

НОВЫЙ СИНТЕЗ 3-МЕТИЛ-4N-ДИМЕТИЛ- И 3-МЕТИЛ-4N-ДИ-
 ЭТИЛАМИНО-2-БУТАНОЛОВ И ИХ РАЗДЕЛЕНИЕ
 НА ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРЫ

Э. А. МАРҚАРЯН. С. А. МИНАСЯН. В. М. НАЗАРЯН и С. В. ВОСКАНЯН

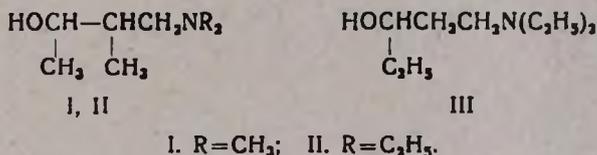
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР Ереван

Поступило 9 XI 1977

Осуществлен синтез отдельных компонентов исходного аминоспирта некоторых физиологически активных веществ—3-метил-4N-диэтиламино-2-бутанола (II) и 1N-диэтиламино-3-пентанола (III), а также диметильный аналог II (I). Препаративным хроматографированием I и II разделены на диастереоизомеры.

Библ. ссылок 6.

Ранее было показано, что 3-метил-4N-диэтиламино-2-бутанол, используемый для синтеза физиологически активных веществ [1], является смесью изомеров I и III [2].



Нами осуществлен синтез аминоспиртов I—III в отдельности с последующим препаративным разделением диастереоизомеров I и II для изучения их конформации, что представляет большой интерес для изучения зависимости биологической активности от геометрии молекулы.

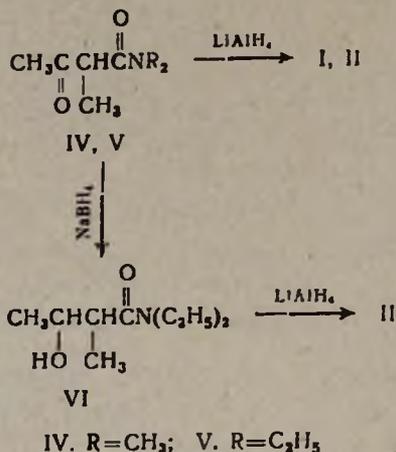
При хроматографировании смеси аминоспиртов II и III на тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе А были выявлены три пятна с R_{f_1} 0,7; R_{f_2} 0,56 и R_{f_3} 0,36.

Синтезировав аминоспирт III восстановлением 1N-диэтиламино-3-пентанола [5] амальгамой натрия, мы установили, что он идентичен компоненту с $R_f = 0,36$.

Другой компонент—3-метил-4N-диэтиламино-2-бутанол (II), являющийся исходным продуктом активного начала ганглераона [2], и его N-диметильный аналог нами получены восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) амидов метилацетоксусной кислоты IV и V [6].

Метильный аналог I синтезирован специально для облегчения в дальнейшем дифференциации отдельных сигналов ПМР.

Осуществлено также ступенчатое гидрирование V: боргидридом натрия восстановлена кетонная группа с выделением амида оксимасляной кислоты (VI), который затем восстановлен АГЛ до аминокспирта II.



Восстановление амидов АГЛ одинаково успешно протекает как в эфирном, так и в бензольном растворах. На ТСХ для I в системе А R_{f_1} 0,43; R_{f_2} 0,27, в системе Б R_{f_1} 0,32; R_{f_2} 0,21. Для II в системе А R_{f_1} 0,7; R_{f_2} 0,56, в системе Б R_{f_1} 0,47; R_{f_2} 0,33.

Препаративное разделение диастереоизомеров осуществлено на колонке с окисью алюминия с использованием тех же систем А и Б.

При разделении в системе А в ИК спектрах изомеров Iб (R_f 0,27) и IIб (R_f 0,56) обнаруживается поглощение карбонильной группы, что обусловлено образованием диацетонового спирта на колонке. Чистые диастереоизомеры удается получить элюированием системой Б.

