

УДК 547.56.563.364

СИНТЕЗ АМИНОМЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ L-(–)-МЕНТОЛА

Э.Г. Мамедбейли¹, С.В. Исмайылова¹, Г.Э. Гаджиева¹, С.И. Ибрагимли¹,
И.Г. Назаров²*Институт нефтехимических процессов Национальной АН Азербайджана
AZ 1025 Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: eldar_tamedbeyli@mail.ru*¹*Гянджинский государственный университет**г. Гянджа, пр. Шах Исмаил Хатаи, 187; e-mail: info@qsu.az*²*Филиал Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
AZ 1143, Баку, пр. Г.Джавида, 133, e-mail: info@msu.az*

На основе l-(–)-ментола, гетероциклических аминов и формальдегида синтезированы ранее не известные оптически активные основания Манниха. Определены физико-химические данные полученных соединений. Их структура подтверждена методами ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: l-(–)-ментол, гетероциклические амины, пиперидин, морфолин, гексаметиленмин, оптически активные соединения.

ВВЕДЕНИЕ

Основания Манниха широко применяются в качестве перспективных мономеров в органическом синтезе, в том числе в направленном синтезе биологически активных соединений [1–4]. Так, аминометоксипроизводные различных классов органических соединений проявляют противоопухолевую активность [5], влияют на сердечнососудистую систему, вызывая снижение кровяного давления, используются в качестве препаратов для лечения болезни Паркинсона [6], входят в состав противомаларийных препаратов, проявляют антидепрессантные свойства [7].

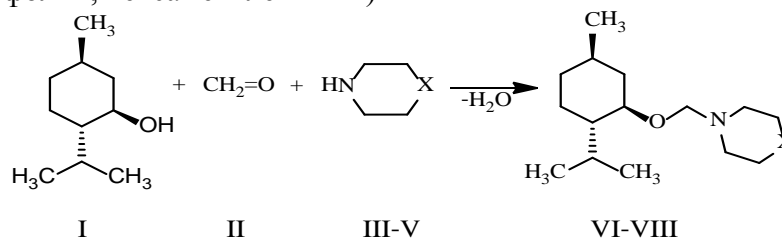
Отмечено их эффективное действие как субстанций, оказывающих спазмолитическое [8], анестезирующее и диуретическое действие [9]. Аминные комплексы сульфатированных кислот растительного происхождения исследованы в качестве ингибиторов углекислотной коррозии [10].

В связи с этим синтез новых представителей основания Манниха является весьма актуальным. В данной работе приведены результаты синтеза аминометоксипроизводных l-(–)-ментола и исследования свойств полученных соединений.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью получения оптически активных оснований Манниха, в настоящей работе осуществлена реакция Манниха на основе оптически активного l-(–)-ментола (I) и гетероциклических аминов (III–V) (пиперидин, морфолин, гексаметиленмин)

в присутствии формальдегида (II). Синтез аминометоксипроизводных ментола (VI–VIII) осуществляли в растворе бензола. Выход целевых продуктов составляет 60–79%. Реакция протекает по схеме:



X = O (III, VI), CH₂ (IV, VII), CH₂–CH₂ (V, VIII).

Реакцию проводили в растворе бензола, при 78–80°C в течение 4–5 ч при эквимолярном соотношении исходных реагентов. Соединения (VI–VIII) представляют собой жидкости со специфическим запахом, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях (этанол, ацетон, хлороформ, бензол, CCl₄ и др.).

Определены физико-химические данные полученных продуктов. Уставлено, что полученные основания Манниха являются оптически активными и имеют отрицательный знак (–) угла вращения. Состав и структура полученных соединений (VI–VIII) подтверждены с помощью данных элементного анализа, ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

В ИК спектрах аминотоксипроизводных ментола (VI–VIII) полоса поглощения в области 3362 см⁻¹, характерная для гидроксильной группы (ОН) ментола, отсутствует. Для всех синтезированных соединений наблюдаются полосы поглощения в областях 1250 и 1052 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям ν_{C–N} связи R₃N группы, а полосы поглощения в областях 2857, 2785, 2918 и 2953 см⁻¹ относятся к валентным колебаниям [ν(CH)] связи CH₂ и CH₃ групп. Слабо- и среднеинтенсивные полосы поглощения в областях 1294, 1170, 1142 и 1116 см⁻¹

относятся к валентным колебаниям [ν^s (C–O–C)] простой эфирной связи CH₂–O–CH₂ группы. Полосы поглощения, которые наблюдаются в областях 1341, 1368, 1408 см⁻¹, относятся к деформационным колебаниям [δ(CH)] связи CH и CH₂ групп. Таким образом, ИК спектры полностью подтверждают структуру соединений (VI–VIII).

