

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ, ХИМИИ И БИОЛОГИИ
КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**СИНТЕЗ ТРИПТАМИНОВ ДВУХСТАДИЙНЫМ
ВОССТАНОВЛЕНИЕМ 3-НИТРОВИНИЛИНДОЛОВ**

Выпускная квалификационная работа
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия
очной формы обучения, группы 11001518
Шевцова Александра Евгеньевича

Научный руководитель
к.х.н., доцент
Симаков С.В..

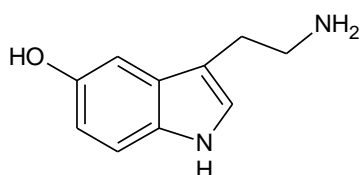
БЕЛГОРОД 2019

СОДЕРЖАНИЕ

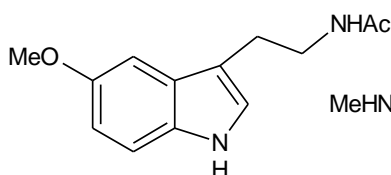
ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	5
1.1 Методы получения триптаминов	5
1.2 Реакции с участием граминов.....	7
1.3 Реакции индолов с нитроалкенами	10
1.4 Реакции с участием 3-формилиндолов	14
1.5 Прямой синтез нитроалкилиндолов	16
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	18
2.1 Получение п-нитрохлорбензола (1)	18
2.2 Получение п-хлоранилина (2).....	18
2.3 Диазотирование п-хлоранилина (3)	19
2.4 Получение п-хлорфенилгидразона ПВК (5).....	19
2.5 Получение метилового эфира п-хлорфенилгидразона ПВК (6)	20
2.6 Получение метилового эфира 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты (7)	20
2.7 Получение 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты (8)	21
2.8 Получение 5-хлориндола (9).....	21
2.9 Получение 3-формил-5-хлориндола (10).....	21
2.10 Получение 3-(β-нитровинил)-5-хлориндола (11).....	22
2.11 Получение 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (12)	22
2.12 Получение 5-хлорграмина (13).....	23
2.13 Получение четвертичной аммониевой соли 5-хлорграмина (14)	23
2.14 Получение 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (12)	24
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	25
ВЫВОДЫ.....	30
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	31

ВВЕДЕНИЕ

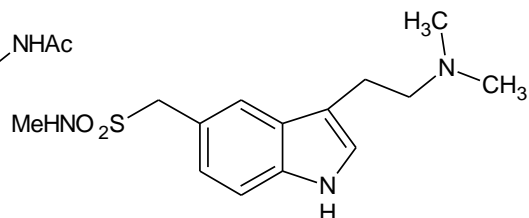
Триптамины являются важным классом биологически активных соединений, среды которых – значительное количество лекарственных препаратов



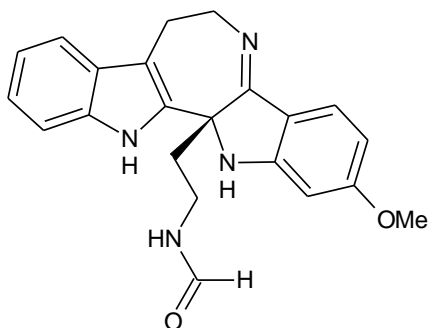
Серотонин



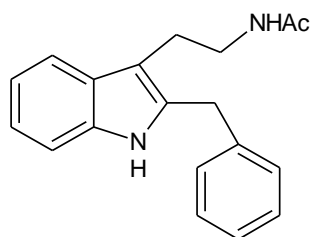
Мелатонин



Суматриптан



Тригонолиимин С



Лузиндол

Кроме того, триптамин является биосинтетическим предшественником многих алкалоидов, в том числе приблизительно 3000 монотерпениндола алкалоидов, и часто используется в качестве химического строительного блока в общем синтезе биологически активных и фармацевтически важных соединения [1].

Для синтеза триптамина и его производных существует целый ряд методов. Самым распространённым является восстановление нитровинилиндолов. Наряду с достоинствами этого метода – доступность исходных соединений, малое число промежуточных стадий, относительно высокие выходы, он имеет существенный недостаток – необходимость использования для одновременного восстановления двойной связи и нитрогруппы литий алюминий гидрида [2]. Последний является дорогостоящим реактивом и взрыво-, пожароопасен. Таким образом, поиск

методов восстановления нитровинилиндолов с использованием более доступных реактивов является актуальным.

Целью настоящей работы является изучение альтернативных методов восстановления нитровинилиндолов.

Для достижения этой цели, необходимо решить следующие задачи:

– на основе анализа литературных данных о способах восстановления нитрогрупп и ненасыщенных связей найти способ раздельного восстановления нитровинильной группировки.

– осуществить экспериментальную проверку выбранного метода.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Методы получения триптаминов

Прямое введение аминоалкильного фрагмента в третье положение в индольное кольцо затруднено из-за отсутствия подходящих электрофильных агентов, которые имеют свободные или защищенные аминогруппы [3].

В качестве альтернативы, разработаны методы синтеза индольной системы, в которых аминоалкильная единица встраивается в необходимое положение в результате замыкания индольного кольца. Однако, и они имеют ряд недостатков [4].

Перспективным представляется вариант непосредственного введения в положение 3 индола алкильной группы, содержащей нитрогруппу с последующим её восстановлением.

Нитроалканы или нитроалкены, могут использоваться в реакциях с индолами для достижения данной цели. Последующее восстановление нитрогруппы после реакции присоединения обеспечивает получение разнообразных производных триптамина.

Эта стратегия в настоящее время является наиболее используемой для синтеза замещенных триптаминов и включает в себя три различных подхода, первый из которых основан на катализируемой или активируемой реакции Фриделя–Крафтса индолов (1) с нитроалкенами (2) с последующим восстановлением нитроалкильного производного (3) до триптамина (4) (рис. 1.1, путь А) [5].

Второй подход предполагает образование грамина с использованием формальдегида и диметиламина (рис. 1.1, путь Б). Полученный аддукт (5) при обработке основанием переходит, через элиминирование диметиламина, в индолениненовое промежуточное соединение (7), которое ведет себя как фактический имин, который при добавлении подходящего нитроалкана (6) образует алкилнитроиндольное соединение (3) [6].

Наконец, третий подход основан на предварительном формилировании индола с образованием соответствующего альдегида (**8**) (рис. 1.1, путь С). 3-формилиндола подвергается реакции нитроальдоля (реакция Генри) с быстрой элиминацией воды таким образом генерируя нитроалкен (**9**). Это ненасыщенное соединение может быть частично восстановлено по двойной связи, образуя нитроиндол (**10**). При использовании подходящего восстановителя, возможно произвести восстановление до триптамина (**4**) одностадийно. Более выгодное использование индолилнитроалкена (**9**) заключается в возможности получения α -замещенных производных путём присоединения к двойной связи металлоорганических реагентов или других карбанионных систем.

