

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 6-БРОМ-ТРИПТАМИНА**

Выпускная квалификационная работа  
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия  
очной формы обучения, группы 11001518  
Велиевой Айджан Довледовны

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

БЕЛГОРОД 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	5
1.1 Методы получения триптаминов.....	5
1.1.1 Синтезы из соединений, уже имеющих индольное ядро.....	6
1.1.2 Синтезы с созданием кольца с аминокильной цепью в ходе реакции.....	12
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	20
2.1 Получение пропаноанилида (18).....	20
2.2 Получение 4-броманилина (14).....	20
2.3 Получение 4-бромбензальдегида (7) .....	21
2.4 Получение бутилового эфира йодуксусной кислоты (6).....	22
2.5 Синтез бутилтилазидаоцетата.....	22
2.5.1 Получение бутилазидаоцетата (8) .....	22
2.5.2 Получение азидоциннамата (11).....	23
2.6 Получение метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты (циклизация по Хемитцбергеру) (5) .....	23
2.7 Получение 6-броминдол-2-карбоновой кислоты (6) .....	24
2.8 Получение 6-броминдола (1).....	24
2.9 Получение 6-броминдол-3-альдегида (2) .....	24
2.10 Получение 6-бром-3-нитровинилиндола (3) .....	25
2.11 Получение 6-бромтриптамина (4) .....	25
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	27
3.1 Получение бутилазидоциннамата .....	29
3.2 Получение 4-бромбензальдегида.....	30
3.3 Получение 4-броманилина .....	30

3.4 Реакция конденсации Кневенагеля .....	31
3.5 Получение метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты.....	32
3.6 Получение 6-броминдол-2-карбоновой кислоты.....	32
3.7 Получение 6-броминдола.....	32
3.8 Получение 6-бром-3-формилиндола .....	33
3.9 Получение 6-бром-3-нитровинилиндола .....	33
3.10 Получение 6-бромтриптамина .....	34
ВЫВОДЫ .....	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	37
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	41

## ВВЕДЕНИЕ

Среди физиологически активных соединений и лекарственных веществ особое место принадлежит производным индола. Последние обладают различными фармакологическими свойствами психотропно – активными, радиозащитными, антивирусными и другими [1-2].

Одним из наиболее интересных производных индола относятся триптамины–индолилалкиламины, содержащие в своем составе индольное кольцо, алкильную и аминную группы [3].

Получение производных триптамина, имеющие различные заместители как в алифатической, так и в индольной части молекулы представляет интерес как с практической, так и с теоретической точек зрения. Современной фармакологии интересны новые, ранее не изученные производные триптамина с целью поиска перспективных фармакологических веществ. До настоящего времени получить данные соединения не было возможности, ввиду отсутствия соответствующих методов их получения. В частности, одним из наименее исследованных производных триптамина является 6–бромтриптамин, поэтому разработка методов его синтеза является весьма актуальной задачей.

Предметом нашего исследования является изучение методов синтеза 6–бромтриптамина.

Целью настоящей работы является поиск оптимального метода синтеза 6–бромтриптамина и получение целевого продукта в количестве, достаточном для проведения биологических испытаний.

Для достижения этой цели, необходимо выполнить следующие задачи:

- выбрать на основе анализа литературных данных наиболее подходящий способ получения этиламинов (триптаминов);
- осуществить синтез, как необходимых исходных соединений, так и целевого продукта в достаточных количествах.

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Методы получения триптаминов

Способы получения индолилалкиламинов можно разделить на две большие группы:

1. Синтезы из соединений, уже имеющих индольное ядро;
2. Синтезы с созданием кольца с аминоалкильной цепью в ходе реакции.

Первая группа синтезов включает превращение соответствующего индола в свободный или замещенный индолил-3-ацетонитрил, нитровинилиндол или индолил-3-глиоксиламид с последующим восстановлением их до соответствующего триптамина. Суммарные выходы по всем трём методам достаточно высокие. Однако исходные индолы, за исключением незамещённого индола и небольшого числа его простейших производных, до настоящего времени остаются труднодоступными.

Ко второй группе методов получения триптаминов относятся синтезы гидразонов или «азоэфиров» по реакции Джеппа – Клингемана с последующей их циклизацией по Фишеру. Эта группа синтезов позволяет получать триптамины, замещённые как в бензольном ядре, так и в боковой цепи. Хотя большинство методов второй группы многостадийно, доступность сырья и высокие выходы по стадиям делают их более пригодными для получения триптаминов в лабораторных условиях, а в ряде случаев и для получения триптаминов в производственных условиях.

### 1.1.1 Синтезы из соединений, уже имеющих индольное ядро

Существует метод получения триптамина из грамина (рис. 1.1.).

Бензопирролы (1) превращают в 3-(диметиламинометил)-индолы (2) реакцией Манниха. Полученные грамины (2) взаимодействием с цианидом натрия переводят в цианометилиндолы (3), восстановление которых приводит к соединениям (4).

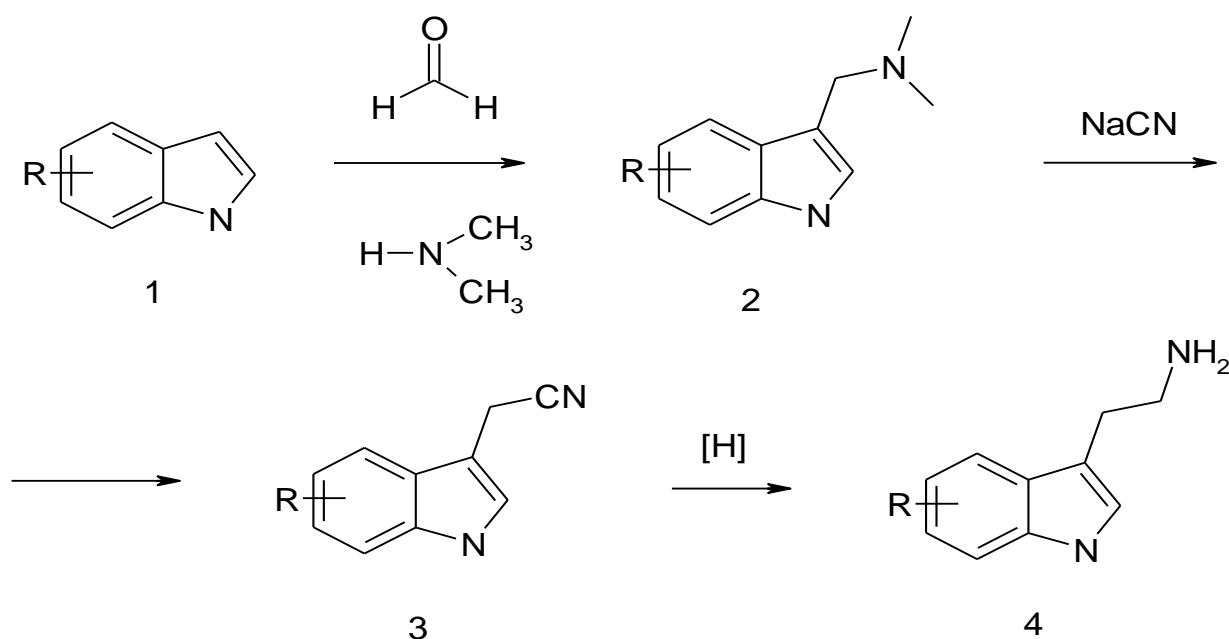


Рис. 1.1. Схема получения триптамина из грамина

Авторами работы [4-8] получен с различными заместителями в индольной части молекулы ряд триптамина (4).

Модификацией данного метода является использование грамина (2) в качестве алкилирующего средства в реакциях с нитропарафинами с образованием нитроалканового фрагмента в третьем положении индольного кольца (рис. 1.2.). Данный метод позволяет применять широко известные восстановители, такие как железо и соляная кислота, а также олово и соляная кислота.

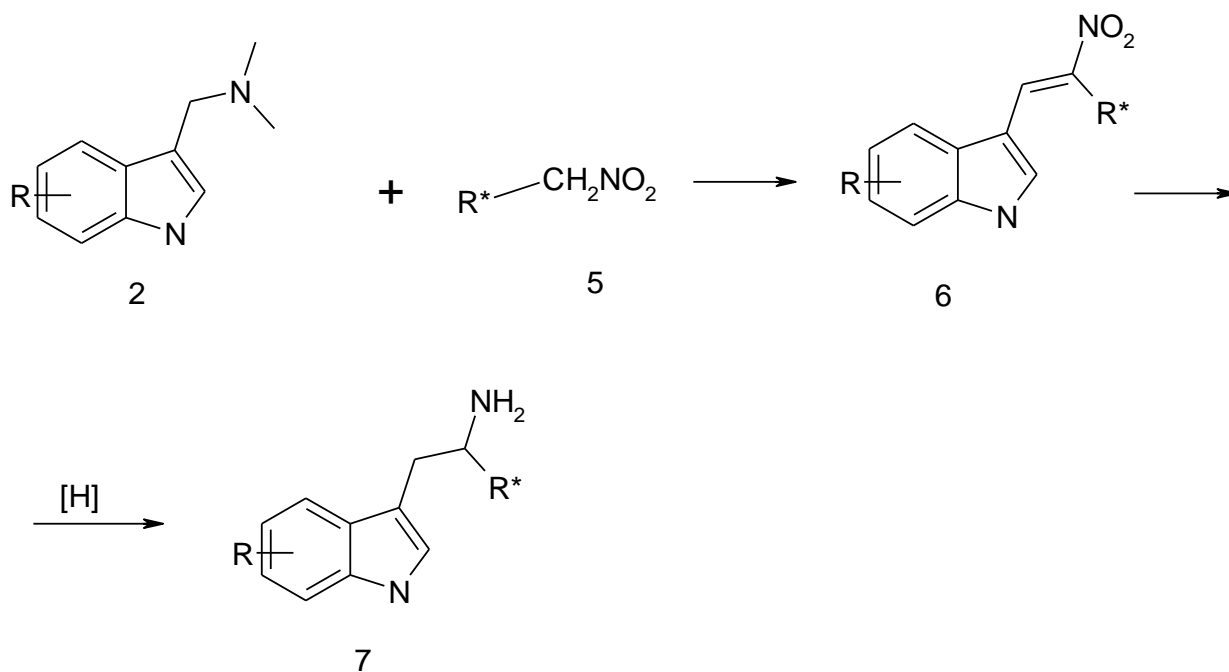


Рис. 1.2. Схема получения замещенных триптаминов из грамина

Этот вариант синтеза триптаминов был использован авторами работ [9-11].

Широко используется метод получения триптаминов, основанный на превращении индола взаимодействием с глиоксилхлоридом в хлорксалильное производное (8), замену атома хлора на амино- или диалкиламино- группу с образованием соответствующих амидов (9-10) и восстановление последних литий алюмогидридом (рис. 1.3.).

Этот метод позволяет получать соединения, как незамещенные по азоту этиламино группы, так и содержащие замещенную аминогруппу в боковой цепи [12-14].

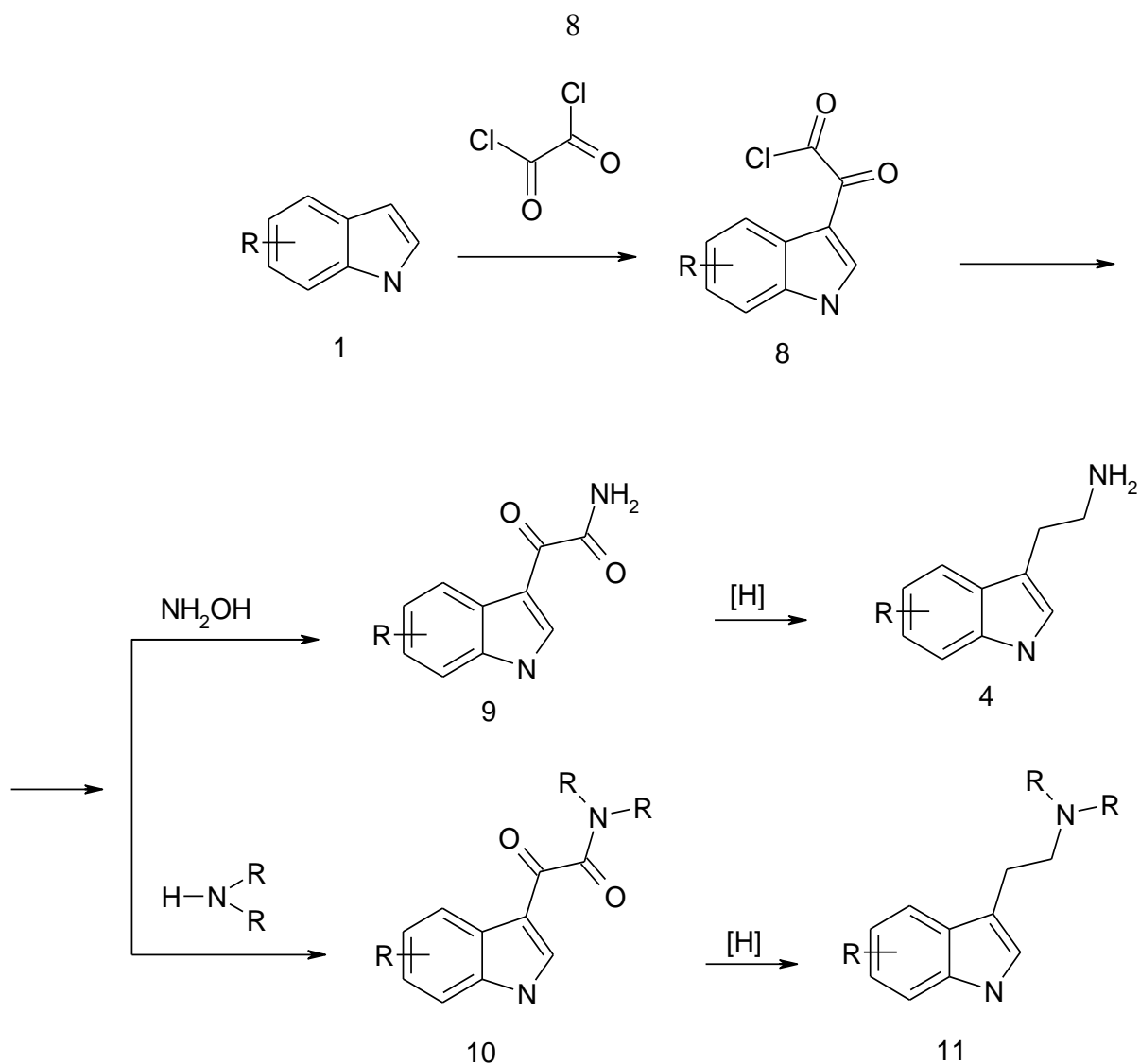


Рис. 1.3. Схема получения триптамина из хлоросалильных производных

Традиционным методом получения триптамина служит конденсация индол-3-карбальдегида (12) с нитроалканми и превращение образующегося 3-нитровинилиндола (6) в целевые соединения (7) действием алюмогидрида лития [15-18] (рис. 1.4.).



