

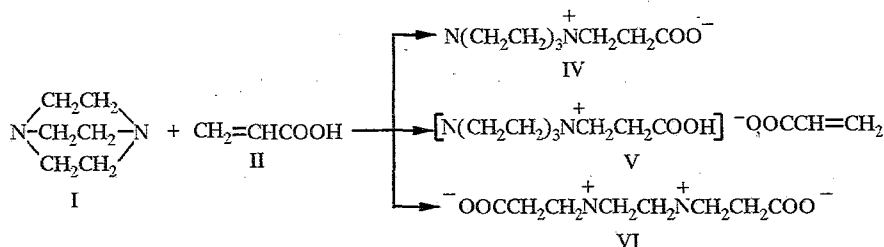
А. О. Казанцев, С. А. Казаков, К. В. Ширшин,
С. М. Данов, В. Л. Краснов

СИНТЕЗ БЕТАИНОВ НА ОСНОВЕ 1,4-ДИАЗА[2.2.2]БИЦИКЛООКТАНА

При взаимодействии 1,4-диаза [2.2.2]бициклооктана с акриловой кислотой, 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой и 4-акриламидо-4-метилтетрагидротиофен-1,1-диоксид-3-сульфокислотой происходит образование бетаинов. В реакции с акриловой кислотой в зависимости от растворителя и соотношения реагентов могут быть получены разные продукты — монобетаины, их соли, дибетаины. При избытке диамина реакция активнее протекает с сульфокислотами, а при недостатке — с карбоксикислотой.

Одним из удобных способов получения бетаинов является реакция нуклеофильного присоединения третичных аминов к связям C=C α,β -ненасыщенных кислот [1, 2]. Согласно [3], 1,4-диаза [2.2.2]бициклооктан (I) при взаимодействии с акриловой (II) или этенсульфоновой кислотами образует с выходами 55...80% монобетаины (т. е. в реакцию вовлекается только одна аминогруппа молекулы диамина I). Целью данной работы было изучение особенностей синтеза бетаинов на основе диамина I и трех кислот акрилового ряда — кислоты II, 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислоты (IIIa) и 4-акриламидо-4-метилтетрагидротиофен-1,1-диоксид-3-сульфокислоты (IIIб).

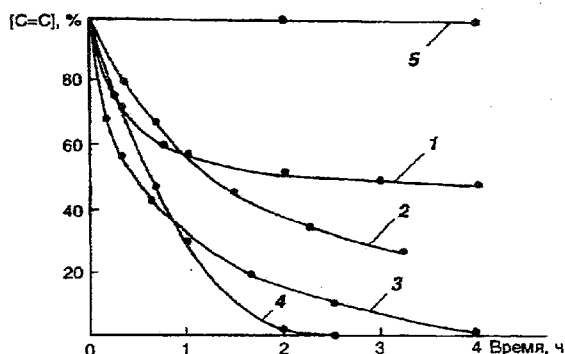
Оказалось, что при использовании в качестве кислоты соединения II в зависимости от выбранного растворителя могут быть получены бетаиновые продукты разного состава — монобетаин (IV), акрилат монобетаина (V), дибетаин (VI):



Так, после смешивания реагентов в ДМФА в осадок выпадает монобетаин IV, из раствора этилацетата высаживают соль монобетаина V, в изопропиловом спирте образующийся осадок представляет собой смесь IV и VI (в соотношении 4 : 1). Спектральные данные показали, что солеобразование в продукт V происходит в результате протонирования карбоксилатной группы бетаина, а не свободной третичной аминогруппы. На это указывает наличие в ИК спектре сигнала, типичного для третичных аминов (1050 см^{-1}) (аналогичный сигнал имеется в исходной молекуле диамина I), а также отсутствие полосы протонированной третичной аминогруппы ($2700\text{...}2250 \text{ см}^{-1}$) [4].

