

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова

Химический факультет

Курсовая работа

Синтез 2-ацетил 3-фенилиндола

Курсовая работа
студента 3го курса
XXXXX X.X.

Преподаватель
доцент XXXXX X.X.

Москва, 200X г.

Содержание.

	стр.
1. Введение	3
2. Литературный обзор	4
2.1. Методы получения бензилацетоуксусного эфира	4
2.2. Методы получения 1- фенилбутан 2, 3- дион фенилгидразона	6
2.3. Методы получения 2- ацетил 3- фенилиндола	7
2.4. Химические свойства 2- ацетил 3- фенилиндола	9
3. Экспериментальная часть	12
4. Обсуждение результатов	15
5. Выводы	18
6. Список литературы	19

Введение.

Индолу и его многочисленным производным (триптофану, индолилуксусной кислоте, триптамину и серотинину, многочисленным природным индольным алкалоидам и др.) принадлежит значительная роль в поддержании жизнедеятельности животных и растительных организмов. Многие производные индола нашли применение в медицинской практике, как, например, резерпин, индопан, димекарбин. Все это позволяет понять, почему интерес к химии и фармакологии индола и его производных повышается с каждым годом. Вместе с тем нельзя не отметить, что химическая промышленность выпускает лишь небольшое число производных индольного ряда и в лабораторной практике очень часто возникает необходимость получения нужных количеств соединений.

Целью данной курсовой работы является 3-х стадийный синтез одного из индольных производных, а именно, 2-ацетил 3-фенилиндола.

Литературный обзор.

Методы синтеза бензилацетоуксусного эфира.

Для получения алкилзамещенных производных этилового эфира ацетоуксусной кислоты используют множество различных способов. Они различаются условиями проведения реакции, растворителем, реагентами, чистотой и выходом соединения, образующегося в результате реакции.

1. Алкилирование в водных системах.

Алкилзамещенные производные ацетоуксусного эфира в водных системах можно получать при использовании гидроокисей щелочных металлов в 50 %ном водном спирте или в воде [1]. Используют гидроксид калия или натрия в эквивалентном соотношении к ацетоуксусному эфиру и небольшой избыток галогенида в 4N щелочи при температуре от 20 до 100°C. Возможно образование небольшого количества диалкилпроизводного.

Для бензилацетоуксусного эфира выход по данному методу составляет 30 % в водном спирте и 14 % в воде.

2. Алкилирование в водной среде при помощи четвертичных аммониевых солей [2].

При изучении алкилирования ацетоуксусного эфира галоидными алкилами в водно-щелочной среде в присутствии четвертичных аммониевых солей было обнаружено, что последние иногда тоже могут играть роль алкилирующих средств. Наличие фенильной группы в составе соли четвертичного аммония облегчает его термическое разложение, и именно это свойство используют для получения алкил- и арилпроизводных ацетоуксусного эфира. Взаимодействие ацетоуксусного эфира с диметилфенилбензиламмоний бромидом при нагревании приводит к бензилацетоуксусному эфиру. Выход полученного вещества по данной реакции составляет около 30 %.

3. Реакции алкилирования ацетоуксусного эфира в органических средах.

В полярных органических растворителях (ДМФА, ДМСО и др.) соединения с активной метиленовой группой, в частности ацетоуксусный эфир, алкилируются активными хлоридами [3], например хлористым бензилом, в присутствии слабых оснований типа гидрокарбоната натрия. Например, смесь ацетоуксусного эфира, бензилхлорида, гидрокарбоната натрия и ДМФА в отношении 1: 1: 1: 6 в результате дает бензилацетоуксусный эфир. Выход составляет 37 %.

Также бензилацетоуксусный эфир получают алкилированием ацетоуксусного эфира бензилхлоридом при температуре 60- 90°C в присутствии щелочи в среде 4, 4 диметил- 1, 3 диоксана [4]. Выход бензилацетоуксусного эфира по этому методу составляет 65 %.

Алкилирование ацетоуксусного эфира можно также проводить в 4- метилентетрагидропирине, в этом случае выход бензилацетоуксусного эфира увеличивается до 86 % [4].

