

УДК 547.572:518

В. М. Мохов, Ю. В. Попов, Чан Тхань Вьет

МОДИФИКАЦИЯ РЕАКЦИИ ЛЕЙКАРТА-ВАЛЛАХА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТАЛИЗА НАНОЧАСТИЦАМИ МЕДИ

Волгоградский государственный технический университет

E-mail: tons@vstu.ru

Обнаружено, что реакция Лейкарта-Валлаха с участием адамантанона-2 и некоторых других циклических кетонов может протекать при 100 °С и небольшом избытке формамида или формиата алкиламина при использовании каталитических количеств наночастиц меди. Строение синтезированных продуктов подтверждено ЯМР¹H-спектроскопией.

На основе изученной модификации разработан новый способ получения ранее труднодоступных адантилалкиламинов.

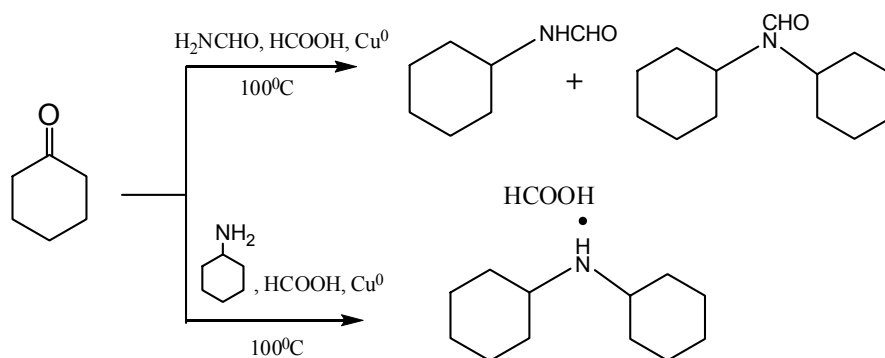
Ключевые слова: реакция Лейкарта-Валлаха, циклические кетоны, наночастицы меди.

Реакция Лейкарта-Валлаха широко применяется в качестве препаративного метода получения аминов из карбонильных соединений. В классическом способе осуществления данной реакции, помимо соответствующего альдегида или кетона, применяется значительный мольный избыток формамида или соответствующего формильного аминопроизводного (вплоть до 20-кратного) и муравьиной кислоты (до 10-кратного). Температура процесса (за исключением альдегидов и низших кетонов) составляет не ниже 160 °С, чаще 180–200 °С. Несмотря на простоту проведения и аппаратного оформления данного процесса, выходы аминов, как правило, достаточно высоки (60–90 %) [1]. Однако наряду с рядом преимуществ данная реакция имеет и недостатки, в качестве которых следует отметить значительное осмоление реакционной смеси вследствие длительного нагревания, значительный расход формамида и муравьиной кислоты, длительное время синтеза (до 12–18 ч), высокие требования к обезвоженности исходных реагентов. Кроме этого, по окончании реакции образуются не целевые амины, а соответствующие амиды муравьиной кислоты, требующие зачастую длительного гидролиза и последующего выделения продуктов.

Так как классический способ требует достаточно жестких условий, в последние годы проводился ряд работ по его модификации с использованием металлокомплексного катализа [2–4]. Дороговизна и труднодоступность соединений металлов платиновой группы серьезно ограничивает применимость указанных модификаций, поэтому актуален поиск дешевого и доступного катализатора для реакций гидроаминирования.

Авторами обнаружено, что ряд циклических кетонов вступает в реакцию Лейкарта-Валлаха в гораздо более мягких условиях при применении квазигомогенного катализа ультрадисперсными частицами меди, способными образовывать прозрачный гомогенный коллоидный раствор в воде или реакционной массе, что соответствует размерам частиц менее 100 нм [5].

В качестве исходных кетонов были использованы метил-*n*-бутилкетон, метил-*изо*-бутилкетон, циклопентанон, циклогексанон, рацемическая камфора и адамантанон-2. Обнаружено, что циклогексанон в присутствии ультрадисперсной меди вступает в реакцию с формамидом и муравьиной кислотой уже при 100 °С, причем значительная (60–70 %) конверсия кетона достигается за три часа.



