

Б.Б. Семенов М.А. Юровская

ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ ГРАМИНОВ



Москва 2005

ББК 24.236

С 30

Семенов Б.Б., Юровская М.А.

С 30 Препаративная химия граминов. – М.: Компания Спутник+, 2005.
– 184 с.

ISBN 5-93406-901-2

ББК 24.236

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ISBN 5-93406-901-2

© Семенов Б.Б., Юровская М.А., 2005

Оглавление

	Стр.
Предисловие.....	2
Графический абстракт	3
1. Методы получения граминов	43
1.1. Выделение грамина из природного сырья	43
1.2. Синтез производных 3-(диалкиламино)метилиндолов по реакции Манниха	44
1.3. Синтез производных 4-(диалкиламино)метилиндолов по реакции Манниха	77
1.4. Синтез производных 5-(диалкиламино)метилиндолов по реакции Манниха	82
1.5. Синтез производных 6-(диалкиламино)метилиндолов по реакции Манниха	83
1.6. Синтез производных 1-(диалкиламино)метилиндолов по реакции Манниха	84
1.7. Синтез производных 2-(диалкиламино)метилиндолов по реакции Манниха	85
1.8. Синтез производных 2-(диалкиламино)метилиндолов	87
1.9. Прочие методы синтеза граминов	94
2. Синтезы на основе граминов	97
2.1. Реакции с нуклеофилами	98
2.1.1. Реакции с C-нуклеофилами	98
2.1.2. Реакции с S-нуклеофилами	145
2.1.3. Реакции с N-нуклеофилами	152
2.1.4. Реакции с O-нуклеофилами	160
2.1.5. Реакции с P-нуклеофилами	162
2.2. Прочие реакции граминов	164
2.2.1. Реакции по (диметиламино)метильной группе	164
2.2.2. Реакции с сохранением (диметиламино)метильной группы	169
2.2.2.1. Реакции по пиррольному циклу	169
2.2.2.2. Реакции по бензольному кольцу	173
Предметный указатель	175

Предисловие

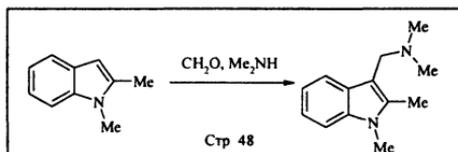
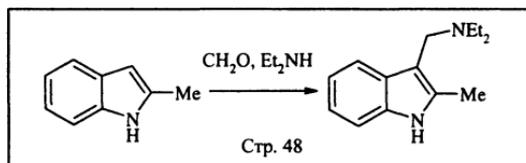
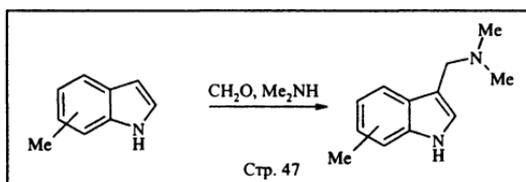
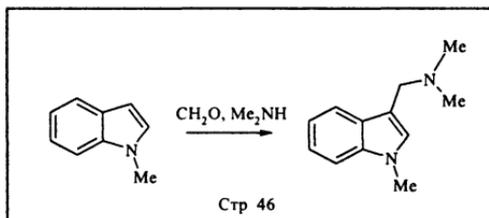
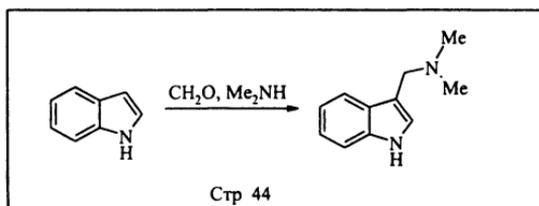
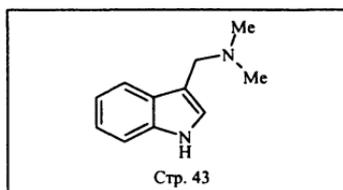
Неоценимую помощь в экспериментальной работе химикам-гетероциклистам оказывают изданные ранее в Издательстве «Штинца» монографии Г.И.Жунгиету, А.В.Будылин, А.Н.Кост «Препаративная химия индола» (1975 г.) и Г.И.Жунгиету, Н.Н.Суворов, А.Н.Кост «Новые препаративные синтезы в индольном ряду» (1983 г.). Ценность этих книг проверена временем. Многолетний и непрекращающийся интерес к этим монографиям побудил нас продолжить это ценное начинание.

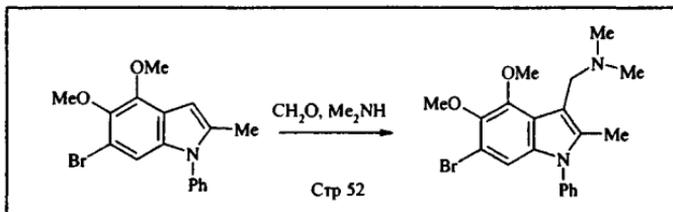
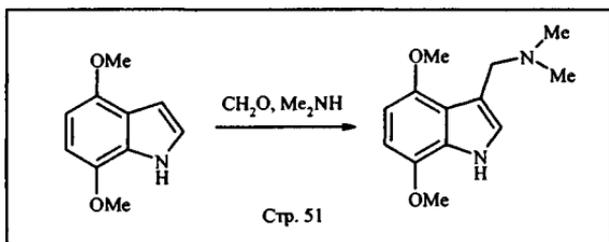
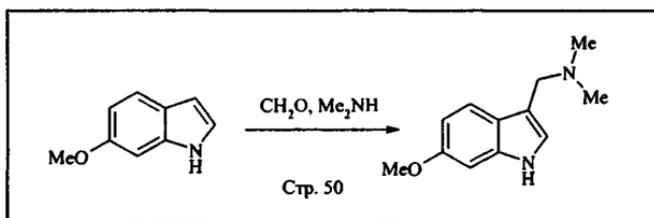
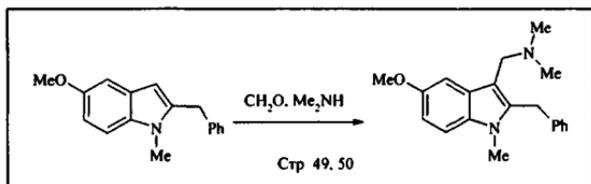
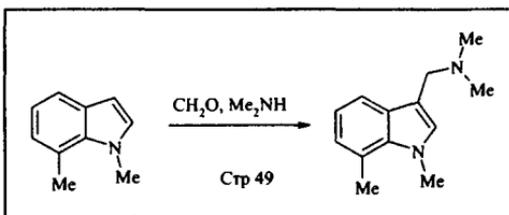
Мы предлагаем читателям сборник препаративных методик по методам получения и химическим превращениям (диметиламино)метильных производных индола – граминов. Среди производных индола широко известен алкалоид *грамин* – 3-(диметиламино)метилиндол. Производные индола, содержащие (диметил(алкил)амино)метильную группу в других положениях индольного бицикла, называются *изограминами*.

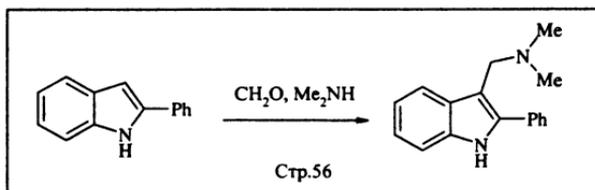
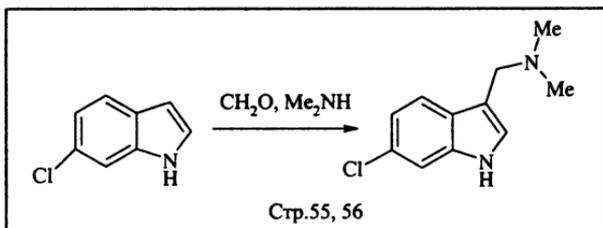
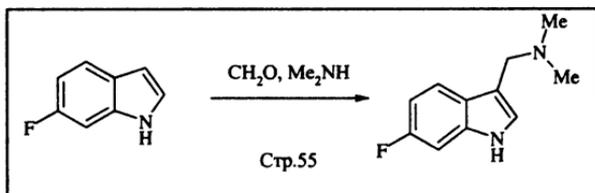
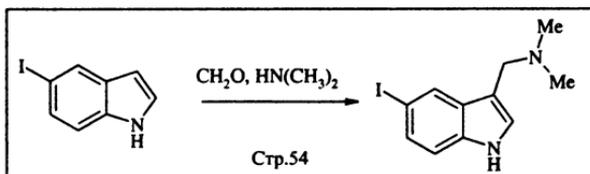
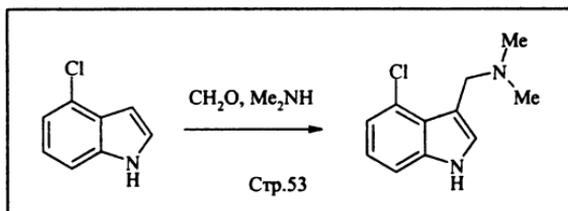
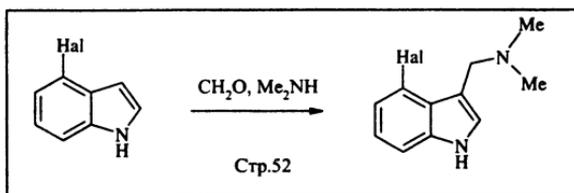
Основной особенностью граминов служит их синтетическая доступность и способность к многочисленным химическим превращениям, позволяющим использовать их для получения самых разнообразных производных индола.

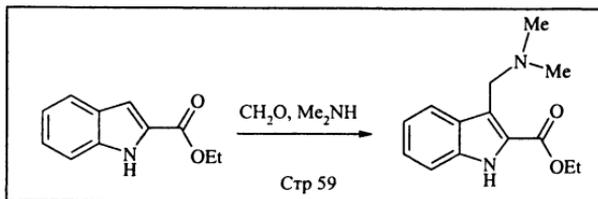
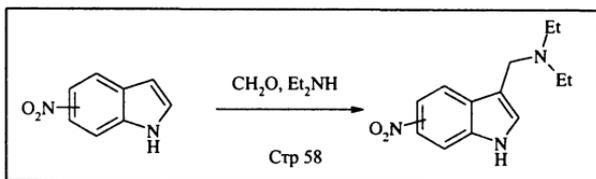
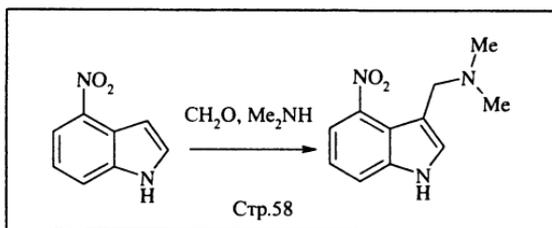
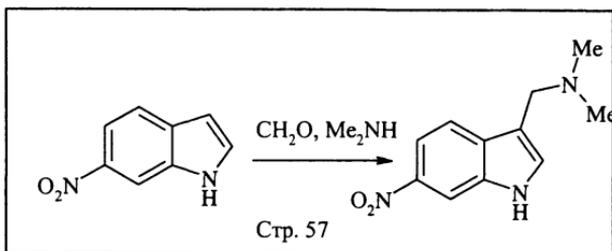
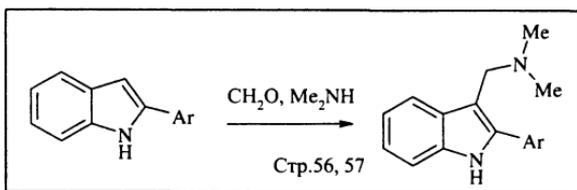
Мы надеемся, что книга окажет существенную практическую помощь студентам, аспирантам и широкому кругу химиков-органиков, занимающихся синтезом гетероциклических соединений, биологически активных веществ, красителей, средств химизации сельского хозяйства.

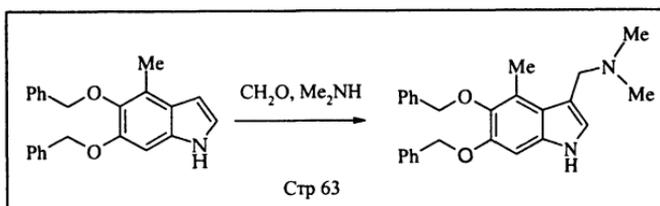
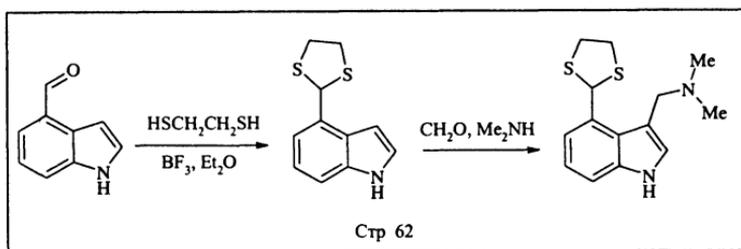
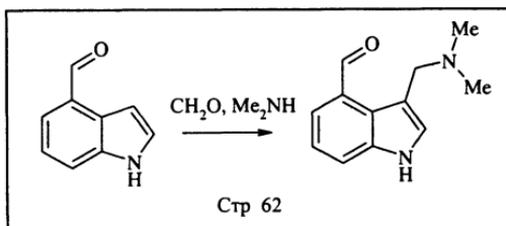
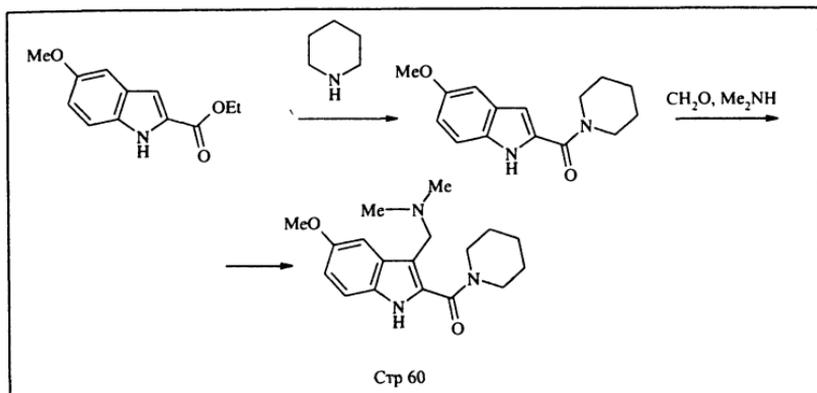
Авторы

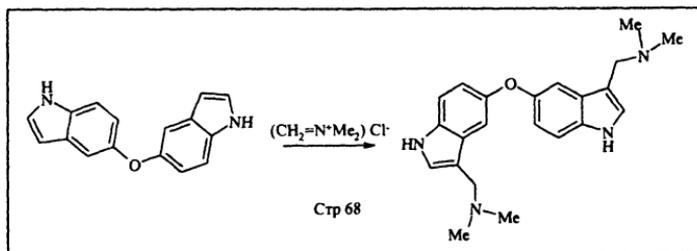
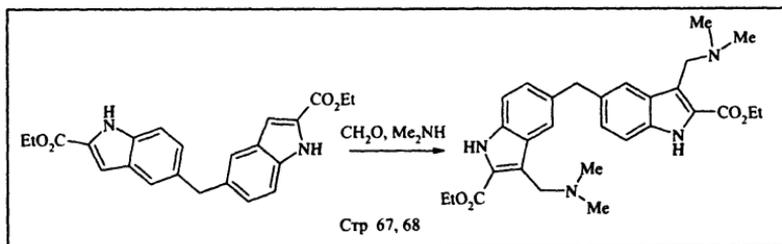
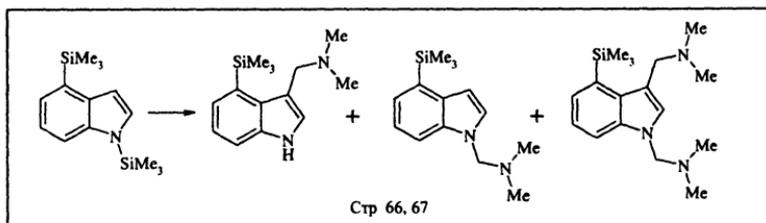
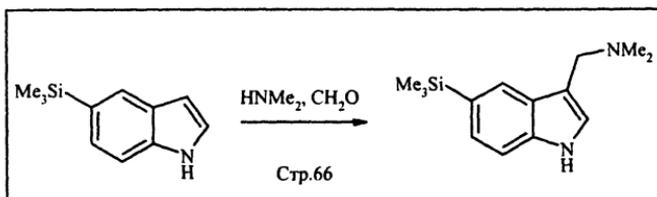
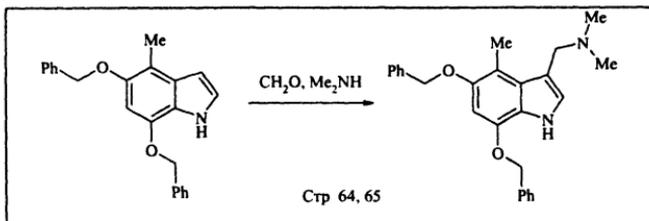


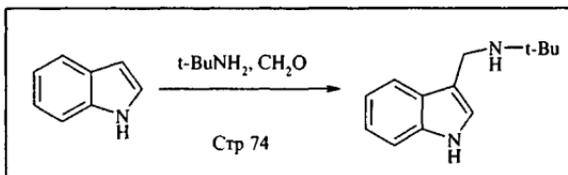
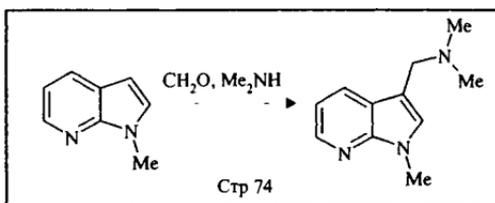
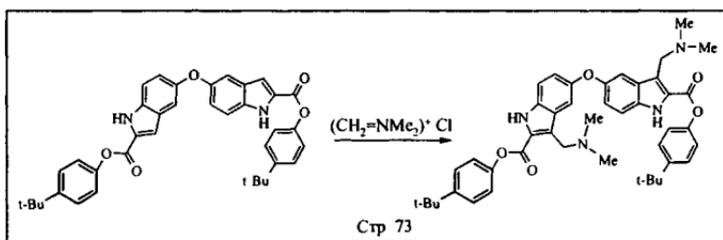
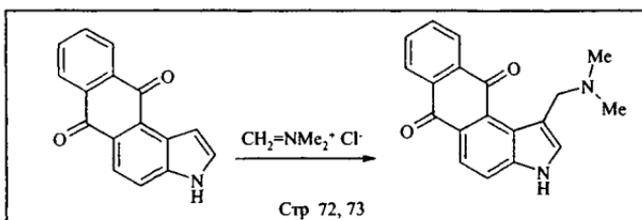
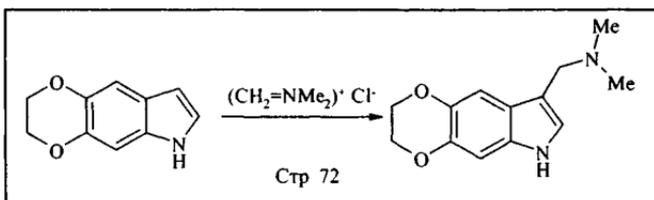


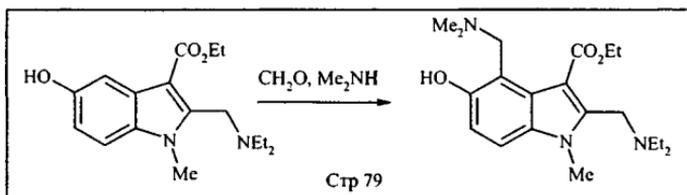
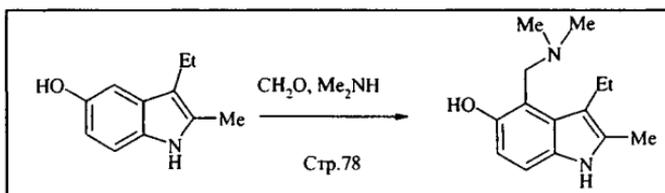
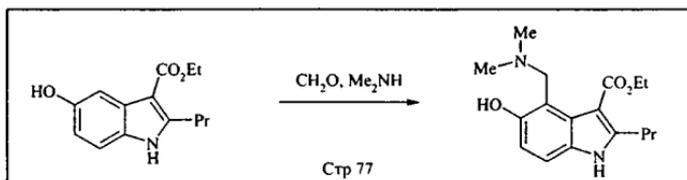
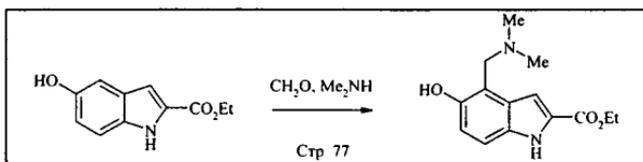
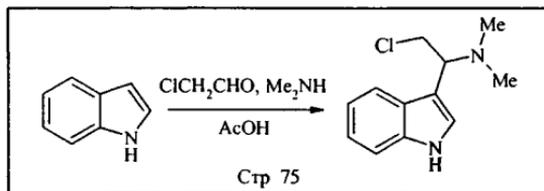
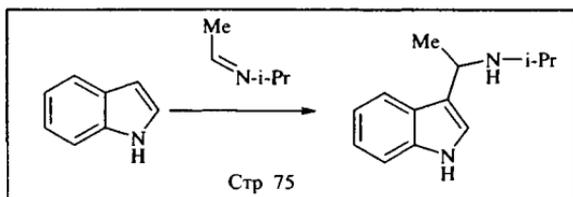