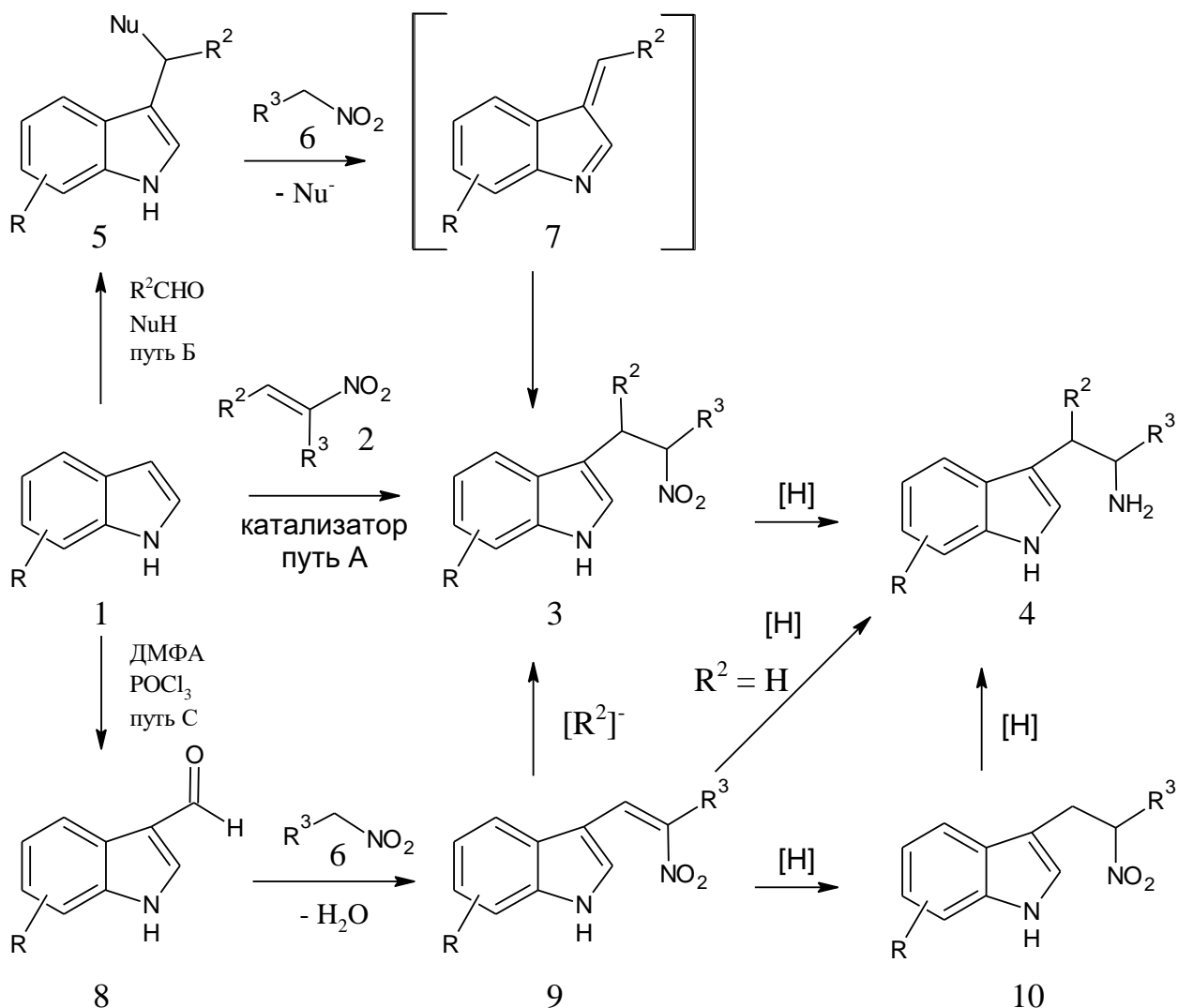


Рис. 1.1. Главные синтетические подходы

Все эти стратегии эффективны при синтезе 3-(2-нитроалкил)-индольных производных (**3**). Однако следует отметить, что использование нитроалкенов (**2**) (путь А) часто осложняется токсичностью и нестабильностью этих сильных электрофильных реагентов, особенно когда они несут короткие алкильные цепи (**2**, $R_2 = \text{алкил}$, $R_3 = \text{H}$). Хотя путь Б подразумевает двухэтапную процедуру синтеза (**3**), он позволяет более эффективно выбирать заместители, которые могут быть включены в алкильный фрагмент, а также открывает доступ к третичным нитроиндолильным производным, которые невозможно получить по пути А.

Путь С имеет широкое применение, но примеры, доступные в литературе, ограничены использованием нитрометановых, нитроэтановых и нитроацетатных эфиров [7].

1.2 Реакции с участием граминов

Индолы (**11**), превращенные в грамины (**12**) по реакции Манниха, реагируют с цианидом натрия, образуя нитрильный фрагмент в третьем положении индольного кольца. Восстановление полученных индолилацетонитрилов (**13**) приводит к триптамину (**4**) (рис. 1.2).

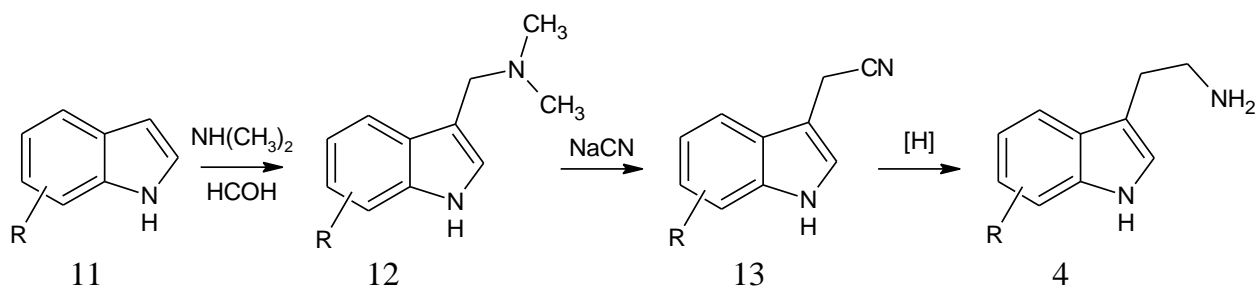


Рис. 1.2. Схема получения триптамина из грамина

Данный подход был использован при синтезе 4-хлор-6-метокси-триптамина (**15**) (рис. 1.3). Причем выход целевого продукта при восстановлении (**14**) LiAlH_4 превосходил выход при восстановлении того же (**14**) с помощью $\text{VH}_3 \cdot \text{TГФ}$ [8].

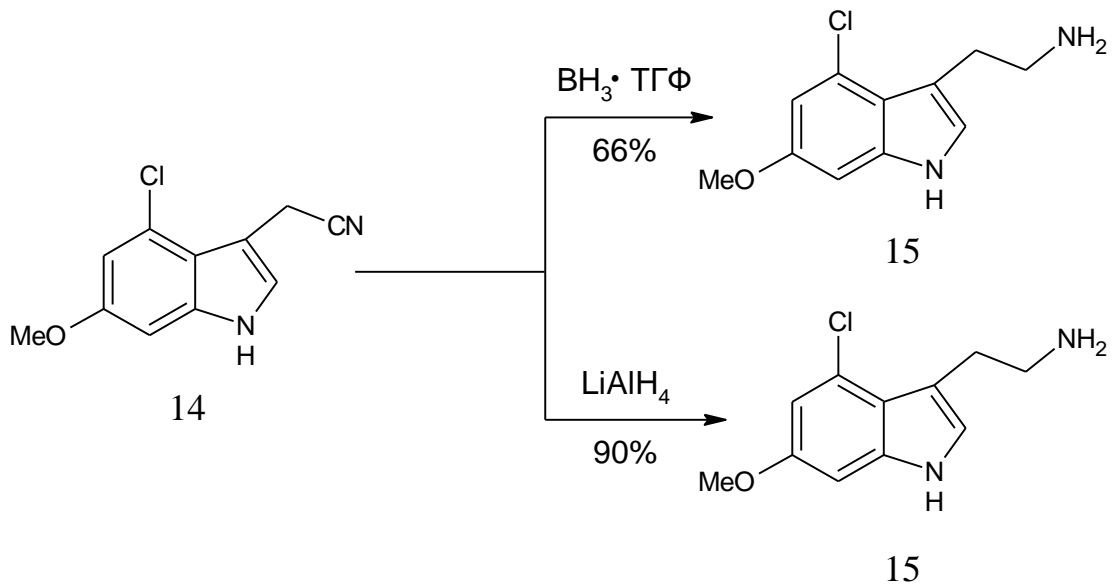


Рис. 1.3. Пример синтеза 4-хлор-6-метокси-триптамина

Данная процедура также позволяет вводить в соединения (**13**) меченые атомы с использованием дейтерия, образуя непосредственно при взаимодействии дейтерированного спирта с натрием, что приводит к получению дейтерированного триптамина (**16**) (рис 1.4) [9].

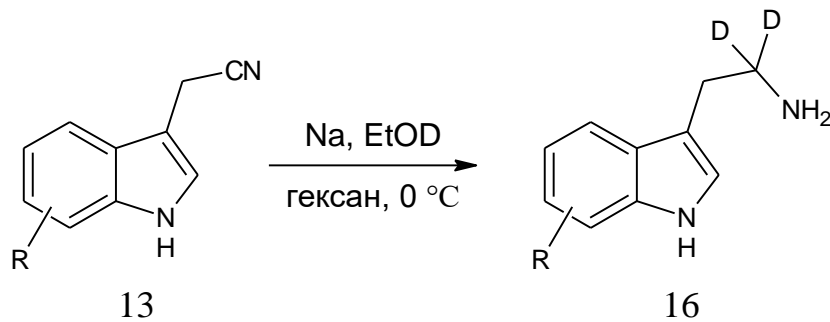


Рис. 1.4. Получение дейтерированного триптамина

Получение индолилацетонитрила (**13**) также возможно с использованием индолилмагниий бромида (**17**) (рис. 1.5) [10].

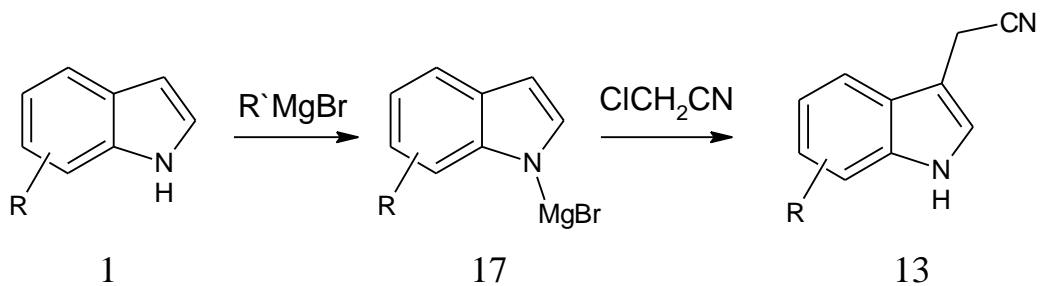


Рис. 1.5. Получение индолилацетонитрила

Другой метод получения триптаминов заключается во взаимодействии грамина с нитроалканами. Восстановление полученных β -нитроэтилиндолов приводит к триптамину. Однако показано, что прямое взаимодействие грамина (**12**) с нитрометаном приводит к получению диалкильных производных (**19**) (рис 1.6) [11].

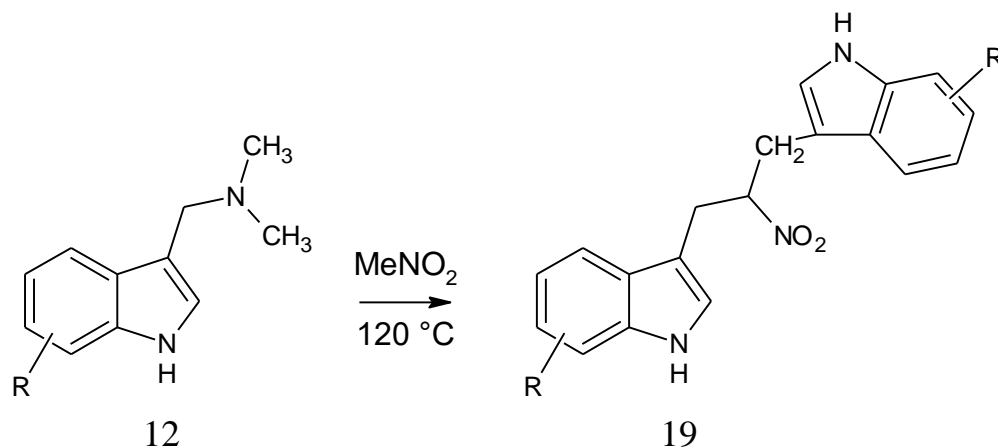


Рис. 1.6. Диалкилирование нитрометана

Незамещенные нитроэтилиндолы (**22**) удалось получить [12], преобразуя основания Манниха (грамины или иные диалкиламинометилевого производные) в соответствующие йодметилаты (**21**) (рис. 1.7).

