

На правах рукописи

МИТРОФАНОВ РОМАН ЮРЬЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ АЛКАЛОИДОВ
ИЗ ω -ФТАЛИМИДОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Барнаул 2007

Работа выполнена на кафедре биотехнологии Бийского технологического института (филиала) Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
доцент
Севедин Валерий Павлович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор
Ившин Виктор Павлович

химических наук,
профессор
Буянов Владимир Никитович

Ведущая организация: Белгородский Государственный университет,
г. Белгород

Защита состоится 12 ноября 2007 года в 15⁰⁰ часов в ауд. № 304 на заседании диссертационного совета К 212.004.06 в Алтайском государственном техническом университете им. И.И. Ползунова по адресу: 656038, г. Барнаул, пер. Некрасова 64 (химический корпус).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова.

Автореферат разослан

« 12 » октября 2007 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент

Напилкова О.А.

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. К настоящему времени накоплен большой опыт синтеза новых физиологически активных соединений, в том числе аналогов природных веществ, и определены закономерности взаимосвязи их фармакологической активности с химической структурой. Несмотря на это, арсенал методов синтеза таких соединений постоянно расширяется и особое место среди них принадлежит получению производных α -декарбоксилированных аминокислот – биогенных аминов.

В связи с этим, исследования в области методов химического синтеза биогенных аминов и путей биосинтеза алкалоидов с их участием являются весьма актуальными.

Особенность биосинтеза алкалоидов заключается в том, что все многообразие их структуры возникает в результате превращений всего нескольких продуктов α -декарбоксилирования аминокислот; ряд алкалоидов образуется из лизина и его гомологов орнитина и аргинина, самая многочисленная группа – производные триптофана (триптаминовые алкалоиды).

Целью работы является разработка новых рациональных путей синтеза производных ω -фталимидоалкановых кислот в качестве предшественников природных соединений и способов получения на их основе триптаминов, алкалоидов полиметиленаминового ряда, а так же других биогенных аминов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка новых препаративных методов получения ω -фталимидоалкановых кислот;
- превращение карбоксиметильной группы в альдегидную группу с укорочением цепи на один атом углерода во фталимидо-алкановых кислотах;
- синтез нитрилов из фталимидокислот с укорочением цепи на один атом углерода;
- разработка усовершенствованного способа получения полиметилендиаминового алкалоида хапламидина и его гомолога;
- синтез триптаминов и гомотриптаминов из ω -фталимидоалкановых альдегидов.

Научная новизна настоящей работы состоит в том, что впервые γ -фталимидомасляный и δ -фталимидовалериановый альдегиды были получены окислением соответствующих α -оксикислот периодной кислотой.

Показана применимость реакции Смушкевича для получения ω -фталимидо- и ω -карбометокси- нитрилов из соответствующих бифункциональных кислот с уменьшением длины углеродной цепи на один атом.

Впервые показана высокая каталитическая эффективность системы: трифторуксусная кислота – вода для циклизации гидразонов δ -фталимидовалерианового и γ -фталимидомасляного альдегидов в индолы по реакции Фишера.

Разработан новый метод синтеза алкалоида хапламидина и его гомолога.

Практическая значимость состоит в том, что разработаны универсальные методы синтеза гомологического ряда ω -фталимидоальдегидов и на их основе

осуществлен синтез триптаминов и гомо-триптаминов. Исходя из ω -фталимидокислот, осуществлен синтез ω -фталимидонитрилов – простых исходных соединений для синтеза монофталоильных производных таких аминов, как путресцин и кадаверин. Разработан способ синтеза алкалоида хапламидина из монофталоил путресцина.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработка новых подходов к синтезу ω -фталимидоолигометиленибифункциональных соединений.

2. Синтез ряда биогенных аминов на основе ω -фталимидоолигометиленибифункциональных соединений.

Апробация работы. Результаты работы представлены в докладах Всероссийской научно-практической конференции “Прикладные аспекты совершенствования химических технологий и материалов” г. Бийск, 1998; Международной научной конференции “International conference on natural products and physiologically active substances (ICNPAS-98)” Novosibirsk, Russia, 1998; Региональной научно-практической конференции “Наука и технологии: реконструкция и конверсия предприятий” г. Бийск, 1999; Всероссийской научно-технической конференции “Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья” г. Бийск, 2001; Всероссийской научно-технической конференции “Новые химические технологии: производство и применение” г. Пенза, 2007.

Публикации. Основные положения диссертации опубликованы в 7 работах, из них статей в изданиях, рекомендованных ВАК – 2.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав, выводов и изложена на 120 страницах, включающих 10 таблиц, списка литературы из 146 наименований и приложения.

