

А.И. Савельев, зав. лаб.,
С.Г. Михалёнок, канд. хим. наук, зав. кафедрой органической химии;
В.С. Безбородов, д-р хим. наук, проф.
(БГТУ, г. Минск)

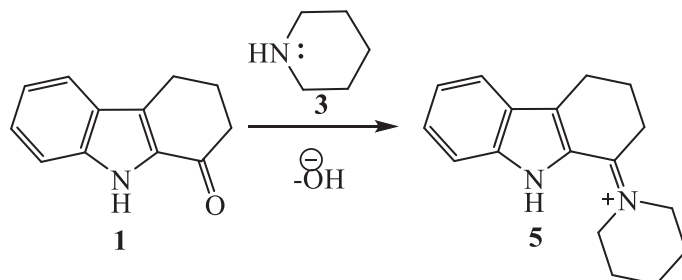
ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛ-1-ОНА С ЦИАНОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

Карбазольному остову присуще наличие широкого спектра фармакологических свойств: противоопухолевые, антибактериальные, противовоспалительные, психотропные и антигистаминные. Следовательно, изучение способов модификации скелета тетрагидрокарбазола является довольно значимой задачей. Одним из направлений модификации 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-она являются реакции конденсации. Реакция конденсации карбонильных соединений с малоновой кислотой, её эфирами, нитрилами и амидами называется реакцией Кнёвенагеля. Эта реакция была открыта Эмилем Кнёвенагелем в 1894 г. на примере реакции формальдегида с диэтилмалонатом. Реакция Кнёвенагеля, а также её различные модификации и на сегодняшний день играют важную роль в современной синтетической химии как инструмент создания новых углерод-углеродных связей. При этом происходит не только формирование нового углеродного скелета, но и введение функциональных групп интересных с точки зрения их дальнейшей модификации [1].

В данной работе было изучено взаимодействие 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-она **1** с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты **2**. Изначально в качестве основания был взят ацетат аммония, реакцию при этом проводили при кипячении в толуоле. В этих условиях не происходило образование значимых количеств желаемого продукта. В дальнейшем $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ был заменён на пиперидин **3**, в результате чего удалось выделить предполагаемый продукт – этил 2-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-илиден)-2-цианоацетат **4** с выходом 44%. Умеренный выход продукта видимо можно объяснить тем, что катализатор **3** и реагент **2** могут расходоваться на реакцию амидирования с получением 3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропаннитрила. Чтобы довести реакцию до конца нами был использован семнадцатикратный избыток эфира **2**, а пиперидин **3**, используемый обычно в каталитических количествах был взят в четырёхкратном избытке. Конверсию тетрагидрокарбазолонна **1** контролировали методом тонкослойной хроматографии, постепенно добавляя реагент **2** и катализатор **3**, об-

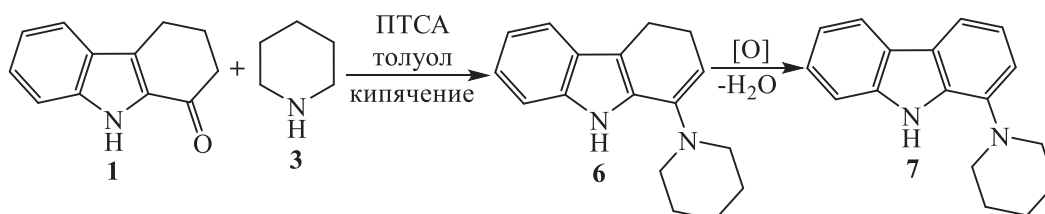
щее время реакции составило 48 ч. При этом, использование вторичных аминов в качестве основания в реакции Кновенагеля является широко распространённой практикой.

Невысокий выход продукта можно объяснить подробно рассмотрев предполагаемый механизм реакции при катализе вторичными аминами. Катализ вторичными аминами предполагает на одной из стадий образование катиона иминия **5**, нуклеофильная атака которого происходит легче.



В случае же тетрагидрокарбазолонa **1** образование такого катиона затруднено. Для подтверждения этой теории нами был поставлен параллельный опыт, целью которого являлось получение енамина **7**.

