

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

ИНСТИТУТ ИНЖЕНЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**СИНТЕЗ ГОМОТРИПТАМИНОВ**

Выпускная квалификационная работа  
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия  
очной формы обучения группы 07001417  
Павлова Александра Алексеевича

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

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	6
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	29
2.1 Синтез фталимида .....	29
2.2 Синтез фталимида калия .....	29
2.3 Получение 1-хлор-4-бромбутана.....	30
2.3.1 Синтез 1-хлор-4-бромбутана из ТГФ.....	30
2.3.2 Синтез 1-хлор-4-бромбутана из хлорбутилового спирта .....	31
2.4 Синтез 4-хлорбутилфталимида.....	33
2.5 Синтез 4-йодбутилфталимида .....	33
2.6 Синтез этилового эфира $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -фталимидокапроновой кислоты ...	34
2.6.1 Получение абсолютного этилового спирта.....	34
2.6.2 Синтез этилового эфира $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -фталимидокапроновой кислоты .....	35
2.7 Синтез фенилгидразона этилового эфира $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -фталимидокапроновой кислоты .....	35
2.8 Синтез этилового эфира 3-(3-фталимидопропил)индол-2-карбоновой кислоты.....	36
2.9 Синтез 3-(3-фталимидопропил)индол-2-карбоновой кислоты .....	36
2.10 Синтез 3-(3-фталимидопропил)индола.....	37
2.11 Синтез 3-аминопропилиндола (гомотриптамина).....	38
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	39
ВЫВОДЫ.....	44
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	45

## ВВЕДЕНИЕ

Среди соединений, содержащих индольный фрагмент, одними из самых интересных считаются триптамины (индол-2-илэтанамин) из-за наличия в молекуле последних фармакофорной этиламиновой группы.

Производные триптамина, замещенные в индольном кольце, по метиленовым протонам этильной группы, а также по атомам азота пиррольного фрагмента и аминогруппы боковой цепи нашли применение в качестве лекарственных препаратов. Например, индопан (или альфаметилтриптамин), являясь ингибитором моноаминооксидазы, применяется при лечении депрессивных расстройств [1]. Мелгидролин оказывает противоаллергическое, противозудное и слабое седативное действие, серотонин – биогенный амин, обладающий разнообразными физиологическими свойствами, он характеризуется способностью вызывать сокращение гладкой мускулатуры, сужает кровеносные сосуды, а также может повышать количество тромбоцитов в крови [2].

Менее изученными соединениями, по сравнению с триптамими, являются гомотриптамины – вещества, в которых в указанной выше фармакофорной группе имеется дополнительная метиленовая группа  $\text{CH}_2$ . Эти производные пока ещё мало изучены, однако даже в относительно небольшом ряду известных соединений найдены вещества, проявляющие высокую биологическую активность. Поэтому разработка методов получения производных гомотриптаминов, содержащих разнообразные заместители, является актуальной.

Усовершенствование уже существующих синтезов также остаётся актуальной задачей, так как многие из предложенных методик содержат стадии, реализация которых осложнена высокой стоимостью используемых реагентов, а конечные продукты зачастую получают с низким выходом,

Предметом исследования является изучение методов синтеза гомотриптамина.

Цель настоящей работы заключается в поиске наиболее перспективного и воспроизводимого пути синтеза гомотриптамина, исключая дорогие реактивы и сложные условия выполнения, а также наработка полученного продукта в количестве, достаточном для синтеза производных гомотриптамина и биологических испытаний последних.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- выбрать на основе анализа имеющихся литературных данных наиболее оптимальный способ синтеза гомотриптамина;
- осуществить синтез всех исходных соединений и целевого продукта в достаточном количестве.

## 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Существующие методы синтеза гомотриптамина можно разделить на несколько групп:

- синтез гомотриптамина, исходящий из готового индольного фрагмента с химической модификацией третьего положения индола.

- синтез гомотриптамина через образование индольного фрагмента в ходе реакции с уже готовой пропиламинной группой.

Первая группа методов подразумевает, как правило, большее число стадий, при этом выход реакции зависит от длины алифатического хвоста: чем он больше, тем меньше выход продукта.

Вторая группа методов позволяет сократить число стадий, но возможны случаи, в результате которых придется удалять нежелательные заместители по индольному кольцу. Также зачастую методы могут сопровождаться протеканием реакций с участием экзотических либо труднодоступных веществ в качестве катализатора или реагента.

Авторами [3] описан метод синтеза гомотриптамина, представленный на рис. 1.1.

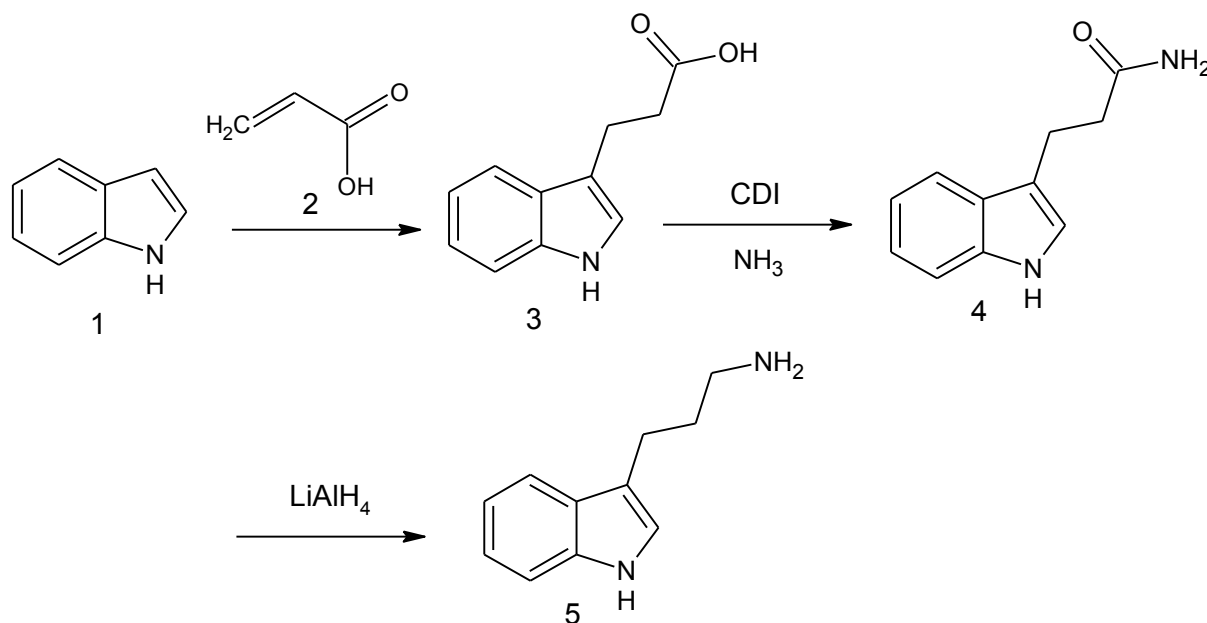


Рис. 1.1. Синтез гомотриптамина с использованием акриловой кислоты

Основным недостатком метода является высокая стоимость алюмогидрида лития и труднодоступность 1,1' – карбонилдиимидазола (CDI), используемого в органическом синтезе для формирования амидной группы.

Авторы работы [4] использовали арилгидразины (6a – 6m) с последующим превращением их в гомотриптамины (8a – 8m) взаимодействием с галогенкарбонильными соединениями (7a – 7b) в спирте, как показано на рис. 1.2.

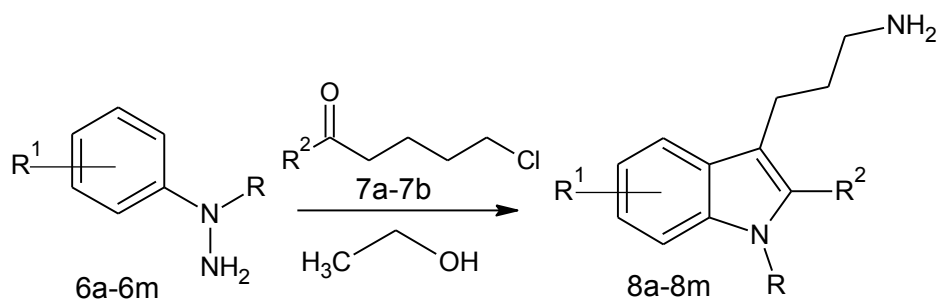


Рис. 1.2. Синтез замещённых гомотриптаминов из арилгидразидов

По данному методу авторами [4] был получен ряд гомотриптаминов (8a - 8m), указанный в таблице 1.1.

Таблица 1.1.

#### Характеристика полученных гомотриптаминов

№	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	T кипения, °C	Выход, %
8a	H	H	H	176	18
8b	CH <sub>3</sub>	H	H	215	33
8c	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	178-180	48
8d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	185-186	23
8e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	170	52
8f	H	7-CH <sub>3</sub>	H	178-180	12
8g	H	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	170-172	26
8h	H	H	CH <sub>3</sub>	166-170	62
8i	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	160-165	63

8j	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	180-185	20
8k	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	197-198	80
8l	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	155-158	52
8m	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	197-205	61

К достоинствам метода можно отнести легкодоступные реактивы и возможность получать большое количество производных в зависимости от взятых исходных веществ. Недостатком являются относительно маленькие выходы продуктов.

Ниже на рис. 1.3. – рис 1.8. будут рассмотрены методы получения гомотриптаминов с использованием фталильной защиты аминогруппы и последующим её удалением.

Так, авторами [5] был предложен способ получения гомотриптаминов с участием бис-1,3-(3-пропил-3'-индолил) мочевины (9), в реакции с фталевым ангидридом (10) дающей N-фтамидимогомотриптамиин (11), действуя на который гидразином, получают гомотриптамиин (5).

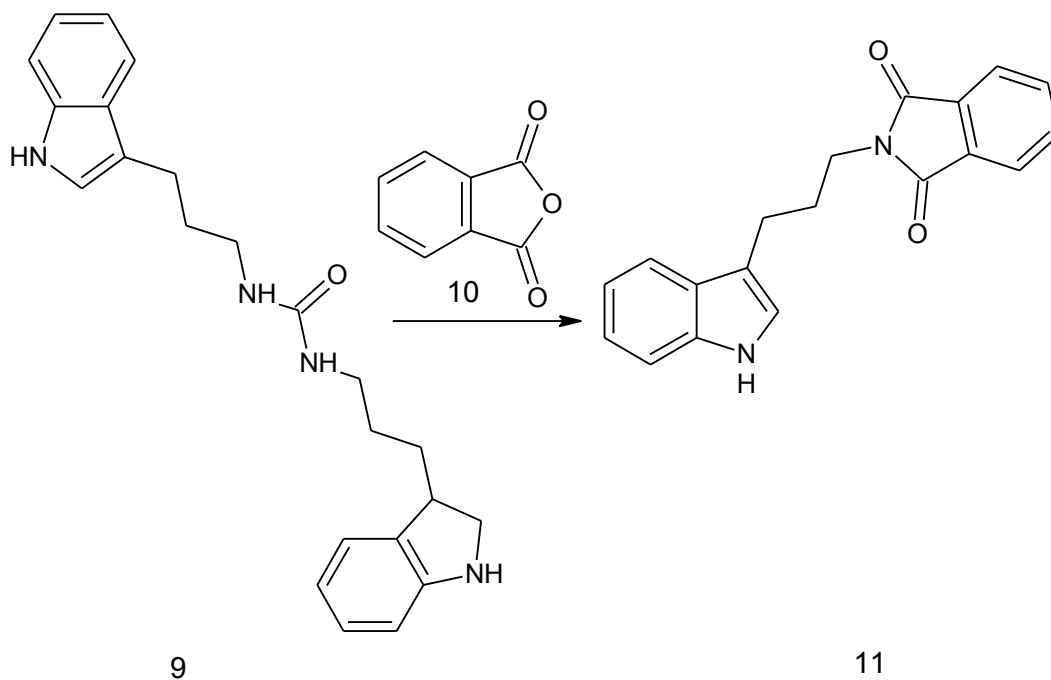


Рис. 1.3. Взаимодействие бис-1,3-(3-пропил-3'-индолил) мочевины с фталевым ангидридом

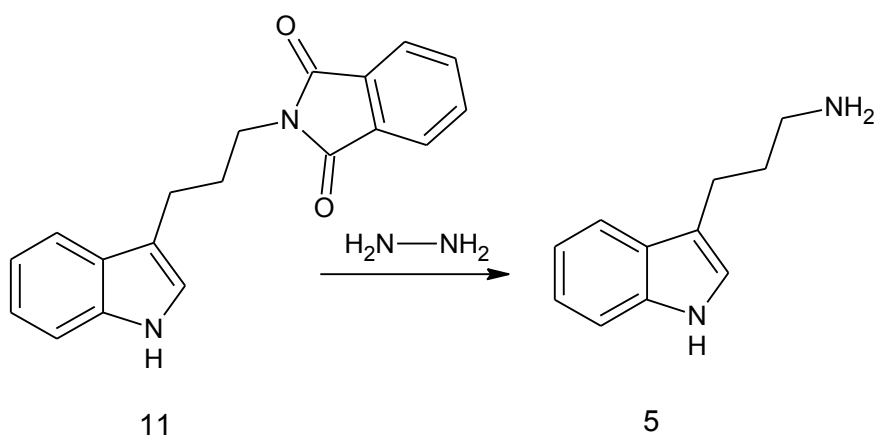


Рис. 1.4. Снятие фталильной защиты с фталимидагомотриптамина

К достоинствам метода можно отнести выход гомотриптамина (5), близкий к теоретическому, а также в использование доступных методов органического синтеза и реактивов.

