

Оптимизация синтеза N-замещенных 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)пентановых кислот из первичных аминов и бисульфитного аддукта 2,2'-метиленбисциклогексанона

Аннотация:

В данной работе исследуется возможность оптимизации синтеза N-замещенных 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)пентановых кислот из 2,2'-метиленбисциклогексанона через его бисульфитный аддукт, увеличения выходов этих гетероциклических кислот, с перспективой разработки нового универсального синтетического метода получения подобных соединений. Показано, что использование метабисульфита натрия увеличивает скорость реакции и степень конверсии дикетона в бисульфитный аддукт. Достигнуто увеличение выхода продукта реакции при оптимизации его выделения из реакционной смеси. Предложен новый возможный механизм реакции бисульфитного аддукта дикетона с первичными аминами.

Ключевые слова: алициклические 1,5-дикетоны, 2,2'-метиленбисциклогексанон, тетрагидроиндолилпентановые кислоты, бисульфитные аддукты.

В реакциях 1,5-дикетонов и первичных аминов, как правило, образуются производные 1,4-дигидропиридина или соли пиридиния. Широко известны реакции карбонильных соединений с бисульфитами (гидросульфитами) щелочных металлов; альдегиды, низшие алифатические и алициклические кетоны реагируют легко, ароматические и жирноароматические кетоны намного менее реакционноспособны [1]. Исследования присоединения HSO_3^- к дикарбонильным соединениям с образованием бисульфитного аддукта в литературе встречаются редко, известно получение и реакционная способность бисульфитного аддукта глиоксаля и реакции этого аддукта с вторичными диаминами и с карбонатом гуанидина, приводящие к образованию diazepanona [2] и производных имидазола [3] соответственно. Взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с сульфитами или бисульфитами в литературе в настоящее время представлено только нашими работами [4].

Мы обнаружили, что взаимодействие 2,2'-метиленбисциклогексанона **1** с водным раствором Na_2SO_3 в присутствии AcOH приводит к образованию водорастворимого бисульфитного аддукта **2** (схема 1). Водный раствор аддукта **2** стабилен при комнатной температуре в слабокислой среде.

Было исследовано взаимодействие полученного бисульфитного аддукта **2** с первичными ароматическими и алифатическими аминами. При добавлении эквимольного количества водно-спиртового раствора амина к полученному водному раствору бисульфитного аддукта **2** продукты реакции **3** (тетрагидроиндолвалериановые кислоты, схема 1) выпадают в осадок [4].

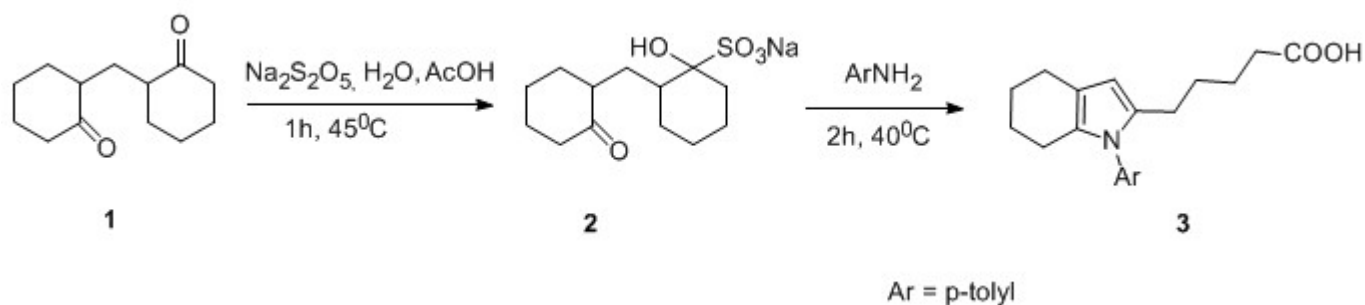


Схема 1

В данной работе мы продолжаем и развиваем это исследование, и в перспективе ставим цель на основе этой, весьма необычной, реакции (протекающей в мягких условиях, и соответствующей требованиям "зеленой химии") разработать стандартный синтетический метод для получения тетрагидроиндолвалериановых кислот, труднодоступных при использовании известных методов синтеза.

Путь к достижению этой цели мы видим в оптимизации условий реакции и методов выделения целевых соединений.

