

УДК 547.757

Н. В. Осипенко, С. А. Маклаков*

Новомосковский институт (филиал) Российского химико-технологического университета им. Д. И. Менделеева, Новомосковск, Россия.

301609, Тульская обл., г. Узловая, квартал 50-летия Октября, д.4, кв. 74

*e-mail: smakl@mail.ru**СИНТЕЗ 5-АЦЕТАМИНО-2-МЕТИЛИНДОЛИЛ-3-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

С целью получения аналога противовоспалительного препарата индометацина отработана цепочка синтезов. Изучено получение п-нитроацетанилида нитрованием ацетанилида и ацелированием п-нитроанилина. Восстановлением п-нитроацетанилида получен п-аминоацетанилид. Его диазотированием и последующим восстановлением синтезирован гексахлорстаннат п-ацетаминофенилгидразиния. Его взаимодействием с этиллевулинатом получена 5-ацетамино-2-метилиндолил-3-уксусная кислота.

Ключевые слова: индометацин, п-нитроацетанилид, нитрование, ацелирование, восстановление, диазотирование, реакция Фишера

Производным индола принадлежит важная роль в жизнедеятельности живых организмов. Индольный цикл является фрагментом многих биологически активных соединений. например, стимулятора корнеобразования растений гетероауксина, противовоспалительного препарата индометацина. Целью настоящего исследования являлась отработка синтеза аналога индометацина, содержащего в бензольном кольце ацетаминогруппу. Одним из универсальных способов построения индольного цикла является реакция Фишера – циклизация фенилгидразонов карбонильных соединений.

п-Нитроацетанилид

1. Нитрование ацетанилида. Тонко измельченные сухой ацетанилид 13,5 г (0,097 моль) вносят в 30 мл (0,3 моль) концентрированной серной кислоты и перемешивают до образования прозрачного раствора, температура при этом не должна подниматься выше 25 °С во избежание омыления ацетанилида. Раствор охлаждают до 0 °С в смеси льда и соли, и постепенно приливают смесь 8 мл (0,175 моль) азотной кислоты и 5 мл концентрированной серной кислоты. Температура во время нитрования не должна превышать 2-3 °С во избежание образования о-нитросоединения. После того, как прибавлена вся кислота, продолжают перемешивание в течении получаса и смесь оставляют стоять на холоду в течение ночи. Далее вливают раствор в смесь 35 мл воды и 35 г толчёного льда для выпадения нитроацетанилида, его отфильтровывают, промывают водой, прибавляют карбонат натрия до щелочной реакции и нагревают до кипения. При этой обработке о-нитроацетанилид омыляется, а п-нитроацетанилид остаётся без изменения. Охлаждают раствор до 50 °С, отфильтровывают кристаллы п-нитроацетанилида, промывают водой и высушивают на воздухе.

Получают 11,12 г (62%) продукта.

2. Ацелирование п-нитроанилина

Ацелирование п-нитроанилина осуществляли в двух вариантах – уксусной кислотой и ацетилхлоридом.

Вариант 1. Ацелирование уксусной кислотой

В круглодонную колбу загружают 10 г (0,072 моль) п-нитроанилина, избыток уксусной кислоты и 4 мл концентрированной серной кислоты в качестве катализатора.

Реакционную массу кипятят на воздушной бане с обратным холодильником в течение 4-х часов с отбором проб для контроля протекания реакции. По окончании реакции реакционную массу охлаждают и фильтруют под вакуумом. Выпавшие кристаллы п-нитроацетанилида высушивают на воздухе. Получают 9,3 г (74,3%) продукта

Вариант 2. Ацелирование ацетилхлоридом

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл загружают 10 г (0,0725 моль) п-нитроанилина, 12,5 мл (0,09 моль) триэтиламина в 75 мл бензола и при перемешивании прибавляют по каплям 6,4 мл (0,09 моль) ацетилхлорида в 25 мл бензола.

По окончании реакции смесь фильтруют под вакуумом, промывают на фильтре последовательно бензолом и водой. Осадок высушивают на воздухе и очищают перекристаллизацией из воды.

Получают 8,7 г (67%).

