

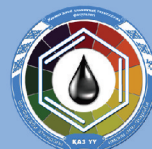
Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі  
Министерство образования и науки Республики Казахстан  
Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan



Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті  
Казахский национальный университет имени аль-Фараби  
Al-Farabi Kazakh National University



Химия және химиялық технология факультеті  
Факультет химии и химической технологии  
Faculty of chemistry and chemical technology



ХИМИЯ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯ БОЙЫНША  
ІХ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ БІРІМЖАНОВ СЪЕЗІНІҢ  
ЕҢБЕКТЕРІ

ТРУДЫ  
ІХ МЕЖДУНАРОДНОГО БЕРЕМЖАНОВСКОГО СЪЕЗДА  
ПО ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

PROCEEDINGS OF  
THE 9<sup>th</sup> INTERNATIONAL BEREMZHANOV CONGRESS  
ON CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY

9-10 желтоқсан 2016 ж., Алматы, Қазақстан  
9-10 декабря 2016 г., Алматы, Казахстан  
December, 9-10, 2016, Almaty, Kazakhstan

УДК 547.426+547.304+547.418+541.13

**Болаткызы Т., Верховодова С., Оспанов М. А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б.**

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан  
E-mail: [t\\_mirgul@mail.ru](mailto:t_mirgul@mail.ru)

### **Селективное восстановление сопряженной кратной связи аминодиэфиров**

Представлены результаты селективного восстановления активированной кратной связи енаминоэфиров, содержащих в структуре систему кратных C=C, C=O связей и неактивированную двойную связь в аллильном фрагменте. Установлено, что борорганические натриевые гидриды способны селективно восстанавливать сопряженную двойную связь, не затрагивая карбонильный фрагмент в карбалкоксильной группе и препенильную группу.

**Ключевые слова:** енаминоэфир, аллиламин, ацетоуксусный эфир, боргидрид натрия.

**Болаткызы Т, Верховодова С., Оспанов М. А., Турмуханова М.Ж., Мурзагулова К.Б.**

ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан  
\*E-mail: [t\\_mirgul@mail.ru](mailto:t_mirgul@mail.ru)

### **Аминодиэфирлердің қосарланған қос байланысын таңдамалы түрде тотықсыздандыру**

### **Селективное восстановление сопряженной кратной связи аминодиэфиров**

Құрылымда C=C және C=O қос байланыстар жүйесі бар енаминоэфирлердің белсенді және аллил фрагментіндегі белсенді емес қос байланыстарды таңдамалы түрде тотықсыздандыру нәтижелері келтірілген. Борорганикалық натрий гидридтері карбалокси топтағы карбонилді фрагментті және пропенил тобындағы қос байланысты тотықсыздандырмай, қосарланған қос байланысты таңдамалы түрде тотықсыздандыратыны анықталынды.

**Кілт сөздер:** енаминоэфир, аллиламин, ацетосірке эфиірі, натрий боргидриді.

**Bolatkyzy T, Verkhovodova S., Ospanov M.A., Turmukhova M.Zh., Murzagulova K.B.**

al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan  
E-mail: [t\\_mirgul@mail.ru](mailto:t_mirgul@mail.ru)

### **Selective reduction of the conjugated double bond of aminodiethers**

Presents the results of the selective reduction of the activated double bond of enaminoethers that containing in the structure of a system of double C=C, C=O bonds and non-activated double bond in the allyl fragment. It was found that sodium organoboron hydrides capable of selectively reducing the conjugated double bond without affecting the carbonyl fragment of carboaloxy group and propenyl group.

**Keywords:** enaminoether, allylamine, acetoacetic ester, sodium borohydride.

### **Введение**

Алкиловые эфиры β-аминопропановой кислоты, содержащие реакционноспособную вторичную аминогруппу, являются важными промежуточными продуктами в синтезе

многих лекарственных препаратов, пестицидов и других биологически активных соединений. Так, 1-метил-2-карбометоксиэтил-(2-метил-2-карбоэтоксиэтил)метиламин используется в синтезе 1,2,5-триметилпиперидона-4, синтона в синтезе лекарственного препарата промедола.

Нуклеофильное присоединение аминов по кратной связи эфиров акриловых кислот - одна из разновидностей реакции Михаэля. В качестве кислоты (С-Н) в данном случае выступает амин. Имеющиеся данные по синтезу эфиров β-аминокислот по Михаэлю показывают, что этот вопрос изучен весьма слабо.