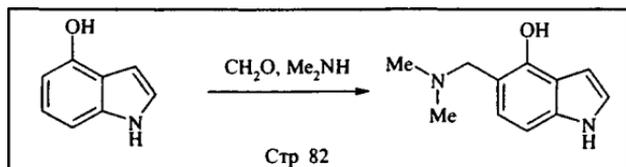
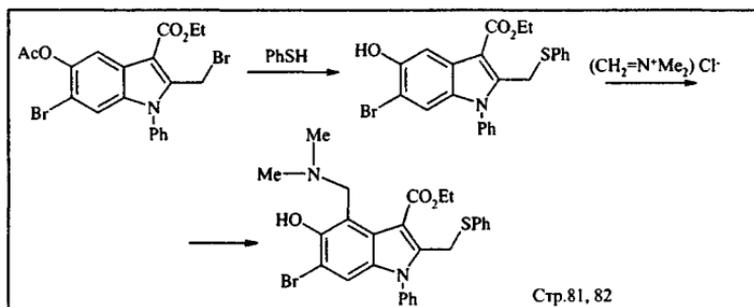
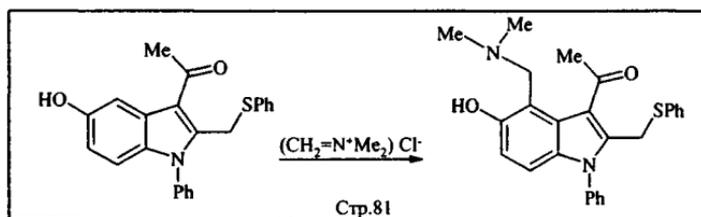
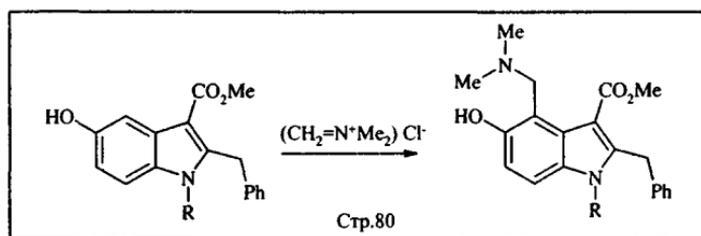
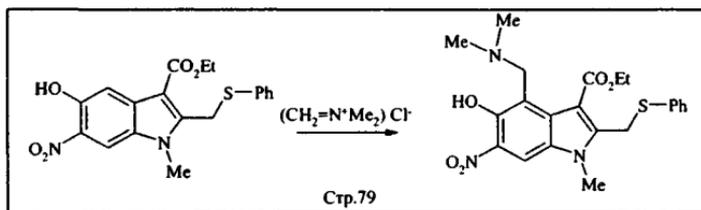


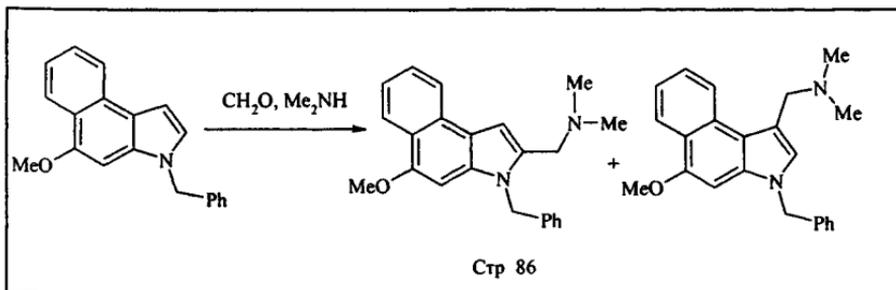
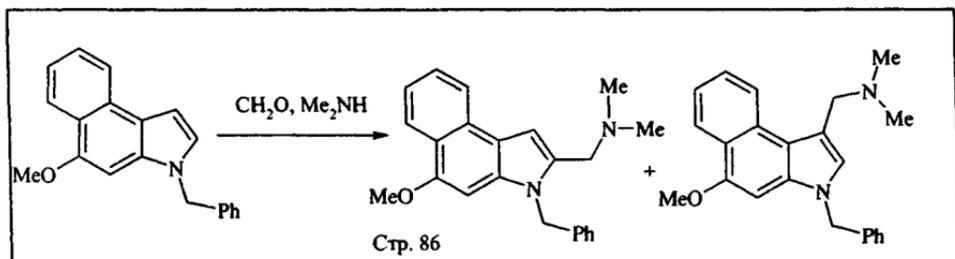
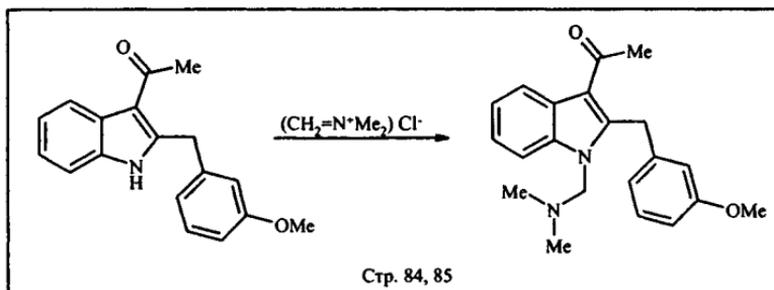
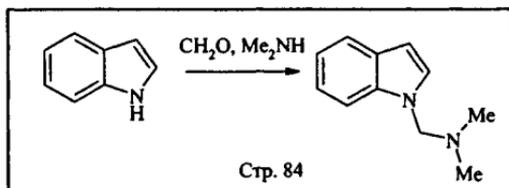
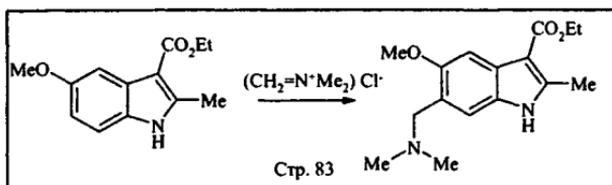


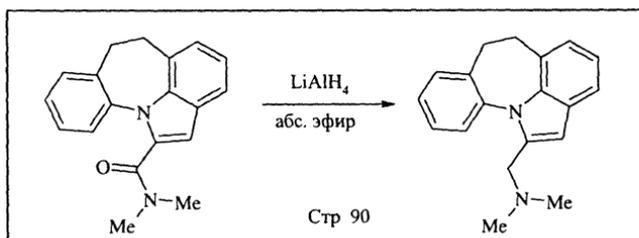
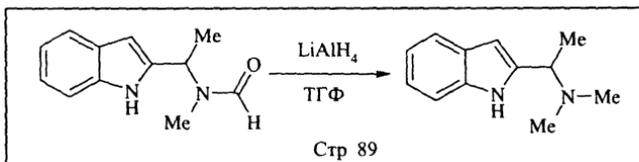
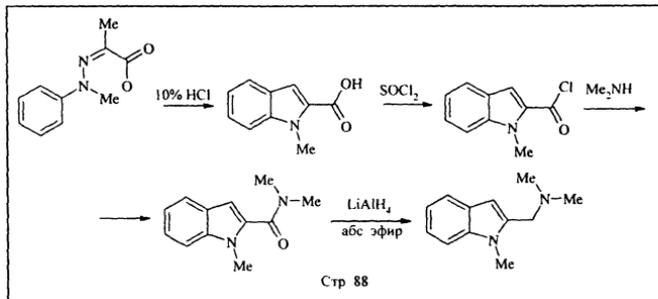
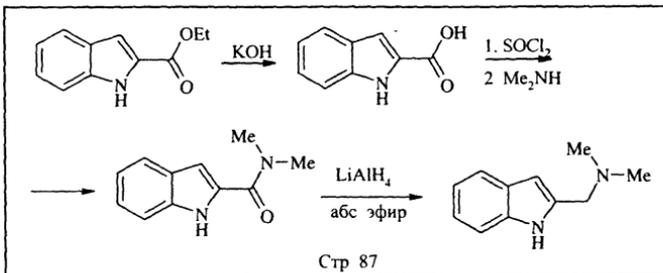


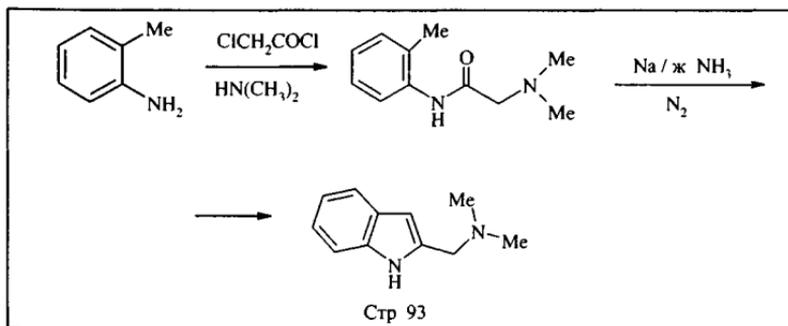
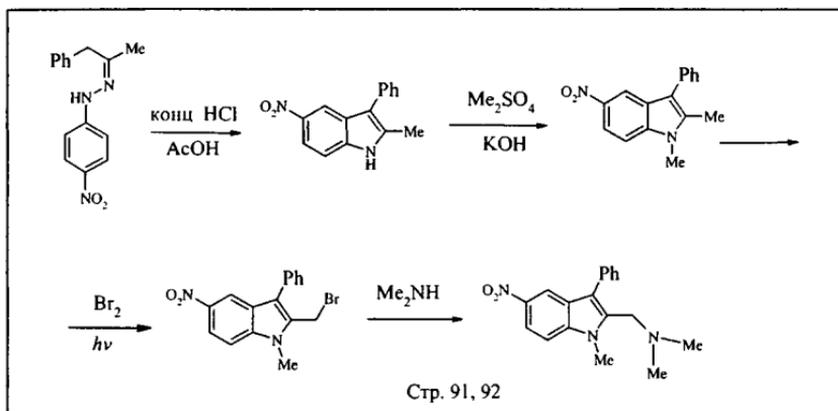
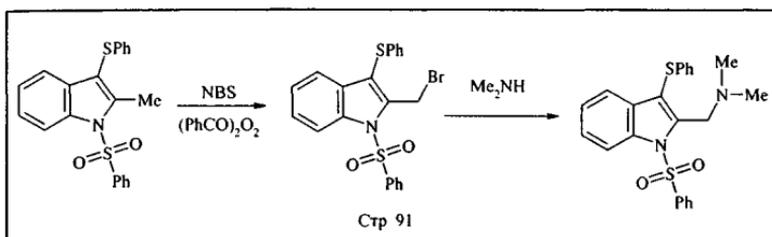
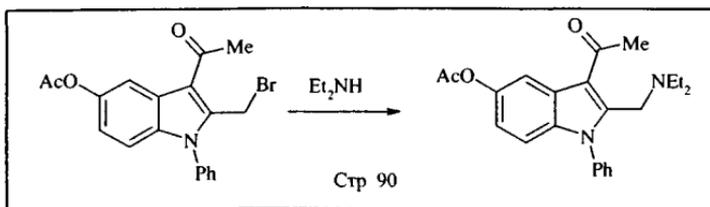


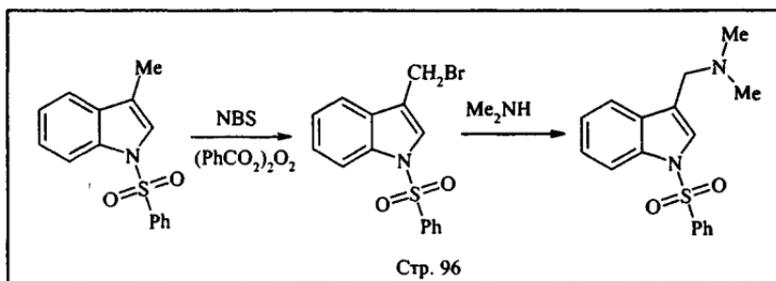
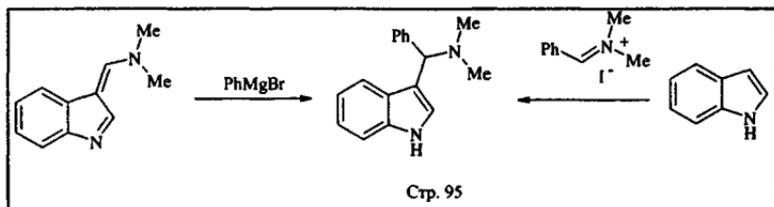
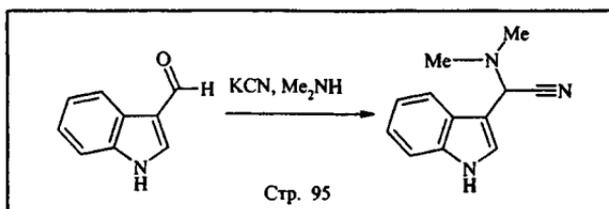
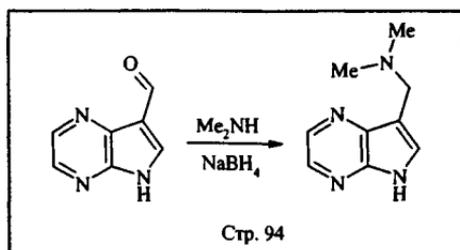
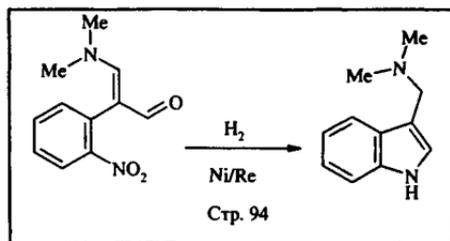


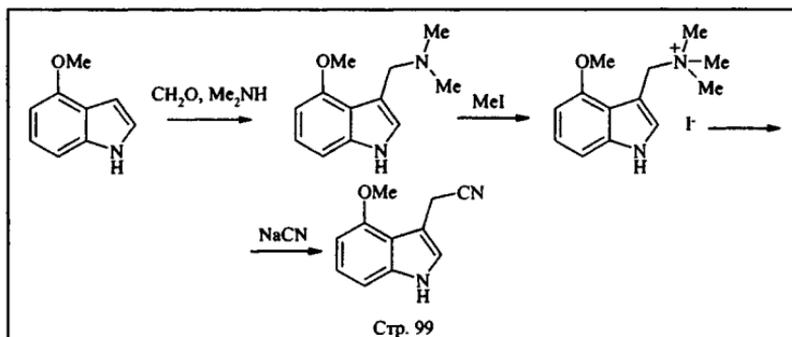
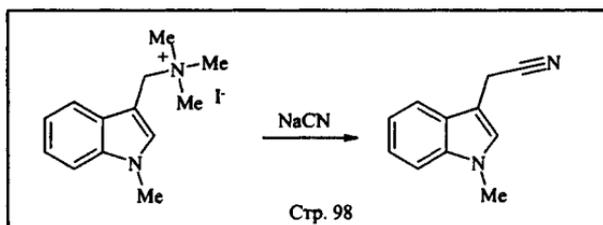
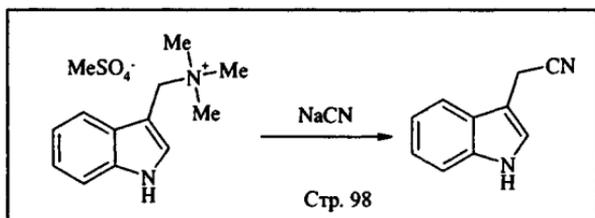
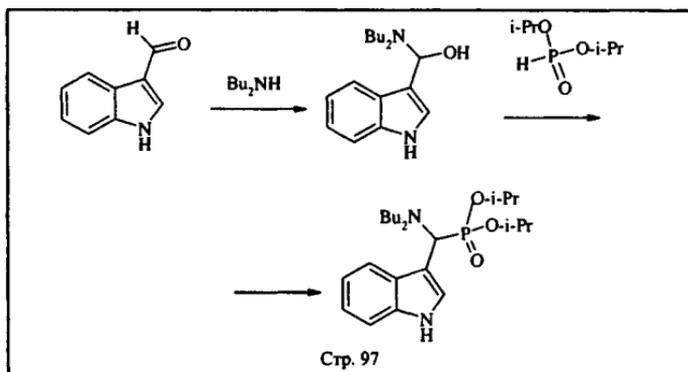


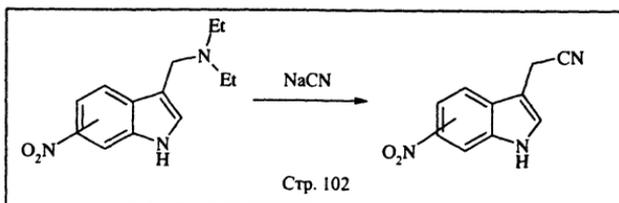
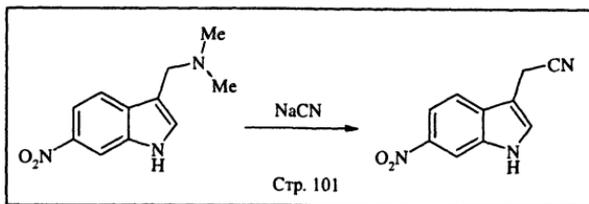
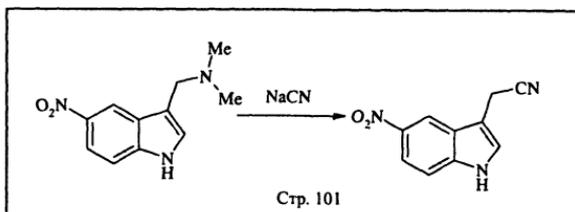
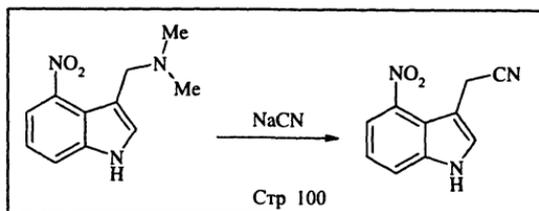
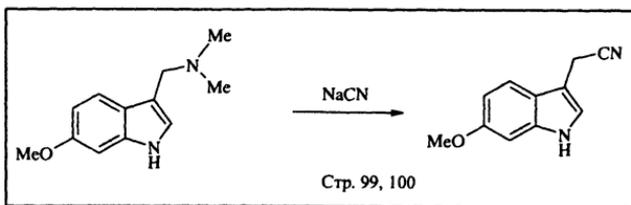


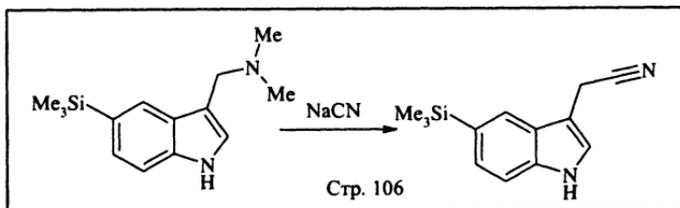
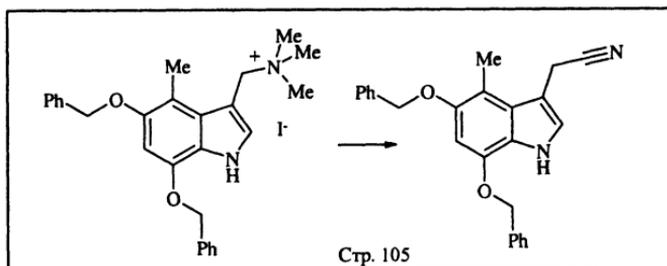
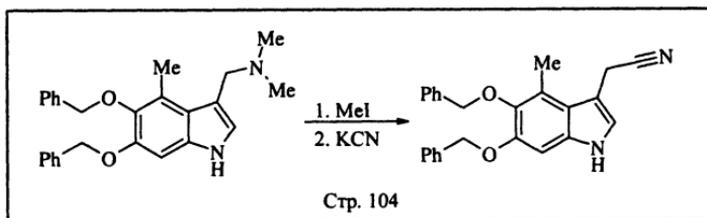
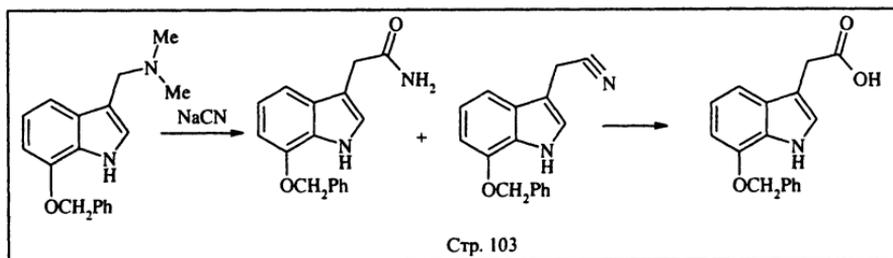
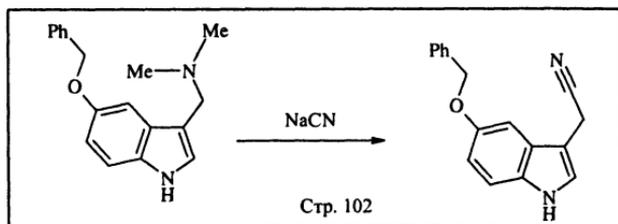


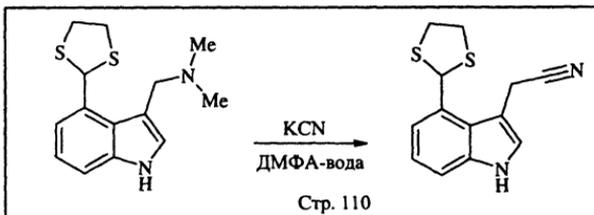
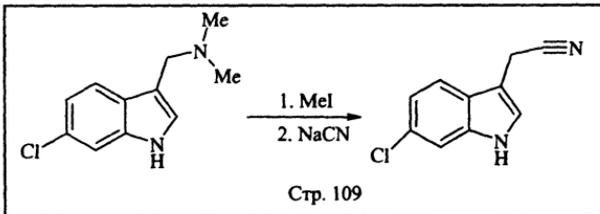
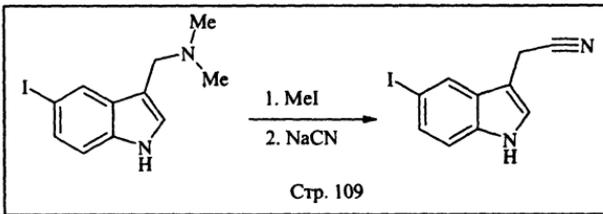
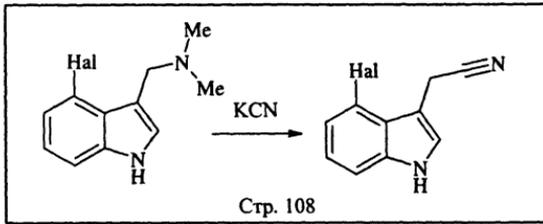
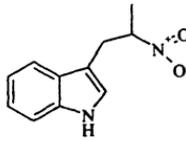


