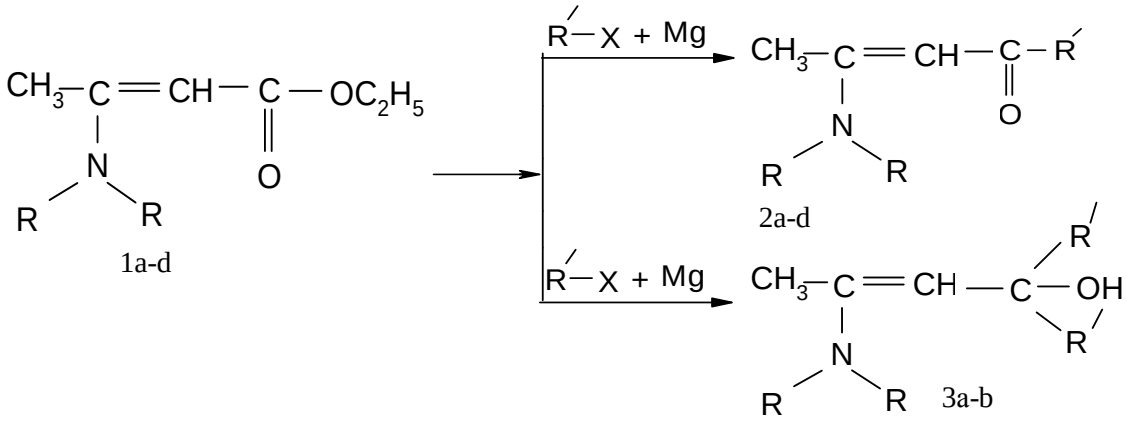
УДК 547.333.3+547.384

Цмур Ю.Ю., к.х.н., доц.

ЕНАМІНОЕСТЕРИ В МАГНІЙОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ

ДВНЗ«Ужгородський національний університет»,88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46

Енаміни малостійкі сполуки, які володіють високою реакційною здатністю [1], що використовується для різних синтезів [1, 2]. Так, наприклад, на основі енамінів розроблені загальні препаративні методи одержання альфа-заміщених альдегідів і кетонів [1, 2]. Особливо цікаво вивчення участі енамінів в магнійорганічному синтезі. В літературі приведені поодинокі суперечливі відомості використання енамінів в магнійорганічному синтезі [3]. Дослідження бета-аміновінілкетонів в реакції Гриняра показало [3], що реакція проходить з відщепленням аміногрупи та утворенням альфа, бета-ненасичених кетонів. Нами показано [4-6], що енаміноестери (1a–d) при взаємодії з магнійорганічними сполуками утворюють два типи продуктів (2a–d,3a–b):



R'= – $CH(CH_3)_2$., R=R= – C_2H_5 (2a); R'= – CH_2 – CH =CH_2, R=R= – C_2H_5 (2b);
R'= – $CH(CH_3)_2$., R= – H, R=C_2H_5 (2c); R' = – CH_2 – CH =CH_2 , R= – H, R= – C_6H_5 (2в).
R' = – $CH(CH_3)_2$, R= – H, R= – C_6H_5 (3a); R'= – CH_2 – CH =CH_2 , R= – H, R= – C_6H_5 (3b).
X= CI,Br.

Синтез ненасичених амінокетонів, що володіють рядом специфічних властивостей, є цінними для теоретичної і прикладної хімії [7, 8]. Запропонований нами [4-6] метод синтезу алкіл(аліл)пропеніл-β-діалкіл(алкіл)-амінокетонів, які можуть знайти використання в органічному синтезі, наприклад, в реакції циклізації з азотистими основами [8]. Вони перспективні для самостійного уживання як місцеві анестетики, антиаритміки, спазмолітики, психостимулятори [7]. Відомо недостатньо способів одержання алкіл-бета-діалкіламінокетонів [9]. Нами розроблений раніш [10] спосіб одержання β-алкіл-кетокислот розширяє асортимент β-аміно-заміщених кетокислот [11], а значить збагачує можливість синтезу модельних ненасичених амінокетонів [4-6]. З іншого боку, модельні амінокарбіноли з двома і трьома ненасиченими радикалами є надзвичайно реакційноздатними речовинами [12], сприятливі для стереонаправленого синтезу з високими виходами важливих різноманітних похідних насичених нітрогенвмісних гетероциклів способом гетероциклізації [12]. Вони важливі, також, для одержання та дослідження аналогів новокаїну [5], дослідження кореляції поміж хімічною і фармацевтичною дією цих сполук [5, 12], дослідження антимікробний спектр їх дії [5, 12]. Нами розроблені способи і метод синтезу таких модельних амінокарбінолів