Представляло интерес усовершенствовать способ получения аминодиэфиров, исходя из енаминодиэфиров, установить оптимальный вариант использования источника гидрид-иона и установить механизм региоселективного восстановления кратной С=С-связи

### Экспериментальная часть

**Синтез моноэфиров (1-2).** К спиртовому раствору амина добавляют алкилакрилат или акрилонитрил в соотношении (амин:акрилат 1:1,1), каталитическое количество кислого катализатора и гидрохинон. Смесь тщательно перемешивают и оставляют в холодильнике на ночь. На следующий день растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса (температура бани не должна превышать 65<sup>0</sup>С для предотвращения полимеризации продукта). Остаток (подвижная жидкость красного цвета) разгоняют в вакууме масляного насоса.

**Синтез непредельных диэфиров (НДЭ) (3-4).** В колбу, снабженную насадкой Дина-Старка и холодильником Либиха, помещают моноэфир и ацетоуксусный эфир (АУЭ), растворенные в абсолютном растворителе, добавляют п-толуолсульфокислоту, нанесенную на силикагель. Смесь кипятят на водяной бане до тех пор, пока не выделится эквимольное исходным реагентам количество воды. Затем, оставшийся растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Продукт фракционируют в вакууме масляного насоса.

**Синтез аминодиэфиров (ВДЭ) (5-6).** Рассчитанное количество непредельного диэфира (НДЭ) растворяют в изопропиловом спирте, рН которого примерно равен 6, и помещают в плоскодонную колбу. Растворенный НДЭ выдерживают при определенной температуре, затем небольшими порциями добавляют боргидрид натрия так, чтобы температура реакционной смеси не превышала комнатной. После добавления всего количества боргидрида натрия, реакционную массу подкисляют 18%-ой соляной кислотой до рН=2. Затем раствор отфильтровывают от выпавшего осадка и отгоняют азеотропную смесь растворителя с водой. После чего реакционную массу подщелачивают до рН=9 –11 и многократно экстрагируют бензолом. Бензолные вытяжки объединяют и сушат над прокаленным сульфатом магния. Затем бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Полученные продукты не подвергаются ректификации из-за осмоления при температуре выше 100<sup>0</sup>С.

### Результаты и обсуждения

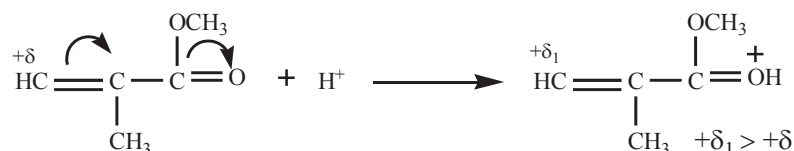
С целью синтеза ключевых полупродуктов в синтезе γ-пиперидонов и других веществ и материалов, потенциально обладающих практически полезными свойствами, проведена реакция нуклеофильного присоединения аминов к алкилакрилатам. Моноэфиры (1-2) получены реакцией присоединения аминов по активированной двойной углерод-углеродной связи. В качестве аминной компоненты были использованы метил- и аллиламины, а в качестве соединений с активированной двойной углерод-углеродной связью был использован метилметакрилат. Физико-химические и спектральные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Физико-химические константы и ИК-спектральные данные моноэфиров (1-2)

Соединение	Т.кип./мм.рт.ст. (т.пл., °С)	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Выход, %	Характеристическая полоса, ν, см <sup>-1</sup>	
				C=O	CH=CH <sub>2</sub>
1	40-42/2-3	1,4237	64,5	1733	-
2	68-69/2-3	1,4430	72,3	1735	1610

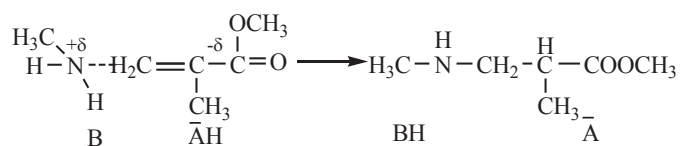
Способность к присоединению у непредельных соединений типа CH<sub>2</sub>=CH-X определяется поляризацией двойной связи под влиянием электроноакцепторного заместителя. Кроме того, на реакционную способность сказываются тип нуклеофильной компоненты, полярные и стерические воздействия в переходном состоянии. В связи с этим, в реакции присоединения аминов к акрилатам нами были использованы кислые катализаторы (хлорид аммония или пирогаллол), поскольку применение в реакции кислого катализатора, являющегося потенциальным донором электронов, значительно ускоряет течение реакции и повысить выход целевого аминоэфира.

Роль кислого катализатора заключается, в протонировании сложноэфирной группировки, при котором происходит дополнительный сдвиг электронной плотности и увеличение электронодефицитности концевго атома углерода терминальной двойной связи.