4. Алкилирование в отсутствие растворителя [5].

Очень интересный метод получения алкилпроизводных ацетоуксусного эфира представляет алкилирование гетерогенным способом. При добавлении к ацетоуксусному эфиру при перемешивании хлористого бензила, карбоната калия и иодида натрия без растворителя при нагревании до 60°C образуется бензилацетоуксусный эфир. Продолжительность реакции 72 часа. Выход продукта около 80 %, но также образуется около 6 % дибензилацетоуксусного эфира.

5. Алкилирование ацетоуксусного эфира в присутствии порошка меди [6].

Было обнаружено, что порошок меди обладает каталитическими свойствами в реакциях алкилирования и ацилирования ацетоуксусного эфира. Нагревание в течение шести часов смеси бензилхлорида, ацетоуксусного эфира и небольшого количества порошка меди при 140- 160°C приводит к образованию бензилацетоуксусного эфира с выходом 16 %.

6. Алкилирование енолятов ацетоуксусного эфира.

Для алкилирования ацетоуксусного эфира используют различные еноляты щелочных и щелочноземельных металлов. В частности, для получения бензилацетоуксусного эфира используют енолят магния [7], который получают из оксида магния в бензоле с

98 % выходом. Реакцию ведут при 95- 100°C в течение часа и в результате образуется бензилацетоуксусного эфир с выходом 9 %. Реакция сопровождается образованием дибензилацетоуксусного эфира.

Выход продукта реакции можно значительно увеличить если использовать енолят натрия [8]. Для его получения используют этилат натрия. Нарийацетоуксусный эфир взаимодействует с бензилхлоридом при нагревании с образованием бензилацетоуксусного эфира. Выход при использовании этого метода возрастает до 52 %.

Методы синтеза 1- фенилбутан- 2, 3- дион 2- фенилгидразона.

Основным и наиболее распространенным методом получения 1- фенилбутан- 2, 3- дион 2- фенилгидразона является способ, основанный на взаимодействии спиртового раствора бензилацетоуксусного эфира в щелочной среде с приготовленным заранее при охлаждении раствором фенилдиазоний хлорида [9]. Последний получают взаимодействием анилина в соляной кислоте при охлаждении до 0- 5°C с нитритом натрия. Механизм данного процесса следующий:

Полученный фенилдиазонийхлорид взаимодействует с енольной формой бензилацетоуксусного эфира при охлаждении и перемешивании. Выход продукта в данном методе приближается к 90- 95 %.

Методы синтеза 2- ацетил 3- фенилиндола.

Исследовано множество различных способов получения замещенных производных индола. В данном разделе представлены наиболее распространенные и интересные методы.

1.Метод Бишлера.

Реакция, открытая Бишлером, положила начало общему методу синтеза замещенных индолов из α - галогено-, α - ариламино- и α - оксикетонов.

Механизм этого процесса можно представить состоящим из следующих стадий [10]:

1). Прямая замена α - галогено или α - оксигруппы соединений типа (1) на ариламино группу с образованием соединения типа (2):

2). Реакция второй молекулы ариламина с ариламинокетоном с образованием анилиноанила (3) или ендиамина:

3). Отщепление первой вступившей в реакцию молекулы ариламина с образованием, по всей вероятности, индоленина (4), который перегруппировывается в устойчивую форму индола:

Если представить в качестве R- ацетильную группу, а в качестве R₁- фенильную группу, то этот метод можно рассматривать, как способ получения 2- ацетил 3- фенилиндола.

2. Синтез по Фишеру [10].

Самый важный способ синтеза индольных соединений- синтез Фишера- циклизация фенилгидразонов альдегидов, кетонов и кетозэфиров в кислой среде (иногда катализируемая кислотами Льюиса и полифосфорной кислотой).

В частности, если заранее полученный 1- фенилбутан 2, 3- дион 2- фенилгидразон кипятить в течение 15 минут в концентрированной соляной кислоте, то в результате получается 2- ацетил 3- фенилиндол. Механизм этого процесса включает бензидиноподобную перегруппировку:

3. Синтез из орто- аминокетонов [11].