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР соединений (VI–VIII) также подтверждают указанное им строение. Протоны метильной группы (CH₃) в циклогексановом фрагменте в положении ⁵C дают сигналы в областях δ = 0.81–0.9 м.д. в виде дублета. КСВВ этих протонов имеют следующее значение J = 6.9 Гц, а протоны двух метильных групп (2CH₃) изопропилового радикала в положении C² дают сигналы в областях δ = 0.81–0.9 м.д. в виде дублета. Протоны 3-х метиленовых и 2-х метиновых групп (C³H₂, C⁴H₂, C⁶H₂, C²H, C⁵H) дают мультиплетные сигналы в областях δ = 1.12–1.81 и 2.02–2.45 м.д. Четыре протона CH₂NCH₂ группы дают мультиплетные сигналы в областях δ = 2.62–2.65 м.д. Протон C¹НО группы циклогексанового кольца дает мультиплетные сигналы в области δ = 3.02 м.д. Протоны ОС¹²H₂N группы дают сигналы в областях δ = 4.03 и 4.13 м.д. в виде дублета. КССВ этих протонов имеют значение J = 2.5 Гц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

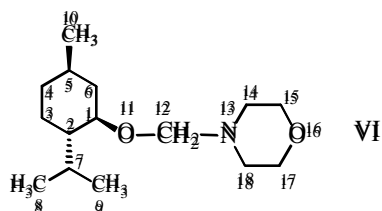
ИК спектры синтезированных соединений были сняты на аппарате “SPEKTRUM BX” и “BRUKER” фирмы “ALPHA IR FURYE” (Германия) в области 4000–400 см⁻¹. Спектры ¹H и ¹³C записаны на спектрометре “BRUKER” AM-300, при частоте 300 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C) в растворителе CDCl₃, внутренний стандарт – гексаметилендисилоксан. Оптическое вращение измеряли на автоматическом поляриметре марки “AUTOPOL-3” немецкого производства. Элементный анализ осуществлен на приборе “CARLOERBA” модель EA-1108. Показатель преломления (n_D²⁰) определен

на рефрактометре марки “АВВЕМАТ” 350/500, плотность (ρ) - на приборе “DMA” 4500M. В качестве исходного оптически активного соединения был использован *l*-(–)-ментол медицинский, T_{пл.} 41°C, [α]_D²⁰ –49° (EtOH, с 0.5). Морфолин, пиперидин, гексаметиленмин использовали в виде реактивных, перед использованием перегнали.

Синтез аминотоксипроизводных ментола (VI–VIII). Общая методика. К смеси 0.1 моля формальдегида (II) и 0.1 моля *l*-(–)-ментола (I) в бензоле, по каплям, при 20–22°C и перемешивании добавляли 0.1 моля вторичного амина (III–V).

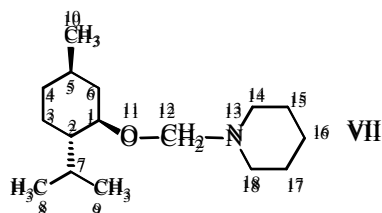
Перемешивание продолжали 4–5 ч при 78–80°C. После охлаждения смесь промывали 40%-ным раствором аммиака, затем дистиллированной водой до нейтральной реакции и высушивали над безводным MgSO₄. После отгонки бензола остаток перегоняли в вакууме.

2-Изопропил-5-метил-1-морфолино-метоксициклогексан (VI)



получали из 15.6 г (0.1 моль) *l*(-)-ментола (I), 3.0 г (0.1 моль) формальдегида и 8.7 г (0.1 моль) морфолина (III). Выход соединения (VI) составил 20.22 г (79%), т. кип. 150–155°C (9 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4736, d_4^{20} 0.9674, $[\alpha]_D^{20}$ –54.48° (EtOH, с 0.3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2953.39, 2918.84 (CH₃), 2851.33 (CH₂), 1052, 1029, 1009 (C–N цикл.), 1250, 1294 (C–O), δ , см⁻¹: 1341, 1368, 1408, 1451 (CH₃, CH₂), 1116, 1142, 1170 (C–O), 787, 804, 806 (C–N). Спектр ¹H ЯМР, δ , м.д.: 0.73 д (3H, *J* = 6.9 Гц, CH₃), 0.89 с (6H, 2CH₃), 1.12–1.37 м (4H, 2CH₂), 2.62–2.65 м (4H, CH₂–N–CH₂), 3.75 т (4H, *J* = 2.6 Гц, 2CH₂O), 3.02 м (1H, CHO) 3.91 д (1H, *J* = 2.5 Гц, OCH₂N), 4.07 д (1H, *J* = 2.5 Гц, OCH₂N). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д. (100 Гц): 17.02, 22.04, 23.01, 24.06, 26.12, 32.15, 41.31, 48.24, 50.24, 67.31 (2C), 71.41, 74.31, 75.41, 87.21. Найдено, %: С 69.38; Н 11.91; N 5.06. С₁₅H₂₈NO₂. Вычислено, %: С 70.87; Н 11.02; N 5.51.

