

Р. Р. Даминев (д.т.н., проф.)¹, В. М. Шарафутдинов (к.х.н., с.н.с.)¹,
А. И. Мусин (асп.)¹, И. Б. Абдрахманов (д.х.н., проф.)²

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПИПЕРИЛЕНА

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет, филиал в г. Sterlitamak
453118, г. Sterlitamak, пр. Октября, 2; тел. (3473) 242512, e-mail: musin_1995@list.ru

² Уфимский институт химии УФИЦ РАН, лаборатория фармакофорных циклических систем
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; тел. (347) 2353815, e-mail: husn_rn@anrb.ru

R. R. Daminev¹, V. M. Sharafutdinov¹, A. I. Musin¹, I. B. Abdrakhmanov²

SYNTHESIS OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON PIPERYLENE

¹ Ufa State Petroleum Technological University

2, Prospekt Oktyabrya Str., 453118, Sterlitamak, Russia; ph. (3473) 242512, e-mail: musin_1995@list.ru

² Ufa Institute of Chemistry of Ufa Federal Research Centre of RAS

71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; ph. (347) 2353815, e-mail: husn_rn@anrb.ru

Прямое алкенилирование анилина и его гомологов пипериленом приводит к С-алкенилированным ароматическим аминам, которые гетероциклизуются в производные индола и хинолина. Процесс циклизации может протекать под действием полифосфорной кислоты, металлокомплексных катализаторов или УФ-облучения. В зависимости от условий состав и выход продуктов колеблется в широких пределах. Наличие ацетильной группы при атоме азота исключает гетероциклизацию, а N-этильный радикал, наоборот, облегчает процесс и направляет реакцию в сторону образования исключительно индольного производного.

Ключевые слова: анилин; гетероциклизация; индолы; пиперилен; хинолины.

Химия азотсодержащих гетероциклических соединений является одним из важнейших разделов синтетической органической химии. В последние годы увеличился интерес к синтезу бензоконденсированных азотсодержащих гетероциклов¹. Для синтеза гетероциклических соединений индольного или хинолинового ряда часто применяются производные N- или С-алкениланилинов, которые, в свою очередь, получают алкенилированием ароматических аминов сопряженными диенами^{2,3}.

Прямое алкенилирование анилина и его гомологов пипериленом приводит к их С-алкенильным производным. Наиболее эффектив-

Direct alkenylation of aniline and its homologs with piperylene leads to C-alkenylated aryl amines, which cyclize to derivatives of indole and quinoline. The cyclization process can occur under the action of polyphosphoric acid, metal complex catalysts or UV radiation. Depending on the conditions, the composition and yield of products vary widely. The presence of an acetyl group at the nitrogen atom excludes heterocyclization, while the N-ethyl radical, on the contrary, facilitates the process and directs the reaction towards the formation of an exclusively indole derivative.

Key words: aniline; heterocyclization; indoles; piperylene; quinolines.

ным катализатором является $AlCl_3$. Хорошие результаты получены также при использовании катализаторов катионита КУ-2 и полифосфорной кислотой (ПФК) (схема 1)³.

В результате дальнейших исследований нами установлено, что полученные алкениланилины циклизуются в производные индола и хинолина в различных условиях. Например, 2-(1-метил-2-бутенил)анилин **2** в присутствии ПФК образует два продукта – 2-метил-2-этиллиндолин **6** и 4,4-диметил-1-аминоиндан **7**. При этом происходит изомеризация алкенильного радикала (схема 2).

На соотношение и выход продуктов значительное влияние оказывают условия проведения реакции: температура, состав ПФК, со-

Дата поступления 20.04.20

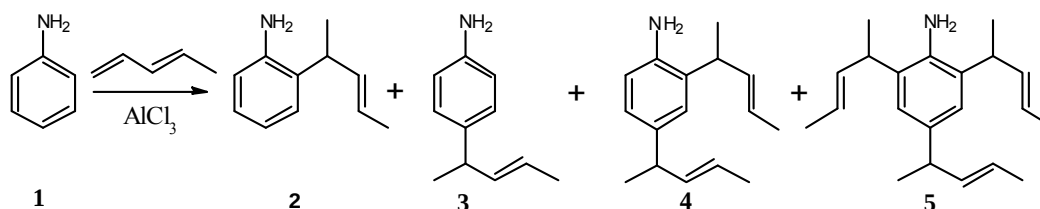


Схема 1.

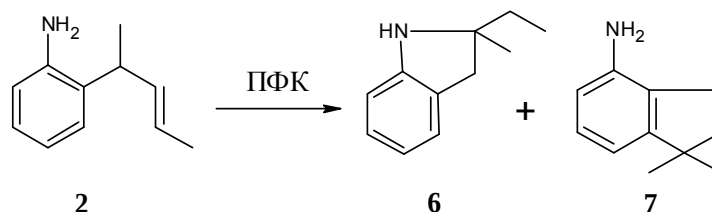


Схема 2.