п-Аминоацетанилид

В фарфоровый стакан вместимостью 600 мл загружают 22 г (0,39 моль) железных опилок, 14 мл 40%-го раствора уксусной кислоты, 41 мл воды и при нагревании и перемешивании порциями прибавляют 15,4 г (0,086 моль) п-нитроацетанилида.

В ходе реакции добавляют испаряющуюся воду. После добавления всего количества п-нитроацетанилида реакционную массу выдерживают при перемешивании и нагревании 10 минут, переносят в стеклянную коническую колбу, нейтрализуют уксусную кислоту насыщенным раствором NaHCO_3 и осаждают железо сульфидом натрия. Затем реакционную массу нагревают до кипения и проводят горячее фильтрование для

отделения железного шлама. Полученный фильтрат охлаждают и выпавшие кристаллы отфильтровывают под вакуумом. Получают 8,9 г (69,5%) продукта.

Гексахлорстаннат 2-[4-(ацетиламино)фенил]гидразиния

При комнатной температуре в 17 мл соляной кислоты при перемешивании вносят 5 г (0,03 моль) п-аминоацетанилида, затем реакционную массу охлаждают до -2 °С и прибавляют к ней по каплям раствор 2,63 г (0,04 моль) нитрита натрия в 10 мл воды с поддержанием температуры в интервале от 0 до +3 °С. После окончания прибавления нитрита натрия реакционную смесь выдерживают 30 минут при температуре 0-3 °С, а затем фильтруют под вакуумом в охлаждённый приёмник. Полученный раствор прибавляют по каплям к раствору 22,5 г (0,1 моль) SnCl₂·2H₂O, охлаждённому до -15 °С. Во время прибавления раствора соли диазония температуру поддерживают в интервале от -10 до -9 °С. После окончания прибавления в реакционную смесь вносят 3,5 г NaCl и оставляют на ночь в холодильнике. Осадок отделяют фильтрованием под

вакуумом и высушивают в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Получают 15,05 г (68%)

5-ацетамин-2-метилендиол-3-уксусная кислота

В токе аргона при кипении нагревают в течение 1,5 часов 100 мл ледяной уксусной кислоты, 14,5 г (0,07 моль) гексахлорстанната 2-[4-(ацетиламино)фенил]гидразиния и 10 г (0,07 моль) этиллевулината.

Реакционную массу выливают в воду, экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), промывают раствором NaHCO₃, водой, сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют на ротормном испарителе. Остаток высушивают в вакуум-эксикаторе. Получают 7,45 г (38%) продукта.

Предварительный анализ полученных продуктов проводили методом тонкослойной хроматографии на бумаге «Silufol» с последующей проявкой УФ-светом.

Структура синтезированных соединений подтверждена методом ИК-спектроскопии. Спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре «ФСМ 1201».

Осипенко Николай Вячеславович, студент 1 курса магистратуры факультета «Нефтегазохимия и полимерные материалы» РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва.

Маклаков Сергей Анатольевич, к. х. н., доцент кафедры «Химическая технология органических веществ и полимерных материалов», НИ (ф) РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Тульская область, Новомосковск.

Литература

1. Маклаков С. А. Синтез индометацина и его аналогов: дис.... канд. хим. наук.— М.: 2002. — 111 с.

Osipenko Nikolay Vyacheslavovich, Maklakov Sergey Anatolyevich

Novomoskovsk Institute (D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia branch), located in Novomoskovsk, Tula Region, Russia

*e-mail: smakl@mail.ru

SYNTHESIS OF 5-ACETAMINO-2-METHYLINDOLE-3-ACETIC ACID

Abstract

In order to obtain an analog of anti-inflammatory drug indomethacin perfected chain of syntheses. Examining the methods for 4-nitroacetanilide by nitration of acetanilide and acetylation of 4-nitroaniline. Reduction of 4-nitroacetanilide is received 4-aminoacetanilide. With diazotization and subsequent reduction it synthesized hexachlorostannate 4-acetaminophenylhydrazine. His interaction with the ethyl levulinic acid obtained 5-acetamino-5-methylindole-3-acetic acid.

Key words: indometacin, 4-nitroacetanilide, nitration, acetylation, reduction, diazotation, Fischer reaction