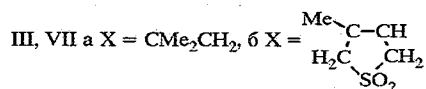
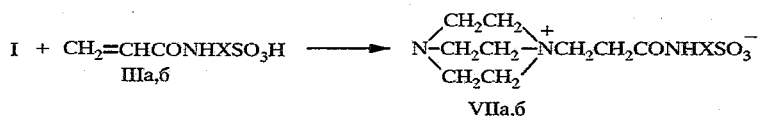
Причины получения продуктов различающегося состава при смене растворителя связаны с неодинаковой растворимостью образующихся

соединений в различных растворителях и с наличием в монобетаине нуклеофильных реакционных центров. По данным [3], при взаимодействии ряда алифатических и гетероциклических третичных аминов с кислотой II наблюдаются те же явления. Известно, что все бетаины (в том числе синтезированные в данной работе) хорошо растворимы в воде, ограниченно — в спиртах и не растворимы в большинстве других органических растворителей. Поэтому частичное образование дибетаина VI в изопропиловом спирте можно объяснить несколько лучшей растворимостью монобетаина в нем по сравнению с ДМФА или этилацетатом, что позволяет вовлечь в реакцию второй атом азота до выпадения монобетаина в осадок, поскольку нуклеофильная активность этого третичного атома азота в монобетаине IV понижена из-за наличия сильно акцепторного заместителя в β -положении; вторая стадия бетаинообразования протекает гораздо медленнее, чем первая: это препятствует образованию дибетаина в случае быстрого осаждения монобетаина. Следовательно, возможность получения дибетаина легче реализуется при проведении процесса в воде, поскольку при этом монобетаин или его соль остаются в растворе. Действительно, при смешивании в воде эквимольных количеств диамина I и кислоты II получен монобетаин V: при концентрациях кислоты и амина соответственно 3,0 М и 1,5 М (20 °С) уже через 15 мин исчезало около 50% связей C=C, после чего их убыль резко замедлялась. Через 15 сут расходовалось 98% этих связей, что указывало на близкое к количественному образование дибетаина VI. После удаления воды с выходом 93% было получено указанное соединение (в форме дигидрата). Быстрое скачкообразное уменьшение примерно половины связей C=C кислоты II наблюдалось и при использовании двухкратного избытка кислоты (см. рис., кривая 1).



Изменение концентрации связей C=C в водных растворах I—II (1 — 3), I—IIa (4), (C₂H₅)₃N—IIa (5). Концентрация амина, М: 0,50 (1), 0,75 (2,4,5), 1,50 (3); концентрация кислоты, М: 0,50 (2,4,5), 1,00 (1,3); °С: 25 (1—4), 50 (5)

Другой особенностью реакции в воде является уменьшение равновесной конверсии при повышении температуры: для тех же концентраций реагентов



(3,0 и 1,5 М) и температуре 80 °С равновесие достигается при убыли всего 65% связей С=С. При замене кислоты II на акриламидные сульфокислоты IIIa и IIIб также были получены монобетаины VIIa и VIIб.

Эти реакции в органических растворителях практически не протекали, а в водной среде проходили быстро при избытке амина (кривая 4) и очень медленно — при избытке кислоты. Поэтому в качестве продуктов реакции при использовании кислот IIIa и IIIб получены лишь монобетаины, синтезированные в воде (см. экспериментальную часть). Взаимодействие диамина I с кислотой IIIa осуществляется несколько быстрее, чем с кислотой II (см. кривые 2 и 4). Что касается пары I—IIIб, то в этом случае (концентрации амина 0,75 М, кислоты 0,5 М, температура 25 °С) сразу после смешивания реагентов расход связей С=С составил 85%, через 3 мин — 96%.

Таким образом, имеется несколько существенных отличий при получении карбокси- и сульфобетаинов на основе диамина I и кислото содержащих акриловых мономеров. Во-первых, образование сульфобетаинов сильно затрудняется при недостатке диамина по отношению к сульфокислоте. Это связано с гораздо более сильными кислотными свойствами сульфокислот — pK_a для кислот II и IIIa при 25 °С соответственно 4,26 [5] и 1,0 [6]. В результате при смешивании с избытком сульфокислоты в соль связывается большая доля диамина, чем в смеси с избытком кислоты II, протонированный атом азота полностью теряет нуклеофильные свойства, резко понижается активность и второй, непротонированной аминогруппы. Во-вторых, для сульфобетаинов не получены бетаины различного строения, как для карбоксибетаинов, и, наконец, в одинаковых условиях (при избытке диамина I) скорость взаимодействия с акриловой кислотой меньше, что, вероятно, объясняется электронными эффектами: для любой кислоты основная часть кислотных групп в этих условиях находится в солевой форме. Однако если карбоксилат-анион не активирует связи С=С для участия в нуклеофильном присоединении, то замещенные амидные группы соединений IIIa и IIIб сохраняют акцепторное влияние на эти связи даже при появлении удаленного от акрилоильного фрагмента сульфонат-аниона. Таким образом, концентрация активированных связей С=С в системах I—IIIa и I—IIIб гораздо больше, чем в системе I—II.