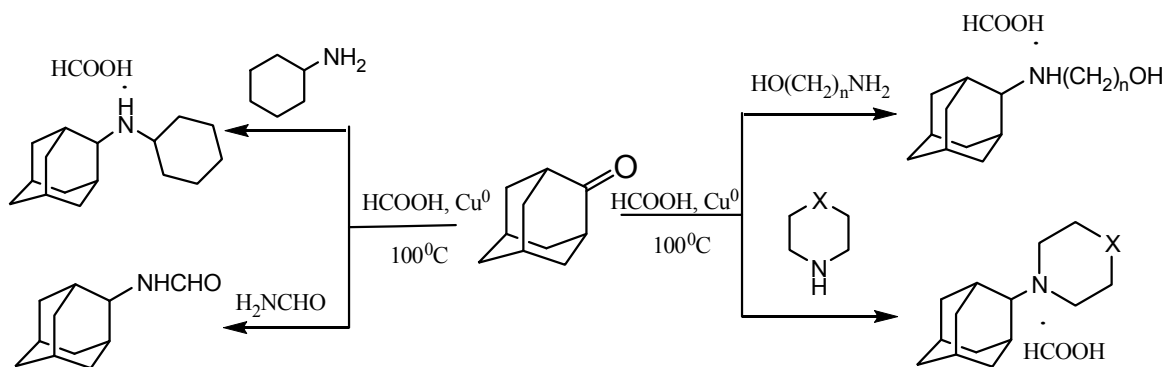
Обнаружено, что протекание реакции в данных условиях не сильно зависит от безводности исходных веществ и протекает с удовлетворительной скоростью в присутствии до 10 масс.% воды. Показано, что избыток формамида, меньше 3-кратного, приводит к образованию наряду с формиламиноциклогексаномом формильного производного дициклогексиламина. При эквимольном соотношении циклогексанона и формамида данные соединения образуются уже в близком к равному соотношении. Оптимальным соотношением кетон:формамид:НСООН является 1:3:3, при этом расход реагентов минимален, конверсия циклогексанона за 4–5 часов при 100 °С, выход циклогексиламина после гидролиза формильного производного достигает 85 %.

Кетоны каркасного строения интересны как субстраты в реакции Лейкарта-Валлаха тем, что у них затруднена или вообще невозможна енолизация, это важно для понимания механизма данного взаимодействия. К абсолютно неенолизируемым кетонам относится и адамантанон-2,

который тем не менее успешно реагирует с формамидом в условиях, аналогичных вышеописанным с образованием формиламиноадамантана. Обнаружено, что адамантанон-2 заметно уступает в реакционной способности циклогексанону при 100 °С, в том числе из-за своей частичной сублимации в условиях реакции. Увеличение продолжительности реакции до 6–7 часов и применение небольшого количества инертного растворителя (2–3 мл бензола), возвращающего адамантанон-2 в реакцию, позволило получить целевой продукт с выходом 82 % после выделения.

С целью расширения ассортимента получаемых соединений нами проведена попытка использовать в изучаемой реакции в качестве реагентов не формамиды, а формиаты первичных или вторичных аминов.

Взаимодействие осуществлялось при мольном соотношении кетон:амин:НСООН, равном 1:3:5-6, 100 °С, в присутствии каталитических количеств ультрадисперсной меди в течении 3–8 часов.



