

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРОВ В РЕАКЦИЯХ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ

© Гаджиева Гюльсум Энвер

Институт нефтехимических процессов им. Ю.Г. Мамедалиева, Азербайджан, г. Баку;
к.х.н., в.н.с. лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП,
guslum.mete@mail.ru

Аннотация. Реакции аминометилирования являются одним из важнейших методов получения β -аминокарбонильных соединений, которые находят весьма широкое применение в различных областях промышленности и сельского хозяйства, в частности в качестве добавок к топливам и маслам, полимерным материалам, биодобавок, фармацевтических препаратов в медицине и др. Среди катализаторов этой реакции из большого разнообразия особо выделяются соединения меди. Литературные сообщения последних лет показывают, что медь-содержащие производные являются достаточно востребованными катализаторами в реакции аминометилирования. В представленной работе показаны результаты исследований реакции Манниха с участием норборненилметанола, формальдегида и вторичных аминов в присутствии катализатора – хлорида одновалентной меди. Определены физико-химические показатели синтезированных соединений. Химическое строение и структура синтезированных соединений подтверждены методами инфра-красной спектроскопии, ядерно-магнитного резонанса, а также данными масс-спектрометрии. Выходы синтезированных соединений находились в пределах 42-75 %. Изучена антимикробная активность синтезированных соединений в отношении различных патогенных микроорганизмов (золотистый стафилококк, кишечная палочка, синегнойная палочка, грибы Кандида). Показана высокая антимикробная активность синтезированных соединений в отношении вышеуказанных микроорганизмов.

Ключевые слова: медь-содержащие катализаторы, реакция аминометилирования, основания Манниха, вторичные амины, норборненилметанол.

APPLICATION OF COPPER CONTAIN COMPOUNDS AS CATALYSTS IN AMINOMETHYLATION REACTIONS

© Gadzhieva Gulsum Enver

Mammadaliyev Institute of Petrochemical Processes, Azerbaijan, Baku; Ph.D. in chemistry,
assistant professor of the laboratory "Antimicrobial properties and bio-damage studies" INHP,
guslum.mete@mail.ru

Abstract. Aminomethylation reactions are one of the most important methods for the preparation of β -aminocarbonyl compounds, which are widely used in various fields of industry and agriculture, in particular, as additives to fuels and oils, polymeric materials, bioadditives, pharmaceutical preparations in medicine, etc. Among of the catalysts for this reaction, copper compounds stand out from a wide variety. Literature reports of recent years show that copper-containing derivatives are quite popular catalysts in the aminomethylation reaction. The presented work shows the results of studies of the Mannich reaction involving norbornenylmethanol, formaldehyde, and secondary amines in the presence of a catalyst, cuprous chloride. The physicochemical parameters of the synthesized compounds were determined. The chemical structure and structure of the synthesized compounds were confirmed by infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance, and mass spectrometry data. The yields of the synthesized compounds were in the range of 42-75%. The antimicrobial activity of the synthesized compounds against various pathogenic microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida fungi*) was studied. The high antimicrobial activity of the synthesized compounds against the above microorganisms was shown.

Key words: copper-containing catalysts, aminomethylation reaction, Mannich bases, secondary amines, norbornenylmethanol.

Введение. Известно, что одним из наиболее широко используемым катализаторов в реакции аминометилирования являются соединения меди. Так, в работе [1] показано, что желтые полимерные соединения алкинил-меди (I), наблюдаемые в трехкомпонентных реакциях Манниха алкинов, вторичных аминов и альдегидов, являются прекатализаторами, дающими каталитические комплексы алкинов меди (I) при взаимодействии со вторичными аминами. Взаимодействие этих комплексов с ионами иминия (образованными из альдегидов или их эквивалентов, включая CH_2Cl_2) приводит к образованию оснований Манниха с высокими выходами.