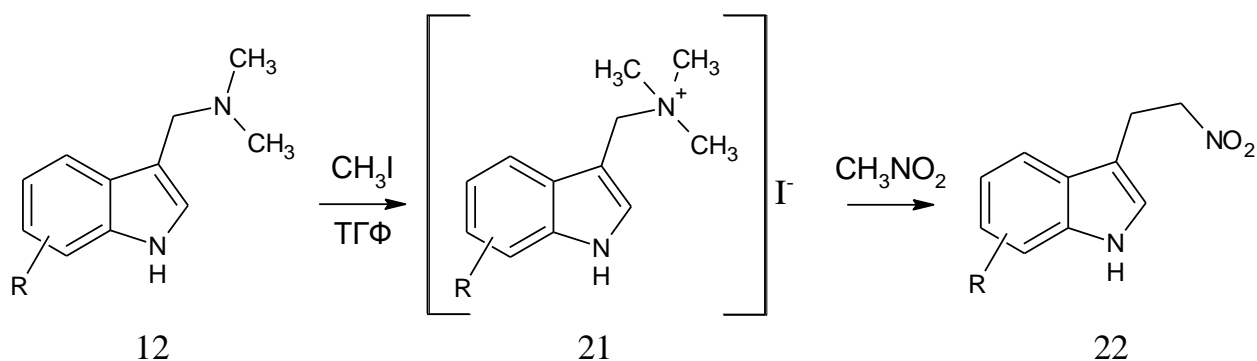


Рис. 1.7. Получение незамещенного 3-нитроэтилиндола

Взаимодействие нитроалканов с грамином удобно проводить в ацетонитриле при кипячении с обратным холодильником в присутствии н-трибутилфосфина [13]. В качестве побочных продуктов в этой реакции обнаружены бисиндолильные соединения, образующиеся в результате

алкилирования первичного нитроиндола ($R_1 = R_2 = H$) второй молекулой грамина.

Для получения 3-нитроэтилиндола (**22**) взаимодействием грамина (**12**) (рис. 1.8) с этиловым эфиром нитроуксусной кислоты авторы работы [14] предлагают использование этилпропиолата в качестве соректанта.

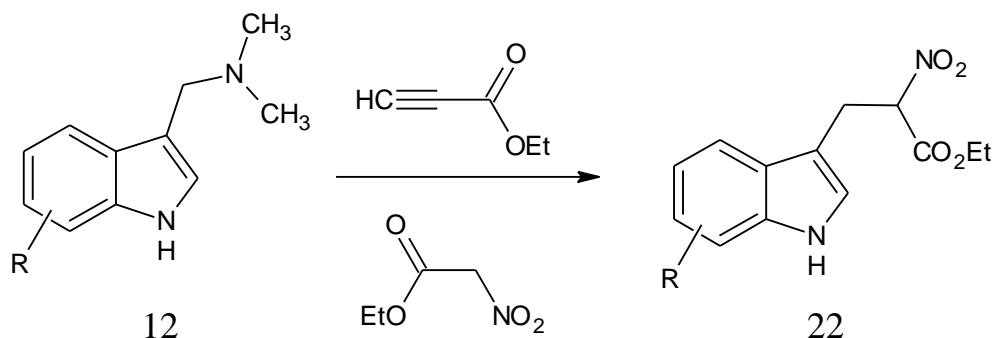


Рис. 1.8. Использование этилпропиолата в качестве соректанта

1.3 Реакции индолов с нитроалкенами

Нитроалкены являются сильными электрофильными реагентами за счёт мощного индуктивного эффекта нитрогруппы. Высокая реакционная способность обычно требует лишь умеренной активации их в реакциях с индолами, о чем свидетельствует каталитический эффект N-тетрабутиламмонийбромида в этом процессе. Физическая активация ультразвуковым облучением или простым нагревом реакционной смеси зачастую достаточна, чтобы обеспечить успешное протекание реакции индолов с нитроалкенами. По сути дела, индолы (**1**) и нитроалкены могут реагировать с образованием продукта (**23**) в отсутствие растворителя при нагревании до 100 °С (рис. 1.9) [15].

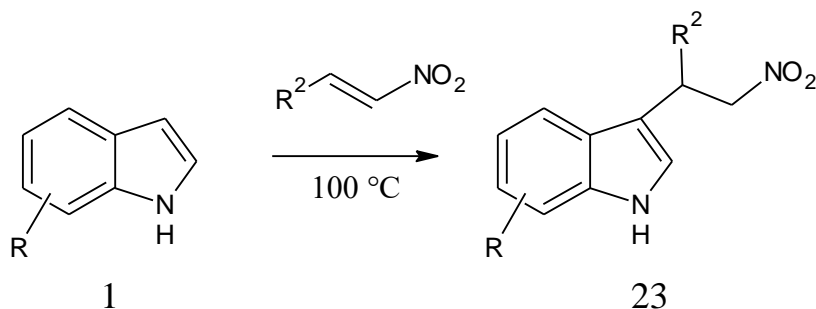


Рис. 1.9. Некаталитическая реакция индолов с нитроалкенами

Температура, необходимая для процесса, может быть снижена до 65 °С обработкой ультразвуком реакционной смеси при умеренной частоте (40 кГц, 600 Вт). А полярные протонные растворители (такие как вода или бутанол) способны обеспечить необходимую среду для реакции в случае необходимости [16].

Эти простые условия реакции особенно эффективны для продемонстрированного синтеза триптамина (**26**), который начинается с реакции индола (**24**) с нитроалкеном (реакция Фриделя–Крафсса) при нагревании в *n*-бутаноле с обратным холодильником. После охлаждения нитроиндол (**25**) выделяют простой фильтрацией из реакционной смеси и восстанавливают до триптамина (рис. 1.10) [17].

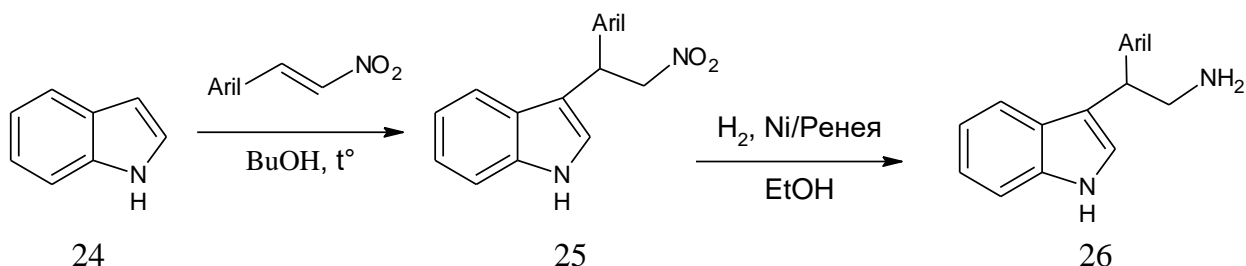


Рис. 1.10. Схема синтеза триптамина (**26**)

Нитроэтилен редко используется в реакциях с индолами, потому что он легко полимеризуется в щелочных или кислых условиях. В отличие от 2-нитро-1-алкенов, которые могут быть использованы в таких реакциях, так как они более стабильны, чем нитроэтилен, но при этом сохраняют реакционную способность при взаимодействии с индолами [18].

Прямых манипуляций с токсичными нитроалкенами можно избежать, генерируя их непосредственно из исходных нитроспиртов. Элиминирование воды из нитроспиртов или их сложных эфиров может быть произведено в мягких кислых условиях при высокой температуре [19]. В исследовании [20] нитроспирт (**28**) реагировал с 5-(бензилокси)-1H-индолом (**27**) в толуоле и уксусной кислоте при кипячении с обратным холодильником (рис. 1.11). Наконец, нитроэфир (**29**) был непосредственно восстановлен до производного триптофана почти с количественным выходом (**30**).

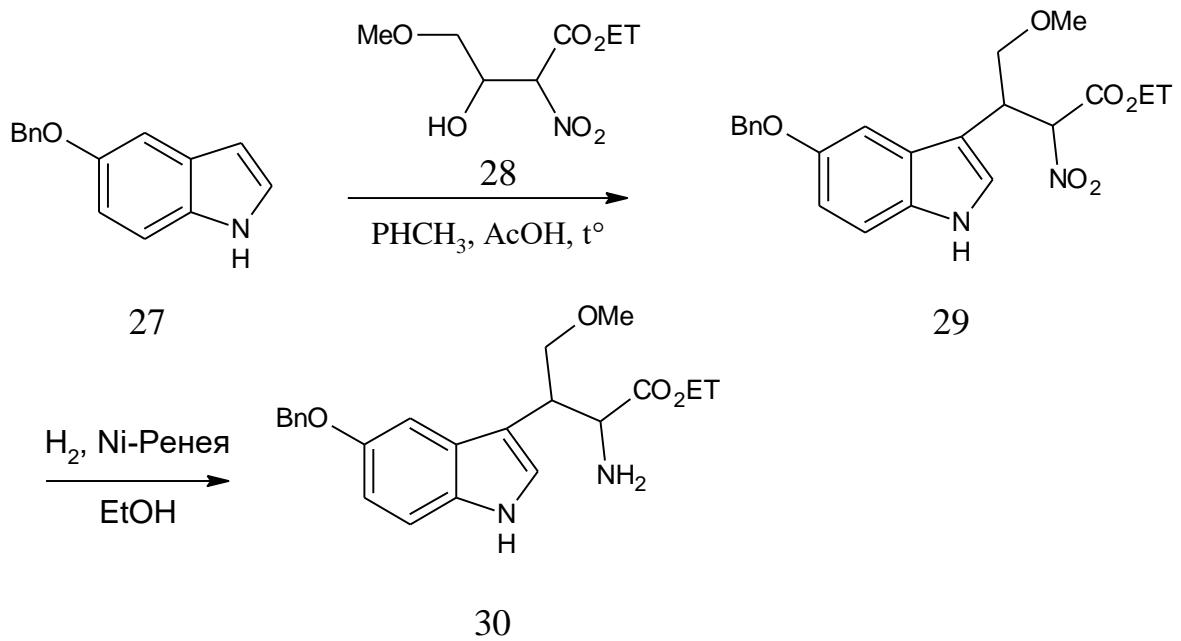


Рис. 1.11. Схема синтеза производного триптофана (**30**)

Использование 2-диметиламино-1-нитроэтилена (**31**) приводит к образованию 2-индолил-1-нитроэтиленпроизводного. Полученный нитроалкен (**32**) может быть избирательно восстановлен по двойной связи с использованием NaBH_4 , образуя нитроиндол, который затем восстанавливается до триптамина (**33**) каталитическим гидрированием. Альтернативно, соединение (**32**) может быть полностью восстановлено до соответствующего триптамина (**33**) с использованием LiAlH_4 или «Hantzsch эфира» (Таблица 1.1, рис. 1.12) [21-26].