X= CH₂, O, NH; n=2,3

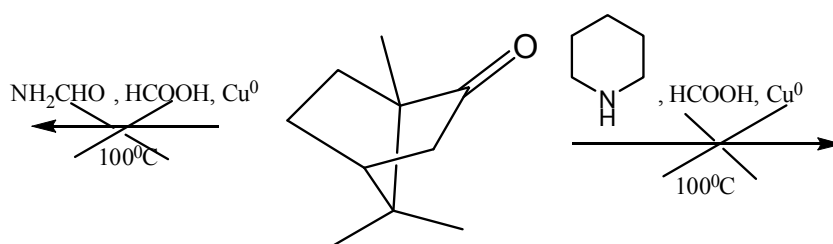
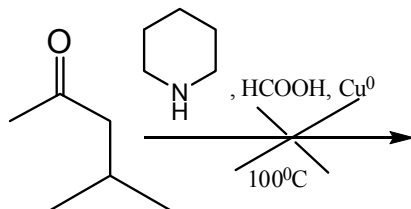
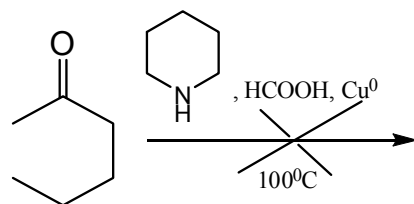
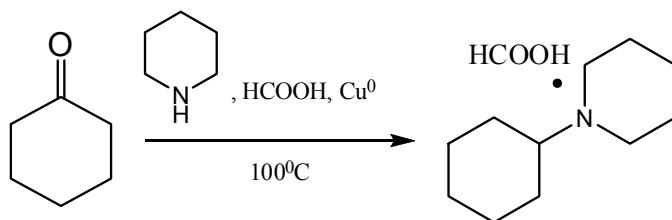
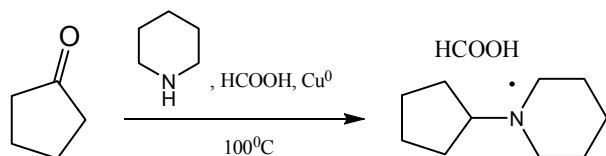
Как и ожидалось, продуктами взаимодействия оказались муравьинокислые соли целевых аминов, а не их формильные производные, что значительно упростило процесс выделения свободных оснований. Формиаты аминов используются и в классическом варианте проведения реакции Лейкарта-Валлаха, однако при 160 °С и выше происходит дегидратация данных солей и образуются соответствующие амиды.

Обнаружено, что реакция адамантанона-2 с пиперидином в указанных условиях за 3 часа приводит к конверсии кетона только до 55 %, увеличение времени до 6 часов повышает конверсию до 90 %, и только после 8 часов реакции наблюдалось полное исчезновение адаман-

танона-2. С целью подтверждения каталитического действия наночастиц меди на основе реакции адамантанона с пиперидином были проведены встречные синтезы с применением в качестве катализатора металлической грубодисперсной меди, хлорида меди (I) хлорида меди (II), а также в отсутствие катализатора. Все указанные синтезы осуществлялись в идентичных изучаемым условиям и показали отсутствие обнаружимого количества целевого продукта во всех случаях, что свидетельствует о специфике катализа именно наночастицами меди. Объяснить явление катализа на данном этапе проведения работ затруднительно, необходимы специальные исследования по изучению

кинетики процесса. Однако можно предположить иной механизм действия муравьиной кислоты в применяемых условиях катализа, включающий образование формиата меди и его разложение в условиях реакции.

Успешно проведено в аналогичных условиях взаимодействие циклопентанона с пиперидином:



Состав и строение синтезированных соединений подтверждены ЯМР ¹H-спектроскопией, свойства известных соединений соответствуют литературным данным. Подтверждением строения адамантилсодержащих аминов служит присутствие мультиплета сигналов 14 протонов двухзамещенной адамантильной группы (1,3–2,0 м.д.) наряду с сигналом протона в положении 2 адамантанового фрагмента, связанного с атомом азота в области 2,0–2,7 м.д., а также протонов циклоалкильных частей аминов, час-

Интересно, что попытка проведения в аналогичных условиях реакцию кетонов линейной структуры с пиперидином оказалась безуспешной, что может объясняться или спецификой используемого катализа, или стерическими затруднениями атаки линейных кетонов из-за возможности свободного вращения бутильной (изо-бутильной) группы.

