

Д.П. ХРУСТАЛЕВ, Г.Т. ХАМЗИНА, С.Д. ФАЗЫЛОВ, А.М. ГАЗАЛИЕВ

МИКРОВОЛНОВАЯ АКТИВАЦИЯ В РЕАКЦИЯХ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ ПО МАННИХУ

В работе рассмотрен новый эффективный метод проведения реакций аминометилирования ацетофенона и циклогексанона по Манниху в условиях микроволновой активации. Предложенный метод не требует специального оборудования, обеспечивает количественные выходы за короткое время.

Реакция Манниха остается удобным инструментом аминометилирования различных С-Н кислотных соединений, позволяя одностадийным процессом осуществлять сборку молекулы состоящей из трех компонентов: С-Н-кислоты, карбонильной компоненты и амина, тем самым, является примером «блочной сборки» в органической химии [1]. Однако классические варианты проведения этой реакции требуют продолжительного нагревания реакционной смеси в среде высокотоксичных растворителей (диоксан, бензол, метанол). С целью интенсификации процесса нами была изучена возможность проведения реакции аминометилирования по Манниху в условиях микроволнового облучения (МВ-облучения) на примере некоторых кетонов ацетофенона и циклогексанона.

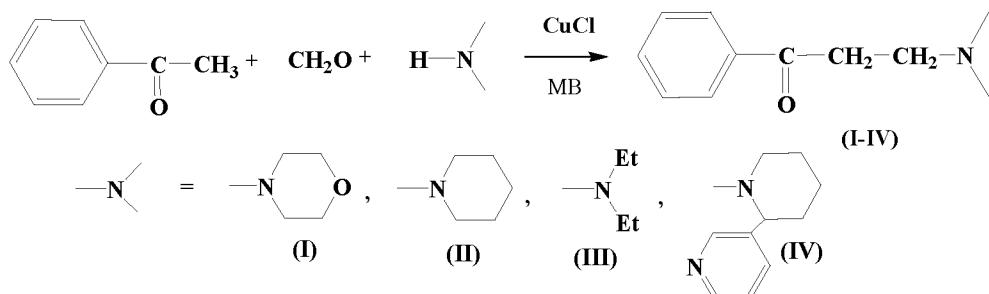
Обзор современных литературных источников показывает, что перспективность применения микроволнового излучения для разработки высокорентабельных, ресурсо- и энергосберегающих, эко-

логически безопасных технологий [2-4]. Следует отметить, что использование микроволнового облучения полностью соответствует концепции «Зеленая химия», которая в настоящее время является de-facto стандартом промышленной пригодности того или иного процесса в экономически развитых странах.

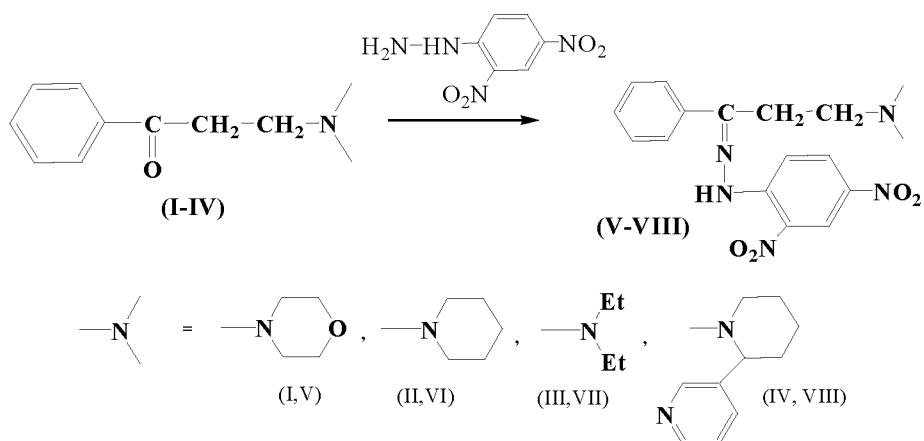
Нами изучена реакция аминометилирования ацетофенона по Манниху вторичными аминами в условиях микроволнового облучения по следующей схеме:

Поиск оптимальных условий синтеза проводился варьированием времени и мощности излучения. Было установлено, что наиболее высокие выходы продукта получаются при применении мощности 350 Вт, времени 3-5 минут для исследуемых соединений.

Соединения (I-IV) представляют собой бесцветные жидкости, с характерным запахом. Данные элементного анализа и физико-химические константы соединений (I-IV) представлены в таблице 1.



Для получения твердых, легко идентифицируемых веществ на основе аминокетонов (I-IV), указанные вещества были введены в реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином по следующей схеме:



Синтезированные соединения (V-VIII) представляют собой оранжевые порошкообразные вещества, растворимые в органических растворителях. Строение полученных веществ было доказано данными ИК-, ЯМР-¹Н спектроскопии. Так, в ИК-спектре соединений (V) присутствует узкий пик средней интенсивности в области 3304 см⁻¹, отнесенный нами к валентным колебаниям N-H группы.

