

Ж. В. Игнатович, К. Н. Гусак, Т. В. Чернихова,  
Н. Г. Козлов<sup>а</sup>, Е. В. Королева

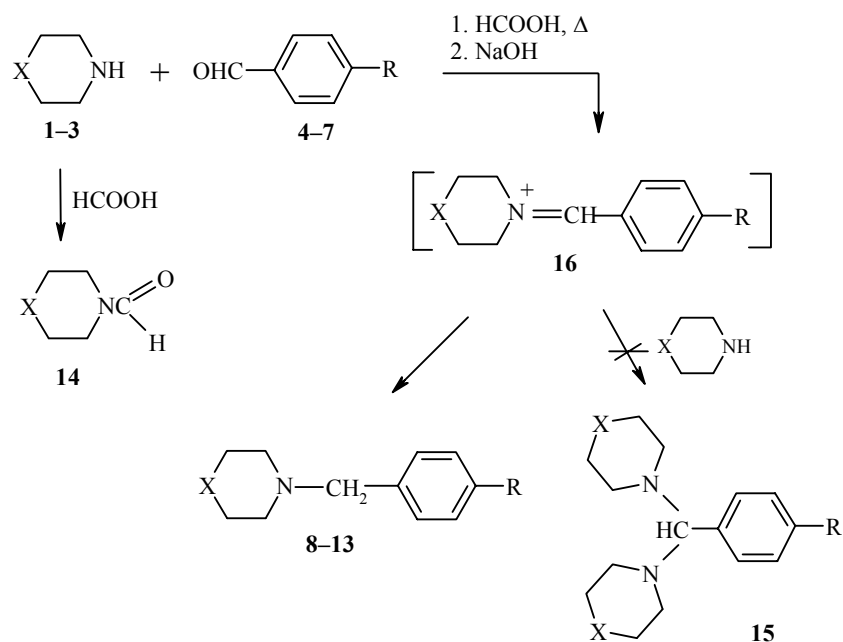
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ  
С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ – ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД  
СИНТЕЗА ФУНКЦИОНИЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
АМИНОВ**

Предложен метод бензилирования вторичных гетероциклических аминов функционализированными производными бензальдегида в присутствии муравьиной кислоты в условиях, близких к аминированию по реакции Лейкарта–Валлаха.

**Ключевые слова:** N-метилпиперазин, муравьиная кислота, пирролидин, производные бензальдегида, восстановительное аминирование.

Пиперазиновый цикл является ключевым структурным фрагментом большой группы соединений, широкий спектр биологической активности которых обуславливает интерес к развитию рациональных методов их получения [1–3]. Одним из вариантов конструирования соединений на основе пиперазина является синтез функционализированных бензилпроизводных. Такие производные можно получить прямым алкилированием амина бензилгалогенидами либо восстановительным амидированием производных бензойной кислоты [4, 5]. Нами была исследована реакция N-метилпиперазина, а также пирролидина и морфолина с *n*-замещенными бензальдегидами в присутствии муравьиной кислоты. Реакция представляет собой по сути объединение в один процесс получения карбонильного производного амина и его последующего восстановления. Однако проблема в данном случае заключается не только в подборе восстановителя для образующегося имина *in situ*, но и в чувствительности к применяемому восстановителю функциональных групп в ароматическом соединении. Реакция Лейкарта–Валлаха (восстановителем является муравьиная кислота) применяется более ограниченно, чем каталитическое восстановление водородом [4]. Тем не менее этот метод позволяет использовать соединения, содержащие лабильные в реакциях каталитического восстановления функциональные заместители, и обеспечивает удовлетворительный выход третичных аминов.

Так, из вторичных гетероциклических аминов **1–3** и функционализированных производных бензальдегида **4–7** с использованием в качестве восстановителя муравьиной кислоты в условиях, близких к условиям реакции Лейкарта–Валлаха, бензиламины **8–13** получены с препаративными выходами.



1-3, 8-11, 14 X = NMe; 4 R = COOH; 5 R = COOMe; 6 R = NO<sub>2</sub>; 7 R = H;  
 8 R = COOH; 9 R = COOMe; 10 R = NO<sub>2</sub>; 11 R = H; 12 R = COOMe, X = -;  
 13 R = COOMe, X = O

Наиболее существенным побочным процессом в исследуемой реакции было формилирование амина с образованием формамида **14**, выход которого достигал 25% при использовании в реакции трудно растворимых производных бензальдегида. Продукт восстановления альдегидной группы исходного бензальдегида – соответствующий бензиловый спирт образовывался в количестве менее 10%. Образование аминалей **15** в результате стабилизации карбонийиммониевого иона **16**, возможной путем присоединения второй молекулы амина и отмечавшейся ранее в реакциях получения аминов по Лейкарту–Валлаху, не наблюдалось.