В отличие от адамантанона-2, D,L-камфора не вступает в реакцию с формиатом пиперидина и формамидом в исследуемых условиях, что также может объясняться наличием метильных заместителей, стерически затрудняющих протекание данного взаимодействия.

то перекрывающихся с сигналами адамантильной группы. Характерными являются также сигналы протонов метиленовых групп, связанных с атомом азота или кислорода, резонирующих в виде триплетов в области 2.5 и 3.5 м.д. Подробно параметры спектров и физические константы синтезированных соединений приведены в экспериментальной части.

Проведенные авторами синтезы 2-адамантилпиперидина и 2-адамантилморфолина по классическому варианту реакции Лейкарта-

Валлаха показали очевидное преимущество разработанного метода. Так, некаталитическое взаимодействие адамантанона-2 с пиперазином и морфолином в присутствии муравьиной кислоты протекало при температуре не ниже 180 °С в течение 10–12 часов и приводило к получению продуктов с выходами 55 и 43 % со-

ответственно, причем наблюдалось образование значительного количества смолообразных примесей наряду с неполной конверсией адамантанона-2. Для наглядного сравнения традиционного и предлагаемого метода основные условия их осуществления представлены в таблице.

Сравнение традиционного и усовершенствованного метода аминометилирования по реакции Лейкарта-Валлаха

Традиционный способ проведения реакции Лейкарта-Валлаха*	Способ с использованием катализа наночастицами меди
Температура 160–200 °С	Температура 100 °С
Время 10–20 ч.	Время 3–9 ч.
Избыток формамида или его производного вплоть до 20 ^х мольного	3–5 ^х мольный избыток формамида или смеси амин-НСООН
Избыток НСООН – до 10 ^х мольн.	Избыток НСООН – 3–5 ^х мольн.
Высокие требования к обезвоженности исходных реагентов	Допускается присутствие до 10% масс. воды
Значительное образование смолистых веществ	Следовое или незначительное образование смолистых веществ
Образующееся формиламинопроизводное требует гидролиза	При использовании смеси амин-НСООН образуются муравьинокислые соли продуктов реакции

Примечание. * – для высококипящих кетонов, в том числе адамантансодержащих

Таким образом, разработана новая модификация реакции Лейкарта-Валлаха, позволяющая в значительно более мягких условиях получать с высокими выходами продукты гидроаминирования ряда кетонов, в том числе обладающих невысокой реакционной способностью. Применяемый катализатор достаточно доступен и в ряде случаев может быть получен *in situ* прямо в реакционной массе. Способ требует значительно меньший избыток вторых реагентов, при этом возможно получение аминов в виде солей муравьиной кислоты, а не амида, что облегчает процесс выделения продукта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Циклогексиламин

В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 22,5 г (0,5 моль) формамида и 0,5 г коллоидной меди и нагревают до 100 °С. После растворения меди и образования красноватого прозрачного раствора добавляют 16,3 г (0,167 моль) циклогексанона и 38,4 г (0,84 моль) муравьиной кислоты. Реакционную массу перемешивают при 100 °С 3–4 часа, при этом происходит полная гомогенизация реакционной массы и исчезновение запаха циклогексанона. Добавляют 100 мл воды, 50 мл

33 % соляной кислоты и гидролизуют формильное производное циклогексиламина при кипении 1–1,5 часа. Смесь охлаждают, выпадают кристаллы солянокислого циклогексиламина. Прибавляют при взбалтывании NaOH до слабощелочной среды, фильтруют от механических примесей на воронке Бюхнера. Свободное основание дважды экстрагируют 20 мл диэтилового эфира, эфир отгоняют, продукт перегоняют, получая 11,4 г (0,117 моль, 70 %) циклогексиламина, т.кип. 132–134 °С, n_D^{20} 1,4314 (лит. т. кип. 134 °С, n_D^{20} 1,4318 [6]).

