

УДК 547-304.2 + 547-304.7

НЕСИММЕТРИЧНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ЭТИЛЕНДИАМИНЫ**В.Н. Котляр*, Д.В. Николаевский*, А.О. Коломойцев*, А.В. Буравов†, В.Д. Орлов***

Разработан оптимальный метод синтеза солей вицинальных диаминов – несимметричных алкил-производных этилендиамина, основанный на превращении карбонильных соединений по реакции Штреккера в геминальные аминонитрилы с последующим их восстановлением в диамины. Оригинальность этой методики заключается в том, что для минимизации побочных процессов проводится защита аминогрупп с помощью БОК. Образующиеся диамины устойчивы при хранении, но при необходимости легко переводятся дигидрохлориды соответствующих диаминов. Выходы на всех стадиях высокие.

Ключевые слова: этилендиамины, аминонитрилы, синтез Штреккера, БОК-производные, дигидрохлориды.

Вицинальные алифатические диамины, простейшим представителем которых является этилендиамин, широко используются в синтезе комплексонов, полимеров и пластификаторов к ним, гетероциклических соединений - потенциальных фармакофоров [1-3]. Нас заинтересовали моно- и ди-замещенные этилендиамина, для которых в литературе [4] представлено большое число возможных схем синтеза. Но, вероятно, наиболее общий и удобный метод их получения основан на реакции Штреккера [5] – превращении альдегидов и кетонов в геминальные аминонитрилы с последующим восстановлением нитрильной группы в аминогруппу [6]. Интерес к этой схеме превращений усиливается еще и тем, что промежуточные аминонитрилы сами используются для синтеза разнообразных α -аминокислот и их производных [7].

В качестве исходных реагентов были взяты формилциклопропан, ацетон и циклоалканоны общей формулы $(-\text{CH}_2)_n\text{C}=\text{O}$, где $n = 3, 4, 5, 6$, а также бензальдегид. Общая четырехстадийная схема их превращений в диамины, предложенная нами, представлена ниже:

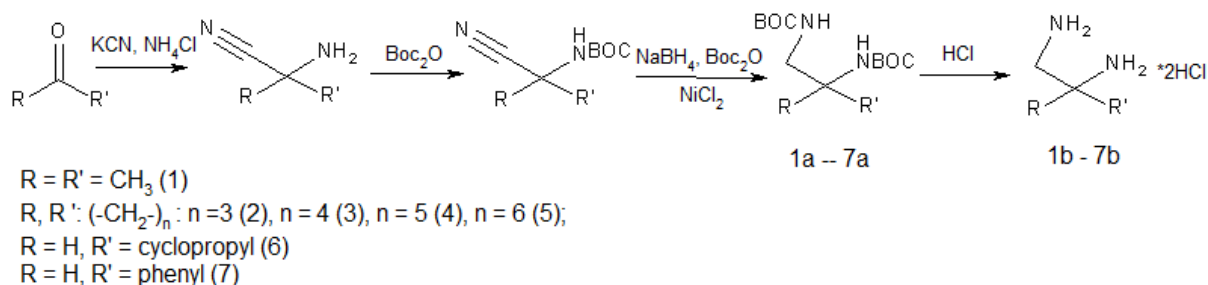


Схема 1

Первой стадией всего процесса является реакция Штреккера, хорошо исследованная в литературе; мы воспользовались ее классическими условиями: к смеси хлорида аммония и цианида калия в насыщенном водном растворе гидроксида аммония прибавляли по каплям и при длительном (до 50 часов) перемешивании соответствующий альдегид или кетон. Образующийся аминонитрил экстрагировали дихлорметаном; экстракт высушивали, растворитель удаляли на вакуумном испарителе, остаток перегоняли при 2-3 мм рт.ст.

