

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 3 2014
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

УДК 547:542

Л. И. БАСАЛАЕВА¹, В. А. ТАРАСЕВИЧ², Ф. К. ЛОНГ³, Л. Т. М. ХЫОНГ³, Н. М. КЫОНГ³,
Л. В. ЧИНЬ³, В. В. ТРЫОНГ⁴

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ЗЕРУМБОНА

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Беларусь

²Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Беларусь

³Институт химии природных соединений ВАНТ, Вьетнам

⁴Тропический Российско-Вьетнамский центр, Министерство обороны, Вьетнам

(Поступила в редакцию 12.02.2014)

Зерумбон [(2E,6E,10E)-2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенон] – сесквитерпен, который является одной из главных составных частей эфирного масла корневищ имбиря лекарственного. Имбирь обладает широким спектром фармакологического действия, он благотворно влияет практически на все органы и системы организма человека, включая легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, сердечно-сосудистую систему [1].

Цель данной работы – синтез азотсодержащих производных зерумбона по карбонильной группе с сохранением терпенового макроцикла.

Производные зерумбона получали двумя способами: конденсацией исходных соединений при нагревании их растворов [2] и с использованием метода микроволнового облучения (МВО) [3].

В последнее время исследования в области органического синтеза с использованием МВО позволили получить данные о влиянии мощности МВО, интенсивности перемешивания, состава реакционной среды на селективность и выход продуктов реакции [3] и создать специализированные микроволновые реакторы для лабораторных исследований [4]. В работе использовали микроволновой реактор со встроенным температурным ИК датчиком «Monowave 300».

Оксимирование зерумбона (**1**) гидроксиламином проводили в ацетонитриле с добавлением водного раствора ацетата натрия по методике [5]. Выход 2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенон оксима (**2**) составил 76 %.

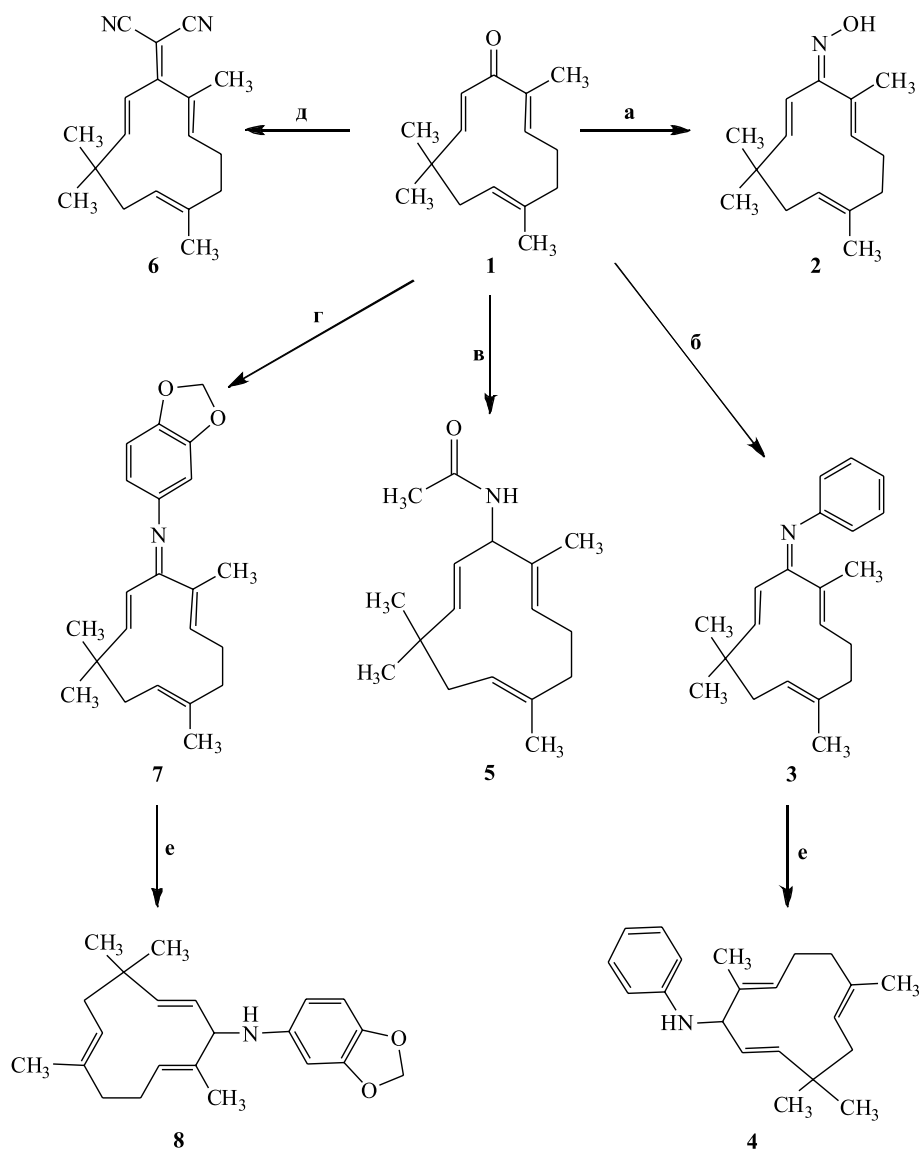
Конденсацией зерумбона (**1**) с анилином (**б**) или 3,4-метилен-диоксианилином (**з**) в соответствии с методикой [2] при кипячении реакционной смеси в течение 90 мин в бензольном растворе с насадкой Дина-Старка в присутствии уксусной кислоты получены N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)бензиламин (**3**) с выходом 69 % и N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)бензо[d][1,3]диоксол-5-амин (**7**) с выходом 72 %.