© Цмур Ю.Ю.

[12, 13], введення в аміноумісну органічну молекулу алільного, вінільного, алкільного, арільного компонентів за допомогою магнійорганічного синтезу в одну стадію, що дозволяє збільшити їх вихід на 20-40%, при цьому час проведення синтезів зменшується в 3-4 рази, у порівнянні з раніш відомим методом Гриняра.

Експериментальна частина

Магнійорганічний синтез ненасичених амінокетонів і амінокарбінолів проводять в одну стадію за розробленою нами методикою [12, 13]. Вихідні речовини [11, 12]: етиловий естер β-фенілламінокротонової кислоти, т.кип 112-113°С/2мм.рт.ст., n_d^{20} 1,5772; етиловий естер β-діетиламінокротонової кислоти, т.кип.140-141°С/20мм, n_d^{20} 1,4790; етиловий естер β-етиламінокротонової кислоти, т.кип 115-116°С/15мм, n_d^{20} 1,4850.

5-Метіл-2-(N.N-діетиламіно)-2-гексен-4-он (2а). В чотиригорлу колбу, яка обладнана ефективнодіючою мішалкою, зворотнім холодильником і двома крапельними лійками, поміщають 14,6 г (0,6 г-атом) магнійових стружок і додають 150 мл абсолютного етеру. Початок реакції ініціюють 2-3мл ізопропілу хлористого. При перемішуванні одночасно із двох лійок, з однаковою швидкістю додають відповідно етерні розчини 47,4 г (0,6 г-мол) ізопропілу хлористого в 150 мл абсолютного етеру і 92,5 г (0,5 г-мол) етилового естеру β-діетиламінокротонової кислоти в 150 мл абсолютного етеру. Етерні розчини відповідних компонентів додають з такою швидкістю, щоби слабо кипів етер протягом всього часу проходження реакції. Замість етеру в якості розчинника можна використовувати тетрагідрофуран (ТГФ). Після завершення додавання розчинів, реакційну суміш нагрівають на водяній бані 1,5 години і обробляють звичайними прийомами. Після першої вакуум-розгонки, виділену фракцію амінокетона хроматографують на окису алюмінію II ступені активності, з використанням як елюату суміші етеру і гексану (4:5). Після повторної вакуум-розгонки виділяють продукт з т.кип. 116-118°С/5мм рт.ст. Вихід 48 г (52%). Рідина жовтого кольору зі специфічним амінним запахом, розчинна в спирті та інших органічних розчинниках. Індивідуальність перевірена ТШХ на пластиках “Silufol-254” Rf 0,72 (вода-етанол-н-бутиловийспирт = 1:3:4).

Знайдено, %: С 71,98, Н 8,62, N 7.60; n_d^{20} 1,5149, d_4^{20} 0.9719, MRD 56,48; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 285 нм, $\varepsilon_{макс}$ 38333; ІЧ-спектри: ν(C=O) 1665 і 1620 $см^{-1}$. $C_{11}H_{21}NO$.

Вирахувано, %: С 72,13, Н 11,48,N7.67; MRD 56,58.

2,4-Дінітрофенілгідразін 5-метіл-2-(N,N-діетиламіно)-2-гексен-4-ону. Вихід 93%, т.пл. 89°С (етанол), оранжеві голчасті кристали: УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 367 нм, $\varepsilon_{макс}$ 21072. Знайдено, %: N 19,02. $C_{17}H_{25}N_5O_4$.