В обзоре [6] обсуждаются методы прямого восстановления аминонитрилов (АН) в диамины. Там же указано, что эти синтезы часто осложняются побочными процессами, в первую очередь, дезаминированием, элиминированием цианогруппы, цианометилированием аммиака, загрязняющими целевые диамины. Вероятно, этим объясняются низкие выходы как диамина **I** (34%) при восстановлении АН с помощью LiAlH_4 [8], так и его гидрохлорида (53%) при действии водородом на палладию [9].

* Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна

† ООО «НПП «Енамин»

Нами во избежание протекания побочных процессов был избран иной путь. Ранее авторами [10] уже проводилась предварительная защита аминогруппы путем ацилирования, но в процессе восстановления эта защита частично удалялась. Поэтому защиту аминогруппы мы осуществили с помощью ди-*трет*-бутилдикарбоната (Woc_2O) в среде дихлорметана при комнатной температуре. Реакция проходила при комнатной температуре и завершалась в среднем за два часа. После отгонки растворителя на вакуумном испарителе выход карбаматов составлял 90-95%, их кристаллизовали из *n*-гексана. Хроматографический контроль показал, что вещества являются индивидуальными и не нуждаются в дополнительной очистке. На следующей стадии во избежание нежелательных процессов была также предусмотрена защита образующейся аминогруппы. С этой целью гидрирование нитрильной группы осуществлялось борогидридом натрия при катализе хлоридом никеля в среде метанола, содержащем эквимолекулярные количества Woc_2O . Полученные ди-БОК-производные диаминов (**1a-6a**) очищались кристаллизацией из *n*-гексана. Как и ожидалось, эти вещества оказались стабильными даже при длительном их хранении. Их физико-химические данные представлены в таблице 1.

Стабильность ди-БОК-структур снижает их реакционную способность как диаминов. Поэтому для решения многих задач необходимо их переводить в диамины или их соли. Целевые гидрохлориды диаминов (соединения **1b-7b**) получены снятием защитных групп нагреванием *N*-замещенных производных **1a-7a** в водно-метанольном растворе соляной кислоты. Полученные соли **1b-7b** промывают ацетонитрилом; их характеристики представлены в табл. 1. Индивидуальность целевых продуктов и хороший суммарный выход подтвердили целесообразность и унифицированность предложенной методики.

Таблица 1. Характеристики ди-БОК-производных и солей диаминов 1-7.

№ п.п.	Т пл, °С	Выход, %	Брутто-формула	Расч., % N	Найд., % N
1a	120-121	77	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	9.32	9.33
2a	118-120	75	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	9.32	9.30
3a	134-135	76	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$	8.91	8.90
4a	127-128	75	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$	8.52	8.49
5a	133-134	73	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$	8.18	8.16
6a	125-127	71	$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	9.71	9.70
7a	105-107	77	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	8.33	8.31
1b	252	85	$\text{C}_4\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}_2$	17.38	17.35
2b	250 разл.	84	$\text{C}_5\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}_2$	16.18	16.19
3b	240 разл.	85	$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}_2$	14.96	14.95
4b	220 разл.	84	$\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Cl}_2$	13.92	13.92
5b	192-194	81	$\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Cl}_2$	13.01	13.00
6b	228 разл.	87	$\text{C}_5\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}_2$	16.18	16.14
7b	255 разл.	83	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}_2$	13.40	13.38

Для всех ди-БОК-производных и солей целевых диаминов были измерены спектры ЯМР ^1H ; соответствующие данные представлены в таблице 2. Анализ этих данных показывает, прежде всего, их высокую характеристичность и полное совпадение со структурой соединений обеих групп. В спектрах ди-БОК-производных **1a-6a** протоны иминогрупп проявляются индивидуальными синглетами с разницей в химсдвигах от 0.05 до 0.48 м.д. Им не характерен протонный обмен, следовательно, их кислотность понижена. Для производных **1a-5a** весьма характеристичен дублетный сигнал протонов экзо-метиленовой группы: он лежит в узком интервале частот с постоянной геминальной КССВ. В спектре соединения **6a** протоны $\text{CH}-\text{CH}_2$ фрагмента проявляются в виде сложного мультиплета, тогда как в спектрах солей **6b** и **7b** сигналы более дифференцированы и относятся к АВХ типу. В случае соединения **6b** проявляется дополнительное спин-спиновое взаимодействие метинового протона с циклопропильными протонами. В спектре соединения **7b** протоны метиленовой группы оказались совершенно эквивалентными (вицинальные J совпадают). Это позволяет высказать предположение о том, что этилендиаминовый фрагмент предпочтительно существует в скошенной конформации, в которой H_X занимает среднее положение между H_A и H_B ;