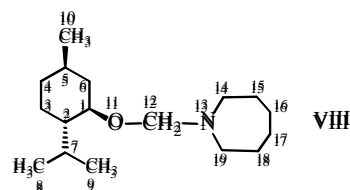
2-Изопропил-5-метил-1-пиперидино-метоксициклогексан (VII)



синтезировали из 3 г (0.1 моль) формальдегида, 15.6 г (0.1 моль) ментола (I) и 8.5 г (0.1 моль) пиперидина (IV).

Получено 16.32 г (64%) целевого продукта (VII), т. кип. 134–135°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4744, d_4^{20} 0.9152 г/см³, $[\alpha]_D^{20}$ –51.32° (EtOH, с 0.5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2923 (CH₃), 2858 (CH₂), 1037, 1089, 1180, 1226 (CN); δ , см⁻¹: 1312, 1372, 1453 (CH₃, CH₂, CH), 776, 853 (C–N). Спектр ¹H ЯМР, δ , м.д.: 0.73 д (3H, *J* = 6.9 Гц, CH₃), 0.89 с (6H, 2CH₃), 1.21–1.61 м (13H, 6CH₂, CH), 2.12–2.22 м (2H, 2CH), 2.62–2.65 м (4H, CH₂NCH₂ цикл.), 3.04 м (1H, CHO), 4.03 д (1H, *J* = 2.5 Гц, OCH₂N), 4.13 д (1H, *J* = 2.5 Гц, OCH₂N). ¹³C ЯМР спектр, δ , м.д. (100 Гц): 16.05, 21.02, 22.32, 23.22, 24.21, 25.42, 26.10 (2C), 31.51, 34.59, 40.96, 48.51, 50.83 (2C), 76.78, 87.70. Найдено, %: С 75.17; Н 12.99; N 6.05. С₁₆H₃₁NO. Вычислено, %: С 75.89; Н 12.25; N 5.53.

1-Гексаметилениминометокси-2-изопропил-5-метилциклогексан (VIII)



был получен из 9.9 г (0.1 моль) гексаметиленимины (V), 3 г (0.1 моль) формальдегида и 15.6 г (0.1 моль) ментола (I). Получено 16.232 г (60%) соединения (VIII), т. кип. 147–150°C (2 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4789, d_4^{20} 0.9278, $[\alpha]_D^{20}$ –49.15° (EtOH, с 1.0). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2950, 2919 см⁻¹ (CH₃), 2865, 1030, 1045, 1182, 1237 (C–N), 1077, 1102, 1145 (C–O); δ , см⁻¹: 1341, 1368, 1383, 1454 (CH₃, CH₂). Спектр ¹H ЯМР, δ , м.д.: 0.74 д (3H, *J* = 6.8 Гц, CH₃) 0.99 с (6H, 2CH₃), 1.12–1.84 м (8H, 4CH₂), 2.02–2.45 м (5H, 2CH, 2CH), 2.62–2.75 м (4H, CH₂NCH₂ цикл.), 3.02 м (1H, CHO), 3.75 т (4H, 2CH₂O, *J* = 2.6 Гц), 3.91 д (1H, *J* = 2.6 Гц, OCH₂N), 4.11 д (1H, *J* = 2.6 Гц, OCH₂N цикл.). ¹³C ЯМР спектр, δ , м.д. (100 Гц): 16.14, 21.04, 22.35, 23.32, 25.44, 27.16, 29.29 (2C), 31.56, 34.63, 41.03, 48.52, 52.66 (2C), 76.08, 77.06, 88.29. Найдено, %: С 75.66; Н 12.78; N 6.45. С₁₇H₃₃NO. Вычислено, %: С 75.89; Н 12.25; N 5.53.