Достоверность результатов подтверждается применением современных химических и физико-химических методов исследования, выполненных на оборудовании с высоким классом точности.

2 КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении кратко сформулированы актуальность, цель, задачи исследования и научная новизна работы.

В первой главе представлено обобщение результатов исследований по методам синтеза биогенных аминов триптаминового и олигометиленидиаминового ряда, выполненных как зарубежными, так и отечественными авторами.

Во второй главе представлены результаты собственных исследований, их обсуждение и анализ.

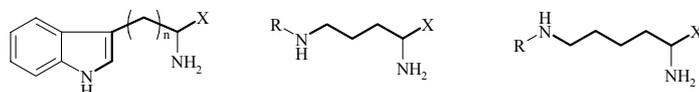
В третьей главе приведены характеристики используемых в работе веществ, описаны методики синтезов и исследования свойств α -N-фталоил- ω -замещенных олигометиленибифункциональных соединений и синтез биогенных аминов на их основе.

В приложении приведены ИК- и ЯМР-спектры синтезированных соединений.

3 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

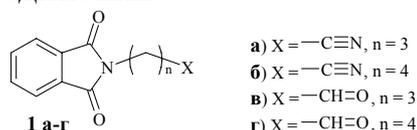
3.1 Постановка задачи

Ряд биогенных аминов – вторичных метаболитов триптофана, орнитина, лизина и аргинина, а так же полиметиленаминовые алкалоиды играют важную роль в жизнедеятельности человека.



В качестве исходных соединений нами был выбран ряд алифатических карбоновых кислот с концевой фталимидной группой. Фталоильная защитная группировка использовалась нами как наиболее устойчивая в условиях, предполагаемых в дальнейшем синтезов. При необходимости она может быть удалена затем, гидразинолизом кипячением в метанольном растворе.

Соединения общей формулы **1** использовались нами как показано ниже в синтезах ряда природных соединений.



Для получения соединений **1** предлагается использовать доступные ω-аминокислоты или их гидрохлориды **2** с числом углеродных атомов от 4 до 7, которые с высокими выходами получают гидролизом соответствующих лактамов. Лактамы, за исключением С4, могут быть получены перегруппировкой Бекмана соответствующих оксимов, а α-пирролидон и ε-капролактam являются крупнотоннажными продуктами.

Для защиты первичной аминогруппы используется фталоильная группировка. Ее введение проводится на ранних стадиях синтеза ацилированием соответствующей ω-аминокислоты фталевым ангидридом в расплаве. Формирование второй функциональной группы предлагается проводить трансформацией -CH₂-CO₂H группировки путем введения заместителя в метиленовую группу с последующим укорочением углеродной цепи на один атом углерода.

Для решения поставленной задачи были выбраны 2 метода: для получения нитрилов – синтез Смушкевича и соавт. (схема 3.1), для получения альдегидов – синтез Януки и соавт. (схема 3.3).

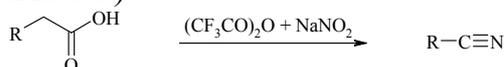


Схема 3.1

В свою очередь, бифункциональные нитрилы могут служить исходными соединениями для получения аминов (реакция восстановления), карбоновых кислот (омыление нитрилов) с сохранением длины углеродного скелета (схема 3.2).

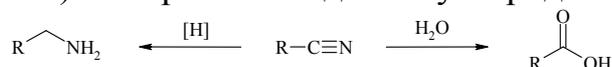


Схема 3.2

Для получения ω-фталимидоальдегидов нами был использован метод Януки и соавт. (схема 3.3). Метод заключается в последовательном проведении трех

реакций: α -бромирование, гидролиз α -бром кислоты в α -оксикислоту и окисление оксикислоты в альдегид с укорочением цепи на один атом углерода. Обычно для окисления α -окси- и α -кетокислот используют тетраацетат свинца, перекись водорода в щелочной среде или другие реагенты.

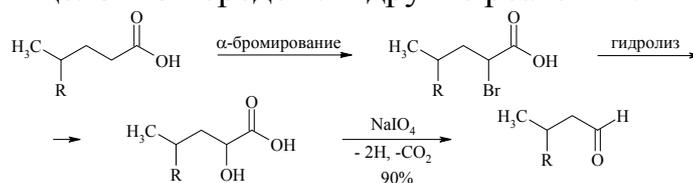


Схема 3.3

Янука и соавторы впервые описали успешное применение NaIO_4 для получения альдегидов желчных кислот, хотя ранее считалось, что α -гидрокси- и α -кетокислоты не расщепляются под действием NaIO_4 .