Claudia O. и соавторы [6] предложили метод синтеза гомотриптаминов, описанный на рис. 1.5. и рис. 1.6., основанный на тозильной защите гидроксигруппы в индол-3-пропаноле (14), полученному по реакции фенилгидразина гидрохлорида (12) с 3,4-дигидропираном (13) в N,N-диметилацетамиде. Тозильная защита удаляется взаимодействием полученного промежуточного продукта (15) с фталимидом (16) в диметилформамиде (см. рис. 1.6.).



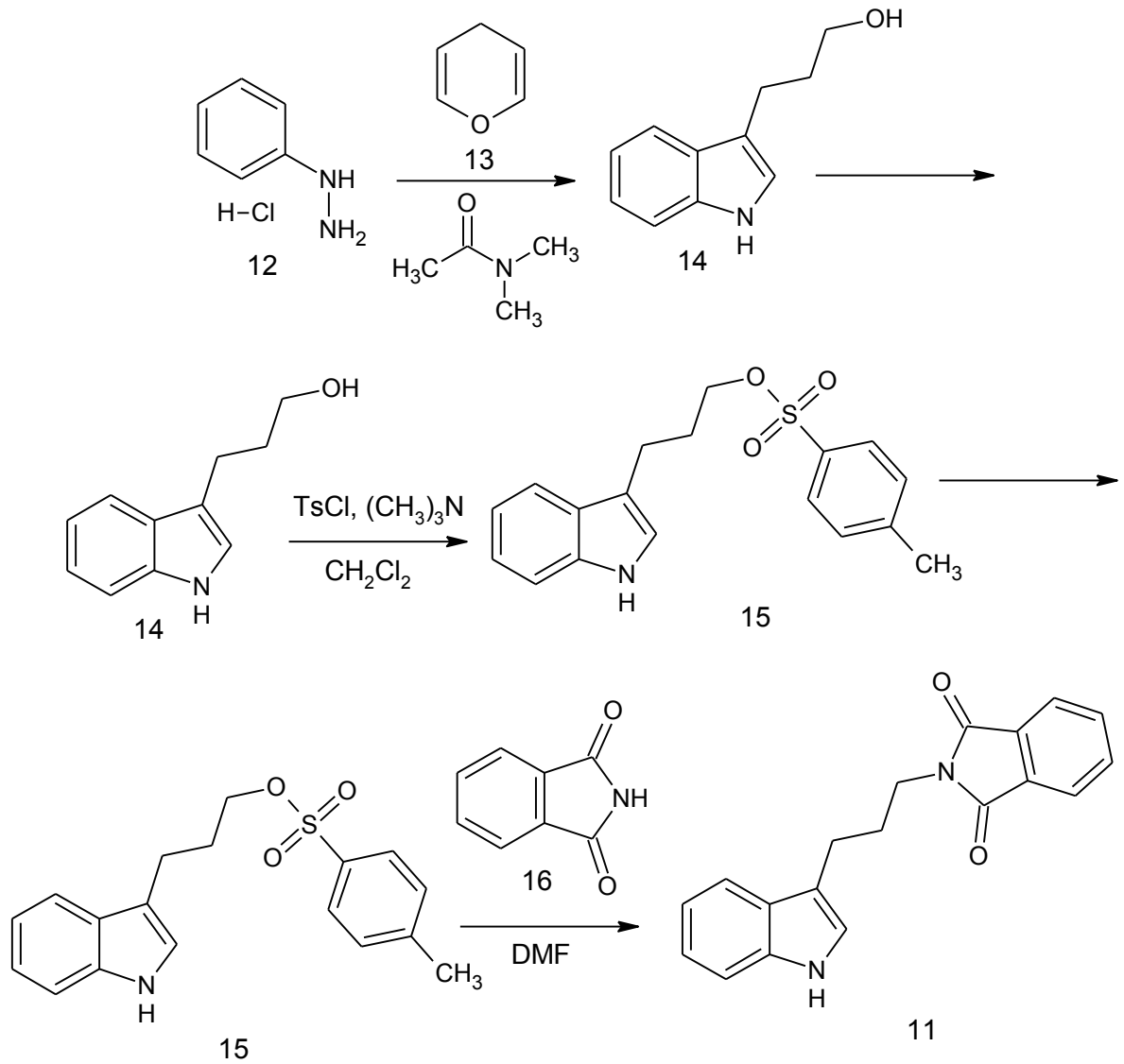


Рис. 1.5. Синтез фталимидогомотриптамина с использованием тозильной защиты гидроксигруппы

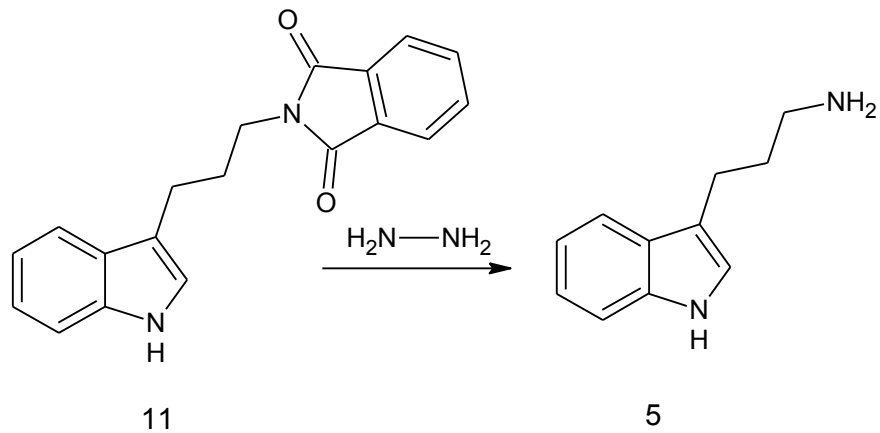


Рис. 1.6. Снятие фталильной защиты с фталимидогомотриптамина.

Вышеописанный синтез требует редких и дорогих реактивов, ввиду чего, становится мало реализуем в упрощенных синтетических лабораториях.

Более доступным вариантом вышеизложенного синтеза можно считать работу авторов [7]. Фталимидогомотриптамин (11) получается путём реакции индол-3-пропанола (14) с фталимидом калия (17) в присутствии трифенилфосфина, тетрабромметана и N,N-диметилформамида.

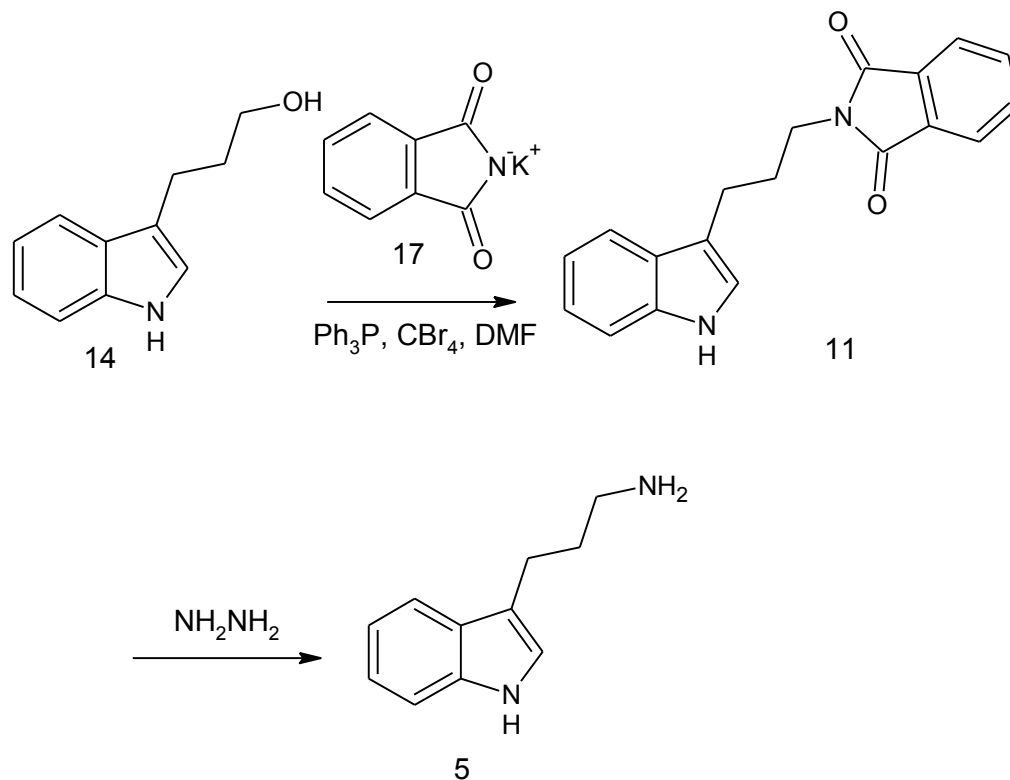


Рис. 1.7. Синтез гомотриптамина с использованием фталимида калия

Выход продукта (11) после перекристаллизации из этилацетата достигает 76% от теоретического значения, а дальнейшее восстановление гидразином до гомотриптамина (5) протекает практически количественно.

Существует способ синтеза триптамина с использованием этилового эфира  $\alpha$ -ацетил- $\delta$ -фталимидовалериановой кислоты [8]. Вероятно, взяв соответствующее производное с удлинённым алкильным радикалом, данным способом возможно получить гомотриптамины (5) по следующей схеме:

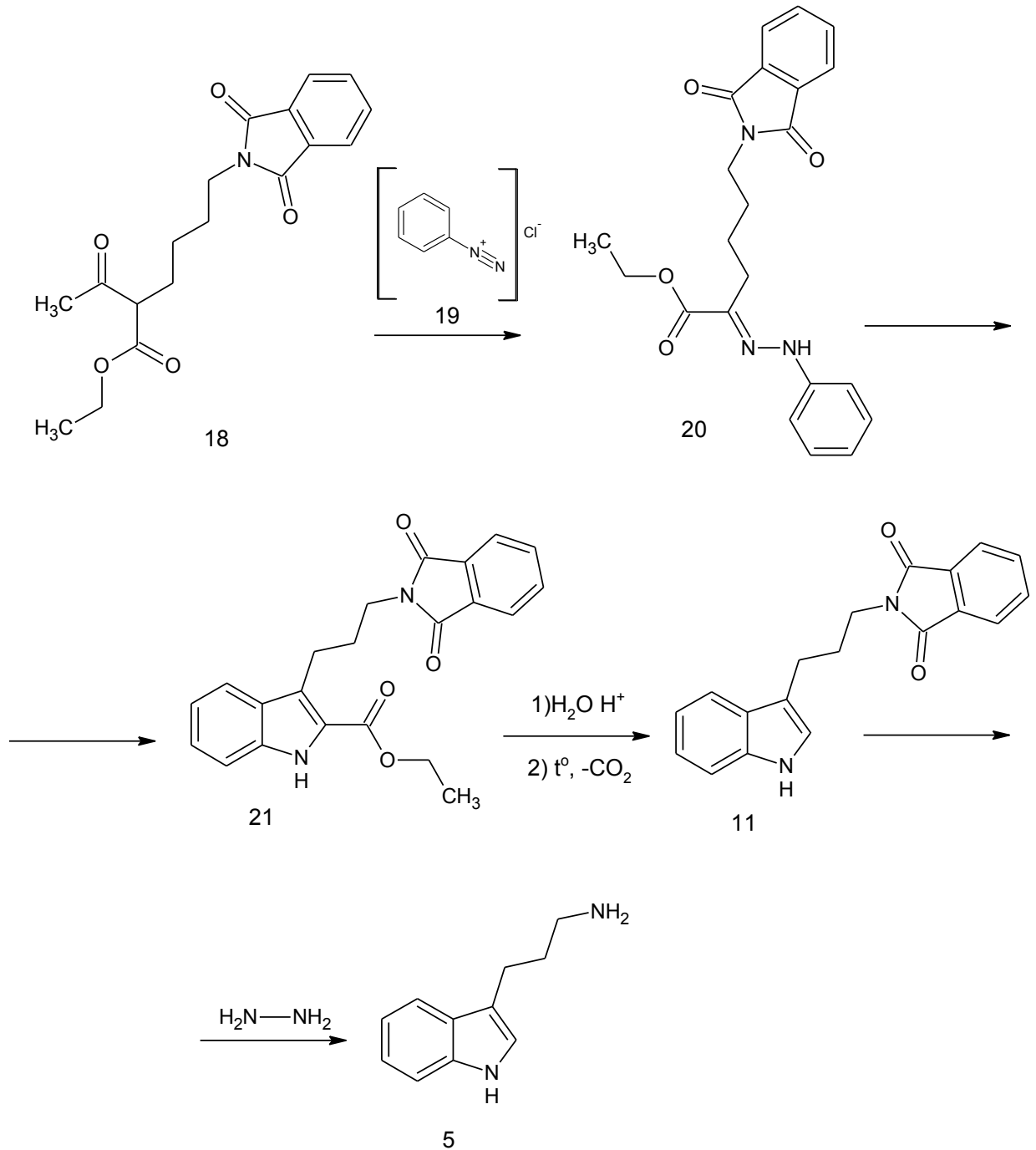


Рис. 1.8. Синтез гомотриптамина с использованием  $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -фталимидокапроновой кислоты

Michal S. и соавторами [9] разработан метод восстановления нитрильной группы до аминогруппы с использованием катализатора на основе йодида самария (II)  $\text{SmI}_2$ , триметиламина  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$  и воды (рис. 1.9.).