В условиях микроволнового излучения (мощность 70 Вт, время излучения 4 мин) конденсацией с анилином (**б**) синтезирован бензиламин (**3**) с выходом 70 %, а бензодиоксиламин (**7**) – с выходом 68 %.

Восстановление азометинов (**3**) и (**7**) проводили боргидридом натрия (NaBH₄) (**е**) в присутствии уксусной кислоты кипячением в бензоле в течение 1 ч. С выходом 53 % получен 2,6,9,9-тетраметил-N-фенилциклоундека-2,6,10-триенамин (**4**), выход N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-амин (**8**) составил 65 %.

В условиях микроволнового излучения (мощность 70 Вт, время излучения 6 мин) восстановление синтезированных азометинов провести не удалось.

Известно, что терпеновые кислородсодержащие соединения могут подвергаться различным трансформациям в условиях реакции Риттера [6].



a – $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$; *b* – $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$; *c* – CH_3CO ; *d* – NCCH_2CN ; *e* – NaBH_4

Нами проведена реакция взаимодействия зерумбона с ацетонитрилом (*в*) в присутствии серной кислоты.

Оказалось, что при проведении реакции Риттера по стандартной методике наблюдается преимущественное образование полимерных продуктов, и только многократное разбавление реакционного раствора ацетонитрилом позволило получить из зерумбона ((2*E*,6*E*,10*E*)-2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)ацетамид (**5**). Вероятно, зерумбон в реакции Риттера подвергается и другим трансформациям, так как ((2*E*,6*E*,10*E*)-2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)ацетамид (**5**) не единственный продукт реакции, его выход составил только 20 %. Наряду с ожидаемым ацетамидом (**5**) получены другие продукты, состав которых установить не удалось. В спектре ЯМР¹H((2*E*,6*E*,10*E*)-2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)ацетамида характерным является дублет протона Н¹, находящийся в области 4.96 м.д.

При взаимодействии зерумбона (**1**) с динитрилом малоновой кислоты (*д*) в присутствии пиперидина и уксусной кислоты с выходом 51 % образуется 2-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)малонитрил (**6**). В ИК-спектре соединения (**8**) присутствует полоса поглощения в области 2211 см⁻¹, принадлежащая валентным колебаниям связей C≡N.