При замене Na_2SO_3 на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ мы обнаружили, что дикетон быстрее переходит в водную фазу, образуя при этом водорастворимый бисульфитный аддукт.

Далее, при выделении тетрагидроиндолвалериановой кислоты, мы собирали не только осадок, но и фильтрат. Часть продукта реакции была выделена при экстракции фильтрата и последующей обработке экстракта, что позволило повысить общий выход реакции до 53%.

Представляет интерес также механизм реакции аддукта дикетона с первичными

аминами. В присутствии кислорода воздуха (в сравнении с реакцией в атмосфере аргона) реакция идет заметно быстрее и со значительно большим выходом. В работе [5] описан механизм с участием диоксетанового интермедиата, соответственно ему можно предположить следующий механизм (схема 2):

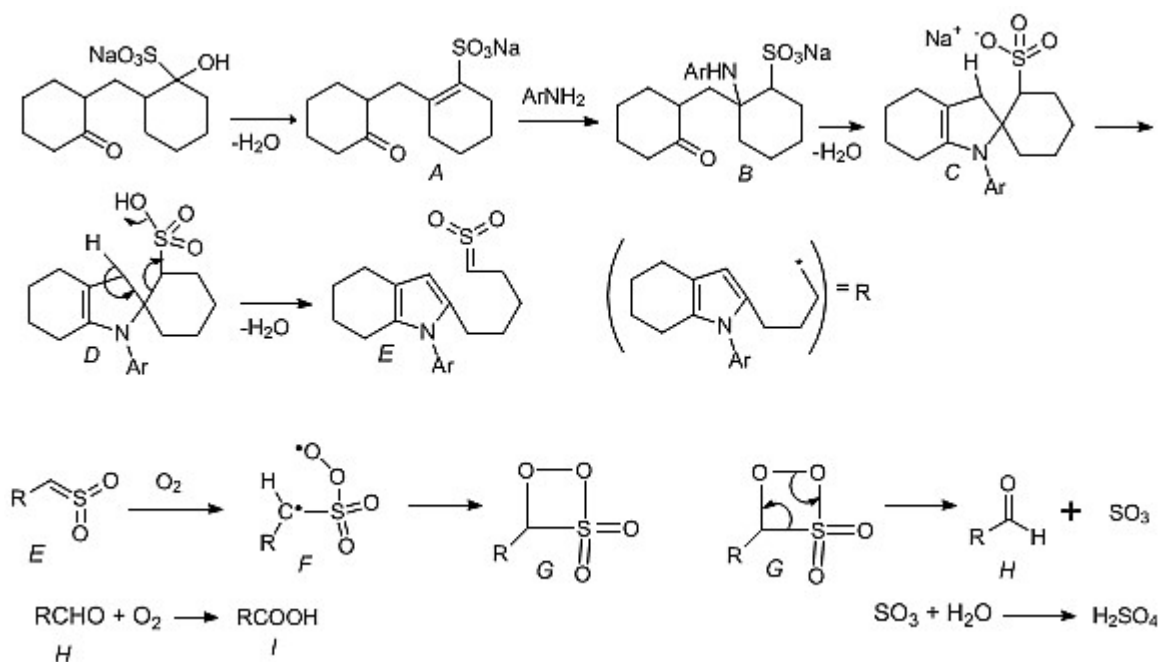


Схема 2

На первой стадии бисульфитный аддукт diketона дегидратируется с образованием неопределенной сульфокислоты **A**, которая присоединяет амин, приводя к **B**, гетероциклизация которого приводит к **C**. Далее соединение **D** претерпевает ароматизацию в тетрагидроиндол **E**, который также является сульфеном.

Далее, соединение **E** под действием кислорода превращается в бирадикал **F**, циклизующийся в триоксетан **G**, который раскрывается в альдегид **H** и триоксид серы.

И наконец, альдегид **H** окисляется кислородом в кислоту **I**, а триоксид серы с водой образует серную кислоту (вытесняющую SO_2 из избытка бисульфита).

Синтез N-замещенных 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)валериановых кислот на основе 2,2-метиленбисциклогексанона и первичных аминов

Экспериментальная часть

2,2-метиленбисциклогексанон (МБЦГ) был получен по известной методике. Твердые ароматические амины очищены возгонкой в вакууме, анилин – перегнан.