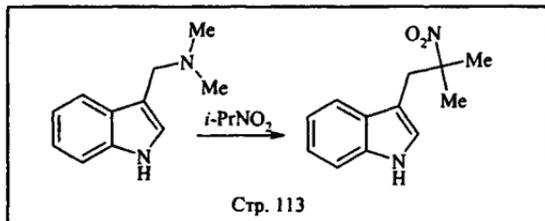
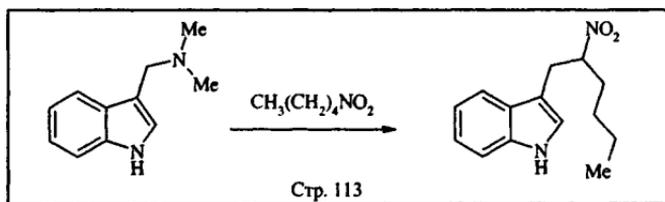
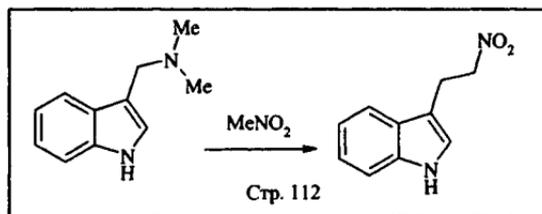
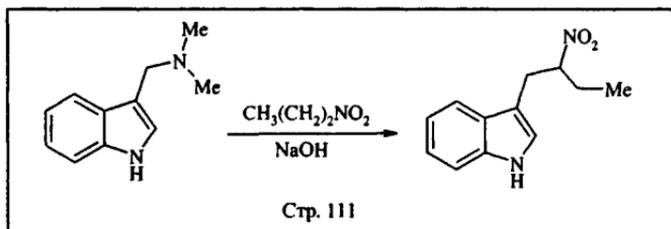
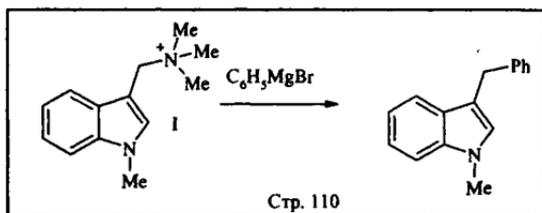


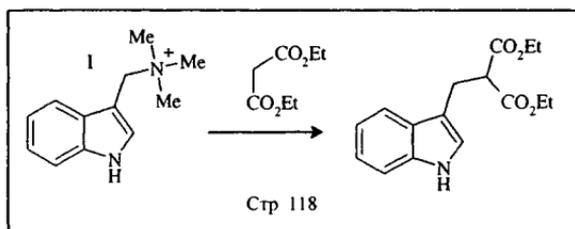
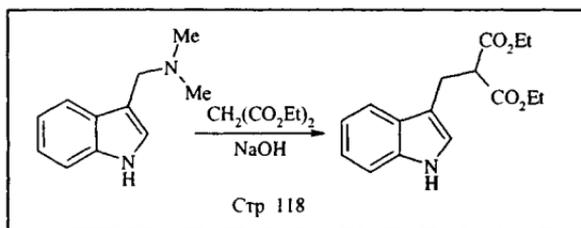
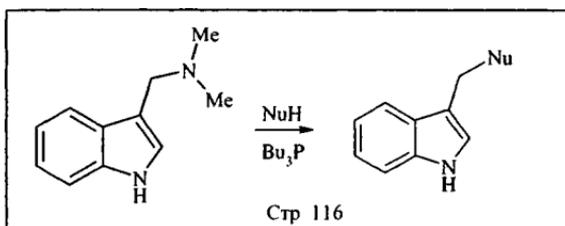
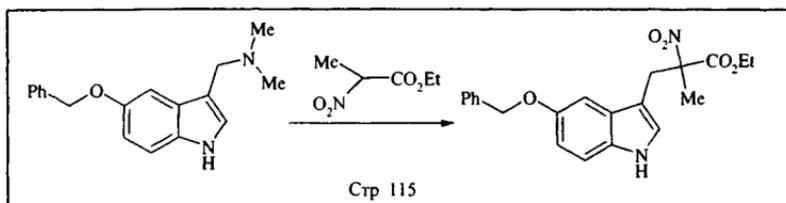
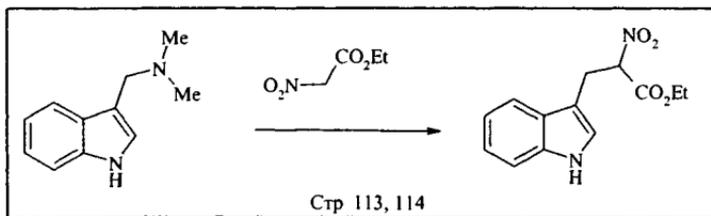


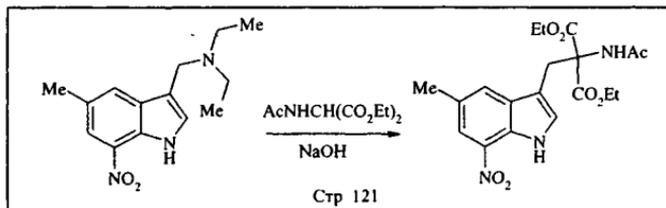
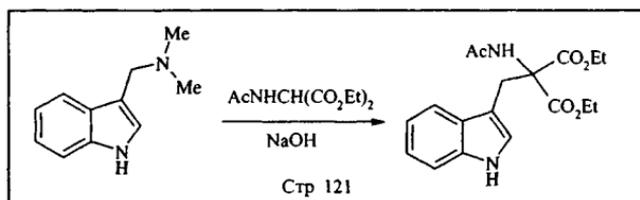
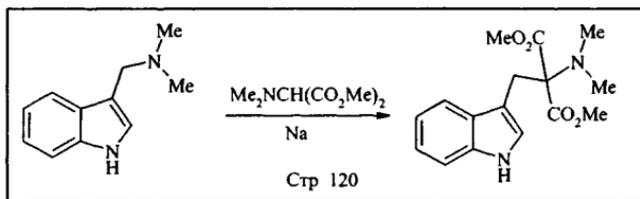
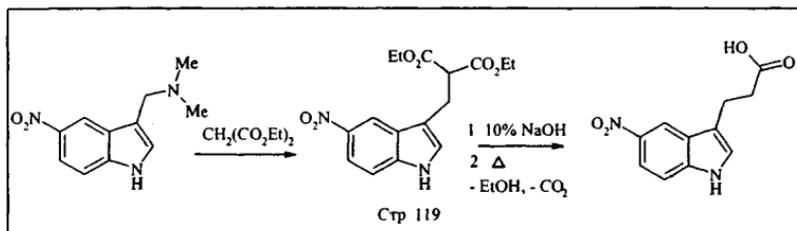
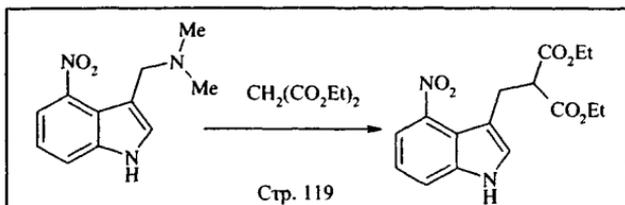


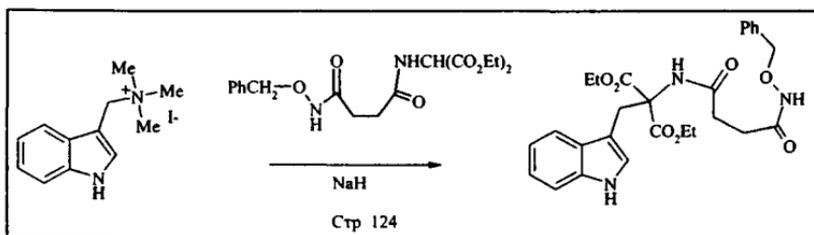
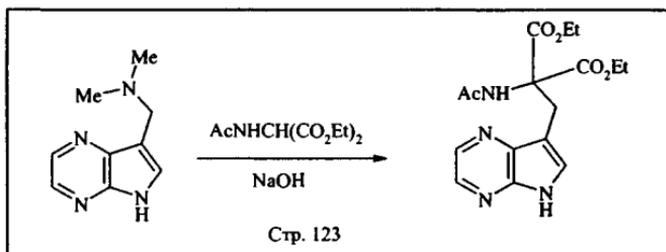
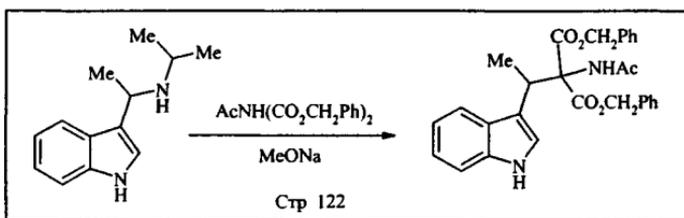
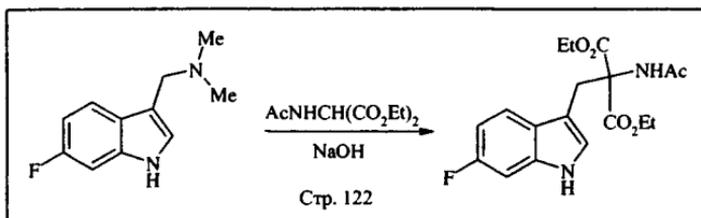
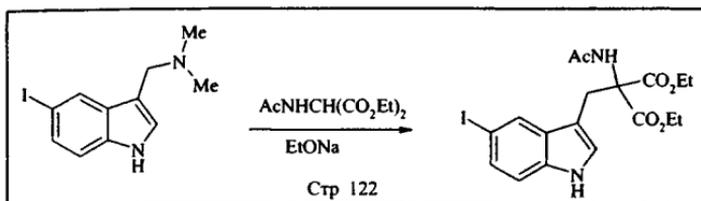


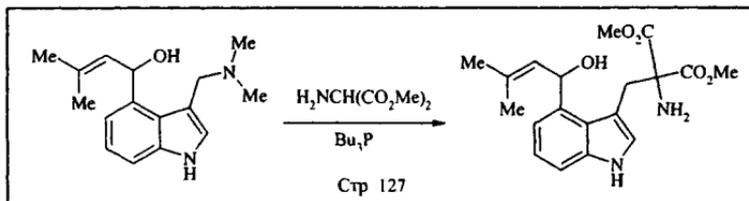
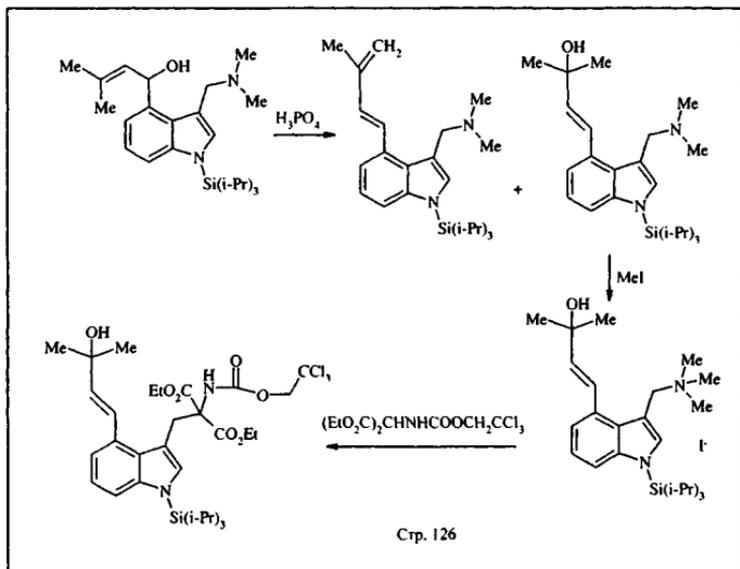
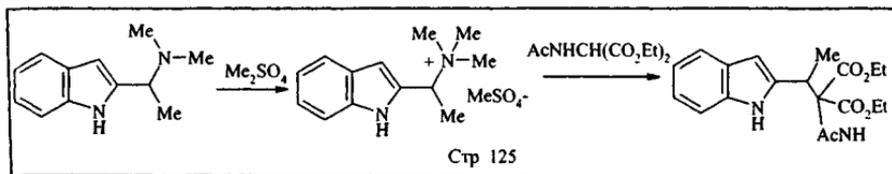
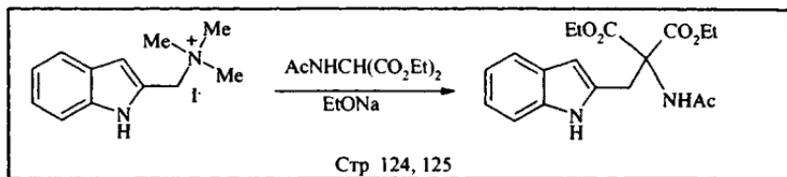


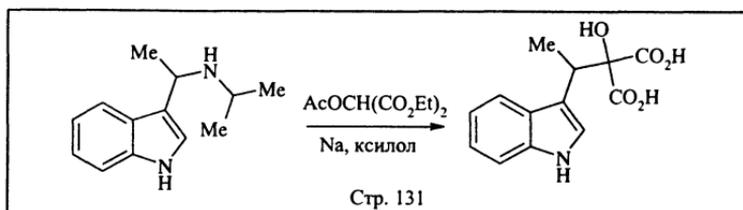
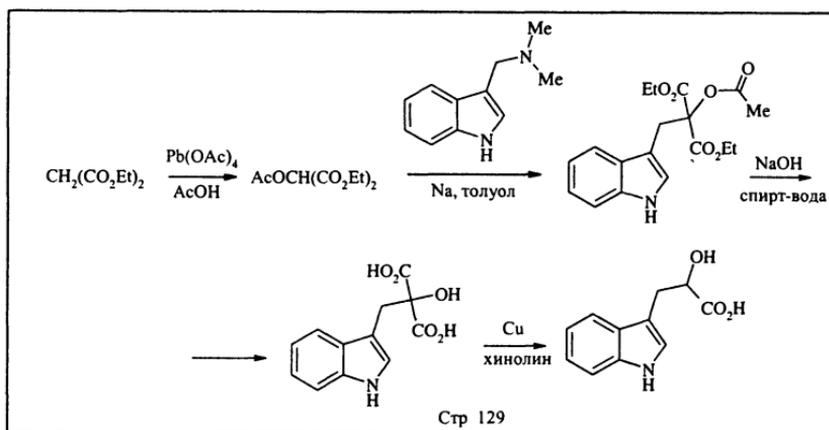
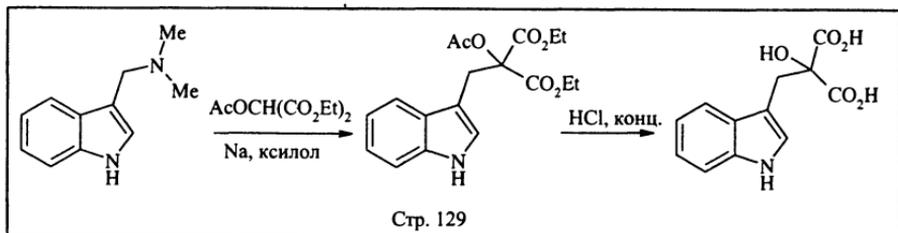
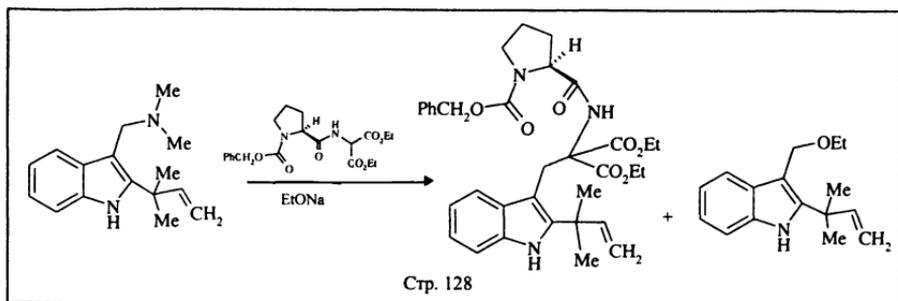


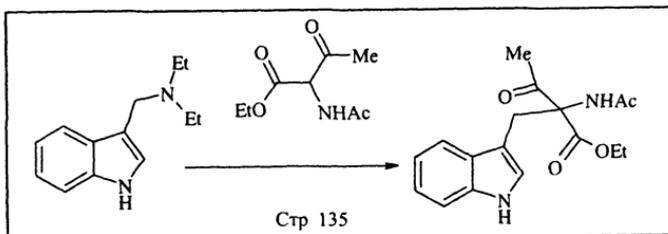
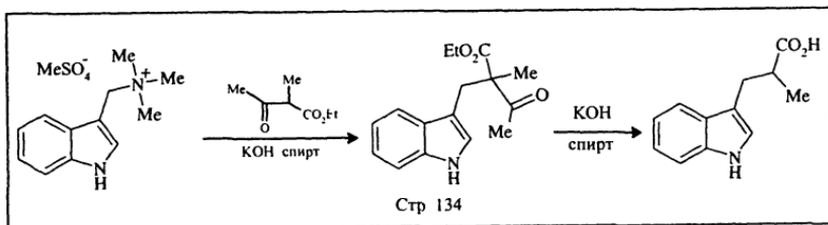
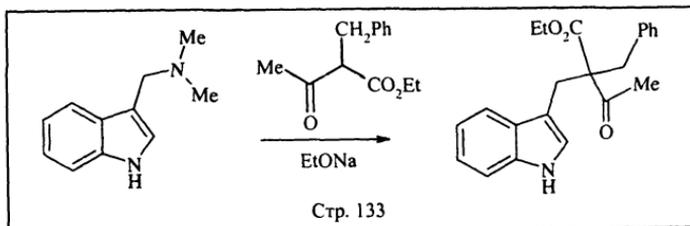
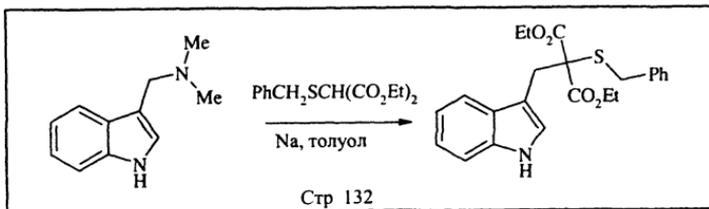


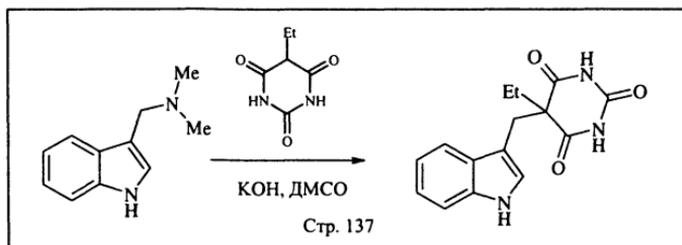
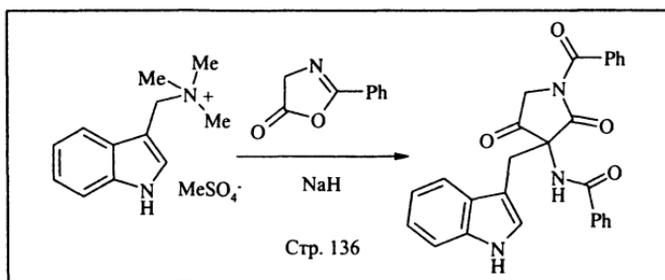
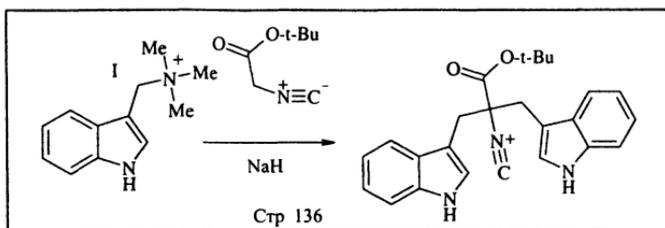
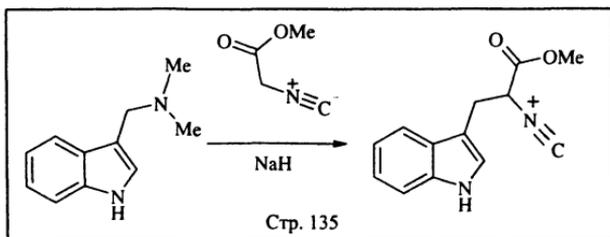


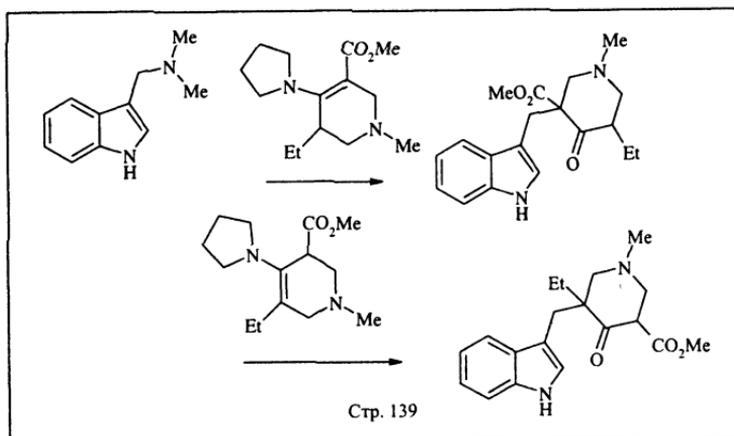
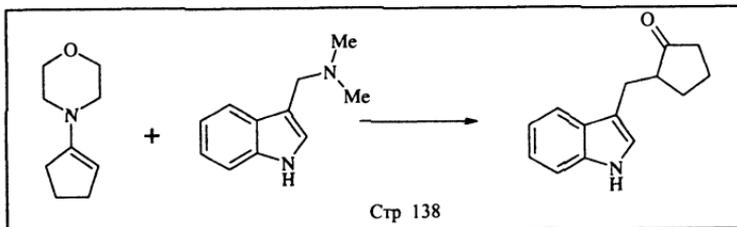
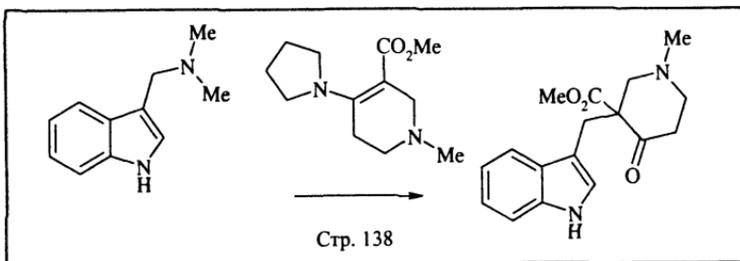
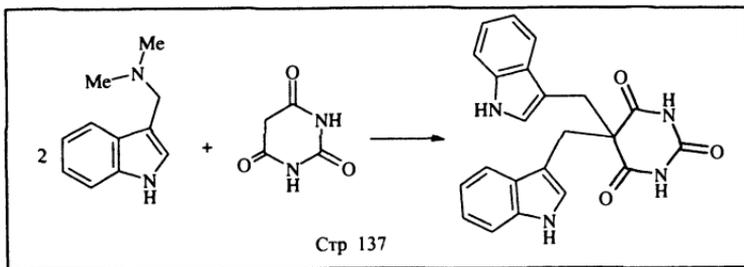