REFERENCES

1. Bieber L.W., da Silva M.F. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. *Tetrahedron Letters*, 2004, vol. 45, no. 13, pp. 2735–2737.
2. Miura M., Enna M., Okura K., Nomura M. Copper Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Nitrones. Selective Synthesis of 1-Aza-1-buten-3-yne and 2-Azetidinone Derivatives. *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, no. 12, pp. 4999–5004.
3. Huffman M.A., Yasuda N., DeCamp A.E., Qrabowsky E. J.J. Litium Alkoxides of Cinchona Alkaloids as Chiral Controlles for Enantioselective Acetylide Addition to Cyclic N-Acyl Ketimines. *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, no. 6, pp. 1590–1594.
4. Jenmalm A., Berts W., Li Y.L., Lutman K. et al. Stereoselective Epoxydation of Allylic Carbamates with in Chlorobenzoic Acid: The Role of Corperative Cordination. *J. Org. Chem.*, 1994, vol. 60, no. 4, pp. 1026–1032.
5. Konishi M., Ohkuma H., Tsuno T. et al. Crystal and molecular structure dynemicin A: a novel 1.5-dyn-3-ene antitumor antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, vol. 112, no. 2, pp. 3715–3716.
6. Chepard B.L., Menniti F.S. Synergetic treatment of Parkinsonism. Patent RF, no. 96109832/14, 1995. (In Russian).
7. Kotljarovskij I.A., Andreevskaja Je.K., Fedenjuk L.G. Mono and diamine derivatives of diethynylbenzene. *Izvestiya AN RF, ser. Himicheskaya - Russian Chemical Bulletin*, (In Russian, 1966, no. 3, pp. 546–549.
8. Grinev A.N., Zotova S.A., Mihajlova I.N. i dr. Synthesis and research into pharmaceutical activity of aminomethyl derivatives of halogen benzofuranes. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 1979, vol. 12, no. 12, pp. 25–30. (In Russian).
9. Grinev A.N., Zotova S.A., Mihajlova I.N. Synthesis and research into pharmacological properties of 2-amonomethyl 2.4-, 2.5-, и 2.6-diamine-methyl derivatives of 3-arylbenzofuran. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 1980, vol. 14, no. 3, pp. 43–49.
10. Abbasov V.M., Asadov Z.G., Sulejmanov S.S., Abdullaev Je.Sh., Ragimov R.A. Inhibition of steel corrosion by complex salts on the basis of rapeseed oil triglicerides. *Kimya problemleri – Chemical Problems*. 2016, vol. 14, no. 4, pp. 416–420. (In Azerbaijan),

SYNTHESIS OF AMINOMETHOXY DERIVATIVES OF L-(–)-MENTHOL

E.H. Mamadbeyli, S.V. İsmayilova, G.E. Hajiyeva, S.İ. İbrahimli¹, İ.G. Nazarov²

¹*Institute of Petrochemical Processes of NAS Azerbaijan
30, Xodjaly ave., AZ 1025, Baku; e-mail: eldar_mamedbeyli@mail.ru*

¹*Gandja State University,*

²*187, Shah Ismail Hatai ave., Gandja, Azerbaijan*

²*Department of Moscow State University named M.V.Lomonosov, Baku*

Received 11.07.2017.

Previously unknown and optically active Mannich bases (2-isopropyl-5-methyl-1-morpholinomethoxycyclohexane, 2-isopropyl-5-methyl-1-piperidinomethoxycyclohexane, 1-hexamethyleneiminomethoxy-2-isopropyl-5-methylcyclohexane) have been synthesized on the basis of l-(–)-menthol, heterocyclic amines (morpholine, piperidine, hexamethyleneimine) and formaldehyde with the yields of 79.2, 64.5 and 60.8% respectively. Optimal conditions of reaction have been revealed: ratio of initial reagents l-(–)-menthol, heterocyclic amines and formaldehyde – 1:1:1, temperature 78–79°C, duration 5–6 h, solvent – benzene. All synthesized Mannich bases are optically active and have optical rotation degree $[\alpha]_D^{20}$: –54.48° (EtOH,

with 0.3), -51.32° (EtOH, with 0.5), -49.15° (EtOH, with 1.0) respectively. Physical and chemical data of obtained compounds have been determined and the structure of these compounds been proved by elementary analysis data, IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic methods.

Keywords: *l-(–)-menthol, heterocyclic amines, piperidine, morpholine, hexamethylenamine, optically active compounds.*

L-(–)-MENTOLUN AMİNOMETOKSİ TÖRƏMƏLƏRİNİN SİNTEZİ

E.H.Məmmədbəyli, S.V.İsmayılova, G.Ə.Hacıyeva, S.İ.İbrahimli¹, İ.Q.Nəzərov²

*Azərbaycan MEA Neft-kimya Prosesləri İnstitutu
AZ 025, Bakı ş., Xocalı prospekti, 30; e-mail: eldar_mamedbeyli@mail.ru*

¹Gəncə Dövlət Universiteti, Gəncə ş.

²M.V.Lomonosov adına Moskva Dövlət Universitetinin filialı, Bakı ş.

L-(–)-Mentol, heterotsiklik aminlər və formaldehidin əsasında optiki aktiv Mannix əsasları sintez edilmişdir. Alınmış birləşmələrin fiziki-kimyəvi göstəriciləri təyin edilmişdir. Onların quruluşları İQ, ^1H və ^{13}C NMR spektroskopiyaya üsulları ilə təsdiq edilmişdir.

Açar sözlər: *l-(–)-mentol, heterotsiklik aminlər, piperidin, morfolin, heksametilenimin, optiki aktiv maddələr.*

Поступила в редакцию 11.07.2017.