Синтез бисульфитного аддукта (87). 3.75 г МБЦГ (0.018 моль) растворяют при 30-40 °С в 18 мл АсОН (раствор 1). Отдельно растворяют 15 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ в 170 мл воды и 5 мл метанола (раствор 2), и медленно, в течение 1 минуты добавляют раствор 1 к раствору 2 в колбе на магнитной мешалке при больших оборотах (700-1000 rpm). Полученную белую эмульсию при перемешивании нагревают до 40-50 °С, через 20-30 минут она светлеет и становится почти прозрачной. Добавляют 15 мл воды. Через 1.5 часа перемешивания убирают нагрев и добавляют 5г крупного активированного угля. Через 15 мин интенсивного перемешивания раствор отфильтровывают, промывают уголь 50-60 мл воды (промывные воды объединяют с фильтратом). Получают 250 мл прозрачного бесцветного фильтрата (раствор 3).

Синтез N-замещенных 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)пентановых кислот 3
2,46 г *para*-толуидина (0.023 моль) растворяют в 20 мл метанола (раствор 4). Смешивают 250 мл раствора 3 и раствор 4. Через 5 минут перемешивания (раствор начинает мутнеть) смесь нагревают до 30-40 °С. Через 1.5 часа перемешивания образовавшийся белый хлопьевидный осадок отфильтровывают, промывают водой (3 раза по 20 мл), сушат и кристаллизуют из 70% водного метанола.

Фильтрат (270 мл) экстрагируют дихлорметаном (2 раза по 35 мл), экстракт дважды промывают водой. Полученные 70 мл экстракта перемешивают с 100 мл 2% водного раствора Na_2CO_3 , отделяют водный слой и подкисляют его H_3PO_4 до pH 3. Выпадает осадок, его отфильтровывают, промывают водой и сушат. Сравнение по ТСХ показывает идентичность с осадком, выпавшим непосредственно из реакционной смеси, это соединение 3.

5-[1-(4-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил]пентановая кислота (3).

Выход 2.92г (53%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 127-128 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1518 ($\text{C}_{\text{ар}}=\text{C}_{\text{ар}}$), 1703 (C=O), 2550-3300 (O-H связ.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 1.27-1.43 (4H, м, 3- CH_2 , 4- CH_2), 1.63 (4H, уш. С, 5'- CH_2 , 6'- CH_2), 2.08 (2H, т, $^3J = 7.1$, 2- CH_2), 2.18 (2H, уш. С, 4'- CH_2), 2.29 (2H, т, $^3J = 7.0$, 5- CH_2), 2.34 (3H, с, CH_3), 2.40 (2H, уш. С, 7'- CH_2), 5.66 (1H,с, 3'-H), 7.08 (2H, д, $^3J = 8.1$ H Ar), 7.25 (2H, д, $^3J = 8.1$ H Ar), 12.00 (1H, уш. С, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2, 22.9, 23.4, 23.7, 23.9, 24.6, 26.4, 28.6, 34.0, 104.8, 115.6, 126.8, 127.5, 129.9, 131.2, 135.5, 136.7, 174.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311.2 $[\text{M}]^+$ (21), 224.2 $[\text{M}-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}]^+$ (100), 181.0 (5), 91.1 (4). Найдено, %: С 76.95 N 4.38 H 8.18. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 77.14 N 4.50 H 8.09.

Список литературы

1. Физер, Л.; Физер, М. Органическая химия: углубленный курс; Химия: Москва, 1966, т. 1, с. 487.
2. Knapp, S.; Morriello, G. J; Nandan, S. R.; Emge, T. J.; Doss, G. A.; Mosley, R. T.; Chen, L. J. Org. Chem. 2001, 66, 5822.
3. Ekeley, J. B.; Fulmer, J. M. J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 2026.
4. Маслов К.В., Слабко О.Ю., Андин А.Н., Худякова Ю.В., Каминский В.А. Гетероциклизация алициклических 1,5-дикетонров. Синтез N-замещенных 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)пентановых кислот на основе 2,2'-метандиилдициклогексанона и первичных аминов // Химия гетероциклических соединений 2019, 55(11), 1060–1064
5. Новиков В.Л., Шестак О.П. Термическое и фотохимическое окисление 2-ацетилциклопентанона атмосферным кислородом // Изв. АН. Сер. хим., 2012, №6, С. 1092-1102