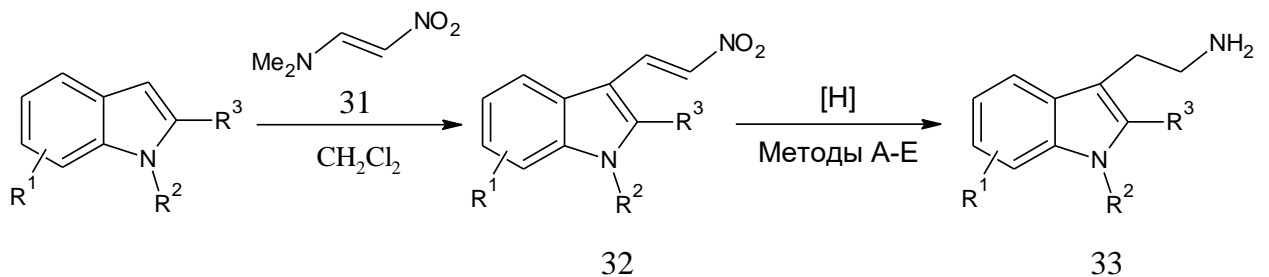


Рис. 1.12. Схема синтеза триптамина с использованием 2-диметиламино-1-нитроэтилена

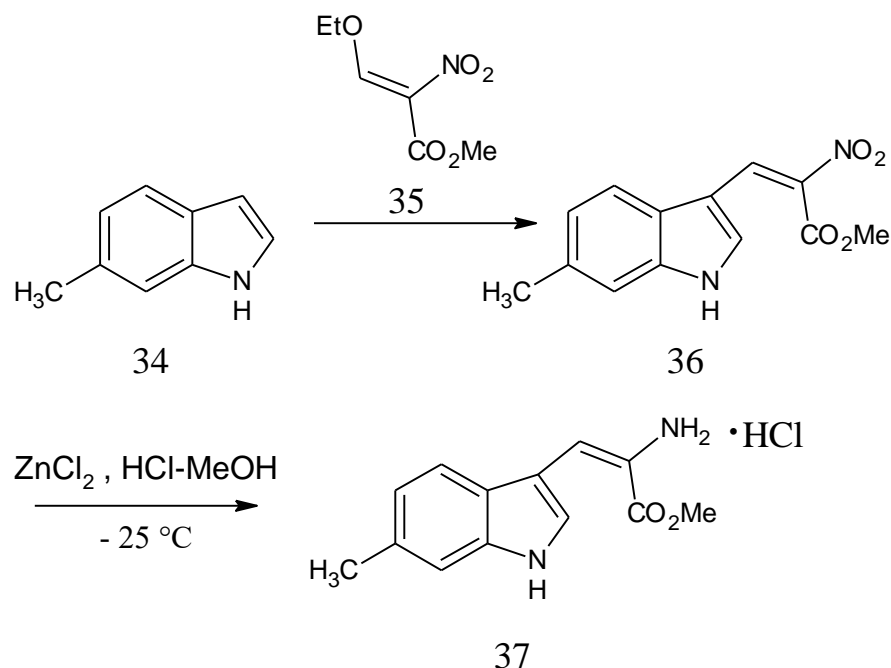
Таблица 1.1.

Восстановление 2-индолил-1-нитроэтиленпроизводных

№	R ¹	R ²	R ³	Выход 32 (%)	Метод	Выход 33 (%)	Ссылка
1	5-OMe	H	CO ₂ Me	52	А	48	21
2	H	c-C ₅ H ₉	H	80	Б	58	22
3	H	Bn	H	71	Б	58	22
4	H	(CH ₂) ₂ OMe	H	81	Б	60	22
5	H	i-Pr	H	98	Б	53	22
6	H	CH ₂ -4-ТОЛИЛ	H	91	Б	85	22
7	H	H	CH ₂ CO ₂ Me	91	В	56	23
8	H	H	Me	80	Г	98	24
9	H	H	CH(Me)CO ₂ Me	65	Д	74	25
10	6-Br	H	H	96	Е	91	26

Метод А: NaBH₄ затем H₂\Ni; метод Б: LiAlH₄; метод В: Hantzsch ester; метод Г: H₂-(PPh₃)₃RhCl затем H₂-Pd/C; метод Д: NaBH₄ затем H₂-PtO₂; метод Е: NaBH₄ затем Zn\HCl, MeOH.

При взаимодействии 6-метилиндола (**34**) с нитроалкеном (**35**) образуется аддукт (**36**). Дальнейшее восстановление нитрогруппы возможно без воздействия на сопряженную двойную связь, что приводит к (**37**) (рис. 1.13) [27, 28].

Рис. 1.13. Схема синтеза триптамина (**37**)

1.4 Реакции с участием 3-формилиндолов

Для осуществления этой стратегии производное индола (**38**) должно быть предварительно формилировано с использованием реакции Вильсмайера–Хаака. Эта реакция дает переменные выходы индолил-3-карбальдегидов (**39**) и сильно зависит от природы заместителей присутствующих в индольном кольце. Последующая реакция 3-формилиндолов обычно катализируется основанием и только для нитроацетатных эфиров иногда используются кислоты Льюиса. Процедура с использованием нитроальдола особенно привлекательна, когда необходимо получить простые 3-этиламинные производные индолов (**42**) [29]. В этом случае отпадает необходимость применения нестабильных и особенно токсичных производных нитроэтилена в качестве реагента. Двойная связь полученных индол-3-нитроалкенов (**40**) легко восстанавливается с помощью NaBH_4 , давая соответствующие 3-(2-нитроалкил)-индолы (**41**) (рис. 1.14) [30].

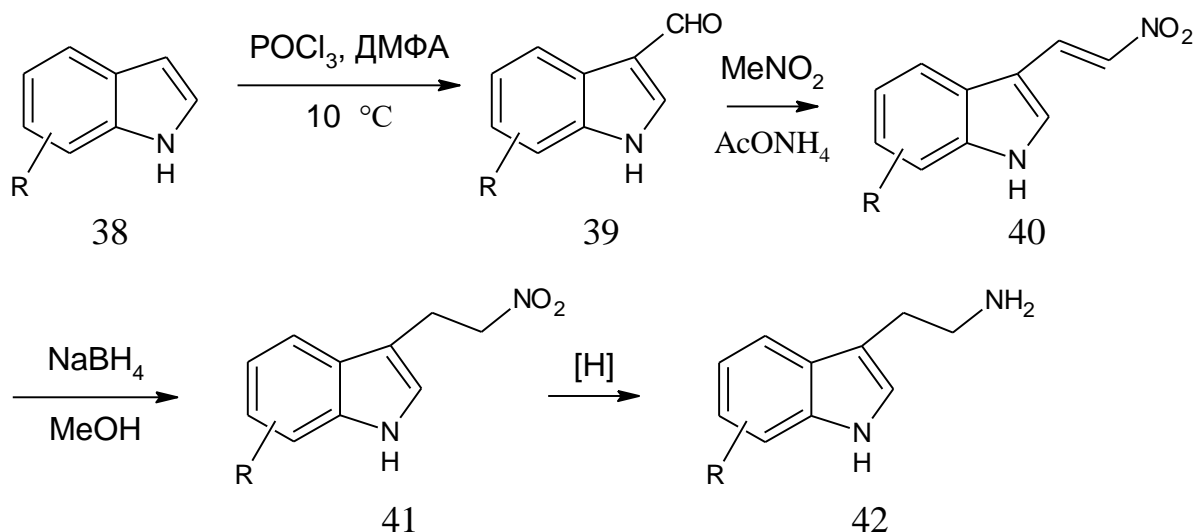


Рис. 1.14. Схема получения триптамина из 3-формилиндола

Нитроальдолный подход также может быть применен для получения производных азаиндола, например, таких как 4-азатриптамин (**43**) (рис. 1.15) [31]. Эту процедуру можно использовать для получения 6- и 7-аза аналогов с аналогичными результатами.

Конденсация 3-формилиндола (**47**) с избытком метилнитроацетата (**48**) лучше всего протекает в присутствии TiCl_4 . Полученный нитроалкен (**49**) может вступать в реакцию с различными металлоорганическими реагентами, продуктами которой являются замещенные нитроиндолы (**50**) с хорошими или удовлетворительными выходами (рис. 1.17) [35, 36]. Эта процедура также позволяет вводить в соединения (**50**) меченые атомы с использованием ^{13}C -метилнитроацетата [37].