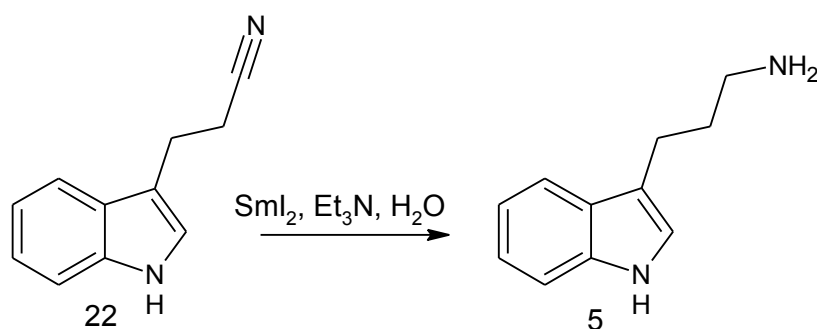


Рис. 1.9. Метод восстановления нитрилов с участием соли  $\text{Sm}^{2+}$  и микроволнового излучения

Метод является очень воспроизводимым, позволяет получать широкий спектр аминов, восстанавливая до последних не только нитрилы индольной системы, но также и алифатических нитрилов, производных тиафена, циклоуглеводородов и т. д. [9].

Существует много способов формирования циано – производных соединений, которые, теоретически, далее можно восстановить в первичный амин вышеуказанным способом (см. рис. 1.9.).

Авторами работы [10] предложен синтез индолилпропионатнитрила (22), исходя из индол-3-карбальдегида (23) (рис. 1.10.).

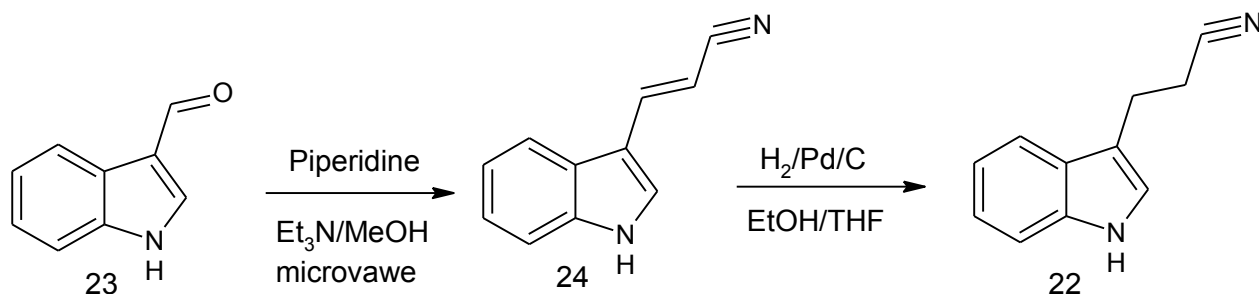


Рис. 1.10. Получение индолилпропионатнитрила с участием индол-3-карбальдегида

Примечательно то, что для восстановления предложенных авторами [10] соединений использовался гетерогенный катализатор Линдлара, мягко восстанавливающий активные центры молекулы без затрагивания нитрильной группы (см. рис. 1.10.).

Mohammadpoor I. и соавторы [11] использовали индол (1) и акрилонитрил (25) для получения индолилпропионатнитрила (22), как указано на рис. 1.11.

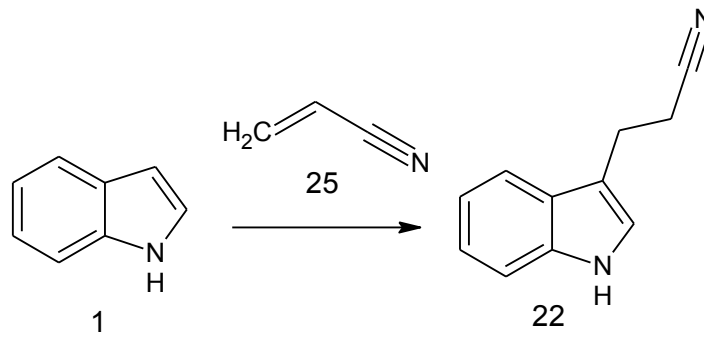


Рис. 1.11. Синтез индолилпропионатнитрила с использованием акрилонитрила

Метод является удобным, так как в качестве исходного компонента можно взять незамещённый индол, что сокращает число стадий процесса.

Предложенный авторами [12] путь синтеза индолилпропионатнитрила (22) начинается с получения соответствующего альдегида с превращением последнего в оксим.

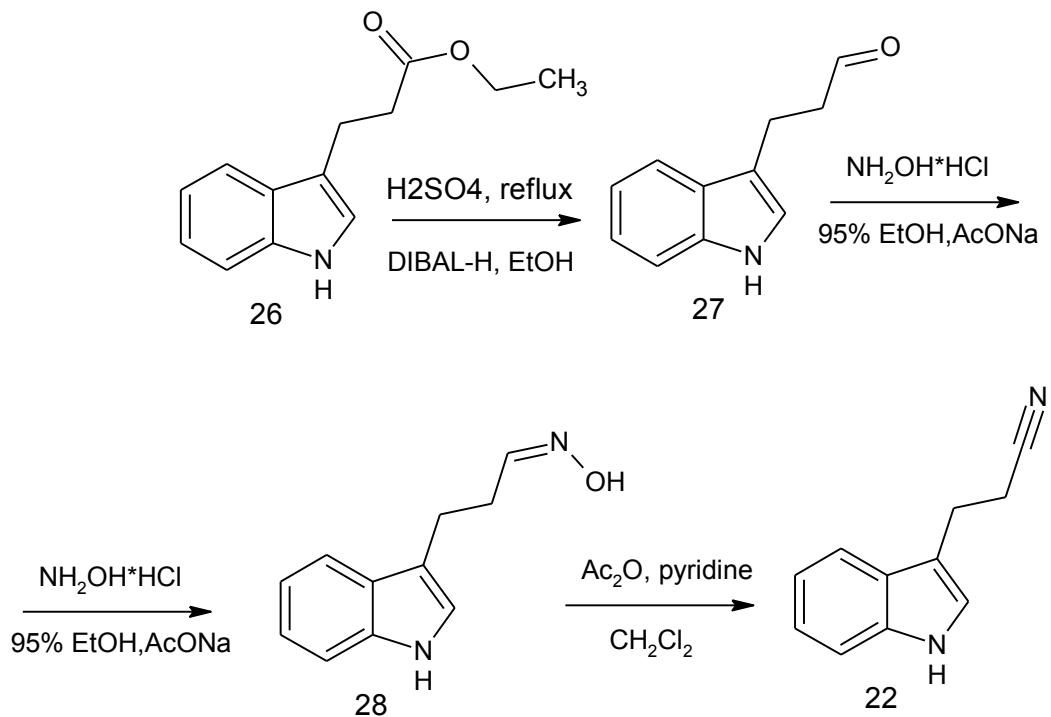


Рис. 1.12. Синтез индолилпропионатнитрила на основе сложного эфира

Метод осложняется использованием труднодоступных и дорогих реактивов (диизобутилалюминий гидрид (DIBAL-H), гидроксиламин гидрохлорид) (см. рис. 1.12.), а также использованием прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен с установленными особыми мерами контроля (уксусный ангидрид, уксусная кислота).

Известен и описан вариант получения кетопроизводных индолилпропионатнитрила, указанный на рис. 1.13. Авторами [13] разработан метод с использованием цианоацетата калия (29).

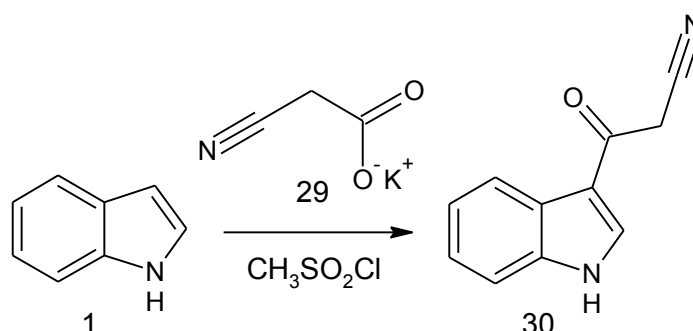


Рис. 1.13. Синтез 2-кето-3- индолилпропионатнитрила с использованием цианоацетата калия

Модификацией этого метода можно считать работу авторов [14], использующих для получения соединения (30) циануксусную кислоту (31) и уксусный ангидрид, а также двухступенчатый синтез из хлорангидрида уксусной кислоты и цианида калия, как показано на рис. 1.14.

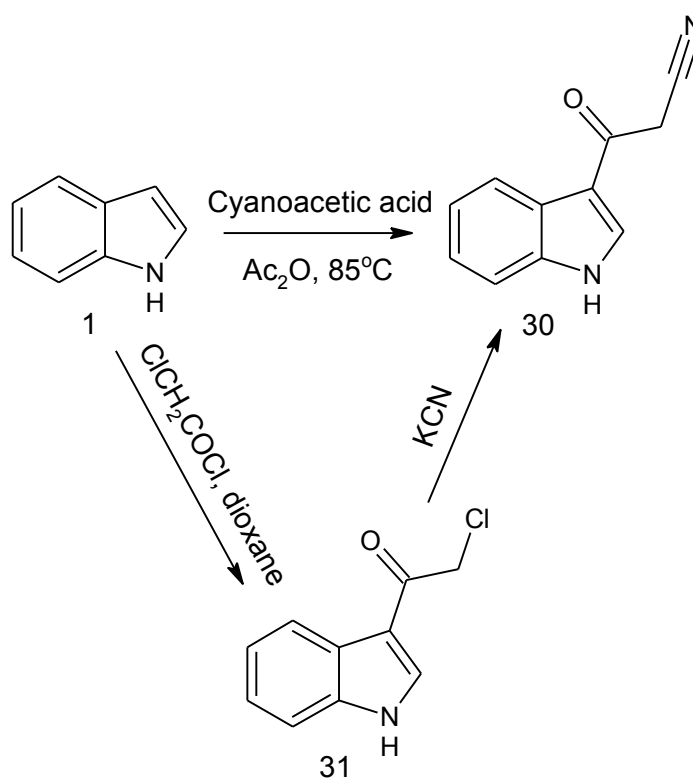


Рис. 1.14. Варианты одностадийного и двухстадийного синтезов 3-кето-3-индолилпропионатнитрила

Метод позволяет получать кетопроизводные индолы с почти количественным выходом без использования высоких температур.

Подобные реакции с использованием циануксусной кислоты характерны и для алкилиндолов. Johnny S. и соавторы [15] синтезировали ряд цианалкилиндолов с использованием циануксусной кислоты в уксусном ангидриде (рис. 1.15.).

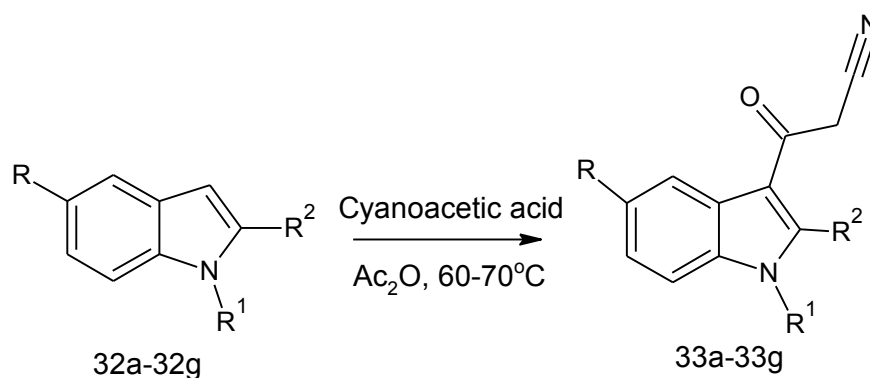


Рис. 1.15. Синтез замещенных 3-кето-3-индолилпропионатнитрила по индольному кольцу в первом, втором и пятом положениях

Полученные данным способом соединения (33a-g) представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2.

Характеристика полученных гомотриптаминов

№	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	Литературный выход, %
33a	H	H	H	91	84
33b	OCH <sub>3</sub>	H	H	91	Не приведён
33c	H	H	CH <sub>3</sub>	90	81
33d	H	CH <sub>3</sub>	H	90	Не приведён
33e	H	H	Ph	98	Не приведён
33f	H	CH <sub>3</sub>	Ph	97	Не приведён
33g	H	H	In	90	Не приведён

Присоединение по Михаэлю в синтезе N-алкилцианиндолов осуществили авторы [16], как показано на рис. 1.16.

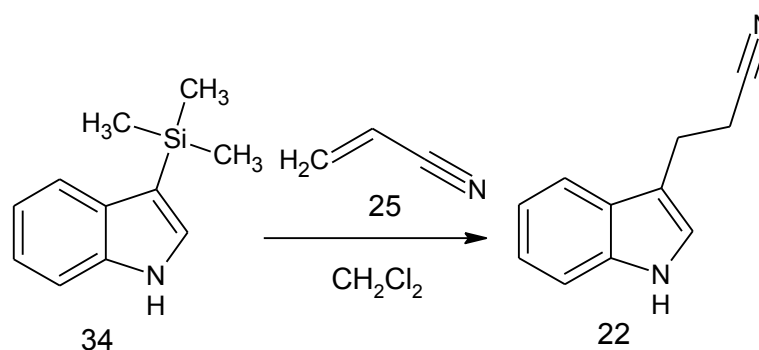


Рис. 1.16. Синтез индолилпропионатнитрила присоединением по Михаэлю

Реакция протекает при температуре до 45 °С, что является несомненным преимуществом при синтезе предложенным способом термонеустойчивых цианопроизводных веществ.

