

Аднан А. Джассим
аспирант,
А.И. Кузнецов,
профессор
кафедра Органической химии
МИТХТ им. М.В. Ломоносова

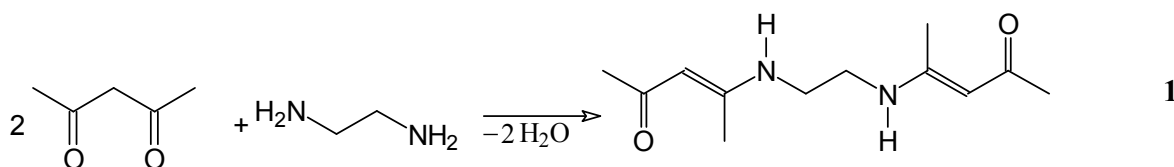
КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТИЛАЦЕТОНА С ДИАМИНАМИ

УДК: 547.853.5.78

Конденсацией ацетилацетона с диаминами получены соединения, способные образовывать комплексы с солями различных металлов, в том числе и кобальта, представляющие интерес своей потенциальной противораковой активностью. Строение продукта конденсации гексаметилендиамина с ацетилацетоном определено рентгеноструктурным анализом.

Разрабатывая методы получения каркасных продуктов конденсации

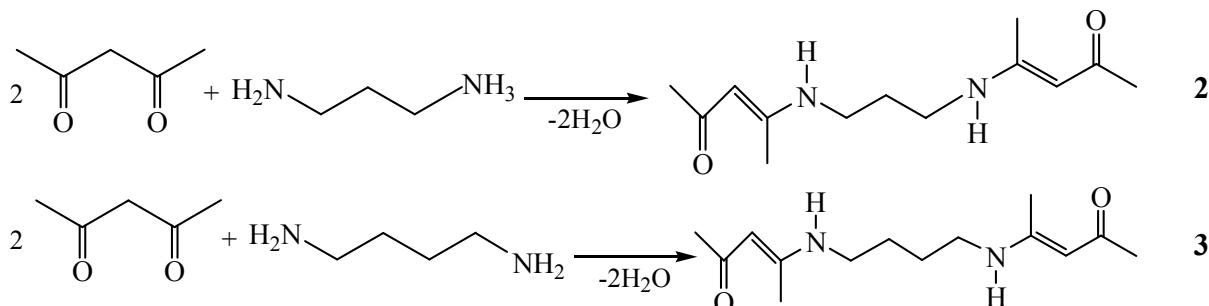
диаминов с карбонильными соединениями [1,2], мы подошли к изучению конденсации ацетилацетона с диаминами. Изучая конденсацию этилендиамина с ацетилацетоном, мы обнаружили, что при любом соотношении реагентов и при различных условиях проведения реакции образуется один и тот же продукт конденсации двух молекул ацетилацетона с одной молекулой этилендиамина 5,8-диаза-4,9-диметилдодека-3,9-диен-2,11-дион **1** [3,4].

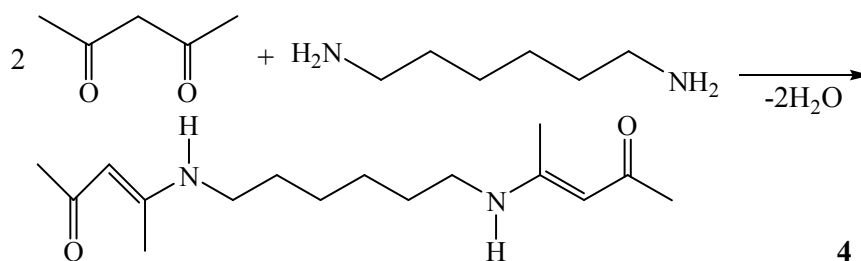


Этот продукт привлек внимание исследователей тем, что его внутрикомплексные соединения с солями различных металлов могут использоваться для селективного выделения металлов и как модели органометаллических соединений типа витамина B₁₂ [5].

В последнее время было показано, что внутрикомплексное соединение **1** с кобальтом является чуть ли самыми перспективными на сегодня противораковыми препаратом [6]. Это побудило нас синтезировать и изучить еще не описанные продукты конденсации ацетилацетона с другими диаминами.

Комплексы этих продуктов с различными металлами, в том числе и с двумя атомами металла, находящимися в непосредственной близости друг от друга могут представить интерес и в других областях науки и техники. Проведенные нами исследования показали, что и при конденсации ацетилацетона с 1,3-диаминопропаном при любых соотношениях реагентов также образуется продукт конденсации одной молекулы диамина с двумя молекулами ацетилацетона 5,9-диаза-4,10-диметилтридека-3,10-диен-2,12-дион **2**.