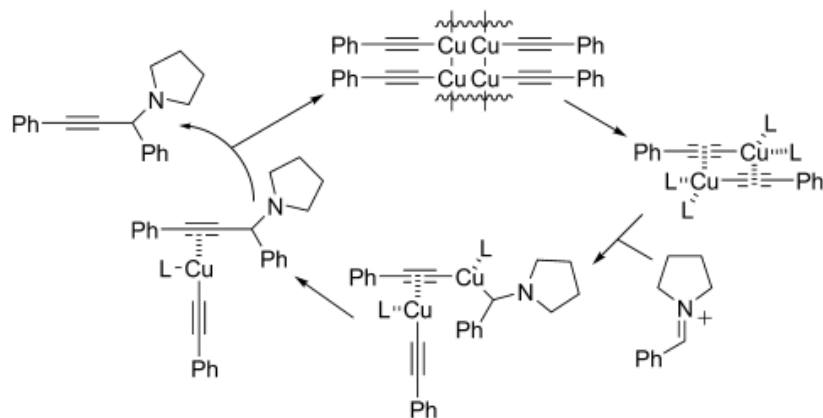
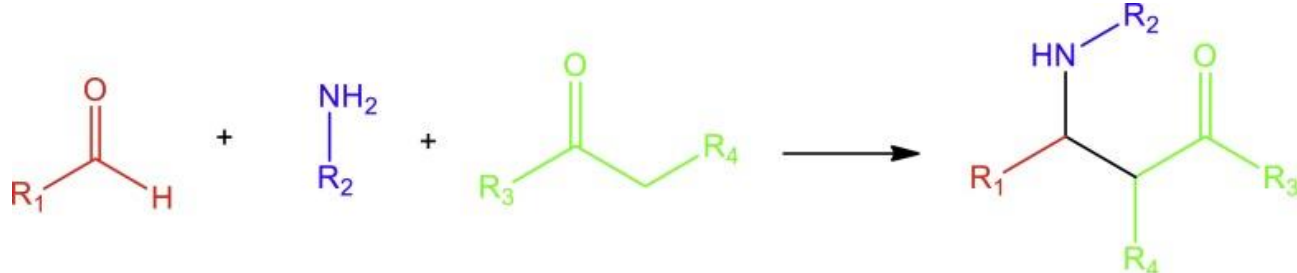


Схема 1. Реакция аминометилирования с участием алкинов, альдегидов в вторичных аминах в присутствии алкинил меди (I)

В работе [2] описана экологически чистая одnoreакторная многокомпонентная реакция различных альдегидов, аминов и нитроалканов для синтеза β -нитроаминов. Показано, что Amberlyst A-21 на носителе CuI оказался высокоэффективным новым гетерогенным катализатором для трехкомпонентной нитро-реакции Манниха между альдегидами, аминами

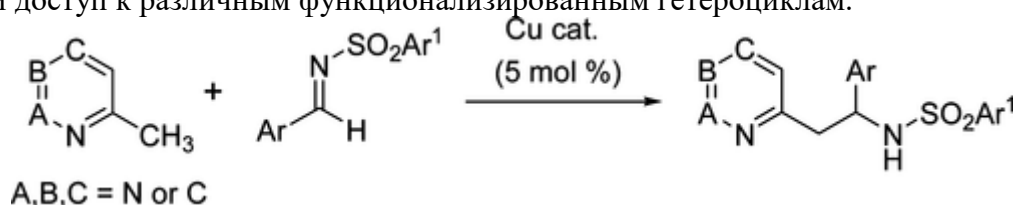
и нитроалканами. Разработанный метод выполняется в среде, не содержащей растворителей, для получения различных β -нитроаминов с выходом от хорошего до превосходного в течение короткого времени реакции. Катализатор можно легко приготовить и восстановить. Он был протестирован до восьми раз с незначительной потерей активности.



$R_1, R_2, R_3, R_4 = H, \text{ alkyl, aryl}$

Схема 2. Трехкомпонентная реакция Манниха с участием альдегидов, аминнов и нитроалканов

Был разработан метод практического и прямого добавления α - и γ -алкилазаренов к N-сульфонилальдимидам [3]. Отмечено, что соли меди действуют как эффективные катализаторы кислоты Льюиса для прямых реакций типа Манниха, обеспечивая мягкий и быстрый доступ к различным функционализированным гетероциклам.



$A, B, C = N \text{ or } C$

Схема 3. Реакция аминометилирования для получения функционально замещенных гетероциклов

В работе [4] предложен новый метод образования связи C-C посредством комбинации реакции кросс-дегидрогенизирующего связывания и реакции нитро-Манниха, катализируемой с использованием бромида меди в присутствии окисляющего реагента трет-БуООН. Авторы отмечают, что эта комбинированная реакция обеспечивает простой и эффективный каталитический метод конструирования β -нитроамина посредством реакции между связями sp^3 C-H.