Таблица 2. Данные ЯМР ^1H -спектров (в ДМСО, 400 МГц)

№ п.п.	Хим. сдвиги δ , м.д. (мультиплетность; J , Гц; число протонов)	№ п.п.	Хим. сдвиги δ , м.д. (мультиплетность; J , Гц; число протонов)
1a	6.70 (с, 1H), 6.22 (с, 1H), 3.02 (д, $J = 6.4$, 2H), 1.38 (с, 9H), 1.36 (с, 9H), 1.13 (с, 6H)	1b	8.69 (с, 6H), 3.07 (с, 2H), 1.34 (с, 6H).
2a	6.70 (с, 1H), 6.65 (с, 1H), 3.17 (д, $J = 6.0$, 2H), 2.22 – 2.08 (м, 2H), 1.95 – 1.83 (м, 2H), 1.73 – 1.56 (м, 2H), 1.37 (с, 9H), 1.36 (с, 9H).	2b	8.82 (с, 6H), 3.26 (с, 2H), 2.31-2.20 (м, 4H), 1.95 – 1.75 (м, 2H).
3a	6.58 (с, 1H), 6.30 (с, 1H), 3.13 (д, $J = 5.9$, 2H), 1.88 – 1.75 (м, 2H), 1.64 – 1.44 (м, 6H), 1.37 (с, 9H), 1.37 (с, 9H).	3b	8.71 (с, 6H), 3.15 (с, 2H), 1.83 (м, 6H), 1.62 (с, 2H).
4a	6.41 (с, 1H), 6.01 (с, 1H), 3.10 (д, $J = 6.1$, 2H), 1.99–1.89 (м, 2H), 1.37 (уш. с, 23H), 1.25 – 1.12 (м, 3H).	4b	8.71 (с, 6H), 3.18 (с, 2H), 1.73 (у. с, 4H), 1.62 – 1.21 (м, 6H).
5a	6.38 (с, 1H), 6.04 (с, 1H), 3.13 (д, $J = 6.1$, 2H), 1.90 – 1.77 (м, 2H), 1.53 – 1.41 (м, 10H), 1.37 (с, 9H), 1.36 (с, 9H)	5b	8.72 (с, 6H), 3.12 (с, 2H), 1.95 – 1.75(м, 4H), 1.73 – 1.59 (м, 2H), 1.56 – 1.31 (м, 6H).
6a	6.59 (с, 1H), 6.44 (с, 1H), 3.09 – 2.91 (м, 3H), 1.37 (с, $J = 6.3$, 18H), 0.82 – 0.70 (м, 1H), 0.43 – 0.01 (м, 4H)	6b	8.64 (с, 6H), 3.26 (дд, $J = 13.5$, 5.1, 1H), 3.14 (дд, $J = 13.5$, 5.1, 1H), 2.79 – 2.69 (м, 1H), 1.11 – 0.99 (м, 1H), 0.64 – 0.44 (м, 4H).
7a	7.37 – 7.12 (м, 5H), 6.78 (с, 1H), 6.42 (с, 1H), 4.61 (м, 1H), 3.11 (м, 2H), 1.34 (с, 9H), 1.32 (с, 9H).	7b	9.17(у. с, 3H), 8.75 (у. с, 3H), 7.67 – 7.38 (м, 5H), 4.69 (т, $J = 6.3$, 1H), 3.54 (дд, $J = 13.3$, 6.1, 1H), 3.24 (дд, $J = 13.3$, 6.1, 1H).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H были измерены на приборе Bruker Avance 400 (400 МГц) в растворах ДМСО- d_6 . Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Элементный анализ выполнен на приборе LECO CHNS-900. Контроль индивидуальности соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UF-254 в системе этилацетат - гексан (5:1), проявитель – пары йода.