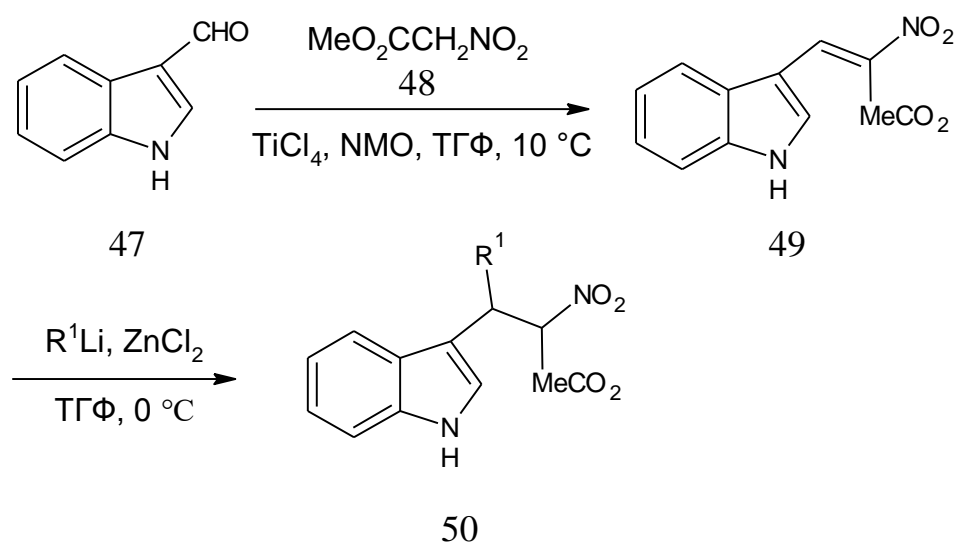


Рис. 1.17. Функционализация нитроакрилата (**49**) взаимодействием с металлоорганическими соединениями

1.5 Прямой синтез нитроалкилиндолов

Прямая сборка нитроиндольной системы с использованием общих методов синтеза индола, начиная с бензольных соединений и нитрокарбонильных производных мало практикуется. В примере как показано на рис. 1.18, фторированный гидразин (**51**) реагирует с нитроальдегидом (**52**) в муравьиной кислоте в качестве растворителя (классический синтез индола по Фишеру). Выход полученного нитроиндола (**53**) не особенно высок, но лучше альтернативных вариантов введения нитрогруппы после циклизации индольной структуры [38].

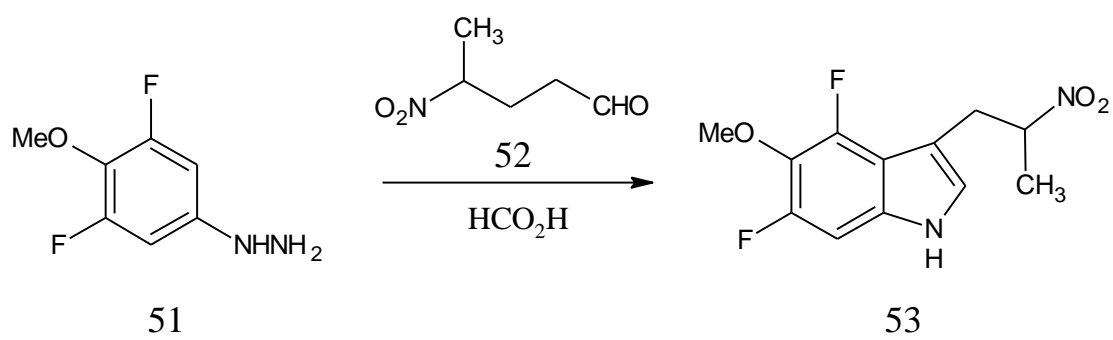


Рис. 1.18. Прямой синтез нитроиндола (**53**)

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Получение п-нитрохлорбензола (1)

В трёхгорлую колбу, снабжённую механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, загружают хлорбензол 350 г (3,11 моль). Затем по каплям добавляют охлаждённую нитрующую смесь (345 мл концентрированной азотной кислоты и 870 мл концентрированной серной кислоты) при интенсивном перемешивании, следя чтобы температура реакционной массы была в пределах 15 – 35 °С. После прибавлении всей нитрующей смеси температуру поддерживают 35 °С в течение 1,5 часов. Затем температуру повышают до 50 °С и поддерживают еще в течение 1,5 часов. По окончании процесса смесь охлаждают и выливают в колбу с толченым льдом и холодной водой. Образовавшиеся кристаллы п-нитрохлорбензола помещают в стакан, добавляют воды и нагревают до расплавления кристаллов, интенсивно перемешивая. Воду сливают декантацией и повторяют процедуру еще 3 раза. Затем кристаллы фильтруют, переносят в стакан, заливают небольшим количеством спирта и нагревают до образования однородного раствора. После этого раствор быстро охлаждают под струей водопроводной воды. Выпавший осадок фильтруют, отжимают и сушат на воздухе.

Получают 426 г (87%) п-нитрохлорбензола.

2.2 Получение п-хлоранилина (2)

В трёхгорлую колбу, снабжённую механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают спирт этиловый 500 мл, железные опилки 190 г, п-нитрохлорбензол (1) 158 г (1 моль). Смесь нагревают на водяной бане до кипения при перемешивании и по каплям добавляют концентрированную соляную кислоту 20 мл, так чтобы не допускать чрезмерного вскипания раствора. Массу кипятят несколько часов. Об окончании реакции судят по полному растворению пробы реакционной

массы в разбавленной соляной кислоте и по отсутствию запаха нитросоединений, напоминающего запах миндаля. По окончании реакции смесь подщелачивают 30 %-ным раствором NaOH и перегоняют с паром, подавая в рубашку холодильника горячую воду. Кристаллы фильтруют, промывают водой 3 раза по 100 мл и сушат на воздухе.

Получают 95 г (74%) п-хлоранилина.

2.3 Диазотирование п-хлоранилина (3)

В стакан объёмом 1 л помещают 250 мл концентрированной соляной кислоты и 300 г льда. К полученной смеси при перемешивании и охлаждении (льдом с солью) добавляют п-хлоранилин (2) 128 г (1 моль). К реакционной массе добавляют насыщенный раствор NaNO_2 76 г (1,1 моль), таким образом, чтобы температура смеси была ниже 5 °С. По окончании прибавления раствора NaNO_2 реакционную массу перемешивают 15 минут и проводят дальнейшее восстановление без выделения данного продукта.

2.4 Получение п-хлорфенилгидразона ПВК (5)

В 6 литровую колбу помещают Na_2SO_3 400 г, лёд 1 кг, воду 2 л и соль диазония (3). Данную смесь при интенсивном перемешивании нагревают на водяной бане. После того как смесь посветлеет, добавляют 50 мл концентрированной соляной кислоты до сильноокислой реакции по универсальной индикаторной бумаге. Нагревание ведут 3-4 часа. Затем полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, сливают в пластиковую канистру, добавляют 1л концентрированной соляной кислоты и охлаждают в морозильной камере. Образовавшийся осадок п-хлорфенилгидразина гидрохлорида (4) фильтруют через тканевый фильтр под вакуумом, хорошо отжимают и перекристаллизовывают из воды с активированным углём. К полученному прозрачному раствору добавляют пировиноградную кислоту (ПВК) до прекращения образования белого, хлопьевидного осадка. Дают раствору остыть, осадок фильтруют, промывают

обильным количеством холодной воды, отжимают и сушат в сушильном шкафу при 45-50 °С до постоянной массы.

Получают г п-хлорфенилгидразона ПВК.

2.5 Получение метилового эфира п-хлорфенилгидразона ПВК (6)

В 1 л коническую колбу снабжённую обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой помещают п-хлорфенилгидразон ПВК (4) 107 г (0,5 моль), метанол сухой 500 мл (12,3 моль). При перемешивании нагревают смесь до кипения и аккуратно добавляют 50 мл концентрированной серной кислоты небольшими порциями. После чего раствор становится прозрачным, немного темнеет. Реакционную массу кипятят при перемешивании 4-5 часов, дают ей остыть до комнатной температуры и добавляют концентрированный водный раствор аммиака до образования жёлтого осадка. Осадок фильтруют под вакуумом, промывают небольшим количеством метанола и сушат на воздухе.

Получают 83 г (73%) метилового эфира п-хлорфенилгидразона ПВК.

2.6 Получение метилового эфира 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты (7)

Метилловый эфир п-хлорфенилгидразона ПВК (5) 50 г (0,22 моль) помещают в коническую колбу объёмом 1 л, добавляют 200 мл ледяной уксусной кислоты и 25 мл концентрированной серной кислоты. Смесь доводят до кипения и тут же убирают нагрев. При этом реакция продолжается с саморазогревом. Через несколько секунд реакция замедляется и нагревание повторяют 3-4 раза. При слишком интенсивном вспенивании в реакционную массу добавляют небольшое количество ледяной уксусной кислоты. В горячий прозрачный раствор добавляют холодной воды и оставляют на 30 минут при комнатной температуре.

Образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой, отжимают и сушат на воздухе. Затем перекристаллизовывают из изопропанола.

Получают 18,5 г (40%) метилового эфира 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты.

2.7 Получение 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты (8)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, объёмом 2 л помещают метиловый эфира 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты 18,5 г (0,09 моль), гидроксид натрия 10,6 г (0,26 моль) и воду 1 л. Реакционную массу кипятят до полного растворения метилового эфира 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты. Нагревание продолжают в течение 4 часов, к образовавшемуся раствору прибавляют после охлаждения до комнатной температуры 8 г активированного угля и вновь нагревают до кипения. Активированный уголь отфильтровывают, фильтрат охлаждают до комнатной температуры и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH равного 1. Выпавший при подкислении осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции в промывных водах и сушат на воздухе.

Выход составляет 16,9 г (96 %).