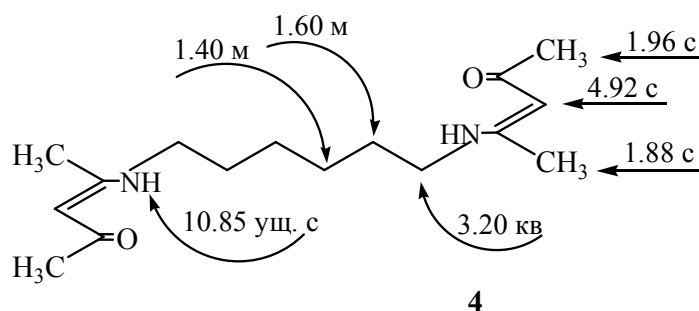


Аналогичным образом конденсацией ацетилацетона с 1,4-диаминобутаном и 1,6-диаминогексаном нами впервые были получены 5,10-диаза-4,11-диметилтетрадека-3,11-диен-2,13-дион **3** и 5,12-диаза-4,12-диметилгексадека-3,12-диен-2,14-дион **4**.

Брутто-формулы полученных соединений **1-4** были установлены по их масс-спектрам, в которых наблюдаются пики молекулярных ионов M^+ с m/z 224(5) **1**, 238(44) **2**, 252(10) **3** и 280(14) **4** малой и средней интенсивности. Характерным направлением распада всех

четырёх молекулярных ионов является отщепление частицы с массой 100.

Особенно информативны их спектр ЯМР 1H . Четыре протона этиленового мостика NCH_2CH_2N в соединении **1** резонируют в виде слегка уширенного синглета при 3,45 м.д. Протоны пропиленового $NCH_2CH_2CH_2N$ мостика соединения **2** дают квадруплет от четырех протонов CH_2N при 3,35 м. д. и мультиплет от двух протонов CH_2C при 2,88 м. д.



Строение продукта конденсации гексаметилентетрамина с ацетилацетоном **4** было определено рентгеноструктурным анализом (рис. 1).

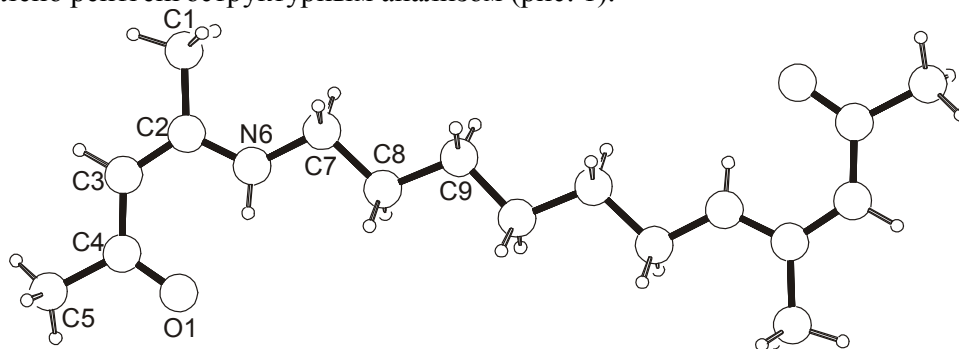
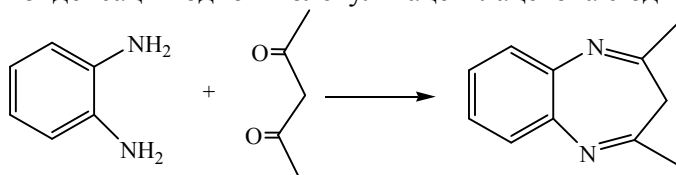


Рис.1. Строение продукта реакции ацетилацетона с гексаметилентетрамином по данным рентгеноструктурного анализа

Конденсацией ацетилацетона с о-фенилендиаминном с выходом 35% получен продукт конденсации одной молекулы ацетилацетона с одной молекулой о-фенилендиамина **5**.

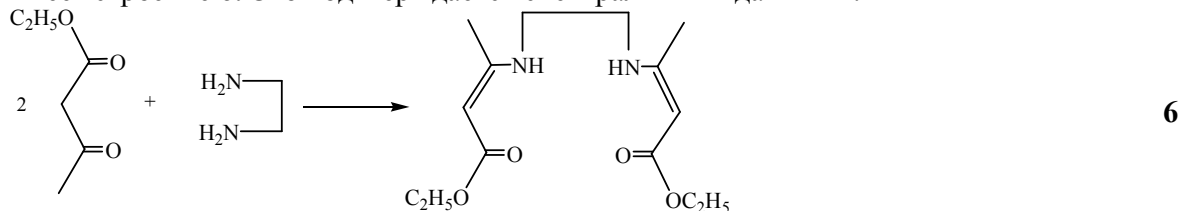


5

В масс-спектре соединения **5** наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 172 максимальной интенсивности.