Общая методика получения геминальных аминонитрилов.

Растворяют хлорид аммония 9.4 г (0.17 моль), KCN 10 г (0.15 моль) в 60 мл концентрированного раствора гидроксида аммония, а затем при комнатной температуре и при перемешивании прикапывают раствор 0.12 моль соответствующего альдегида или кетона в 10 мл этанола. Смесь перемешивают ~50 часов, экстрагируют хлористым метиленом, экстракт высушивают над сульфатом натрия, растворитель отгоняют на ротационном испарителе. Выход продуктов составляет 80-85%.

Общая методика получения трет-бутил(1-цианоциклоалкил)карбаматов.

Аминонитрил (0.2 моль) растворяют в 100 мл дихлорметана, к полученному раствору прикапывают 44 г (0.2 моль) Wos_2O и перемешивают при комнатной температуре 2 часа, затем удаляют растворитель на ротационном испарителе и остаток кристаллизуют из *n*-гексана. Выход продуктов составляет 90-95%.

Общая методика получения соединений 1a-7a.

К раствору трет-бутил(1-цианоалкил)карбамата (0.05 моль) и 23.8 г (0.1 моль) 6-ти водного хлорида никеля в 150 мл метанола, содержащего 22 г (0.1 моль) БОК при перемешивании и охлаждении (до $-5 \div -10$ °С) прибавляют небольшими порциями 19 г (0.5 моль) борогидрида натрия, по окончании прибавления перемешивают еще 1 час, метанол упаривают, к остатку при-

ливают насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, фильтрат экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат сульфатом натрия, растворители отгоняют на ротационном испарителе. Кристаллизуют из *n*-гексана. Выход продуктов составляет 70-80%.

Общая методика получения дигидрохлоридов 1b-7b.

К 0.02 моль соответствующего диБОК-производного 1a-6a приливают 12 мл 20%-го раствора HCl и 12 мл MeOH, смесь нагревают до кипения и оставляют на ночь. Раствор упаривают досуха. Остаток промывают ацетонитрилом. Выход дигидрохлоридов **2b-6b** составляет 80-90 %.

Литература

1. Cizare I., Martin J.M., Le Mogne. "Aliphatic Amine" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH – 2005. - p. 32-40.
2. Montgomery T., Raval V., Palladium-Catalyzed Modular Synthesis of Substituted Piperazines and Related Nitrogen Heterocycles // Organic Letters - 2016. - 18 (4). - P. 740-743.
3. Senerovic L., Zivkovic M., Veselinovic A. [et al.], Synthesis and Evaluation of Series of Diazine-Bridged Dinuclear Platinum(II) Complexes through in Vitro Toxicity and Molecular Modeling: Correlation between Structure and Activity of Pt(II) Complexes // J. Med. Chem - 2015. - 58 (3). P. 1442-51.
4. Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. The Chemistry of Vicinal Diamines // Angew. Chem. Int. Ed. – 1998. –37. – P. 2580 – 2627.
5. Strecker A., Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper // Annalen der Chemie und Pharmacie - 1850. - 75 (1). - P. 27-45.
6. Шафран Ю.М., Бакулев В.А., Мокрушин В.С., Синтез и свойства α -аминонитрилов // Успехи химии -1989. – 58. - с. 250-274.
7. Wang H.-Y., Chai Z., Zhao G. Novel bifunctional thiourea and ammonium salt catalysts derived from amino acids: application to highly enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction // Tetrahedron – 2013. – 69. – P. 5104-5111.
8. Basolo F., Murmann R.K., Yun Ti Chen, Dissociation Constants of Substituted Ethylenediamines // J. Am. Chem. Soc.- 1953 – 75. – с.1478-1480.
9. Strack E., Schwaneberg H. Uber die katalytische Hydrierung von Amino-nitrilen // Ber. - 1932– 65 – с. 711-713.
10. Granger R., Orzalesi H., Robbe Y. Trav. Soc. Pharm. Montpellier -1967 - 27, N 1. - p.15.