2.8 Получение 5-хлориндола (9)

15 г (0,08 моль) 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты нагревают при атмосферном давлении до прекращения выделения углекислого газа. Образовавшийся сплав перегоняют в вакууме (5 мм.рт.ст.).

Получают 6,6 г (57 %) 5-хлориндола.

2.9 Получение 3-формил-5-хлориндола (10)

В трёхгорлую колбу снабжённую механической мешалкой, капельной воронкой, термометром и хлоркальциевой трубкой помещают 9 мл ДМФА

(0,12 моль) и добавляют по каплям 11 мл трихлороксида фосфора (0,12 моль) при перемешивании, так чтобы температура смеси не превышала 15 °С. При этом реакционная масса густеет. Смесь перемешивают 10-15 минут и добавляют по каплям 5-хлориндол 15 г (0,1 моль) (**8**), растворённый в минимальном количестве ДМФА, таким образом чтобы температура не превышала 15 °С. Затем смесь нагревают при перемешивании до 80 °С и поддерживают данную температуру в течение 2 часов. По окончании процесса реакционную массу выливают в 250 мл воды и подщелачивают 15 %-ным раствором NaOH до pH = 6. Образовавшийся осадок фильтруют под вакуумом, промывают водой (3 раза по 50 мл), отжимают, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА.

Получают 15,8 г (88%) 3-формил-5-хлориндола.

2.10 Получение 3-(β-нитровинил)-5-хлориндола (11)

В коническую колбу объёмом 500 мл снабжённую обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой помещают 3-формил-5-хлориндол 18 г (0,1 моль), нитрометан 200 мл. Смесь нагревают до растворения индола. Затем добавляют аммоний уксуснокислый 5 г (катализатор). При этом реакционная масса темнеет и начинает кипеть более активно. Смесь кипятят 30-40 минут и охлаждают до 5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром (3 раза по 30 мл), затем водой (3 раза по 50 мл) и сушат на воздухе.

Получают 20,1 г (90%) 3-(β-нитровинил)-5-хлориндола.

2.11 Получение 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (12)

В круглодонную колбу объёмом 250 мл, снабжённую обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, помещают метанол 100 мл, 3-(β-нитровинил)-5-хлориндол (**10**) 5 г (0,022 моль) и боргидрид натрия 17 г (0,44 моль) небольшими порциями, избегая сильного вспенивания реакционной

массы. После добавления всего боргидрида натрия смесь выдерживают 1 час при температуре 40-50 °С. После окончания процесса избыток боргидрида натрия разлагают ледяной уксусной кислотой, реакционную массу разбавляют 400-500 мл воды до прекращения образования осадка. Осадок 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола фильтруют под вакуумом и сушат на воздухе. Затем продукт хроматографируют (Al_2O_3 , подвижная фаза CH_2Cl_2).

Получают 0,8 г (16%) 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола.

2.12 Получение 5-хлорграмина (13)

В коническую колбу, снабжённую обратным холодильником объёмом 250 мл помещают 5-хлориндол (8) 15,2 г (0,1 моль), н-бутанол 100 мл, диметиламин солянокислый 12,3 г (0,15 моль), параформ 3,9 г (0,13 моль). Реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 2 часов. В ходе реакции раствор становится прозрачный. По окончании процесса растворитель отгоняют при пониженном давлении, реакционную массу растворяют в 200 мл 10 %-ного раствора соляной кислоты и экстрагируют диэтиловым эфиром (3 раза по 50 мл). Органические вытяжки отбрасывают, а водный раствор подщелачивают 20 %-ным раствором гидроксида натрия до сильнощелочной реакции по универсальной индикаторной бумаге. При этом раствор обесцвечивается и образуется осадок. Осадок фильтруют под вакуумом, промывают водой (4 раза по 50 мл) и сушат на воздухе.

Получают 16,8 г (80,5 %) 5-хлорграмина.

2.13 Получение четвертичной аммониевой соли 5-хлорграмина (14)

В коническую колбу объёмом 250 мл, снабжённую капельной воронкой и хлоркальциевой трубкой, помещают 5-хлорграмин (12) 5 г (0,024 моль), тетрагидрофуран безводный 75 мл. К прозрачному раствору при интенсивном перемешивании по каплям добавляют йодистый метил 10,2 г

(0,072 моль), разбавленного 25 мл безводного тетрагидрофурана. В ходе реакции раствор мутнеет, образуется осадок. После окончания добавления йодистого метила раствор перемешивают 6 часов. Затем осадок фильтруют под вакуумом, промывают безводным диэтиловым эфиром (3 раза по 30 мл) и сушат в эксикаторе над оксидом фосфора (v).

Получают 6,1 г (72 %) четвертичной аммониевой соли 5-хлорграмина.

2.14 Получение 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (12)

В коническую колбу объемом 250 мл, снабженную хлоркальциевой трубкой, помещают метилат натрия 100 мл (4 Н, 0,4 моль) в метаноле, нитрометан 14,5 мл (0,4 моль). Через десять минут добавляют при энергичном перемешивании четвертичную аммониевую соль 5-хлорграмина (13) 7 г (0,02 моль). Затем раствор перемешивают 2 часа. Реакционную массу выливают в 400 мл воды, подкисляют 10 %-ным раствором соляной кислоты до сильнокислой реакции по универсальной индикаторной бумаге. Образовавшийся осадок фильтруют под вакуумом, промывают водой (3 раза по 50 мл), сушат на воздухе и перекристаллизовывают из бензола.

Получают 2,9 г (64 %) 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из анализа литературных данных следует, что для синтеза целевого 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (**12**), который в последующем можно восстановить до триптамина, возможно использовать несколько подходов. Нами был выбран метод селективного восстановления двойной связи 3-(β-нитровинил)-5-хлориндола (**11**) боргидридом натрия в метаноле, поскольку исходный 3-(β-нитровинил)-5-хлориндол (**11**) образуется с высоким выходом при конденсации 3-формил-5-хлориндола (**10**) с нитрометаном (реакция Генри). 3-формилиндол (**10**) также является доступным реагентом, так как 5-хлориндол (**9**) легко вступает в реакцию Вильсмайера-Хаака (рис. 3.1).

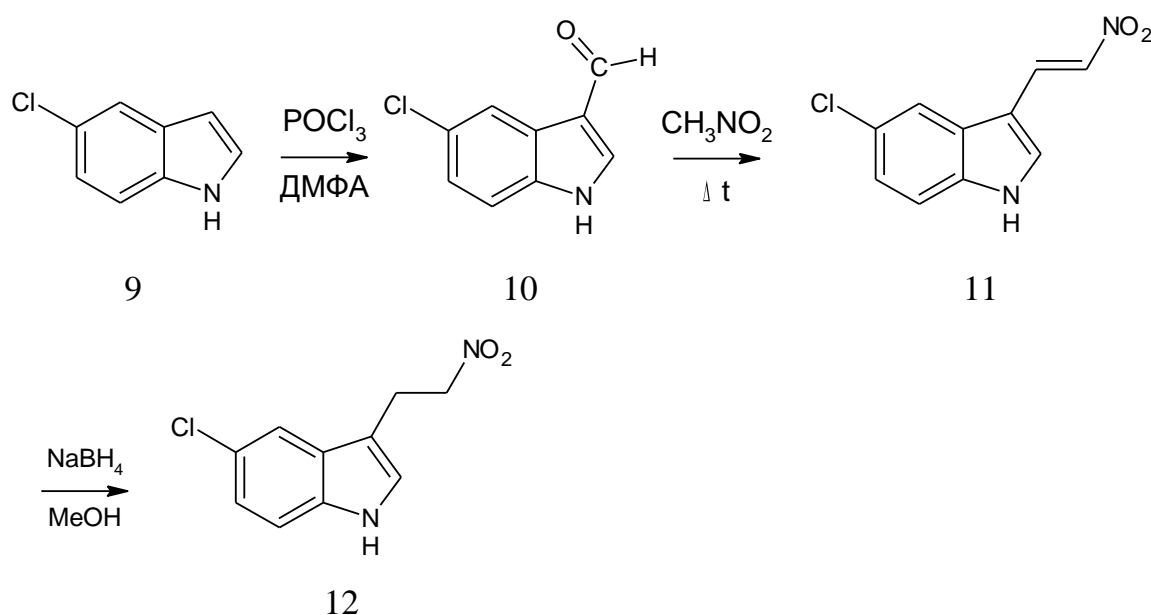


Рис. 3.1. Схема синтеза 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (**12**)

Однако выход целевого 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола на стадии восстановления 3-(β-нитровинил)-5-хлориндола составил 16 %. Использование данного метода для дальнейшего синтеза триптамина является нерациональным. Поэтому нами был выбран метод получения 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола с использованием 5-хлорграмина (**13**). Грамин (**13**) в свою очередь получили по реакции Манниха, перевели в его в йодметилат (**14**). При алкилировании нитрометана йодметилатом 5-хлорграмина был

получен не диалкильный продукт, а целевой 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндол (12). Таким образом суммарный выход 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола по второму методу составил 37 % в пересчете на индол, что говорит об определенном преимуществе по сравнению с первым методом, который обеспечивает суммарный 12,7 % выход (рис 3.2).

