

УДК 66.062.822.1+661.717.3+547.821.3

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКЕТОНОВ

IX. О ПРОДУКТАХ РЕАКЦИИ МАННИХА С МЕТИЛЭТИЛКЕТОНОМ

О. Л. МНДЖОЯН и Г. А. ГЕВОРКЯН

Институт тонкой органической химии пн. А. Л. Мнджояна  
 АН Армянской ССР (Ереван)

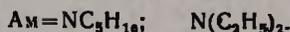
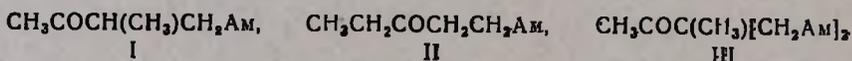
Поступило 8 XII 1971

Изучена реакция метилэтилкетона и параформальдегида с диэтиламино- и пиперидином. Хроматографическим анализом и встречным синтезом установлено, что реакция протекает как за счет метильной, так и метиленовой групп. На примере получения диэтиламинокетона показано, что промежуточным продуктом реакции является N-оксиметильное соединение. Выходы продуктов реакции в обоих случаях повышаются в кислой среде. Полученные аминокетоны восстановлены до соответствующих аминоспиртов, которые бензоилированы хлорангидридами бензойной и 4-бутоксibenзойной кислот в соответствующие аминозэфиры.

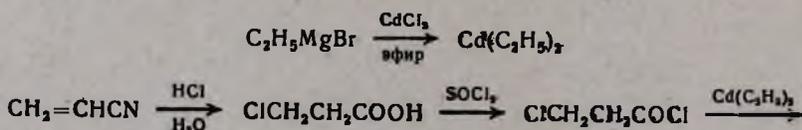
Табл. 3, библиографические ссылки 10.

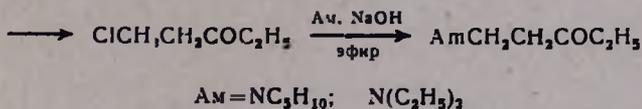
Нами изучена реакция метилэтилкетона и параформальдегида с диэтиламино- и пиперидином.

Синтез β-метил-4-диэтиламино- и 3-метил-4-пиперидинобутанон-2 по реакции Манниха был осуществлен рядом исследователей [1—5]. На основании данных хроматографии [6], а затем и масс-спектроскопии [7] было доказано образование двух изомерных диэтиламинокетон-2 вследствие протекания реакции аминометилирования за счет водородов метильной и метиленовой групп. Справедливость этих данных в настоящей работе подтверждается встречным синтезом и тонкослойной хроматографией продуктов реакции, полученных как с диэтиламино-, так и с пиперидином. Было установлено, что продуктами реакции являются следующие соединения:



Для установления строения и идентификации соединений II осуществлен встречный синтез 5-диэтиламино- и 5-пиперидинопентанон-3 до следующей схеме:





Эти аминокетоны проявлялись в одной точке и соответствовали соединениям II, полученным реакцией Манниха.

Установлено, что с уменьшением рН среды от 3 до 1 выходы конечных продуктов реакции увеличиваются. Так, например, при 3-часовом нагревании реакционной смеси метилэтилкетона, параформальдегида и пиперидина при рН 3 выход аминокетона составляет 118,7%; при рН 4—5—45,2, а при рН 1—58,6%. Полученный аминокетон разделен на хроматографической колонке, заполненной окисью алюминия, на два изомерных соединения (I и II) с  $R_f = 0,60$ ,  $R_f = 0,79$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , бензол—эфир, 4:1).

Реакцией диэтиламинометанола с метилэтилкетонном получена смесь I и II, проявляющаяся в двух точках, которые соответствовали таковым продуктам реакции Манниха с диэтиламином. Эти данные свидетельствуют о том, что N-оксиметильное производное является основным промежуточным продуктом реакции. Аминокетоны были восстановлены 2%-ной амальгамой натрия. Установлено, что аминоспирты, полученные встречным синтезом, проявляются в одной точке, а реакцией Манниха—в трех точках. Одна из трех точек соответствует 1-аминопентанолу-3, а две другие, по-видимому,—трео- и эритроформам 1-амино-2-метилбутанола-3.

Продукты восстановления введены в реакцию с хлористым бензоилом и с хлорангидридом 4-бутоксibenзойной кислоты. Полученные аминокэфиры проявлялись в двух точках. По-видимому, при получении аминокэфиров происходит вальденовское обращение, что и является причиной проявления в двух точках. Один из изомеров аминокэфиров, т. е.  $\alpha$ -этил- $\alpha$ -диэтиламинопропиловый эфир бензойной и 4-бутоксibenзойной кислот, получен встречным синтезом.