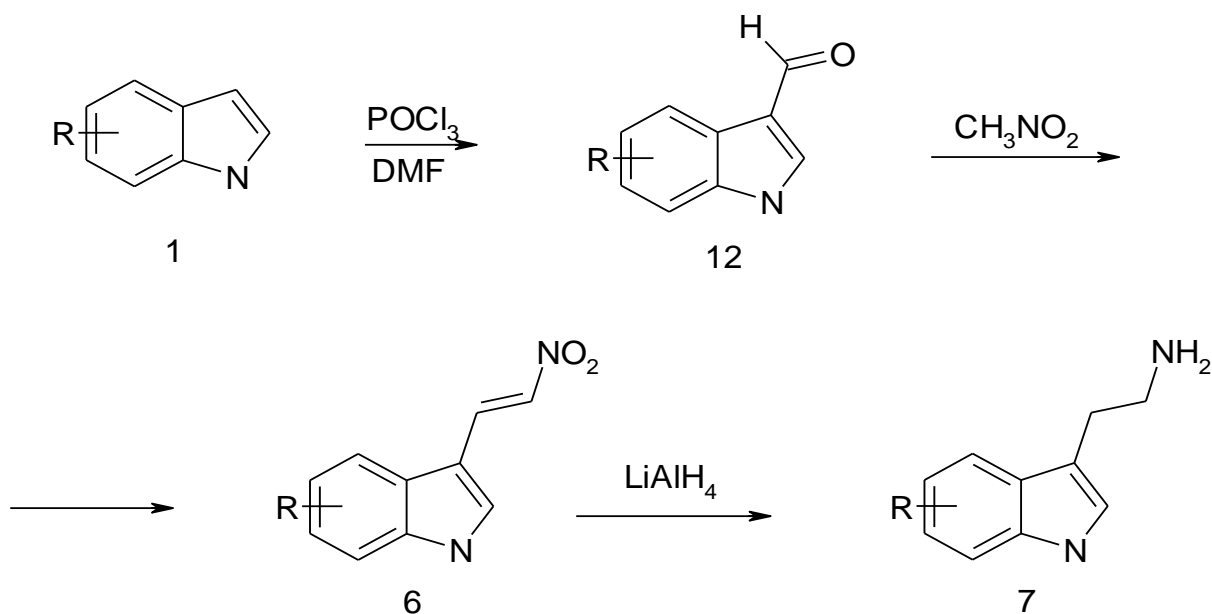


Рис. 1.4. Схема получения триптамина из индол-3-альдегида

Основным недостатком этих методов является необходимость использования больших избытков аллюмогидрида лития и его высокая стоимость.

Авторами работ [19-20] предложено применить раздельное восстановление нитровинильного фрагмента соединения (13) – сначала боргидридом натрия двойной связи и затем – нитрогруппы дешевыми и доступными восстановителями (железом и соляной кислотой, оловом и соляной кислотой и т.д.) (рис. 1.5.).

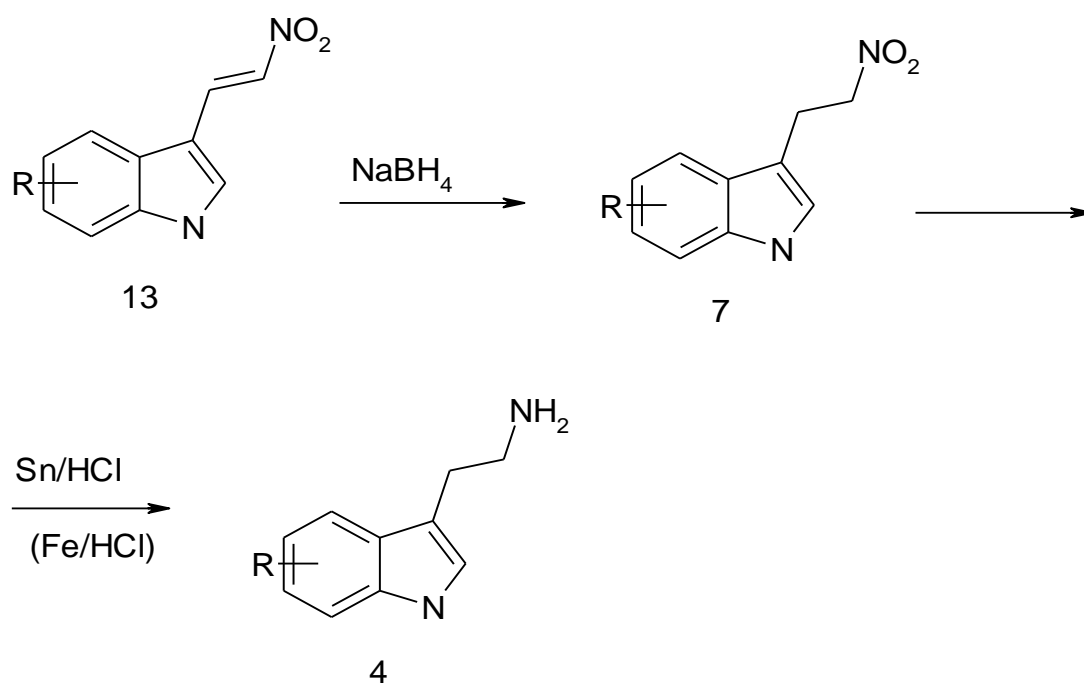


Рис. 1.5. Схема получения триптамина восстановлением двойной связи нитровинильного фрагмента

Перспективным может оказаться получение триптамина взаимодействием индола с этиленимином (рис. 1.6.), который при введении в индольное кольцо раскрывается, превращаясь в аминоэтильный фрагмент [21].

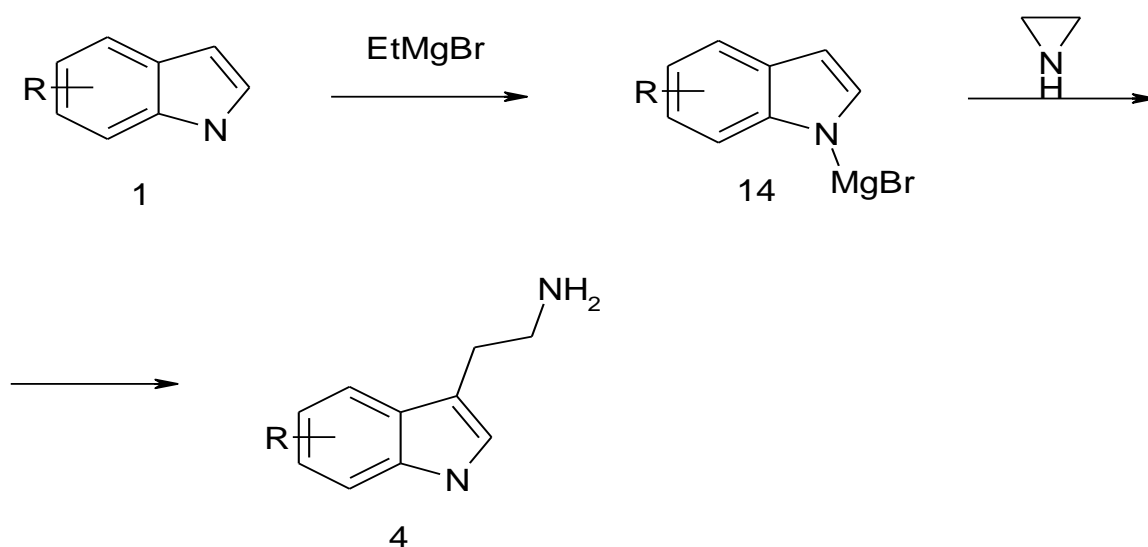


Рис. 1.6. Схема получения триптамина из индолилмагниий бромид и этиленимина

Однако, данный метод требует использования высокотоксичного этиленмина и выход целевых соединений невелик.

Бромид индолилмагния (14) также был использован авторами работ [22-23] для получения индолилацетонитрила (3) и восстановлением последнего в соответствующие триптамины (4) (рис. 1.7.).

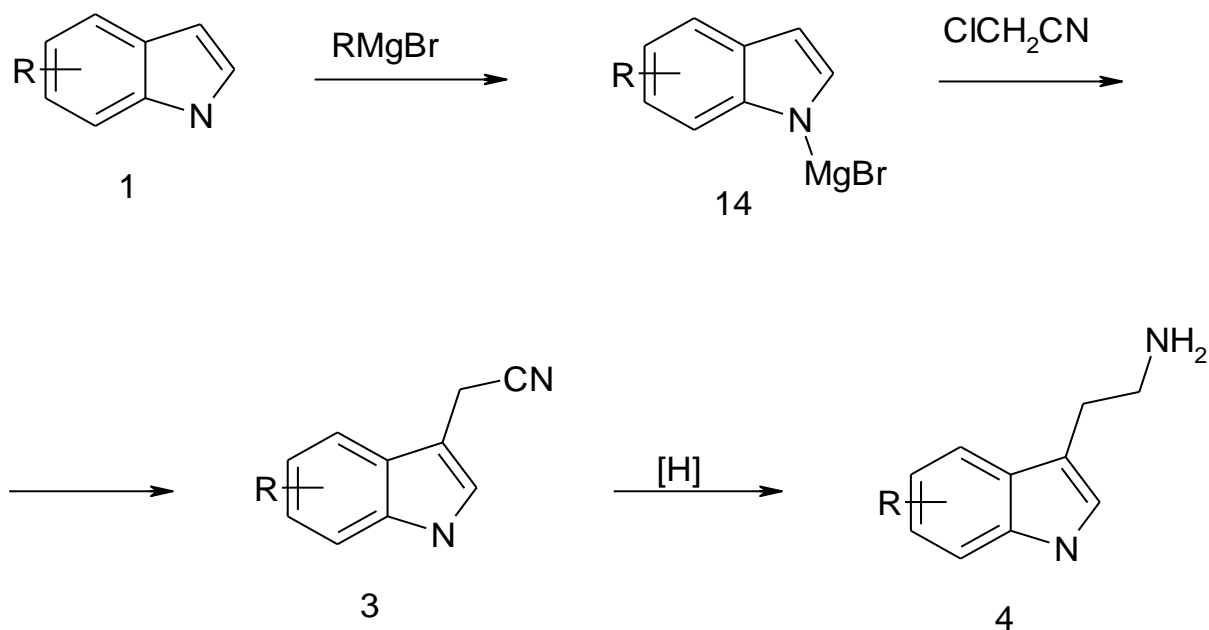


Рис. 1.7. Схема получения триптаминов из индолилмагниев бромидов

Для получения триптаминов можно использовать нитроэтилен и его производные [24-25] (рис. 1.8.), что позволяет получать триптамины, содержащие заместители в аминоэтильной цепи (16).

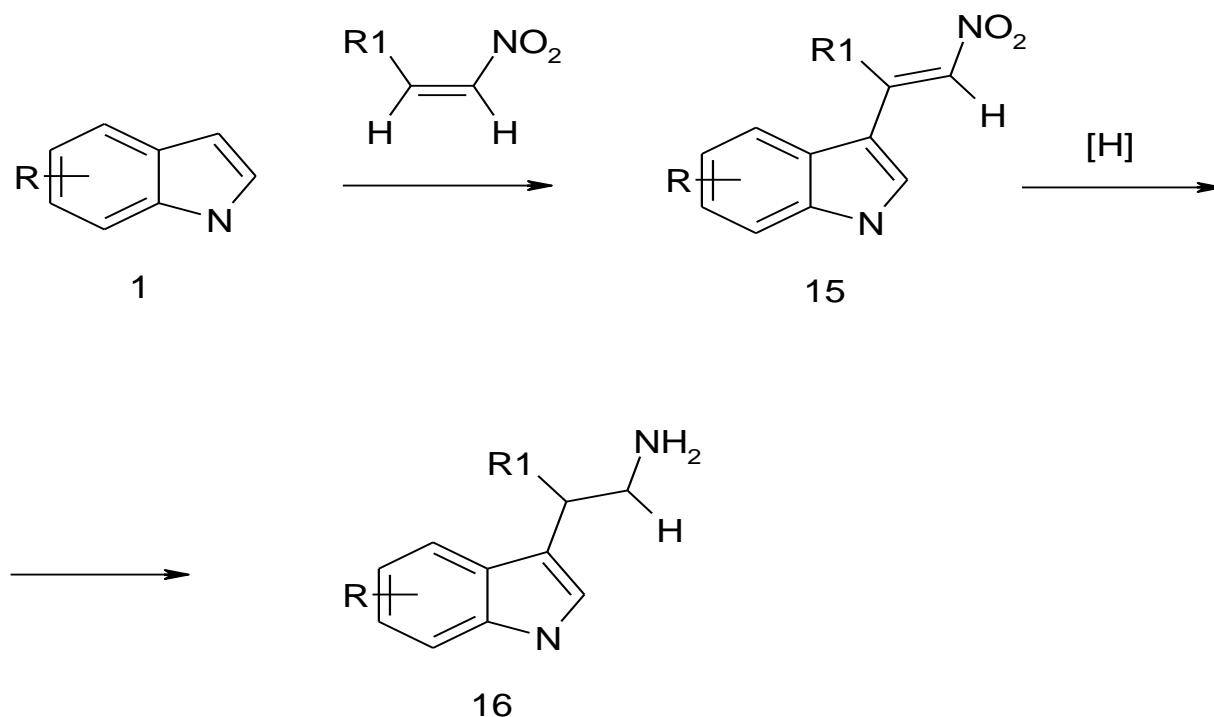


Рис. 1.8. Схема получения замещенных триптаминов при взаимодействии индолов с нитроэтиленом

### 1.1.2 Синтезы с созданием кольца с аминоалкильной цепью в ходе реакции

#### Синтез Абрамовича – Шапиро

Наибольшее распространение получил метод синтеза триптаминов по Абрамовичу – Шапиро [26-28] (рис. 1.9.). Этот метод включает присоединение акрилонитрила к малоновому эфиру и восстановительную циклизацию продукта присоединения в замещенный пиперидон с последующим применением реакций Джемпа – Клингемана и Фишера [29].

