

Э. О. Чухаджян, А. С. Габриелян,* Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни,
Г. А. Паносян^а

**О ПЕРЕГРУППИРОВКЕ–ЦИКЛИЗАЦИИ ГАЛОГЕНИДОВ
ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИБУТИН-2-ИЛ)МЕТАЛЛИЛ-
И ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИБУТИН-2-ИЛ)КРОТИЛАММОНИЯ**

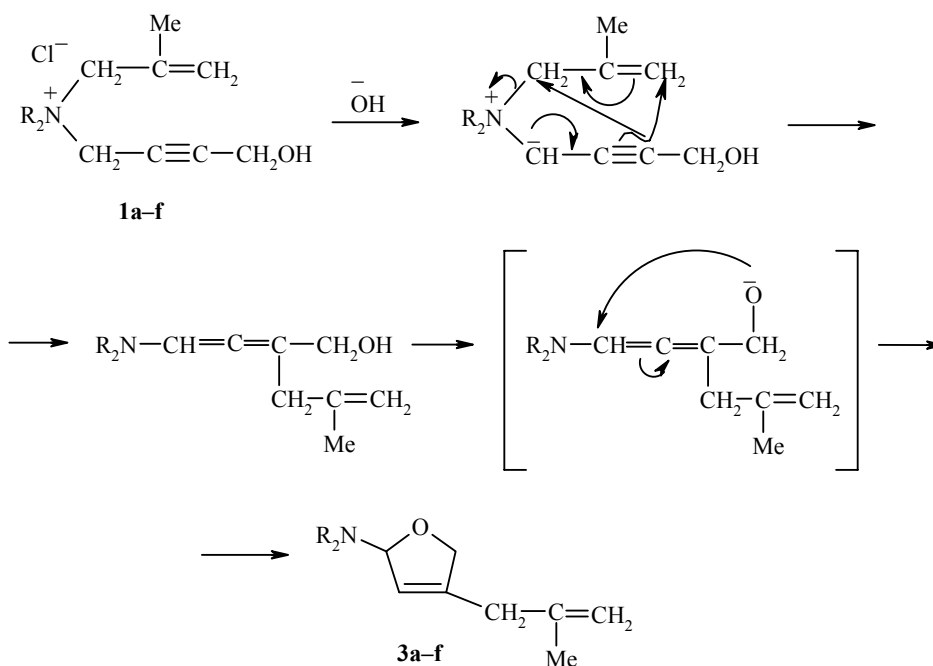
Найдено, что галогениды диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)металлил- и диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)кротиламмония под действием водной щелочи подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра в принимающей группе и обращением мигрирующей группы с последующей циклизацией в аминопроизводные фурана.

Ключевые слова: N,N-диалкил-4-(бут-1-ен-3-ил)-2,5-дигидрофуран-2-иламин, N,N-диалкил-4-металлил-2,5-дигидрофуран-2-иламин, хлориды диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)металлил- и бромиды диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)кротиламмония, внутримолекулярная циклизация, водно-щелочное расщепление, пере-группировка Стивенса.

Бромиды диалкилаллил(4-гидроксибутин-2-ил)аммония под действием двукратного мольного количества гидроксида натрия при нагревании в водном растворе подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра и образуют аминоспирты с алленовой группой, внутримолекулярная циклизация которых приводит к N,N-диалкил-4-аллил-2,5-дигидрофуран-2-иламинам [1].

С целью выяснения общности найденной реакции перегруппировки–циклизации и получения новых аминов с фармакофорным гидрированным фурановым циклом в настоящей работе нами изучено поведение хлоридов диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)металлиламмония **1a–f**, бромидов дибутил(4-гидроксибутин-2-ил)кротиламмония (**2a**) и N-(4-гидроксибутин-2-ил)-N-кротилморфолина (**2b**) по отношению к водной щелочи (табл. 1).

Установлено, что соли **1a–f** и **2a,b** под действием двукратного мольного количества гидроксида натрия при нагревании в течение 2 ч при 90–92 °С также подвергаются перегруппировке–циклизации с образованием соответствующих 2-диэтиламино- (**3a**), 2-дипропиламино- (**3b**), 2-дибутиламино- (**3c**), 2-пирролидино- (**3d**), 2-пиперидино-4-металлил-2,5-дигидрофуранов (**3e**) и 2-морфолинозамещенных производных 4-металлил-2,5-дигидрофурана (**3f**) с выходами 49, 29, 45, 18, 24, 23% соответственно (табл. 2–4).