В условиях микроволнового излучения (мощность 70 Вт, время излучения 15 мин) 2-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)малонитрил (**8**) синтезирован с выходом 45 %.

Экспериментальная часть. ИК-спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet. Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре Bruker AC-500 (500 МГц) в CDCl_3 , химические сдвиги определяли относительно внутреннего стандарта – ТМС. Элементный анализ осуществляли на CHNS анализаторе Vario MICRO superuser, Ser. No.: 1506057.

2,6,9,9-Тетраметилциклоундека-2,6,10-триенон оксим (2) получали, согласно методике [5]: 1,09 г (0,005 моль) зерумбона (1) растворяли в 50 мл ацетонитрила с добавлением 10 мл воды и прибавляли по каплям раствор 1,03 г (0,012 моль) ацетата натрия в 15 мл воды и 1,00 г (0,012 моль) солянокислого гидроксилamina в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 50 °С и выливали на лед. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, дважды промывали водой, высушивали. Выход 0,89 г (76 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 138–139 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3278(OH), 3222, 3032, 2953, 2864, 1665 (C=N), 1641, 1433, 1383, 1366, 1187, 1114, 1020, 969, 958, 944 (N-O), 900,852, 834, 758. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 (3H, с, CH_3), 1.17 (3H, с, CH_3), 1.51 (3H, с, CH_3), 1.76 (3H, с, CH_3), 1.86–1.88 (2H, м, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 2.05 (1H, с, C^3H), 2.19 (1H, с, OH), 2.29–2.34 (4H, м, $2\text{C}^4\text{H}_2$, $2\text{C}^5\text{H}_2$), 5.72 (1H, т, C^7H), 5.96–6.00 (2H, м, C^{11}H , C^{10}H). Найдено, %: C 77.26; H 9.89; N 5.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено, %: C 77.21; H 9.93; N 6.00.

N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)бензиламин (3) и N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)бензо-[d][1,3]диоксол-5-амин (7). Способ а: 1,09 г (0,005 моль) зерумбона (1), 1,4 г (0,015 моль) анилина или 2,06 г (0,015 моль) 3,4-метилendioксианилина и 4 капли уксусной кислоты растворяли в 30 мл бензола и кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 90 мин. После охлаждения реакционной смеси и удаления бензола вакуумной перегонкой получили продукт (3) в виде маслянистой жидкости. Выпавшие кристаллы продукта (7) перекристаллизованы из смеси спирт : бензол – 3 : 1.

Способ б: 1,09 г (0,005 моль) зерумбона (1), 1,4 г (0,15 моль) анилина или 2,06 г (0,015 моль) 3,4-метилendioксианилина и 4 капли соляной кислоты поместили в микроволновую печь (мощность 70 Вт, время излучения 6 мин). Обработка реакционной смеси аналогична способу а.

N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)бензиламин (3). Выход 1,40 г (69 %), густая маслянистая жидкость, т. кип. 101–103 °С/10 мм рт.ст. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3225, 3000, 2769, 1642 (C=N), 1433, 1383, 1366, 1187, 1114, 1020, 969, 958, 900,852, 834, 758. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.): 0.98 (3H, с, CH_3), 1.12 (3H, с, CH_3), 1.50 (3H, с, CH_3), 1.65 (3H, с, CH_3), 1.80–1.94 (2H, м, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 1.99 (1H, с, C^3H), 2.22–2.46 (4H, м, $2\text{C}^4\text{H}_2$, $2\text{C}^5\text{H}_2$), 5.19 (1H, т, C^7H), 5.74–5.86 (2H, м, C^{11}H , C^{10}H), 6.50 и 6.89 (5H аром., м, C_6H_5). Найдено, %: C 86.00; H 9,22; N 4.75. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено, %: C 85.95; H 9,27; N 4.77.