3.2 Синтез ω -фталимидоалкановых кислот

Известно, что реакция образования гидрохлоридов аминов обратима, что давало основания надеяться на получение ω -фталимидокислоты непосредственно нагреванием гидрохлорида со фталевым ангидридом (схема 3.4). Такое проведение процесса при температуре 200-225°C позволяет получать кислоты **3а-г** с выходами более 75%. δ -Фталимидовалериановая и γ -фталимидомасляная кислоты были синтезированы по аналогичному способу с той лишь разницей, что температура реакции была снижена до 180-190°C во избежание циклизации.

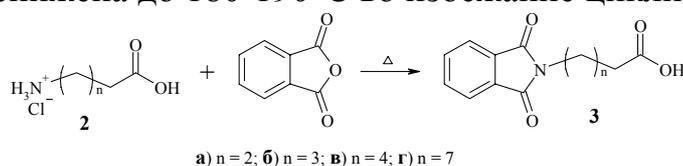


Схема 3.4

Использование на стадии сплавления эквимольных количеств фталевого ангидрида и ω -аминокислоты позволяет получать достаточно чистый продукт, который можно использовать без дополнительной очистки на следующих стадиях.

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК-спектроскопии.

В качестве исходного соединения для получения δ -фталимидовалериановой кислоты использовался пиперидин. По методу Шоттена была получена кислота с выходом 82,5% (на вступивший в реакцию N-бензоилпиперидин).

В ИК-спектре δ -фталимидовалериановой кислоты присутствуют характерные полосы поглощения функциональных групп.

Гидролизом δ -N-бензоиламиновалериановой кислоты был получен гидрохлорид δ -аминовалериановой кислоты, из которого нагреванием с эквимольным количеством фталевого ангидрида была получена δ -фталимидовалериановая кислота с выходом 76% (в пересчете на δ -N-бензоиламиновалериановую кислоту). ИК-спектр продукта идентичен спектру соединения, полученного по схеме 3.4.

Для сокращения количества стадий и повышения общего выхода δ -фталимидовалериановой кислоты нами впервые было использовано в аналогич-

ных условиях окисление N-фталоилпиперидина **4**. Последний был получен реакцией пиперидина с фталевым ангидридом с выходом 90% (схема 3.5).

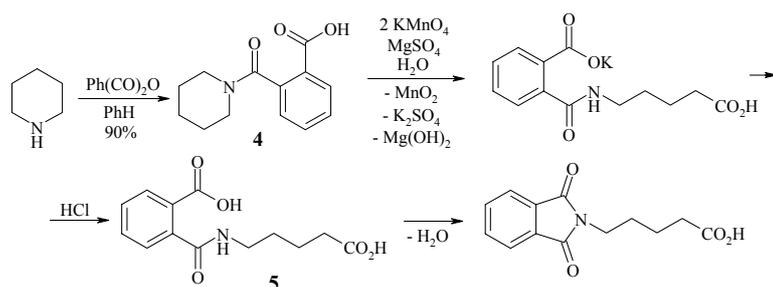


Схема 3.5

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения функциональных групп.

При окислении N-фталоилпиперидина при 50°C по методу Шоттена была получена N-(4-карбоксивбутил)фталаминовая кислота **5** с выходом 2-4% наряду с фталевой кислотой выход которой составил 86%, из чего следует, что протекает конкурирующая реакция гидролиза исходного соединения.

Для снижения скорости гидролиза температура реакции была снижена до 20-30°C. Исходное соединение **5** в реакцию было взято в виде калиевой соли. Для устранения защелачивания реакционной массы выделяющимся в ходе реакции KOH в массу был добавлен MgSO₄ в количестве 0,5 моль/моль взятого в реакцию KMnO₄, который связывает KOH с образованием малорастворимого Mg(OH)₂. В результате была получена N-(4-карбоксивбутил)фталаминовая кислота **5** с выходом 39% (65% на вступивший в реакцию N-фталоилпиперидин). После перекристаллизации из четыреххлористого углерода был получен аналитически чистый образец с T_{пл} = 124-126°C.

Методом обратного потенциометрического титрования в ДМФ было установлено наличие двух кислых водородов, что подтверждает наличие двух карбоксильных групп.

В ИК-спектре соединения **5** присутствуют характерные полосы поглощения функциональных групп.

Общий выход δ-фталимидовалериановой кислоты по этой схеме составил 79,2%.

ИК-спектр δ-фталимидовалериановой кислоты, полученной по схеме 3.5, идентичен спектру соединения, полученному по схеме 3.4.

3.3 Синтез нитрилов ω-замещенных алкановых кислот

Как отмечалось выше (схема 3.2), нитрилы могут быть превращены в другие классы органических веществ. При условии доступности алифатических карбоновых кислот, очень удобным с препаративной точки зрения является метод получения нитрилов, впервые предложенный Смушкевичем и соавт. Метод позволяет перейти от карбоновых кислот типа RCH₂CO₂H к их ближайшим низшим гомологам RCO₂H. Реакция протекает через промежуточное образование смешанных ангидридов типа RCH₂CO₂COCF₃, их нитрозирование, переход нитрозосоединений в оксимы или их производные и расщепление последних по схеме перегруппировки Бекмана второго рода.