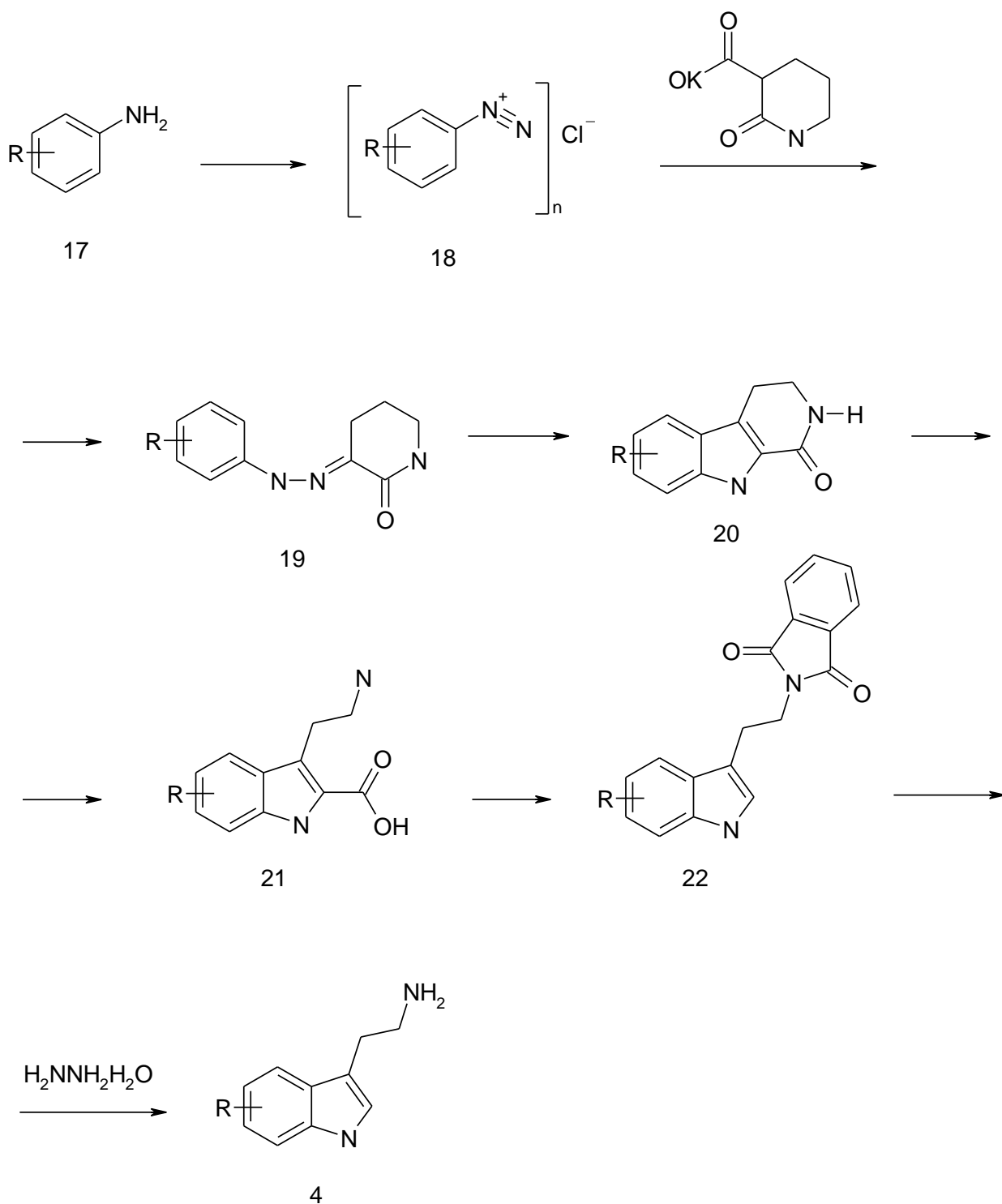


Рис. 1.9. СинтезАбрамовича – Шапиро

Вариантом метода Абрамовича и Шапиро может служить схема синтезов триптаминов, предложенная венгерскими исследователями [30-31] (рис. 1.10.).

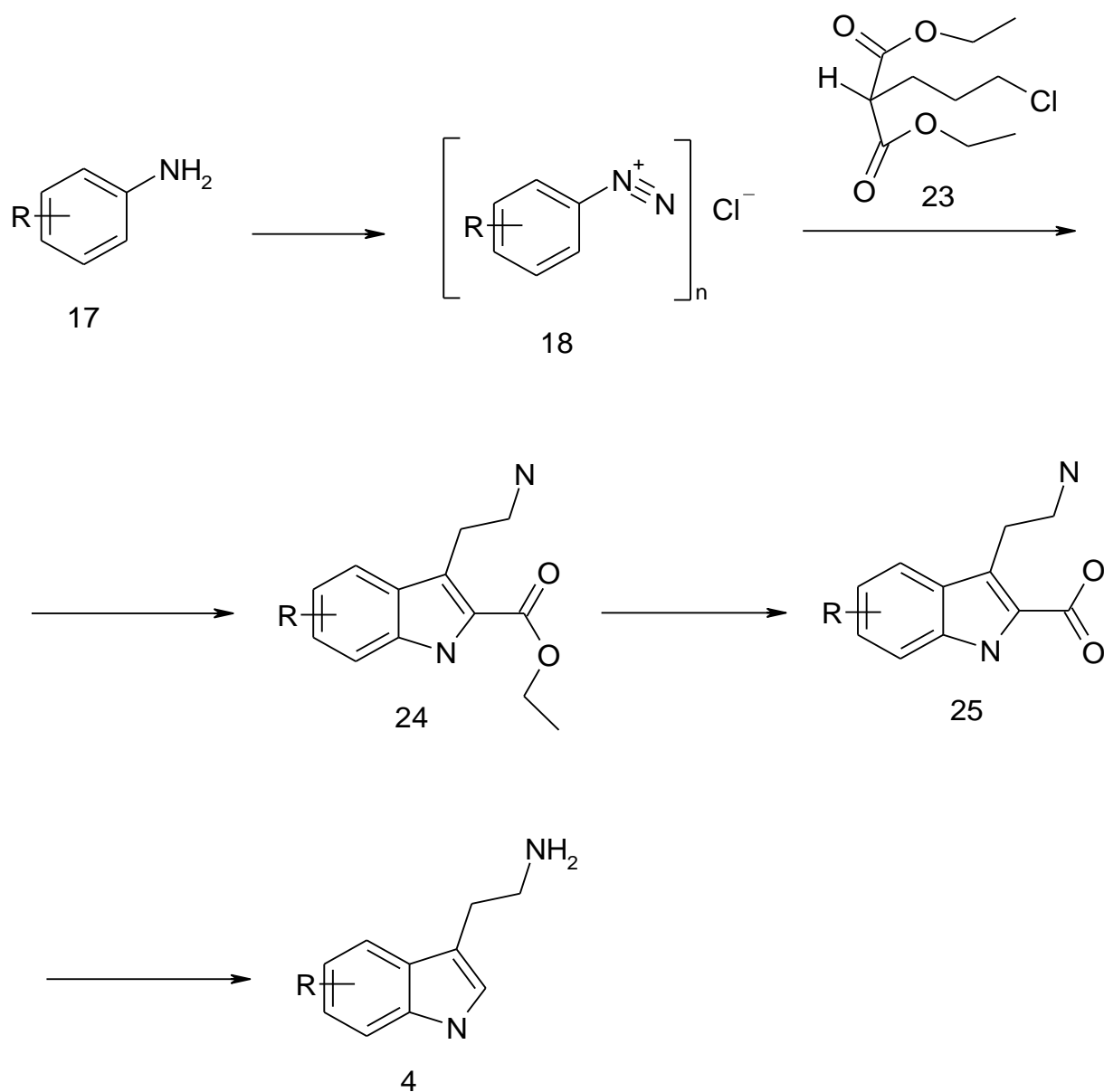


Рис. 1.10. Схема получения триптамина по методу венгерских исследователей

Ко второй группе методов получения триптамина можно отнести метод, разработанный И.И. Грандбергом и его сотрудниками [32-33] (рис. 1.11.), заключающийся в кипячении  $\omega$ -хлоралканальдегидов (27) с арилгидразинами (26) в спиртовом растворе без катализатора. К сожалению, такие хлоральдегиды труднодоступны.

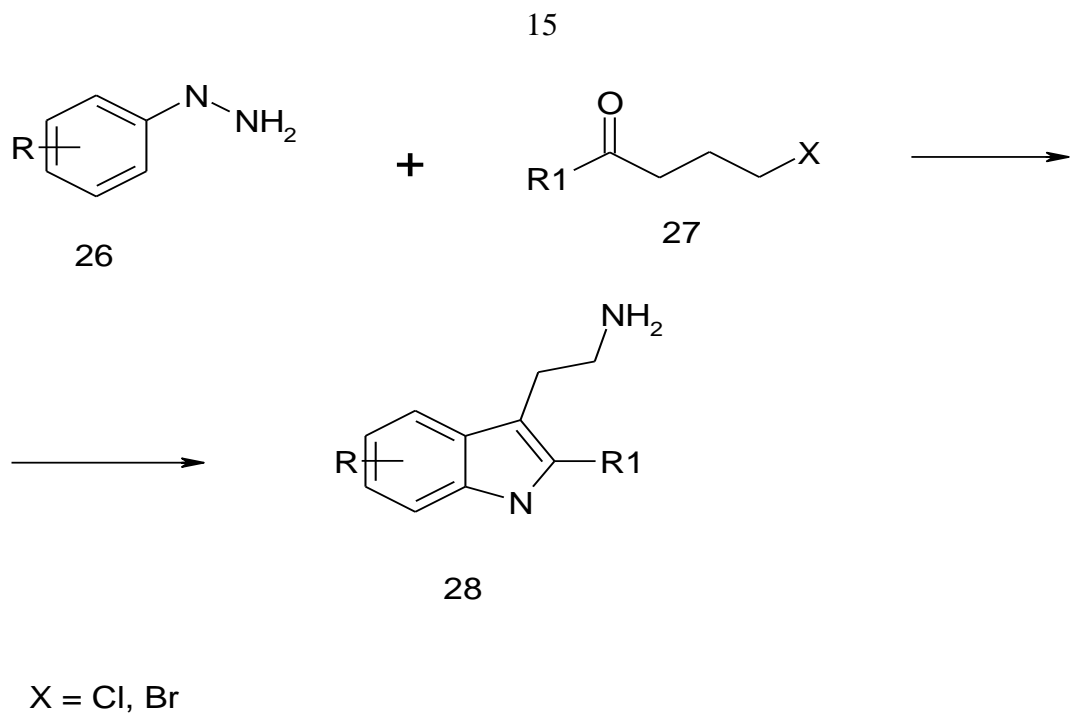


Рис. 1.11. Синтез триптамина по методу Грандберга

Алкилацетали 4 – хлорпропионового альдегида (30) или 4 – алкиламинопропионового альдегида (31) [34] также могут быть использованы для получения триптамина (рис. 1.12.).

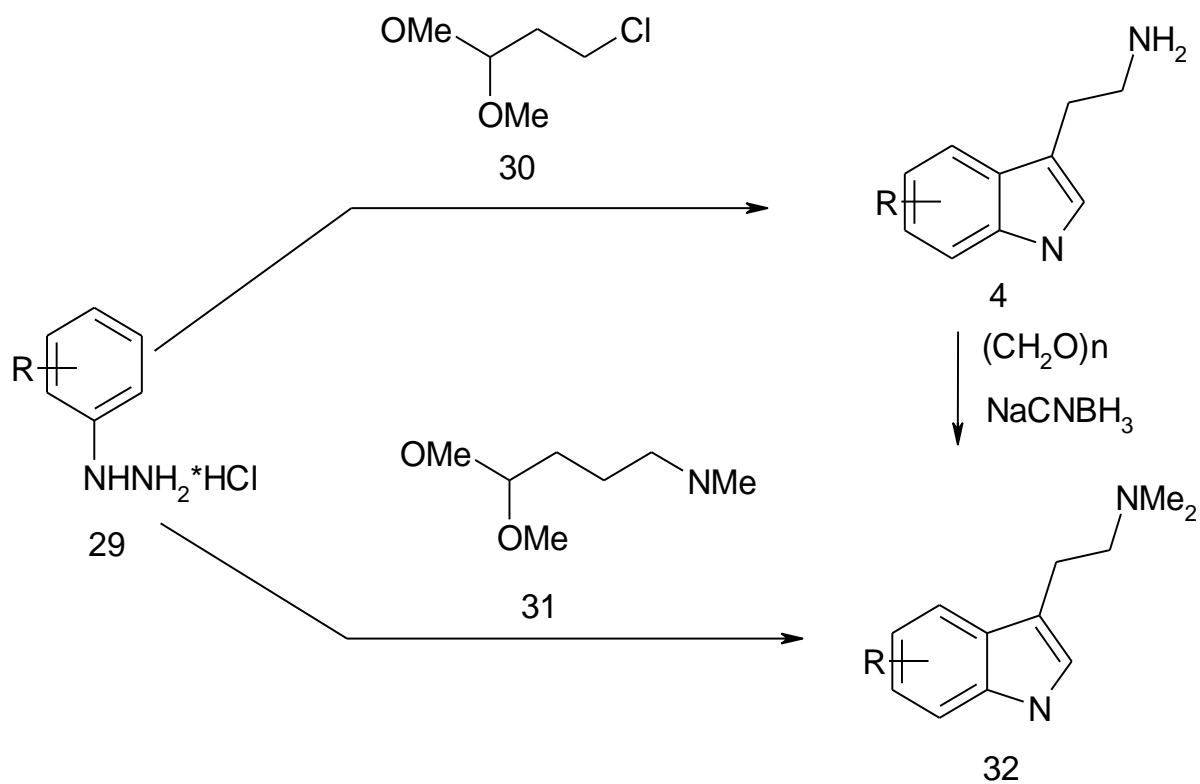


Рис. 1.12. Синтез получения триптамина при взаимодействии арилгидразинов с алкилацетальями

Возможно применение для синтеза триптамина 2-(3-хлорпропил) ацетоуксусного эфира (34) (рис. 1.13.).