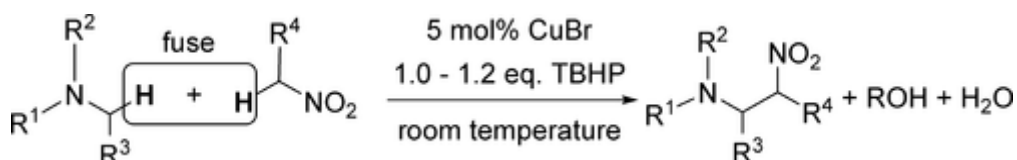


Схема 4. Получение β -нитроамина с помощью комбинированной реакции нитро-Манниха

Сообщается [5], что хиральные азиридины являются структурными единицами, обнаруженными во многих биологически активных соединениях, и являются важными строительными блоками в органическом синтезе. В этой работе путем слияния образования нуклеофилов посредством декарбоксилирования, катализируемого медью (I), и активации плохо электрофильных 2H-азиринов посредством протонирования карбоновыми кислотами раскрывается асимметричная декарбоксилирующая реакция Манниха между α, α -дизаме-

ценными цианоуксусными кислотами и 2Н-азиринами, что приводит к образованию хиральных азиридинов, содержащих вицинальные тетразамещенные и ациклические четвертичные стереогенные углеродные центры с диастерео- и энантиоселективностью от хорошей до отличной.

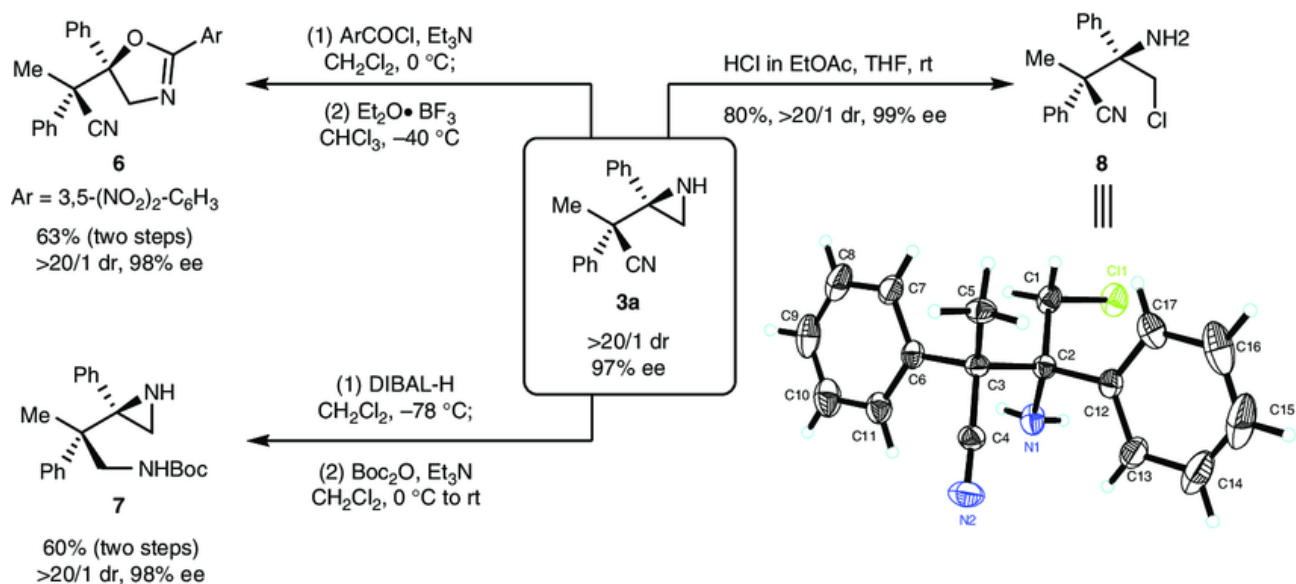


Схема 5. Получение хиральных азиридинов по реакции аминотетирования

В работе [6] разработана катализируемая медью реакция окислительной β-функционализации аминов типа Манниха. В присутствии окислителя и медного катализатора третичные амины реагируют с *N*-тозилимином, давая синтетически важные 1,3-диамины и енамины соответственно. Предварительные механистические исследования показали, что окисление третичного амина до промежуточного енамина запускает последующие реакции типа Манниха с *N*-тозилимином и, таким образом, делает возможной прямую β-функционализацию третичных аминов.