Эта реакция (схема 3.6) впервые нами была использована для получения следующих бифункциональных соединений: δ -фталимидо-валеронитрила **6a**, γ -фталимидобутиронитрила **6б** и карбометоксикаприлонитрила **6в**, которые были получены с выходом около 80%.

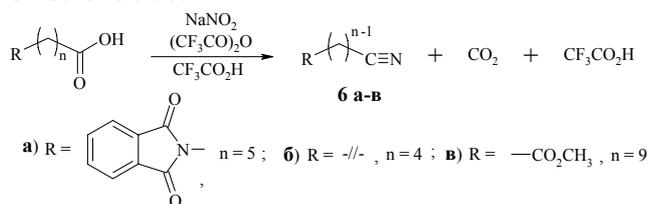
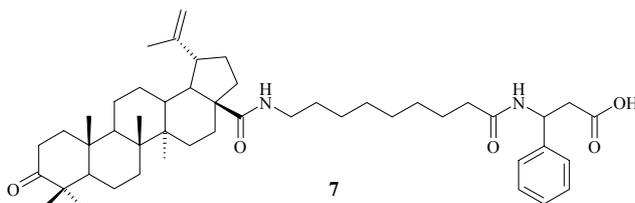


Схема 3.6

В ИК-спектрах полученных нитрилов присутствуют характерные полосы поглощения функциональных групп.

Монометилсебацинат служит исходным соединением в синтезе ω -аминопеларгоновой кислоты. Последовательность превращений включает: получение хлорангирида под действием тионил хлорида, который затем без выделения превращается в амид. Амид под действием брома и метилата натрия переходит в метилкарбомоильное производное, кипячением которого в соляной кислоте получают **2г**, последний по схеме 3.4 превращают в **3г** и используют в синтезе производного бетулоновой кислоты **7**, обладающего высокой противовирусной активностью:



Нами был проверен более короткий путь синтеза вышеназванной кислоты, который удалось осуществить по схеме с сохранением длины углеродного скелета (схема 3.7). В качестве исходного соединения в синтезе использовалась азелаиновая кислота **8**.

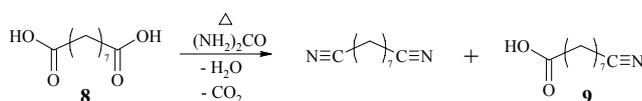


Схема 3.7

Выход 8-цианкаприловой кислоты **9** колеблется от 20 до 30%.

На заключительной стадии проводили гидрирование **9** при атмосферном давлении в метаноле с добавлением соляной кислоты (схема 3.8).

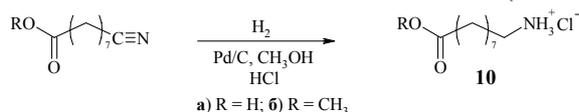


Схема 3.8

Выход эфира **10** был не стабилен и колебался в широких пределах.

Наилучшим методом получения гидрохлорида ω -аминопеларгоновой кислоты является метод Смушкевича и соавт., по которому монометилсебацинат превращают в нитрил под действием NaNO_2 в смеси $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. Полученный метиловый эфир 8-цианкаприловой кислоты гидрируют до гидрохло-

рида эфира аминокислоты, который гидролизуют в **2г** кипячением в соляной кислоте.

Было установлено, что гидрирование метилового эфира 8-цианкаприловой кислоты, в отличие от кислоты, протекает со стабильно высокими выходами.

Для селективного гидролиза нитрила до кислоты был применен метод А.В. Домбровского, заключающийся в кипячении нитрила, в смеси соляной ($d=1,19 \text{ г/см}^3$) и 85%-й муравьиной кислот в соотношении 1:1,5 V/V. Реакция полностью заканчивалась за 6 часов. Выход целевой кислоты составил около 80%. ИК-спектр полученного образца идентичен спектру соединения, полученного по схеме 3.4.

3.4 Синтез ω -фталимидо альдегидов алкановых кислот

Бромирование алифатических карбоновых кислот, как правило, осуществляется через промежуточное получение хлорангидридов. В большинстве случаев хлорангидриды не подвергаются очистке, а бромируются непосредственно после получения (схема 3.9). В качестве хлорирующего агента наиболее удобен SOCl_2 . В нашем случае мы использовали 2,5-кратное количество, так как при использовании меньшего соотношения реакционная масса к завершению процесса сильно загустевает, а использование растворителя приводит к необходимости его удаления на стадии гидролиза хлорангидрида. Целевые α -бромкислоты **11а,б** выделялись путем выливания реакционной массы на лед.