2-Формиламиноадамантан

В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 4,5 г (0,1 моль) формамида и 0,3 г коллоидной меди и нагревают до 100 °С. После растворения меди и образования красноватого прозрачного раствора добавляют 5 г (0,033 моль) адамантанона-2, 3 мл бензола и 9,1 г (0,2 моль) муравьиной кислоты. Реакционную массу перемешивают при 100 °С 8 часов, при этом пары бензола смывают сублимирующийся адамантанон-2, возвращая его в реакционную смесь. По окончании реакции отгоняют растворитель, при этом в реакционной массе не должно оставаться нерастворимого непрореагировавшего адамантанона-2. Добавля-

ют 100 мл воды, фильтруют выпавший белый осадок, промывают водой и сушат. Получают 5 г (0,03 моль, 91 %) 2-формиламиноадамантина. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,57–2,03 м (14H, 2-адамантил), 4,00 с (1H, CH-N, 2-адамантил), 6,44 уш. с (1H, NHCO), 1,97 с (2H, (CH_2CO)), 7,99 с (1H, CHO).

Дициклогексиламин

В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 9,9 г (0,1 моль) циклогексиламина и порциями прибавляют 4,6 г (0,1 моль) муравьиной кислоты. К расплаву полученной соли добавляют 0,3 г коллоидной меди и перемешивают до растворения при температуре 100 °С, после чего прибавляют 3,3 г (0,033 моль) циклогексанона и 3 г (0,065 моль) муравьиной кислоты. Реакционную массу перемешивают при 100 °С 3–4 часа, охлаждают, добавляют 100 мл воды и прибавляют при взбалтывании NaOH до слабощелочной среды, фильтруют от механических примесей на воронке Бюхнера. Свободное основание дважды экстрагируют 20 мл диэтилового эфира, эфир отгоняют, продукт перегоняют, получая 4,1 г (0,022 моль, 68 %) дициклогексиламина, т.кип. 269–270 °С n_{20}^D 1,4839 (лит. т. кип. 270 °С n_{20}^D 1,4842 [6]).

N-2-Адамантилпиперидин

Аналогично, из 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 10 г (0,12 моль) пиперидина, 8,8 г (0,19 моль) муравьиной кислоты и 0,25 г коллоидной меди получают 5,55 г (0,025 моль, 76 %) N-2-адамантилпиперидина, т. кип. 166–168 °С/10 мм рт. ст. n_{20}^D 1,5051. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,27–1,76 м (10H, 2-адамантил, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 1,92 с (1H, CH-N, 2-адамантил), 2,00 с (4H, адамантил), 2,28 уш. с (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

N-2-Адамантилморфолин

Аналогично, из 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 10 г (0,12 моль) морфолина, 8,8 г (0,19 моль) муравьиной кислоты и 0,3 г коллоидной меди получают 5,2 г (0,024 моль, 70 %) N-2-адамантилморфолина, т. кип. 225–227 °С/20 мм рт. ст., т. пл. 44–45 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,25–1,78 м (10H, 2-адамантил), 1,92 с (4H, адамантил), 1,99 с (1H, CH-N, 2-адамантил), 2,26 уш. с (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,51 т (4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$).

N-2-Адамантилпиперазин

Аналогично, из 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 11 г (0,13 моль) пиперазина, 15 г (0,33 моль) муравьиной кислоты и 0,3 г коллоидной меди получают 5,4 г (0,025 моль, 74 %) N-2-адамантилпиперазина, т. кип. 235–237 °С/20 мм рт. ст.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,82 уш. с (1H, NH), 1,33–2,02 м (14H, 2-адамантил), 1,99 с (1H, CH-N, 2-адамантил), 2,36 м (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,75 с (1H, CH-N, 2-адамантил), 3,36 д. т (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

N-2-Адамантилциклогексиламин

Аналогично, из 3 г (0,02 моль) адамантана-2, 6 г (0,06 моль) циклогексиламина, 4,6 г (0,1 моль) муравьиной кислоты и 0,25 г коллоидной меди получают 3,3 г (0,014 моль, 71 %) N-2-адамантилциклогексиламина, т. кип. 205–207 °С/18 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,60 уш. с (1H, NH), 0,94–1,99 м (14H, 2-адамантил, $(\text{CH}_2)_5$, циклогексил), 2,38 м (1H, CH-N, циклогексил), 2,74 с (1H, CH-N, 2-адамантил).