Нестандартным способом синтеза цианопроизводных с наращиванием цепи воспользовались авторы статьи [17].

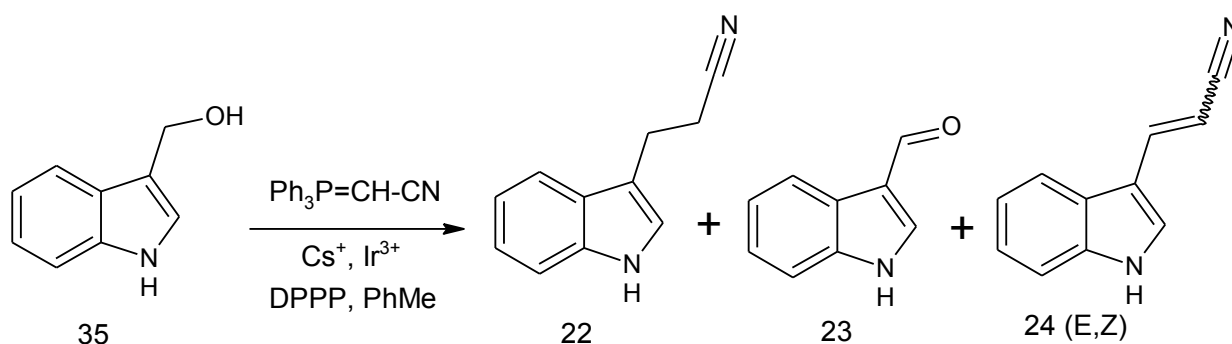


Рис. 1.17. Реакция индолкарбинола с цианопроизводным трифенилфосфина

Процесс осложняется образованием четырёх соединений, при этом все они могут быть восстановлены в гомотриптамин (5) (см. рис. 1.17.). Также используются редкие и труднодоступные реактивы, такие как 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), трифенилфосфинцианметин, а также цезиевые и иридиевые соли [17].

С очень высокими выходами, используя микроволновое излучение, Yuhei S. и соавторы [18] опубликовали свои результаты получения замещенных и незамещенных аминов. Для восстановления амидов использовался гидразин и аммониевые соли (рис. 1.18.).



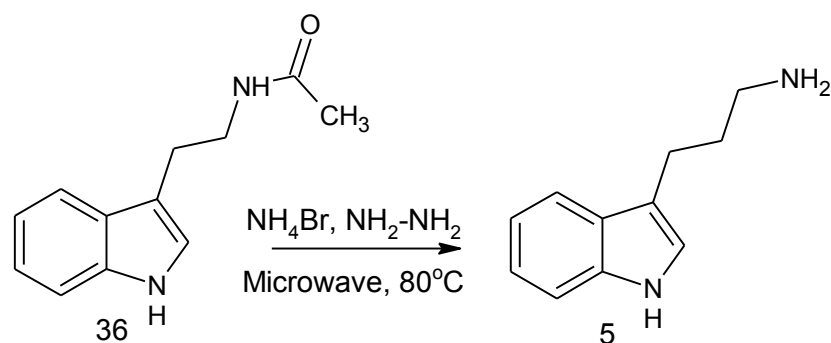


Рис. 1.18. Снятие ацетильной защиты в синтезе гомотриптамина с помощью гидразина и микроволнового излучения

Данный способ синтеза не требует растворителя, проводится при низкой температуре всего в  $80^\circ\text{C}$ , что позволяет избежать разложения некоторых веществ. Гомотриптамин (5) по данному методу синтезируется с 81% выходом [18].

Широко используются методы получения гомотриптаминов, содержащих заместители в аминогруппе. Так, авторами [19] предложен следующий способ синтеза гомотриптаминов, состоящий из взаимодействия индола (1) с акролеином (37) с последующим кипячением в тетрагидрофуране в присутствии диметиламина (рис. 1.19.).

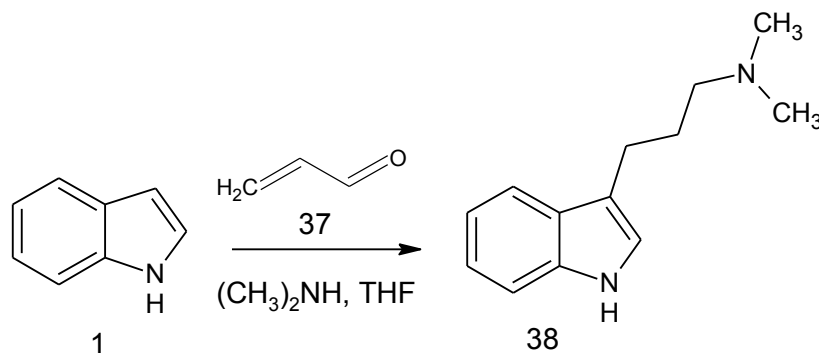


Рис. 1.19. Синтез N-замещённого гомотриптамина с использованием акролеина

К недостаткам можно отнести сложные условия проведения реакции с использованием производных имидазола, а также высокую токсичность используемого акролеина (37).

Отказаться от использования акролеина (37) можно тогда, когда карбонильная структура уже построена. Так, Szmuszkovicz J. предложил

способ синтеза производного диметилгомотриптамина с участием метилиндолилкетона (39) и формальдегида, представленный на рис. 1.20. Восстановление кетопроизводного диметилгомотриптамина (40) боргидридом натрия  $\text{NaBH}_4$  приводит к образованию спирта, обезвоживание которого позволяет внедрить заместители по кратной связи (рис. 1.21.) [20].

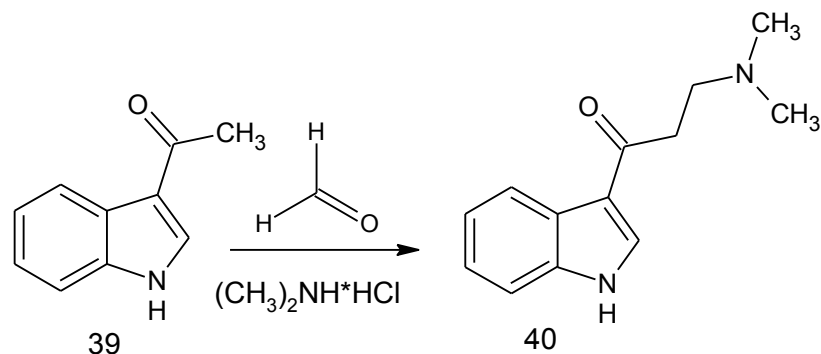


Рис. 1.20. Синтез 3-кето-3-индолил-N,N-диметилпропанамина

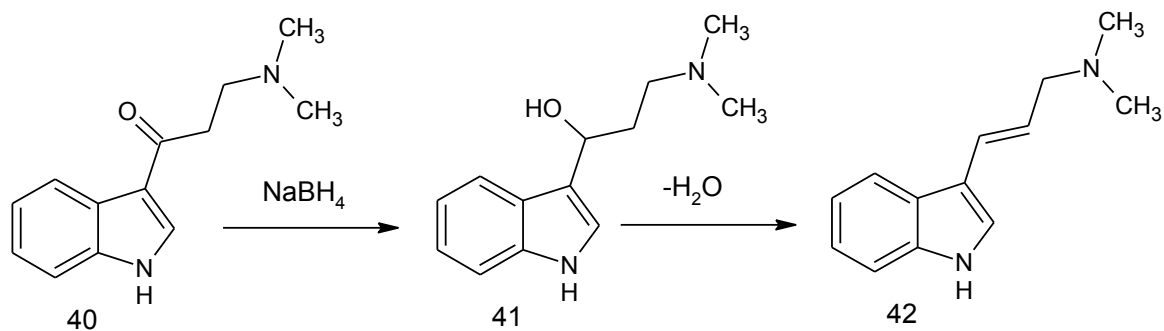


Рис. 1.21. Восстановление и последующая дегидратация 3-кето-3-индолил-N,N-диметилпропанамина

Гидроксибензотриазол (НОВТ) и комплекс Вильсмейера-Хаака успешно применён Guan H. и соавторами [21] для синтеза 2-замещенного диметилгомотриптамина (рис. 1.22.).

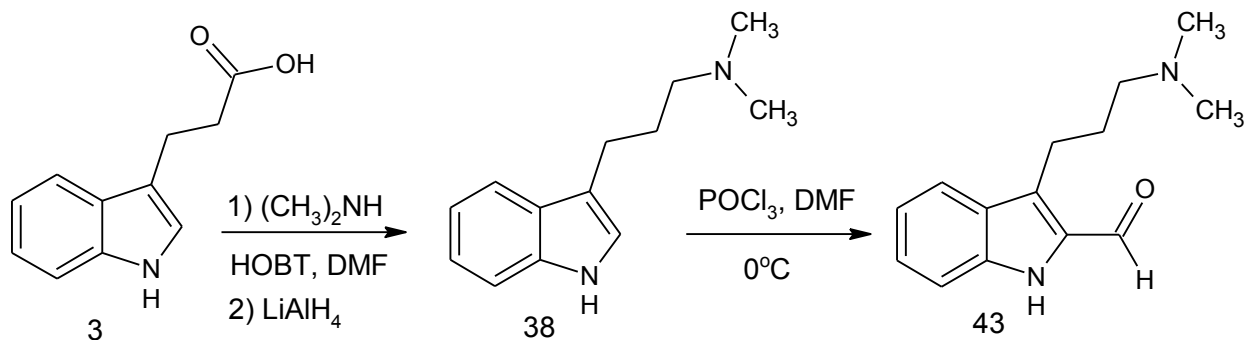


Рис. 1.22. Синтез диметилгомотриптамина, и применение реакции Вильсмейера-Хаака в синтезе 2-замещённых диметилгомотриптамина

Метод позволяет получать гомотриптамины, замещённые одновременно по азоту в фармакофорной пропиламинной группе и во втором положении индольного фрагмента.

Синтез гомотриптаминов с участием реакции Манниха был опубликован автором [22]. Ряд карбонильных соединений (44а – 44е), подвергали реакции с формальдегидом и солянокислым раствором диметиламина (рис. 1.23.).

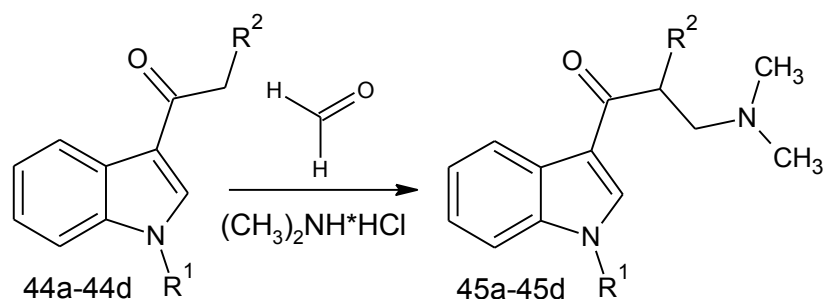


Рис. 1.23. Синтез диметилгомотриптаминов, замещённых по второму и третьему положениям фармакофорной группы

При дальнейшем восстановлении диметиламино – производных гомотриптаминов (45а – 45d) боргидридом натрия кетогруппа восстанавливается до гидроксигруппы –ОН.

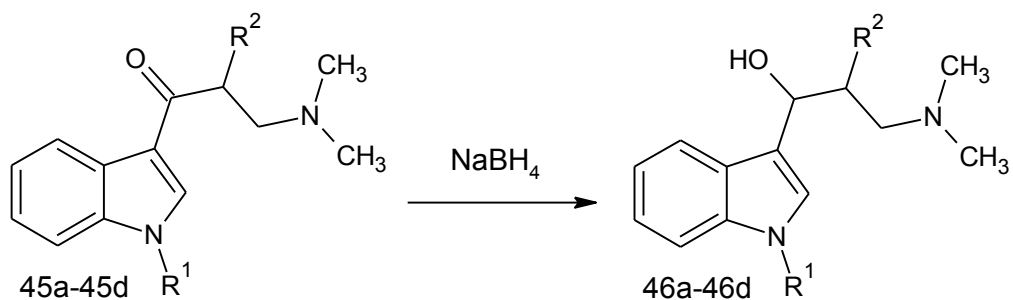


Рис. 1.24. Восстановление вышеописанных производных боргидридом натрия (см. рис. 1.23.)

Метод отличается использованием легкодоступных реактивов, в том числе, относительно дешевого боргидрида натрия  $\text{NaBH}_4$  в качестве восстанавливающего агента. По данному методу автором [22] получен ряд гомотриптаминов (46а – 46d) с различными алкильными заместителями в 1 положении индольного кольца и в алифатическом хвосте, представленный в таблице 1.3.

## Характеристика полученных гомотриптаминов

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
46a	CH <sub>3</sub>	H
46b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
46c	H	CH <sub>3</sub>
46d	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Интересны для рассмотрения и гомотриптамины, которые замещены не только по аминогруппе, но и по метиленовым группам в  $\alpha$ ,  $\beta$  – положениях относительно аминогруппы.