Наличие функциональных заместителей в арильном фрагменте бензиламина обеспечивает доступный известными методами переход к широкому кругу производных гетероциклических аминов, которые являются предшественниками большого числа лекарственных препаратов, а также сами по себе проявляют высокую и разнообразную биологическую активность [5-7].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на Фурье-спектрофотометре Nicolet Protégé-460. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker AC-500 (500 и 100 МГц соответственно) и Tesla BS-567 (100 МГц) в CDCl<sub>3</sub> и D<sub>2</sub>O, внутренний стандарт ТМС и 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонат. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent Technoligis

6850/5973 в режиме ионизации ЭУ с энергией 70 эВ. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100  $\mu$  (Чехия), ТСХ – на пластинках Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck) в системе хлороформ–метанол, 85:15, проявление иодом и УФ.

**Взаимодействие вторичных аминов с производными бензальдегида.** При охлаждении льдом смешивают 0.1 моль амина с 0.5 моль муравьиной кислоты и выдерживают 10–15 мин до образования соли. Охлаждение убирают, прибавляют в один прием 0.12 моль альдегида и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании при 180–200 °С в течение 6–8 ч. По окончании реакции к реакционной смеси приливают 50 мл воды, подкисляют 10% HCl до pH 3 и экстрагируют эфиром 3  $\times$  100 мл. Экстракт, который содержит, в основном, формильное производное амина и исходный альдегид, отбрасывают. Водный остаток обрабатывают 20% NaOH до pH 9 и экстрагируют целевой продукт реакции эфиром и хлороформом, объединенные экстракты сушат MgSO<sub>4</sub> и упаривают в вакууме. Твердые продукты перекристаллизовывают. Для получения аналитически чистых бензиламинов **9–13** остаток реакционной смеси после упаривания хроматографируют на колонке с силикагелем (хлороформ–метанол, градиентное элюирование).

**4-(4-Карбоксибензил)-1-метилпиперазин (8)** выделяют упариванием нейтрального водного раствора после избыточной экстракции реакционной смеси хлороформом с выходом 40%. Т. пл. 228 °С (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1296, 1350, 1461, 1643, 2820–3400. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.81 (3H, с, CH<sub>3</sub>-N); 2.5–3.4 (8H, CH<sub>2</sub> пиперазина); 3.72 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ar); 7.38 (2H, д, *J* = 8.0, аром.); 7.88 (2H, д, *J* = 8.0, аром.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ , м. д.: 174.71 (COOH); 136.97; 135.80; 129.70; 128.79; 60.27 (CH<sub>2</sub>Ar); 52.35; 48.98 (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; 42.50 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 234 [M]<sup>+</sup> (40), 190 [M-COO]<sup>+</sup> (30), 135 [HO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100), 99 [NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (70), 44 [CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (90). Найдено, %: С 66.78; Н 7.65; N 12.10. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.66; Н 7.61; N 11.90.

**1-Метил-4-(4-метоксикарбонилбензил)пиперазин (9)**. Выход 70%. Маслянистая жидкость. ИК спектр (пленка),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 610, 755, 1280, 1735, 3200–3400. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>-N); 2.48 (8H, м, CH<sub>2</sub> пиперазина); 3.57 (2H, с, CH<sub>2</sub> Ar); 3.92 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.43 и 7.99 (4H, два д, *J* = 8.0, аром.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ , м. д.: 45.99; 51.90; 53.06; 55.02; 62.52; 64.69; 128.81; 128.87; 129.46; 143.78; 167.05. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 248 [M]<sup>+</sup> (90), 177 (60), 149 [M-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 99 [NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (80). Найдено, %: С 67.54; Н 7.98; N 11.59. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.74; Н 8.06; N 11.29.

**1-Метил-4-(4-нитробензил)пиперазин (10)**. Выход 47%. Масло. ИК спектр (пленка),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1420, 1535, 1650. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.69 (3H, с, CH<sub>3</sub>-N); 2.67 (8H, м, CH<sub>2</sub> пиперазина); 3.75 (2H, с, CH<sub>2</sub> Ar); 7.89 и 7.99 (4H, два д, *J* = 8.0, аром.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 235 [M]<sup>+</sup> (90), 136 [M-N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe]<sup>+</sup> (100), 99 [N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-Me]<sup>+</sup> (90). Найдено, %: С 61.39; Н 7.23; N 18.07. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.29; Н 7.19; N 17.87.

**4-Бензил-1-метилпиперазин (11)** выделяют в виде маслянистой жидкости, *R<sub>f</sub>* 0.6 (хлороформ–метанол, 9:1). Выход 77%. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 980, 1060, 1100, 1440. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, CH<sub>3</sub>-N); 2.44 (8H, м, CH<sub>2</sub> пиперазина); 3.49 (2H, с, CH<sub>2</sub> Ar); 7.27 (5H, м, аром.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 190 [M]<sup>+</sup> (70), 146 (20), 119 (45), 99 [NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (40), 91 [H<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 76.04; Н 9.49; N 15.03. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.80; Н 9.42; N 14.83. (Впервые синтезирован и охарактеризован в виде гидрохлорида [8].)

