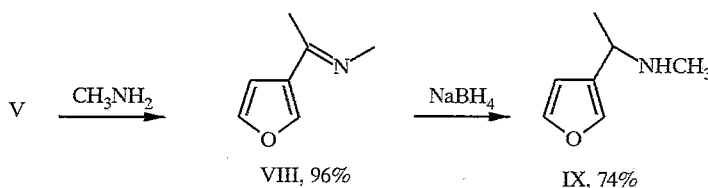
Более предпочтительным оказался синтез 1-(3-фурил)этиламина восстановлением соответствующих оснований Шиффа, синтезируемых из 3-ацетилфурана (V), который может быть получен из спирта II. Однако провести его окисление с приемлемым выходом не удастся. Так, использование дихромата пиридиния, широко применяемого для окисления природных спиртов [6], привело к осмолению реакционной смеси. Реагент Десса—Мартина, вероятно, наиболее мягкий из известных в настоящее время окислителей [7], позволяет получить кетон V с выходом около 20%. Лучшие результаты были достигнуты при получении соединения V через соответствующий нитрил IV:



Восстановление оксима 3-ацетилфурана (VI) приводит к целевому 1-(3-фурил)этиламину (VII). Среди применяемых для этой цели восстановителей мы исследовали литийалюминийгидрид, натрийборгидрид в присутствии хлорида никеля, а также гидрид алюминия. Наилучший результат был получен при использовании гидрида алюминия, который синтезировали действием эквимольного количества 100% серной кислоты на раствор литийалюминийгидрида в ТГФ [8]:



1-(3-Фурил)этил-N-метиламин (IX) был получен восстановлением метилимина 3-ацетилфурана (VIII) натрийборгидридом [9]:



Полученные амины VIII и IX представляют собой бесцветные легкоподвижные жидкости. Их строение было доказано с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и подтверждено данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker AMX 400 (рабочая частота на ядрах ^{13}C 100 МГц) в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС.

3-Цианофуран (IV). Получают из 3-фурилкарбальдегида по методике [10], очищают перегонкой. Выход 94%. $T_{\text{кип}}$ 150 °С; $T_{\text{пл}}$ 37...38 °С; n_D^{20} 1,4780. По данным [10]: $T_{\text{кип}}$ 151 °С; n_D^{20} 1,4790.

3-Ацетилфуран (V). Получают по методике [11]. Выход 75%. $T_{\text{кип}}$ 74...75 °С (10 Торр); $T_{\text{пл}}$ 53...54 °С. По данным [11]: $T_{\text{кип}}$ 78 °С (12 Торр); $T_{\text{пл}}$ 54 °С.

Соответствующие метилимин VIII и оксим VI 3-ацетилфурана получают по методике [12] и используют в дальнейшем без предварительной очистки.

1-(3-Фурил)этиламин (VII). К хорошо перемешиваемому раствору 16,7 г (0,43 моль) литийалюминийгидрида в 500 мл ТГФ в атмосфере аргона при охлаждении до -10 °С добавляют по каплям 11,7 мл 100% серной кислоты в течение 30 мин. По окончании прибавления повышают температуру до комнатной и продолжают перемешивание еще в течение 1 ч. Затем медленно добавляют раствор 27,5 г оксима VI (0,22 моль) в 100 мл ТГФ. Интенсивная экзотермическая реакция вызывает кипение раствора, которое продолжают после завершения добавления раствора оксима еще 1 ч. Реакционную смесь разлагают по стандартной процедуре последовательным прибавлением 17 мл воды, затем 17 мл 15% водного NaOH и снова 35 мл воды. Плотный осадок

отфильтровывают, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Выход 15,2 г (62%). $T_{\text{кип}}$ 54...55 °С (20 Торр). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,26 (1H, т, $^3J = 3,4$ Гц, 5-H); 7,22 (1H, м, 4-H); 6,29 (1H, уш. с, 2-H); 3,93 (1H, т, $^3J = 6,6$ Гц, CH); 1,71 (2H, уш. с, NH_2); 1,26 м. д. (3H, д, $^3J = 6,6$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 142,89 ($\text{C}_{(5)}$ или $\text{C}_{(2)}$); 137,62 ($\text{C}_{(5)}$ или $\text{C}_{(2)}$); 131,72 ($\text{C}_{(3)}$); 108,56 ($\text{C}_{(4)}$); 43,01 (CH); 24,59 м. д. (CH_3). Найдено, %: С 64,79; Н 8,32. $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$. Вычислено, %: С 64,84; Н 8,16.

[1-(3-Фурил)этил]-*N*-метиламин (XI). Получают восстановлением метилимина 3-ацетилфурана, используя литературную методику [9]. Выход 74%. $T_{\text{кип}}$ 57...58 °С (12 Торр). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7,25 (1H, м, 5-H); 7,21 (1H, м, 4-H); 6,26 (1H, уш. с, 2-H); 3,52 (1H, т, $^3J = 6,6$ Гц, CH); 2,33 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 2,16 (1H, уш. с, NH); 1,22 м. д. (3H, д, $^3J = 6,6$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 142,68 ($\text{C}_{(5)}$ или $\text{C}_{(2)}$); 138,55 ($\text{C}_{(5)}$ или $\text{C}_{(2)}$); 128,64 ($\text{C}_{(3)}$); 108,33 ($\text{C}_{(4)}$); 50,62 (CH_2CH); 33,51 (CH_2NH_2); 24,59 м. д. (CH_2CH). Найдено, %: С 66,67; Н 8,75; N 11,14. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, %: С 67,17; Н 8,86; N 11,19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гетероциклические соединения. — Т. 2. / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1953. — 147 с.
2. Pat. 2109159 USA / Winans C.F. // C. A. — 1938. — Vol. 32. — 2955.
3. Webb A., Borchardt F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 752.
4. Пономарев А. А., Масленникова Н. П., Кривенько А. П. // ЖОХ. — 1961. — Т. 31. — С. 958.
5. Gokel G., Marguarding D. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 3052.
6. Ratsliffe R., Rodehorst R. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 4000.
7. Dess D. B., Martin J. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1991. — Vol. 113. — P. 7277.
8. Brown H. C., Yoon J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1968. — Vol. 90. — P. 2926.
9. Castonguey A., van Vunakis H. // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 4332.
10. Vowinkel E., Bartel J. // Chem. Ber. — 1974. — Bd 107. — S. 1221.
11. Srogl J., Janda M., Stibor I. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1970. — Vol. 35. — P. 3478.
12. Taylor M. E., Fletcher T. L. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 940.