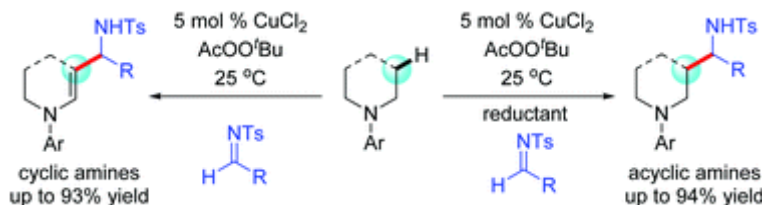


Схема 6. Получение функционализированных аминов посредством реакции Манниха

Исследована конденсация Манниха альдегидов, аминов и терминальных алкинов, катализируемая 10 мол. % CuCl₂ в отсутствие растворителя [7]. Компоненты просто смешивали и нагревали вместе в вакууме без какой-либо необходимости в твердом носителе или растворителе. Это приводит к образованию продуктов Манниха с высокими выходами.

Показано [8], что разработано новое применение наночастиц йодида меди в качестве эффективного катализатора для синтеза производных 2,3-дизамещенного бензо[*b*]фурана посредством трехкомпонентного сочетания альдегидов, вторичных аминов и алкинов. Представленный метод является экологичным, эффективным, недорогим и удовлетворительным для получения продуктов с высоким выходом и коротким временем реакции за счет использования новых наноразмерных материалов.

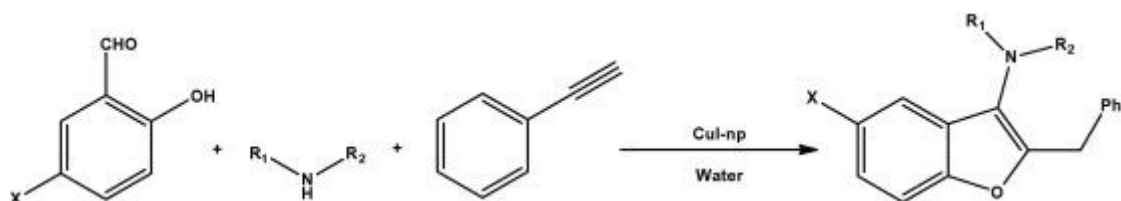


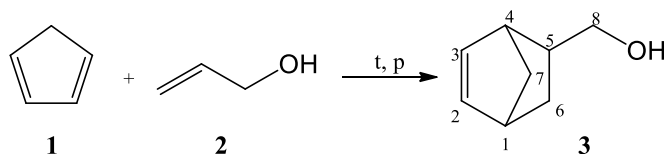
Схема 7. Получение производных 2,3-дизамещенного бензо[*b*]фурана

Анализ результатов вышеприведенных исследований [1-8] показывает, что соединения меди являются наиболее востребованными катализаторами в реакции Манниха. В связи с этим в наших работах [9-11] был использован хлорид меди (I) в качестве катализатора для трехкомпонентной реакции аминотетрациклизации с участием норборненилметанола, формальдегида и вторичных аминов.

Материалы и методы. Для синтеза исходного 5-норборн-2-енилметанола был использован дициклопентадиен (ДЦПД), взятый из побочной фракции C_5 жидких продуктов пиролиза, которые получают на установке ЭП-300 в городе Сумгайыт. Фракция C_5 жидких продуктов пиролиза, состоящая главным образом из пентан-амиленов, изопрена, пипериленов, ЦПД, метилциклопентадиенов, а также в некотором количестве сопутствующих бензола и толуола, представляет собой жидкость желтоватого оттенка, с неприятным запахом, выкипающая в пределах 32–72°C. Вначале пирококденсат с пиролизной установки перегоняли простой перегонкой отделив C_5 фракцию с температурой кипения 32–72°C, которую затем в течении 2 ч нагревали в автоклаве. Далее атмосферной перегонкой содержимого автоклава отделялась фракция пентадиенов (смесь изопрена и пиперилена). Остаток перегоняли в вакууме для отделения фракции ДЦПД.