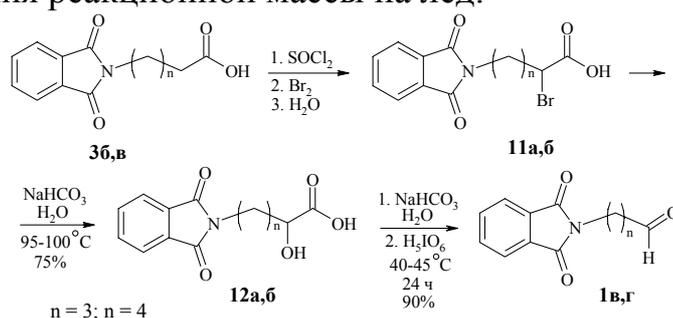


Схема 3.9

Для отработки гидролиза α -бромкислоты был испытан ряд оснований: карбонат, бикарбонат натрия, гидроксиды натрия и калия, а так же варьировались температурный режим и время гидролиза. Наилучшие результаты получены при использовании 5%-го раствора NaHCO_3 при $T = 95-100^\circ\text{C}$. При этом целевые оксикислоты **12а,б** образуются с выходами около 75% и, что очень важно, не содержат примесей побочных продуктов (данные ТСХ). Именно это преимущество позволило использовать их на следующей стадии без очистки.

Для получения γ -фталимидомасляного **1в** и δ -фталимидо-валерианового **1г** альдегидов нами был адаптирован метод, предложенный Януки и соавторами, которые впервые описали успешное применение реакции Малапрада для синтеза альдегидов желчных кислот.

По описанной в литературе методике, реакция окисления α -оксикислот желчного ряда проводится в смешанном растворителе ацетон : уксусная кислота : вода (4:2:1) при $40-50^\circ\text{C}$ в течение 24 часов. В качестве окислителя используется избыток перйодата натрия.

При окислении α -окси- ω -фталимидоалкановых кислот в этих условиях мы установили, что выходы **1в** и **1г** составляют от 40 до 50%.

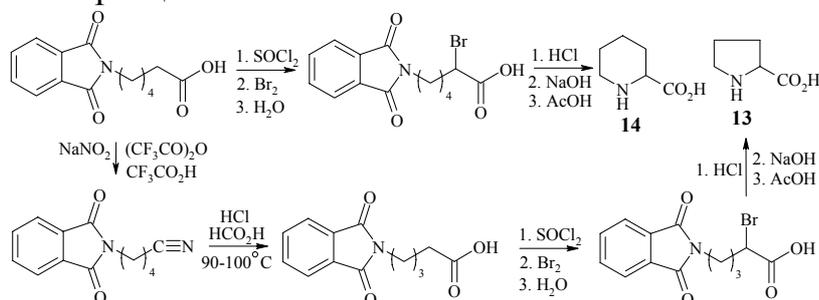
При замене смеси растворителей на 50%-ую уксусную кислоту выход альдегидов увеличился до 80%.

В ходе дальнейшего исследования этой реакции нами было установлено, что окисление в водной среде протекает с выходом 90%. Для этого сначала проводили нейтрализацию оксикислоты бикарбонатом натрия. Затем к полученному нейтральному раствору натриевой соли оксикислоты прибавляют эквимолярное количество H_5IO_6 . Реакция заканчивается за 24 часа при температуре 40-45°C. Во время протекания реакции образующийся альдегид выпадал в виде масла, что предотвращало протекание побочных реакций и давало достаточно чистый продукт. Содержание основного вещества, определенное титрованием по оксимному методу, составляет 96-98%. Соединения **1в** и **1г** были охарактеризованы в виде 2,4-динитрофенилгидразонов, температуры плавления которых 183-184°C и 169-171°C соответственно.

В ИК-спектрах 2,4-динитрофенилгидразонов присутствуют характерные полосы поглощения функциональных групп.

3.5 Синтез циклических аминокислот

Метод Смушкевича, в предлагаемом нами варианте, может быть использован в синтезе гомологов диамино- или циклических аминокислот, например *d,l*-пролина **13** и *d,l*-пипеколиновой кислоты **14** по Фишеру, который в оригинальной работе описал получение оптически неактивного пролина из δ -аминовалериановой кислоты. В данном случае использование фталевой защиты целесообразнее как с экономической, так и с технологической точки зрения. Нами установлено, что снятие защиты (по данным ТСХ) практически полностью завершается при кипячении в соляной кислоте ($d = 1,19 \text{ г/см}^3$) в течение 20 часов. Фталевая кислота, в отличие от бензойной, выделяется при охлаждении реакционной смеси полностью и необходимость в её экстракции отпадает. Для циклизации остаток после упаривания кипятят в течение 2-х часов с 17% раствором NaOH (3 кратным избытком по молям). Полученный раствор подкисляют уксусной кислотой и упаривают. Полученная пипеколиновая кислота после перекристаллизации из метанола имеет $T_{\text{пл}} = 262-264^\circ\text{C}$ и не дает депрессии температуры плавления с аутентичным образцом.