Таблица 1. Физико-химические константы соединений (I-IV)

Соединения	T _{кпп} , °C/мм рт.ст.	n ₂₀ ^D	Выход, %	Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
				C	H		C	H
I	98-100/5	1,4895	70,3	71,21	7,81	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	71,96	7,02
II	155-156/100	1,5090	62,5	77,38	8,81	C ₁₄ H ₁₉ NO	78,01	8,62
III	149-150/100	1,4985	61,3	76,06	9,33	C ₁₃ H ₁₉ NO	75,97	9,02
IV	160-165/5	1,5510	46,7	77,52	7,53	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	77,96	7,04

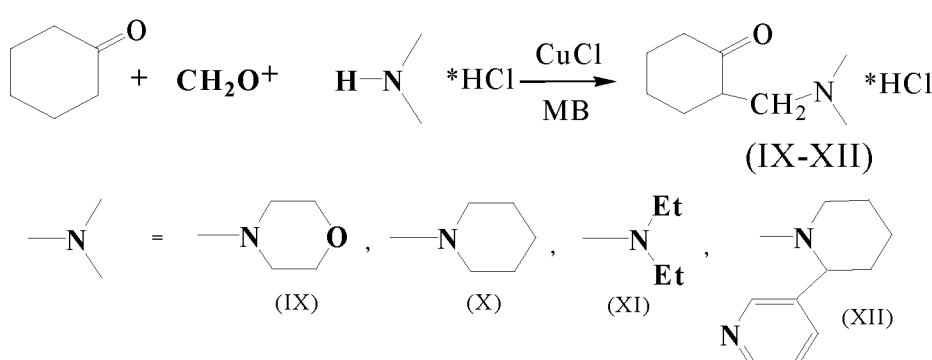
Таблица 2. Физико-химические константы соединений (V-VIII)

Соединения	Т.пл., °C	Выход, %	Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
			C	H		C	H
V	257-259	50,9	57,14	5,30	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₅	57,02	5,14
VI	241-244	69,4	60,44	5,83	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₄	60,32	5,96
VII	153-155	79,1	59,21	6,01	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₄	58,96	6,21
VIII	231-233	69,8	63,28	5,52	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₄	63,32	5,62

Валентные колебания C-H бензольного кольца записаны в области 3116 см⁻¹ пиком средней интенсивности. Ряд полос поглощения в области от 2880 см⁻¹ до 2980 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям метиленовых групп. Пик валентных колебаний C=N группы сильной интенсивности зарегистрирован в области 1617 см⁻¹, а колебания нитрогруппы записаны группой пиков сильной интенсивности в областях 1595 см⁻¹ и 1365 см⁻¹. Спектр ЯМР¹H для (V) (ДМСО) д, м.д.: 0.9 (2H, CH₂-CH₂-N); 1.2 (2H, CH₂-CH₂); 2.6 (4H, CH₂NCH₂); 3.5 (4H, CH₂OCH₂); 7.4-8.9 (8H, C₆H₅).

Чистота и индивидуальность продуктов контролировались методом ТСХ. Данные элементного анализа и физико-химические константы соединений (V-VIII) представлены в таблице 2.

Аналогичная серия экспериментов была проведена и для циклогексанона. Нами была изучена реакция аминометилирования циклогексанона в условиях MB облучения различными вторичными аминами по уравнению:

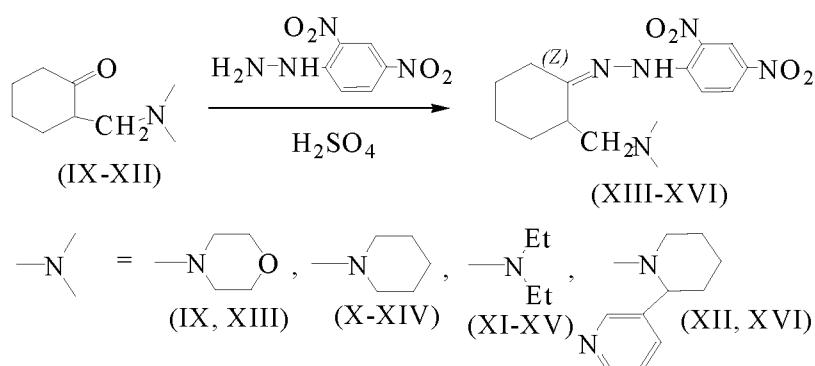


Продукты были выделены стандартными методами. Синтезированные соединения (IX-XII) представляют собой бесцветные прозрачные гигроскопичные кристаллы, растворимые в воде. Физико-химические константы соединений приведены в таблице 3.