### Экспериментальная часть

*Взаимодействие метилэтилкетона и параформальдегида с аминами или их гидрохлоридами.* Смесь 75 г (1 моля) метилэтилкетона, 24 г (0,8 моля) параформальдегида и 0,5 моля амина (АМ) в среде абс. этанола нагревают на водяной бане (3—10 час). После отгонки спирта и охлаждения обрабатывают 40%-ным раствором едкого натра. Эфирные экстракты сушат сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Константы аминокетоннов приведены в табл. 1.

*Конденсация диэтиламинометанола с метилэтилкетонном.* Смесь 9,7 г (0,094 моля) диэтиламинометанола, полученного по методу [10] ( $n_D^{20}$  1,4139, т. кип. 75—100/25 мм), и 6,9 г (0,096 моля) метилэтилкетона в 50 мл абс. этанола и соляной кислоты, добавленной до рН 1, кипятят 5—7 час. и отгоняют этанол. Остаток обрабатывают 40%-ным раствором NaOH. Эфирный экстракт сушат сульфатом натрия. Отогнав эфир, остаток перегоняют в вакууме. Выход 13,8 г

Таблица 1

RCOCHR'CH<sub>2</sub>Am

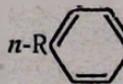
R	R'	Am	Т-ра нагре- вания, °С	рН	Продолжи- тельность нагревания, часы	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молеку- лярная формула	R <sub>f</sub>	А н а л и з, %					
										най д е н о			в ы ч и с л е н о		
										С	Н	Ν	С	Н	Ν
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	96	1	6	43,0	81—82/16	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO	0,75* 0,93	67,01	12,83	9,41	66,66	12,92	9,52
			96	1	10	51,9	81—83/16	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO	0,75* 0,92	66,90	12,59	9,91	66,66	12,92	9,52
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	96	1	15	62,0	80—81/16	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO	0,74* 0,92	66,85	12,61	9,13	66,66	12,92	9,52
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—	—	—	87,9	84—85/13	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO	0,75*	67,01	12,71	9,40	66,66	12,92	9,52
			96	8—9	6	28,6	104—107/13	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO	0,60** 0,79	70,81	11,60	8,60	70,95	11,31	8,27
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub>	96	4—5	6	45,2	105—110/14	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO	0,61** 0,79	70,70	11,40	8,65	70,95	11,31	8,27
			96	1	6	75,0	104—107/13	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO	0,60** 0,79	70,84	11,31	8,13	70,95	11,31	8,27
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub>	65	1	10	58,6	105—107/13	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO	0,79**	70,70	11,76	8,60	70,95	11,31	8,27
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub>	—	—	—	85,0	115—120/15	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO	0,75**	70,84	11,68	8,52	70,95	11,31	8,27

\* Подвижная фаза — абс. эфир;

\*\* Подвижная фаза — эфир: бензол (4:1)

Таблица 2

RCH(OH)CHR'CH <sub>2</sub> AM		R <sub>f</sub>	Молекулярная формула	Т. кип., °C/мм	Выход, %	AM	R'	R	Анализ, %					
найдено									вычислено					
C	H								N	C	H	N		
CH <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> H	0,41 0,69 0,86	C <sub>8</sub> H <sub>21</sub> O	90—94/18	52,6	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	67,71	13,49	8,39	67,92	13,20	8,80
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0,42	C <sub>9</sub> H <sub>21</sub> O	96—97/17	78,5	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68,00	13,50	8,71	67,92	13,20	8,80
CH <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> H	0,35 0,55 0,71	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> O	106—109/10	88,0	NC <sub>2</sub> H <sub>10</sub> NC <sub>2</sub> H <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub> H	CH <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70,70	12,65	8,65	70,12	12,35	8,17
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0,70	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> O	117—118/8	90,0	NC <sub>2</sub> H <sub>10</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70,51	12,41	8,43	70,12	12,35	8,17



R	R'	Ам	Выход, %	Т. кип., °С/мм
H	CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	58,0	154—159/4
H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		
H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	62,5	150—152/3
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	35,0	207—210/2
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>		
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	32,1	206—207/2

Таблица 3

COOR'AM

Молекулярная формула	R <sub>f</sub>	А н а л и з, %					
		най д е н о			в ы ч и с л е н о		
		С	Н	N	С	Н	N
C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	0,50 0,85	72,25	9,40	5,51	72,62	9,50	5,32
C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	0,84	72,51	9,59	5,41	72,62	9,50	5,32
C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	0,54 0,81	70,41	9,50	3,29	70,59	9,24	3,89
C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	0,81	70,68	8,80	3,80	70,59	9,24	3,89

(93,2%); т. кип. 88—89/18 мм;  $d_4^{20}$  0,8674;  $n_D^{20}$  1,4408;  $M_{RD}$  найдено 47,87; вычислено 47,74.  $R_f = 0,75$ ;  $R_{f_2} = 0,93$ .