Streevani R. и соавторы [23] предложили способ 3-индолилпропанонгидразида (47) по следующей схеме, представленной на рис. 1.25.

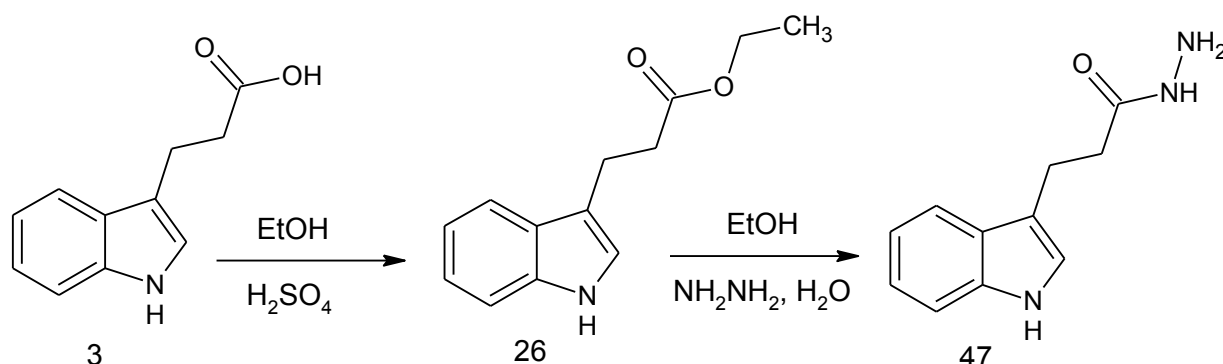


Рис. 1.25. Синтез 3-индолилпропанонгидразида

Интерес данная работа представляет при дальнейшей конденсации продукта (47) с альдегидами и оксодиазолами в присутствии хлористого метилена с образованием соответствующих производных, обладающих противовоспалительной активностью [23].

Метилвинилкетон (48) использовал в своей работе автор [24], получая 1-замещённые гомотриптамины по схеме, изображённой на рис. 1.26.

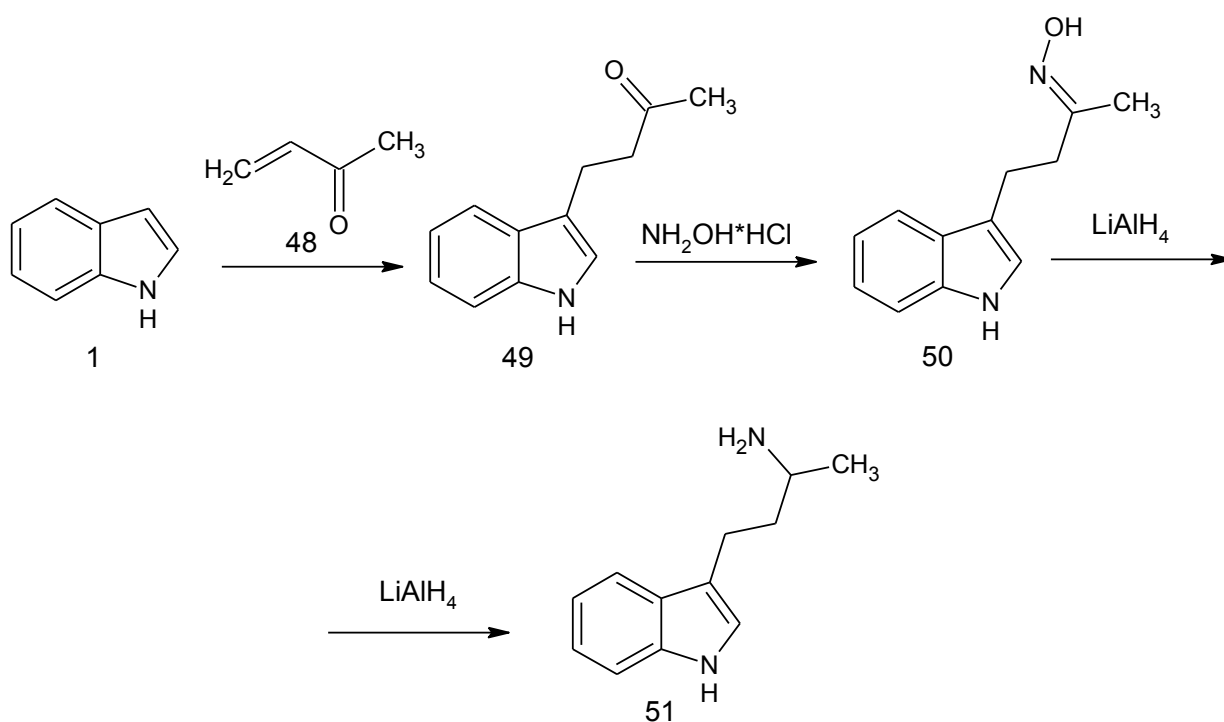


Рис. 1.26. Синтез 1-метил-3-индолилгомотриптамина

Выход продукта составляет 27%. Интересен тот факт, что метилзамещённые индолы вступают в эту реакцию только в присутствии уксусной кислоты и уксусного ангидрида (рис. 1.27.).

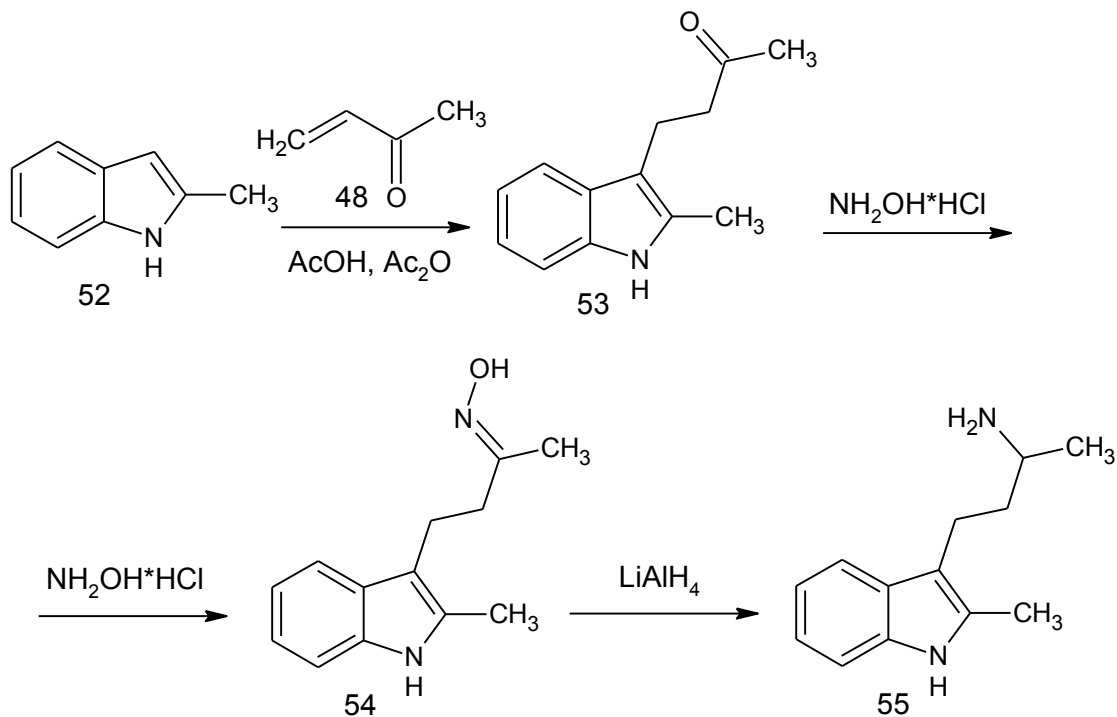


Рис. 1.27. Синтез метилпроизводного 1-метил-3-индолилгомотриптамина

При использовании смеси уксусной кислоты и ангидрида выход повышается до 84% [24].

Замещённые по индольному кольцу гомотриптамины мало изучены и описаны. В основном, к индольному фрагменту достраивают алкильные заместители, но в работе авторов [25] в структуру был введён фтор (рис. 1.28.).

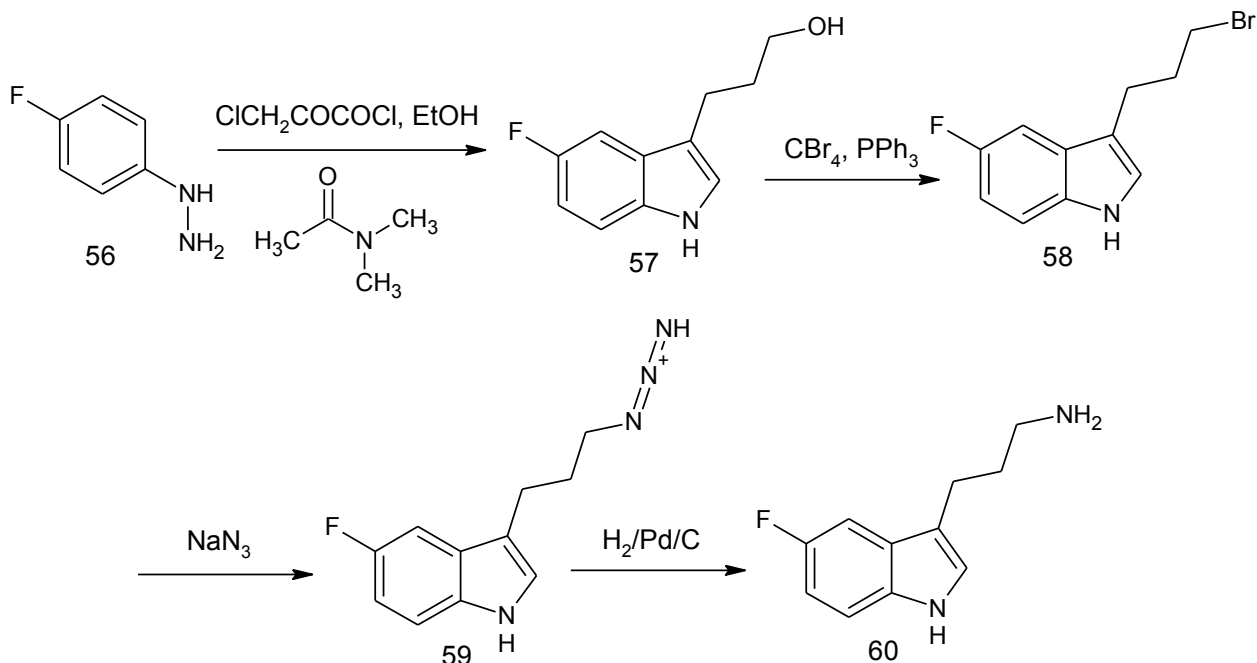


Рис. 1.28. Схема синтеза 5-фторгомотриптамина

Эти же авторы [25] в рамках синтеза новых антидепрессантов предложили следующие схемы синтеза N-замещённых-5-фторгомотриптамина, как показано на рис. 1.29 – 1.33.