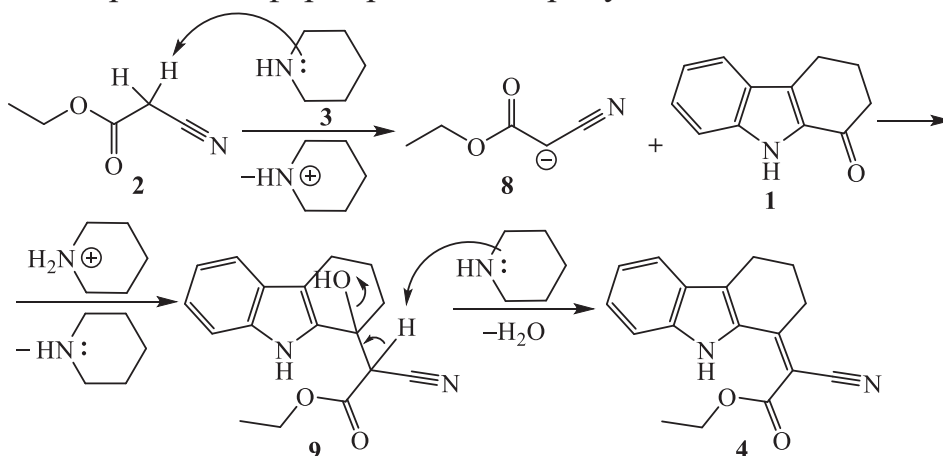
Так при кипячении тетрагидрокарбазолонa **1** в толуоле в присутствии пара-толуолсульфокислоты в течении 91 ч. выделить 1-(пиперидин-1-ил)-4,9-дигидро-3*H*-карбазол **6** не удалось, получен был только продукт его окисления – 1-(пиперидин-1-ил)-9*H*-карбазол **7** с очень низким выходом (6%), при низкой конверсии исходного тетрагидрокарбазолонa **1**.



Енамин **6**, являющийся предшественником продукта **7** всё же образуется в ходе реакции, но крайне медленно и при этом в условиях реакции полностью подвергается ароматизации. Это может свидетельствовать в пользу предположения, что катион **5** не вносит существенный вклад в механизм реакции. Низкий выход продукта **7** объясняется стерическими затруднениями, возникающими между пиррольным протоном NH-группы и ближайшими протонами метиленовой группы углеродного скелета пиперидина. Подобная ситуация известна для карбоциклических соединений схожих по строению с тетрагидрокарбазолоном **1** [2].

При образовании целевого продукта **4** в данном случае, вероятно, происходит нуклеофильная атака анионом **8** непосредственно по

углероду карбонильной группы тетрагидрокарбазолона **1** с образованием третичного спирта **9** и последующем отщеплении воды под действием пиперидина и формированием продукта конденсации **4**.



В спектре ^1H ЯМР продукта **4** присутствует ряд сигналов: при 1,35–1,45 и 4,28–4,43 м.д. – сигналы протонов метильной и метиленовой групп этильного остатка, при 1,92–3,37 м.д. сигналы протонов метиленовых групп циклогексильного кольца, при 7,05–7,67 м.д. сигналы ароматических протонов. В слабом поле при 9,81 и 12,03 м.д. наблюдаются сигналы протонов группы NH. В спектре присутствуют сигналы протонов двух соединений в соотношении примерно 4 к 1. Это обусловлено возможностью существования *E*- и *Z*-диастереоизомеров полученного продукта. Сигналы пиррольного протона NH группы основного изомера сильно смещены в сторону более слабого поля по сравнению с сигналами NH группы минорного изомера. Объяснить это можно образованием водородных связей протона NH группы с кислородом сложноэфирной группы в преобладающем изомере. Такое расположение функциональных групп соответствует *Z*-изомеру.

Таким образом, в результате проделанной работы был синтезирован этил 2-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-илиден)-2-цианоацетат с высокой степенью диастереоселективности. По данным ^1H ЯМР спектроскопии сделан вывод принадлежности основного изомера продукта к *Z*-конфигурации.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon–carbon bonds / K. van Beurden [et. al.] // Green Chemistry Letters and Reviews. – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 349–364.
2. First Brønsted acid catalyzed asymmetric aldol reaction: a complementary approach to enamine catalysis. / G. Pousse [et. al.] // Organic Letters. – 2010. – Vol. 12. – № 16. – P. 3582–3585.