Представлялось интересным изучить конденсацию этилендиамина с ацетоуксусным эфиром с целью установления реакционного центра китозэфира в этой реакции.

Это говорит о том, что реакция прошла по карбонильной группе и полученный продукт имеет строение **6**. Это подтверждается спектральными данными.



В масс-спектре соединения **6** наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 284 средней (23%) интенсивности. В его ИК спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонильной группы $C=O$ в области 1604 и 1652 см^{-1} и группы $N-H$ в области 3296 см^{-1} .

В результате проведенного исследования получены продукты конденсации ацетилацетона с высшими диаминами и ацетоуксусного эфира с этилендиамином. Комплексы этих соединений с кобальтом обладают потенциальной противораковой активностью.

Таблица 1. Аналитические данные для соединений 1 – 6

№	Вых. %	Т.пл. °С	Формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
1	89	110-111	$C_{12}H_{20}N_2O_2$	63.63	09.30	12.24	64.24	9.00	12.50
2	88	50 – 51	$C_{13}H_{22}N_2O_2$	65.51	09.28	11.69	65.50	9.32	11.75
3	85	86 – 88	$C_{14}H_{24}N_2O_2$	66.90	09.73	11.87	66.61	9.60	11.10
4	92	75 – 77	$C_{16}H_{28}N_2O_2$	68.61	10.24	09.86	68.51	10.08	09.99
5	45	130-132	$C_{11}H_{12}N_2$	76.59	07.12	16.29	76.69	07.03	16.26
6	33	115-117	$C_{14}H_{24}N_2O_4$	59.11	08.52	09.85	59.17	08.82	10.02

Экспериментальная часть:

1. Спектры ЯМР 1H исследуемых соединений записывались на спектрометрах WM-250 (Bruker) для 2-3% растворов в $CDCl_3$, DMSO или D_2O при частоте 230.13 МГц. Химические сдвиги протонов измерены по отношению к внутреннему эталону- TMS.

2. ИК спектры исследуемых соединений зарегистрированы на спектрометрах Specord71-IR, в суспензии вещества в вазелиновом масле или таблетках KBr с использованием NaCl в интервале частот $2500 - 3800\text{ см}^{-1}$, скорость сканирования $150\text{ см}^{-1}/\text{Мин}$.

3. Масс-спектры низкого и высокого разрешения получены на приборе MAT-90 фирме "Finnigan MRT" с прямым образца в источник ионов, при напряжении 5,0 КВ, ток эмиссии катода 100 МКА, энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионизирующей камеры 200°C . В качестве стандарта использован перфторкеросин. Разрешение $M/\Delta M=10000$. Температура системы напуска 20°C .

4. Экспериментальный материал для кристаллов получен на автоматическом дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов (МНК) в полноматричном анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода определены из геометрического анализа и включены в уточнение по модели <<наездника>> с изотропными температурными параметрами (для всех H атомов $U_{\text{экв}} = 0.08\text{ \AA}^2$). Все расчеты проведены по программам SHELXS86 и SHELXL93.

5. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Пятна проявляли парами иода во влажной камере или в УФ свете.

5,8-Диаза-4,9-диметилдодека-3,10-диен-2,11-дион (1). К 3,0 г (50 ммоль) этилендиамина при перемешивании и охлаждении с такой скоростью, чтобы температура сильно экзотермической реакции не превышала $40-50^\circ\text{C}$, прибавляли 10 г (100 ммоль) ацетилацетона и оставляли на 12 ч при обычной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровали и перекристаллизовали из петролейного эфира. Получили 10 г (89%) [бис(ацетилацетон) этилендиамин] **1**, т.пл. $110-111^\circ\text{C}$ (113°C [7]).

Спектр ЯМР 1H , δ , М.Д.: 10.9 с (2H, NH-C), 5.00 с (2H, CH), 3.45 с (4H, NCH_2CH_2), 2.02 с (6H, CH_3), 1.93 с (6H, CH_3).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224(5), 125(99), 112(100), 98(94), 82(55), 70(48), 43(47).

ИК (KBr): 1608, 1580, 1520, 740 см^{-1} .

5,9-Диаза-4,10-диметилтридека-3,10-диен-2,12-дион (2). К 3,7 г (50 ммоль) 1,3-диаминопропана при перемешивании и охлаждении с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 40–50°C, прибавляли 10 г (100 ммоль) ацетилацетона и оставляли на 36 ч при обычной температуре. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получили 10,5 г (88%) бис(ацетилацетон)диаминопропан **2**, т.пл. 50–51°C.

Спектр ЯМР ^1H , δ , М.Д.: 10,87 с (2H, NH–C), 5,00 с (2H, CH), 3,35 кв (4H, $\text{NCH}_2\text{CCH}_2\text{N}$), 1,99 с (6H, CH_3), 1,90 с (6H, CH_3), 1,87 м (2H, NCCCH_2CN).