N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден)бензо-[d][1,3]диоксол-5-амин (7). Выход 2,2 г (65 %), коричневые кристаллы, т. пл 180–182 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3410 (N-H), 3013, 2977, 2653, 1610 1432, 1376, 1358, 1179, 1110, 1013, 970, 951. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28(6H, с, 2CH_3), 1.71(6H, с, 2CH_3), 1.88 (2H, м, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 2.00 (2H, м, C^4H_2), 2.20 (2H, м, $2\text{C}^5\text{H}_2$), 5.20 (1H, м, C^7H), 5.27–5.30 (1H, м, C^{10}H), 5.90 (2H, с, OCH_2O), 6.43 (1H, м, C^{11}H), 6.77–6.95 (3H аром., м, C_6H_5), 9.55 (1H, м, C^8H). Найдено, %: C 77.90; H 8.64; N 4.09. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 77.84; H 8.61; N 4.13.

2,6,9,9-тетраметил-N-фенилциклоундека-2,6,10-триенамин (4) и N-(2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)бензо[d][1,3]диоксол-5-амин (8). Смесь 0,004 моль азометина (3) или (7), 0,38 г (0,01 моль) NaNH_4 , 6 мл ледяной уксусной кислоты и 30 мл абсолютного бензола кипятили в течение 30 мин. Горячий раствор отфильтровывали и оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Триенамин (4) выделяли вакуумной перегонкой, триенилбензодииоксоламин (8) – в виде кристаллов, промывали бензолом и высушивали.

2,6,9,9-Тетраметил-N-фенилциклоундека-2,6,10-триенамин (4). Выход 0,64 г (53 %), густая маслянистая жидкость, т. кип. 100–101 °С/10 мм рт.ст. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3414 (N-H), 3225, 3017, 2979, 2964, 2768, 2642, 1432, 1418, 1370, 1342, 1183, 1102, 1017, 970, 951. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 (6H, с, 2CH_3), 1.71(6H, с, 2CH_3), 1.99–2.02 (4H, м, $2\text{C}^4\text{H}_2$, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 2.20 (2H, м, C^5H_2), 5.20 (1H, м, C^7H), 5.32 (1H, м, C^8H), 5.60 (3H, м, C^{10}H , C^{11}H , NH), 6.56–6.59 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.07–7.11 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 85.32; H 9.91; N 4.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}$. Вычислено, %: C 85.37; H 9.89; N 4.74.

N-(2,6,9,9-Тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)бензо[d][1,3]ди-оксол-5-амин (8). Выход 0,91 г (65 %), коричневые кристаллы, т. пл. 165–167 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3378 (N-H), 2924, 2853,

2629, 1753, 1715, 1626, 1405, 1283, 1160, 1124, 1021, 917, 839. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 1.24 (6H, с, 2CH₃), 1.71(6H, с, 2CH₃), 1.99–2.02 (4H, м, C⁴H₂, C⁸H₂), 2.20 (2H, м, C⁵H₂), 4.02 (1H, с, NH), 4.37 (1H, м, C¹H), 5.20 (о1H, м, C⁷H), 5.32 (1H, м, C³H), 5.60–5.65 (2H, м, C¹⁰H, C¹¹H), 5.90 (2H, с, OCH₂O), 6.03 (1H, м, H_{аром.}), 6.15 (1H, с, H_{аром.}), 6.56–6.60 (1H, м, H_{аром.}). Найдено, %: С 77.90; Н 8.53; N 4.14. C₂₂H₂₉NO₂. Вычислено, %: С 77.84; Н 8.61; N 4.13.