Исходный аллиловый спирт использовали реактивный. Перед использованием сушили над $MgSO_4$ и перегнали.

Реакция получения норборненилметанола протекает по нижеприведенной схеме:



Вторичные амины использовали коммерческие. Перед использованием, все реагенты перегнали и определили их физико-химические константы, которые совпадают с литературными данными. В качестве растворителя был использован бензол, который был очищен и высушен известным методом.



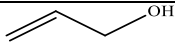
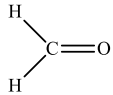
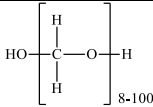
Параформальдегид – продукт полимеризации формальдегида, состоящий из 8–100 мономеров. При нагревании деполимеризуется до формальдегида. Использовался в виде реактивного порошка.

Физико-химические показатели исходных соединений представлены в таблице 1

Таблица 1

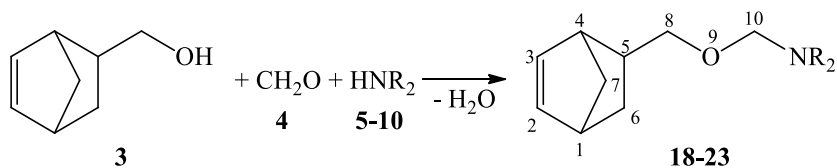
Физико-химические показатели исходных соединений

Реагент	Сост. при н.у.	М, г/моль	$T_{пл.}$, °C	$T_{кип.}$, °C	ρ , г/см ³	n_D^{20}	Химическая структура

Дициклопентадиен	Жидк.	132	32.5	173	0.975	1.5110	
Циклопентадиен (1)	Жидк.	66	-97	41	0.802	1.445	
Аллиловый спирт (2)	Жидк.	58	-129	97	0.854	1.4135	
Формальдегид (4)	Газ	30	-118	-19	0.8153	-	
Параформальдегид	Тверд.	258-3018	120	-	1.420	-	
Диэтиламин (5)	Жидк.	73.14	-48	56.3	0.707	1.3864	$C_2H_5-N-C_2H_5$
Дипропиламин (6)	Жидк.	101.2	-39.6	110	0.738	1.4040	$C_3H_7-N-C_3H_7$
Дибутиламин (7)	Жидк.	129.24	-61.9	159.6	0.766	1.4175	$C_4H_9-NH-C_4H_9$
Диизобутиламин (8)	Жидк.	129.24	-73.5	139.5	0.745	1.4093	$C_4H_9-NH-C_4H_9$
Дипентиламин (9)	Жидк.	157.3	-90	203	0.7771	1.4272	$C_5H_{11}-NH-C_5H_{11}$
Дигексиламин (10)	Жидк.	185.36	-	193	0.795	1.4320	$C_6H_{13}-NH-C_6H_{13}$
Хлорид меди	Тв.	99	426	1490	4.145	-	$CuCl$

Результаты и их обсуждение. Методика получения норборненсодержащих оснований Манниха в присутствии катализатора хлорида меди (I) заключалась в следующем. В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, термометром, ловушкой Дина-Старка и обратным холодильником, к 0.2 молям параформа, разбавленного в 20 мл бензола, при перемешивании по каплям добавили 0.1 моля норборненилметанола (3), разбавленного в 20 мл бензола. Затем, продолжая перемешивание, по каплям добавили раствор 0.1 моля вторичного амина (5–10) в 20 мл бензола. Перемешивание продолжали при температуре 78–80°C в течении 4–5 ч. После охлаждения смесь обработали аммиачным раствором (10%). Промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили над $MgSO_4$. Отогнали бензол, остаток перегоняли в вакууме.

Реакция получения целевых продуктов протекает по нижеприведенной схеме:



где R = C_2H_5 (5, 18); C_3H_7 (6, 19); C_4H_9 (7, 20); *i*- C_4H_9 (8, 21); C_5H_{11} (9, 22); C_6H_{13} (10, 23).