В ИК-спектрах *d,l*-пипеколиновой кислоты присутствуют характерные полосы поглощения функциональных групп

3.6 Синтез полиметиленаминовых алкалоидов хапламидина и гомохапламидина

Алкалоид хапламидин **19**, впервые выделенный из *Haplophyllum Latifolium* С.Ю. Юнусовым и соавт., был синтезирован ими из N,N'-дibenзоил-1,4-бутилендиамина с общим выходом 3-4%.

Нами осуществлен новый синтез этого алкалоида, с общим выходом около 40%, заключающийся в использовании в качестве исходного соединения γ -фталимидобутиронитрила **1a**, который может быть получен как по схеме 3.6, так и из доступного **15** (схема 3.11).

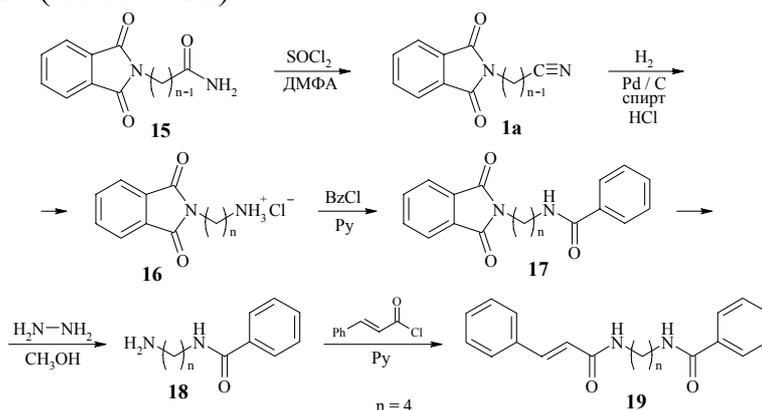


Схема 3.11

Дегидратация амида **15** смесью тионилхлорида и ДМФА приводит к образованию нитрила **1a** с выходом 75-77%.

Гидрирование последнего проводили при температуре 25-27°C газообразным водородом в спирте с добавлением соляной кислоты при атмосферном давлении. Монофталоилпутресцин был выделен в виде гидрохлорида с выходом 54-56%.

Бензоилирование гидрохлорида монофталоилпутресцина **16** проведено бензоилхлоридом в пиридине.

N-бензоил-N'-фталимидобутилдиамин **17** был получен в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл}} = 118-119^\circ\text{C}$. Выход на стадии составил 85-87%.

Снятие фталоильной защитной группировки было проведено действием гидразингидрата в метаноле с количественным выходом. Физико-химическими методами было подтверждено строение монобензоилпутресцина **18** и установлено, что реакция обладает высокой селективностью и не затрагивает бензоильную группировку.

Наряду с хапламидином, был синтезирован гомохапламидин **21** с выходом 87% (схема 3.12).

После перекристаллизации из 70%-го водного спирта получен гомохапламидин с $T_{\text{пл}} = 149-151^\circ\text{C}$.

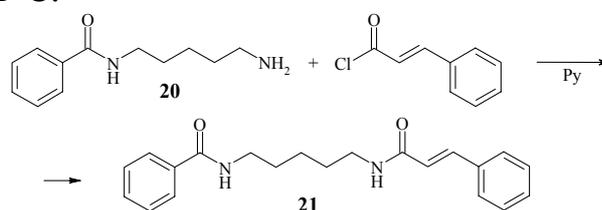


Схема 3.12

Проведенные физико-химические исследования подтвердили структуру хапламидина и гомохапламидина.

3.7 Синтез триптаминов и гомотриптаминов

Мы впервые осуществили синтез N-фталимидо-гомо-триптаминов по схеме 3.13. По этой же схеме были синтезированы соответствующие фталимидотриптамины. В качестве исходных соединений использовался *n*-замещенный фенилгидразин **22** и ω -фталимидо альдегид **1в,г**.