2-Адамантиламиноэтанол

Аналогично, из 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 6,1 г (0,1 моль) моноэтанолamina, 8,8 г (0,19 моль) муравьиной кислоты и 0,25 г коллоидной меди получают 5,1 г (0,26 моль, 78 %) 2-адамантиламиноэтанола, т. пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,82 уш. с (1H, NH), 1,43–2,01 м (14H, 2-адамантил), 1,92 с (4H, адамантил), 2,63 с (1H, CH-N, 2-адамантил), 2,75 т (2H, NCH_2), 2,87 уш. с (1H, OH), 3,61 т (2H, OCH_2).

N-Циклопентилпиперидин

Аналогично, из 11 г (0,13 моль) циклопентанона, 33,4 г (0,4 моль) пиперидина, 30 г (0,65 моль) муравьиной кислоты и 0,75 г коллоидной меди получают 16,5 г (0,108 моль, 83 %) N-циклопентилпиперидина, т. кип. 230–231 °С, n_{20}^D 1,4840. Лит. т.кип. 230 °С. [7]

N-Циклогексилпиперидин

Аналогично, из 9,8 г (0,1 моль) циклогексанона, 26 г (0,3 моль) пиперидина, 23 г (0,5 моль) муравьиной кислоты и 0,6 г коллоидной меди получают 5 г N-циклогексилпиперидина, т. кип. 232–234 °С, n_{20}^D 1,4842. Лит. т.кип. 234 °С. [7]

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений записаны на приборе “Varian Mercury-300” (рабочая частота 300 МГц). В качестве растворителя использовался четыреххлористый углерод, в качестве внутреннего стандарта – ГМДС или ТМС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Органикум. В 2 т.: пер. с нем. – М.: Мир, 1992. – Т. 2. – 474 с., ил.
2. Mizuta, T. Catalytic Reductive Alkylation of Secondary Amine with Aldehyde and Silane by an Iridium Compound / T. Mizuta, S. Sakaguchi, Y. Ishii // J. Org. Chem. – 2005. – 70. – P. 2195–2199.

3. *Storer, R. I.* Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination / R. Ian Storer, Diane E. Carrera, Yike Ni, and David W. C. MacMillan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – No. 1. – P. 84–86.

4. *Kitamura, M.* Catalytic Leuckart–Wallach-Type Reductive Amination of Ketones / M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura // *J. Org. Chem.* – 2002. – 67. – P. 8685–8687.

5. *Фролог, Ю. Г.* Курс коллоидной химии. Поверх-

ностные явления и дисперсные системы: учебник для вузов / Ю. Г. Фролог. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1998. – 464 с.

6. Alfa Aesar. Research Chemicals, Metals and Materials. – 2006–2007. – 2766 p.

7. *Reynolds, D. D.* Preparation and Reactions of Sulfonic Esters. V. Synthesis of Cyclic Tertiary Amines / D. D. Reynolds, W. O. Kenyon // *J. Am. Chem. Soc.* – 1950. – Vol. 72. – P. 1597–1598.

V. M. Mokhov, Yu. V. Popov, Chan Tkhan Viet

A MODIFICATION OF LEUCKART-WALLACH REACTION USING CATALYSIS WITH COPPER NANOPARTICLES

Volgograd State Technical University

Abstract. Disclosed, that Leuckart-Wallach reaction of adamantanone-2 and some other cyclic ketones may proceed smoothly at 100°C and small excess of formamide or alkylamine formate using catalytic amounts of copper nanoparticles. Structure of products synthesized are proved by HNMR-spectroscopy.

Basing on investigated modification, a new method for preparing of some former hardly synthesized adamantylalkylamines is presented.

Keywords: Leuckart-Wallach reaction, cyclic ketones, copper nanoparticles.