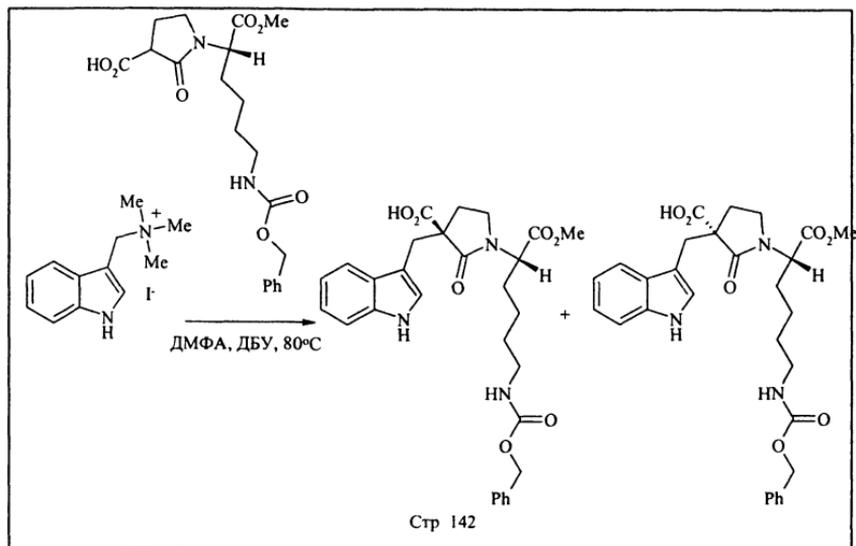
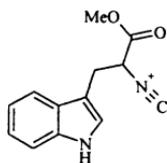
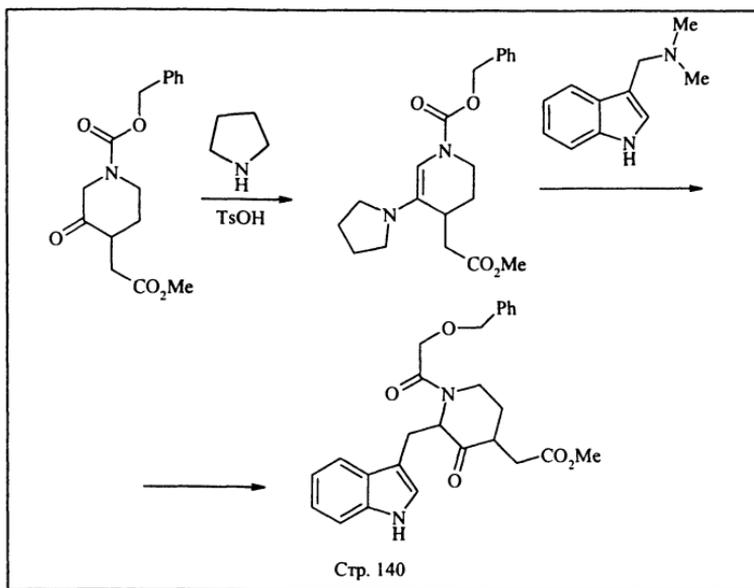


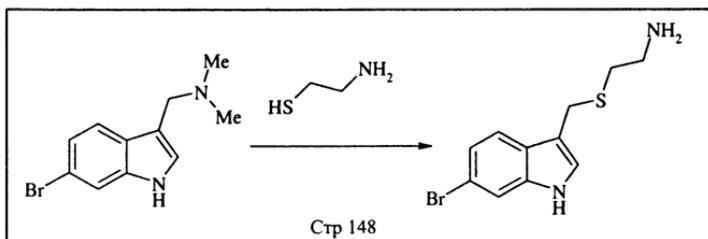
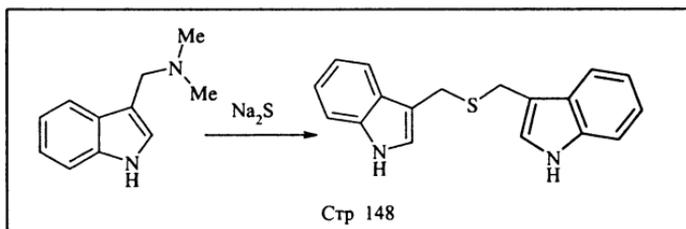
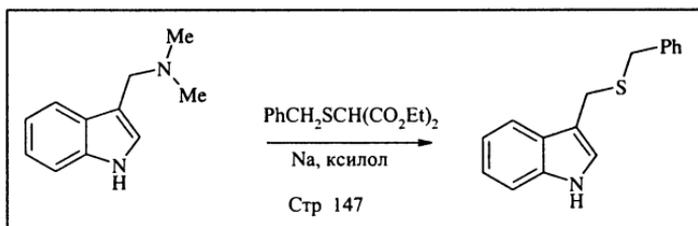
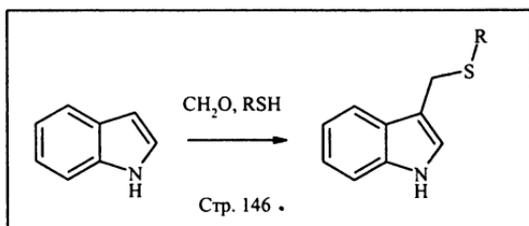
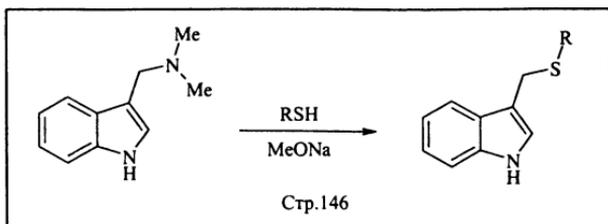


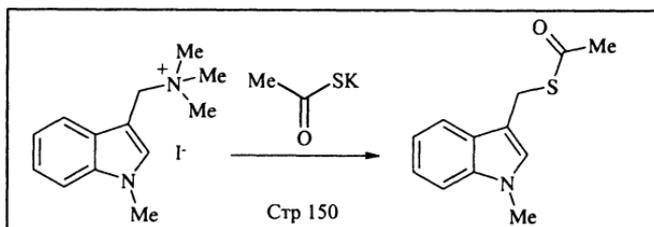
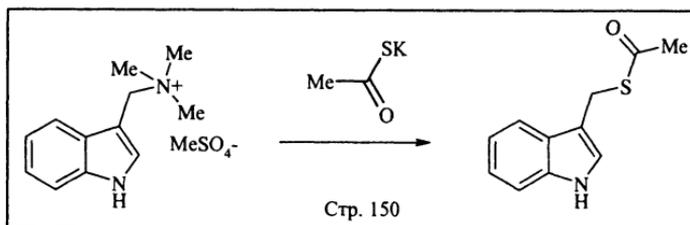
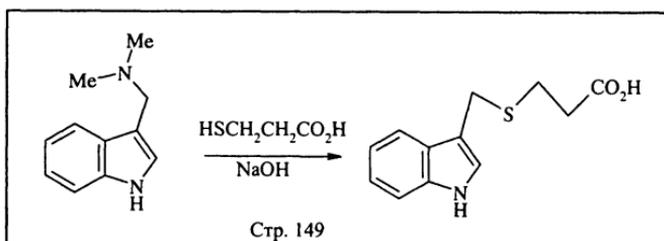
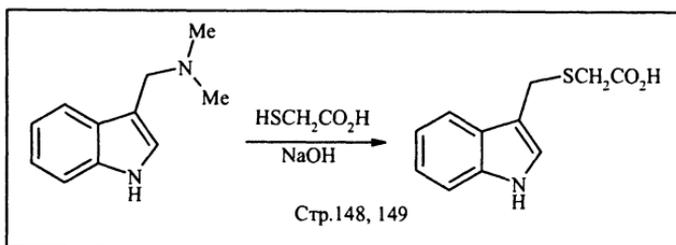
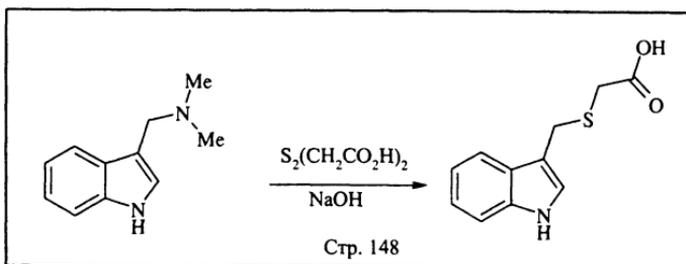


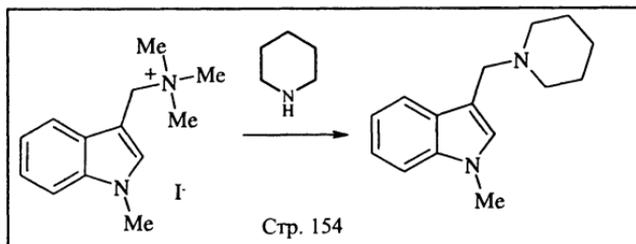
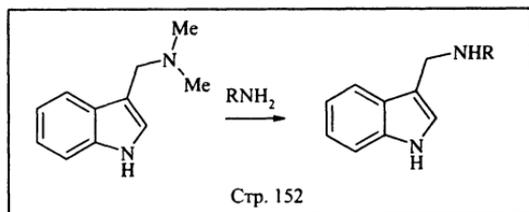
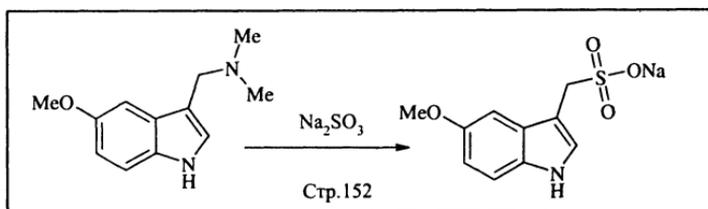
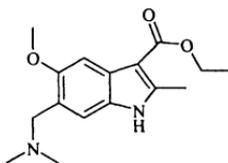
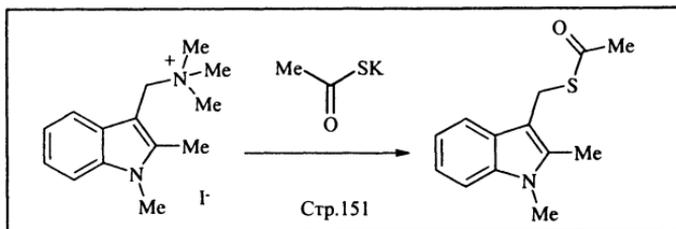


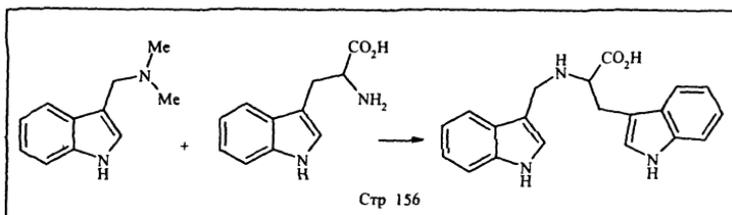
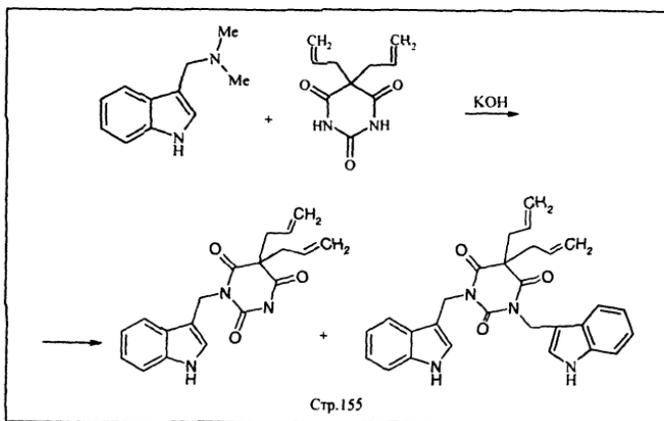
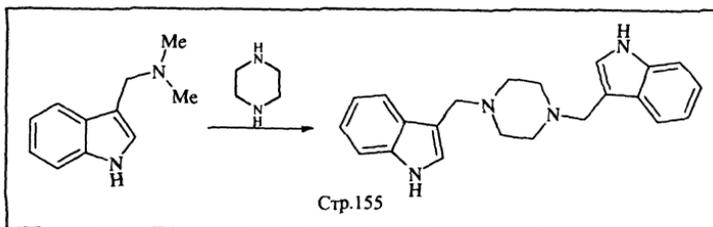
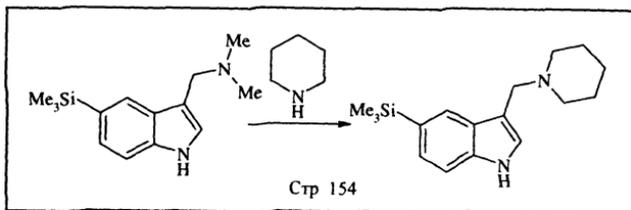


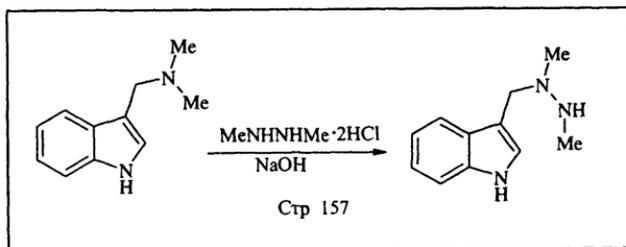
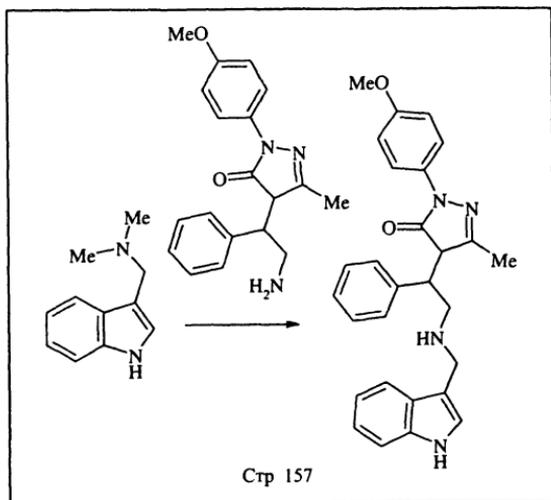
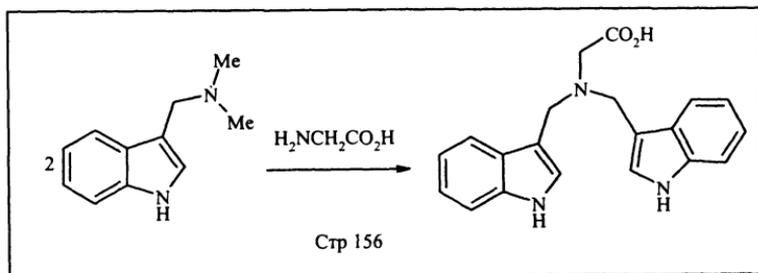


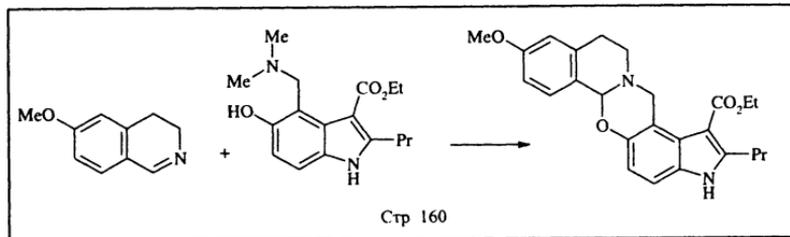
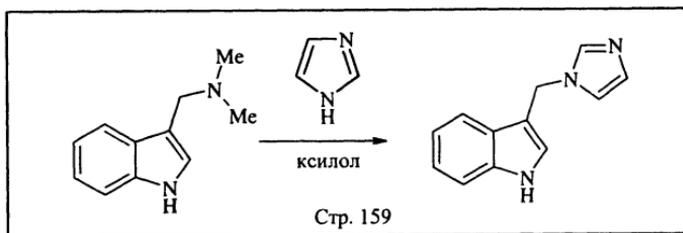
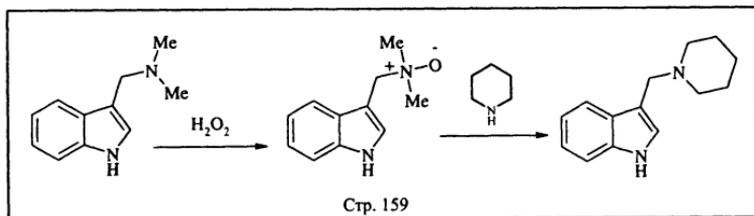
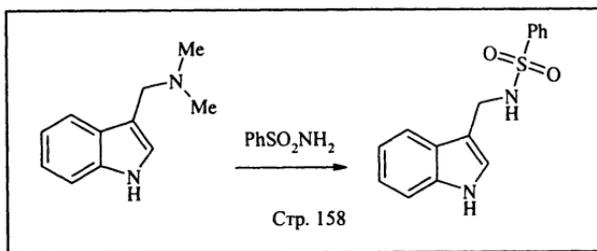
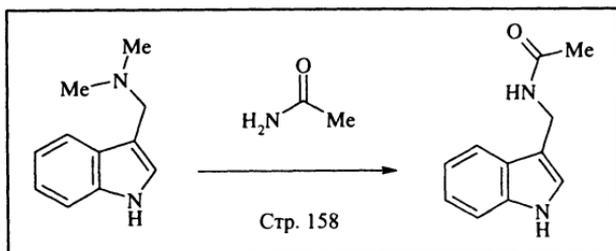


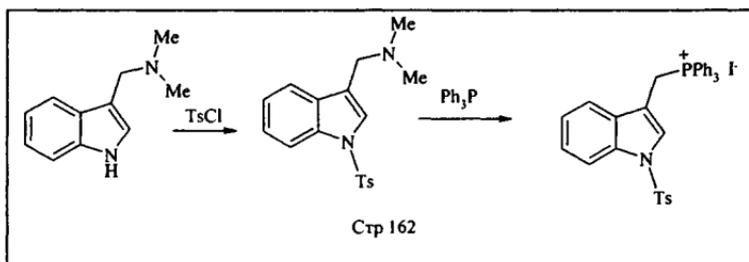
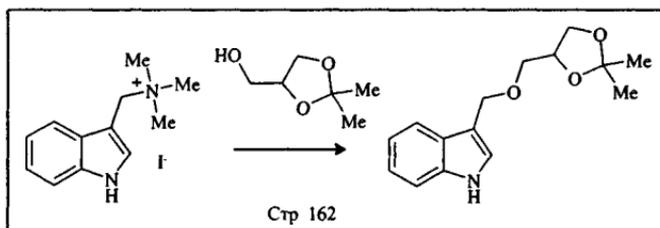
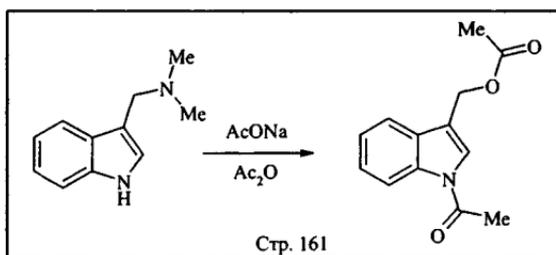
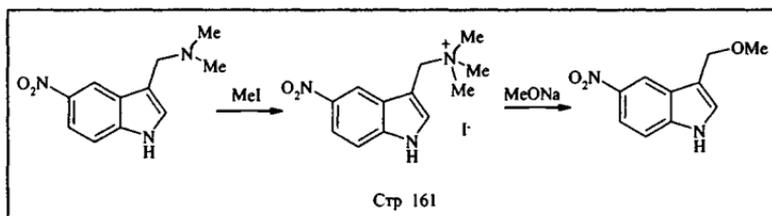
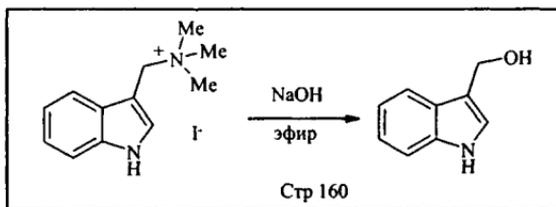


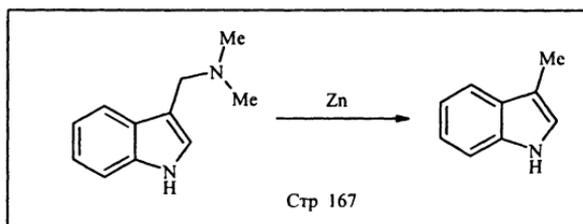
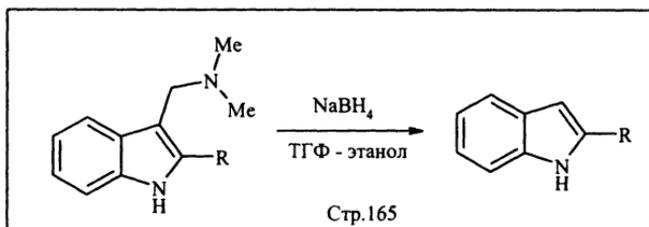
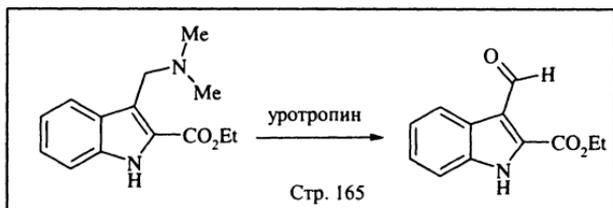
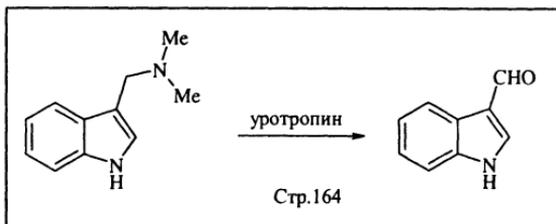
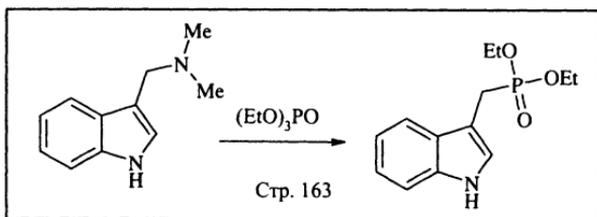