В заключение отметим, что достаточно легкое образование всех описанных выше бетаинов становится возможным в первую очередь благодаря строению молекулы диамина I. В этом диамине все три этиленовых заместителя жестко связаны концевыми атомами азота, поэтому стерические препятствия для нуклеофильной атаки с участием азота невелики. В молекуле триэтиламина практически такие же алкильные заместители не входят в состав цикла и сильно затрудняют присоединение к α,β -ненасыщенным кислотам. В результате триэтиламин присоединяется к кислоте IIIa всего на 1,5% за 4 ч в более жестких условиях, чем те, когда диамин I реагирует количественно за 2 ч (рисунок, кривые 4 и 5).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, спектры ПМР — на приборах Tesla BS-487 (80 МГц) и Gemini-300. Содержание связей С=С определяли бромид-броматным титрованием. Кислоту IIIб синтезировали по методике работы [7].

3-(1,4-Диаза[2.2.2]бициклоокт-1-ил)пропионат (IV). К раствору 1,12 г (0,01 моль) диамина I и 0,007 г гидрохинона в 11,8 мл ДМФА добавляют 1,44 г (0,02 моль) кислоты II. Через 20...30 мин в растворе начинается образование кристаллов. Выделенный через 1 ч осадок промывают эфиром и сушат при 30 °С (2 мм рт. ст.). Получают 1,47 г (80%) гигроскопичного продукта, в котором отсутствуют связи С=С и кислотные группы. $T_{пл}$ 165 °С. Спектр ПМР (D_2O): 3,44...3,89 (12H, м, N^+CH_2, NCH_2); 3,14 м. д. (2H, т, CH_2COO^-). Найдено, %: N 15,01. $C_9H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: N 15,22.

Акрилат 3-(1,4-диаза[2.2.2]бициклоокт-1-ил)пропионата (V). К раствору 2,24 г (0,02 моль) диамина I и 0,014 г гидрохинона в 15 мл этилацетата добавляют 2,88 г (0,04 моль) кислоты II. Через несколько минут из раствора выпадает осадок. После промывки эфиром и сушки при 30 °С (2 мм рт. ст.) получают 4,22 г (82%) гигроскопичного продукта. Спектр ПМР (CD_3OD): 2,68 (2H, т, CH_2COO^-); 5,55...6,43 (3H, м, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 2,95...3,63 м. д. (12H, м, N^+CH_2 , NCH_2). ИК спектр: 1660 ($\text{C}=\text{C}$), 1590 (COO^-), 1460 (CH_2), 1370 (COO^-), 1050 cm^{-1} (R_3N). Найдено, %: содержание связей $\text{C}=\text{C}$ 3,74 мЭ/г, содержание кислотных групп 4,10 мЭ/г, N 10,89. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: содержание связей $\text{C}=\text{C}$ 3,91 мЭ/г, содержание кислотных групп 3,91 мЭ/г, N 10,94.

3,3'-(1,4-Диаза[2.2.2]бициклоокт-1,4-илен)дипропионат (VI). Выдерживают 25 г водного раствора с концентрацией диамина I 1,5 М и концентрацией кислоты II 3,0 М 15 сут при температуре 20 °С. Затем раствор упаривают под струей воздуха и после удаления растворителя остаток промывают эфиром и сушат при 30 °С (2 мм рт. ст.). Получают 11,0 г (93%) негигроскопичного продукта, в котором отсутствуют связи $\text{C}=\text{C}$ и кислотные группы. $T_{\text{пл}}$ 120 °С. Спектр ПМР (CD_3OD): 2,57 (4H, т, CH_2COO^-); 3,23 м. д. (12H, т, N^+CH_2). Найдено, %: C 50,02; H 8,36; N 9,91. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 49,32; H 8,22; N 9,59.