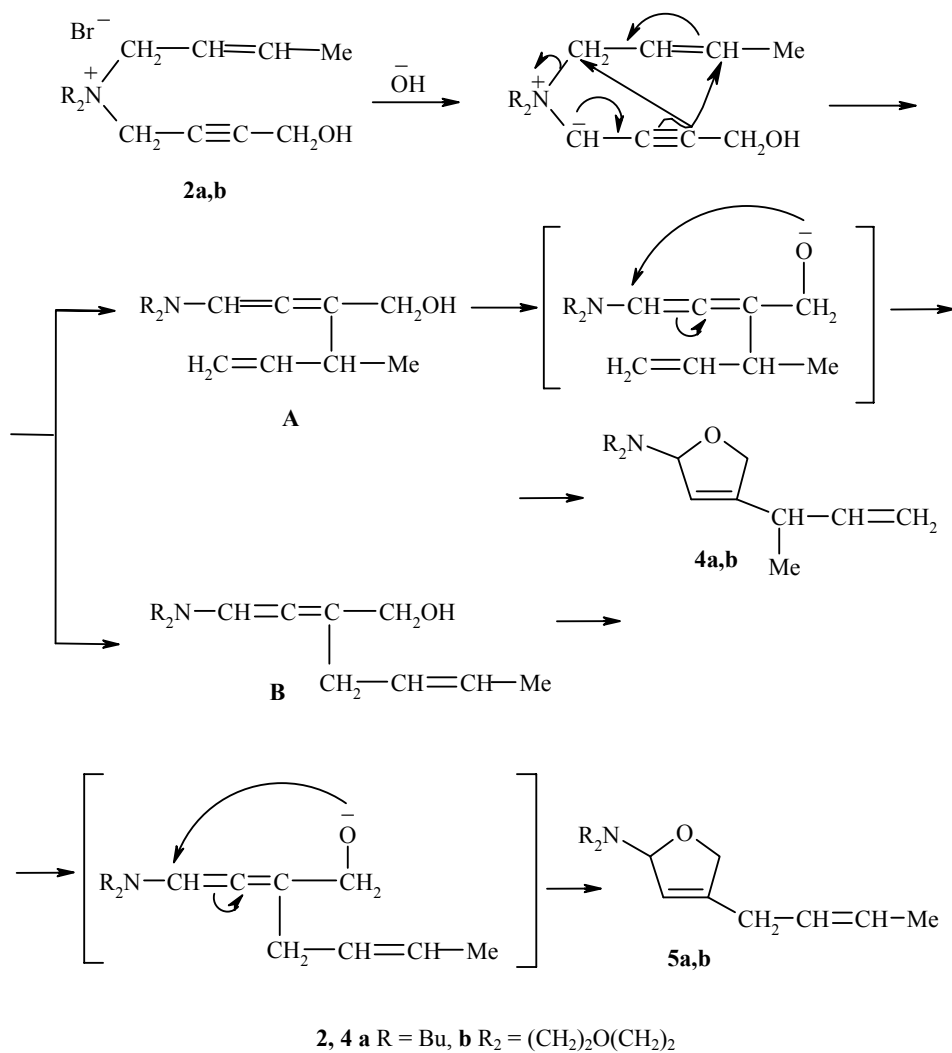


1, 3 a R = Et, **b** R = Pr, **c** R = Bu, **d** R₂ = (CH₂)₄, **e** R = (CH₂)₅, **f** R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂

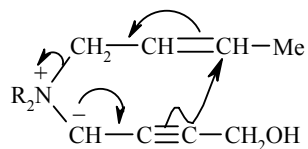
Найденная реакция включает две стадии – перегруппировку Стивенса с переносом реакционного центра в принимающей группе и внутримолекулярную циклизацию в результате О-алкилирования. В случае солей **1a-f**, как и ранее изученных аналогов [1], строение мигрирующей группы не дает возможности судить о том, по α- или γ-атому углерода происходит атака образовавшегося илзда.

Между тем, в случае солей **2a,b** с кротильной группой, в зависимости от места атаки, могут образоваться аминоспирты со структурой **A** или **B** либо смесь двух изомерных аминов, внутримолекулярная циклизация которых приводит к фурановым аминам **4a,b** (табл. 2–4) или **5a,b**, или их смеси.