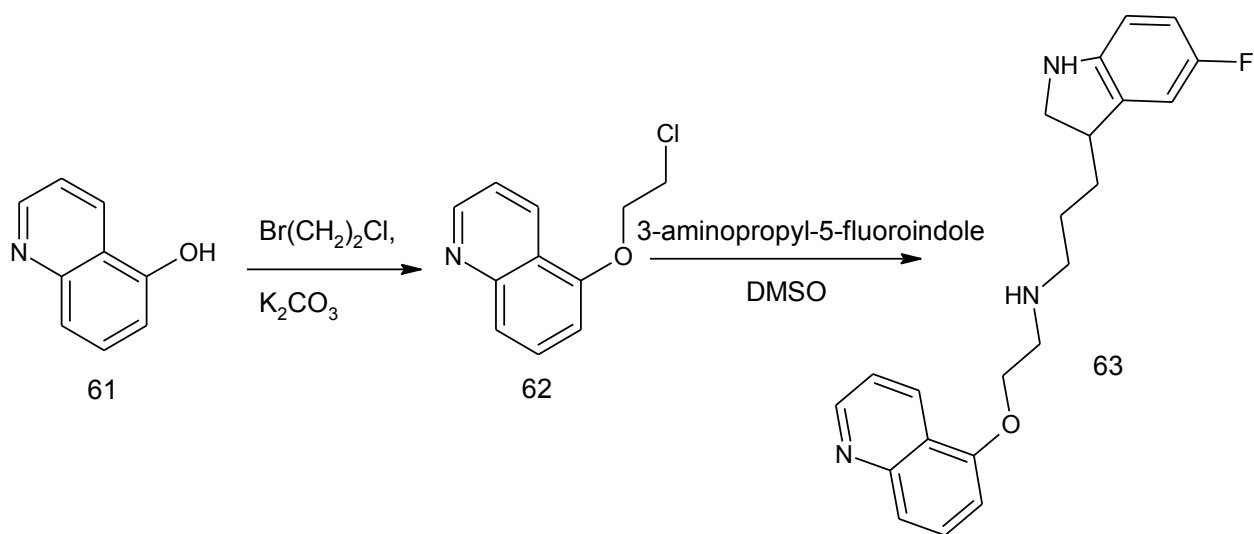


Рис. 1.29. Синтез N-производного 5-фторгомотриптамина

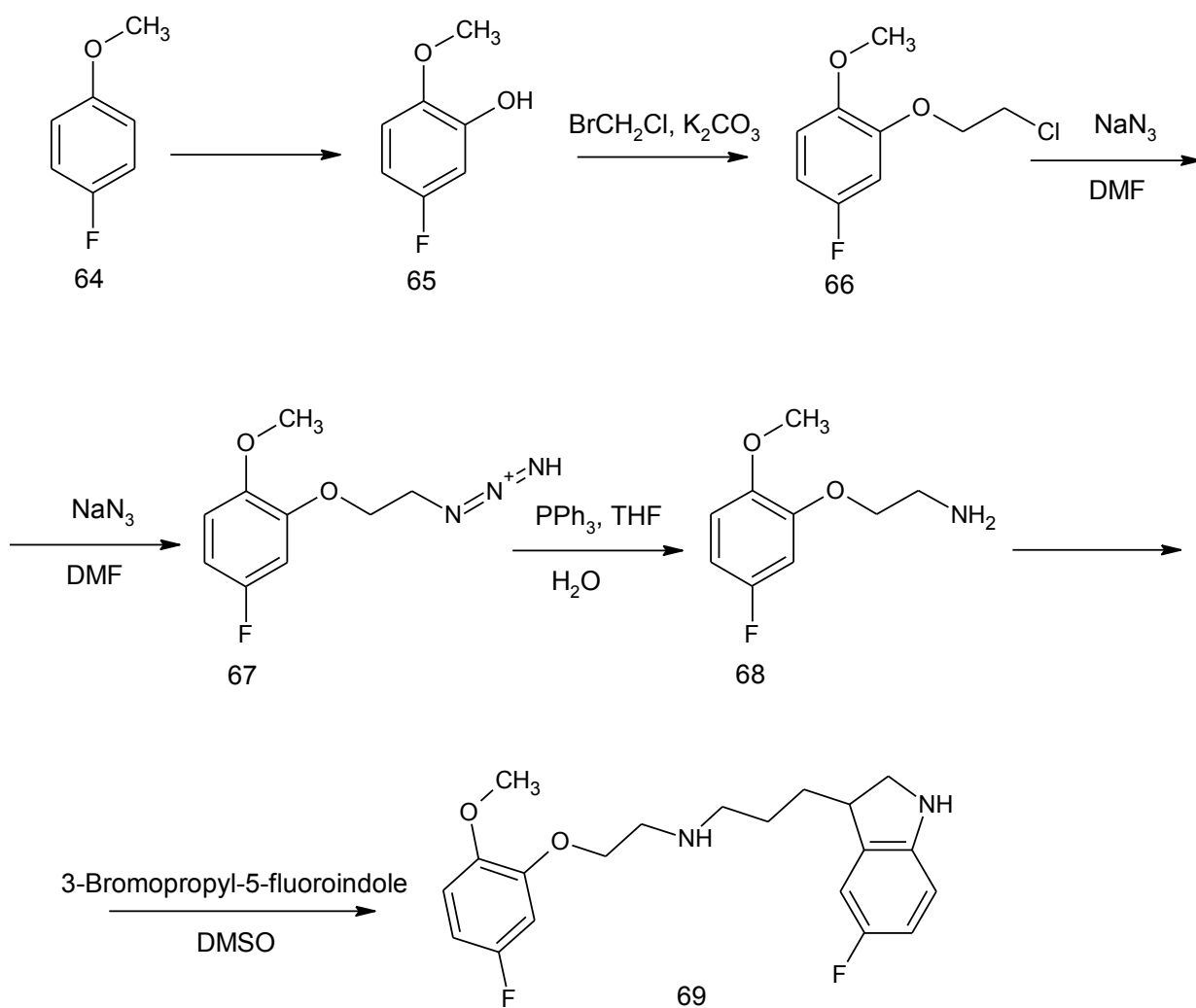


Рис. 1.30. Схема синтеза N-производного 5-фторгомтриптамина

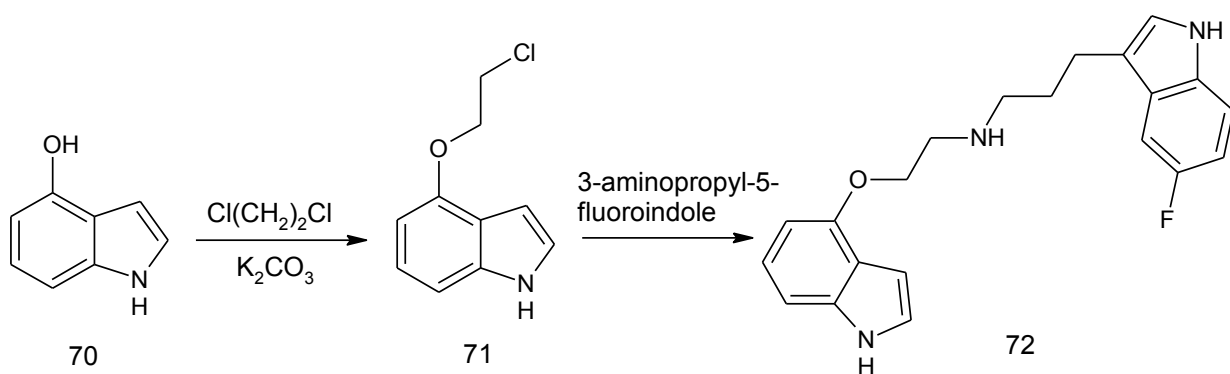


Рис. 1.31. Синтез N-производного 5-фторгомтриптамина

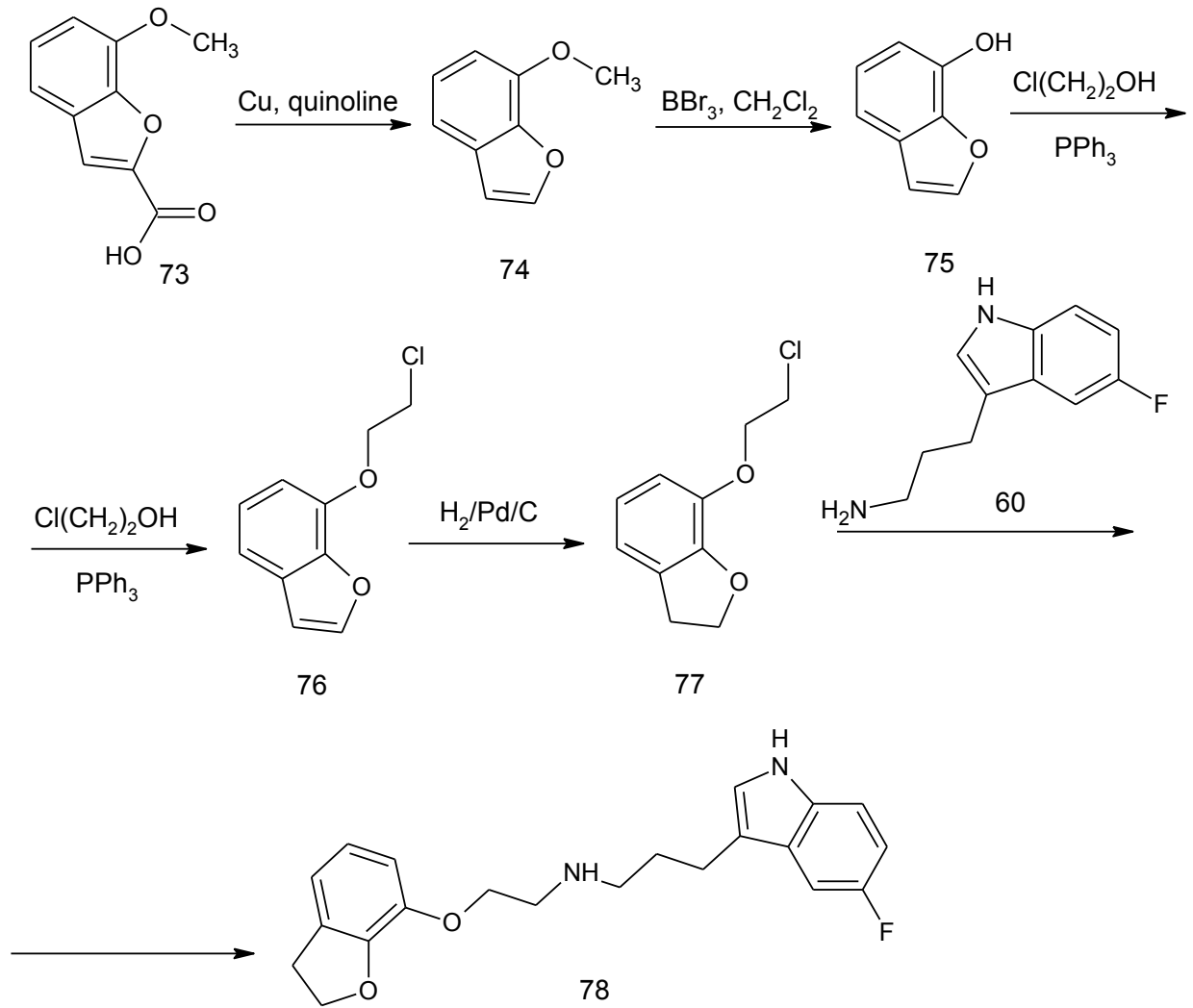


Рис. 1.32. Схема синтеза N-производного 5-фторгомтриптамина

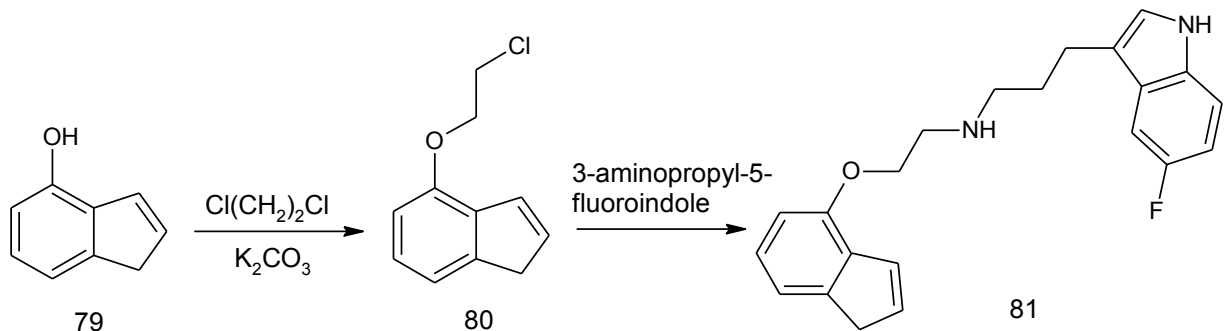


Рис. 1.33. Синтез N-производного 5-фторгомтриптамина

Прочие галогены, помимо фтора, а также углеводородные заместители были успешно введены в индольный фрагмент авторами [26] с помощью акролеина и диметиламина (рис. 1.34.).



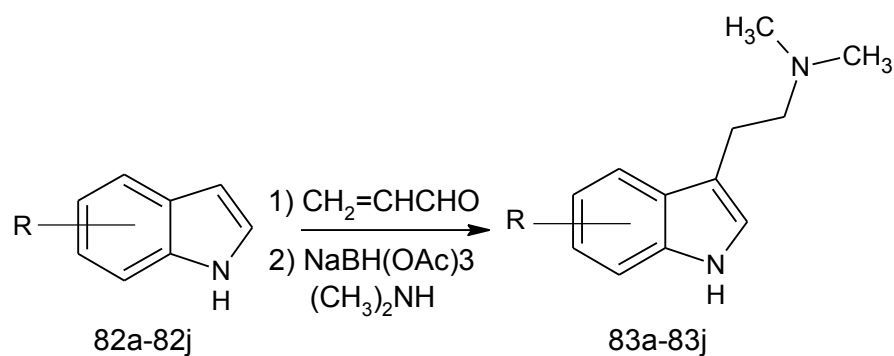


Рис. 1.34. Синтез N,N-диметилтриптамина, замещённого по индольному кольцу

Выход полученных соединений (83а-ж) отображён в таблице 1.4.

Таблица 1.4.