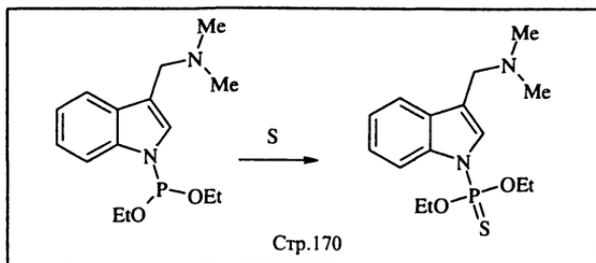
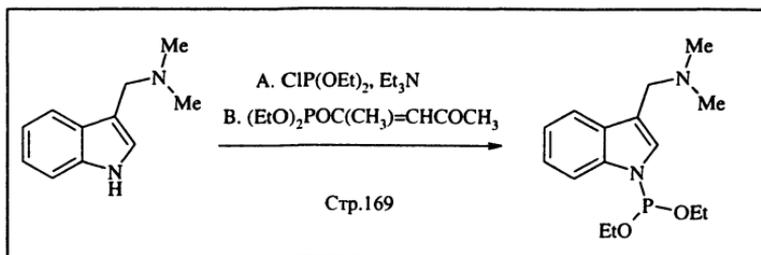
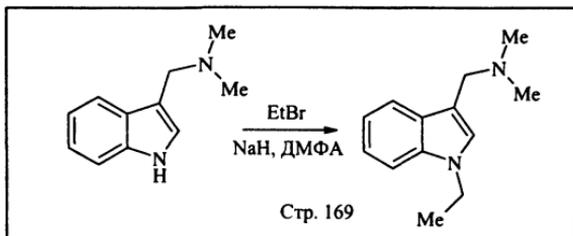
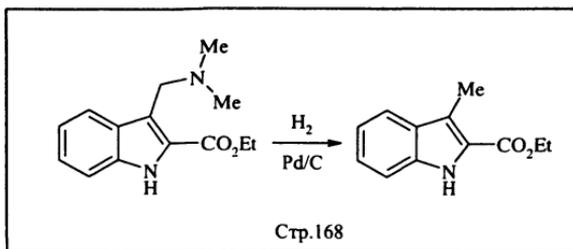


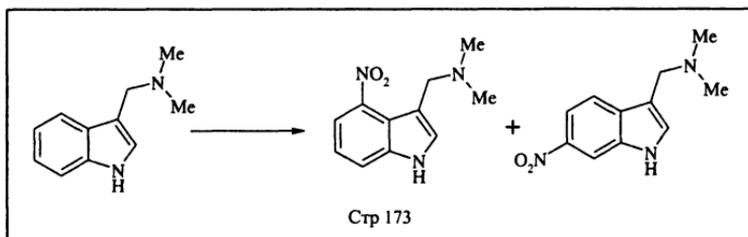
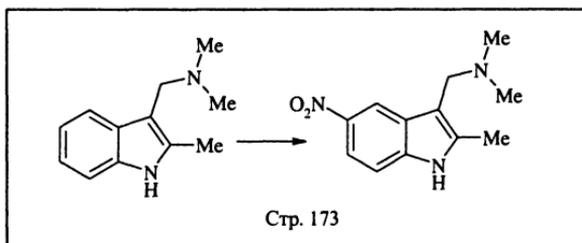
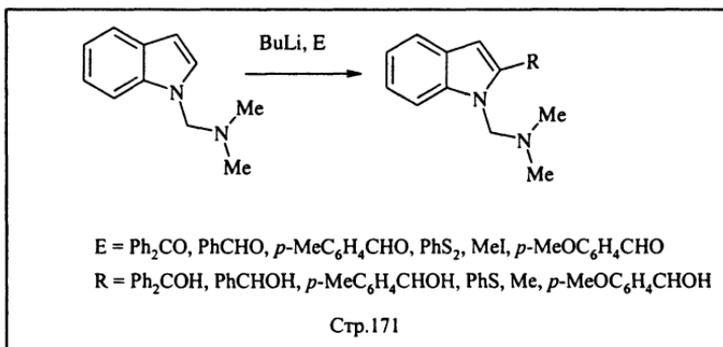
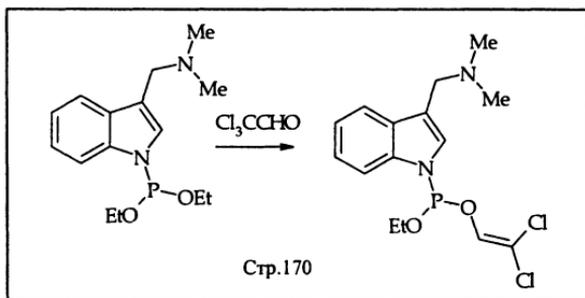


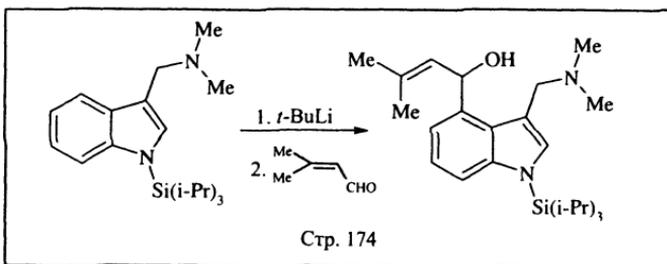








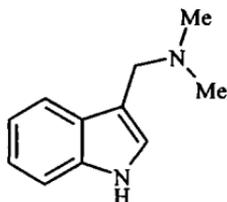




1. Методы получения граминов

Основным методом получения граминов, содержащих диметил(диалкил)аминометильную группу в положениях 3 и 1 пиррольного кольца и в различных положениях бензольного кольца индольного бицикла, служит реакция Манниха. Этот метод очень эффективен и дает возможность получать самые разнообразные производные граминов. Следует напомнить, что, как правило, незамещенное положение 3 является основным местом электрофильной атаки в молекулах индолов, поэтому реакция Манниха и служит основным методом получения производных грамина [3-(диалкиламино)метилиндолов]. Получение изограминов с (диметил-амино)метильной группой в бензольном кольце (4-, 5- и 6-изограмины) возможно только при наличии в нем сильных донорных заместителей. Инертность положения 2 к электрофильной атаке только в редких случаях позволяет получать указанным выше методом 2-(диалкиламино)метильные производные индола (2-изограмины), в связи с чем методы их синтеза представляют собой отдельный самостоятельный раздел, который включает в себя модификации заместителей, уже имеющихся в индоле, а также формирование индольного бицикла из ациклических предшественников.

Выделение 3-(диметиламино)метилиндола (грамина) из природного сырья



Порцию (10 кг) листьев *Acer saccharinum* высушивают при 40°C и размалывают, получают 3.75 кг лиственной основы, которую перемешивают 8 ч при кипячении с 20 л 95% этанола. Смесь отфильтровывают и экстракцию повторяют дважды со свежим растворителем. Объединенные спиртовые растворы концентрируют в вакууме, получают 2.5 л жидкого воскообразного спиртового раствора. К нему добавляют 2.5 л гексана. Затем к полученной смеси медленно при перемешивании прибавляют 2 л воды, оставляют на 1 сут. Темный гексановый слой дает отрицательный тест на алкалоиды и его далее не используют. Неалкалоидную промежуточную фазу

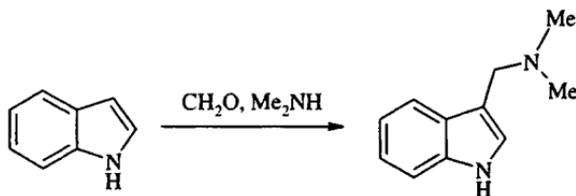
центрифугируют и отделяют от растворителя. Водно-спиртовый слой концентрируют в вакууме до густого сиропа. Этот сироп перемешивают с 1.5 л 2% фосфорной кислоты и 1 л эфира. Эфирный слой дважды экстрагируют 1 л свежеприготовленного 2% раствора фосфорной кислоты. Объединенные фосфорнокислые растворы промывают эфиром (2 x 100 мл) и затем доводят до pH 9 концентрированным водным аммиаком. Аммиачный раствор экстрагируют эфиром (4 x 1 л) и затем 1 л хлороформа, объединенные органические вытяжки сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Остаток экстрагируют 500 мл кипящего эфира. Неалкалоидный не растворимый в эфире остаток отделяют. Эфирный раствор экстрагируют 2% соляной кислотой (3 x 50 мл), объединенные кислотные растворы подщелачивают аммиаком до pH 9 и экстрагируют эфиром (3 x 100 мл). Эфирные растворы объединяют, сушат сульфатом магния и упаривают досуха. Алкалоидный остаток (1.9 г, 0.05%) затвердевает. Его дважды перекристаллизовывают из бензола, получают 1.1 г (0.03%) призматических кристаллов с т. пл. 131-132°C. Алкалоид не дает депрессии температуры плавления при смешении его с синтетическим грамином.

Вычислено: С, 75.82; Н, 8.10; N, 16.08. C₁₁H₁₄N₂. Найдено: С, 75.83, 75.69; Н, 8.29, 8.06; N, 16.02.

I.Pachter, D.Zacharias. *J. Org. Chem.*, **24**, 1285 (1959)

Синтез производных 3-(диалкиламнно)метилиндола по реакции Манниха

3-(Диметиламино)метилиндол (грамин)



А. Охлажденную льдом смесь 0.05 моль 40-50% водного раствора диметиламина и водного раствора формалина, содержащего 0.05 моль формальдегида, приливают к раствору 5.74 г (0.049 моль) индола в 7 мл ледяной уксусной кислоты. Образовавшийся прозрачный раствор оставляют на несколько часов при комнатной температуре, затем подщелачивают разбавленным раствором NaOH. Выпавший осадок грамина отфильтровывают, промывают водой и сушат в эксикаторе над KOH. Т. пл. 134°C (из ацетона или гексана). Выход 8.36 г (98%).

H.Kuhn, O.Stein, *Ber.*, **70**, 567 (1937)

В. К 20 г 48% водного диметиламина (0.22 моль), при охлаждении ледяной водой и хорошем перемешивании, прибавляют по каплям 15 г (0.2 моль) 40% раствора формалина с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 10-15°C. К этому раствору прибавляют 23 г (0.2 моль) индола с т. пл. 52°C и 0.5 г эмульгатора (примечание 1) в 3 мл воды. Реакционную смесь постепенно нагревают 1 ч при температуре не выше 60°C и хорошем перемешивании. Уже при комнатной температуре начинается образование эмульсии, а через 10-15 мин при температуре ~ 35-40°C смесь представляет собой сплошную тонкую эмульсию. При дальнейшем нагревании при 95-97°C через 5 ч эмульсия внезапно превращается в твердый, кристаллический грамин (в виде листочков). Для удобства перенесения из реакционной колбы кристаллической массы к горячей реакционной смеси прибавляют 100 мл нагретой до кипения воды и смесь перемешивают до полного охлаждения. Грамин отфильтровывают, промывают и высушивают до постоянной массы при 40°. Чешуйки желтоватого цвета со слабым запахом индола, т. пл. 126°C. Выход 32 г (91%). После очистки (растворением в разбавленной уксусной кислоте и добавлением небольшого избытка щелочи) выход 31 г (90%). Очищенный грамин представляет собой белый мелкокристаллический порошок, без запаха, т. пл. 127°C. По результатам титрования 0.1 н. соляной кислотой содержит 98.4% основного вещества (см. примечание 2).

Технологический регламент

В 30 литровой чугунный эмалированный аппарат, снабженный пароводяной рубашкой, обратным холодильником, мерником, механической мешалкой и термометром, загружают 8 кг 25% водного раствора основания диметиламина. В рубашку аппарата пускают холодную воду, охлаждают аппарат, включают мешалку и при непрерывном размешивании медленно спускают из мерника 3.1 кг 40% раствора формалина с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 10°C. После прибавления всего формалина смесь выдерживают при этой температуре 30 мин. После выдержки в тот же аппарат загружают 4.7 кг индола и раствор 40 г эмульгатора (сульфоната) в 0.1 л воды. Смесь при перемешивании нагревают до 60°C и выдерживают при этой температуре 1 ч. Затем температуру поднимают до 95-97°C и выдерживают при этой температуре и непрерывном перемешивании 5-6 ч. После этого к реакционной массе приливают 5-6 л воды, содержимое аппарата доводят до кипения выдерживают 2 ч. Реакционную массу охлаждают, грамин выгружают из аппарата, переносят на нутч-фильтр, промывают 5-6 раз холодной водой (по 2 литра на каждую промывку), хорошо отжимают и сушат в сушильном шкафу при 30-40° около 6-8 ч. Грамин получают в виде желтовато-серых чешуек со слабым запахом.

Выход грамина 5.8-6 кг. Полученный грамин по результатам анализа содержит 90-91% основного вещества.

Примечания.

1. В описываемом опыте в качестве эмульгатора применялся сульфонат. В случае применения сульфонола (в том же количестве) получались несколько лучшие результаты, выход грамина достигал 34 г (98%), а после очистки (аналогичной предыдущему) 32 г

(93,5%). Полученный грамин имел такую же т. пл. (127°C).

Применение эмульгаторов особенно важно потому, что дает возможность исходить из 25% водного раствора диметиламина (вместо 50-55%), что было использовано для серии полупроизводственных опытов получения грамина.

2. Грамин с т. пл. 127°C и содержанием ~ 98,5% основного вещества вполне пригоден для большинства препаративных целей; для получения гетероауксина (3-индолилуксусной кислоты) пригоден даже неочищенный грамин, с содержанием 90-91% основного вещества и с т. пл. 125-126°.

Для получения грамина с т. пл. 133 и 134° рекомендуется двукратная перекристаллизация из ацетона.

1. T. Wiel, C. I. Hsing, *Liebigs Ann. Chem.*, **526**, 188 (1936)

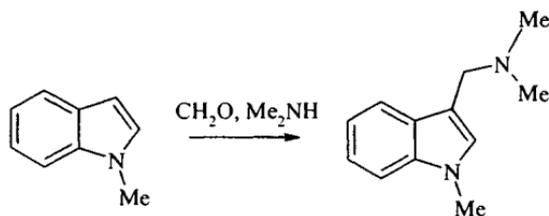
2. H. Kahn, O. Stein, *Ber.*, **70**, 567 (1936).

3. А. П. Орехов, С. С. Норкина, *ЖОХ*, **7**, 673 (1937)

4. H. F. Dobeneck, G. Marech, *Angew. Chemie*, **63**, 469 (1951)

ИРЕА, Выпуск 2, 1961, стр. 106

3-(Диметиламино)метил-1-метилиндол



Смесь 36 мл (0.2 моль) 25% водного диметиламина и 40 мл ледяной уксусной кислоты охлаждают в ледяной бане, при температуре 5°C

прибавляют 15 мл (0.2 моль) 40% водного формальдегида. Полученную смесь охлаждают до 5°C и за один раз прибавляют к 23.7 г (0.18 моль) N-метилиндола. Реакционную смесь аккуратно встряхивают до однородного состояния; во время встряхивания температура поднимается выше 50°C. Затем смесь оставляют на 24 ч при ~ 20°C, выливают в раствор 40 г гидроксида натрия в 400 мл воды, выделившееся масло экстрагируют эфиром (1 x 300 мл и 1 x 200 мл). Эфирный экстракт промывают ~ 500 мл 1 н. соляной кислоты (до тех пор пока они не перестают мутнеть при подщелачивании). Объединенные кислотные вытяжки подщелачивают избытком 10% раствора гидроксида натрия. Выделившееся основание экстрагируют эфиром (2 x 200 мл). Эфирный экстракт промывают, высушивают и упаривают, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 26.3-26.9 г (77-79%) т.кип. 94-97°C (0.2 мм.рт.ст.). Аналитический образец, т. кип. 94-96°C (0.2 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1.5743.

Вычислено, %: С 76.52; Н 8,51. $C_{12}H_{16}N_2$. Найдено, %: С 76.64; Н 8.62.

Пикрат кристаллизуется из спирта в виде жёлтых призм, т. пл. 145-146°C.

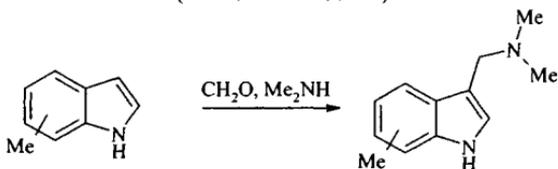
Вычислено, %: С 51.81; Н 4.59. $C_{18}H_{19}N_5O_7$. Найдено, %: С 52.05; Н 4.55.

Йодметилат 1-метилграмина

К раствору 8.5 г (0.045 моль) 1-метилграмина в 40 мл абсолютного этанола за один раз прибавляют 7.8 г (0.05 моль) метил йодида. Так как протекает экзотермическая реакция, то смесь охлаждают для предотвращения потери метилйодида. Смесь оставляют на 1 ч при комнатной температуре, в течение этого времени большая часть вещества выкристаллизовывается, смесь охлаждают, осадок отделяют и дважды промывают абсолютным этанолом и трижды безводным эфиром, сушат в атмосфере азота, выход 14.3-14.6 г (96-98%). т.разл. 193-195°C

H. Snyder, E. Eliel. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1703 (1948)

Метилграмины (Общая методика)



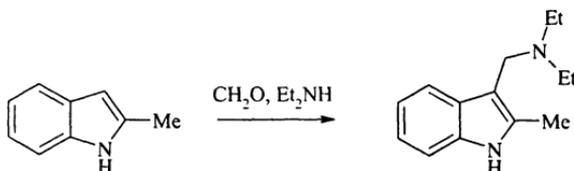
К 15 мл (0.1 моль) 33% водного раствора диметиламина в 15 мл уксусной кислоты медленно добавляют при охлаждении с такой скоростью, чтоб температура не превышала 5°C. Затем прибавляют 7.5 мл (0.1 моль)

40% раствора формальдегида при температуре ниже 5°C. Полученный раствор приливают к 13.1 г (0.1 моль) метилиндола и смесь встряхивают. Метилиндол растворяется с выделением тепла в течение 2-3 мин, смесь оставляют при комнатной температуре на 4 ч, затем выливают в 2 н. раствор гидроксида натрия, оставляют на ночь в холодильнике, метилграмин отфильтровывают. По этой методике были получены следующие метил-3-диметиламинометилиндола:

Заместитель	Выход в %	т.пл °С
2-Me	100	116-117
4-Me	97	128-129
5-Me	100	133
6-Me	99	117
7-Me	100	114

H.Rydon. *J.Chem.Soc.*, 705 (1948)

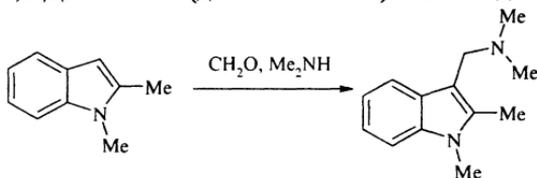
3-(Диэтиламино)метил-2-метилиндол



К охлажденной смеси 2.78 г (0.038 моль) диэтиламина и 1.6 мл (0.019 моль) 30% формальдегида в 2.5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 2.5 г (0.019 моль) 2-метилиндола и оставляют на ночь при комнатной температуре. На следующий день оранжевый раствор выливают в воду, осадок отфильтровывают. Фильтрат подщелачивают гидроксидом натрия, выход основания Манниха 2.1 г (51%), т. пл. 89-90°C (из 80% метанола). Найдено: С 78.3; Н 9.40; N 13.05. $C_{14}H_{20}N_2$. Вычислено: С 77.7; Н 9.32; N 12.95.

R.Dahibom, A.Misiorny. *Acta Chem. Scand.*, 9, 1074 (1955)

1,2-Диметил-3-(диметиламино)метилиндол

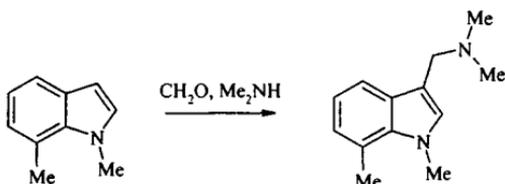


В 5.8 мл (0.04 моль) 33% водного раствора диметиламина при охлаждении льдом медленно вводят 5.8 мл ледяной уксусной кислоты,

поддерживая температуру не выше 5°C, затем при той же температуре добавляют 2.9 мл (0.038 моль) 40 % формалина. Полученный раствор приливают при перемешивании к 5 г (0.034 моль) 1,2-диметилиндола. Через 6-7 ч при 20° С реакционную смесь выливают в 120 мл 2 н. едкого натра. Основание извлекают эфиром (3 x 100 мл), экстракт промывают водой, сушат Mg₂SO₄ и перегоняют. Выход 4.8 г (70%) с т. кип. 156-157°C / 5 мм.рт.ст, т. пл. гидрохлорида 196-196°C (из смеси спирт -эфир).

Q.Berti , A.Da Settimo, *Gazz. chim. ital.*, **90**, 525 (1960)

1,7-Диметил-3-(диметиламино)метилиндол

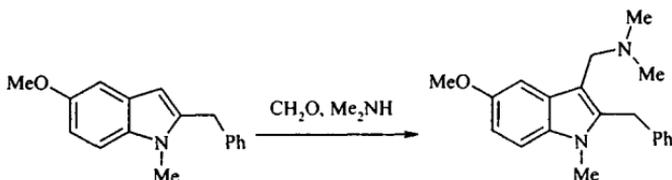


К водному раствору 3 мл (0.02 моль) 33% диметиламина, поддерживая температуру ниже 5°C, добавляют 3 мл уксусной кислоты, затем 1.5 мл (0.02 моль) 40% формальдегида, этот раствор приливают к 2.9 г (0.02 моль) 1,7-диметилиндола, который растворяется при встряхивании смеси при комнатной температуре. Через 16 ч раствор подщелачивают и экстрагируют эфиром. Порцию эфирного раствора плохо кристаллизующегося основания обрабатывают раствором пикриновой кислоты в эфире, получают пикрат 1,7-диметилграмина в виде оранжевых игол, т. пл. 142°C (из этанола).

J.Cook, R.Gailey, J.Loudon. *J.Chem.Soc.*, 568 (1954)

2-Бензил-3-(диметиламино)метил-1-метил-5-метоксииндол

(Общая методика)



Смесь 0.1 моль N-замещенного 2-бензил-5-метоксииндола , 0.2 моль

солянокислого диметиламина (25% раствор в воде), 0.2 мол 40% формалина и 160 мл диоксана перемешивают 4 ч при 40-45°C, растворители отгоняют в вакууме. Остаток тщательно смешивают с небольшим количеством воды. Осадок гидрохлорида N-замещенного 2-бензил-5-метоксиграмина отфильтровывают, промывают на фильтре водой, затем ацетоном. Для получения оснований метанольный раствор гидрохлоридов подщелачивают и затем разбавляют водой.