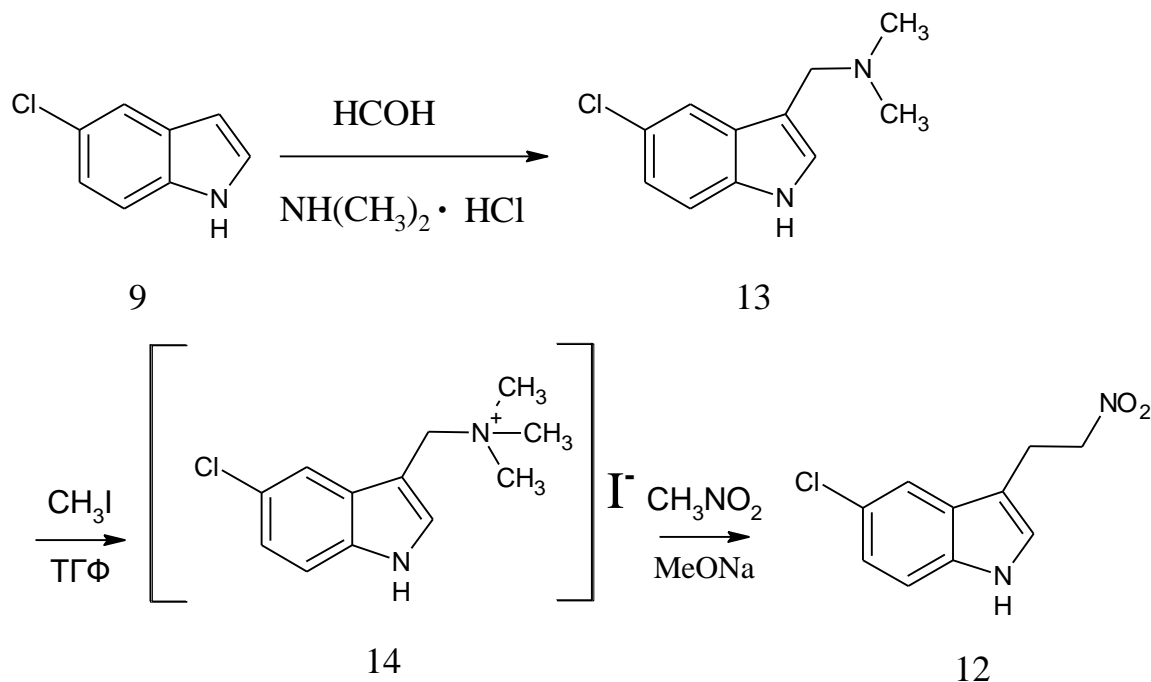


Рис. 3.2. Аналогичная схема синтеза 3-(β-нитроэтил)-5-хлориндола (12)

Для синтеза индола нами был выбран метод Фишера, который позволяет получать 5-замещенные индолы с удовлетворительным выходом.

На первом этапе мы получили п-нитрохлорбензол (1), обработав хлорбензол нитрующей смесью (рис. 3.3).

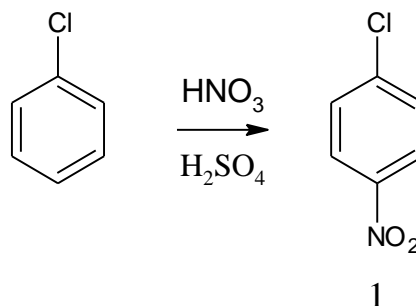


Рис. 3.3. Получение п-хлорбензола

Затем, полученный п-нитрохлорбензол был восстановлен нами до соответствующего п-хлоранилина (**2**) водородом в момент выделения при взаимодействии железных опилок и соляной кислоты (рис. 3.4).

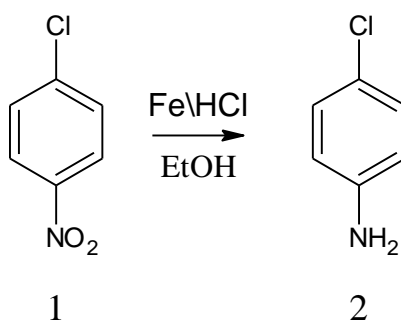


Рис. 3.4. Получение п-хлоранилина

Для получения п-хлорфенилгидразина (**4**) п-хлоранилин был продиазотирован диазореактивом с образованием (**3**), который восстановили без выделения из реакционной массы сульфитом натрия в кислой среде до соединения (**4**) (рис. 3.5).

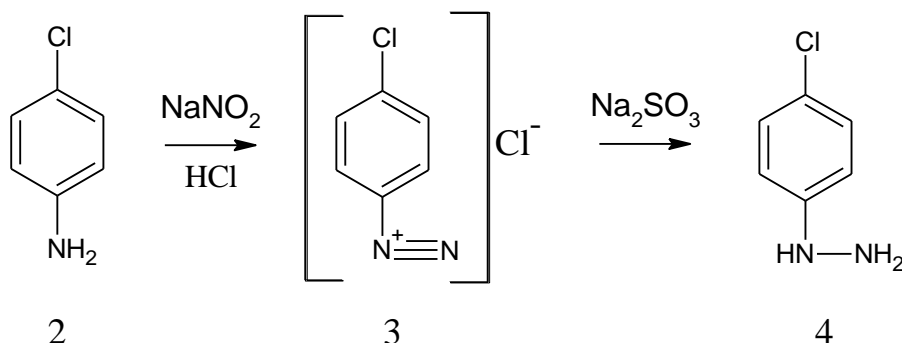


Рис 3.5. Получение п-хлорфенилгидразина

Гидразин (**4**) в последующем был конденсирован с пировиноградной кислотой с образованием п-хлорфенилгидразона ПВК (**5**) (рис. 3.6).

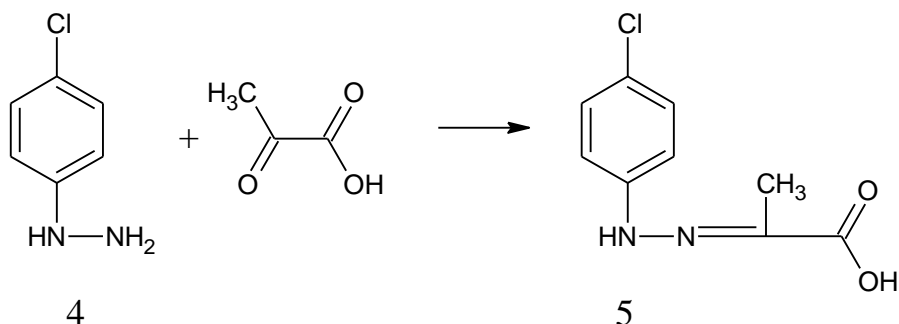


Рис. 3.6. Получение п-хлорфенилгидразона ПВК

Полученную кислоту (**5**) этерифицировали метиловым спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты (рис. 3.7), чтобы увеличить выход при циклизации (**6**).

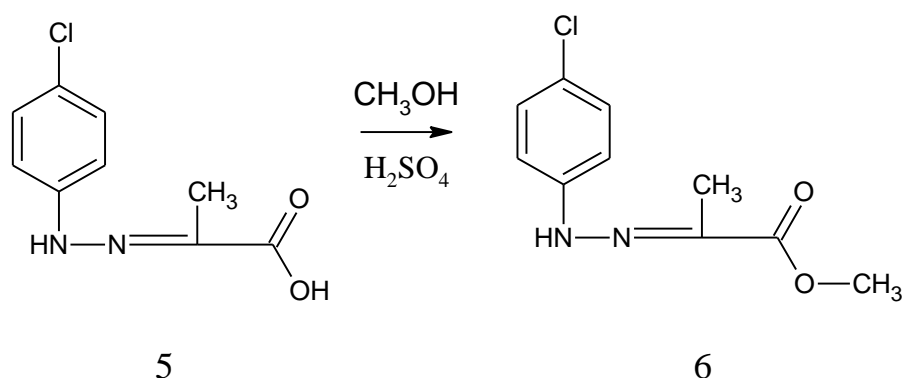


Рис. 3.7. Этерификация п-хлорфенилгидразона ПВК

Метиловый эфир п-хлорфенилгидразона ПВК (**6**) циклизовали при нагревании в ледяной уксусной кислоте в присутствии концентрированной серной кислоты (рис. 3.8).

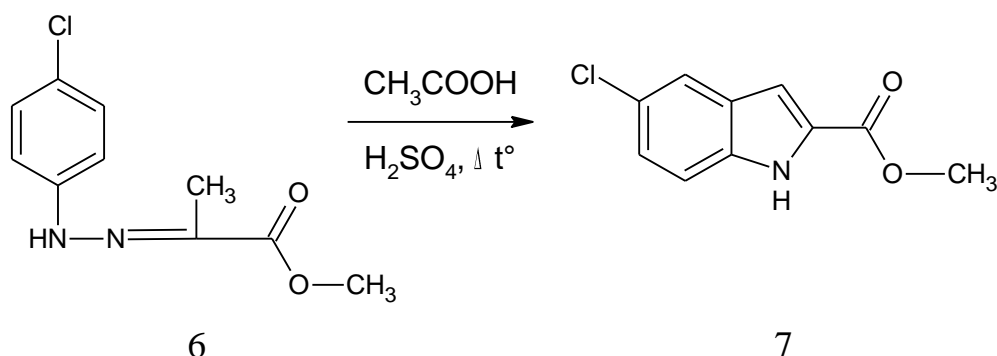


Рис 3.8. Циклизация метилового эфира п-хлорфенилгидразона ПВК

Метиловый эфир 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты (**7**) омыляли до кислоты (**8**) (рис. 3.9).

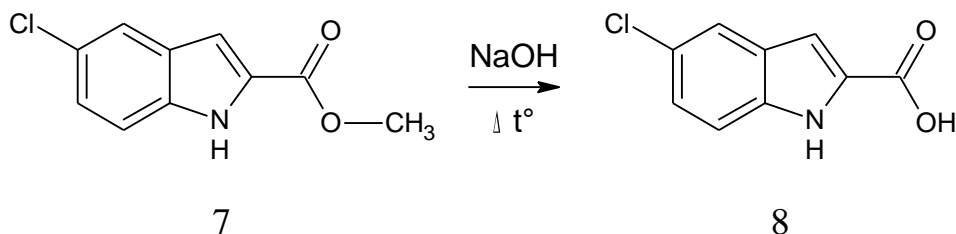


Рис. 3.9. Получение 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты

И декарбоксилировали (**8**) перегонкой в вакууме (рис. 3.10).