На рис. 1 показан ИК-спектр одного из синтезированных норборненсодержащих оснований Манниха

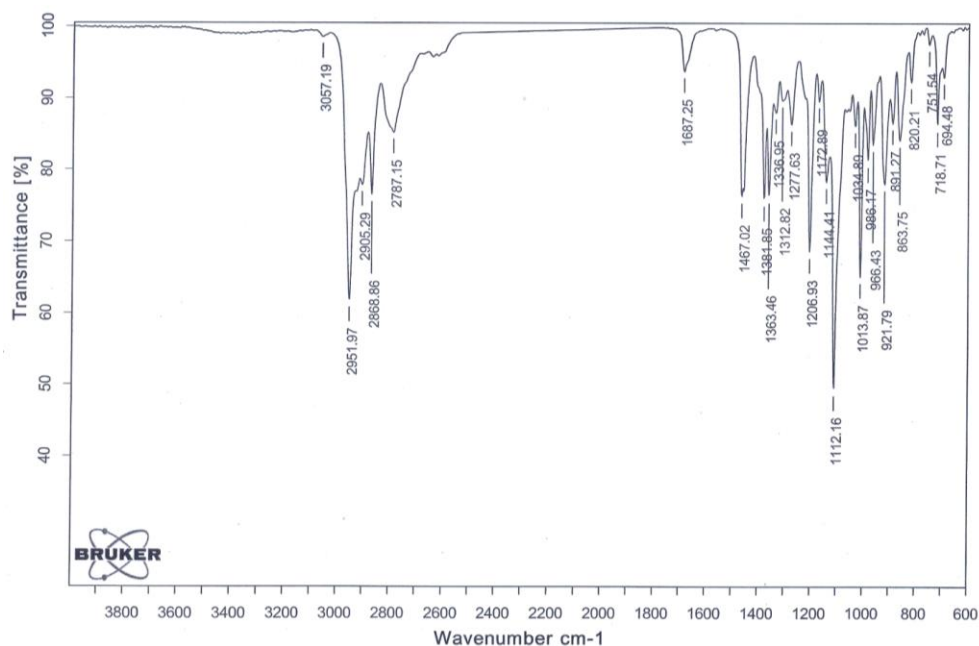


Рис. 1. ИК спектр 5-(*N,N*-диизобутиламино)метоксиметил бицикло [2.2.1]-гепт-2-ена (21)

В ИК спектрах синтезированных соединений (**18–23**) обнаружены полосы поглощения в областях 2961–2803, 1463–1343 cm^{-1} , характерные для связи С–Н ($\nu_{\text{C-H}}$) групп CH_3 и CH_2 . Деформационные колебания связей простого эфира С–О–С ($\nu_{\text{C-O}}$) проявляются в области 1172–1048 cm^{-1} в виде интенсивной полосы поглощения. В молекулах соединений (**18–23**) присутствует этиленовый фрагмент, колебания С–Н связей которого наблюдаются в областях 3059–3057 cm^{-1} и 987–816 cm^{-1} , отвечающие за валентные ($\nu_{\text{C-H}}$) и деформационные ($\delta_{\text{C-H}}$) колебания связей, соответственно. Колебания кратной связи ($\delta_{\text{C=C}}$) этиленового фрагмента наблюдаются в виде слабого пика в областях 1687–1629 cm^{-1} .

Данные ^1H ЯМР спектроскопии синтезированных соединений (**18–23**) показывают, что сигналов от протонов норборненого фрагмента почти не смещаются, оставаясь в тех же областях (рис. 2). Протоны кратной связи $\text{HC}=\text{CH}$ норборненого фрагмента дают сигналы в виде мультиплета в области $\delta = 5.93\text{--}6.12$ м.д., это доказывает, что в реакции не участвуют протоны кратной связи. Сигнал протона гидроксильной группы ОН норборнилметанола (**3**), проявляющийся в виде уширенного синглета в области $\delta = 3.915$ м.д., в спектрах соединений (**18–23**) не обнаружен, зато наблюдаются сигнал в виде синглета в области 4.07–4.17 м.д. (рис. 3.1.5), который относится к протонам OCH_2N фрагмента. Этим подтверждается, что в реакции аминотетилирования участвует водород ОН группы.