Известно, что при нагревании ароматических орто-аминокетонов с α - бромкетонами в ДМФА получают 2, 3 замещенные производные индола типа (1):

Реакция малочувствительна к природе заместителя в ядре орто-аминокетона. Если в данном методе в качестве реагентов взять орто-аминофенилкетон и бромацетон, то в результате реакции получится 2-ацетил 3- фенилиндол, а выход составит порядка 70 %:

Химические свойства 2- ацетил 3- фенилиндола.

Химические свойства 2- ацетил 3- фенилиндола обусловлены тремя основными факторами:

1. Свойства индольного кольца;

2. Свойства карбонильной группы (в данном случае его можно рассматривать как 2- (3 фенил) индолилкетон);
3. Свойства как монозамещенного производного бензола.

Свойства индольного кольца.

1. Кислотные свойства [13].

Индол- π избыточная электронная система, которая включает в себя неподеленную пару электронов атома азота. В связи с этим индол представляет собой слабую NH- кислоту, способную образовывать металлические соли, например:

Для ионных солей натрия и калия образующийся индолил анион способен вступать в реакции электрофильного замещения, что используется для алкилирования атома азота. Лучше всего реакция идет в случае использования жестких электрофилов и при использовании диполярных апротонных растворителей, которые эффективно сольватируют катион металла.

2. Прототропные перегруппировки в индольном ряду

Было обнаружено, что 3- алил- и 3- арилиндолы в кислой среде претерпевают перегруппировку следующего типа [12]:

Первичным и необходимым актом является присоединение протона в положение 3- молекулы индола. Характер перегруппировки внутримолекулярный. Такая же перегруппировка может происходить хлориде алюминия и полифосфорной кислоте.

При действии полифосфорной кислоты может происходить изомеризация и 2, 3- дизамещенных индолов, в том числе 2- ацетил 3- фенилиндола.

3. Восстановление пиррольного кольца.

Большой синтетический интерес представляет восстановление пиррольного кольца, которое можно осуществить при помощи гидридов металлов в кислой среде [13]. В современном варианте гидридного восстановления пиррольного кольца используют селективный комплексный восстановитель $\text{Me}_3\text{N}-\text{BH}_3$.

Образующийся индолин используют по методу А. П. Терентьева- М. Н. Преображенской для селективного введения в положение 5- электрофильных заместителей по следующей схеме:

Так как 2- ацетил 3- фенилиндол имеет в своем составе ацетильную группу сопряженную с двойной связью, можно предположить, что он будет обладать химическими свойствами характерными для α , β - ненасыщенных кетонов.

Химические свойства 2- ацетил 3- фенилиндола могут также определяться наличием фенильного заместителя в положении 3-. В данном случае его можно рассматривать как монозамещенное производное бензола. Здесь следует учитывать, что индольное кольцо представляет собой объемный заместитель и замещение в орто-положение будет затруднено.

Экспериментальная часть.

1. Синтез бензилацетоуксусного эфира [8].

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой и механической мешалкой, к 75 мл абсолютного спирта при перемешивании прибавили порезанный мелкими кусочками натрий, при этом смесь слегка кипела до того момента, пока весь натрий не растворился. Затем к нагретому в результате реакции раствору этилата натрия при перемешивании из капельной воронки постепенно ввели 19, 1 мл (0, 15 моль) ацетоуксусного эфира. После чего, при энергично работающей мешалке, из капельной воронки по каплям добавили 18, 4 мл (0, 16 моль) бензилхлорида и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение пяти часов. После окончания кипячения по лакмусовой бумаге определили, что в смеси отсутствует щелочная реакция. Затем перенесли смесь в круглодонную колбу и отогнали спирт на роторном испарителе. Остаток охладили в бане с холодной водой до 15°C и при перемешивании добавили смесь 100 мл воды и 1, 5 мл концентрированной соляной кислоты. После чего содержимое перенесли в делительную воронку и отделили органический слой. К остатку прибавили 25 мл бензола, экстрагировали и отделили органический слой. Процедуру проделали еще раз и объединили бензольные вытяжки и органический слой. После этого оставили на ночь сушить над прокаленным сульфатом натрия. Затем отогнали на роторном испарителе бензол. Остаток в виде желтой жидкости перегнали с $T = 148-153^{\circ}\text{C}$ при 10 мм рт. ст. из колбы Кляйзена с длинным дефлегматором. Получили бензилацетоуксусный эфир 11, 1 г. (65 % от методики, 34 % от теории, $T_{\text{кип.}} = 148-153^{\circ}\text{C}$ при 10 мм рт. ст., $n_D^{20} = 1, 5019$; литерат. данные: $T_{\text{кип.}} = 158-160^{\circ}\text{C}$ при 15 мм рт. ст., $n_D^{20} = 1, 5020$ [8]).