Смесь 3-(1,4-диаза[2.2.2]бициклоокт-1-ил)пропионата (IV) и 3,3'-(1,4-диаза[2.2.2]бициклоокт-1,4-илен)дипропионата (VI). Растворяют 1,12 г (0,01 моль) диамина I, 1,44 г (0,02 моль) кислоты II и 0,007 г гидрохинона в 6 мл изопропилового спирта. Через 5...10 мин после смешивания начинает выпадать осадок, который через сутки отделяют, промывают эфиром и высушивают при 30 °С (2 мм рт. ст.). Получают 1,41 г гигроскопичного продукта, не содержащего связи $\text{C}=\text{C}$ и кислотные группы. $T_{\text{пл}}$ 155...160 °С. Спектр ПМР (CD_3OD): 2,51 (2,4H, м, CH_2COO^-); 3,04...3,48 м. д. (14,4H, м, N^+CH_2 , NCH_2). Найдено, %: C 56,31; H 8,57; N 14,08. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (80% мас.) + $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (20% мас.). Вычислено, %: C 56,92; H 8,33; N 14,35.

2-[3-(1,4-Диаза[2.2.2]бициклоокт-1-ил)пропионамидо]-2-метилпропансульфонат (VIIa). К раствору 1,53 г (0,0137 моль) диамина I в 3 мл воды добавляют 1,85 г (0,0091 моль) кислоты IIIa и выдерживают смесь 1 сут при комнатной температуре. После этого раствор упаривают под током воздуха, промывают ацетоном и сушат в вакууме при 20 °С (2 мм рт. ст.). Получают 2,76 г продукта (выход 81,7%), не имеющего связей $\text{C}=\text{C}$ и свободных кислотных групп. Спектр ПМР (D_2O): 1,50 (6H, с, CH_3); 2,80 (2H, т, CH_2CON); 3,24...3,61 м. д. (16H, м, CH_2N^+ , CH_2N , CH_2SO_3^-). ИК спектр (характерные сигналы): 1663 ($\text{C}=\text{O}$), 1560 (NH), 1040 и 119 cm^{-1} (RSO_3^-). Найдено, %: N 13,36. $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 13,16.

4-[3-(1,4-Диаза[2.2.2]бициклоокт-1-ил)пропионамидо]-4-метилтетрагидротиофен-1,1-диоксид-3-сульфонат (VIIb). К раствору 0,84 г (0,0075 моль) диамина I в 7 мл воды добавляют 1,42 г (0,005 моль) кислоты IIIb и выдерживают смесь 10...15 мин при 25 °С, раствор упаривают, остаток промывают ацетоном и сушат в вакууме при 20 °С (2 мм рт. ст.). Получают 1,88 г продукта (выход 83%), не имеющего связей $\text{C}=\text{C}$ и свободных кислотных групп. Спектр ПМР (D_2O): 1,57 (3H, с, CH_3C); 2,70 (2H, т, CH_2CON); 3,05...3,26 (6H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$); 3,38...3,73 (6H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CCON}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$); 3,95...4,02 м. д. (1H, д, CH_2SO_3^-).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. США 4012437 // РЖХим. — 1977. — 22С329
2. Зильберман Е. Н., Салов В. Н., Краснов В. Л., Атопиев С. Ю. // Изв. вузов. Сер. химия и хим. техн. — 1986. — Т. 29. — С. 22.
3. Le Berre A., Delacroix A. // Bull. soc. chim. Fr. — 1973. — Vol. 7—8. — P. 2404.
4. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. — М.: Химия, 1976. — 210 с.
5. Chiary M., Etori C., Righetti P. // J. Chromatogr. — 1991. — Vol. 559. — P. 119.
6. Казанцев О. А., Ширишин К. В., Данов С. М., Казаков С. А. // Тез. докл. I научно-техн. конф. «Фарберовские чтения-96». — Ярославль, 1996. — С. 70.