Вирахувано ,%: N 19,28.

6-(N,N-Діетиламіно)-1,5-гептадієн-4-он (2в). Синтез проводять аналогічно прикладу 2а. До 14,6 г (0,6 г-атом) магнієвих стружок в 100 мл абсолютного етеру, одночасно додають етерні розчини 73 г (0,6 г-мол) алілу бромистого в 150 мл абсолютного етеру і 92,5г (0,5 г-мол) етилового етеру бета-діетиламінокротонової кислоти в 150 мл етеру. Хроматографують на окису алюмінію II ступені активності (етер-гексан = 3:5) та повторною вакуум-розгонкою виділяють продукт з т.кип. 94-95°С (11 мм рт.ст.). Вихід 51 г (55%). Амінокетон – жовто забарвлена рідина, з часом набуває червоного відтінку, зі специфічним амінним запахом, нерозчинна у воді, розчинна в спирті та органічних розчинниках. ТШХ на пластинках “Silufol-254” Rf 0.45 (вода-етанол-н-бутиловий спирт = 2:3:4).

Знайдено, %: С 70,65, Н 10,74, N 7,73; n_d^{20} 1,5010, d_4^{20} 0,9720, MRD 54.83; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 272 нм, $\varepsilon_{макс}$ 19351; ІЧ-спектри: ν(C=O) 1670 $см^{-1}$ і 1630 $см^{-1}$. $C_{11}H_{19}NO$.

Вирахувано,%: С 70,59, Н 10,16, N 7,49; MRD 52.84.

2,4-Дінітрофенілгідразон-(N,N-діетил-аміно)-1,5-гептадієн-4-ону. Вихід 95%. Голчасті оранжеві кристали, т.пл. 93°С (етанол), Знайдено,%: N 18,90. $C_{17}H_{23}N_5O_4$.

Вирахувано, %: N 19,39.

5-Метил-2-(N-етиламіно)-2-гексен-4-он (2с). Синтез проводять аналогічно прикладу 2а. До 14,6 г (0,6 г-атом) магнієвих стружок в 100 мл абсолютного етеру одночасно додають етерні розчини 47,4 г (0,6 г-мол) ізопропілу хлористого в 150 мл

абсолютного етеру і 92,5 г (0,5 г-мол) етилового етеру бета-етиламінокротонової кислоти в 150 мл абсолютного етеру. Хроматографують на окису алюмінію II ступені активності (етер-гексан = 3:5). Повторною вакуум-розгонкою виділяють продукт з т.кип. 97-98°С/5 мм рт.ст. Вихід 107 г (69%). Амінокетон – жовто забарвлена рідина зі специфічним амінним запахом, нерозчинна у воді, розчинна в спирті та органічних розчинниках. ТШХ на пластинках "Silufol-254" Rf 0,64 (вода-етанол-н-бутиловий спирт = 1:3:4).

Знайдено, %: С 69,52, Н 11,02, N 9,10; n_d^{20} 1,4940, d_4^{20} 0,9856, MRD 45,78; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 300 нм, $\varepsilon_{макс}$ 10015; ІЧ-спектри: ν(C=O) 1600 і 1620 $см^{-1}$. $C_9H_{17}NO$.

Вирахувано, %: С 69,68, Н 10,97, N 9,03; MRD 44,80.

2,4-Дінітрофенілгідразон 5-метил-2-(N-етиламіно)-2-гексен-4-ону. Вихід 93%, т.пл. 87°С (етанол), голчасті оранжеві кристали; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 360 нм, $\varepsilon_{макс}$ 24500.

Знайдено, %: N 20,60. $C_{15}H_{21}N_5O_4$.

Вирахувано, %: N 20.90.

5-Феніл-2-(N-етиламіно)-2-пентен-4-он (2d). Синтез проводять аналогічно прикладу 2а. До 14,6 г (0,6 г-атом) магнієвих стружок в 100 мл абсолютного етеру одночасно додають етерні розчини 36 г (0,6 г-мол) бензилу хлористого в 150 мл абсолютного етеру і 92,5 г (0,5 г-мол) етилового етеру бета-етиламінокротонової кислоти в 150 мл абсолютного етеру. Хроматографують на окису алюмінію II ступені активності (етер-гексан = 2:3). Повторною вакуум-розгонкою виділяють продукт з т.кип. 93-94°С/2 мм рт. ст.