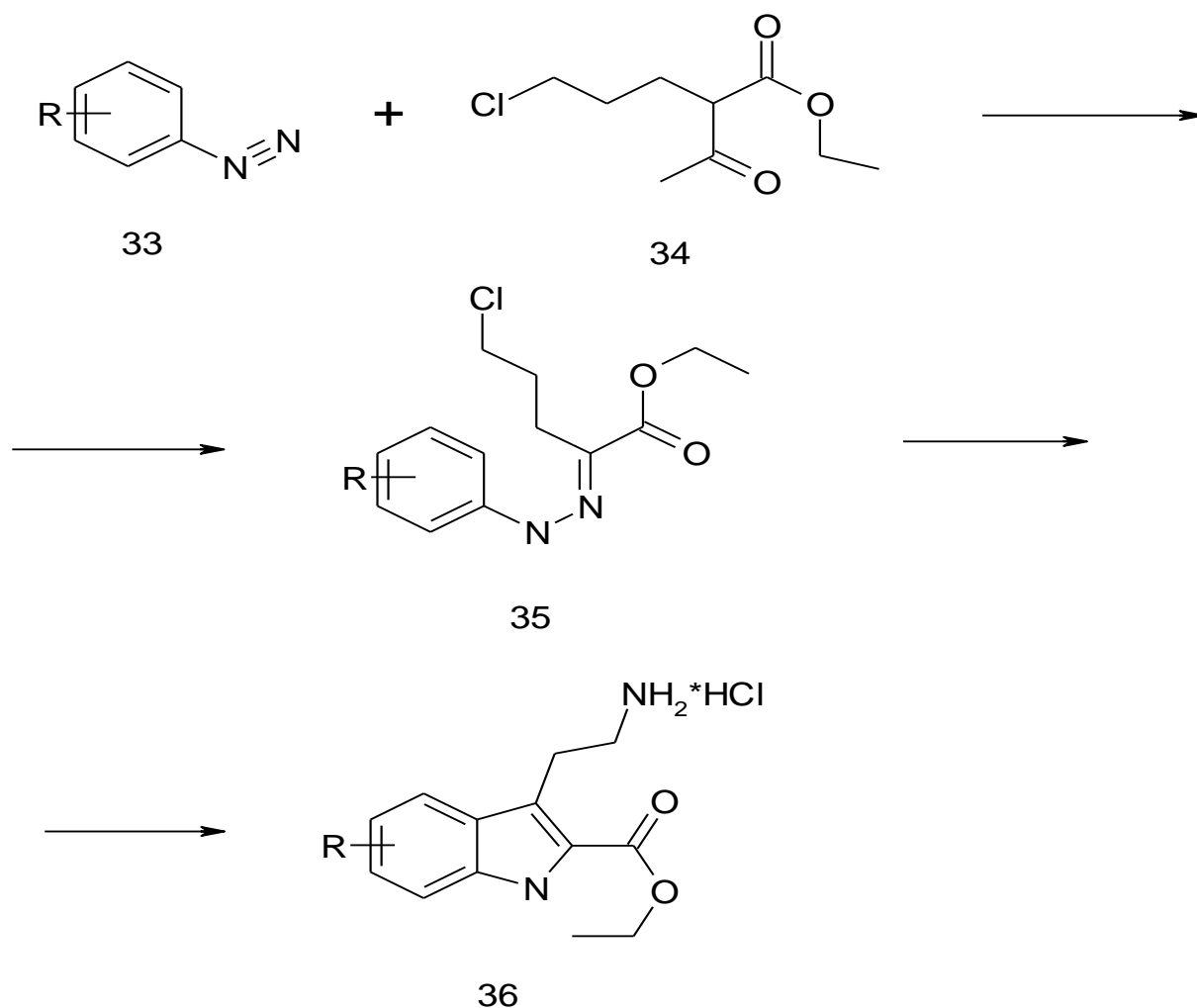


Рис. 1.13. Синтез триптамина из 2-(3-хлорпропил) ацетоуксусного эфира

Превращения гидразона в соответствующий индол протекает без катализатора при нагревании в бутаноле. Однако, выход триптамина не высок.

Неплохие результаты были получены при использовании для синтеза триптамина 2-(3-фталимидопропил) ацетоуксусного эфира (37) (этилового эфира  $\alpha$ -ацетил- $\delta$ -фталимидовалериановой кислоты) [35] (рис. 1.14.).



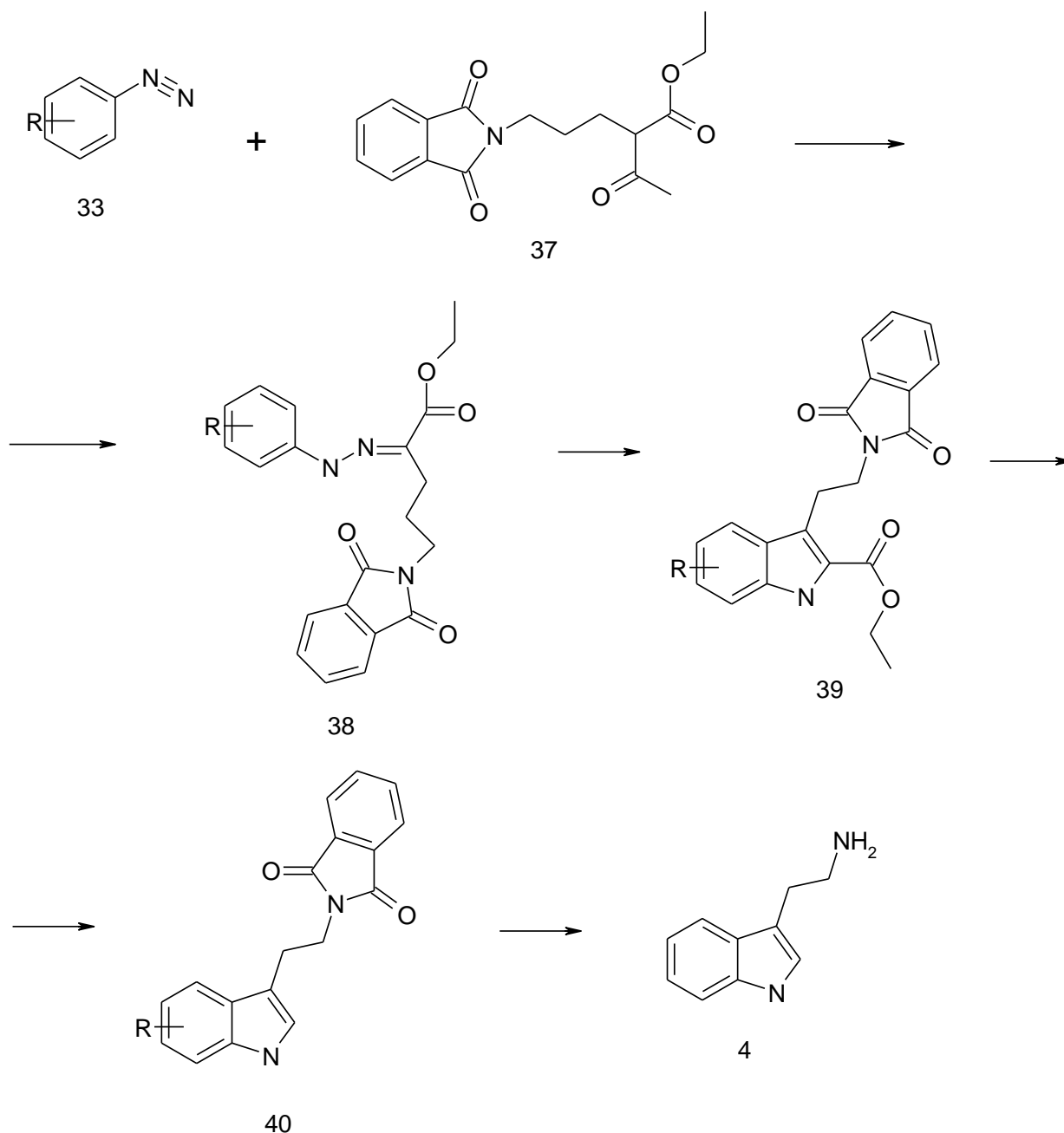


Рис. 1.14. Синтез триптамина из 2-(3-фталимидопропил) ацетоуксусного эфира

Концевой группировкой, кроме защищенной аминогруппы, могут быть диметил-амино- группа, карбэтокси-, циангруппа, галоген.

Существует также ряд методов, которые формально нельзя отнести к какой – либо из рассмотренных выше групп методов синтеза триптамина. Так в работе [36] авторы для получения триптамина использовали термическое декарбоксилирование триптафана (41) (рис. 1.15.).

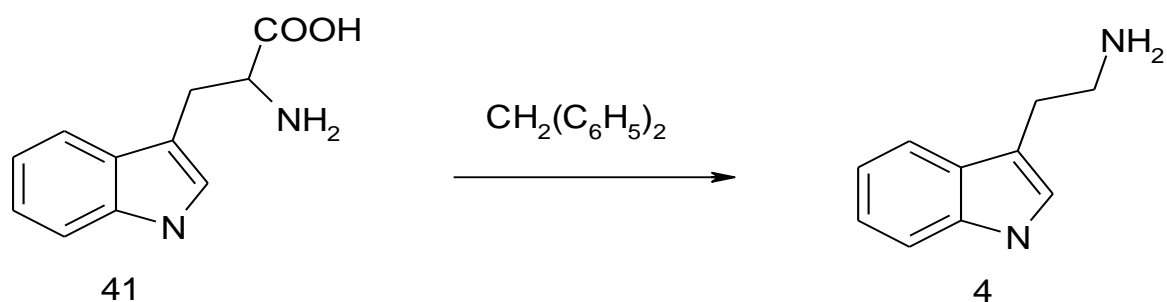


Рис. 1.15. Синтез триптамина термическим декарбоксилированием триптафана

5-Фтортриптафан (42) в результате декарбоксилирование под действием декарбоксилазы превращается в 5-фтортриптамина (43) [37] (рис. 1.16.).

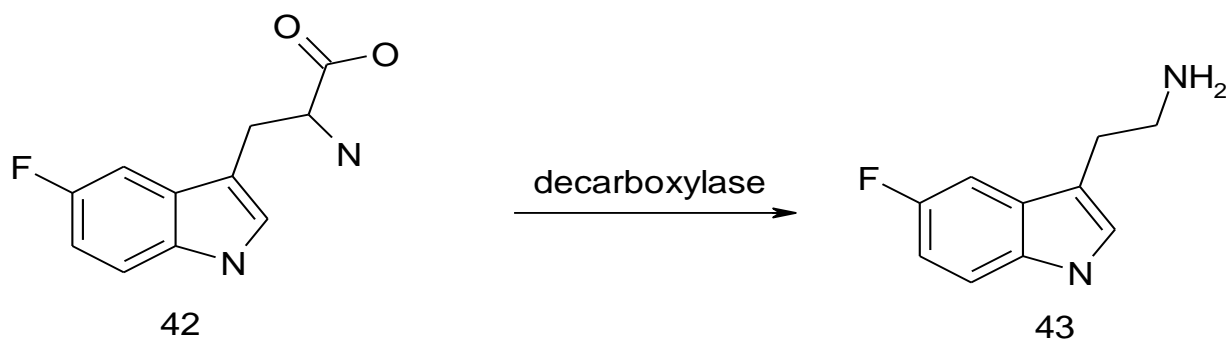


Рис. 1.16. Синтез фтортриптамина из фтортриптафана

Авторами работы [38] был использован N, O-диацетилиндоксил (44) для получения традиционного исходного для синтеза триптаминов – индолилацетонитрил (рис. 1.17.).

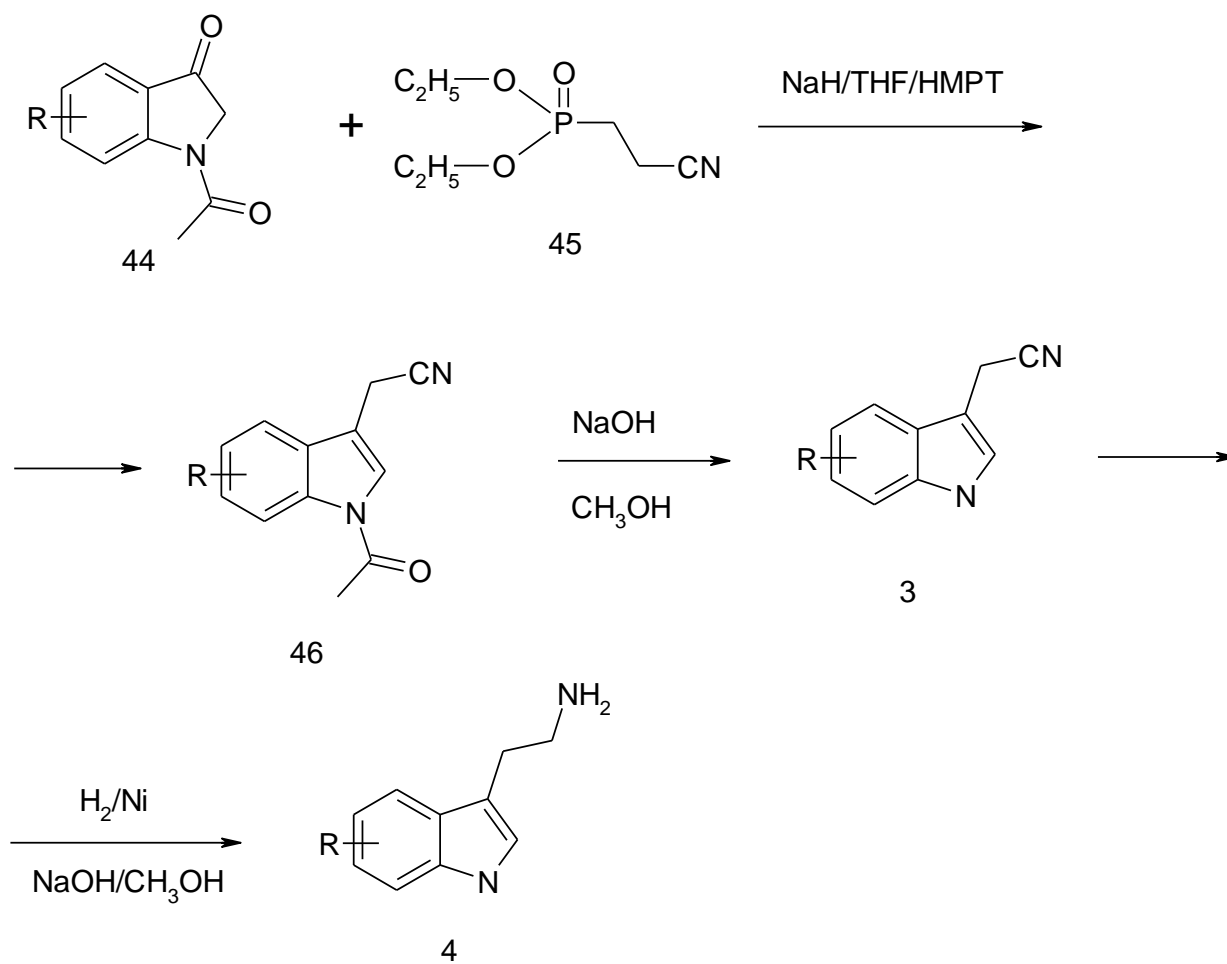


Рис. 1.17. Синтез триптамина из индолилацетонитрил–N, O–диацетилиндоксила

Авторы работы [39] использовали 3–цианометил–2–оксииндол (47) (рис. 1.18.), восстановление которого натрием в изобутиловом спирте позволяет одновременно восстановить циано– и кето– группы с получением целевого продукта.