Масс-спектр: m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238(44), 138(19), 126(100), 113(85), 104(28), 98(97), 84(53), 70(73), 43(40).

ИК (KBr): 1612, 1568, 1520, 752, 724 cm^{-1} .

5,10-Диаза-4,11-диметилтетрадека-3,11-диен-2,13-дион (3). К 4,4 г (50 ммоль) 1,4-диаминобутана при перемешивании и охлаждении прибавляли 10 г (100 ммоль) ацетилацетона и оставляли на 10 ч при обычной температуре. Образующиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получили 21 г (85%) **3**, т.пл. 86–88°C.

Спектр ЯМР ^1H , δ , М.Д.: 10,9 с (2H, NH), 4,95 с (4H, CH_2), 3,28 q (4H, NCH_2C), 1,98 с (6H, CH_3), 1,92 с (6H, CH_3), 1,7 м (4H, CCH_2C).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252(10), 153(89), 138(26), 136(31), 112(25), 110(100), 98(34), 83(87), 70(87), 55(48), 43(44).

5,12-Диаза-4,13-диметилгексадека-3,13-диен-2,15-дион (4). К 5,8 г (50 ммоль) 1,6-диаминогексана при перемешивании и охлаждении прибавляли 10 г (100 ммоль) ацетилацетона и оставляли на 12 ч при обычной температуре.

Образующийся продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получили 12,88 г (92%) **4**, т.пл. 75–77°C.

Спектр ЯМР ^1H , δ , М.Д.: 10,85 с (2H, NH), 4,92 с (4H, CH_2), 3,2 q (4H, NCH_2C), 1,96 с (6H, CH_3), 1,88 с (6H, CH_3), 1,6 м (4H, CCH_2C), 1,4 м (4H, CCH_2C).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280(14), 262(8), 237(13), 180(100), 168(34), 154(15), 140(34), 138(68), 126(36), 112(40), 98(58), 83(54), 70(50), 55(75), 43(35).

3,5-Диметил-2,6-диазабицкло[5.4.0]индика-2,5,7,9,11-пентан (5). К раствору 1,08 г (10 ммоль) о-фенилендиамина в 15 мл изопропилового спирта добавляли 1 г (10 ммоль) ацетилацетона и нагревали при кипении 10 мин. Реакционную смесь упаривали, остаток обрабатывали горячим гексаном (4×10 мл), гексан отгоняли. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получили 0,602 г (35%) **5**, т.пл. 130–131°C.

Спектр ЯМР ^1H , δ , М.Д.: 7,28 м, 7,19 м (4H, аромат.), 2,8 с (2H, CCH_2C), 2,3 с (6H, CH_3).

Масс-спектр: m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 172(100), 157(28), 130(44), 116(9), 103(15), 90(35), 76(21), 63(29), 51(11), 50(13), 43(16).

ИК (KBr): 3050, 1632, 780, 764, 752 cm^{-1} .

Этил 3-[2-(1-этоксид-1-окса-бут-2-ин-3-ил)аминоэтиламино]бут-2-инолат (6). К раствору 2,6 г (20 ммоль) ацетоуксусного эфира добавляли 1,2 г (20 ммоль) этилиндиамина и нагревали 15 мин. После охлаждения, кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получали 3,56 г (33%) **6**, т.пл. 115–117°C.

Спектр ЯМР ^1H , δ , М.Д.: 8,6 с (2H, NH); 4,5 с (2H, CH); 4,1 q (4H, CH_2); 3,4 т (4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,9 с, 1,25 д (12H, CH_3).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284(23), 239(31), 193(32), 155(69), 142(70), 114(18), 96(100), 82(53), 71(51), 68(40), 56(25), 55(44), 42(39).

ИК (KBr): 3296 (NH), 1604, 1652 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

ЛИТЕРАТУРА:

1. Камара К., Кузнецов А. И. // Ученые записки МИТХТ, 2003, вып. 8, стр. 74–75.
2. Камара К., Кузнецов А. И. // Ученые записки МИТХТ, 2003, вып. 8, стр. 78–79.
3. Martell A. E., Belford R. L., Calvin M. // J. Inorg. Chem., 1955, 5, p.170.
4. Kwiatkowski E., Kwiatkowski M., // Inorg. Chim. Acta, 1984, 82, p.101 – 109.
5. Осинский С. П., Левитин И. Я., Сиган А. Л., и др. // Изв. Акад. Наук. Сер. Хим., 2003, №12, p.2495 – 2504.
6. Сиган А. Л., Сургай В. В., Цикалова М. В., Якубовская Р. И. // Рос. Хим. Журн., 1998, 42, p 128 – 139.
7. Costa G., Mestroni G., Tazuzher G., Stefani L. // J. Organomet. Chem., 1966, 6, p.18.