По приведенной методике были получены:

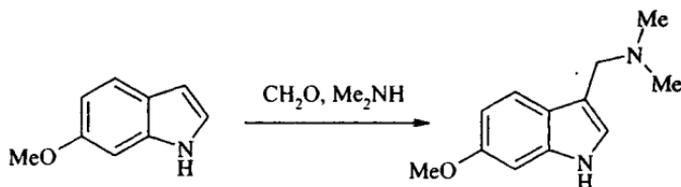
2-Бензил-3-(диметиламино)метил-1-метил-5-метоксииндол, т. пл 104-105°C (из метанола), Гидрохлорид, т.пл. 202-203°C. Выход 84%.

1,2-Дибензил-3-(диметиламино)метил-5-метоксииндол, т. пл. 90-91°C (из метанола). Гидрохлорид 207-208°C. Выход 98%.

2-Бензил-3-(диметиламино)метил-5-метокси-1-фенилиндол, т. пл 101-102°C (из метанола). Гидрохлорид 174-175°C. Выход 81% (время реакции 6 ч при 60-65°C).

В.И.Шведов, Г.Н.Курило, А.Н.Гринев. ХГС, № 7, 208 (1971)

3-(Диметиламино)метил-6-метоксииндол



А. Раствор 2.37 г (0.016 моль) 6-метоксииндола в 15 мл спирта прибавляют при температуре от 0 до -2°C к перемешиваемой и охлаждаемой смеси 3.6 мл (0.02 моль) 25% диметиламина, 1.7 мл (0.02 моль) 37% формалина и 4 мл ледяной уксусной кислоты, затем нагревают 3 ч при 30°C, охлаждают до 10°C, подкисляют 32.5 мл 2 н. соляной кислоты, обрабатывают активированным углем и фильтруют. Фильтрат охлаждают до 0°C, постепенно прибавляют, сохраняя температуру, 35 мл 20% едкого натра, после чего оставляют в холодильнике. Осадок отфильтровывают. Выход 2.73 г (83%), т.пл. 94-95°C (из гексана).

Н.Н.Суворов, М.В.Федотова, О.Б.Огарева, Е.Г.Балашева, ЖОХ, 80, 3118 (1960)

В. Йодметилат 3-(диметиламино)метил-6-метоксииндола. К охлажденному раствору 21.85 мл (191 ммоль) 40% водного диметиламина и 9.8 мл (125 ммоль) 37% формалина в ледяной уксусной кислоте прибавляют

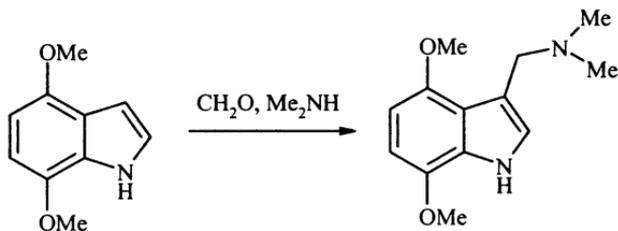
при 0°C тремя равными порциями 18.44 г (121 ммоль) 6-метоксииндола, нагревают до комнатной температуры и перемешивают 4 ч, раствор выливают в 500 мл ледяной воды и подщелачивают до *pH* 12 50% NaOH. 6-Метоксиграмин экстрагируют эфиром (3 x 150 мл), экстракт сушат Na₂SO₄ и упаривают. 6-Метоксиграмин используют без дальнейшей очистки. Избыток (20 мл) метилйодида прибавляют к 400 мл бензольного раствора 6-метоксиграмина и помещают на ночь в темное место. Иодметилат отфильтровывают, сушат в вакууме и кристаллизуют из бензола, выход 39.6 г (91%).

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д., *J*, Гц : 3.36 (9H, с, N(CH₃)₃), 3.78 (3H, с, OCH₃), 4.62 (2H, с), 6.80 (1H, д.д, *J* = 1.8, *J* = 8.7), 6.91 (1H, д, *J* = 1.9), 11.40 (1H, уш.с).

Вычислено: C, 45.09; H, 5.53. C₁₃H₁₉N₂O. Найдено: C, 45.21; H, 5.54.

K.J.Drost, R.J.Jones, M.P.Cava. *J. Org. Chem.*, **54**, 5985 (1989)

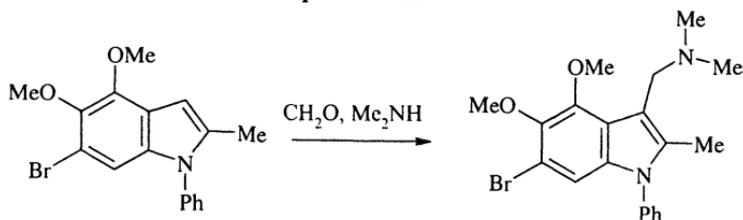
4,7-Диметокси-3-(диметиламино)метилиндол



К раствору 1 г (5.6 ммоль) 4,7-диметоксииндола в 5 мл диоксана прибавляют очень медленно при температуре не выше 5°C смесь 5 мл ледяной уксусной кислоты, 0.35 мл (4.4 ммоль) 38% формалина и 1 мл (5.5 ммоль) 25% водного раствора диметиламина. Выдерживают сначала 2 ч в бане со льдом, затем в течение ночи при 20°C, после чего реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, обесцвечивают животным углем и подщелачивают раствором едкого натра. Выделившийся осадок 4,7-диметоксиграмина через некоторое время отфильтровывают, возгоняют в вакууме при т. кип. 95-100°C / 0.001 мм рт.ст., после чего кристаллизуют из смеси бензол – петролейный эфир, 1:1. Выход 0.74 г (60%), т. пл. 121°C.

G.Rodighiero, G. Malesani, U. Fornasiero, *Gazz. chim. ital.*, **91**, 742 (1961)

Гидрохлорид 6-бром-3-(диметиламино)метил-4,5-диметокси-2-метил-1-фенилиндола



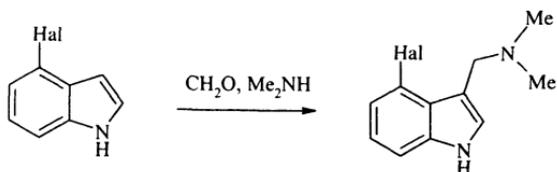
Смесь 4.8 г (0.014 моль) 6-бром-4,5-диметокси-2-метил-1-фенилиндола, 1.7 г (0.02 моль) гидрохлорида диметиламина, 5 мл воды, 1.5 мл (0.02 моль) 37% водного раствора формальдегида и 55 мл изопропилового спирта кипятят 7 ч. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из спирта. Выход 3 г (49%), т. пл. 220-220.5°C.

Найдено %: С 54.47; Н 5.40; Вг 18.46; Сl 8.19; N 6.24. C₂₀H₂₄BrClN₂O₂.
Вычислено %: С 54.62; Н 5.50; Вг 18.17; Сl 8.06; N 6.37.

А.Н.Гринева, Л.С. Саркисова, В.М.Любчанская, И.С.Николаева,
Е.А.Голованова, *Хим.-Фарм. Журн.*, 1080 (1984)

4-Галоген-3-(диметиламино)метилиндолы

(Общая методика)



К раствору 4-галогениндола в уксусной кислоте добавляют смесь 50% водного раствора Me₂NH и 37% формалина в уксусной кислоте, перемешивают 2 ч при комнатной температуре, реакцию подщелачивают 20% водным раствором NaOH и экстрагируют смесью CH₂Cl₂ – MeOH, 95:5. Экстракт промывают солевым раствором, сушат Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, получают неочищенное соединение.

По этой методике получают:

3-(Диметиламино)метил-4-фториндол. Из 142 мг (1.05 ммоль) 4-фториндола, 137 мг (1.5 ммоль) 50% водн. Me₂NH и 108 мг (1.3 ммоль) 37% формалина в 3.0 мл уксусной кислоты по описанной выше методике получают сырое вещество, которое очищают колоночной хроматографией на Al₂O₃, элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 95:5. Получают 165 мг (82%) 4-фторграмина, т. пл. 136-137°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:

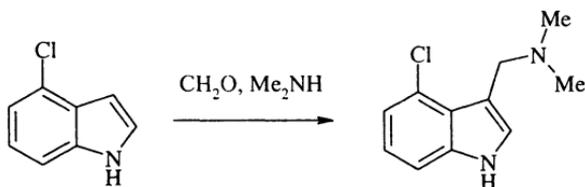
2.29 (6H, с), 3.69 (2H, с), 6.83 (1H, уш.с), 6.40-7.02 (3H, м), 9.05 (1H, уш.с, NH).

3-(Диметиламино)метил-4-броминдол. Из 4-броминдола 781 мг (4 ммоль), 479 мг (5.2 ммоль) 50% водн. Me_2NH , 362 мг (4.3 ммоль) 37% формалина в 4 мл уксусной кислоты получают неочищенное соединение, которое очищают колоночной хроматографией на Al_2O_3 , элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 98:2. Выход 4-бромграмина 971 мг (96%), т. пл. 146-147°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 (6H, с), 3.80 (2H, с), 6.65-7.23 (4H, м), 8.85 (1H, уш.с, NH). Вычислено: С, 52.18; Н, 5.17; N, 11.06. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$. Найдено: С, 52.04; Н, 5.01; N, 11.12.

3-(Диметиламино)метил-4-иодиндол. Из 938 мг (2 ммоль) 4-иодиндола, 468 мг (5.1 ммоль) 50% водного раствора Me_2NH , 356 мг (4.2 ммоль) 37% формалина в 6 мл уксусной кислоты получают сырое вещество, которое очищают колоночной хроматографией на Al_2O_3 , элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 98:2. Выход 4-иодграмина 822 мг (71%), т. пл. 137-138°C (бесцветные призмы из водного MeOH). Спектр ЯМР ^1H (10% CD_3OD в CDCl_3), δ , м.д., J , Гц : 2.32 (3H, с), 3.90 (2H, с), 6.67 (1H, т, $J=8.0$), 7.09 (1H, с), 7.23 (1H, д.д, $J=8.0$, $J=1.6$), 7.43 (1H, д.д, $J=8.0$, $J=1.6$). Вычислено, %: С 44.02; Н 4.37; N 9.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2$. Найдено, %: С 44.14; Н 4.24; N 9.46.

M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3696 (1985)

3-Диметиламинометил-4-хлориндол



А. К 1.42 мл (7.8 ммоль) 25% водного диметиламина, охлажденного в ледяной бане, прибавляют 1 г холодной уксусной кислоты и 0.58 г (7.8 ммоль) холодного 40% формалина. Затем этот раствор приливают к 1.12 г (7.4 ммоль) 4-хлориндола. Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, после непродолжительного встряхивания весь хлориндол растворяется. Этот раствор оставляют на ночь, затем нагревают 2 ч при 30-40°C, добавляют 1.35 г КОН в 10 мл воды. Выделившееся масло быстро кристаллизуется, через 2 ч охлаждения в ледяной бане кристаллы отделяют и высушивают. Фильтрат разбавляют водой, выделяют дополнительное количество кристаллов. Выход неочищенного 4-хлорграмина 1.4 г (93%), т. пл. 135-143°C. После кристаллизации из ацетона т. пл. стала 147.6-148.4°C. Вычислено: С, 63.31; Н, 6.24. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$. Найдено: С, 63.40; Н, 6.50.

C. Hansch, J. Godfrey. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3518 (1951)

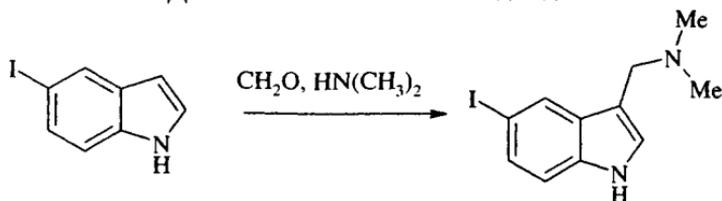
Б. К перемешиваемому раствору 20.5 мг (0.13 ммоль) 4-хлориндола в 2.0 мл ацетонитрила прибавляют 19.0 мг (1.5 мольных эквивалента) хлорида диметил(метил)аммония, перемешивают 18 ч при комнатной температуре, растворитель упаривают в вакууме. К остатку прибавляют воду и подщелачивают 2 н. раствором NaOH, экстрагируют смесью CH_2Cl_2 – MeOH, 95:5. Экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат Na_2SO_4 и упаривают, получают масло, которое очищают препаративной ТСХ на Al_2O_3 Мерк (GF₆₄) в смеси CH_2Cl_2 – MeOH, 98:2. В УФ свете обнаруживают две темные зоны. Экстракция из верхней зоны смесью CH_2Cl_2 – MeOH, 95:5, дает 4.3 мг исходного вещества (21%), а экстракция из нижней зоны тем же растворителем 16.9 мг (60%) грамина, т. пл. 147-148°C.

Масс-спектр, m/z : 210 (M^+) и 208 (M^+). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3120 (шир.), 1616, 1548, 1452, 1344.

Спектр ЯМР ^1H (5% CD_3OD в CDCl_3), δ м.д.: 2.33 (6H, с, CH_3), 3.92 (2H, с, CH_2), 6.90-7.31 (4H, м, H аром.).

M. Somei, M. Tsuchiya. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3145 (1981)

3-Диметиламинометил-5-иодиндол



А. К 0.7 мл (3.7 ммоль) 26 % диметиламина при 0-4° С добавляют 0.6 мл уксусной кислоты, затем 0.28 мл (3.3 ммоль) 36% формалина. Полученную смесь добавляют к 1.22 г (5 ммоль) 5-иодиндола. Через 6 ч при температуре 20°C реакцию смесь выливают в 10 мл 3.5 н. раствора едкого натра и извлекают эфиром. Экстракт промывают разбавленной щелочью, водой и экстрагируют 2 н. соляной кислотой. Кислотные вытяжки осветляют углем и обрабатывают небольшим избытком водного аммиака. Выход 0.72 г (48%), т. пл. 159° (из водного метанола).

Найдено, %: С, 43.2; Н, 4.4; N, 8.7. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{I}$.

Вычислено, %: С, 44.0; Н, 4.3; N, 9.3.

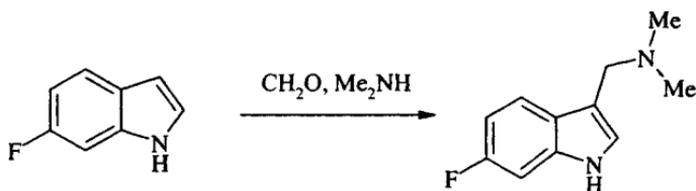
D.G.Harvey, *J.Chem.Soc.*, 1958, 3760.

В. Раствор 20.5 г (0.08 моль) технического 5-иодиндола в 100 мл диоксана прибавляют при перемешивании по каплям к охлажденной до 0-3°C

смеси 8.5 мл (0.1 моль) 36% формалина, 21 мл (0.11 моль) 25% водного диметиламина, 104 мл ледяной уксусной кислоты и 104 мл диоксана. Смесь оставляют на 12 ч, выливают в 2 л воды, обрабатывают углем и фильтруют. К охлажденному до 5 °С фильтрату прибавляют до полноты осаждения 50% раствор едкого натра. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 14.5 г (57%) 5-йодграмина. Его растворяют в 200 мл ацетона при незначительном нагревании, обрабатывают углем, фильтруют и фильтрат упаривают до небольшого объема. Из охлажденного раствора выделяется 10.17 г (42%) почти бесцветного кристаллического осадка, т. пл. 157-158°C (из водного метанола)

М.Н.Преображенская, Е.Г.Баласова, Н.Н.Суворов, *ЖОХ*, **34**, 1310 (1964)

3-(Диметиламино)метил-6-фториндол

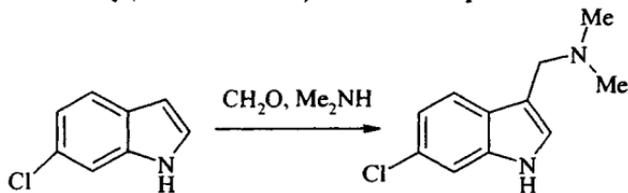


А. К 1.7 г (12 ммоль) 6-фториндола добавляют последовательно раствор 1.08 г (13 ммоль) 55% диметиламина в 7.8 мл ледяной уксусной кислоты и 0.97 г (12.7 ммоль) 40% формалина. Через 4 ч реакционную смесь подщелачивают 10% раствором едкого натра. Выход 1.2 г (50%) т. пл. 138°C (из водного спирта).

В. При энергичном перемешивании и охлаждении 4 г (28 ммоль) 6-фториндола в 29.5 мл диоксана прибавляют в течение 30 мин к смеси 29.5 мл диоксана, 29.5 мл ледяной уксусной кислоты, 2.35 мл раствора формалина и 3.5 мл (42 ммоль) водного 55% раствора диметиламина, смесь оставляют на 12 ч при комнатной температуре, разбавляют 370 мл воды, фильтруют и подщелачивают. Выход 3,8 г (67%), т. пл. 137°C (из водного этанола).

E.D. Bergmann, E. Hoffmann, *J. Chem. Soc.*, 2827 (1962)

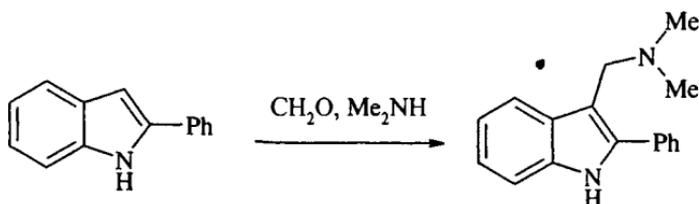
3-(Диметиламино)метил-6-хлориндол



Приготовленную при охлаждении смесь 2.8 мл (0.02 моль) 33% водного диметиламина, 2.8 мл уксусной кислоты, 3.2 мл (0.04 моль) 37% формальдегида прибавляют к 3.14 г (0.02 моль) 6-хлориндола, который растворяется при нагревании реакционной массы до 20°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре 5 ч, выливают в избыток 20% раствора едкого натра, охлажденного до 0°C, а затем оставляют в холодильнике на 12-14 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 60% спирта. Получают 3.15 г (65%) кристаллического, слегка розоватого вещества с т. пл. 129-131°C.

Н.Н.Суворов, М.В.Федотова, *ЖОХ*, **32**, 2358 (1962)

3-Диметиламинометил-2-фенилиндол



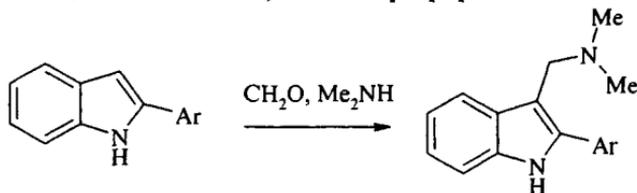
К холодному раствору (0-5°C) 5 мл ледяной уксусной кислоты, 0.82 г (0.005 моль) 30% водного диметиламина и 0.38 г (0.005 моль) 40% формалина медленно прибавляют 0.96 г (0.005 моль) сухого растертого в порошок 2-фенилиндола. Реакционную смесь охлаждают в ледяной бане при перемешивании. После окончания прибавления (примерно 4.5 ч), реакционную смесь оставляют на 10 ч при комнатной температуре и затем выливают в 75 мл воды. После охлаждения 2 ч, отфильтровывают розовый не растворимый в кислоте осадок (0.15 г). Фильтрат очищают обработкой углём, прибавляют избыток раствора аммиака, выделяют 0.82 г (65%) белого осадка с т. пл. 122-125°C. После перекристаллизации из 50% этанола т.пл. 124-126°C.

Вычислено, %: С 81.56; Н 7.26; N 11.19. $C_{17}H_{18}N_2$.

Найдено: С 81.65; Н 7.20; N 10.92.

H. Snyder, H. Sims. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5110 (1952)

3-(Диметиламино)метил-2-фторариндолы



К охлажденной смеси 0.02 моль вторичного амина и 0.8 мл 30% формальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют при постоянном перемешивании соответствующий 0.01 моль 2-(фторарил)индола и оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в воду, осадок отфильтровывают. Фильтрат подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия, получают 3-диалкиламинометил-2-(фторарил)индолы., которые перекристаллизовывают из этанола или метанола.

По приведенной методике были получены:

3-(Диметиламино)метил-2-(4-фторфенил)индол, выход 96%, т.пл. 135°C.

3-(Диметиламино)метил-2-(2-метил-4-фторфенил)индол, выход 79%, т.пл. 164°C.

3-(Диметиламино)метил-2-(5-метил-4-фторфенил)индол, выход 71%, т.пл. 225°C.

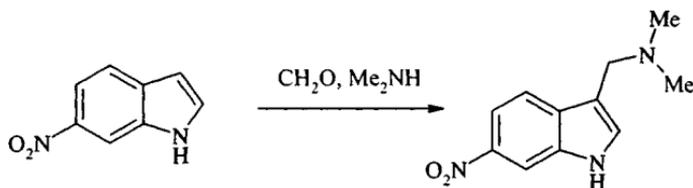
3-(Диметиламино)метил-2-(4-фтор-3-хлорфенил)индол, выход 77%, т.пл. 129°C.

3-(Диметиламино)метил-2-(4-фтор-2-хлорфенил)индол, выход 94%, т.пл. 149°C.

3-(Диметиламино)метил-2-(4-метокси-3-фторфенил)индол, выход 28%, т.пл. 105°C.

K.C.Joshi, V.N.Pathak, R.P.Singh. *Monatsh. Chem.*, **111**, 1343 (1980)

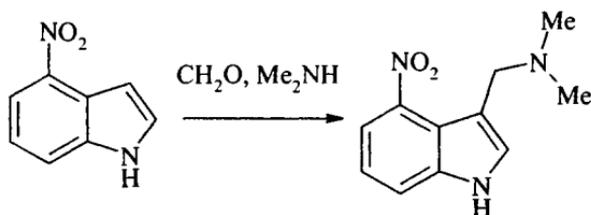
3-(Диметиламино)метил-6-нитроиндол



Раствор 20 г (0.12 моль) 6-нитроиндола в 60 мл ледяной уксусной кислоты медленно добавляют к перемешиваемой смеси 24 мл (0.13 моль) 25% диметиламина и 12 мл (0.08 моль) 33% формалина в 20 мл уксусной кислоты. Смесь выдерживают 1.5 ч при 45-55°C, разбавляют водой и в охлажденном состоянии при перемешивании подщелачивают разбавленным водным аммиаком, после чего оставляют на 3 ч в холодильнике. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Повторное осаждение разбавленным аммиаком из солянокислого раствора дает 22.6 г (84%) основания., т. пл.178-180°C. Температура разложения гидрохлорида 229-230°C, т. пл. пикрата 198-200°C.