References

1. Cizare I., Martin J.M., Le Mogne. "Aliphatic Amine" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH – 2005. - p. 32-40.
2. Montgomery T., Raval V., Palladium-Catalyzed Modular Synthesis of Substituted Piperazines and Related Nitrogen Heterocycles // Organic Letters - 2016. - 18 (4). - P. 740-743.
3. Senerovic L., Zivkovic M., Veselinovic A. [et al.], Synthesis and Evaluation of Series of Diazine-Bridged Dinuclear Platinum(II) Complexes through in Vitro Toxicity and Molecular Modeling: Correlation between Structure and Activity of Pt(II) Complexes // J. Med. Chem - 2015. - 58 (3). P. 1442-51.
4. Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. The Chemistry of Vicinal Diamines // Angew. Chem. Int. Ed. – 1998. –37. – P. 2580 – 2627.
5. Strecker A., Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper // Annalen der Chemie und Pharmacie - 1850. - 75 (1). - P. 27-45.
6. YU. M. SHafran, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin, Sintez i svoystva α -aminonitrilov // Uspehi himii, 58, 250 (1989).
7. Wang H.-Y., Chai Z., Zhao G. Novel bifunctional thiourea and ammonium salt catalysts derived from amino acids: application to highly enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction // Tetrahedron – 2013. – 69. – P. 5104-5111.
8. Basolo F., Murmann R.K., Yun Ti Chen, Dissociation Constants of Substituted Ethylenediamines // J. Am. Chem. Soc.- 1953 – 75. – с.1478-1480.

9. Strack E., Schwaneberg H. Uber die katalytische Hydrierung von Amino-nitrilen // Ber. - 1932– 65 – с. 711-713.
10. Granger R., Orzalesi H., Robbe Y. Trav. Soc. Pharm. Montpellier -1967 - 27, N 1. - p.15.

Поступила до редакції 30 березня 2017 р.

В.М. Котляр, Д.В. Ніколаєвський, О.О. Коломойцев, О.В. Буравов, В.Д. Орлов. Несиметричні заміщені етилендіаміни.

Розроблено оптимальний метод синтезу солей віцинальних діамінів - несиметричних алкілпохідних етилендіаміну, заснований на перетворенні карбонільних сполук за реакцією Штреккера у гемінальні амінонітрили з подальшим їх відновленням у діаміни. Оригінальність цієї методики полягає в тому, що для мінімізації побічних процесів проводиться захист аміногруп за допомогою БОК. Утворені захищені сполуки стійкі при зберіганні, але за потреби легко переводяться в дигідрохлориди відповідних діамінів. Виходи на всіх стадіях високі.

Ключові слова: етилендіаміни, амінонітрили, синтез Штреккера, БОК-похідні, дигідрохлориди.

V.M. Kotlyar, D.V. Nikolaevsky, O.O. Kolomoicev, O.V. Buravov, V.D. Orlov. Non-symmetric substituted ethylenediamines.

An optimal method for the synthesis of vicinal diamine salts - asymmetric alkyl derivatives of ethylenediamine, based on the conversion of carbonyl compounds by the reaction of Strecker into geminal aminonitriles and their subsequent reduction to diamines is developed. The originality of this technique lies in the fact that to minimize the side processes, amino groups are protected by BOC. The resulting diamides are stable during storage, but, if necessary, easily converted to dihydrochlorides of the corresponding diamines. Yields at all stages are high.

Keywords: ethylenediamines, aminonitriles, Strecker synthesis, BOC-derivatives, dihydrochlorides.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 28 (51), 2017