В ИК спектре до разделения обнаружены поглощения гидроксильной группы с максимумами в областях 3250 и 3430 см^{-1} . ИК спектры разделенных диастереоизомеров, помимо идентичности поглощений в других областях, выявляют также существенные различия. В ИК спектре IIб преобладает поглощение с максимумом в области 3250 , а у другого изомера IIа—в области 3430 см^{-1} .

В масс-спектрах IIа и IIб максимальными являются пики молекулярных ионов, что говорит о значительной устойчивости молекул под действием электронного удара. В то же время в интенсивностях пиков отдельных фрагментов наблюдаются различия, что согласуется с [4].

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрированы на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на приборе MX-1303. Для хроматографии на колонке ($30 \times 1,5 \text{ см}$) и в тонком слое использовали окись алюминия II степени активности. Элюирование осуществляли в системах А (бензол—ацетон, 4 : 1) и Б (бензол—тетрагидрофуран, 4 : 1).

1 N-Диэтиламино-3-пентанол (III). К 15 г (0,095 моля) 1 N-диэтиламино-3-пентанона приливают 100 мл 50% уксусной кислоты и при перемешивании добавляют 600 г 2% амальгамы натрия. По окончании реакции содержимое колбы переносят в делительную воронку, насыщают раствор едким кали, экстрагируют нагревшуюся смесь бензолом. Бензольные вытяжки сушат над безводным серноокислым натрием, отгоняют растворитель, продукт перегоняют в вакууме. Получено 11,8 г (77,6%) III, т. кип. 137—9°/50—60 мм, n_D^{20} 1,4370. ТСХ, система А, R_f 0,36. Найдено %: С 67,70; Н 13,18; N 8,70. $C_9H_{21}NO$. Вычислено %: С 67,87; Н 13,29; N 8,79.

N-Диметиламид метилацетоуксусной кислоты (IV). В стеклянную трубку или металлический автоклав помещают смесь 20 г (0,139 моля) метилацетоуксусного эфира и 24,75 г (0,55 моля) сжиженного при —15° диметиламина. Трубку запаивают и нагревают на масляной бане в течение 8—10 час. при 150—160°. По охлаждении осадок отфильтровывают, промывают абс. эфиром и фильтрат перегоняют в вакууме. Получено 7,6 г (38,3%) IV, т. кип. 82—84°/1 мм, n_D^{20} 1,4712. ТСХ, система А, R_f 0,43. Найдено %: С 58,47; Н 9,25; N 9,71. $C_7H_{13}NO_2$. Вычислено %: С 58,72; Н 9,15; N 9,77.

N-Диэтиламид метилацетоуксусной кислоты (V). Аналогично из 20 г (0,139 моля) метилацетоуксусного эфира и 40,6 г (0,55 моля) диэтиламина получено 19 г (80%) V, т. кип. 92—93°/1 мм, n_D^{20} 1,4552. ТСХ, система А, R_f 0,55. Найдено %: С 63,33; Н 10,19; N 8,50. $C_9H_{17}NO_2$. Вычислено %: С 63,13; Н 10,00; N 8,18.

N-Диэтиламид 2-метил-3-оксималяной кислоты (VI). К 1,13 г (0,03 моля) боргидрида натрия в 30 мл воды прикапывают 10 г (0,05 моля) N-диэтиламида метилацетоуксусной кислоты в 30 мл абс. метанола. После прибавления всего амида смесь перемешивают в течение часа, избыток боргидрида натрия разлагают конц. серной кислотой (1,2 мл), добавляют 120 мл воды, нейтрализуют конц. раствором гидроокиси натрия и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки сушат над безводным серноокислым натрием, отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме. Получено 6,9 г (68,3%) VI, т. кип. 92—94°/2—3 мм, n_D^{20} 1,4575. ТСХ, система А, R_f 0,5. Найдено %: С 62,60; Н 11,30; N 8,39. $C_9H_{19}NO_2$. Вычислено %: С 62,39; Н 11,05; N 8,08.