Однако, если исходить из того факта, что количество применяемого катализатора существенно меньше амина, взятого в избытке, и что добавки кислого катализатора должны связываться амином, то следует сделать допущение протекания процесса через переходное состояние, характеризующееся заметным или полным разделением зарядов.

В нашем случае превращение переходного комплекса в устойчивый продукт – аминоэфир, требует двойного переноса протона и, следовательно, присутствия в среде потенциальной кислоты:

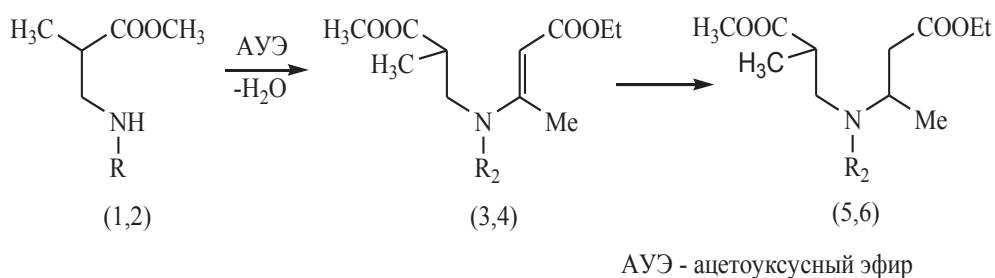


B – основание, AH-кислота.

В таком синхронном акте роль основания выполняют метиламин, продукт реакции аминоэфира и отрицательная часть диполя спирта.

Было установлено, что при проведении реакции присоединения в этиловом спирте происходит переэтерификация метоксигруппы на этоксильный радикал.

Например, при синтезе (1,2) в этаноле с выходом до 10% был получен продукт его переэтерификации.



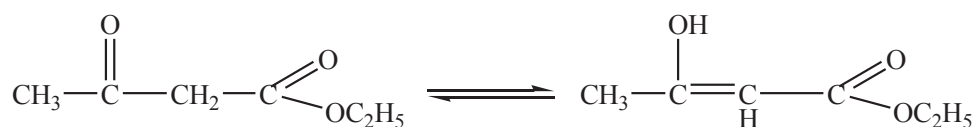
**Рисунок 1** – Общая схема синтеза аминодиэфиров (1-6)

Нами впервые осуществлен синтез аминаодиэфиров (3-4), которые в дальнейшем были использованы в качестве исходных полупродуктов в синтезе  $\gamma$ -пиперидонов с метильным и аллильным заместителем при азоте и метильными заместителями во втором и пятом положениях пиперидинового цикла. Непредельные диэфиры (3-4), были получены конденсацией ацетоуксусного эфира с соответствующими моноэфирами (1-2).

В связи с тем, что реакция дегидратации является обратимым процессом и реакция проходит очень медленно (в течение нескольких суток), нами был усовершенствован процесс дегидратации.

Известно [1], что хорошим катализатором дегидратации вторичных и третичных спиртов является *p*-толуолсульфокислота, нанесенная на силикагель. Силикагель представляет собой равномерную, недеформируемую, трехмерную сетку из плотноупакованных частиц коллоидного оксида кремния.

Эффективность применения силикагеля в реакциях дегидратации спиртов определяется кислотными свойствами его поверхности. В обзорной статье [1], приводится сравнительное исследование ряда неорганических оксидов с целью поиска оптимальных условий проведения реакций и выходов их продуктов. В некоторых случаях состав оксида может не влиять на течение процесса или влиять незначительно, т.е. оксиды (например, кремния или алюминия, чистые или смешанные) оказываются «взаимозаменяемыми». Каталитическое действие *p*-толуолсульфокислоты, нанесенной на силикагель, обладающий кислотной природой, катализирует процесс енолизации этилового эфира ацетоуксусной кислоты и активирует электрофильное карбонильное соединение.



**Рисунок 2** – Кето-енольная таутомерия ацетоуксусного эфира

Енольная форма ацетоуксусного эфира гораздо эффективнее вступает в реакцию дегидратации, по сравнению с таутомерной карбонильной.

В связи с этим, представляло интерес использовать в качестве катализатора дегидратирующую смесь, состоящую из дегидратирующего агента – *p*-толуолсульфокислоты, нанесенной на силикагель. Применение катализатора позволило снизить продолжительность реакции в 2-3 раза.