отношение амин:ПФК. При относительно низких температурах (100–120 °С) в реакционной смеси преобладает аминаиндан **7**, повышение температуры способствует образованию индолина **6** (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость выхода и состава продуктов циклизации от температуры

Т, °С	Время, ч	Состав реакционной смеси, %		
		Индолин 6	Аминаиндан 7	Анилин
100	10	16	65	19
120	10	22	62	16
135	2	20	61	19
140	2	41	36	22
150	2	60	23	16

Примечание. $H_3PO_4:P_2O_5 = 2:1$ (масс.), **2**:ПФК = 1:10 (масс.).

С повышением доли фосфорного ангидрида и, соответственно, снижением доли фосфорной кислоты в ПФК происходит увеличение выхода аминаиндана **7** (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость выхода и соотношения продуктов циклизации **2 от состава ПФК**

$H_3PO_4 : P_2O_5$, по массе	Состав продуктов, %		
	Индолин 6	Аминаиндан 7	Анилин
5 : 1	61	19	20
5 : 2	59	22	19
5 : 3	66	31	3
5 : 4	60	37	3
1 : 1	52	48	2
5 : 6	30	48	22

Примечание. **2**:ПФК = 1:10 (масс.). Условия реакции: 150 °С, время 2ч.

Из условий проведения циклизации наиболее удобным для изменения состава продук-

тов реакции является варьирование соотношения *орто*-алкениланилина **2** и ПФК. Если при большом избытке циклизующего агента образуется в основном аминаиндан **7**, то при сопоставимых количествах исходного соединения и ПФК происходит образование преимущественно индолина **6**, выход которого достигает 60% (табл. 3) ³.

Таблица 3

Зависимость выхода и состава продуктов циклизации от соотношения алкениланилина **2 и ПФК**

Амин:ПФК (по массе)	Время, ч	Состав продукта, %		
		Индолин 6	Аминаиндан 7	Анилин
1 : 2	6.5	60	20	20
1 : 5	4	42	26	32
1 : 10	1.5	30	48	22
1 : 15	1.5	25	54	21
1 : 20	1.5	20	60	20

Примечание. $H_3PO_4:P_2O_5 = 5 : 6$ (масс.). Условия реакции: 150 °С.

Перспективным направлением циклизации алкенилариламинов является использование в качестве катализаторов различных комплексов металлов. В большинстве случаев применяют галогениды, ацетаты и ацетилацетонаты Pd и Ni ⁴.

Внутримолекулярная циклизация амина **2** в присутствии стехиометрического количества $PdCl_2(C_6H_5CN)_2$ приводит к 2,4-диметилхинолину **8** (схема 3) ³.

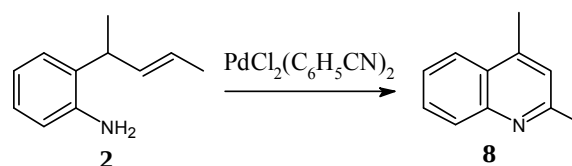


Схема 3.

К недостаткам этого метода следует отнести низкий выход циклических продуктов, а также использование большого количества катализатора. Нами установлено, что нагревание при 170 °С амина **2** в растворе нитробензола в присутствии каталитических количеств PdCl_2 приводит с общим выходом 68% к образованию хинолина **8** и 3-метил-2-этилиндола **9** (схема 4).

При проведении реакции в среде ДМСО, ДМФА, ТГФ или бензонитрила образуется многокомпонентная смесь соединений, причем выходы продуктов **8** и **9** значительно ниже.

Температура, при которой проводится циклизация, в интервале 140–200 °С практически не сказывается на общем выходе и соотношении продуктов.

Наиболее существенное влияние на состав продуктов циклизации оказывает количество используемого катализатора PdCl_2 , с уменьшением которого резко возрастает доля индола **9**, достигая 78% при соотношении **2**: PdCl_2 , равном 100:1.

Наличие N-ацетильной группы у 2-(1-метил-2-бутенил)анилина исключает циклизацию, а при N-этильном радикале процесс идет в сторону индольного производного. Циклизация 2,6-ди-(1-метил-2-бутенил)анилина **10** под

действием $\text{PdCl}_2(\text{DMCO})_n$ дает исключительно гетероциклическое соединение **11** (схема 5).

Гетероциклизацию алкениланилинов, полученных на основе пиперилена, можно осуществить и под действием УФ-облучения. Например, УФ-облучение N-этил-2-(1-метил-2-бутенил)анилина **12** в отсутствие кислорода приводит к 3-метил-1,2-диэтилиндолину **13**. При подаче в реактор кислорода происходит фотолитическое дегидрирование индолина **13** с образованием индола **14** (схема 6).