В ИК спектрах полученных аминов кроме поглощения в области 1640, 1660 см⁻¹, характерного для как аминов **4a,b**, так и **5a,b**, обнаружены также полосы поглощения винильной группы HC=CH₂ при 910, 990, 3100 см⁻¹, характерные только для аминов **4a,b**. На основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C установлено, что в случае солей **2a,b** получают смеси диастереоизомеров 2-дибутиламино-4-(1-бутен-3-ил)-2,5-дигидрофурана (**4a**) и [4-(1-бутен-3-ил)-2,5-дигидрофуран-2-ил]морфолина (**4b**) с общими выходами 48 и 38% соответственно. По данным спектров ЯМР ¹H, в смеси соотношение стереоизомеров составляет 60:40. Образование смеси двух диастереоизомеров в случае солей **2a,b** обусловлено наличием двух асимметрических атомов углерода в молекулах аминов **4a,b**. Изомерные амины **5a,b** в продуктах реакции не обнаружены.



Таким образом, нами установлено, что в солях **2a,b** перегруппировка Стивенса протекает как с переносом реакционного центра в принимающей группе, так и с обращением мигрирующей группы по схеме



Физико-химические характеристики солей 1a–f и 2a,b

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Выход, %
		Hal	N	
1a	C ₁₂ H ₂₂ ClNO	<u>14.98</u>	<u>6.27</u>	97
		15.33	6.04	
1b	C ₁₄ H ₂₆ ClNO	<u>13.99</u>	<u>5.15</u>	95
		13.68	5.39	
1c	C ₁₆ H ₃₀ ClNO	<u>12.70</u>	<u>4.68</u>	98
		12.35	4.87	
1d	C ₁₂ H ₂₀ ClNO	<u>15.12</u>	<u>6.38</u>	95
		15.47	6.10	
1e	C ₁₃ H ₂₂ ClNO	<u>14.90</u>	<u>5.50</u>	96
		14.58	5.75	
1f	C ₁₂ H ₂₀ ClNO ₂	<u>14.07</u>	<u>5.91</u>	96
		14.46	5.70	
2a	C ₁₆ H ₃₀ BrNO	<u>24.55</u>	<u>4.01</u>	89
		24.10	4.22	
2b	C ₁₂ H ₂₀ BrNO ₂	<u>27.96</u>	<u>4.57</u>	85
		27.59	4.83	

* Соли **1a–f** не удалось получить в кристаллическом виде. Т. пл. соли **2a** 112–113 °С, соли **2b** 114–115 °С.

Т а б л и ц а 2

Физико-химические характеристики аминов 3a–f и 4a,b

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. кип.,* °С	n _D ²⁰	Выход, %	Т. пл. пикрата,** °С
		C	H	N				
3a	C ₁₂ H ₂₁ NO	<u>73.41</u>	<u>10.46</u>	<u>7.47</u>	81	1.4632	49	–
		73.85	10.77	7.18				
3b	C ₁₄ H ₂₅ NO	<u>74.96</u>	<u>11.52</u>	<u>5.99</u>	93	1.4660	29	128
		75.34	11.21	6.28				
3c	C ₁₆ H ₂₉ NO	<u>76.01</u>	<u>11.87</u>	<u>5.30</u>	105	1.4647	45	–
		76.49	11.55	5.58				
3d	C ₁₂ H ₁₉ NO	<u>74.27</u>	<u>9.53</u>	<u>7.54</u>	80	1.4848	18	–
		74.61	9.84	7.25				
3e	C ₁₃ H ₂₁ NO	<u>75.02</u>	<u>10.49</u>	<u>6.37</u>	95–96	1.4829	24	114–115
		75.36	10.14	6.76				
3f	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂	<u>68.49</u>	<u>8.78</u>	<u>6.98</u>	180	1.4871	23	96–97
		68.90	9.09	6.70				
4a	C ₁₆ H ₂₉ NO	<u>76.11</u>	<u>11.88</u>	<u>5.31</u>	87–93	1.4632	48	
		76.49	11.55	5.58				
4b	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂	<u>68.53</u>	<u>9.40</u>	<u>6.53</u>	90–91	1.4874	38	
		68.90	9.09	6.70				

* 1–2 мм рт. ст.