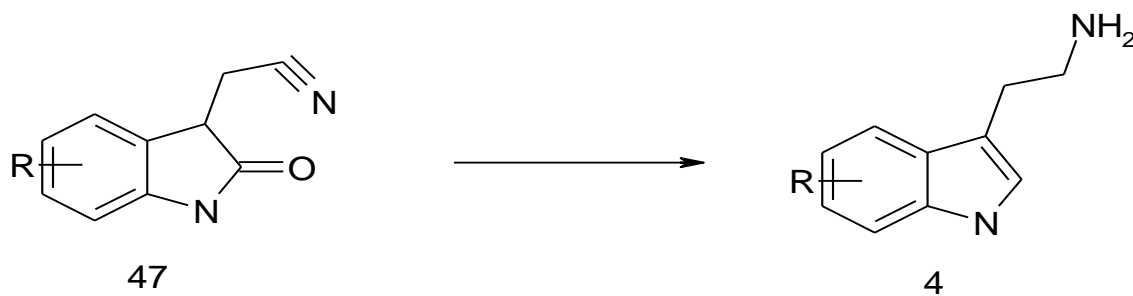


Рис. 1.18. Синтез триптамина из 3–цианометил–2–оксииндола

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Получение пропиоанилида (18)

В круглодонную колбу загружают смесь 465 г (5 моль) анилина и 5 л воды и при интенсивном перемешивании прибавляют 663 г (5,1 моль) пропионового ангидрида. Реакционную смесь продолжают перемешивать до выпадения твердого осадка. Полученный осадок отфильтровывают с помощью водоструйного насоса, промывают на фильтре водой и сушат на воздухе.

Выход целевого соединения составил 550 г (84,5 %).

### 2.2 Получение 4-броманилина (14)

В круглодонную четырехлитровую колбу загружают 550 г (3,69 моль) пропиоанилида и 1800 мл ледяной уксусной кислоты, после чего реакционную массу нагревают для завершения растворения. Затем при интенсивном перемешивании добавляют раствор 592 г (203 мл) брома в 500 мл ледяной уксусной кислоты, следя за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала 40 °С. Через 10 мин реакционную смесь выливают в стакан, содержащий 6 л воды и небольшое количество льда. Для выпадения осадка и обесцвечивания полученного раствора, приливают раствор гидросульфита натрия. Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывают на воронке Бюхнера с отсасыванием. Полученный таким образом 4-бромпропиоанилид подвергают кислотному гидролизу. 4-бромпропиоанилид помещают в круглодонную 10-литровую колбу, приливают 3 л дистиллированной воды и 1 л концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 40 минут. Полученную реакционную смесь охлаждают при комнатной температуре, а затем прибавляют 20 % раствор гидроксида натрия, контролирую реакцию среды индикаторной бумагой (pH>7). Полученный осадок отгоняют с водяным паром. 4-броманилин застывает в прямом холодильнике, поэтому

время от времени из рубашки холодильника приходится выливать воду. Образовавшийся в приемнике 4-броманилин отфильтровывают с помощью вакуумного насоса и высушивают при комнатной температуре.

Выход 4-броманилина составляет 661,7 г (83 %); т. пл. 64 – 65 °С.

### **Получение 10 %-ного раствора формальдоксима**

В круглодонную литровую колбу загружают 27 г (0,9 моль) параформа, 61,5 г (0,9 моль)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (гидроксиламин гидрохлорид) и 399 мл воды. Круглодонную колбу соединяют с обратным холодильником. Полученную смесь нагревают до образования раствора прозрачного цвета. После загрузки 120 г (0,9 моль) уксуснокислого натрия и кипятят в течение 20 минут. Полученный раствор формальдоксима используют в дальнейшем для получения 4-бромбензальдегида.

### **Диазотирование 4-броманилина**

В 2-литровый фарфоровый стакан помещают 103,2 г (0,6 моль) 4-броманилина и 135 мл концентрированной  $\text{HCl}$ . Стакан снабжают механической мешалкой, капельной воронкой и термометром. Фарфоровый стакан опускают в баню со льдом и при интенсивном перемешивании загружают 120 мл воды и 225 г льда, после чего диазотируют раствором 42 г (0,6 моль)  $\text{NaNO}_2$  в 60 мл воды в течение 30 мин при температуре  $-5\text{ }^\circ\text{C} - 0\text{ }^\circ\text{C}$ . По окончании диазотирования полученную смесь нейтрализуют по бумажке конго раствором 60 г уксуснокислого натрия в 60 мл воды. Образовавшийся диазораствор используют для дальнейшего получения 4-бромбензальдегида.

## **2.3 Получение 4-бромбензальдегида (7)**

В 5-литровую круглодонную колбу помещают раствор формальдоксима и раствор, полученный из 14,7 г (0,06 моль)  $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,

75 г (0,9 моль) ацетата натрия, 2,34 г (0,02 моль) сульфит натрия и 420 мл дистиллированной воды. Круглодонную колбу снабжают механической мешалкой, капельной воронкой и термометром. В течение 30 минут при интенсивном перемешивании вносят нейтрализованный диазораствор под поверхность этой смеси, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5–15 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 часа, после чего подкисляют по конго соляной кислотой и добавляют еще 540 мл концентрированной соляной кислоты (HCl). После удаляют механическую мешалку, капельную воронку, термометр и баню со льдом. Колбу соединяют с обратным холодильником и реакционную смесь кипятят в течение 2 часов. Полученный 4–бромбензальдегид отгоняют с водяным паром. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, сушат при комнатной температуре и перегоняют в вакууме. Выход 4–бромбензальдегида составляет 44,4 г (0,24 моль) 40 % альдегида.

## **2.4 Получение бутилового эфира йодуксусной кислоты (6)**

В коническую колбу объемом 2 л последовательно добавляют 381,8 г (2,3 моль) йодид калия, 301,22 г (2 моль) бутилового эфира монохлоруксусной кислоты и 1 л ацетона. Затем реакционную массу перемешивают в течение 2 суток и выливают в 3 л воды. Образовавшиеся слои разделяют, нижний (органический) промывают водой, 10 %-ным раствором карбоната натрия и снова водой. Полученный эфир 286,16 г (95 %) непосредственно используют в синтезе.

## **2.5 Синтез бутилтилазидацетата**

### **2.5.1 Получение бутилазидацетата (8)**

В 3-литровую коническую колбу загружают смесь 970 г (5,74 моль) бутилового эфира йодуксусной кислоты, 410 г (6,32 моль) азиды натрия, 3 л воды и 20 г тетрабутиламмония бромиды (ТБАБ). Колбу снабжают магнитной

мешалкой. Реакционную массу интенсивно перемешивают в течение 9 часов. Органическую фазу отделяют, водную фазу экстрагируют тремя порциями толуола по 200 мл каждая. Объединенные экстракты и органический слой промывают водой (1 л), раствором гидрокарбоната натрия (1 л, 5 %), водой (1 л) и подвергают вакуумной перегонке. Образующуюся фракцию собирают при т.кип. 90–93 °С (20 мм.рт.ст.).

Выход азидоацетата равен 600 г (83 %).

### **2.5.2 Получение азидоциннамата (11)**

К свежеприготовленному раствору метилата натрия, из 48,3 г (2,09 моль) натрия и 0,7 л метилового спирта, охлажденному до -10 °С, добавляют ранее приготовленный раствор 271 г (2,09 моль) бутилазидоацетата, 130 г (0,7 моль) 4-бромбензальдегида в 140 мл метанола, с такой скоростью, чтобы температура не превышала -8–10 °С (в течение 1–1,5 часов). После добавления всего раствора полученную массу перемешивают дополнительно в течение 4 часов, не снимая охлаждения. Затем реакционную массу выливают в смесь льда (1 кг) и воды (3 л). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой (200 мл) и сушат при комнатной температуре до постоянного веса.

Выход азидоциннамата составляет 144 г (73 %).

## **2.6 Получение метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты (циклизация по Хемитцбергеру) (5)**

К нагретому до кипения 1 литру сухого ксилола небольшими порциями (10-15 г) прибавляют 130 г (0,46 моль) 4-бромфенилазидоциннамата. Скорость прибавления регулируют по интенсивности выделения азота. После добавления всего азидоциннамата раствор кипятят в течение 1,5 часов.

При пониженном давлении (водоструйный насос) отгоняют ксилол из реакционной массы, остаток после перегонки охлаждают при температуре

равной 0 °С и поддерживают данную температуру в течение 12 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным раствором метанола (100 мл). Метилвый эфир 6-броминдол-2-карбоновой сушат в сушильном шкафу при температуре 60 °С до постоянной массы.

Выход целевого соединения составляет 90,2 г (77 % в расчете на азидоциннамат, 62,6 % в расчете на 4-бромбензальдегид).

## **2.7 Получение 6-броминдол-2-карбоновой кислоты (6)**

Смесь 90 г (0,35 моль) метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты, 42 г (1,05 моль) едкого натра и 2 литра воды кипятят до полного растворения метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты. Нагревание продолжают в течение 4 часов, к образовавшемуся раствору прибавляют после охлаждения до комнатной температуры 40 г активированного угля и вновь нагревают до кипения. Активированный уголь отфильтровывают, полученный фильтрат охлаждают и подкисляют концентрированной HCl до pH=1. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушат при комнатной температуре до постоянной массы.

Выход 6-броминдол-2-карбоновой кислоты составляет 80,1 г (95,3%).

## **2.8 Получение 6-броминдола (1)**

50 г (0,21 моль) 6-бром-индол-2-карбоновой кислоты нагревают до завершения выделения углекислого газа. Полученный сплав перегоняют с использованием вакуумной перегонки (5 мм.рт.ст.).

Получение 6-бром-индола составляет 21,8 г (53 %).

## **2.9 Получение 6-броминдол-3-альдегида (2)**

32,8 г (0,448 моль) диметилформамида охлаждают до 0 °С и осторожно прибавляют к нему 17,36 г (0,114 моль) хлорокиси фосфора, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 15 °С. Смесь



перемешивают при указанной температуре в течение 1 часа и прибавляют раствор 6-броминдола 20 г (0,1 моль) в диметилформамиде 15 мл, поддерживая температуру не выше 20 °С. Реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 2 часов при температуре равной 40 °С. После охлаждения до 10 °С и выливают полученную смесь в 250 г льда и 1 л воды. К образовавшемуся раствору при перемешивании приливают 20 %-ный раствор едкого натра и смесь нагревают до полного выделения диметиламина. Образовавшийся раствор охлаждают до 5 °С и оставляют на ночь при той же температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (3\*100 мл) и сушат при комнатной температуре до постоянной массы. Технический 6-броминдол-3-альдегид перекристаллизовывают из 0,1 л этилового спирта с активированным углем. Получают 13 г (65 %) вещества в виде порошка кремового цвета.

### **2.10 Получение 6-бром-3-нитровинилиндола (3)**

В круглодонную колбу загружают 13 г (0,06 моль) 6-бром-3-формилиндола и 3,51 г (0,05 моль) ацетата аммония в 110 мл нитрометане и кипятят в течение 3 часов. Отгоняют примерно 80 мл нитрометана, остаток охлаждают при 0 °С в течение 14 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 50 мл диэтиловым эфиром.

Выход 6-бром-3-нитровинилиндола составляет 92,3 %.

### **2.11 Получение 6-бромтриптамина (4)**

В круглодонную 2-литровую трехгорлую колбу помещают 700 мл тетрагидрофурана и 29,77 г (0,78 М)  $\text{LiAlH}_4$ . Колбу снабжают мешалкой с гидрозатвором, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой. При перемешивании прикапывают раствор 25,3 г (0,1 М) 6-бром-3-нитровинилиндола в 200 мл ТГФ. После прибавления смесь нагревают примерно 3 часа до обесцвечивания раствора. Затем реакцию массу

охлаждают в бане со льдом и осторожно прикапывают 100 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ТГФ. Маточный раствор обезвоживают, добавляю к нему гидроксид натрия. Из органической фазы отгоняют 700 мл ТГФ, к остатку добавляют абсолютный диэтиловый эфир. Триптамин выделяют в виде гидрохлорида, прибавляют к нему до кислой реакции 10 % эфирный раствор HCl до кислой реакции. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают на фильтре диэтиловым эфиром. Выход 6-бромтриптамина составляет 17,96 г (71 %).

### 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проанализировав литературные данные, приведенные в литературном обзоре, нами была выбрана следующая схема получения 6-бромтриптамина (4) (рис. 3.1.).

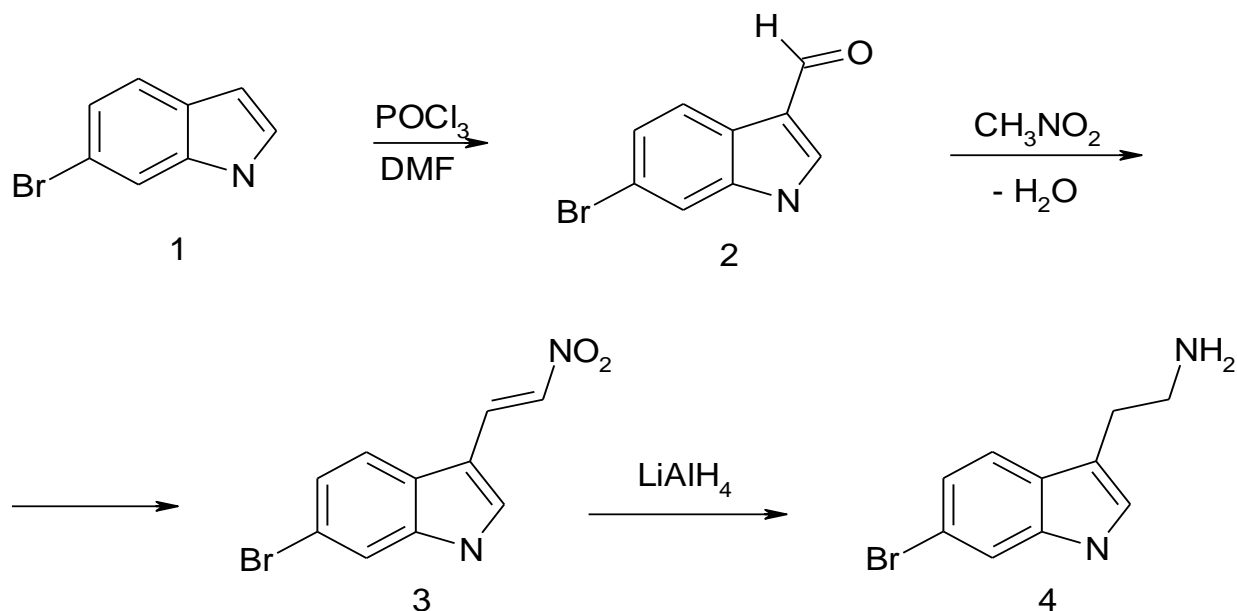


Рис. 3.1. Схема получения 6-бромтриптамина

В качестве исходного соединения для получения 6-бромтриптамина (4) мы выбрали 6-броминдол (1), который по реакции Вильсмайера – Хаака можно превратить в 6-бром-3-альдегид (2), последний взаимодействием с нитрометаном перевести в нитровинилиндол (3) и нитровинилиндол (3) восстановить алюмогидридом лития до целевого 6-бромтриптамина (4).