Природа растворителя и материал реактора не оказывают существенного влияния на выход продуктов циклизации.

Таблица 4
Зависимость выхода индолина от природы растворителя и материала реактора

Растворитель	Кварц		Пирекс	
	конверсия, %	выход, %	конверсия, %	выход, %
Бензол	77	72	72	68
Метанол	86	73	75	62
Циклогексан	92	85	76	71
Гексан	94	83	-	-

Таким образом, замещенные ариламины, полученные алкенилированием ароматических аминов пипериленом, циклизуются в одну стадию под действием катализаторов или УФ-об-

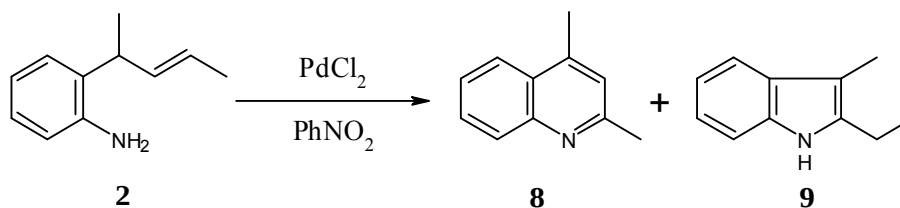


Схема 4.

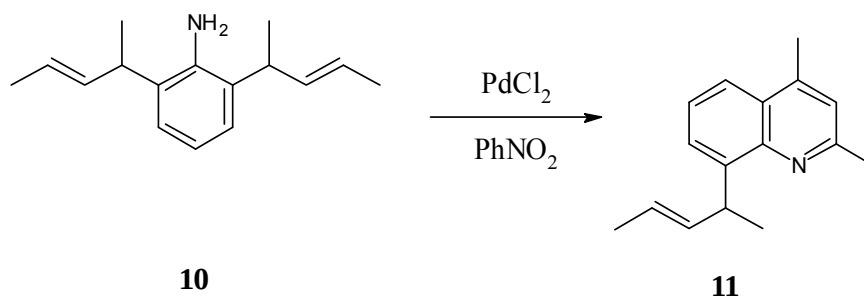


Схема 5.

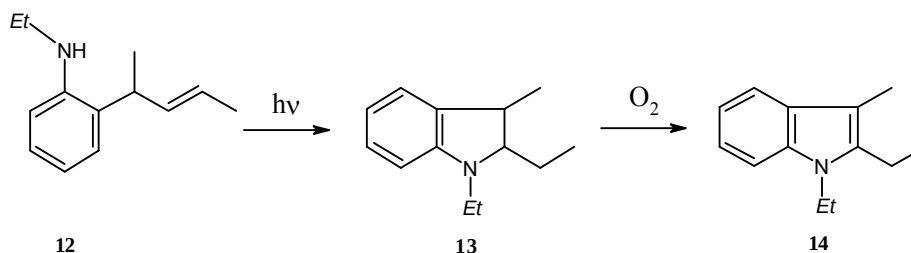


Схема 6.

лучения в производные индола или хинолина. Строение полученных соединений установлено спектральными методами.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «BrukerAM 300» с рабочей частотой 300 и 75 МГц в CCl_4 (внутренний стандарт ТМС), ИК-спектры на приборе UR-20.

Методика циклизации аминов с полифосфорной кислотой.

К 10–30 г ПФК при перемешивании и температуре 25 °С добавляли по каплям 1–5 г аминов **2** или **10**. Смесь перемешивали 2–4 ч при температуре 100–150 °С. После охлаждения смесь разбавляли водой, нейтрализовали раствором щелочи и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили над КОН, эфир отгоняли, продукты выделяли перегонкой в вакууме или хроматографированием на колонке с Al_2O_3 .

2-Метил-2-этилиндолин (6). n_D^{20} 1.5478. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3380., (NH), 1610 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.(J, Гц): 0.80 т (3H, CH_3 , $J = 8$), 1.12 с (3H, CH_3), 1.41 кв (2H, CH_2 , $J = 8.3, 12.5$), 2.68 с (2H, Ar- CH_2), 3.26 с (1H, CH), 6.25–7.02 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 115.8 (C^1), 128.1 (C^2), 127.4 (C^3), 124.9 (C^5), 117.9 (C^4), 109.0 (C^6), 64.08 (N–C), 42.33 (CH_2), 35.08 (CH_2), 22.99 (Me), 9.70 (Me).

4,4-Диметил-1-аминоиндан (7). n_D^{20} 1,5970. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3460, 3380 (NH_2),

1620 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.(J, Гц): 1,16 с (6H, 2CH_3), 1,83 т (2H, CH_2 , $J = 8.1$), 2.53 т (2H, Ar- CH_2 , $J = 9.4$), 3.25 с (2H, NH_2), 6.60–6.77 м (3H, Ar).