R.K.Brown, G. R.Aarrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3839 (1955)

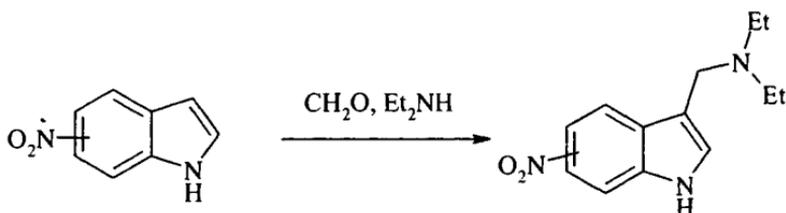
3-(Диметиламино)метил-4-нитроиндол



Раствор 739 мг (4.5 ммоль) 4-нитроиндола в 30 мл уксусной кислоты прибавляют к смеси 1.162 г (12.6 ммоль) 50% водного раствора Me_2NH , 958 мг (11.2 ммоль) 37% формалина в 4 мл уксусной кислоты перемешивают 12 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$, подщелачивают 20% водным NaOH , экстрагируют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 95:5. Экстракт промывают солевым раствором, сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, полученное масло хроматографируют на колонке с SiO_2 в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 98:2, получают 1.941 г (82%) 4-нитрограмина, жёлтые призмы, т. пл. $119-120^\circ\text{C}$ (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (20% CD_3OD в CDCl_3), δ , м.д., J , Гц : 2.17 (6H, с), 3.70 (2H, с), 7.01 (1H, т, $J=8.0$), 7.22 (1H, уш.с), 7.50 (1H, д.д, $J=8.0, J=1.0$), 7.67 (1H, д.д, $J=8.0, J=1.0$). Масс-спектр m/z : 219 (M^+). Вычислено, %: С 60.26; Н 5.98; N 19.15. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: С 60.39; Н 5.78; N 19.00.

M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 3696 (1985)

3-(Диэтиламино)метилнитроиндолы



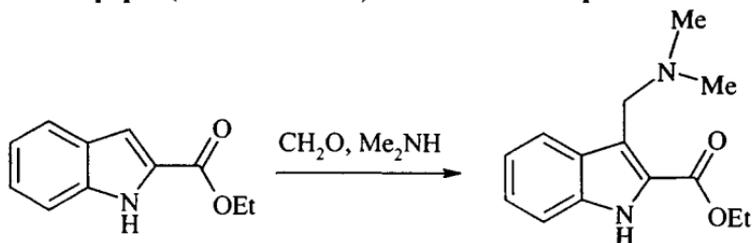
К 2.4 мл (8.2 ммоль) 25% диэтиламина, охлаждаемому льдом, добавляют 1.6 мл (20 ммоль) 33% формальдегида и затем 2 мл ледяной уксусной кислоты. К полученной смеси приливают раствор 2 г (12.3 ммоль) соответствующего нитроиндола в 6 мл ледяной уксусной кислоты и выдерживают 2 ч при 50°C . Затем охлаждаемую льдом смесь подщелачивают разбавленным раствором аммиака. Выделившийся осадок растворяют в разбавленной соляной кислоте, обесцвечивают норитом и пересаждают аммиаком. Желтые кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из спирта.

По описанной методике получают:

- 3-Диэтиламинометил-5-нитроиндол, выход 70%, т.пл. 141°C, т.пл. иодметилата 166-167°C;
 3-(Диэтиламино)метил-6-нитроиндол, выход 73%, т.пл. 186-187°C, т.пл. иодметилата 198-199°C;
 3-(Диэтиламино)метил-7-метил-6-нитроиндол, выход 74%, т.пл. 151-152°C, т.пл. иодметилата 205-206°C;
 3-(Диэтиламино)метил-5-метил-7-нитроиндол, выход 81%, т.пл. 92-93°C, т.пл. иодметилата 193-194°C.
 3-(Диэтиламино)метил-5-метоксн-7-нитроиндол, выход 78%, т. пл. 93°C, т.пл. иодметилата 200°C.

S.P Hiremath., S.Siddappa, *J. Med. Chem.*, 8, 142 (1965)

Этиловый эфир 3-(диметиламино)метилиндол-2-карбоновой кислоты



К ледяному раствору 0.68 мл (6 ммоль) 40% диметиламина прибавляют 0.73 мл уксусной кислоты, затем 0.44 мл (6 ммоль) 37% формальдегида и 3 г (2 ммоль) этилового эфира индол-2-карбоновой кислоты в 20 мл метанола. Полученный раствор нагревают 4 ч. Растворитель упаривают в вакууме до 20% его первоначального объёма, полученную смесь обрабатывают 10 мл воды и промывают 20 мл хлороформа. Водный слой охлаждают, подщелачивают 20% NaOH (до pH 12) и экстрагируют дихлорметаном (3 x 10 мл). Раствор дихлорметана сушат сульфатом натрия и упаривают. Получают этиловый эфир 3-[(диметиламино)метил]индол-2-карбоновой кислоты. Выход 65%, т. Перекристаллизация из смеси хлороформ - петролейный эфир дает аналитический образец с т.пл 79-80°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 1.42 (3H, т, J = 7, CH₂CH₃), 2.29 (6H, с, CH₃), 3.95 (2H, с, CH₂N), 4.42 (2H, к, J = 7, CH₂CH₃), 7.00-7.40 (3H, м, Наром.), 7.84 (1H, м, 4-N), 9.00 (1H, уш.с, обменивается с D₂O, NH).

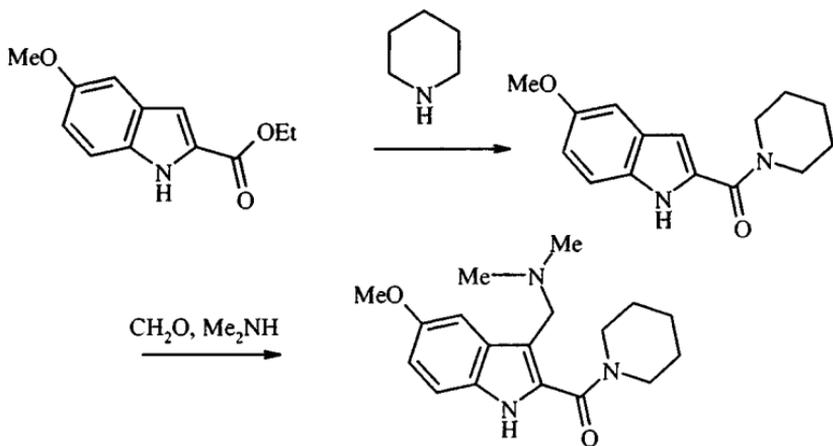
По приведенной методике получены:

Этиловый эфир 3-(диметиламино)метил-5,6-диметоксииндол-2-карбоновой кислоты, выход 76%, т. пл. 134°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 1.4 (3H, т, J = 7, CH₂CH₃); 2.3 (6H, с, CH₃); 3.85 (2H, с, CH₂N); 3.89 (6H, с, OCH₃); 4.36 (2H, к, J=7, OCH₂CH₃); 6.71 (1H, с, 7-N); 7.18 (1H, с, 4-N); 8.9 (1H, уш.с, обменивается с D₂O, NH).

Этиловый эфир 7-[(диметиламино)метил]-5Н-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]индол-6-карбоновой кислоты, выход 67%, т.пл. 164°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *J*, Гц: 1.4 (3H, т, *J* = 7, CH_2CH_3), 2.3 (6H, с, CH_3); 3.88 (2H, с, CH_2N); 4.38 (2H, к, *J* = 7, CH_2CH_3); 5.91 (2H, с, OCH_2O); 6.74 (1H, с, 7-Н); 7.18 (1 H, с, 4-Н); 8.95 (1H, уш.с, обменивается с D_2O , NH).

M. S. Wadia, R. S. Mali, S. G. Tilve, V. J. Yadav. *Synthesis*, 4, 401 (1987)

Пиперидиламид 3-(диметиламинометил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты



Пиперидиламид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты.

К смеси 22 г (0.1 моль) этилового эфира 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (см 1), 100 мл пиперидина (см 2) постепенно добавляют 10 мл ледяной уксусной кислоты (см 3). Смесь нагревают при слабом кипении пиперидина 6-7 ч. По охлаждении приливают 150 мл абсолютного эфира (см 4) и взбалтывают. Выделившийся амид отфильтровывают и 2-3 раза промывают на фильтре абсолютным эфиром (2 x 20 мл). Т. пл. высушенного амида 194-195°C. Перекристаллизовывают из смеси 40 мл сухого ацетона и 80 мл абсолютного эфира. Выход 20,0 г (77%); т. пл. 197-198°C (см 5).

Пиперидиламид 3-(диметиламинометил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты.

Смесь 12.9 г (0.05 моль) пиперидиламида 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты, 4 г (0.05 моль) солянокислого диметиламина, 1.5 г (0.05 моль) параформальдегида и 100 мл сухого метанола нагревают ($\sim 100^\circ\text{C}$) при перемешивании 5-6 ч. По охлаждении добавляют 100 мл абсолютного эфира. Выделившееся масло - гидрохлорид вещества - затирают, отфильтровывают

и промывают 20 мл абсолютного эфира. Выход гидрохлорида 13.7 г (78%); т. пл. 62-63°C (гигроскопичен).

Основание получают растворением указанного количества гидрохлорида в 25 мл воды и подщелачиванием концентрированным раствором едкого натра до щелочной реакции. Выделившееся основание экстрагируют эфиром (3 x 30 мл), высушивают безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Остаток кристаллизуется.

Выход 11.5-11.8 г, или 73-76%. Т. пл. 126-127°C (см 6).

Соединение представляет собой белые кристаллы, хорошо растворимые в ацетоне, бензоле, этиловом и метиловом спиртах, эфире и нерастворимые в воде.

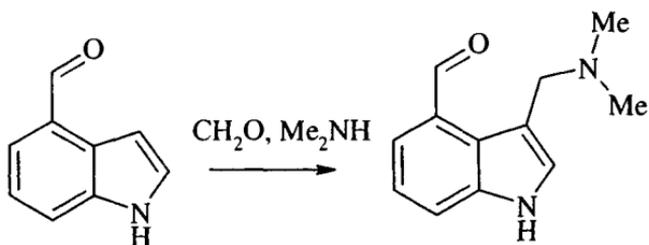
Примечания:

1. Этиловый эфир 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты получают диазотированием *n*-анизидина с дальнейшей конденсацией с этиловым эфиром метилацетоуксусной кислоты [1].
2. Проведение реакции в абсолютном бензоле снижает выход. Избыток пиперидина служит и реакционной средой.
3. При добавлении ледяной уксусной кислоты образуется осадок, который по мере нагревания становится все больше, а к концу реакции, по охлаждению, вся масса затвердевает.
4. Осаждение амида можно провести добавлением воды. Описанный в тексте метод обработки позволяет регенерировать часть пиперидина для использования в повторном опыте.
5. Вследствие частичного растворения амида в пиперидине после отгонки эфира и пиперидина остается около 1 г вещества с той же температурой плавления. Общий выход составляет 81%.
6. Перекристаллизация из абсолютного спирта и эфира не отражается на температуре плавления. Из эфирного раствора основания действием йодистым метилом получен йодметилат, т. пл. 205-206°C.

[1] M. Amorosa, *Gazz. chim. Ital.*, **8**, 1415 (1955).

Синтезы гетероциклических соединений. Выпуск 8. Изд-во Ар ССР, Ереван, 1969, стр. 72

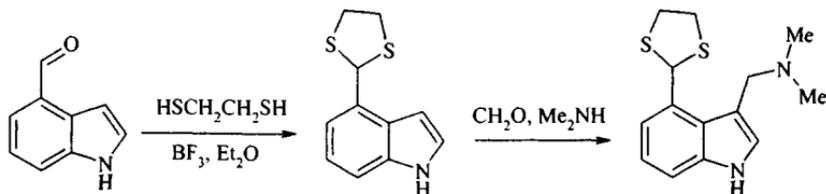
3-(Диметиламино)метилиндол-4-карбальдегид



К раствору 401 мг (4.7 ммоль) 37% водн. формалина в 10 мл уксусной кислоты добавляют раствор 469 мг (5.1 ммоль) 50% водного раствора Me_2NH в 1 мл уксусной кислоты, перемешивают 20 мин. Одну пятую полученной вязкой смеси прибавляют к раствору 136 мг (1.06 ммоль) индол-4-карбальдегида в 1 мл уксусной кислоты, перемешивание продолжают 14 ч при комнатной температуре. Смесь подщелачивают 2 н NaOH , экстрагируют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 95:5. Экстракт промывают солевым раствором, сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, получают масло, которое очищают колоночной хроматографией, элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 95:5. Выход бесцветного масла 147 мг (78%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц : 2.10 (6H, с), 3.75 (2H, с), 7.05 (1H, т, $J = 7.0$), 7.11 (1H, с), 7.43 (1H, д.д., $J = 7.0, J = 1.5$), 7,56 (1H, д.д., $J = 7.0, J = 1.5$).

M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3696 (1985)

3-(Диметиламино)метил-4-(1,3-дитиолан-2-ил)индол



4-(1,3-Дитиолан-2-ил)индол.

К раствору 106 мг (0.8 ммоль) 4-индолкарбальдегида и 121 мг (1.2 ммоль) этандитиола в 10 мл CH_2Cl_2 прибавляют 0.05 мл эфирата трехфтористого бора, перемешивают 15 мин при комнатной температуре, подщелачивают 2 н NaOH и экстрагируют CH_2Cl_2 . Экстракт промывают водой, сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, оставшееся масло хроматографируют на колонке с SiO_2 в CH_2Cl_2 . Выход неустойчивых бесцветных игл 134 мг (83%), при стоянии постепенно становятся красными маслянистыми кристаллами, т.пл.

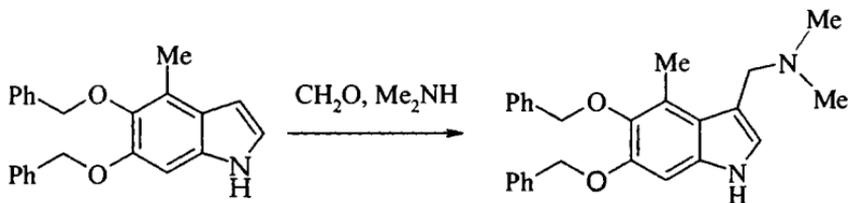
77.5-78.5°C (из гексана). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д., J , Гц : 3.06-3.50 (4H, A_2B_2 система), 5.95 (1H, с), 6.46 (1H, д.д., $J=3.2$, $J=0.8$), 6.73—7.27 (4H, м). Масс-спектр m/z : 221 (M^+). Вычислено, %: С 59.72; Н 5.01; N 6.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}_2$. Найдено, %: С 59.42; Н 4.90; N 6.44.

3-(Диметиламино)метил-4-(1,3-дитиолан-2-ил)индол.

Раствор 630 мг (7.4 ммоль) 37% водного формалина в 1 мл уксусной кислоты добавляют при перемешивании к раствору 836 мг (9 ммоль) 50% водного диметиламина в 1 мл уксусной кислоты, перемешивание продолжают 20 мин при комнатной температуре. Раствор одной десятой части полученной вязкой смеси в 1 мл уксусной кислоты прибавляют к раствору 134 мг (0.6 ммоль) 4-(1,3-дитиолан-2-ил)индола в 1 мл уксусной кислоты, перемешивают 8 ч при комнатной температуре, подщелачивают 2 н NaOH , экстрагируют CH_2Cl_2 . Экстракт промывают солевым раствором, сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, выход 174 мг (94%), т. пл. 137.5-138.5°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц : 2.20 (6H, с), 3.18-3.52 (4H, A_2B_2 -система), 3.55 (2H, с), 6.85-7.18 (3H, м), 7.07 (1H, с), 7.43 (1H, д.д., $J=5.6$, $J=3.0$), 7.86 (1H, уш.с). Масс-спектр m/z : 278 (M^+). Вычислено, %: С 60.42; Н 6.52; N 10.07. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$ Найдено, %: С 60.16; Н 6.38; N 10.27.

M. Somei, K. Kizu, M. Kunitomo, F. Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 3696 (1985)

5,6-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-7-метилиндол 5,6-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4,7-диметилиндол (Общая методика)



В перемешиваемую смесь 10 мл уксусной кислоты, 5 мл спирта, 400 мг (5 ммоль) 37% водного формальдегида, 600 мг (5 ммоль) 40% водного диметиламина при 0-5°C добавляют раствор 2 ммоль индола в 5 мл спирта, перемешивают 2 ч при 0-5°C и затем 12 ч при 25 °C, разбавляют 100 мл воды и затем подщелачивают ($\text{pH} > 10$) 4 н. раствором NaOH при охлаждении в ледяной бане, перемешивают 30 мин, и выпавшее твердое вещество (или смолу) отделили фильтрованием (или декантацией). Осадок растворяют в CH_2Cl_2 , полученный раствор промывают водой и солевым раствором, сушат K_2CO_3 , упаривают в вакууме досуха получая грамины в виде смолы, которую используют без дальнейшей отчистки.

По этой методике получают:

на основе 5,6-бис(бензилокси)-4-метилиндола - **5,6-бис(бензилокси)-3-(диметиамино)метил-4-метилиндол**, спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.26 (6H, с, NMe_2), 2.63 (3H, с, Me), 3.63 (2H, с, CH_2N), 4.92 (4H, с, OCH_2), 6.63 (1H, уш.с, 2-H), 6.83 (1H, с, 7-H), 7.30 (10H, с, Ph), 8.77 (1H, уш.с, 1-H).

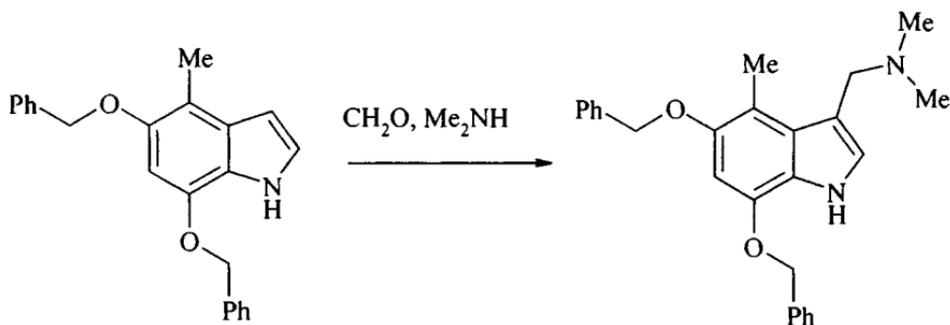
на основе 5,6-бис(бензилокси)-7-метилиндола - **5,6-бис(бензилокси)-3-(диметиамино)метил-7-метилиндол**, спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.60 (9H, с, NMe_2 и Me), 3.57 (2H, с, CH_2N), 4.93 (2H, с, OCH_2), 5.05 (2H, с, OCH_2), 6.93-7.40 (12H, м, 2-H, 4-H, и Ph), 8.63 (1H, уш.с, 1-H).

на основе 5,6-бис(бензилокси)-4,7-диметилиндола - **5,6-бис(бензилокси)-3-(диметиамино)метил-4,7-диметилиндол**, спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.18 (3H, с, Me), 2.25 (6H, с, NMe_2), 2.68 (3H, с, Me), 3.53 (2H, с, CH_2N), 4.87 (2H, с, OCH_2), 4.97 (2H, с, OCH_2), 6.78 (1H, д, $J_{12} = 2$, 2-H), 7.30 (10H, с, Ph), 7.93 (1H, уш.с, 1-H).

A. K. Sinhababu, A. K. Ghosh, R. T. Borchardt, *J. Med. Chem.*, **28**, 1273 (1985)

5,7-Бис(бензилокси)-3-диметиаминометил-4-метилиндол, 5,7-бис(бензилокси)-3-диметиаминометил-6-метилиндол, 5,7-бис(бензилокси)-3-диметиаминометил-4,6-диметилиндол

(Общая методика)



К перемешиваемой смеси 10 мл уксусной кислоты, 5 мл спирта, 400 мг (5 ммоль) 37% водного формалина и 600 мг (5 ммоль) 40% водного диметиламина при 0-5°C прибавляют раствор 2 ммоль индола в 5 мл спирта, перемешивают 2 ч при 0-5°C и затем 8 ч при 25°C, разбавляют 100 мл воды и сильно подщелачивают при охлаждении до pH~12 4 н. NaOH, через 30 мин перемешивания экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 10 мл). Экстракт промывают соевым раствором, сушат K_2CO_3 и упаривают в вакууме досуха, получают в каждом случае светло-коричневую смолу.

По приведенной методике получают:

на основе 5,7-бис(бензилокси)-4-метилиндола – **5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4-метилиндол**, спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 2.21 (6H, с, NMe_2), 2.61 (3H, с, Me), 3.53 (2H, с, CH_2NMe_2), 4.92 (2H, с, OCH_2), 5.02 (2H, с, OCH_2), 6.48 (1H, с, 6-H), 6.84 (1H, д, $J_{12} = 2.5$, 2-H), 7.20-7.40 (10H, м, Ph), 8.27 (1H, уш.с, 1-H).

на основе 5,7-бис(бензилокси)-6-метилиндола – **5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-6-метилиндол**, спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 2.18 (6H, с, NMe_2), 2.30 (3H, с, Me), 3.52 (2H, с, CH_2NMe_2), 4.95 (2H, с, OCH_2), 5.05 (2H, с, OCH_2), 6.82 (1H, с, 4-H), 6.95 (1H, уш.с, 2-H), 7.06-7.47 (10H, м, Ph), 8.13 (1H, уш.с, 1-H).

на основе 5,7-бис(бензилокси)-4,6-диметилиндола – **5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4,6-диметилиндол**, спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 2.23 (6H, с, NMe_2), 2.34 (3H, с, Me), 2.72 (3H, с, Me), 3.54 (2H, с, CH_2NMe_2), 4.80 (2H, с, OCH_2), 4.97 (2H, с, OCH_2), 6.85 (1H, д, $J_{12} = 2$, 2-H), 7.30-7.60 (10H, м, Ph), 7.82 (1H, уш.с, 1-H).