В свою очередь для получения 6-броминдола (1) можно использовать следующую схему: метиловый эфир 6-броминдол-2-карбоновой кислоты (5) омыляют до кислоты (6) и кислоту декарбоксилируют до целевого индола (1) (рис. 3.2.).

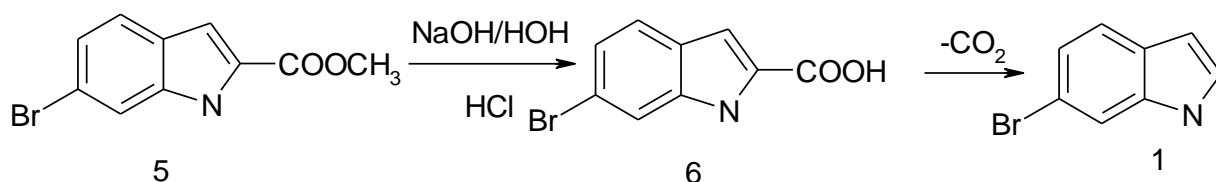


Рис. 3.2. Схема получения 6-броминдола

Синтез метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты (5) был осуществлен по методу Хеметцбергера: термической циклизацией 4-бромфенилазидоциннамата (11), который был получен нами с конденсацией 4-бромбензальдегида (7) с бутилазидоацетатом (8) (рис. 3.3.).

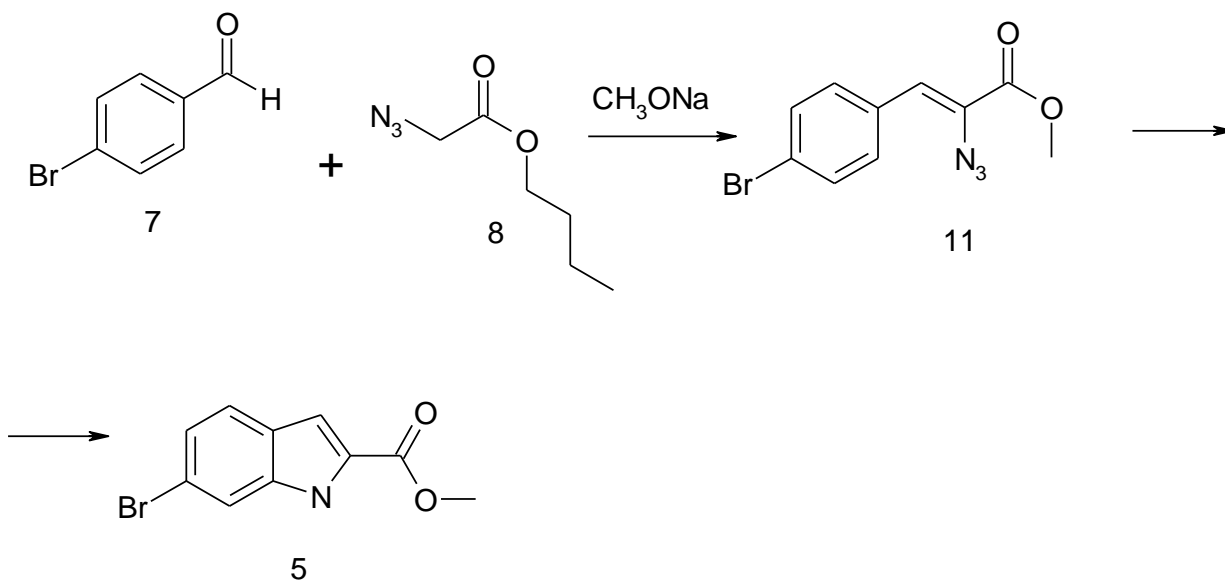


Рис. 3.3. Схема получения метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты по методу Хеметцбергера

Синтез был осуществлён нами, исходя из *n*-бутилового эфира монохлоруксусной кислоты (9) (рис. 3.4.). Последний необходимо превратить в *n*-бутиловый эфир йодуксусной кислоты (10), так как нам не удалось получить азидоацетат (8) непосредственным взаимодействием эфира хлоруксусной кислоты (9) с азидом натрия.

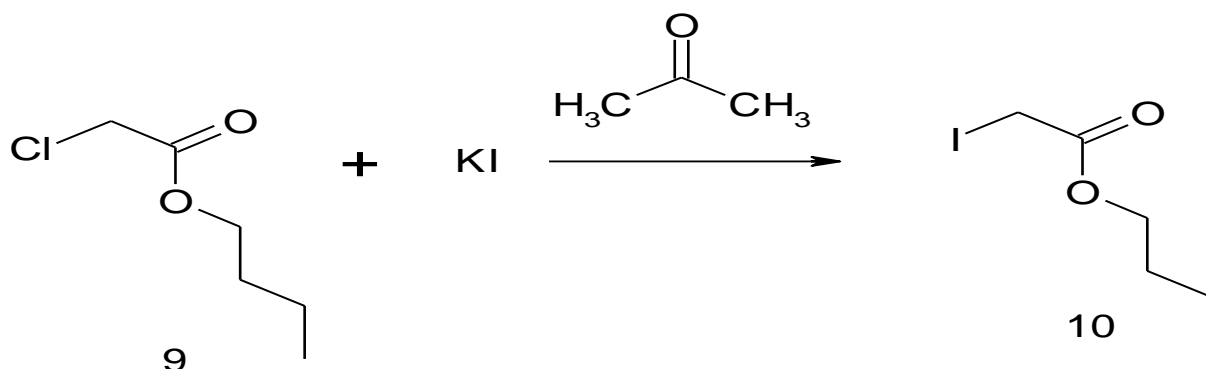


Рис. 3.4. Получение n-бутилового эфира йодуксусной кислоты

### 3.1 Получение бутилазидоциннамата

Бутиловый эфир азидоуксусной кислоты (8) нами был получен взаимодействием азидата натрия с бутиловым эфиром йодуксусной кислоты (10) в присутствии катализатора – тетрабутиламмония бромида (ТБАБ) (рис. 3.5.). Нами был использован всего лишь 10 %-ный избыток азидата натрия, хотя авторы работы [40] применяют более чем двух – кратный его количество. Нами было сокращено и время реакции с 12 до 4 часов. Образующийся азидоуксусный эфир отделяли от водной фазы, последнюю экстрагировали толуолом, азидоуксусный эфир и толуольный слой объединили, отгоняли толуол и эфир. Остаток перегоняли в вакууме (20 мм.рт.ст.).

Выход бутилового эфира азидоуксусной кислоты (8) составляет 83 %.

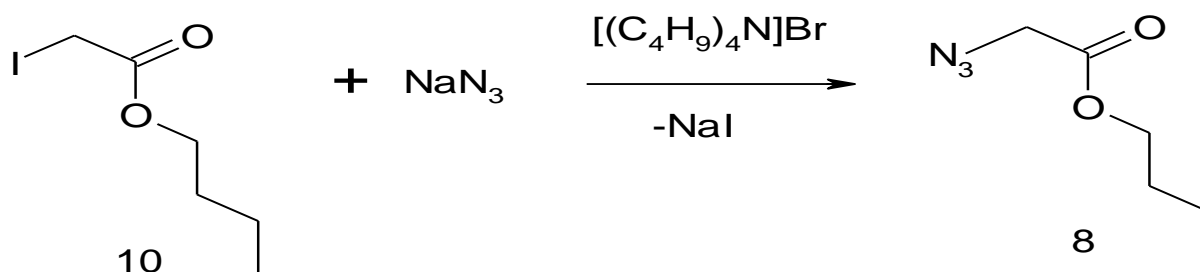


Рис. 3.5. Получение бутилового эфира азидоуксусной кислоты

### 3.2 Получение 4-бромбензальдегида

Для получения 4-бромбензальдегида существует несколько методов. Мы остановились на методе с использованием в качестве исходного соединения 4-броманилина (14), который превращают в хлорид (4-бромфенил) диазония (15), последний при взаимодействии с формальдоксимом (13) образует 4-бромальдегид (7) (рис. 3.6.).

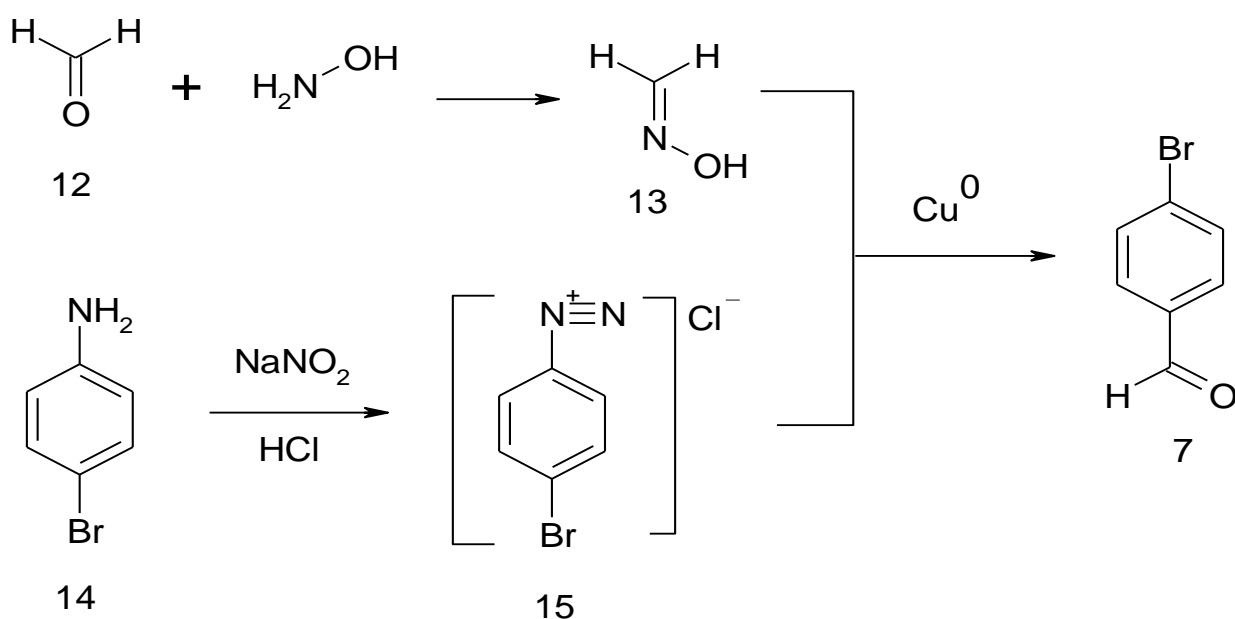


Рис. 3.6. Схема получения 4-бромбензальдегида

### 3.3 Получение 4-броманилина

Необходимый для синтеза 4-бромбензальдегида (7) 4-броманилин (14) был получен нами бромированием пропиоанилида (18) элементарным бромом в уксусной кислоте с последующим снятием пропионильной группы кислотным гидролизом. Сам пропиоанилид (18) мы синтезировали ацилированием анилина (16) пропионовым ангидридом (17) (рис. 3.7.). Ранее в качестве ацилирующего средства использовали уксусный ангидрид. Как оказалось, такая замена не сказалась на выходе целевого 4-броманилина. Он был получен нами с выходом 83% при использовании в качестве ацилирующего средства уксусного ангидрида.

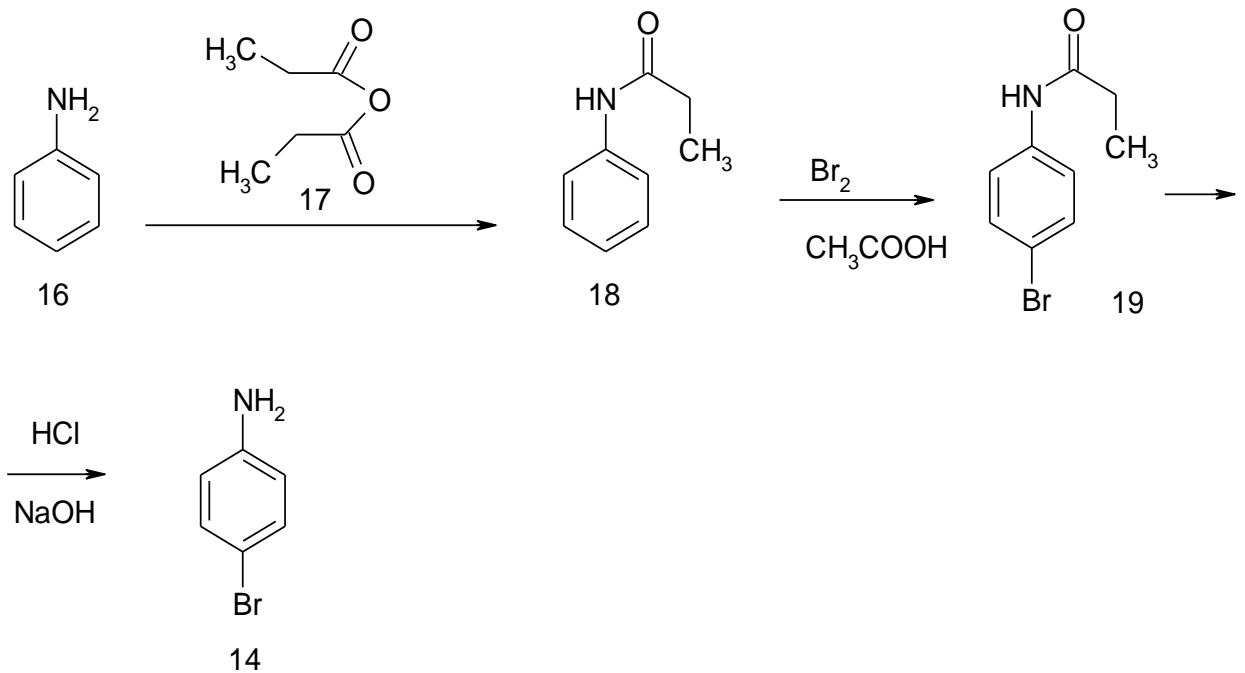


Рис. 3.7. Схема получения 4-броманилина

### 3.4 Реакция конденсации Кневенагеля

Для получения азидоциннаматов нами была использована реакция Кневенагеля – конденсация ароматического альдегида с  $\text{CH}_2$  – активным компонентом – эфиром азидоуксусной кислоты в условиях основного катализа (метилат натрия) (рис. 3.8.). С целью получения азидоциннамата (11) с максимальным выходом нами применялся трехкратный избыток азидоуксусного эфира.