((2E,6E,10E)-2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенил)ацетамид (5). 1,09 г (0,005 моль) зерумбона (**1**) растворяли в 30 мл ацетонитрила. При охлаждении реакционной смеси ледяной баней медленно прибавляли по каплям 5 мл концентрированной H₂SO₄. Перемешивали 10 ч. Затем смесь выливали в избыток охлажденного водного аммиака, обрабатывали эфиром, экстракт сушили MgSO₄. Ацетамид (**5**) выпадал в виде мелких бесцветных кристаллов из 5-кратного избытка гексана. Выход 0,25 г (20 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–119 °С. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3356, 3320 (N-H), 2932, 2855, 2186, 1669 (C=O), 1613, 1567, 1540 (N-H), 1444, 1384, 1285, 1206, 1161, 1042. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 1.24 с (6H, 2 CH₃), 1.71 м (6H, 2 CH₃), 1.75 д (1H, C⁸H₂), 1.98–2.03 м (4H, 2CH₂), 2.04 с (3H, CH₃), 2.20 т (2H, C⁵H₂), 4.96 д (1H, C¹H), 5.20 т (1H, C⁶H), 5.32 т (1H, C³H). Найдено, %: С 78.04; Н 10.49; N 5.44. C₁₇H₂₇NO. Вычислено, %: С 78.11; Н 10.41; N 5.36.

2-[(2E,6E,10E)-2,6,9,9-тетраметилциклоундека-2,6,10-триенилиден]-малонитрил (6). Способ *a*: 1,09 г (0,005 моль) зерумбона (**1**) и 0,4 г (0,006 моль) динитрила малоновой кислоты в смеси 0,8 мл уксусной кислоты 0,4 мл пиперидина и 20 мл бензола кипятили с азеотропной отгонкой воды с насадкой Дина-Старка.

Реакционную смесь промывали 10%-ным водным раствором КОН и экстрагировали диэтиловым эфиром. После высушивания и упаривания эфира выпавшие кристаллы перекристаллизовывали из спирта. Выход 1,15 г (51 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–119 °С. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3356, 2932, 2855, 2186 (C≡N), 1613, 1567, 1444, 1384, 1285, 1206, 1161, 1042. Спектр ЯМР¹H (DMSO-d₆, δ, м.д.: 1.24(6H, с, 2CH₃), 1.70 (6H, с, 2CH₃), 1.88 (2H, д, C⁸H₂), 2.00 (2H, кв, C⁴H₂), 2.22 (2H, т, C⁵H₂), 5.19 (1H, т, C⁷H), 5.45 (1H, м, C³H), 5.77 (1H, м, C¹⁰H), 6.21 (1H, м, C¹¹H). Найдено, %: С 81.22; Н 8.30; N 10.56. C₁₈H₂₂N₂. Вычислено, %: С 81.06; Н 8.32; N 10.52.

Способ *б*: Из 1,09 г (0,005 моль) зерумбона (**1**) и 0,4 г (0,006 моль) динитрила малоновой кислоты в смеси 0,8 мл уксусной кислоты 0,4 мл пиперидина в условиях микроволнового излучения (мощность 70 Вт, время излучения 15 мин) получали малонитрил (**6**) с выходом 45 %.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № X12B-001).

Литература

1. Габрук Н.Г., Ле Ван Тхуан // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. естественные науки. 2010. Т. 10, №3. С. 21.
2. Терешко А.Б., Басалаева Л.И., Козлов Н.Г., Тарасевич В.А. // ЖОрХ. 1996. Т. 32, вып. 6. С. 823.
3. Романова Н.Н., Гравис А.Г., Зык Н.В. // Успехи химии. 2005. Т. 74, №11. С. 2005.
4. Anton Paar – Режим доступа: <http://www.avrora-lab.ru> – Дата доступа 21.03.2013.
5. Kano S., Tanaka Y., Sugino E., Hibino S. // Synthesis. 1980. P. 695.
6. Ковальская С.С., Козлов Н.Г., Дикусар Е.А. // ЖОрХ. 2005. Т. 41. С. 853.

L. I. BASALAEVA, V. A. TARASEVICH, F. K. LONG, L. T. M. HUONG, N. M. CUONG, L. V. CHIN, V. V. TRYONG

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW NITROGEN-CONTAINING ZERUMBONE DERIVATIVES

Summary

A series of potential bioactive nitrogen zerumbone derivatives by carbonyl group containing terpene ring, has been synthesized. For the first time, microwave irradiation method has been used for their preparation. The structures of the obtained compounds have been determined by ¹H NMR and IR spectroscopy.