Вихід 150 г (75%). Амінокетон – жовто забарвлена рідина зі специфічним амінним запахом, нерозчинна у воді, розчинна в спирті та органічних розчинниках. ТШХ на пластинках "Silufol-254" Rf 0,55 (вода-етанол-н-бутиловий спирт = 1:3:4).

Знайдено, %: С 78,58, Н 8,62, N 6,89; n_d^{20} 1,5011, d_4^{20} 0,9530, MRD 61,20; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 295 нм, $\varepsilon_{макс}$ 17250; ІЧ-спектри ν(C=O) 1600 і 1620 $см^{-1}$. $C_{13}H_{17}NO$.

Вирахувано, %: С 78,00, Н 8,50, N 7.00; MRD 56,57.

2,4-Дінітрофенілгідразон 5-феніл-2-(етиламіно)-2-пентен-4-ону. Вихід 96%, т.пл. 91°С (етанол), голчасті оранжеві кристали; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 355 нм, $\varepsilon_{макс}$ 27000.

Знайдено, %: N18,57. $C_{19}H_{21}N_5O_4$.

Вирахувано, %: N 18,28.

2-Метил-3-ізопропіл-5-феніламіно-4-гексен-3-ол (3а). Синтез проводять аналогічно прикладу 2а. До 36,0 г (1,5 г-атом) магнієвих стружок в 200 мл абсолютного етеру одночасно додають етерні розчини 120 г (1,5 г-мол) ізопропілу хлористого в 250 мл абсолютного етеру і 90,0 г (0,43 г-мол) етилового етеру бета-феніламінокротонової кислоти в 250 мл абсолютного етеру. Хроматографують на окису алюмінію II ступені активності (етер-етанол = 1:3). Повторною вакуум-розгонкою виділяють продукт з т.кип. 138-140°С/6 мм рт. ст. Вихід 48 г (40%). Амінокарбінол – жовто забарвлена рідина зі специфічним амінним запахом, нерозчинна у воді, розчинна в спирті та органічних розчинниках. ТШХ на пластинках "Silufol-254" Rf 0,42 (вода-етанол-н-бутиловий спирт = 1:2:1).

Знайдено, %: С 79,07, Н 9,98, N 5,51, ОН 11,83; n_d^{20} 1,5810, d_4^{20} 1,0641, MRD 77,31; УФ-спектри: $\lambda_{макс}$ 295 нм, $\varepsilon_{макс}$ 1725; ІЧ-спектри: ν 3370 $см^{-1}$ (ОН), 1165 $см^{-1}$ (ОН тр.), 1620 $см^{-1}$ (C_6H_5). $C_{16}H_{25}NO$.

Вирахувано, %: С 79,67, Н 10,12, N 5,66, ОН 12,92; MRD 77,14.

2-Феніламіно-4-аліл-2,6-гептадієн-4-ол (3в). Синтез проводять аналогічно прикладу 2а. До 18,0 г (0,75 г-мол) магнієвих стружок в 150 мл абсолютного етеру одночасно додають етерні розчини 181 г (1.5 г-мол) алілу бромистого в 250 мл абсолютного етеру і 90,0 г (0,43 г-мол) етилового етеру β-амінофенілкротонової кислоти в 250 мл абсолютного етеру. Хроматографують на окису алюмінію II ступені активності (етер-етанол = 2:3). Повторною вакуум-розгонкою виділяють продукт з т.кип. 53-55°С/4 мм. рт. ст. Вихід 54 г (22%). Амінокарбінол – слабо жовто-забарвлена рідина зі специфічним амінним запахом, нерозчинна у воді, розчинна в спирті та органічних розчинниках. ТШХ на пластинках "Silufol-254" Rf 0,66 (вода-етанол-н-бутиловий спирт = 1:2:4).