2. Синтез 1- фенилбутан 2,3- дион 2- фенилгидразона [14].

Смесь 2, 2 г (0, 055 моль) твердого гидроксида натрия и 9 мл воды прибавили к раствору бензилацетоуксусного эфира (10, 5 г, 0, 048 моль) в спирте (12 мл). После образования полужидкой массы прибавили 125 мл воды и смесь перемешивали около 1 часа, пока не осталось только небольшое количество масла. По окончании перемешивания раствор отфильтровали на складчатом фильтре.

Полученный раствор охладили до $T \approx 5^\circ\text{C}$. Затем приготовили фенилдиазонийхлорид следующим образом: в стакан со смесью 12 мл (0, 38 моль) концентрированной соляной кислоты, 50 мл воды и 4, 3 г (0, 046 моль) анилина при охлаждении до 0°C по каплям вносили раствор нитрита натрия (3, 1 г, 0, 045 моль), при этом смесь тщательно перемешивали, в результате получили фенилдиазонийхлорид.

Затем приготовленный охлажденный раствор фенилдиазонийхлорида быстро прилили к раствору бензилацетоуксусного эфира при перемешивании и охлаждении до $0-5^\circ\text{C}$. При этом полученная смесь имела желто-белый цвет и на поверхности раствора образовывалась маслянистая жидкость оранжево-красного цвета. Затем в раствор был добавлен ацетат натрия (24 г, 0, 29 моль) при перемешивании. Полученный раствор был оставлен в холодильнике на одну неделю. За это время выпал 1 – фенилбутан 2,3 – дион 2- фенилгидрозон в виде слипшихся оранжевых кристаллов. Раствор был отфильтрован на воронке Бюхнера. При фильтровании в маточном растворе на поверхности осталось масло красного цвета. Его проэкстрагировали эфиром, высушили эфирную вытяжку над сульфатом магния и выпарили растворитель. Осадок после этого не перекристаллизовался из петролейного эфира. Тогда отделили его от петролейного эфира и растворили весь остаток в спирте. Затем прокипятили с углем и, отфильтровав, выпарили досуха растворитель на вакуумном испарителе. Остаток также отфильтровали на воронке Бюхнера. Затем провели перекристаллизацию. Для этого отфильтрованные кристаллы растворили в минимальном количестве кипящего спирта, в результате образовался прозрачный коричневый раствор. Его охладили при комнатной температуре, после чего из спиртового раствора выпали золотистые кристаллы (пластинки). Их отфильтровали на воронке Бюхнера и оставили на сутки в эксикаторе над оксидом фосфора. Получили 2,18 г 1- фенилбутан 2, 3- дион 2- фенилгидразона (выход – 22 % от методики, 20 % от теории, $T_{пл.} = 178- 180^\circ\text{C}$; литерат. данные: $T_{пл.} = 181^\circ\text{C}$, [14]).

4. Синтез 2-ацетил 3 – фенилиндола [14].