Методика циклизации аминов **2**, **10**.

В пальчиковый автоклав ($V = 17 \text{ cm}^3$) помещали 6.2 ммоль амина **2** или **10**, 0.62 ммоль PdCl_2 , добавляли 10 мл нитробензола, продували аргоном и термостатировали при 150 °С 4 ч. После охлаждения смесь фильтровали через слой Al_2O_3 , элюируя бензолом. Бензол отгоняли, нитробензол удаляли перегонкой в вакууме. Продукты выделяли хроматографированием на колонке Al_2O_3 .

2,4-Диметилхинолин (8). $T_{\text{кип}}$ 110 °С (2 мм), n_D^{20} 1,6030. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1600 (Ar), 3040, 3070. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.(J, Гц): 2,24 с (3H, CH_3), 2,42 с (3H, CH_3), 6,66 с (1H, CH), 7.30–7.8 м (4H, 4CH).

3-Метил-1,2-диэтилиндолин (14). В кварцевый реактор помещали 0.7 г амина **12** в 50 мл бензола. Облучали лампой ДРТ-375 в течение 1 ч, одновременно пропуская воздух через реактор. Растворитель отгоняли, продукт выделяли колоночной хроматографией, элюент бензол:пентан 1:4. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 750, 1500, 1610. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.(J, Гц): 1.11 т (3H, CH_3 , $J = 8.2$), 1.21 т (3H, CH_3 , $J = 6.7$), 2.22 с (3H, CH_3); 2.66 кв (2H, CH_2 , $J = 7.3, 13.2$); 3.96 кв (2H, CH_2 , $J = 8.1, 9.2$); 6,75–7,48 м (4H, Ar).

Литература

1. Bizhanova G.G., Suponitsky K.Yu., Vakhitova Yu.V., Gataullin R.R. New atropoisomeric alkenylphenylglycine derivatives: Synthesis of (5R*)- and (5S*)-isomers of (1R*,3aR*,4S*,11S*)-3a,5,9,11-tetramethyl-4,5-dihydro-3aH-1,4-methano[1,3]oxazolo[3,2-a]quinolin-2-one // *Tetrahedron*.— 2017.— V.73, №2.— Pp.109–115.
2. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Сагитдинов И.А., Галаяудинова А.А., Фатыхов А.А., Спирihin Л.В., Абдрахманов И.Б. Алкенилирование анилинов дихлорпентадиеном, циклопентадиеном и пипериденом // *ЖПХ*.— 2001.— Т.74, №2.— С.274–280.
3. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М. Перегруппировка Кляйзена в ряду ароматических аминов.— Уфа: Гилем, 2014.— 168 с.
4. Цудзи Д. Органические синтезы с участием комплексов переходных металлов.— М.: Химия, 1979.— 256 с.
5. Гатауллин Р.Р. Получение гетероциклических соединений из N- и C-алкениланилинов // *Вестник СПбГУ. Физика и химия*.— 2014.— Т.1(59), №1.— С.51–70.

References

1. Bizhanova G.G., Suponitsky K.Yu., Vakhitova Yu.V., Gataullin R.R. [New atropoisomeric alkenylphenylglycine derivatives: Synthesis of (5R*)- and (5S*)-isomers of (1R*,3aR*,4S*,11S*)-3a,5,9,11-tetramethyl-4,5-dihydro-3aH-1,4-methano[1,3]oxazolo[3,2-a]quinolin-2-one]. *Tetrahedron*, 2017, vol.73, no.2, pp.109–115.
2. Gataullin R.R., Kazhanova T.V., Sagitdinov I.A., Galyautdinova A.A., Fatykhov A.A., Spirihin L.V., Abdrahmanov I.B. [Alkenylation of Anilines with Dicyclopentadiene, Cyclopentadiene, and Piperylene]. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2001, vol.74, no.2, pp.280–285.
3. Abdrahmanov I.B., Mustafin A.G., Sharafutdinov V.M. *Peregruppirovka Klyajzena v ryadu aromaticheskikh aminov* [Kleisen rearrangement in a series of aromatic amines]. Ufa, Gilem Publ., 2014, 168 p.
4. Cudzi D. *Organicheskie sintezy s uchastiem kompleksov perehodnykh metallov* [Organic syntheses involving transition metal complexes]. Moscow, Khimiya Publ., 1979, 256 p.
5. Gataullin R.R. *Poluchenie geterociklicheskich soedinenii iz N- i C-alkenilanilinov* [Obtaining heterocyclic compounds from N- and C-alkenylanilines]. *Vestnik SPbSU. Physics and Chemistry*, 2014, vol.1(59), no.1, pp.51–70.