**Таблица 2** – Физико-химические константы и ИК-спектральные данные енаминодиэфиров (3-4)

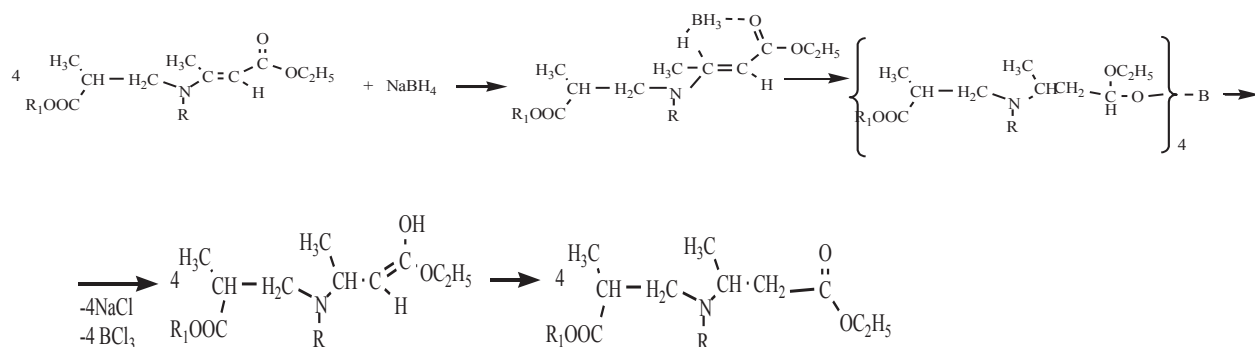
Соединение	Т.кип./мм.рт.ст (т.пл., °С)	$n_D^{20}$	Выход, %	Характеристическая полоса, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	
				C=O	C=C
3	150-162/2-3 (55-56)	1,5012	95,0	1695	1620
4	164-169/2-3	1,4860	85,1	1705	1615

Строение енаминодиэфиров (3-4) установлено на основании ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах всех непредельных аминодиэфиров (3-4) наблюдается сдвиг частоты валентных колебаний карбонильной группы в низкочастотную область ( $1690-1670 \text{ см}^{-1}$ ) и снижение ее интенсивности, в то время как интенсивность активированной двойной углерод-углеродной связи значительно возрастает ( $1630-1610 \text{ см}^{-1}$ ).

Полученные енаминодиэфиры (3,4) были восстановлены боргидридом натрия вследствие его эффективности как восстановителя, доступности и устойчивости., Использование метода каталитического гидрирования менее целесообразно, вследствие дороговизны катализаторов и применения водорода.

В (2-метил-2-метоксикарбонилэтил)(2-этоксикарбонилизопропенил)-метиламина (3) и (2-метил-2-метоксикарбонилэтил)(2-этоксикарбонилизопропенил)-аллиламина, вследствие отсутствия сопряжения неподеленной пары электронов атома азота с  $\pi$ -электронами двойной связи, электрофильность  $C_\beta$ -углеродного атома повышена и  $-C=C-$  легко восстанавливается боргидридом натрия. Боргидрид натрия преимущественно присоединяется в положение 1,4-енаминного фрагмента, причем идут последовательные реакции образования моно-, ди-, три- и тетраалкоксидбората натрия. Тетраалкоксидбораты натрия при мольном соотношении 4:1 (енамин :  $\text{NaBH}_4$ ) образуются почти с количественными выходами и представляют собой масло белого цвета нерастворимое в воде.

Тетраалкоксидбораты натрия довольно устойчивые комплексы, не разлагающиеся водой при комнатной температуре. Комплексы были разложены 18 % соляной кислотой при энергичном встряхивании. Выход продуктов восстановления при мольном соотношении енамин :  $\text{NaBH}_4 = 4:1$  почти количественный. С увеличением количества боргидрида натрия (2:1) наблюдается и восстановление сложноэфирной группы и выходы диэфиров снижаются:



Таким образом, были разработаны новые пути синтеза эфиров первичных и третичных  $\beta$ -аминокислот из доступных енаминов. Способ позволяет получать аминодиэфиры с различными заместителями у атома азота и по углеродному скелету.

### **Заключение**

Отработаны оптимальные условия синтеза енаминодиэфиров. Впервые в качестве дегидратирующего агента в синтезе енаминодиэфиров была использована система паратолуолсульфоукислота, нанесенная на силикагельную матрицу. Предложены эффективные условия восстановления енаминодиэфиров боргидридом натрия, позволяющие селективно восстанавливать активированную кратную связь. Предложен механизм восстановления енаминодиэфиров боргидридом натрия.

### **Список литературы**

1 Банерджи А.К., Лайа М.С., Вера Вегас В.Х. Силикагель в органическом синтезе //Успехи химии. - Т. 70, №11. - С.1094-1115.

### **References**

1 1 Банерджи А.К., Лайа М.С., Вера Вегас В.Х. Силикагель в органическом синтезе //Успехи химии. - Т. 70, №11. - С.1094-1115.