**1-(4-Метоксикарбонилбензил)пирролидин (12)**. Масло. *R<sub>f</sub>* 0.54 (хлороформ–метанол, 9:1). Выход 50%. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1730. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.97 м и 2.97 м (8H, CH<sub>2</sub> пирролидина); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.11 (2H, с, CH<sub>2</sub> Ar); 7.41 и 7.95 (4H, два д, *J* = 8.0, аром.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 219 [M]<sup>+</sup> (100), 149 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup> (70), 121 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH]<sup>+</sup> (45), 135 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (90). Найдено, %: С 71.48; Н 7.70; N 6.51. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 71.23; Н 7.76; N 6.39.

**1-(4-Метоксикарбонилбензил)морфолин (13)** выделяют в виде масла, *R<sub>f</sub>* 0.55. Выход 50%. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1740. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.2 м и 3.48 м (8H, NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O); 3.63 (2H, с, CH<sub>2</sub> Ar); 3.81 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.32 и 7.80 (8H, два д, *J* = 8.5, аром.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 235 [M]<sup>+</sup> (80), 149 [M-OC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup> (100), 121 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH]<sup>+</sup> (45), 86 [OC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup> (65). Найдено, %: С 66.66; Н 7.12; N 6.0. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.42; Н 7.22; N 5.9.

**1-Метил-4-формилпиперазин (14)** выделяют в виде маслянистой жидкости, *R<sub>f</sub>* 0.4 (хлороформ–метанол, 9 : 1). ИК спектр (пленка),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1040, 1460, 1690. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,

$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.28 (3H, с, CH<sub>3</sub>-N); 2.34 и 2.39 (4H, два т,  $J = 5.1$ , (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-CH<sub>3</sub>); 3.36 и 3.53 (4H, два т,  $J = 5.0$ , (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-C(O)H); 7.99 (1H, с, HC=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 128 [M]<sup>+</sup> (100), 99 [M-C(O)H]<sup>+</sup> (80), 70 (80), 56 (75), 42 (75). Найдено, %: С 56.60; Н 9.22; N 21.50. С<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 56.25; Н 9.37; N 21.88. (По данным [9, 10]: т. кип. 94–95 °С (3 мм рт. ст.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (C=O); масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 128 [M]<sup>+</sup>).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. L. Romero, R. A. Morge, C. Biles, N. Berrios-Pena, P. D. May, J. R. Palmer, P. D. Johnson, G. W. Smith, A. G. So, P. A. Aristoff, *J. Med. Chem.*, **37**, 999 (1994).
2. C. C. Enguehard-Gueiffier, H. Hübner, Ah. Hakmaoui, H. Allouchi, P. Gmeiner, A. Argiolas, M. R. Melis, A. Gueiffier, *J. Med. Chem.*, **49**, 3938 (2006).
3. D. L. Romero, M. Busso, C.-K. Tan, F. Reusser, J. R. Palmer, P. A. Aristoff, A. G. So, L. Resnick, W. G. Tarplay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 8806 (1991).
4. G. L. Regnier, R. J. Canevari, M. J. Laubie, J. C. LeDouary, *J. Med. Chem.*, **11**, 1151 (1968).
5. J. D. Venable, H. Cai, W. Chai, C. A. Dvorak, C. A. Grice, J. A. Jablonowski, C. R. Shah, A. K. Kwok, K. S. Ly, B. Pio, J. Wei, P. J. Desai, W. Jiang, S. Nguyen, P. Ling, S. J. Wilson, P. J. Dunford, R. L. Thurmond, T. W. Lovenberg, L. Karlsson, N. I. Carruthers, J. P. Edwards, *J. Med. Chem.*, **48**, 8289 (2005).
6. D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.*, **103**, 901 (2003).
7. M. Leopoldo, P. de Giorgio, F. Berardi, E. Lacivita, N. A. Colabuto, R. Perrone, V. Tortorella, *J. Med. Chem.*, **45**, 5727 (2002).
8. R. Baltzly, J. S. Buck, E. Lorz, W. Schon, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 263 (1944).
9. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, Ю. Н. Шейнкер, Р. А. Алексанян, С. С. Васильян, А. А. Калдрикян, И. А. Джигацнанян, *Арм. хим. журн.*, **21**, 603 (1968).
10. Ю. Ш. Гольдберг, М. В. Шиманская, *ЖОрХ*, **18**, 2036 (1982).

Институт химии новых материалов  
НАН Белоруссии, Минск 220141  
e-mail: evk@ichnm.basnet.by

Поступило 21.07.2006

<sup>a</sup>Институт физико-органической химии  
НАН Белоруссии, Минск 220072  
e-mail: loc@ifoch.bas-net.by