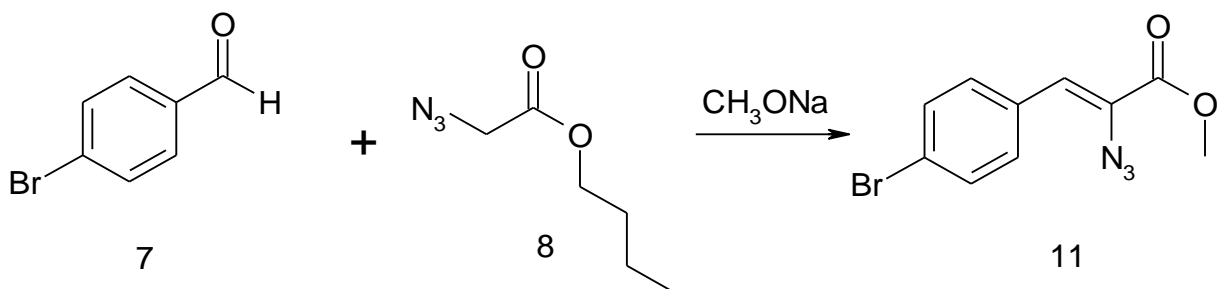


Рис. 3.8. Схема получения азидоциннамата

### 3.5 Получение метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты

Индолизацию полученного азидоциннамата в метиловый эфир 6-броминдол-2-карбоновой кислоты осуществляли по методу Хеметцбергера (рис. 3.9.), растворитель – о-ксилол. Скорость прибавления азидоциннамата регулировали по выделению азота. Реакционную массу кипятили в течение трех часов, отгоняли ксилол и остаток перекристаллизовали из этилового спирта.

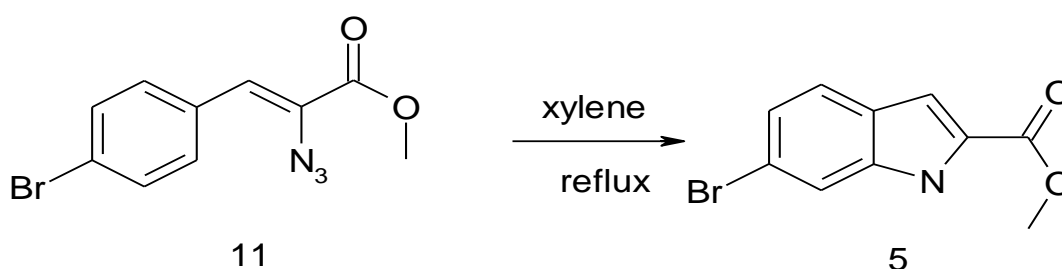


Рис. 3.9. Схема получения метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты

### 3.6 Получение 6-броминдол-2-карбоновой кислоты

Для получения 6-броминдол-2-карбоновой кислоты нами был использован щелочной гидролиз метилового эфира 6-броминдол-2-карбоновой кислоты. После растворения эфира смесь кипятили 3 часа и оставляли на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся раствор разбавляли водой, фильтровали и фильтрат подкисляли разбавленной кислотой до pH=1, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе до постоянного веса.

### 3.7 Получение 6-броминдола

Далее полученную 6-броминдол-2-карбоновую кислоту подвергали декарбоксилированию. Для этого кислоту (6) нагревали до расплавления и плава перегоняли в вакууме. В результате был получен 6-броминдол с выходом



53 %. Относительно не высокий выход можно объяснить потерями из-за высокой летучести продукта.

### 3.8 Получение 6-бром-3-формилиндола

Из различных вариантов получения 6-бром-3-формилиндола (2) нами была использована реакция Вильсмайера – Хаака (рис. 3.10.). Для получения реагента Вильсмайера мы брали  $\text{POCl}_3$  и DMF, что позволило обойтись без введение в реакцию дополнительного растворителя. Альдегид (2) был получен с выходом 65 %.

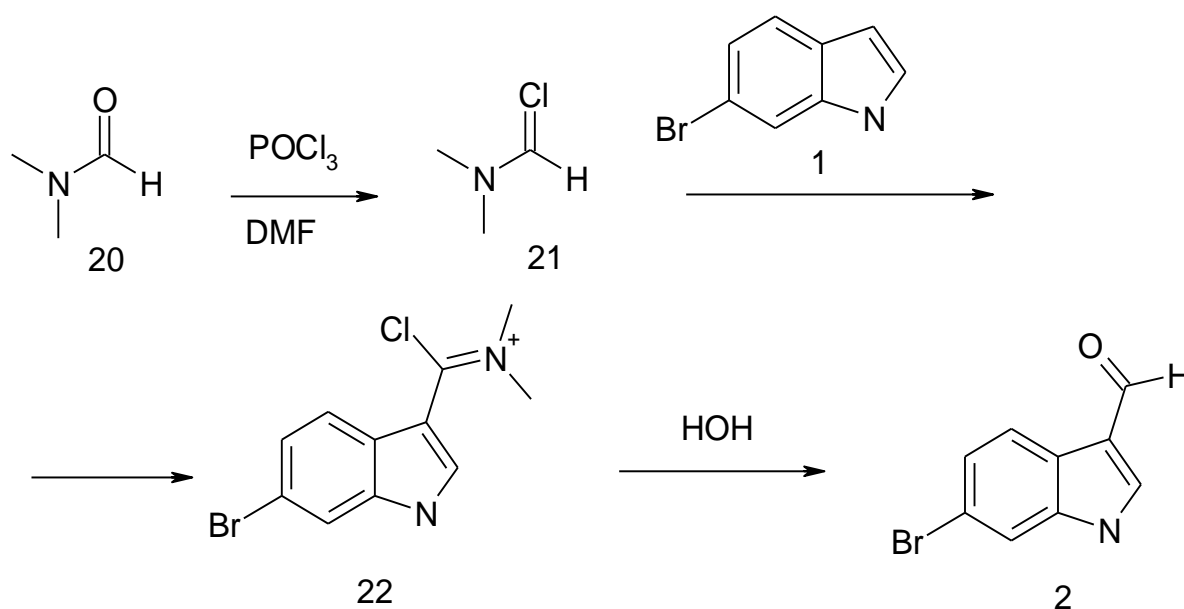


Рис. 3.10. Схема получения 6-бром-3-формилиндола методом Вильсмайера–Хаака (формилирование)

### 3.9 Получение 6-бром-3-нитровинилиндола

Для получения нитровинильного производного нами была использована реакции Генри (рис. 3.11.). 6-Бром-3-карбальдегид кипятили в избытке нитрометана, отгоняли избыточный нитрометан, выпавший после

кристаллизации 6-бром-3-нитровинилиндола (3) был получен с выходом 92,3 %.

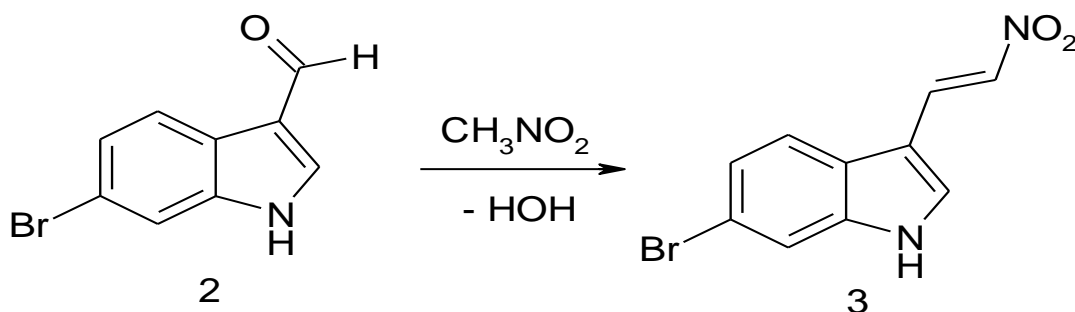


Рис. 3.11. Конденсация нитрометана с 6-бром-3-формилиндолом

### 3.10 Получение 6-бромтриптамина

6-Бром-3-нитровинилиндола (3) восстанавливали литий алюмогидридом (избыток) в растворе тетрагидрофурана (рис. 3.12.). Реакционную массу разлагали при охлаждении добавлением воды. Тетрагидрофурановый слой отделяли, сушили сульфатом магния, упаривали примерно до 1/5 объема. Остаток вновь сушили над твердым гидроксидом калия, добавляли равное по объему количество диэтилового эфира. 6-Бромтриптамин (4) выделяли в виде гидрохлорида насыщая раствор сухим хлористым водородом.

Выход гидрохлорида триптамина (4) составил 71 %.

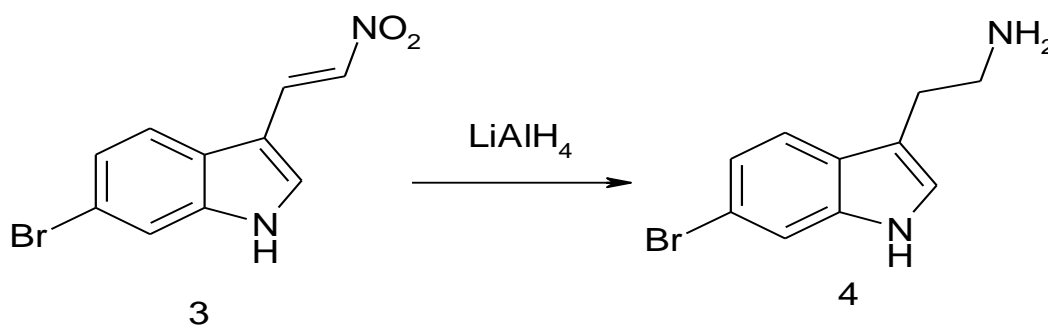


Рис. 3.12. Восстановление 6-бром-3-нитровинилиндола алюмогидридом лития

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-спектроскопии. Контроль за ходом реакций и чистотой получаемых соединений осуществлялся методом ТСХ.

## **ВЫВОДЫ**

- 1) На основе анализа литературных данных определен наиболее подходящий метод синтеза 6-бромтриптамина.
- 2) Отработана препаративная методика получения 6-бромтриптамина в лабораторных условиях.
- 3) Осуществлен синтез необходимых исходных и целевых продуктов.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. 160 с.
2. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. 156 с.
3. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина, 1983. 166–168 с.
4. Tao J., Pu Y.Z., Sheng B.W., Su M.R. First total synthesis of marine alkaloid hyrtiosulawesine // School of Medicine and Pharmacy, Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, Ocean University of China. 2010. № 8. P. 1307–1309.
5. Patent 1369318 France. Nouveau derive du yohim baneet procede de preparation / Roussel U. – № 863623; заявл. 01.06.1961; опубли. 06.07.1964.
6. Morik R. D., et.al. Synthesis of Some 5- and 6-Chloro, 5-Methyl, and 5,6, - Trimethyl Derivatives of Tryptamine // Journal of Organic Chemistry. 1963. V. 25, № 6. P. 983–1008.
7. Manfred H.W. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing // Manfred Hesse Wiley-VCH. 2002. P. 414.
8. Butin A.V., et.al. Simple route to 3-(2-indolyl)-1-propanones via a furan recyclization reaction // Tetrahedron. 2007. № 63. P. 474–491.
9. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C. Indoles, Benzofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper (I) Acetylides // J. Org. Chem. 1966. № 31. P. 4071–4078.
10. Hemetsberger H.K., Weidmann D. Synthese von  $\alpha$ -Azidozimtsäureestern // Monatsh. Chem. 1969. № 100. P. 1599–1603.
11. Knittel D. Synthesis of 3-(2-Nitroethyl) indole and 3-[2-Nitro-2-(3-indolyl-methyl)ethyl] indole // J. Amer. Chem. Soc. 1985. № 2. P. 186.
12. Paul L.F. Convenient synthesis of 6-methoxyindole and 6-methoxytryptophyl bromide // J. Org. Lett. 1986. № 11. P. 735–737.

13. Ganellin G.R., Hollyman D.R., Ridley H.F. Acyltryptamines. 5-acetyltryptophan and related compounds // *J. Chem. Soc.* 1967. P. 2220.
14. Wu, Tom Y.H., Schultz, Peter G., A Versatile Linkage Strategy for Solid-Phase Synthesis of N,N-Dimethyltryptamines and  $\beta$ -Carbolines // *English Journal Organic Letters*. 2002. V. 23, № 4. P. 4033–4036.
15. Young H.P. The Synthesis of 5 – Hydroxyltryptamine (Serotonin) and Related Triptamines // *J. Chem. Soc.* 1984. № 1. P. 3493–3495.
16. Ames D.E., Bowman R.E., Evans D.D., Jones W.A. The Synthesis of Some Indolylalkylamines // *J. Amer. Chem. Soc.* 1956. P. 1984–1989.
17. Nicolaou K., et.al. New Synthetic Technologies for the Construction of Heterocycles and Tryptamines//*J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 9, № 131. P.3690–3699.
18. Gilberto S., Cesarino B., Annalida B. 2-[N-Acylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl] indoles as MT<sub>1</sub> Melatonin Receptor Partial Agonists, Antagonists, and Putative Inverse Agonists // *J. Med. Chem.* 1998. № 41. P. 3624–3634.
19. Plate R., Hout M., Behm H., Ottenheqm J. Synthesis and pharmacological profile of a series of 2,5-substituted-N,N-dimethyltryptamine derivatives as novel antagonists for the vascular 5-HT<sub>1B</sub>-like receptor // *J. Org. Chem.* 1987. № 52. P. 555.
20. Spadoni G., et.al. Synthesis and biological activity of new melatonin dimeric derivatives // *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2007. № 15. P. 4643–4650.
21. Benington F., et.al. Synthesis of tryptamines using ethylenimine // *Journal of Organic Chemistry*. 1960. V. 25, № 5. P. 1542–1547.
22. Hoshino T., Tamuta K. Synthesis of heterocyclic compounds // *J. Chem. Soc.* 1969. № 10. P. 43.
23. Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамшурич А.А. Практические работы по химии природных соединений. М., Высшая школа, 1966. 239 с.
24. Acheson R.M., Hands A.R. Synthesis of substituted tryptamines // *J. Chem. Soc.* 1961. P. 744.