Характеристика полученных производных диметилгомотриптамина

№	R	Выход, %
83a	H	29
83b	5-OCH <sub>3</sub>	25
83c	5-OBn	35
83d	5-F	16
83e	5-CN	34
83f	4-Cl	34
83g	5-Cl	28
83h	6-Cl	30
83i	7-Cl	15
83j	5-Br	37

На основе гомотриптамина также существуют оптически активные соединения, обладающие биологической активностью, так авторами [27] предложен следующий синтез D, L - гомотриптофана (89):

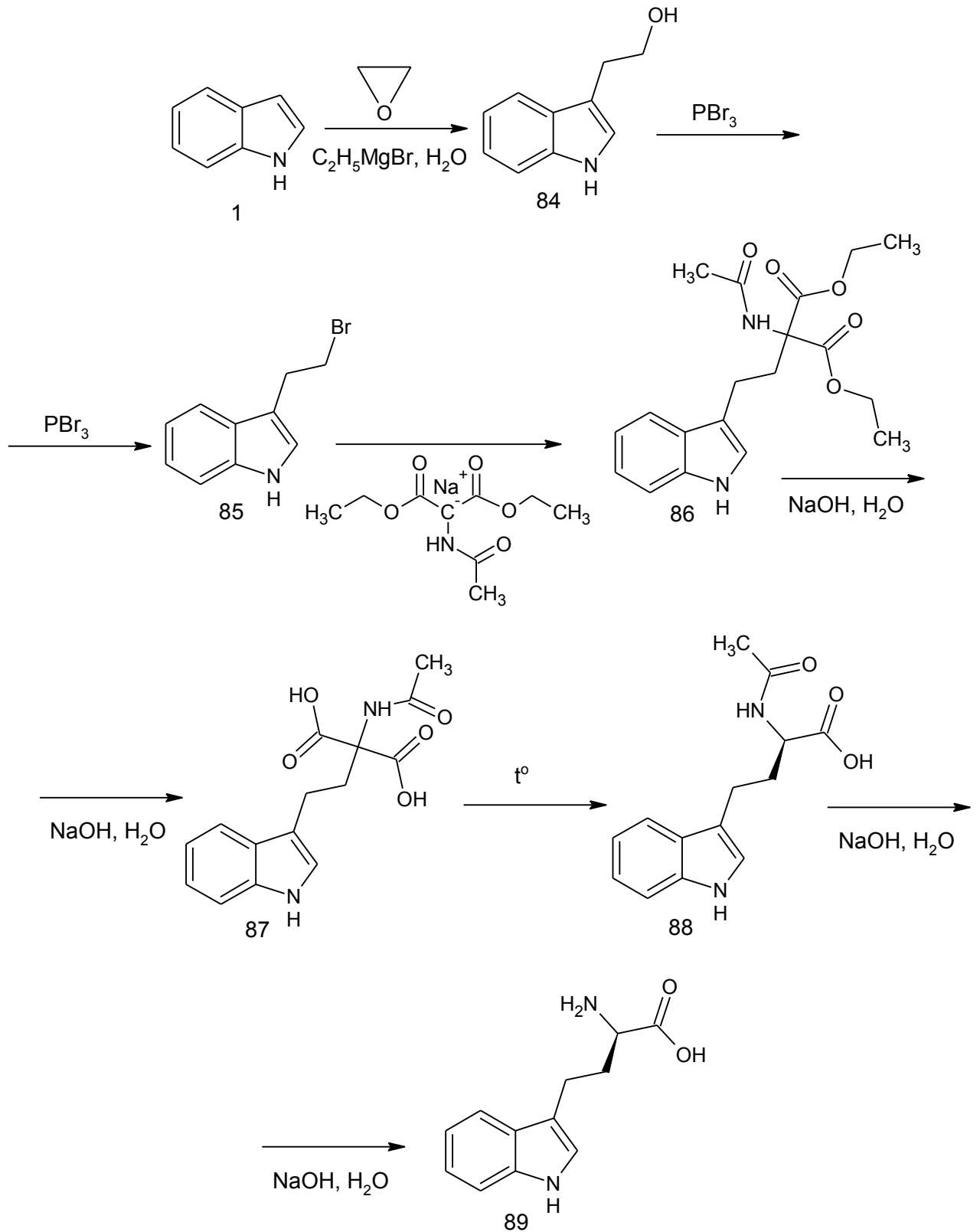


Рис. 1.35. Схема синтеза (D, L)-гомотриптофана

Вышеизложенный способ требует подготовки большого количества реактивов и оборудования для проведения эксперимента, включающие абсолютизированные вещества (спирт, эфир), окись этилена, металлический

натрий. Полученное вещество D, L-гомотриптофан (89) существует в двух оптически изомерных формах, что подразумевает дополнительное разделение рацемата.

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Синтез фталимида

В двухлитровую круглодонную колбу из термически прочного стекла (пирекс, дюран) помещают смесь из 500 г (3,4 мол.) фталевого ангидрида и 400 г (444 мл, 6,6 мол.) 28-30%-ного водного раствора аммиака. Колбу соединяют с холодильником с диаметром трубки не менее 1,0 см, после чего содержимое её нагревают на электроплитке до образования расплава. Вода из реакционной смеси испаряется в течение 1 часа, 2 часа необходимо на повышение температуры реакционной смеси до 300°C и на превращение смеси в однородный сплав. Во время подогрева колбу рекомендуется периодически встряхивать. По мере нагревания в воздушном холодильнике появляется небольшой возгон, который необходимо время от времени сталкивать вниз стеклянной палочкой во избежание закупоривания холодильника. Горячую реакционную смесь выливают в фарфоровый стакан, где ей дают охладиться и накрывают бумагой для предотвращения потерь от возгонки. После охлаждения аморфный фталимид извлекают из стакана.

Фталимид плавится при 232-235°C и не требует дальнейшей очистки.

Выход фталимида составляет 470-480 г (95 – 97%).

### 2.2 Синтез фталимида калия

В двухлитровую круглодонную колбу, соединенную с обратным холодильником, помещают 80 г (0,54 мол.) фталимида и 1600 мл этанола. Смесь осторожно кипятят около 15 мин., пока не прекратится растворение фталимида. Горячий раствор сливают с осадка (как правило, это нерастворимые примеси в фталимиде) и приливают к водно-спиртовому раствору 30,5 г (0,54 мол.) гидроксида калия. Во время выпадения осадка фталимида калия массу интенсивно перемешивают и быстро охлаждают до комнатной температуры под струёй холодной воды. Раствор фильтруют под вакуумом с использованием водоструйного насоса. К спиртовому маточному

раствору прибавляют вторую навеску из 80 г фталимида и весь процесс повторяют сначала. Удобно сразу готовить едкое кали на две навески фталимида; для этого берут 61 г (1,06 мол.) гидроксида калия и осторожно растворяют в 150 мл воды, после чего в раствор вливают 250 мл этанола. На каждую из навесок фталимида берут ровно половину приготовленного раствора щёлочи.

Весь выделенный фталимид калия соединяют вместе и промывают на фильтре 200 мл ацетона для удаления не вошедшего в реакцию фталимида.

Полученный продукт бледно-зелёного цвета плавится с разложением при 300°C.

Выход фталимида калия составляет 160-180 г (80 – 90 %).

## **2.3 Получение 1-хлор-4-бромбутана**

### **2.3.1 Синтез 1-хлор-4-бромбутана из ТГФ**

В 400 мл воды растворяют 124 г бромид натрия (1,2 мол.) и 76 г хлорида натрия (1,3 мол.), добавляют к полученной смеси 72 г (1 мол.) ТГФ. К раствору осторожно приливают из капельной воронки 400 мл концентрированной серной кислоты, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала 65°C во избежание вскипания ТГФ. Смесь нагревают на водяной бане в течение трёх часов, после оставляют при комнатной температуре на 12 часов и последовательно экстрагируют бензолом 3 раза по 80 мл. Промывают экстракт 5% щелочью для связывания не вступившей в реакцию кислоты, а затем слабым раствором гидросульфита либо сульфита натрия для связывания брома при пожелтении раствора. Раствор переносят в круглодонную колбу на 1000 мл и перегоняют под вакуумом, собирая фракцию в интервале от 65 до 100°C при 14 мм.рт.с. Промывают полученную фракцию 20% щелочью и разгоняют два основных продукта реакции: 1-хлор-4-бромбутан ( $T_{\text{кип.}}=174^{\circ}\text{C}/760$  мм.рт.с.) и 1,4-дибромбутан ( $T_{\text{кип.}}=194^{\circ}\text{C}/760$  мм.рт.с.).

Полученный этим способом 1-хлор-4-бромбутан непосредственно вводят в следующую реакцию во избежание разложения с выделением большого количества HCl. Необходимо перед каждым применением 1-хлор-4-бромбутана контролировать рН с помощью универсальной индикаторной бумаги.

Выход 1-хлор-4-бромбутана составляет 44%.

## **2.3.2 Синтез 1-хлор-4-бромбутана из хлорбутилового спирта**

### **2.3.2.1 Синтез хлорбутилового спирта**

В двухлитровую трёхгорлую колбу вносят 114 г (1,58 мол.) тетрагидрофурана, колбу снабжают обратным холодильником, погруженным в жидкость термометром и согнутой стеклянной трубкой для ввода газообразного хлористого водорода, которая доходит почти до дна колбы. Верхний конец обратного холодильника присоединяют к колбе Вюрца на 150 мл, которую охлаждают смесью льда и соли и которая служит для улавливания продуктов, увлекаемых хлористым водородом. Собирают установку для получения газообразной соляной кислоты. Для этого в 2-х литровую трёхгорлую колбу вносят 105,3 г (1,8 мол.) хлорида натрия, и 250 мл концентрированной соляной кислоты. Колбу – генератор соляной кислоты соединяют резиновыми шлангами с колбой, заполненной тетрагидрофураном. Между двумя колбами устанавливают склянку Дрекселя, выполняющую роль предохранителя во избежание выбрасывания жидкости из колбы. В капельную воронку загружают 300 мл (3,06 мол.) концентрированной серной кислоты.

Тетрагидрофуран нагревают до температуры кипения (64 – 65°C), и через жидкость пропускают медленный ток хлористого водорода. По мере того, как протекает реакция, температура кипящей жидкости повышается вначале медленно, а затем более быстро, пока не превысит 100°C (примерно через 4 часа после нагревания). Приблизительно через 5 часов температура

становится практически постоянной в пределах 103,5 – 105,5°C, и реакцию прекращают. Светло – бурую жидкость охлаждают, переносят в колбу Клайзена емкостью 250 мл с дефлегматором длиной 20 см, и жидкость перегоняют в вакууме с водоструйным насосом. Вначале выделяется большое количество хлористого водорода, и только через некоторое время устанавливается нужное разрежение. На протяжении всей перегонки необходимо применять ловушку, охлаждаемую до -15°C смесью льда и соли для улавливания тетрагидрофурана.

После небольшого головного погона главную фракцию собирают в пределах 80 – 90°C. Вес этой фракции составляет 95-100 г, при этом в колбе остаётся около 5-10 г. высококипящего остатка.

Вторичное фракционирование даёт 93-98 г. (54-57%) чистого тетраметилхлоргидрина, кипящего при температуре 81-82°C.

### **2.3.2.2 Синтез 1-хлор-4-бромбутана из хлорбутилового спирта**

В литровую коническую колбу, расположенную в бане со льдом, вносят 90 г (0,52 мол.) тетраметилхлоргидрина, полученного вышеописанным способом. Установку ставят на магнитную мешалку и вносят 15 мл пиридина и 22 мл трёхбромистого фосфора  $PBr_3$ . Перемешивание при 0°C продолжают в течение часа, а затем удаляют ледяную баню и ведут перемешивание при комнатной температуре в течение 3-х часов. После перемешивания раствор разбавляют водой со льдом, и органическую фазу экстрагируют бензолом или эфиром 3 раза по 120-150 мл. Полученный органический слой промывают водой для удаления всех неорганических примесей, затем 2н соляной кислотой и в конце еще раз промывают водой. После отгона растворителей остаток перегоняют.

Для получения продукта высокой степени очистки, дистилляцию повторяют 2 раза.

Выход 1-хлор-4-бромбутана составляет 44%.

## 2.4 Синтез 4-хлорбутилфталимида

В конической колбе объемом 500 мл к раствору 85,75 г (0,5 мол.) 1-хлор-4-бромбутана в 200-250 мл ацетона при кипении прибавляют в течение 15 минут навеску 46,25 г (0,25 мол.) фталимида калия. Колбу с раствором ставят на магнитную мешалку и перемешивают 8 часов при кипении. После охлаждения отфильтровывают выпавший неорганический осадок, преимущественно состоящий из хлорида калия KCl и бромида калия KBr, соответственно. Осадок промывают на фильтре 100-250 мл ацетона для переноса всех органических веществ в раствор. Из маточника сначала отгоняют ацетон ( $T_{\text{кип.}}=56,1^{\circ}\text{C}$ ), а затем собирают вакуумную дистилляционную установку и отгоняют при 10-30 мм.рт.ст. избыток не вошедшего в реакцию 1-хлор-4-бромбутана в интервале температур 110-130°C. Расплав 4-хлорбутилфталимида с осторожностью тонкими струйками во избежание вскипания раствора вливают в 100 мл метанола. стакан вносят под струю холодной воды, наблюдают постепенное выпадение белого осадка.

Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают на водоструйном насосе, промывают на фильтре 50 мл метанола и высушивают при комнатной температуре в течение двух суток.

4-хлорбутилфталимид получается в виде порошка белого цвета, слегка желтеющего при стоянии.

Выход 4-хлорбутилфталимида составляет 46-50 г (88-89%).

## 2.5 Синтез 4-йодбутилфталимида

В конической колбе на 1 л к раствору 46,48 г (0,28 мол.) йодида калия KI в 200 мл ацетона прибавляют 35,63 г (0,15 мол.) 4-хлорбутилфталимида. Смесь ставят на магнитную мешалку, нагревают до кипения и перемешивают в этих условиях 2 часа. После охлаждения отфильтровывают выпавший осадок 4-йодбутилфталимида, промывают на фильтре водой для удаления остатков хлорида калия KCl, высушивают. От маточника отгоняют ацетон ( $T$



кип.=56,1°C), остаток выливают в 500 мл дистиллированной воды и интенсивно перемешивают. Полученный осадок фильтруют с помощью водоструйного насоса. Оба осадка соединяют и перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

После высушивания получают 4-йодбутилфталимид в виде порошка белого цвета, слегка желтеющего при стоянии.

Выход 4-йодбутилфталимида составляет 42 г (89%).