Знайдено, %: С 78,92, Н 9,31, N 5,83; n_d^{20} 1,5502, d_4^{20} 0,9951, MRD 78,12; УФ-

спектри: $\lambda_{макс}$ 285 нм, $\varepsilon_{макс}$ 1530; ІЧ-спектри: ν 3440 $см^{-1}$ (ОН), 1160 $см^{-1}$ (ОН тр.). $C_{16}H_{22}NO$.

Вирахувано, %: С 78,65 Н 9,01, N 5,73, ОН 12,92; MRD 77,11.

Висновки

1. Встановлено, що етилові естери β-амінозаміщених кротонової кислоти, залежно від їх хімічної будови, при взаємодії з магнійорганічними сполуками утворюють два типа продуктів: β-діалкіл(алкіл)аміновінілкетони (замісники – алкіли, які проявляють +І-ефект) або β–N-феніламіновінілкарбіноли (замісники – феніли, що проявляють –І-ефект).

2. Розроблений спосіб одержання (вихід 52-75%) раніш невідомих алкіл(аліл)пропеніл-β-діакілалкіламінокетонів, які можуть знайти використання в органічному синтезі, перспективні для вживання як місцеві анестетики, антиаритмітики, спазмолітики, психостимулятори.

Список використаних джерел

1. Dyke S.F. Chemistry of Enamines. *Cambridge University Press*, 1973. P. 156.

2. Погоржелская А.И., Маретина И.А., Петров А.А. Реакция циклизации α,β–непредельных аминокетонов с азотистыми основаниями. *Журн. орган. хімії*. 1969, 5, 223-225.

3. Кочетков Н.К. Реакции магнийорганических соединений с β-аминовинилкетонами. *Изв. АН СССР*. 1953, 6, 991-995.

4. *Патент України на винахід № 85971 С2*. Спосіб одержання алкіл(аліл)пропеніл-бета-діалкіл (алкіл)амінокетонів. Цмур Ю.Ю.,Шершун В.Ю., Шершун О.І. Опубліковано: бюлетень № 5 від 10.03.2009 р.

5. Цмур Ю.Ю. Творче життя. Ужгород: *ІВА*, 2012. С. 97, 131.

6. Цмур Ю.Ю. Метод синтезу алкіл (аліл)-пропеніл-β-діалкіл(алкіл)амінокетонів. *XXII Українська конференція з органічної хімії. Ужгород, Україна*. 2010, С. 128.

7. Кудрин А.Н., Воробьев В.Г. Аминокетоны (экспериментальное и клиническое изучение). М.: *Медицина*, 1970. С. 327.

8. Кочетков Н.К. Реакции циклизации β-аминовинилкетонов с азотистыми основаниями. *Изв.АН СССР ОХН*. 1954, 6, 47-51.

9. Woodward F. β–Aminovinylketones. *J. A. Chem. Soc*. 1952, 74, 4223-4226.

10. Дашкевич Б.Н., Цмур Ю.Ю. Синтез метил-β-кетокислот. *Журн. орган. химии*. 1955, 25, 932-934.

11. Синтезы органических препаратов: М.: 1953, 4, 492-494.

12. Цмур Ю.Ю Ненасичені аліфатичні карбіноли (амінокарбіноли), їх гетероциклізація. *Науковий вісник Ужгородського у-ту. Серія «Хімія»*. 2012, 2(28), 3-20.

13. *А.С. СССР № 267639*. Способ получения диалкиламинометилдиаллил (аллил)карбинолов. Цмур Ю.Ю. Б.И. № 13, 1970.

Стаття надійшла до редакції: 17.09.2014.

ENAMINOESTERS OF ORGANOMAGNESIUM SYNTHESIS

Tsmour Yu.Yu.

Was developed method of obtaining (output 52-75%) previously unknown alkyls (allyl)propenyl-β-dialkyl (alkyl)amino ketones, which can be used in organic synthesis, for example, in cyclization reaction with nucleobases. They are perspective for independent use as local anesthetics, antiarrhythmic agents, spasmolytics, psychostimulants.