В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 6,25 мл (0, 197 моль) концентрированной соляной кислоты, довели до кипения на плитке и добавили 2,1г (0, 009 моль) 1- фенилбутан 2,3- дион 2- фенилгидразона. Кипятили смесь 15 мин. Затем добавили 50 мл холодной воды. При этом на дно колбы выпало вязкое масло темного цвета. После охлаждения

смесь отфильтровали. Опыт повторили два раза. Полученную массу объединили, затем растворили в минимальном количестве кипящего спирта и охладили раствор в бане со льдом. Выпали мелкие кристаллы золотисто-серого цвета. Их отфильтровали на воронке со стеклянным дном и высушили в эксикаторе над оксидом фосфора. В маточном растворе осталось еще некоторое количество вещества. Растворитель упарили, а остаток перекристаллизовали из бензола. Полученные кристаллы отфильтровали на воронке со стеклянным дном, высушили в эксикаторе над оксидом фосфора и объединили с другой частью. Получили 0,96 г 2- ацетил 3- фенилиндола (выход- 51 % от методики, 44 % от теории, $T_{пл.} = 141-145^{\circ}C$; литерат. данные $T_{пл.} = 151^{\circ}C$, [14]). Для подтверждения структуры полученного вещества методом ПМР-спектроскопии был получен спектр (VXR-400, с рабочей частотой 400 МГц, в $CDCl_3$ и $DMSO-d_6$, с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта), на котором хорошо видны следующие сигналы:

7, 18-7, 38 м. д., интенсивность 5H, мультиплет- ароматические протоны;

7, 38- 7, 6 м. д., интенсивность 4H, мультиплет- ароматические протоны индольного ядра;

8, 2 м. д., интенсивность 1H, синглет- протон у атома азота;

2, 4 м. д., интенсивность 3H, синглет- метильная группа.

Обсуждение результатов.

Целью данной курсовой работы был 3-х стадийный синтез 2-ацетил 3- фенилиндола. Для этого была предложена следующая схема превращений:

Как видно из литературного обзора, бензилацетоуксусный эфир можно получать различными способами. Исходя из того, что выбор наиболее подходящего метода определяются многими аспектами, например такими как: доступность реагентов в лабораторных условиях, время и условия необходимые для проведения реакции, удовлетворительный выход продукта и др., нами был выбран метод, основанный на алкилировании натрийацетоуксусного эфира.

Известно, что α - углеродный атом в ацетоуксусном эфире обладает СН- кислотными свойствами и при действии сильных оснований ацетоуксусный эфир можно перевести в анионную форму. Используя это свойство, сначала из металлического натрия и абсолютного спирта получили этилат натрия, при помощи которого затем был получен натрий ацетоуксусный эфир. При добавлении к последнему бензилхлорида, в результате нуклеофильного замещения атома хлора (анион ацетоуксусного эфира выполняет роль нуклеофильного агента) был получен бензилацетоуксусный эфир с выходом 65 % от методики. Температура плавления полученного соединения составила 148- 153° С при 10мм рт. ст. (литерат. данные $T_{кип.} = 158- 160^{\circ} \text{C}$ при 15 мм рт. ст.). В результате реакции в качестве побочного продукта возможно также образование дибензилацетоуксусного эфира. Для получения более чистого продукта была проведена перегонка в вакууме, при этом собирали фракцию с температурой кипения 158- 160° С при 15 мм рт. ст.. Для проверки чистоты полученного продукта был измерен показатель

преломления, он оказался равным 1, 5019, что прекрасно согласуется с литературными данными ($n_D^{20} = 1, 5020$).

На второй стадии данной курсовой работы задачей было получение 1- фенилбутан 2, 3- дион 2- фенилгидразона из бензилацетоуксусного эфира. Сначала был приготовлен фенилдиазонийхлорид. К смеси анилина и соляной кислоты при охлаждении до 0- 5° С по каплям добавляли раствор нитрита натрия. Охлаждение в данном случае необходимо, т. к. реакция диазотирования экзотермична и соли арендиазония термически малоустойчивы. Соляную кислоту брали в избытке для того чтобы по окончании диазотирования рН не превышало 0, 5- 1, 5. Высокая кислотность среды необходима для того, чтобы подавить две побочные реакции с участием образующегося катиона арендиазония и исходного ароматического амина. В одной из них получается диазоаминосоединение, а в другой аминоксоединение.