3-Метил-4N-диметиламино-2-бутанол (I). К 4,0 г (0,105 моля) АГЛ в 150 мл абс. эфира или абс. бензола при перемешивании медленно прикапывают раствор 4,3 г (0,03 моля) N-диметиламида метилацетоуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 6 час. Образовавшийся комплекс разлагают при 2—5° 40% раствором гидроокиси натрия, отфильтровывают, осадок промывают эфиром и фильтрат сушат над безводным серноокислым натрием. Получено 2,5 г (63,4%) I, т. кип. 78—80°/40 мм, n_D^{17} 1,4365. ТСХ, система Б, R_{f1} 0,35; R_{f2} 0,20.

При препаративном разделении на колонке (30×1,5 см) в системе Б из 0,3 г I получено 0,1 г Ia (R_f 0,35) и 0,16 г Ib (R_f 0,20).

3-Метил-4-N-диэтиламино-2-бутанол (II). а) Аналогично из 4,8 г (0,028 моля) N-диэтиламида метилацетоуксусной кислоты и 4,0 г (0,105 моля) АГЛ получено 3,8 г (85,2%) II. т. кип. 112—113°/40 мм, n_D^{20} 1,4390, d_4^{20} 0,8513. ТСХ, система А, R_f , 0,7; R_f , 0,56; система Б, R_f , 0,47; R_f , 0,33. Найдено %: С 68,10; Н 13,32; N 8,91. $C_9H_{21}NO$. Вычислено %: С 67,87; Н 13,29; N 8,79.

При препаративном разделении на колонке (30×1,5 см) в системе Б из 0,3 г II получено 0,11 г IIa (R_f 0,47) и 0,18 г IIб (R_f 0,33).

б) Аналогичным способом из 10 г (0,058 моля) N-диэтиламида 2-метил-3-оксимасляной кислоты (VI) и 3 г (0,079 моля) АГЛ получено 5,5 г (60,3%) II. ТСХ, система А, R_f , 0,7; R_f , 0,56; система Б, R_f , 0,47 R_f , 0,33.

3-ՄԵԹԻԼ-4-N-ԴԻՄԵԹԻԼ- ԵՎ 3-ՄԵԹԻԼ-4-N-ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆՈ-2-
ՐՈՒՏԱՆՈՂՆԵՐԻ ՆՈՐ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԲԱԺԱՆՈՒՄԸ
ԴԻԱՍՏԵՐԵՆՈՒԶՈՄԵՐՆԵՐԻ

Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Ս. Ա. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Վ. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ Լ Ս. Վ. ՈՍԿԱՆՅԱՆ

Մեթիլացետաքսացախաթթվի ամիդների վերականգնումից ստացված են 3-մեթիլ-4-N-դիմեթիլ- և 3-մեթիլ-4-N-դիէթիլամինո-2-բուտանոլներ: Ցույց է տրված, որ այս դեպքում ստացվում են մաքուր ամինոսպիրտներ: Իրականացված է նաև նրանց բաժանումը դիաստերեոիզոմերների:

A NEW SYNTHESIS OF 3-METHYL-4-N-DIMETHYLAMINO-
2-BUTANOL, 3-METHYL-4-N-DIETHYLAMINO-2-BUTANOL
AND THEIR SEPARATION INTO DIASTEREOMERS

E. A. MARKARIAN, S. A. MINASSIAN, V. M. NAZARIAN
and S. V. VOSKANIAN

The title compounds have been obtained by the reduction of methyl-acetoacetamides. It has been shown by chromatographical analysis that in this case pure aminoalcohols were obtained.

Further their separation into diastereoisomers has been realized.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ганглерон и опыт его клинического применения, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1959.
2. Э. А. Маркарян, М. Т. Григорян, Р. А. Алексанян, Э. М. Оганесян, Арм. хим. ж., 25, 268 (1972).
3. О. Л. Мнджоян, Г. А. Геворкян, Арм. хим. ж., 22, 743 (1969).
4. Ц. Е. Агаджянн, Р. Т. Григорян, Е. Б. Григорян, Арм. хим. ж., 24, 213 (1971).
5. М. Akhtar, В. С. Weedon, J. Chem. Soc., 1959, 4058.
6. Э. А. Маркарян, М. Т. Григорян, В. М. Назарян, Авт. свид. СССР № 522175, Бюлл. изобр. № 27 (1976).