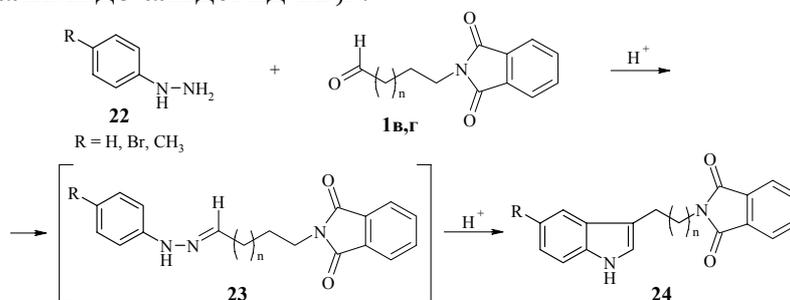


Схема 3.13

Известно, что успех проведения синтеза индолов, не имеющих заместителей в положении 2, по Э. Фишеру зависит от целого ряда факторов: растворителя, в котором проводится циклизация, кислотного катализатора, времени и температуры реакции, вида заместителей в бензольном кольце и в положении 3 индольного цикла.

Гидразоны соответствующих альдегидов **23** могут использоваться как исходные вещества или получают непосредственно перед реакцией в том же растворителе и после прибавления кислого катализатора циклизуются в индол. Мы выбрали второй вариант как наиболее простой и не сопряженный с потерями вещества при выделении.

В качестве растворителей нами были проверены спирты (метиловый и этиловый) и уксусная кислота. Катализаторы приведены в таблице 3.1

Таблица 3.1 – Условия циклизации N-фталилгомотриптамина

Растворитель	Катализатор	Условия реакции	Выход, %
1. Метанол	—	кипячение 12 ч	Следы
2. Метанол	H ₂ SO ₄	кипячение 6 ч	Следы
3. Уксусная кислота	—	кипячение 6 ч	Следы
4. Этанол	ZnCl ₂	кипячение 10 ч	Следы
5. Этанол	HCl	кипячение 4 ч	Следы
6. Этанол	Уксусная кислота	кипячение 10 ч	Следы
7. Этанол	H ₃ PO ₄ (85%)	кипячение 5 ч	60

Как видно из таблицы 3.1, из изученных комбинаций только комбинация этиловый спирт - фосфорная кислота при температуре кипения смеси позволила получить целевой продукт с достаточно высоким выходом.

При уточнении условий циклизации мы установили, что соотношение исходный гидразон : фосфорная кислота должно быть не ниже 1 : 3-4. При меньшем соотношении реакция (по данным ТСХ) не заканчивается даже при кипячении в течении 72 часов.

Фталоильное производное гомотриптамина в наших исследованиях было получено с выходом 60%, однако выделить его удалось только методом колоночной хроматографии на окиси алюминия, используя в качестве элюента бензол. Температура плавления полученного N-фталимидо-гомотриптамина 128-130°C (из метанола).

Фталоильное производное 5-бромгомотриптамина получено в условиях, аналогичных синтезу N-фталимидо-гомотриптамина. Выход составил 57%, Tпл = 200-203°C (из метанола).

Фенилгидрозон γ -фталимидомасляного альдегида получали из альдегида и фенилгидразина в растворителе (таблица 3.1) при кипячении. Реакция заканчивается в течение 2-3 часов. К полученному раствору гидразона добавляли катализатор и раствор кипятили до исчезновения в массе фенилгидразона (по ТСХ). После обработки реакционной массы получали продукт в виде масла с выходом 60%. По данным ТСХ, наряду с N-фталимидотриптамином, в масле присутствовал ряд неидентифицированных примесей. Выделение продукта перекристаллизацией из различных растворителей не позволило получить желаемый продукт в виде индивидуального соединения. Триптамин был выделен хроматографией на окисью алюминия. Полученный N-фталимидотриптамин перекристаллизовывали из метанола. Выход продукта с Tпл = 161-163°C составил 23%.

При использовании в качестве циклизующих агентов водных растворов кислот, фенилгидрозон получали нагреванием γ -фталимидомасляного альдегида со свежеперегнанным фенилгидразином без растворителя при температуре 50°C с периодическим перемешиванием. Контроль за полнотой протекания реакции проводили методом ТСХ.

К полученному таким образом гидразону прибавляли катализатор в соотношении 1 : 100. Реакционную смесь нагревали при 85-90°C в течение 10 ч при интенсивном перемешивании. При использовании в качестве катализаторов 8% растворов H_3PO_4 и HCl сколько нибудь заметного образования целевого продукта не наблюдалось (по данным ТСХ).

Использование для циклизации 4%-й серной кислоты дает в течение 6 ч N-фталимидотриптамин с выходом 69%, содержащий (по данным ТСХ) ряд примесей. Очистка продукта проводилась хроматографией на окиси алюминия. После перекристаллизации из метанола выход N-фталимидотриптамина с Tпл = 160-163°C составил 35%.