## **2.6 Синтез этилового эфира $\alpha$ -ацетил- $\varepsilon$ -фталимидокапроновой кислоты**

### **2.6.1 Получение абсолютного этилового спирта**

В коническую колбу объёмом 2 л заливают 500 мл 96% этилового спирта. Негашеную известь (оксид кальция CaO) засыпают так, чтобы слой извести покрывал спирт полностью. Колбу закрывают резиновой пробкой, интенсивно встряхивают в течение 7-10 минут и оставляют в таком состоянии на 48 часов. По истечении этого времени собирают установку для дистилляции и перегоняют спирт в колбу-приёмник, предохраняемую от атмосферной влаги с помощью хлоркальциевой трубки. В полученный сухой спирт вносят 20 г мелко нарезанного и очищенного от пероксидной плёнки металлического натрия. Полученную смесь встряхивают до прекращения выделения пузырьков газа. Раствор, содержащий спирт и полученный этилат натрия перегоняют при атмосферном давлении в колбу-приёмник, предохраняемую от атмосферной влаги с помощью хлоркальциевой трубки.

Полученный абсолютный спирт немедленно используют в необходимых реакциях. Допускается использование абсолютного спирта с содержанием 1,0-1,5% воды.

## **2.6.2 Синтез этилового эфира $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -фталимидакапроновой кислоты**

## **2.7 Синтез фенилгидразона этилового эфира $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -**

## **2.8 Синтез этилового эфира 3-(3-фталимидопропил)индол-2-карбоновой кислоты**

## **2.9 Синтез 3-(3-фталимидопропил)индол-2-карбоновой кислоты**

## **2.10 Синтез 3-(3-фталимидопропил)индола**

## **2.11 Синтез 3-аминопропилиндола (гомотриптамина)**

### 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для специфических условий нашей лаборатории органического синтеза, из всех описанных в литературных источниках методов синтеза гомотриптаминов, нам не подошел ни один из них. В литературе известен и описан метод синтеза триптамина с использованием реакции Джаппа-Клингемана [8] (рис 3.1.).

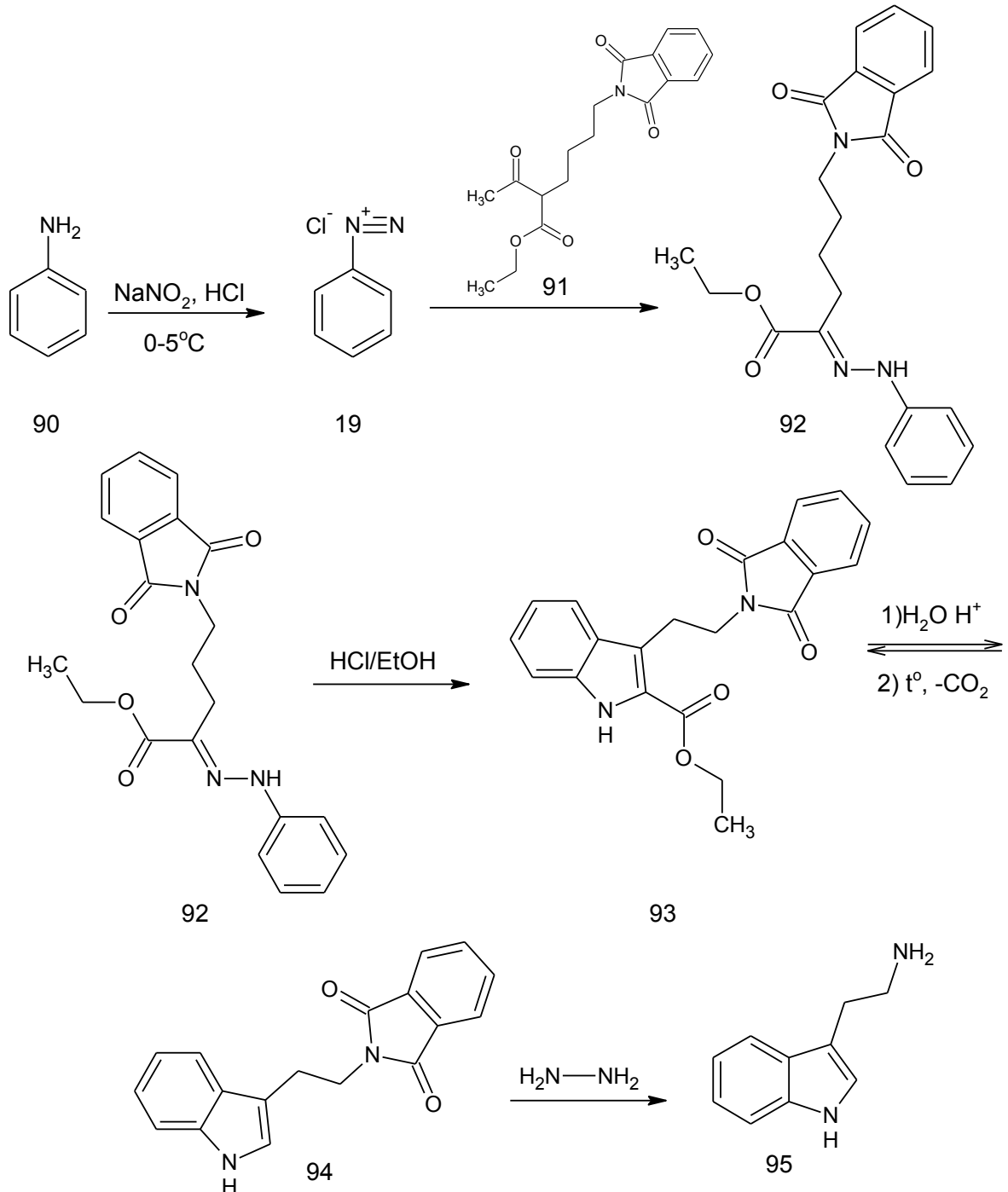


Рис 3.1. Синтез триптамина с использованием реакции Джаппа-Клингемана

Вышеизложенный синтез (см. рис. 3.1.) включает большое число стадий, тем не менее, все реактивы, необходимые для проведения синтеза, являются легкодоступными и недорогими. Нами было сделано предположение о том, что, взяв соответствующий фенилгидразон (20) с дополнительной метиленовой группой  $\text{CH}_2$ , этим же методом удастся получить и гомотриптамин по следующей схеме, представленной на рис. 3.2.

- рис 3.4.

Рис 3.2. Синтез и алкилирование фталимида калия (18)

Рис 3.3. Синтез эфира и его сочетание с фенилдиазоний хлоридом

Рис. 3.4. Образование индольного цикла с последующим получением  
гомотриптамина (5)

Таким образом, схема получения целевого соединения гомотриптамина  
(5) представляется следующей:



1-хлор-4-бромбутан (96), необходимый для алкилирования фталимида калия (17) был получен из ТГФ (99) в одну и две стадии, соответственно (рис 3.2.).

Рис. 3.2. Схема синтезов 1-хлор-4-бромбутана

Суммарный выход гомотриптамина в расчёте на фталевый ангидрид составил 12,8%.

## **ВЫВОДЫ**

1. На основе анализа литературных источников определен наиболее подходящий под лабораторные условия метод синтеза гомотриптамина.
2. Отработана препаративная методика получения гомотриптамина в условиях лаборатории.
3. Осуществлен синтез необходимых исходных продуктов, а также синтез целевого соединения – гомотриптамина.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Рубцов М.В., Байчиков А.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: «Медицина», 1971. 225 с.
2. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. М.: «Медицина», 1983. 272 с.
3. Laura C., Gary G. 2-Aryl Indole NK<sub>1</sub> Receptor Antagonists: Optimisation of Indole Substitution // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2001. V. 11. P. 1233–1236.
4. Жунгиету Г.И., Будылин В.А., Кост А.Н. Препаративная химия индола. Кишинёв.: «Штиинца», 1975. 265 с.
5. Richard W., Richard H. The synthesis of indolyl-butyric acid and some of its derivatives // *Journal of the American Chemical Society*. 1930. V. 52. P. 5029–5031.
6. Claudia O., Hernán P. Synthesis and Biological Screening of Novel Indolalkyl Arenes Targeting the Serotonine Transporter // *Archive der Pharmazie Chemical Life Science*. 2014. V. 347. P. 174–184.
7. Haruko T., Minoru M., Yuichi K. Intramolecular Photoreactions of Phtalimide-Alkene Systems. Oxetane Formation of N-(ω-Indol-3-ylalkyl)phtalimides // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1988. V. 36. P. 2853–2863.
8. Гордеев Е.Н. Синтез триптаминов с применением реакции Джэппа-Клингемана: Дисс. ... к. хим. наук. - М., 1977. – 181 с.
9. Michal S., Brice S., Malcolm S. Electron Transfer Reduction of Nitriles Using SmI<sub>2</sub> // *Organic Letters*. 2014. V. 16. P. 1092–1095.
10. Dolusic E., Larrieu P., Moineaux L. Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors. 3-(2-(Pyridyl)ethenyl) indoles as Potential Anticancer Immunomodulators // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. V. 54. P. 5320–5334.

11. Mohammadpoor B., Reza M., Reza K. Efficient Michael Addition of Indoles Using Bismuthyl Perchlorate as Catalyst // *Kobra Heterocycles*. 2006. V. 68. P. 1837–1843.
12. Pedras M., Soledade C., Minic Z. Indolyl-3-acetaldoxime dehydratase from the phytopathogenic fungus *Sclerotinia sclerotiorum*: Purification, characterization, and substrate specificity. *Phytochemistry*. 2010. V. 71. P. 1952–1962.
13. Kreher R., Wagner P. Notiz zur Cyanacetylierung von Pyrrolen und Indolen // *Chemische Berichte*. 1980. V. 113. P. 3675–3677.
14. Abdel-Motaleb R., Makhloof A., Hamada M. Studies with Azoles and Benzoazoles: A Novel Simple Approach for Synthesis of 3-Functionally Substituted 3-Acylindoles // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2007. V. 44. P. 109–114.
15. Slaett J., Romero I., Bergman J. Cyanoacetylation of Indoles, Pyrroles and Aromatic Amines with the Combination Cyanoacetic Acid and Acetic Anhydride // *Synthesis*. 2004. V. 16. P. 2760–2765.
16. Majchrzak M., Simchen G. Eine neue Methode zur Synthese 3-substituierter Indole durch ipso-Substitution // *Synthesis*. 1986. V. 11. P. 956–958.
17. Black P., Edwards M., Williams J. Borrowing Hydrogen: Indirect “Wittig” Olefination for the Formation of C–C Bonds from Alcohols // *European Journal of Organic Chemistry*. 2006. V. 19. P. 4367–4378.
18. Yuhei S., Hiroyuki M., Takashi O. Microwave-Assisted Deacylation of Unactivated Amides Using Ammonium-Salt-Accelerated Transamidation // *Angewandte Chemie*. 2012. V. 51. P. 8564–8567.
19. William D., Derek J., Allison B. Homotryptamines as potent and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. V. 15. P. 1619–1621.
20. Szmuszkovicz J. 3-Acylindole Mannich Bases and their Transformation Products // *Journal of the American Chemical Society*. 1960. V. 82. P. 1180–1182.

21. Guan H., Laird A., Blake R. Design and synthesis of aminopropyl tetrahydroindole-based indolin-2-ones as selective and potent inhibitors of Src and Yes tyrosine kinase // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2004, V. 14. P. 187–190.
22. Szmuszkovicz J. 3-Acylindole Mannich Bases and their Transformation Products // *Journal of the American Chemical Society*. 1960. V. 82. P. 1183–1186.
23. Sreevani R., Manjula A., Vittal R. Synthesis and biological screening of 5-(alkyl (1H-indol-3-yl-2-(substituted)-1,3,4-oxadiazoles as antiproliferative and anti-inflammatory agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. P. 33.
24. Szmuszkovicz J. The Reaction of Substituted Indoles with Methyl Vinyl Ketone. New Synthesis of 2-Methylcarbazole // *Journal of the American Chemical Society*. 1957. V. 79. P. 2819–2821.
25. Mewshaw R., Zhou D., Zhou P. Studies toward the Discovery of the Next Generation of Antidepressants. Dual 5-HT<sub>1A</sub> and Serotonin Transporter Affinity within a Class of N Aryloxyethylindolylalkylamines // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. V. 47. P. 3823–3842.
26. Denhart D., Mattson R., Ditta J. One-pot synthesis of homotryptamines from indoles // *Tetrahedron Letters*. 2004. V. 45. P. 3803–3805.
27. Snyder H., Pilgrim F. A. Synthesis of dl-Homotryptophan // *Journal of the American Chemical Society*. 1948. V. 70. P. 1962–1963.
28. Hofmann K., Miriame E., Gertrude S. Studies on Polypeptides. The Synthesis of a Pentapeptide Corresponding to an Amino Acid Sequence Present in Corticotropin and in the Melanocyte Stimulating Hormones // *Journal of the American Chemical Society*. 1958. V. 80. P. 1486–1488.
29. Hahn C. Homogeneous Nucleophile Exchange. High-Yield Synthesis of Some Heterodihalides // *Journal of Organic Chemistry*. 1988. V. 53. P. 1331–1333.

30. Maity D., Mohan H., Chattopadhyay S. Formation, Stability, and Reactivity of Radical Cations of 1-Bromo-n-chloroalkanes in Aqueous Solution: A Pulse Radiolysis Study // *Journal of Physical Chemistry*. 1995. V. 99. P. 12195–12203.
31. Kaluszyner A. Preparation of Tetramethylene Dibromide and Chlorobromide // *Journal of Organic Chemistry*. 1957. V. 22. P. 834.
32. Hou D., Cheng H., Wang E. Efficient Syntheses of Oncinotine and Neoincinotine // *Journal of Organic Chemistry*. 2004. V. 69. P. 6094–6099.