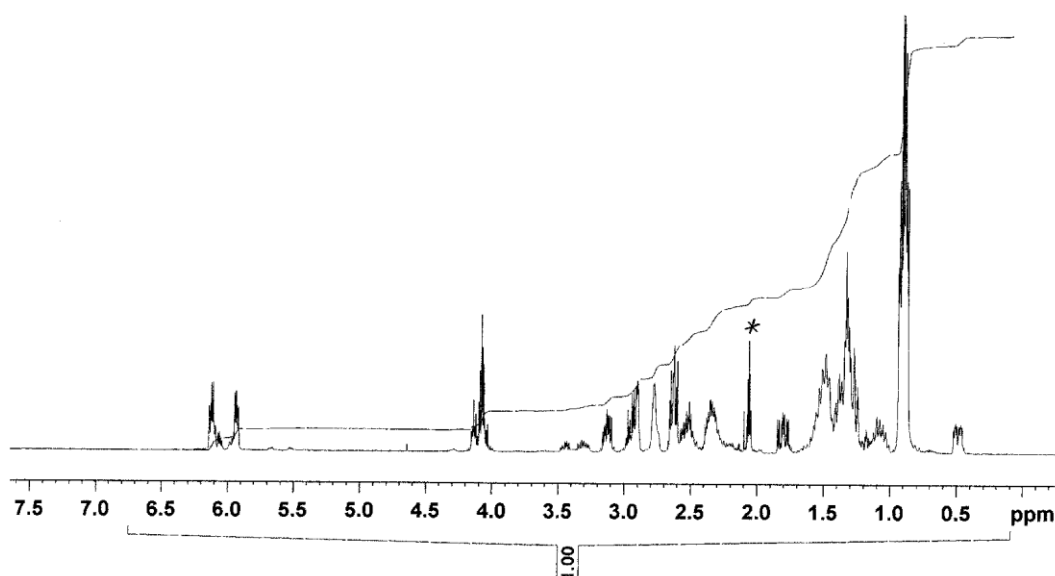


Рис. 2. ^1H ЯМР спектр 5-(*N,N*-дипентиламинометоксиметил) бицикло [2.2.1]-гепт-2-ена

Выход синтезированных соединений находился в пределах 42-75%. Наибольший выход наблюдался в присутствии медного катализатора с участием ди-гексилamina в качестве составляющего компонента реакции. Полученные соединения были испытаны в качестве антимикробных препаратов в отношении различных патогенных микроорганизмов, в том числе грамм-положительных (*золотистый стафилококк*), грамм-отрицательных бактерий (*кишечная палочка, синегнойная палочка*), а также дрожжеподобных грибов рода *Кандида*. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о наличии высокой антимикробной активности синтезированных соединений, что позволяет рекомендовать эти соединения в качестве местных антисептических препаратов.

Выводы. В представленной работе осуществлен синтез норборненсодержащих оснований Манниха на основе реакции аминометилирования в присутствии хлорида меди (I). В качестве исходных соединений взяты норборненилметанол, вторичные амины ряда $\text{C}_2\text{-C}_5$, а также формальдегид. Выходы соединений находились в пределах 42-75 %. Синтезированные норборненсодержащие основания Манниха были испытаны в качестве антимикробных препаратов. Выявлено наличие высокой антибактериальной активности синтезированных соединений. Полученные соединения предложены в качестве местных антисептических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buckley B., Khan A., Heaney H. Mannich Reactions of Alkynes: Mechanistic Insights and the Role of Sub-Stoichiometric Amounts of Alkynylcopper(I) Compounds in the Catalytic Cycle // *Chemistry. A European Journal*. 2012. Vol. 18, № 13. Pp. 3855-3858.
2. Bosica G., Zammit R. One-pot multicomponent nitro-Mannich reaction using a heterogeneous catalyst under solvent-free conditions // *Peer J*. 2018, Vol. 27, N 6. pp. 5065-5071
3. Rueping M., Tolstoluzhsky N. Copper Catalyzed C–H Functionalization for Direct Mannich Reactions // *Org. Lett*. 2011., № 5. Pp. 1095-1097.