25. Noland W. E., Lange R. F.  $\beta$  – Метилтриптамин (пикрат) // J. Am. Chem. Soc. 1959. № 81. P. 1203.
26. Patent 2920080 France. Nouveau derive dihalogene de la tryptamine et son procede de preparation / Nomine G., Penasse L. – № 1.188.326; заявл. 09.03.1959; опубл. 22.09.1959.
27. Patent 1189010 USA. Halogenated 20  $\alpha$ -yohimbane compounds / Velluz L., Muller G., Nomine G., et.al.; – № 3148192; заявл. 27.06.1961; опубл. 08.09.1964; с. 260–287.
28. Abramovich R.A., Shapiro D. Conformationally restricted homotryptamines // J. Chem. Soc. 1955. P. 1255.
29. Heath-Brown and Philpott P.G. Studies in the Indole Series. Part I. Indolylalkylamines // J. Chem. Soc. 1965. P. 7165–7168.
30. Szantay Cs., Szabo L., Kalas Gy. A New Route to Tryptamines // Synthesis Communication. 1974. P. 354–356.
31. Guengoer T., Meignen J., et al.; Synthesis of 6-methoxy-1-methyl-1H-2-indolcarbonic acid // English Journal of Medicinal Chemistry. 1994. V. 25, № 37. P. 4307–4316.
32. Olivier R., Benjamin P. Syntheses of 4-, 5-, 6-, and 7-substituted tryptamine derivatives and the use of a bromine atom as a protecting group // Tetrahedron Letters. 2014. V. 3, № 558. P. 830–833.
33. Грандберг И.И., Зуянова Т.И., Афолина И.И., Иванова Т.А. Новый метод синтеза важнейших биогенных // Доклады академии наук СССР. 1976. Т.176. № 3. 583–585 с.
34. Суворов Н.Н., Мамаев В.П., Родионов В.М. Реакции и методы исследования органических соединений. Синтез производных индола из арилгидразинов (реакция Э.Фишера). ГХИ, Москва, 1959. 7 с.
35. Ling H., Li J., Zhang J., Su P., Zheng S. Synthetic Communications // English Journal. 2003. V. 33, № 5. P. 741–748.

36. Tetsuji K., Seiichi T., Satoshi H., Mitsuhiro T. Studies on the Synthesis of Heterocyclic Compounds. A Simple Preparation of Tryptamine // Pharmaceutical Institute, Tohoku University, Aobayama, Sendai, Japan. 1972. P. 475.
37. Horner J.K. The preparation of 5-alkylthio, branched tryptamines / J.K. Horner, J.I. Graw, W.A. Skinner // Canadian Journal of Chemistry. 1996. V. 44. № 3. P. 307–313.
38. Buzas A., Herisson C. Application of the Wittig-Horner Reaction to Indolinones. A Convenient Synthesis of Tryptamines // Synthesis Communications. 1977. P. 129–130.
39. Bretherick L.A., Gaimster K., Wragg W.R. Convenient alternative synthesis of 5-hydroxytryptamine // Journal Chemical Society. 1961. P. 2919–2922.
40. Yosuke N., Kinishi R., Oda J., Inouye Y. Synthesis of Amino Compounds under Phase Transfer Conditions // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1977. V. 50. № 8. P. 2025–2027.



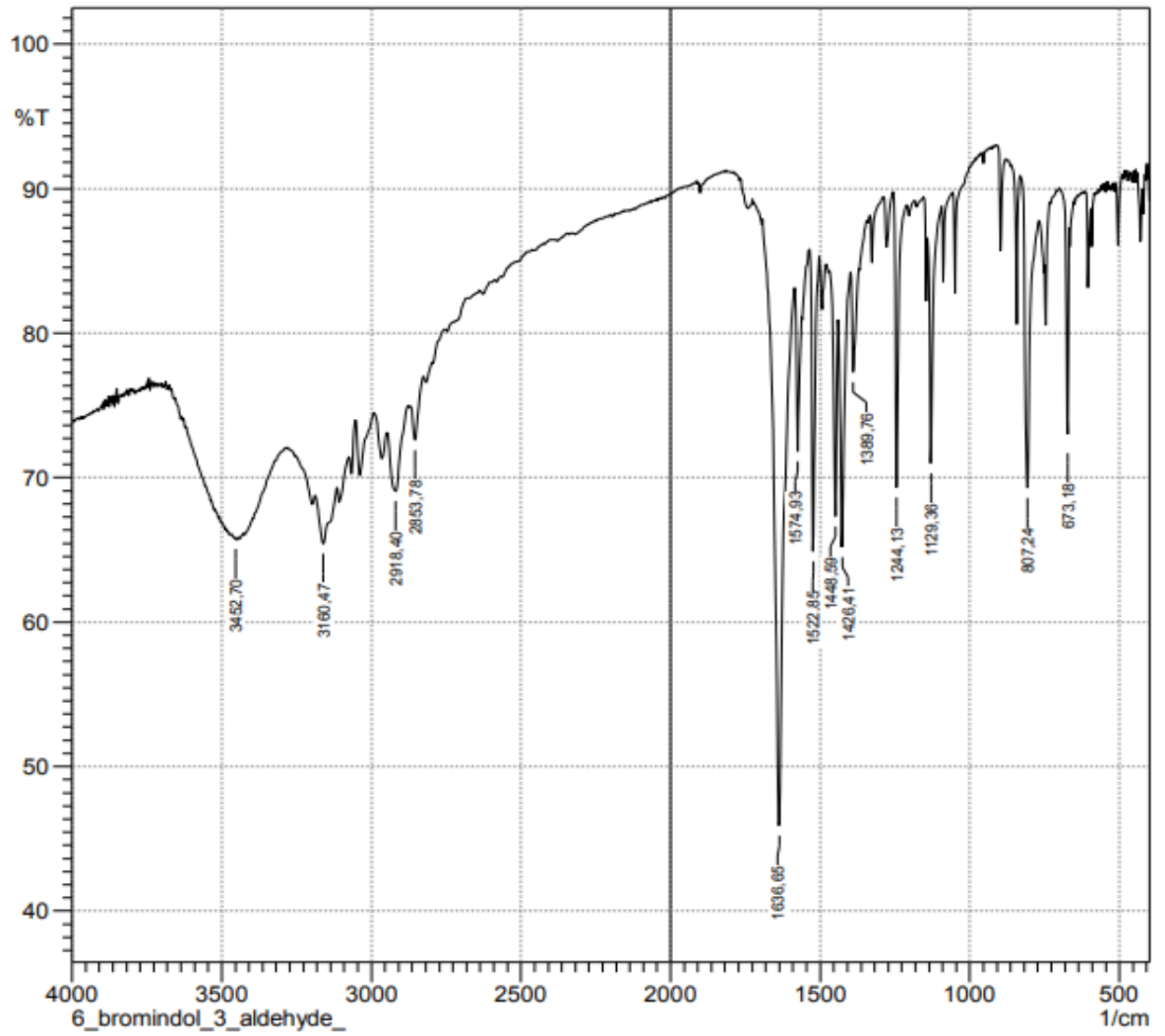


Рис. 1. ИК-спектр 6-броминдол-3-альдегида

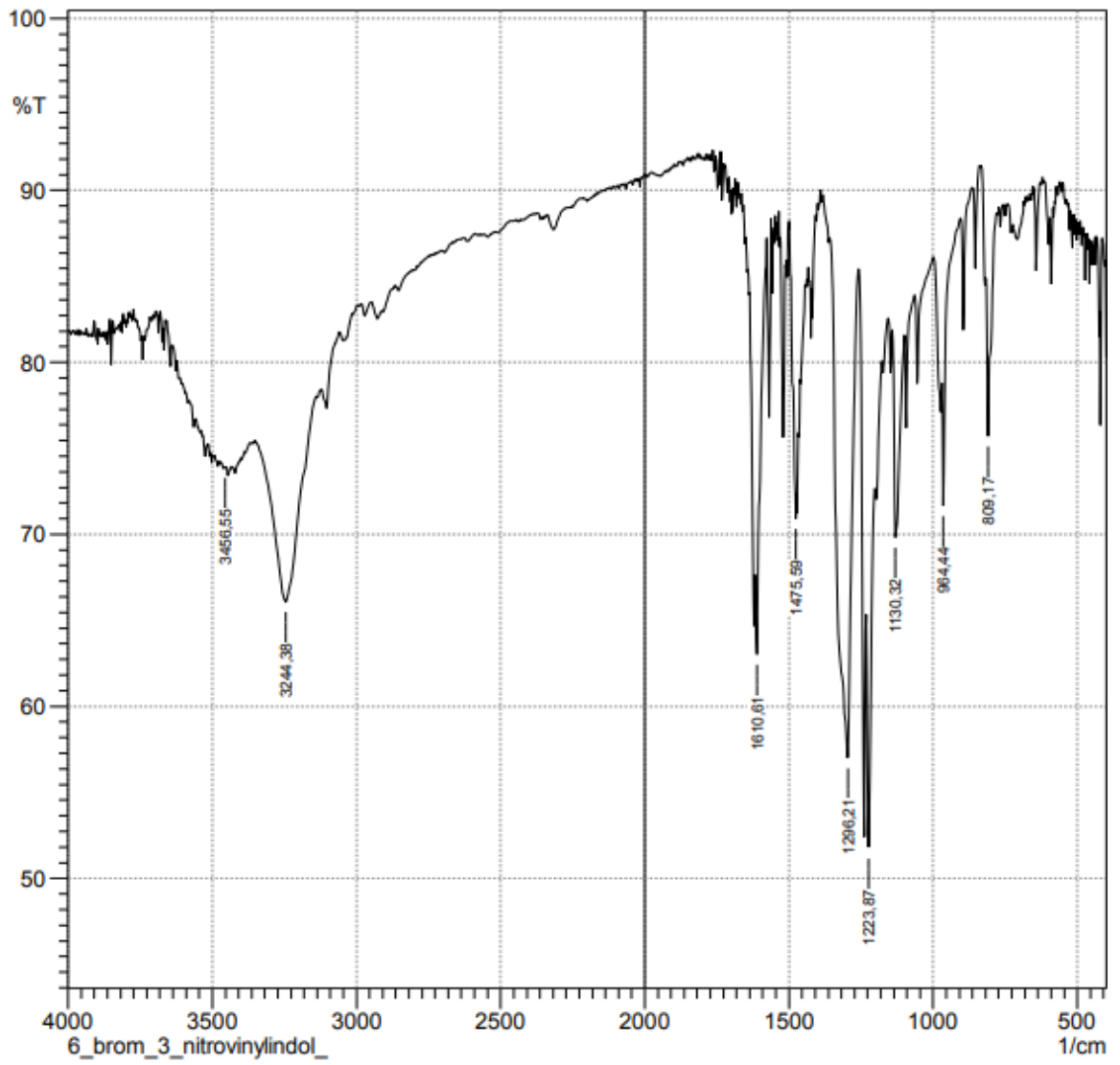


Рис. 2. ИК-спектр 6-бром-3-нитровинилиндола

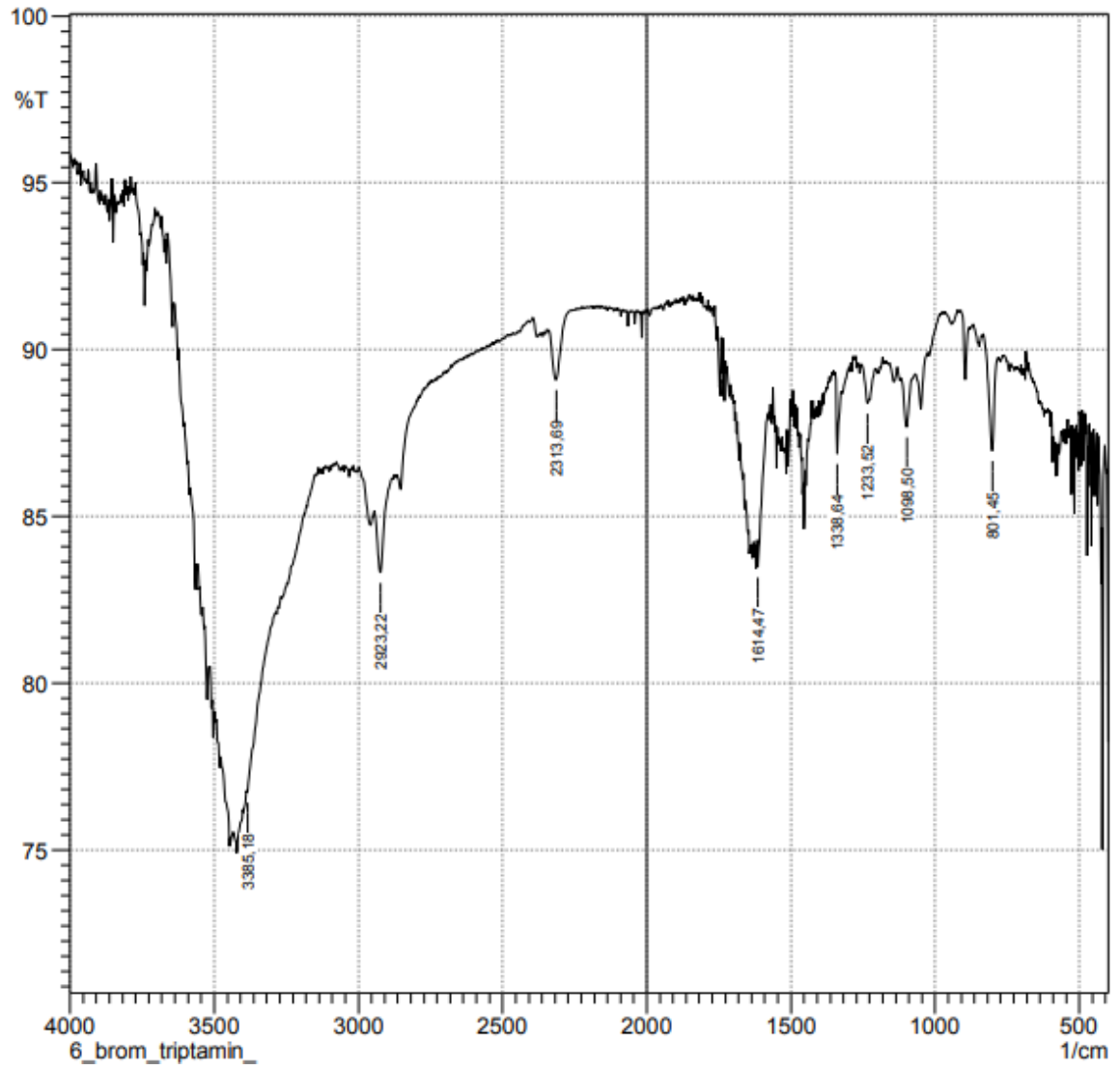


Рис. 3. ИК-спектр 6-бромтриптамина