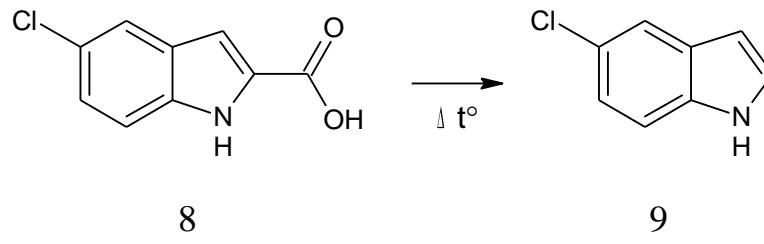


Рис. 3.10. Получение 5-хлориндола

ВЫВОДЫ

1) Осуществлена экспериментальная проверка метода восстановления винильной группировки с использованием NaBH_4 на примере 5-хлор-3-(β -нитровинил)-индола.

2) Осуществлен синтез 5-хлор-3-(β -нитроэтил)-индола алкилированием нитрометана 5-хлорграмином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Righi M., Topi F., Bartolucci S. Synthesis of tryptamine derivatives via a direct, one-pot reductive alkylation of indoles // *The Journal of Organic Chemistry*. 2012. V. 77. P. 6351–6357.
2. Lancianesi S., Palmieri A. Synthetic Approaches to 3-(2-Nitroalkyl) Indoles and Their Use to Access Tryptamines and Related Bioactive Compounds // *Chemical Reviews*. .2014. V. 14. P. 7108–7149.
3. Hanessian S. Enantioselective synthesis of 3-substituted tryptamines as core components of central nervous system drugs and indole natural products // *Canadian Journal of Chemistry*. 2013. V. 91. P. 13–20.
4. Bidylo T. I., Yurovskaya M. A. Synthesis of tryptamines by the Fischer method using synthetic precursors and latent forms of amino-butanal // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008. V. 44. P. 379–418.
5. You S.-L., Zeng M. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles: the control of enantio- and regioselectivity // *Synlett*. 2010. V. 9. P. 1289–1301.
6. Palmieri A., Petrini M., Shaikh R. Synthesis of 3-substituted indoles via reactive alkylideneindolenine intermediates // *Org. Biomol. Chem*. 2010. V. 8. P. 1259–1270.
7. Zhang P. Y., Wang J. L. First total synthesis of eudistalbin A // *Chinese Chemical Letters*. .2010. V. 21. P. 889–891.
8. Iwao M., Motoi O., Fukuda T. New synthetic approach to pyrroloiminoquinone marine alkaloids. Total synthesis of makaluvamines A, D, I, and K // *Tetrahedron*. 1998. V. 54. P. 8999–9010.
9. Ding Y., Luo S., Adijiang A., Zhao H. Reductive deuteration of nitriles: the synthesis of α,α -dideuterio amines by sodium-mediated electron transfer reactions // *The Journal of Organic Chemistry*. 2018. V. 83. P. 12269–12274.
10. Dubois L., Dorey G. Preparation of the (R) and (S) enantiomers of 10-hydroxymethylfuro[3,4-c]- β -carboline-2(10H)one, the first example of a

benzodiazepine receptor ligand of the β -carboline family having a stereogenic center // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1995. V. 6. P. 455–462.

11. Snyder B.H.R., Katz L. The Alkylation of Aliphatic Nitro Compounds with Gramine. A new synthesis of derivatives of tryptamine // *Journal of the American Chemical Society*. 1947. V. 69. P. 3140–3142.

12. Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G. Naphthoindole-based analogues of tryptophan and tryptamine: synthesis and cytotoxic properties // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. V. 15. P. 2651–2659.

13. La Ferla B., Orsato A., Zona C. Synthesis of a β -carboline scaffold properly functionalized for the generation of libraries of bioactive compounds. *Synthesis* // 2009 V. 4. P. 601–604.

14. Jones D. T., Artman G. D., Williams R. M. Coupling of activated esters to gramines in the presence of ethyl propiolate under mild conditions // *Tetrahedron Letters*. 2007. V. 48. P. 1291–1294.

15. Habib P. M., Kavala V., Kuo C.-W. Catalyst free conjugate addition of indoles and pyrroles to nitro alkenes under solvent free condition (SFC): an effective greener route to access 3-(2-nitro-1-phenylethyl)-1H-indole and 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-1H-pyrrole derivatives // *Tetrahedron*. 2010. V. 66. P. 7050–7056.

16. Fu Z., Shao H. An efficient synthesis of 3-substituted indole derivatives under ultrasound irradiation // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2011. V. 18. P. 520–526.

17. Busacca C. A., Dong, Y. Synthesis of 4-(p-methoxyphenyl)- β -carboline, A new inhibitor of cellular calcium influx // *Synthetic Communications*. 2000. V. 30. P. 501–509.

18. Lloyd D. H., Nichols D. E. Nickel boride/hydrazine hydrate reduction of aromatic and aliphatic nitro compounds. Synthesis of 4-(benzyloxy)indole and α -alkyltryptamines // *The Journal of Organic Chemistry*. 1986. V. 51. P. 4294–4295.

19. Repke D. B., Grotjahn D. B., Shulgin A. T. Psychotomimetic N-methyl-N-isopropyltryptamines. Effects of variation of aromatic oxygen substituents // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1985. V. 28. P. 892–896.
20. Cox E. D., Diaz-Arauzo H., Huang, Q. Synthesis and evaluation of analogues of the partial agonist 6-(propyloxy)-4-(methoxymethyl)- β -carboline-3-carboxylic acid ethyl ester (6-PBC) and the full agonist 6-(Benzyloxy)-4-(methoxymethyl)- β -carboline-3-carboxylic acid ethyl ester (Zk 93423) at wild type and recombinant GABAA receptors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1998. V. 41. P. 2537–2552.
21. Di Giacomo B., Bedini A., Spadoni G. Synthesis and biological activity of new melatonin dimeric derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. V. 15. P. 4643–4650.
22. Gungor T., Malabre P., Teulon J.-M. N6-substituted adenosine receptor agonists. synthesis and pharmacological activity as potent antinociceptive agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1994. V. 37. P. 4307–4316
23. Mahboobi S., Bernauer K. Synthesis of esters of 3-(2-aminoethyl)-1H-indole-2-acetic acid and 3-(2-aminoethyl)-1H-indole-2-malonic acid (= 2-[3-(2-aminoethyl)-1H-indol-2-yl]propanedioic acid) 4th communication on indoles, indolenines, and indulines // *Helvetica Chimica Acta*. 1988. V. 71. P. 2034–2041.
24. Ando S., Okamoto Y., Otsuka M. Synthesis of the indole core structures of conophylline // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2008. V. 45. P. 1803–1808.
25. Danieli B., Lesma G., Palmisano G. Aspidosperma alkaloids cyclization of secodine intermediate: synthesis of (\pm)-3-oxovincadiformine ethyl ester // *Tetrahedron*. 1994. V. 50 P. 6941–6954.
26. Trieu T. H., Dong J., Zhang Q. Total syntheses of eudistomins Y1-Y7 by an efficient one-pot process of tandem benzylic oxidation and aromatization of 1-benzyl-3,4-dihydro- β -carbolines // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. V. 16. P. 3271–3277.

27. Hengartner U., Valentine D., Johnson K. K. Synthesis of (R)-6-methyltryptophan via enantioselective catalytic hydrogenation // *The Journal of Organic Chemistry*. 1979. V. 44. P. 3741–3747.
28. Barrett A., Dauzonne D. Preparation and reactions of 4-(trimethylsilyl)indole // *The Journal of Organic Chemistry*. 1984. V. 49. P. 4409.
29. Ojima I., Kato K., Nakahashi K. New and effective routes to fluoro analogs of aliphatic and aromatic amino acids // *The Journal of Organic Chemistry*. 1989. V. 54 P. 4511–4522.
30. Fujii A., Fujima Y., Harada H. A scalable synthesis of (R)-3-(2-aminopropyl)-7-benzyloxyindole via resolution // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2001. V. 12. P. 3235–3240.
31. Sawai Y., Mizuno M. A practical synthesis of enantiopure β -methyltryptophan ethyl ester for a preparation of diabetes drug // *Tetrahedron*. 2009. V. 65. P. 7122–7128.
32. Larraya C., Guillard J. Preparation of 4-azaindole and 7-azaindole dimers with a bisalkoxyalkyl spacer in order to preferentially target melatonin MT1 receptors over melatonin MT2 receptors // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. V. 39. P. 515–526.
33. Ando S., Okamoto Y., Otsuka M., Umezawa K. Synthesis of the indole core structures of conophylline // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2008. V. 45. P. 1803–1808.
34. Newhouse T., Lewis C. A., Eastman K. J., Baran P. S. Scalable total syntheses of N-linked tryptamine dimers by direct indole-aniline coupling: psychotrimine and kapakahines B and F // *Journal of the American Chemical Society*. 2010. V. 132. P. 7119–7137.
35. Fornicola R. S., Oblinger E., Montgomery J. A new synthesis of α -amino acid derivatives employing methyl nitroacetate as a versatile glycine template // *The Journal of Organic Chemistry*. 1998. V. 63. P. 3528–3529.
36. Knight D. W. A total synthesis of (\pm)- α -cyclopiazonic acid using a cationic cascade as a key step // *Tetrahedron*. (2011). V. 67. P. 8515–8528.

37. Fornicola R. S., Montgomery J. Convenient preparation of amino acid derivatives with two ^{13}C labels // *Tetrahedron Letters*. 1999. V. 40. P. 8337–8341.
38. Raheem I. T., Thiara P. S., Peterson E. A., Jacobsen E. N. Enantioselective Pictet–Spengler-type cyclizations of hydroxylactams: H-bond donor catalysis by anion binding // *Journal of the American Chemical Society*. 2007. V. 129. P. 13404–13405.