** Соединения **3a, c, d** не образуют пикрата.

Аналогично протекает реакция, по всей вероятности, и в случае солей **1a–f**.

Необходимо отметить, что обнаруженное явление – единственное явление – в области перегруппировки Стивенса. При наличии алкильных заместителей у атома азота в исходных солях **1a–f** и **2a,b** выходы полученных аминов (за исключением амина **3b**) по сравнению с пирролидиновым (**3d**), пиперидиновым (**3e**) и морфолиновым (**3f, 4b**) аналогами довольно высокие.

Наряду с аминами **3a–f** и **4a,b** были получены с выходами 10–15% также диэтил-, дипропил-, дибутиламины, пирролидин, пиперидин и морфолин, которые были идентифицированы в виде пикратов.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^1H аминов **3a–f** и **4a,b**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	1.02 (6H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.73 (3H, т, $J = 1.2$, CH_3); 2.06 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.65 (1H, м) и 2.73 (1H, д, $J = 15.5$, CH_2); 4.40 (2H, м, OCH_2); 4.72 (1H, м) и 4.77 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.36 (1H, м, OCH); 5.69 (1H, секст, $J = 1.6$, $=\text{CH}$)
3b	0.86 (6H, т, $J = 7.3$, CH_3); 1.43 (4H, м, CH_2CH_3); 1.73 (3H, т, $J = 1.1$, $=\text{CCH}_3$); 2.37–2.55 (4H, м, NCH_2); 2.66 (1H, д, $J = 15.4$) и 2.75 (1H, д, $J = 15.4$, CH_2); 4.40 (2H, м, OCH_2); 4.72 (1H, м) и 4.77 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.34 (1H, д. д. д, $J = 5.3$, $J = 3.0$ и $J = 1.9$, OCH); 5.69 (1H, секст, $J = 1.6$, $=\text{CH}$)
3c	0.90 (6H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.18–1.45 (8H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.72 (3H, уш., CH_3); 2.48 (4H, м, NCH_2); 2.63 (1H, д, $J = 15.4$) и 2.73 (1H, д, $J = 15.4$, CH_2); 4.39 (2H, м, OCH_2); 4.70 (1H, м) и 4.77 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.32 (1H, д. д. д, $J = 5.3$, $J = 2.9$ и $J = 2.1$, OCH); 5.68 (1H, секст, $J = 1.6$, $=\text{CH}$)
3d	1.72 (4H, м, 2CH_2); 1.74 (3H, т, $J = 1.1$, CH_3); 2.66 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.67 (1H, д, $J = 15.4$) и 2.76 (1H, д, $J = 15.4$, CH_2); 4.45 (2H, м, OCH_2); 4.73 (1H, м) и 4.78 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.41 (1H, т. д, $J = 4.2$ и $J = 1.4$, OCH); 5.63 (1H, секст, $J = 1.6$, $=\text{CH}$)
3e	1.40–1.56 (6H, м, 3CH_2); 1.74 (3H, т, $J = 1.1$, CH_3); 2.46 (2H, м) и 2.60 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.64 (1H, д, $J = 15.4$) и 2.72 (1H, д, $J = 15.4$, CH_2); 4.40 (2H, м, OCH_2); 4.73 (1H, м) и 4.78 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.14 (1H, т. д, $J = 4.3$ и $J = 1.5$, OCH); 5.69 (1H, секст, $J = 1.6$, $=\text{CH}$)
3f	1.75 (3H, т, $J = 1.1$, CH_3); 2.48 (2H, м) и 2.61 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.56 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 2.67 (1H, д, $J = 15.5$) и 2.75 (1H, д, $J = 15.5$, CH_2); 4.46 (2H, м, OCH_2); 4.74 (1H, м) и 4.79 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.14 (1H, т. д, $J = 4.2$ и $J = 1.2$, OCH); 5.76 (1H, секст, $J = 1.6$, $=\text{CH}$)
4a	0.91 (3.6H, т, $J = 7.1$) и 0.92 (2.4H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.11 (1.2H, д, $J = 6.9$) и 1.21 (1.8H, д, $J = 6.9$, CH_3); 1.24–1.48 (8H, м, 4CH_2); 2.47 (2.4H, т, $J = 7.2$) и 2.50 (1.6H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 2.84 (1H, м, CHCH_3); 4.30–4.48 (2H, м, OCH_2); 4.90–5.06 (2H, м, $=\text{CH}_2$); 5.36 (0.6H, д. д. д, $J = 5.1$, $J = 2.9$ и $J = 2.0$) и 5.47 (0.4H, д. д. д, $J = 5.1$, $J = 2.9$ и $J = 2.0$, OCH); 5.60 (0.4H, м) и 5.70 (0.6H, м, $\text{CH}-\text{CH}=\text{}$); 5.61 (0.6H, д. д. д, $J = 17.1$, $J = 10.0$ и $J = 7.7$) и 5.91 (0.4H, д. д. д, $J = 17.1$, $J = 10.0$ и $J = 7.2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
4b	1.15 (1.2H, д, $J = 6.9$) и 1.21 (1.8H, д, $J = 6.9$, CH_3); 2.48 (2H, м) и 2.60 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.85 (1H, м, CHCH_3); 3.55 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.41–4.46 (2H, м, OCH_2); 4.90–5.06 (2H, м, $=\text{CH}_2$); 5.17 (0.6H, т. д, $J = 8.0$ и $J = 1.7$) и 5.25 (0.4H, т. д, $J = 8.0$ и $J = 1.7$, OCH); 5.69 (0.6H, д. д. д, $J = 17.1$, $J = 10.1$ и $J = 7.5$) и 5.90 (0.4H, д. д. д, $J = 17.1$, $J = 10.2$ и $J = 7.3$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$); 5.68 (0.4H, д. т, $J = 3.3$ и $J = 1.6$) и 5.76 (0.6H, д. т, $J = 3.3$ и $J = 1.6$, $\text{C}=\text{CH}$)