Таблица 3. Физико-химические константы соединений (IX-XII)

Соединения	Т.пл., °C	Выход, %	Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
			C	H		C	H
IX	128-130	53,9	66,97	9,71	C ₁₁ H ₁₉ NO ₂	67,05	9,85
X	138-141	57,3	73,80	10,84	C ₁₂ H ₂₁ NO	73,96	10,96
XI	199-201	61,0	72,08	11,55	C ₁₁ H ₂₁ NO	72,25	11,65
XII	204-206	46,2	74,96	8,88	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	74,99	8,65

В связи с тем, что соединения (IX-XII) очень гигроскопичны, что существенно затрудняет их выделение и идентификацию, нами была изучена возможность их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином. Соответствующие 2,4-динитрофенилгидразоны получены по следующей схеме:



Синтезированные соединения (XIII-XVI) представляют собой ярко-желтые порошкообразные вещества, растворимые в органических растворителях. Строение и строение полученных веществ было доказано данными ИК-, ЯМР¹Н спектроскопии. Чистота и индивидуальность продуктов контролировались методом ТСХ. Данные элементного анализа и физико-химические константы соединений (XIII-XVI) представлены в таблице 4.

Таблица 4. Физико-химические константы соединений (XIII-XVI)

Соединения	Т.пл., °C	Выход, %	Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
			C	H		C	H
XIII	145-146	72,5	54,10	6,14	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₅	54,25	5,59
XIV	153-155	78,9	57,59	6,71	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₄	57,87	6,65
XV	118-120	81,2	56,18	6,93	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₄	56,25	6,85
XVI	165-167	65,5	61,05	6,24	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₄	61,25	6,35

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировались в тонком слое между пластинок бромида калия в диапазоне 800-4000 см⁻¹ на спектрофотометре UR-20. ЯМР¹Н спектры записаны на приборе Bruker DRX500 SF=500,13 MHz. Тонкослойная хроматография выполнялась на пластинках «Silufol UV-254». Проявление проводилось парами йода.

3-амино-1-фенил-пропанон-1 (I-IV). Смесь 0,01 моля ацетофенона, 0,013 моля параформа и 0,013 моля соответствующего вторичного амина в присутствии катализатора – трех капель свежеприготовленной суспензии 1г CuCl в 3,5 мл ДМФА поместили в микроволновую установку и подвергли облучению в течение 4 минут при мощности 350 Вт.

2,4-динитрофенилгидразон 3-амино-1-фенил-пропанона-1 (V-VIII). 0,01 моль 2,4-динитрофенилгидразин растворяют в концентрированной серной кислоте, затем осторожно приливают 2 мл воды и к еще теплому раствору приливают соответствующий аминокетон, растворенный в спирте. Выпавший осадок ярко оранжевого цвета перекристаллизовывают из диоксана.

2-Аминометил-циклогексанон (IX-XII) 0,013 моля соответствующего вторичного амина смешивают с соляной кислотой при охлаждении. К раствору получившегося гидрохлорида вторичного амина прибавляют 0,01 моля циклогексанона, 0,013 моля параворма и в присутствии катализатора – трех капель свежеприготовленной суспензии 1г CuCl в 3,5 мл ДМФА подвергли мв-облучению в течение 10 минут при мощности 70 Вт. Реакционную массу фильтруют от избытка параворма, затем раствор упаривают под вакуумом. Продукт перекристаллизовывают из спирта.

2,4-Динитрофенилгидразон 2-аминометил-циклогексанона (XIII-XVI) 0,01 моль 2,4-динитрофенилгидразин растворяют в концентрированной серной кислоте, затем осторожно приливают 2 мл воды и к еще теплому раствору приливают соответствующий аминокетон, растворенный в спирте. Выпавший осадок ярко-желтого цвета перекристаллизовывают из диоксана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Органические реакции. М.:Иностранная литература.1948 Т.1. С.399-456.
2. Pelle Lidstrom, Jason Tierney, Bernard Wathey, Jacob Westman. Microwave assisted organic synthesis – a review. *Tetrahadron*. V. 57. 2001. P. 9225-9283.
3. Laurence Perreux, Andre Loupy. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahadron*. V. 57. 2001. P. 9199-9223.
4. C. Oliver Kappe, Doris Dallinger The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews*. 2006. V. 5. P. 51-64.

Резюме

Қысқатолқынды сәулелендіру жағдайындағы Манних бойынша ацетофенон және циклогексанонды аминометилдеудің жаңа тиімді әдісі қарастырылған. Ұсынылған әдіс арнайы құралдардың қажет етпейді және сандық шығымдарға қысқа уақыт ішінде әкеледі.

TOO «Институт органического
синтеза и углехимии РК»
г. Караганда

Поступила 12.02.2008 г.