*Продукты восстановления.* К раствору 54 г (0,34 моля) продукта реакции Манниха в 300 мл 50%-ной уксусной кислоты постепенно добавляют 1 кг 2%-ной амальгамы натрия. После отделения ртути остаток обрабатывают 40%-ным раствором едкого натра. Эфирные экстракты высушивают серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

*Аминоэфиры.* Смесь 0,2 моля аминок спирта и 0,1 моля хлорангидрида бензойной или 4-бутоксibenзойной кислоты кипятят 2—3 часа. После охлаждения обрабатывают карбонатом калия и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт сушат поташом. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

*$\beta$ -Хлорпропионовая кислота* синтезирована по методу [9] и переведена в хлорангидрид с хлористым тиоилом.

*1-Хлорпентанон-3.* К реактиву Гриньяра, приготовленному из 28,7 г (1,2 г-ат) стружек магния и 130,4 г (1,2 моля) бромистого этила, постепенно добавляют 109,5 г (0,6 моля) высушенного и измельченного хлористого кадмия. Реакционную смесь кипятят час, затем при охлаждении прикапывают 76 г (0,6 моля) хлорангидрида хлорпропионовой кислоты, растворенного в 50 мл абс. эфира. Кипятят 3 часа, охлаждают и сливают на лед с водой. Затем обрабатывают разбавленным раствором  $H_2SO_4$  до кислой реакции. Эфирные вытяжки сушат над серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

*1-Диэтиламино- и 1-пиперидинопентанон-3.* К эфирному раствору 15 г (0,12 моля) 1-хлорпентанона-3 при охлаждении прибавляют 0,24 моля диэтиламина в 75 мл абс. эфира. Кипятят 3 часа, затем обрабатывают 40%-ным раствором NaOH. Эфирный экстракт сушат сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 1)..

## ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

### IX. ՄԵԹԻԼԹԻԿԵՏՈՆԻ ՀԵՏ ՄԱՆՆԻԻ ՌԵԱԿՏԻԱՅԻ ԱՐԳԱՄԻՔՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ.

#### 2. 1. ՄԵՋՈՑԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

Աստանասիրված է դիէթիլամինի, պիպերիդինի և նրանց հիդրոլիզիզման հետ մեթիլէթիլկետոնի և պարաֆորմալդեհիդի փոխազդման ռեակցիան:

Քրոմատոգրաֆիայով և հանդիպակաց սինթեզով ապացուցված է, որ Մանիխի ռեակցիան ընթանում է ոչ միայն մեթիլեն խմբի, այլ և մեթիլ խմբի հաշվին: Ցույց է տրված, որ այդ ռեակցիայի ընթացքում միջանկյալ արգասիք է N-օքսիմեթիլ միացութունը: Ռեակցիայի հիմնական արգասիքի կերպ բարձրանում է թթվային միջավայրում:

Ստացված ամինակետոնները վերականգնված են մինչև համապատասխան սպիրտներ, որոնք և բենզոֆիլված են բենզոլական և 4-բուտոքսի բենզոլական թթուների քլորանհիդրներով:

## DERIVATIVES OF AMINOKETONES

### IX. THE PRODUCTS OF MANICH REACTION WITH METHYLETHYLKETONES

H. L. MNJOYAN and G. A. GEVORKIAN

The reaction of methylethylketone and paroformaldehyde with diethylamine and piperidine has been studied. By chromatographic analysis and by synthesis it has been shown that the reaction occurs both through the methyl acid methylen groups and the intermediate product is N-oxy-methyl compound. The yield is higher in acidic medium. The reduction of the aminoketones to corresponding aminoalcohols is performed. The alcohols are transformed to the corresponding aminoethers by the interaction of the chlorohydrides of benzoic acid 4-butoxybenzoic acids.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. И. Фарберов, Г. С. Миронов, ЖОХ, 33, 5, 1512 (1963); ДАН СССР, 148, 1095 (1963); ЖОХ, 34, 1642 (1964); УСП. хим. 33, 649 (1964).
2. С. И. Лурье, ЖОХ, 9, 287 (1939).
3. А. Л. Мнձոյան, Լ. Վ. Գյոլբուդալյան, Изв. АН Арм. ССР, ХИ, 9, 37 (1956).
4. R. Hellmann, W. Gandemaris, P. Aznaud, C. r., 234, 117 (1952).
5. С. Mannich, W. Hof, Ber. Deutsch. Pharmaz. Ges., 265, 580 (1927).
6. Օ. Լ. Մնձոյան, Գ. Ա. Գեւորկյան, Арм. хим. ж., 22, 742 (1969).
7. Շ. Ե. Ագաձյանյան, Բ. Թ. Գրիգորյան, Ե. Վ. Գրիգորյան, Арм. хим. ж., 24, 213 (1971).
8. Синт. орг. преп., т. II, 487 (1949).
9. H. Moureu, M. Dode, Bull. soc. chim. Fr., 1937, H 281.