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР ^{13}C аминов **3a–d**, **f** и **4b**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.
3a	13.3 (2C, CH_3); 21.7 (CH_3); 35.2 (CH_2); 41.2 (2C, NCH_2); 72.1 (OCH_2); 99.8 (OCH); 111.8 ($=\text{CH}_2$); 123.7 ($=\text{CH}$); 137.6 ($=\text{C}$); 141.6 ($=\text{C}$).
3b	11.4 (2C, CH_3); 21.0 (2C, CH_2); 21.8 (CH_3); 35.2 (CH_2); 49.9 (2C, NCH_2); 72.1 (OCH_2); 99.9 (OCH); 111.8 ($=\text{CH}_2$); 123.8 ($=\text{CH}$); 137.5 ($=\text{C}$); 141.6 ($=\text{C}$)
3c	13.6 (2C, CH_3); 20.0 (2C, CH_2); 21.7 (CH_3); 30.1 (2C, CH_2); 35.2 (CH_2); 47.6 (2C, NCH_2); 72.1 (OCH_2); 99.8 (OCH); 111.8 ($=\text{CH}_2$); 123.7 ($=\text{CH}$); 137.5 ($=\text{C}$); 141.5 ($=\text{C}$)
3d	21.9 (CH_3); 23.7 (2C, CH_2); 35.1 (CH_2); 45.8 (2C, NCH_2); 73.2 (OCH_2); 97.4 (OCH); 111.8 ($=\text{CH}_2$); 123.0 ($=\text{CH}$); 137.8 ($=\text{C}$); 141.7 ($=\text{C}$)
3f	21.9 (CH_3); 35.0 (CH_2); 46.7 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 66.2 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 73.2 (OCH_2); 101.2 (OCH); 112.0 ($=\text{CH}_2$); 124.6 ($=\text{CH}$); 135.8 ($=\text{C}$); 141.4 ($=\text{C}$)
4b	17.9 и 18.0 (CH_3); 35.2 (CH); 46.8 (2C, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 66.2 и 66.3 (2C, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 73.5 (OCH_2); 100.6 и 100.8 (OCH); 113.1 и 113.3 ($=\text{CH}_2$); 122.9 и 123.1 ($=\text{CH}$); 140.5 и 140.7 ($=\text{CH}$); 141.1 и 141.6 ($=\text{C}$)

Из 15 ммоль исходных солей было получено также 0.15–0.25 г неаминных продуктов, в ИК спектре которых обнаружены характерные полосы поглощения $=\text{CH}_2$ при 870, 880, 3080, двузамещенной двойной связи при 1640, несопряженной карбонильной группы при 1720, альдегидного водорода при 2720 и гидроксильной группы при 3200–3500 см^{-1} . Неаминный продукт дает реакцию серебряного зеркала, а при вакуумной перегонке разлагается, причем качественно обнаружена муравьиная кислота.