Лучшие результаты были получены, когда для синтеза гидразона соотношение гидразин : альдегид составляло 1 : 1,2, а в качестве циклизующего агента использовался 8%-й раствор трифторуксусной кислоты. N-Фталимидотриптамин был получен нами с выходом 80%. После перекристаллизации из бензола, а затем из метанола, общий выход целевого продукта составил 67%, а Tпл = 162-163°C.

Таблица 3.2 – Условия синтеза N - фталимидотриптамина

Растворитель	Катализатор, %	Время реакции, ч	Выход, %
Этанол	H ₃ PO ₄ (85)	5	60
Вода	H ₃ PO ₄ (8)	10	Следы
Вода	H ₂ SO ₄ (4)	6	69
Вода	HCl (8)	12	Следы
Вода	CF ₃ CO ₂ H (8)	1	80
Вода	CF ₃ CO ₂ H (8)	1,5	79,5
Вода	CF ₃ CO ₂ H (8)	2	81

При использовании в качестве катализатора 8%-й трифторуксусной кислоты были получены N-фталимидотриптамин, N-фталимидогомотриптамин, 5-бром-N-фталимидотриптамин, 5-бром-N-фталимидогомотриптамин, 5-метил-N-фталимидотриптамин, 5-метил-N-фталимидогомотриптамин.

Образцы не давали температурной депрессии с заведомыми образцами, синтезированными по методу Манске-Робинсона из 2-карбоксо-3-(2'-фталимидоэтил)индола на кафедре Органической химии РХТУ им. Менделеева. ИК-спектры соединений идентичны.

Было установлено, что увеличение загрузок в 3-9 раз не сказывается на выходе целевого продукта, а небольшие расхождения не превышают 2%.

ВЫВОДЫ

1. Впервые γ -фталимидомасляный и δ -фталимидовалериано-вый альдегиды были получены окислением соответствующих α -окси-кислот перйодной кислотой.

2. Для циклизации гидразонов δ -фталимидовалерианового и γ -фталимидомасляного альдегидов в индолы по реакции Фишера впервые использована система вода–трифторуксусная кислота.

3. Расширена область применения реакции Смушкевича и показана ее применимость для получения ω -фталимидо- и ω -карбо-метокси-нитрилов из соответствующих бифункциональных кислот с уменьшением длины углеродной цепи на один атом.

4. Разработана принципиально новая схема синтеза хапламидина через ω -фталимидонитрилы и впервые получен его гомолог – гомохапламидин.

5. Предложены новые способы синтеза δ -фталимидо-валериановой кислоты окислением N-фталоилпиперидина и селективным гидролизом δ -фталимидовалеронитрила.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Севодин П.В. Синтез α -окси- ω -фталимидаалкановых кислот / П.В. Севодин, **Р.Ю. Митрофанов**, А.Л. Верещагин, В.П. Севодин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Прикладные аспекты совершенствования химических технологий и материалов». – Ч. 1. – Бийск, 1998.
2. Sevodin P.V. Convenient preparation of the ω -phtalimidoaliphatic aldehydes. General approach to the synthesis of tryptamines and homotryptamines / P.V. Sevodin, **R.Y. Mitrofanov**, A.L. Vereshchagin, V.P. Sevodin // International conference on natural products and physiologically active substances (ICNPAS-98). – Novosibirsk, Russia, 1998. – P. 160
3. Митрофанов Р.Ю. Рациональная схема синтеза D,L-пролина и D,L-пипеколиновой кислоты / Р.Ю. Митрофанов, В.П. Севодин // Материалы региональной научно-практической конференции «Наука и технологии: реконструкция и конверсия предприятий». – Бийск, 2000. – С. 127-131.
4. Митрофанов Р.Ю. Синтез δ -фталимидовалериановой кислоты окислительным расщеплением N-замещенных пиперидинов / Р.Ю. Митрофанов, В.П. Севодин, Е.В. Дегтярева // Материалы Всероссийской научно-технической конференции «Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья». – Бийск, 2001. – С. 82-86.
5. Митрофанов Р.Ю. Новый синтез полиметиленаминового алкалоидахапламидина и его гомолога / Р. Ю. Митрофанов, В. П. Севодин // Химия в интересах устойчивого развития. – 2007. – № 4. – С. 487-489.
6. Митрофанов Р.Ю. Синтез N-бензоилпутресцина – исходного соединения для получения алкалоидов *Haplophyllum Latifolium* / Р. Ю. Митрофанов, В. П. Севодин // Материалы Всероссийской научно-технической конференции «Новые химические технологии: производство и применение». – Пенза, 2007. – С. 37-40.
7. Митрофанов Р.Ю. Синтез триптаминов и их гомологов из ω -фталимидаалкановых кислот / Р.Ю. Митрофанов, В.П. Севодин // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 6 http://www.science-education.ru/number_2007_06.html