- Zhiping L., Chao-Jun L. Highly Efficient Copper-Catalyzed Nitro-Mannich Type Reaction: Cross-Dehydrogenative-Coupling between sp^3 C–H Bond and sp^3 C–H Bond // *J. Amer. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, № 11. Pp. 3672-3673.
- Zhang H-J., Xie Y-C., Liang Y. Copper(I)-catalyzed asymmetric decarboxylative Mannich reaction enabled by acidic activation of 2H-azirines // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10, № 1. Pp. 1699-1704.
- Zhou M., Shou F.Z., Qilin Z. Copper-catalyzed Mannich-type oxidative β -functionalization of tertiary amines // *Chemical Communications*. 2017. Vol. 62, № 53. Pp. 8770-8773.
- Sharifi A., Mojtaba M., Naimi-Jamal R. A facile solvent-free one-pot three-component Mannich reaction of aldehydes, amines and terminal alkynes catalysed by $CuCl_2$ // *Journal of Chemical Research*. 2007. № 3. Pp. 129-132.
- Safaei-Ghomi J., Ghasemzadeh M.A., Qalenoee K. CuI-nanoparticles-catalyzed one-pot synthesis of benzo[b]furans via three-component coupling of aldehydes, amines and alkyne // *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016. Vol. 20, № 5. Pp. 502-509.
- Гаджиева Г.Э. Аминометоксипроизводные норборненилметанола как ингибиторы биокоррозии // *Журнал практика противокоррозионной защиты*. 2020. т. 25, № 1. С. 31-38.
- Гаджиева Г.Э. Биологически активные производные норборнена: синтез бицикло (2.2.1)-гепт-5-ен-содержащих оснований Манниха // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2021. № 4. С. 201-221
- Гаджиева Г.Э. Ионные жидкости в реакциях аминотилирования // *Процессы нефтехимии и нефтепереработки*. 2020. № 4. С. 234-241.

REFERENCES

- Buckley B., Khan A., Heaney H. Mannich Reactions of Alkynes: Mechanistic Insights and the Role of Sub-Stoichiometric Amounts of Alkynylcopper(I) Compounds in the Catalytic Cycle // *Chemistry. A European Journal*. 2012. Vol. 18, № 13. Pp. 3855-3858.
- Bosica G., Zammit R. One-pot multicomponent nitro-Mannich reaction using a heterogeneous catalyst under solvent-free conditions // *Peer J*. 2018, Vol. 27, N 6. pp. 5065-5071
- Rueping M., Tolstoluzhsky N. Copper Catalyzed C–H Functionalization for Direct Mannich Reactions // *Org. Lett.* 2011., № 5. Pp. 1095-1097.
- Zhiping L., Chao-Jun L. Highly Efficient Copper-Catalyzed Nitro-Mannich Type Reaction: Cross-Dehydrogenative-Coupling between sp^3 C–H Bond and sp^3 C–H Bond // *J. Amer. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, № 11. Pp. 3672-3673.
- Zhang H-J., Xie Y-C., Liang Y. Copper(I)-catalyzed asymmetric decarboxylative Mannich reaction enabled by acidic activation of 2H-azirines // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10, № 1. Pp. 1699-1704.
- Zhou M., Shou F.Z., Qilin Z. Copper-catalyzed Mannich-type oxidative β -functionalization of tertiary amines // *Chemical Communications*. 2017. Vol. 62, № 53. Pp. 8770-8773.
- Sharifi A., Mojtaba M., Naimi-Jamal R. A facile solvent-free one-pot three-component Mannich reaction of aldehydes, amines and terminal alkynes catalysed by $CuCl_2$ // *Journal of Chemical Research*. 2007. № 3. Pp. 129-132.

8. Safaei-Ghomi J., Ghasemzadeh M.A., Qalenoey K. CuI-nanoparticles-catalyzed one-pot synthesis of benzo[b]furans via three-component coupling of aldehydes, amines and alkyne // *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016. Vol. 20, № 5. Pp. 502-509.
9. Gadzhieva G.E. Aminomethoxy derivatives of norbornenyl methanol as biocorrosion inhibitors // *Journal of practice of anticorrosion protection*. 2020. Т. 25, № 1. Pp. 31-38.
10. Gadzhieva G.E. Biologically active derivatives of norbornene: synthesis of bicycle (2.2.1)-hept-5-ene-supporting Mannich bases // *Chemistry for sustainable development*. 2021. № 4. Pp. 201-221.
11. Gadzhieva G.E. Ionic liquids in aminomethylation reactions // *Processes of petrochemistry and refining*. 2020. № 4. Pp. 234-241.