Структура солей **1a–f**, **2a,b** и аминов **3a–f**, **4a,b** установлена на основании ИК спектров, а строение полученных аминов подтверждено также данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Чистота полученных соединений установлена элементным анализом. В ИК спектрах солей **1a–f** имеются полосы поглощения в области 870–890 ($=\text{CH}_2$), 2220–2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 3100–3500 см^{-1} (O–H). В спектрах солей **2a,b** обнаружено также поглощение при 1660 см^{-1} , характерное для $-\text{HC}=\text{CH}-$. В спектрах аминов **3a–f** присутствуют полосы поглощения при 880–890, 3070–3080 ($=\text{CH}_2$); 1640, 1660 ($>\text{C}=\text{C}<$); 1020–1100 см^{-1} (C–O–C в цикле). В спектрах стереоизомерных аминов **4a** и **4b** имеются также полосы поглощения в области 910, 990, 3100 см^{-1} , характерные для $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Строение аминов **3a–f** и **4a,b** доказано на основе спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с применением двумерных протонно-углеродных корреляционных методов DEPT и HMQC. В частности, в пользу циклической структуры свидетельствуют отсутствие в спектре ЯМР ^1H сигнала группы OH и наличие в спектре ЯМР ^{13}C двух сигналов группы CH . Так, сигнал в области ~ 100 м. д. отождествлен с асимметрическим атомом углерода фрагмента O–CH–N . Наличие второго асимметрического центра в боковой цепи (соединения **4a,b**) приводит к образованию смеси двух диастереоизомеров. Более детальное обсуждение структурных и спектральных характеристик соединений этого ряда с применением также двумерной NOE спектроскопии описывается в [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr или

в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Mercury 300 VX фирмы Varian при 300 К (300 и 75 МГц соответственно). Химические сдвиги приведены для растворов $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$, 1:3. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C использованы методы DEPT и HMQC.

Исходные диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)амины получены известным способом [2].

Синтез хлоридов диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)металлиламмония 1a–f и бромидов диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)кротиламмония 2a,b (общая методика). К раствору 20 ммоль соответствующего амина в 15 мл ацетонитрила прибавляют двукратное мольное количество хлористого металлила или 1.5-кратное мольное количество бромистого кротила. Реакционную смесь нагревают при 80–85 °С в течение 16 ч. Затем под низким давлением отгоняют растворитель. Соль промывают абсолютным эфиром (2×25 мл). Даже при длительном высушивании над P_2O_5 соли **1a–f** невозможно было получить в кристаллическом виде.

Водно-щелочное расщепление хлоридов диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)металлиламмония 1a–f, бромидов дибутил(4-гидроксибутин-2-ил)кротиламмония (2a) и N-(4-гидроксибутин-2-ил)-N-кротилморфолина (2b) (общая методика). К раствору 15 ммоль соли **1a–f** в 4 мл воды или 10 ммоль соли **2a,b** в 3 мл воды прибавляют двукратное мольное количество гидроксида натрия и смесь нагревают при 90–92 °С в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают и экстрагируют эфиром (3×35 мл). Эфирный экстракт при встряхивании титруют 0.1 н. раствором серной кислоты. В случае солей **1a–f** установлено наличие 10.4–11.0 ммоль (67–73%), а в случае солей **2a,b** 6.5–6.9 ммоль (65–69%) амина. Обычной обработкой эфирного экстракта получают **3a–f**, **4a,b** и вторичные амины, последние идентифицированы в виде пикратов [1]. В качестве неаминного продукта из 15 ммоль солей было получено 0.15–0.25 г соединения, дающего реакцию серебряного зеркала.

Реакционную смесь подкисляют соляной кислотой и частично отгоняют растворитель. В отогнанной воде реакцией серебряного зеркала качественно обнаружена муравьиная кислота.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. О. Чухаджян, А. С. Габриелян, А. Р. Геворкян, Г. А. Паносян, Т. Д. Карапетян, *XTC*, 354 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 284 (2009)].
2. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, *ЖОрХ*, **36**, 1304 (2000).

Институт органической химии
научно-технологического центра
органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения, Ереван 0014, Армения
e-mail: g.amali@mail.ru

Поступило 17.09.2007
После доработки 10.02.2009

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