В растворе с низким значением рН резко снижается концентрация свободного амина и, тем самым, подавляются два этих нежелательных процесса.

Затем к спиртовому раствору бензилацетоуксусного эфира прибавляли раствор гидроксида натрия, это необходимо для перевода эфира в енольную форму. К полученной смеси приливали фенилдиазонийхлорид при охлаждении и перемешивании, причем их взаимодействие сопровождается отщеплением эфирной группировки. После чего в смесь был внесен ацетат натрия, который необходим для создания нужной кислотности среды. В результате был получен 1- фенилбутан 2, 3- дион 2- фенилгидразон с выходом 22 % от методики. Температура плавления полученного соединения составила 178- 180° С, что хорошо согласуется с литературными данными ($T_{пл.} = 181^\circ \text{C}$).

На последней стадии данной курсовой работы осуществлялась циклизация 1- фенилбутан 2, 3- дион 2- фенилгидразона по методу

Фишера, катализируемая соляной кислотой. Как видно из литературного обзора, механизм данной реакции включает бинзидиноподобную перегруппировку. В результате был получен 2-ацетил 3- фенилиндол с выходом 51 % от методики. Температура плавления полученного вещества оказалась равной 141- 145° С. Как видно она довольно сильно отличается от литературных данных (Тпл.= 151° С), это можно объяснить тем, что возможно вещество было просушено не до конца. Чистота полученного вещества была подтверждена методом тонкослойной хроматографии («silufob», растворитель- дихлорметан).

Для подтверждения структуры синтезированного 2- ацетил 3- фенилиндола был получен ПМР- спектр, который приведен на рисунке 1. Расшифровка спектра была проведена с помощью компьютерной программы. Из рисунка хорошо видны сигналы ароматических протонов фенильного заместителя и индольного ядра, а также синглет, характерный для протонов метильной группы и протона, находящегося у атома азота.

Выводы.

1. В результате трехстадийного синтеза был получен 2-ацетил-3-фенилиндол.
2. Структура полученного соединения доказана методом ПМР- спектроскопии.

Список литературы.

1. Brettle R. // Chem. and Ind.. 1965. №40. p. 1700.
2. Бабаян А. Т., Иджикян М. Г., Азизян Т. А. // Айкан ССР Гипутоллери Академия. Зекуйцнер. Докл. А. Н. Арм. ССР. 1960. V.31. №2. p. 79- 86.
3. Сато Сэйми, Накамура Масао. // J. Soc. Organ. Synth. Chem., Japan. 1966. V.24. №2. p.120- 124.
4. Геворкян А. А., Казарян П. И., Авакян С. В., Меликян А. С. // [Институт органической химии АН Арм. ССР], Авт. св. СССР, кл. С07 с69/72, С07 с69/38, №667543, заявл. 9. 02. 77., опубл. 18. 06. 79.
5. Kirshieger Bernard, Queignec Rene. // C. r. Acad. Sci.. 1985. ser. 2. V.301. №3. p. 143- 144.
6. Цукерваник И. П., Галустьян Г. Г. // Ж. общ. Химии. 1961. V.31. №2. p. 528- 531.
7. Zaugg H. E., Dunnigom D. A. // Journal Organ. Chem.. 1961. V.26. №3. p. 644- 651.
8. Агрономов А. Е., Шабаров Ю. С. // Лабораторные работы в органическом практикуме. 1974. p. 109- 110.
9. Ямосото Хисао, Инаба Сигео Япон. // Пат., кл. 16С64 (С07 с), №27184, заявл. 2. 11. 67., опубл. 6. 08. 71
10. Гетероциклические соединения. 1954. V. 3. p.33.
11. Jones Charles D., Suarez Tulio. // J. Org. Chem.. 1972. V.37. №23. p.3622- 3623.
12. Матвеева Е. Д. // Прототропные перегруппировки в ряду индола. 1972. p.13.
13. Юровская М. А. // Методы синтеза и химические свойства ароматических гетероциклических соединений. М. 1998. p. 13- 15.
14. Manske, Perkin, Robinson. // Journal of the chemical Society. 1927. p. 7- 8.