Общая методика получения йодметилатов:

К перемешиваемому раствору 10 г (70 ммоль) CH_3I в 10 мл спирта при 0-5°C, защищенному от влаги, прибавляют раствор 1 ммоль соответствующего грамина в 10 мл этилацетата в течение 10 мин. Смесь охлаждают 12 ч и затем упаривают при 25 °C

досуха. Остаток, часто представляющий собой смолу, обрабатывают смесью этилацетат – гексан, 9:1 и охлаждают несколько часов. Выделившееся белое твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме. В каждом случае данные спектров ЯМР показывают присутствие некоторого количества димера, хотя его точное количество установить не удалось из-за частичного наложения сигналов.

Йодметилат 5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4-метилиндола: т.пл. 145°C (с разл.); спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.43 (3H, с, Me), сигнал налагается на сигнал растворителя, но может быть сдвинут добавлением D_2O), 3.02 (9H, с, NMe_3), 3.13 (с, NMe_2 содержание димера около 20%), 4.78 (2H, уш.с, CH_2N^+), 5.07 (2H, с, OCH_2), 5.27 (2H, с, OCH_2), 6.84 (1H, с, 6-H), 7.20-7.70 (11H, м, 2-H и Ph), 11.72 (1H, уш.с, 1-H, обменивается с D_2O).

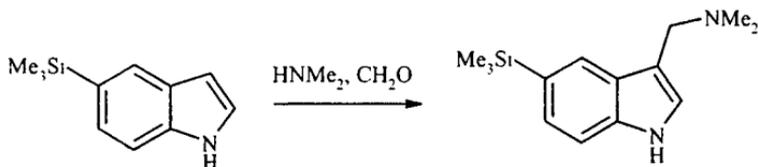
Йодметилат 5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-6-метилиндола: т.пл. 168°C (с разл.); спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.19 (3H, с, Me), 3.13 (9H, с, NMe_3), 3.05 (с, Me_2N^+ димера, содержание приблизительно 10% в смеси), 4.71 (2H, с, CH_2N^+), 5.05 (2H, с, OCH_2), 5.18 (2H, с, OCH_2), 7.20-7.50 (12H, м, 2-H, 4-H и Ph), 11.54 (1H, с, 1-H, обменивается с D_2O).

Йодметилат 5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4,6-диметил-индола: т.пл. 128°C (с разл.); спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.22 (3H, с, Me), 2.52 (3H, с, 4-Me), 3.07 (с, Me_2N^+ димера, содержание приблизительно

20% в смеси), 3.13 (9H, с, Me₃N⁺), 4.75 (4H, уш.с, CH₂N⁺ и OCH₂), 5.01 (2H, с, OCH₂), 7.12-7.70 (11H, м, 2-Н и Ph), 11.69 (1H, с, 1-Н, обменивается с D₂O).

A. Sinhababu, R. Borchardt. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 7618 (1985)

3-(Диметиламино)метил-5-триметилсилилиндол



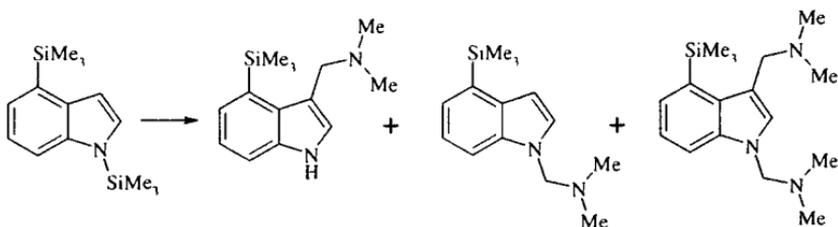
Смесь 20 мл уксусной кислоты, 20 мл диоксана, 1.6 г (0.02 моль) 37% раствора формалина и 3.2 г (0.02) 28% водного раствора диметиламина охлаждают до 0°C, затем при перемешивании медленно в течение 1 ч прибавляют 3.8 г (0.02 моль) 5-триметилсилилиндола и оставляют на ночь. Реакционную смесь разбавляют водой до объёма 300 мл и фильтруют. Фильтрат сильно подщелачивают раствором гидроксида натрия, триметилсилилграмин выделяется в виде масла, которое твердеет при стоянии. Выход 4.3 г (87%). Т пл. 113°C (из петролейного эфира). УФ спектр: λ_{max} , нм (ϵ): 226 (51500), 282 (5300), 292 (4200).

Вычислено, %: С 68.24; Н 9.00; N 11.37; Si 11.39. C₁₄H₂₂N₂Si.

Найдено, %: С 68.14; Н 9.13; N 11.29; Si 11.51.

I. Belsky, D. Gertner. *J. Org. Chem.*, 33, 1348 (1968)

1-(Диметиламино)метил- 4-триметилсилилиндол, 3-(диметиламино)метил- 4-триметилсилилиндол, 1,3-бис[(диметиламино)метил]-4-триметилсилилиндол



К раствору 261 мг (1 ммоль) 1,4-бис(триметилсилил)индола в 10 мл сухого CH₂Cl₂ добавляют 131 мг (1.4 ммоль) хлорида N,N-диметилметиленаммония. Реакционную смесь перемешивают 4 ч, добавляют

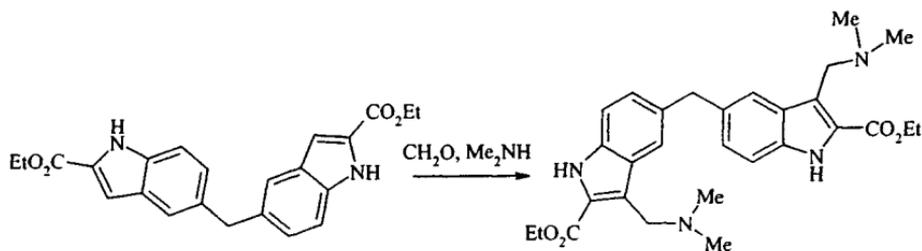
8 мл 10% водного раствора K_2CO_3 , органический слой промывают, сушат $MgSO_4$ и упаривают. Остаток хроматографируют на 12 г силикагеля последовательно элюируя: смесью $CH_2Cl - EtOAc$, 9:1, и MeOH. Сначала элюируют 25 мг масла, возможно, 3-диметиламинометил-4-триметилсилилиндола. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 60 МГц), δ , м.д., J , Гц: 0.40 (9H, с), 2.22 (6H, с), 4.6 (2H, с), 6.53 (1H, д, $J = 3$), 7.0-7.55 (4H, м), выход которого колебался от 20 до 60%, в зависимости от времени реакции и качества исходных веществ.

Затем выделяют 120 мг, 48% **1-диметиламинометил-4-триметилсилилиндола** в виде белого кристаллического вещества с т. пл. 122-133 °C (с разл., из гексана). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 60 МГц), δ , м.д.: 0.43 (9H, с), 2.31 (6H, с), 3.71 (2H, с), 6.98-7.40 (4H, м), 8.25-8.65 (1H, м). Вычислено: С, 68.24; Н, 8.99; N, 11.37. $C_{14}H_{22}N_2Si$.
Найдено: С, 68.26; Н, 8.95; N, 11.10.

Последним получают 35 мг масла, возможно, **1,3-бис(диметиламинометил)-4-триметилсилилиндола**. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 60 МГц), δ , м.д.: 0.42 (9H, с), 2.28 (6H, с), 2.3 (6H, с), 3.7 (2H, с), 4.67 (2H, с), 7.05-7.58 (4H, м).

A. Barrett, D. Dauzonne, L.A. O'Neil, A. Renaud, *J. Org. Chem.*, **49**, 4409 (1984)

3,3'-Ди(диметиламинометил)-2,2'-диэтоксикарбонилбис(индолил-5)метан



К 28 мл (0.2 моль) 33 % водного раствора диметиламина при охлаждении льдом и солью медленно прибавляют 30 мл ледяной уксусной кислоты, через 1-2 мин 18 мл (0.24 моль) 40% формалина. Полученный раствор сразу добавляют к суспензии 3.9 г (0.01 моль) (2,2'-диэтоксикарбонил)бис(индолил-5)метана в 20 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до 90-95°C и перемешивают 2 ч, охлаждают, разбавляют 800 мл воды и подщелачивают NaOH до pH 10.0. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат в вакуум-эксикаторе над КОН.

Выход аналитически чистого вещества 4.9 г (97%), т. пл. 168-169°C.

Найдено, %: С 68,8; Н 7,1; N 11,3. C₂₉H₃₆N₄O₄.

Вычислено, %: С 69,0; Н 7,1; N 11,1.

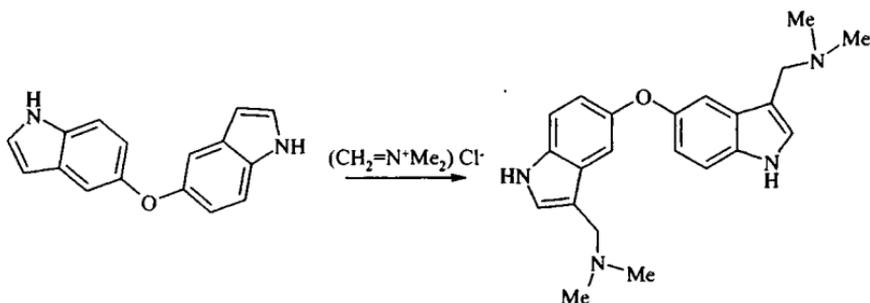
ИК спектр (хлороформ), см⁻¹: 1680, 1700 (C=O); 3470 (NH).

УФ спектр λ_{max}, нм (1g ε): 203 (5,5) плечо; 213 (5,6) плечо; 232 (5,7); 323 (5,6) нм.

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ м. д., J, Гц: 10.2 (2H, с, NH), 7.75 (2H, с, 4-H), 7.2 (2H, д, J₆₇=8.5, 6-H); 7.35 д (2H, д, J₇₆=8.7, 7-H); 4,11 (2H, с, CH₂); 4,69 (4H, с, NCH₂); 4,35 (4H, к, CH₂CH₃); 1,35 (6H, т, CH₂CH₃); 2,84 (12H, с, N-CH₃).

И.Ш. Чикваидзе, Б.А.Медведев, Ш.А.Самсония, М.Д.Машковский, Н.Н.Суворов. Хим.-Фарм. Журн., 2, 36 (1980)

Бис[3-(диметиламино)метилиндол-5-ил]овый эфир



Получают из 2.48 г (10 ммоль) бис(индол-5-ил)ового эфира и 4.7 г (50 ммоль) $(\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2) \text{Cl}^-$ при комнатной температуре. На воздухе это соединение быстро олигомеризуется, поэтому его сразу же переводят в диметосульфат. Выход 5 г (79%), т. пл. 175-176°C.

УФ спектр, λ_{max}, нм: 220, 276.

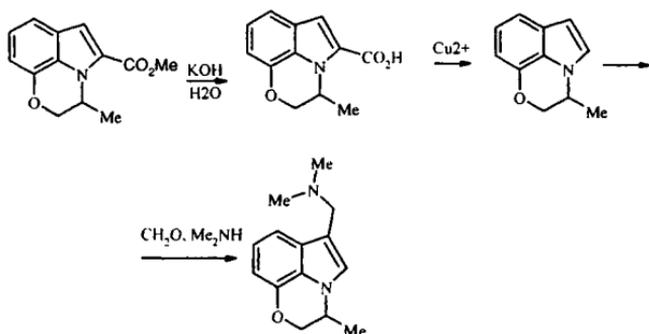
Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д., J, Гц: 7.80 (2H, с, 2-H); 7.39 (2H, д, J₄₆ = 2.2, 4-H), 6.95 (2H, д.д., J₄₆ = 2.2; J₆₇ = 8.8, 6-H), 7.57 (2H, д, J₇₆ = 8.8, 7-H). 3.12 (12H, с, N-CH₃), 3.88 (4H, с, N-CH₂).

Найдено, %: С 51.2; Н 6.6; N 9.8. C₂₂H₂₆N₄O.

Вычислено, %: С 50.8; Н 6.2; N 9.1.

Ш.А.Самсония, Д.М.Табидзе, Д.А.Кереселидзе, Н.Н.Суворов, ХГС, № 1, 55 (1983)

6-Диметиламинометил- 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол



3-Метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбоновая кислота.

К 50 мл 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия прибавляют 5.0 г (21.6 ммоль) метилового эфира 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбоновой кислоты, полученную смесь кипятят 2 ч. Раствор охлаждают до 0°C, прибавляют конц. соляную кислоту до кислой реакции по лакмусу. Осадок отделяют, сушат и перекристаллизовывают из смеси бензола с легким петролейным эфиром (т. кип. 60-80°C), получают 4.6 г (98%) 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбоновой кислоты в виде бесцветных призм, т. пл. 216-218°C. Найдено, %: С 66.35; Н 5.25; N 6.8. C₁₂H₁₁NO₃. Вычислено, %: С 66.35; Н 5.10; N 6.45%.

3-Метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол.

Полученную выше кислоту в количестве 500 мг (2.3 ммоль), 120 мг (1.15 ммоль) карбоната натрия и 280 мг (1.15 ммоль) пятиводного сульфата меди добавляют к 25 мл воды. Осадок 650 мг (57%) зеленой медной соли отфильтровывают и сушат в вакууме над хлоридом кальция. Смесь 250 мг (0.8 ммоль) этой медной соли, 5.0 г (23 ммоль) 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбоновой кислоты и 175 мл свежеперегнанного хинолина нагревают 5 ч, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 150 мл эфира, промывают разбавленной соляной кислотой (4 x 100 мл), 100 мл воды, разбавленным водным раствором карбоната натрия (2 x 100 мл) и 100 мл воды. Эфирный слой сушат Na₂SO₄, упаривают в вакууме, остаток очищают хроматографией на 200 г Кизельгеля G в смеси бензол-эфир (10%), получают 2.60 г (65%) 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индола в виде бесцветного масла.

Вычислено: С, 73.55; Н, 6.35; N, 8.1. C₁₁H₁₁NO. Найдено: С, 73.30; Н, 6.36; N, 8.09%.

6-Диметиламинометил-3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол.

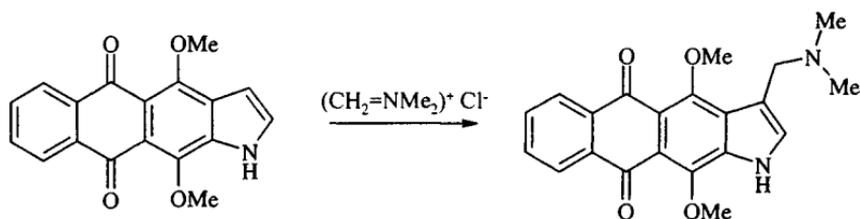
К ледяному раствору 1.0 г (6.0 ммоль) водного диметиламина и 580 мг ледяной уксусной кислоты прибавляют 1.0 г (5.7 ммоль) 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индола и 310 мг формалина, перемешивают 4 ч при комнатной температуре, затем подщелачивают (по лакмусу)

разбавленным водным раствором гидроксида калия. Смесь экстрагируют хлороформом (2 x 40 мл). Объединенные органические экстракты сушат $MgSO_4$. Растворитель упаривают в вакууме, получают желтое масло, которое перегоняют в вакууме, выход 1.24 г (92%) бесцветного масла с т. кип. 134-138°C / 0.02 мм.рт.ст..

Вычислено: С, 73.75; Н, 8.0; N, 11.95%. $C_{14}H_{18}N_2O$. Найдено: С, 73,01; Н, 7.88; N, 12.16%.

J. W. Blowers, J. P. Brennan, J. E. Saxton. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 2079 (1987)

3-(Диметиламино)метил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индола-5,10-дион



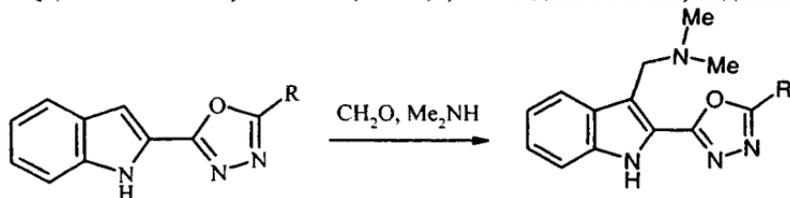
К раствору 0.2 г (0.65 ммоль) 4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона в 20 мл ДМФА добавляют 0.2 г (2.2 ммоль) хлорида *N,N*-диметил(метилена)аммония, нагревают 3 ч при 75-80°C, охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. К смеси добавляют 20 мл 20% $NaHCO_3$ и экстрагируют толуолом (3 x 50 мл). Экстракт промывают водой, сушат $MgSO_4$ и упаривают в вакууме. Кристаллизацией полученного соединения из смеси гептан—метанол, 3:1, получают 0.2 г (85%) желтых кристаллов 3-(диметиламино)метил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индола-5,10-диона, т. пл. 143-144°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.18 (1H, м, N-H), 8.22 (1H, д, 2-H), 7.71 (2H, м, 6-H, 9-H), 7.51 (2H, м, 7-H, 8-H), 4.30 (2H, с, CH_2), 4.10 (3H, с, OCH_3), 4.07 (3H, с, OCH_3), 2.41 (6H, с, $N(CH_3)_2$). Масс-спектр m/z (*I* отн., %) 364 (M^+ , 100), 326 (70), 320 (50), 293 (45), 274 (64), 252 (47), 215 (39).

Найдено, %: С 69.2; Н 5.6; N 7.8; $C_{21}H_{20}N_2O_4$.

Вычислено, %: С 69.2; Н 5.5; N 7.7.

А.Е.Щекотихин, Н.Н.Суворов, В.Н.Буянов, Е.П.Баберкина, К.Ф.Турчин, *ХГС*, 7, 939 (1998)

3-(Диметиламино)метил-2-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)индолы



Раствор 0.1 моль индолилоксиадиазола, 0.1 моль 40-50% диметиламина, 20 мл уксусной кислоты и 0.1 моль формальдегида (водный раствор), нагревают до 60-80°C в течение 3 ч, затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают разбавленным раствором едкого натра. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат при 50°C в вакуумном сушильном шкафу.

По приведенной методике были получены:

3-(Диметиламино)метил-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)индол, т.пл. 170-171°C. Выход 45%.

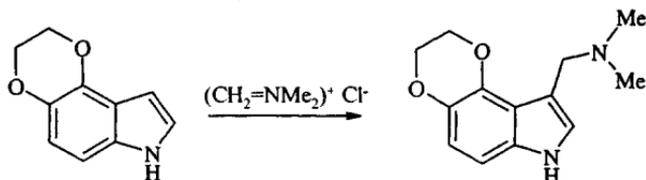
3-(Диметиламино)метил-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)индол, т.пл. 206-207°C. Выход 56%.

3-(Диметиламино)метил-2-[5-(2-карбоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]индол, т.пл. 236-237°C. Выход 50%.

3-(Диметиламино)метил-2-[5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]индол, т.пл. 202-203°C. Выход 65%.

З.Ш.Джапаридзе, М.Н.Басиладзе, Г.В.Бородина, М.Д.Носадзе, Ш.А. Самсония. *Сообщ. Акад. Наук Груз. ССР*, 130, 325 (1988)

N-(2,3-Дигидро-7Н-[1,4]диоксино[2,3-е]индол-9-илметил)-N,N-диметиламин.

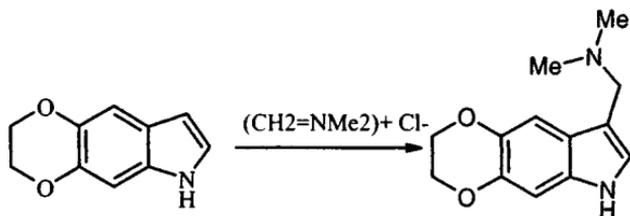


К раствору 0.2 г (1.14 ммоль) 2,3-дигидро-7Н-[1,4]диоксино[2,3-е]индола в 3 мл абсолютного спирта прибавляют 0.88 г (3.0 ммоль) кристаллического реагента Манниха (диметилметиленаммоний хлорида) и перемешивают 4 ч при 75-80°C. Реакционную массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды и доводят 20% раствором NaOH до pH 10. Полученную суспензию экстрагируют эфиром (3 x 100 мл). Экстракт промывают водой до нейтральной реакции и высушивают сульфатом натрия. Эфир упаривают в вакууме и получают 0.1 г (38%) N-(2,3-дигидро-7Н-[1,4]диоксино[2,3-е]индол-9-илметил)-N,N-диметиламина, т.пл. 148-150°C (из бензола).

Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д., J , Гц : 9.98 (NH); 7.04 (1H, д, $J_{\text{NHCH}} = 2.5$, 2-Н); 4.24-4.30 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.81 и 6.60 (по 1H, $J_{67} = 8.40$, АВ-система, 6-Н и 7-Н); 3.71 (с, CH_2N); 2.21 [6H[с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]. Найдено, %: С 68.1; Н 6.6; N 12.4. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.7; Н 6.9; N 12.1.

Д.А.Парцвания, Р.Н.Ахвледяни, В.Е.Жигачев, Е.Н.Гордеев, Л.Н. Кулешова, Н.Н.Суворов, ХГС, 919 (1987)

N-(2,3-Дигидро-6H-[1,4]диоксино[2,3-*f*]индол-8-илметил)-N,N-диметиламин



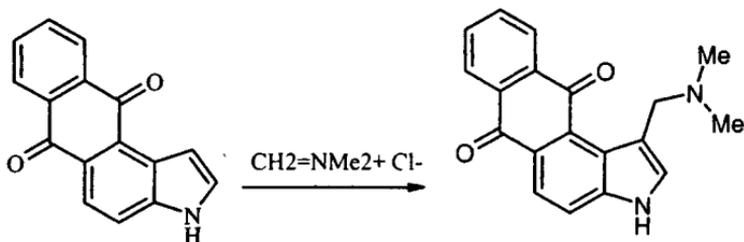
К раствору 0.2 г (1.11 ммоль) 2,3-дигидро-6H-[1,4]диоксино[2,3-*f*]индола в 3 мл абсолютного спирта прибавляют 0.88 г (3 ммоль) кристаллического реагента Манниха и перемешивают 2 ч при 70-75°C. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 50 мл воды и 20% раствором NaOH доводят до pH 10. Выделившееся масло экстрагируют эфиром (3 x 100 мл), эфир упаривают в вакууме. Выход 0.11 г (44%), т.пл. 156-158°C (из бензола).

Найдено, %: С 67.2; Н 6.9; N 12.4. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$.

Вычислено, %: С 67.2; Н 6.9; N 12.1.

Д.А.Парцвания, Р.Н.Ахвледяни, В.Е.Жигачев, Е.Н.Гордеев, Л.Н. Кулешова, Н.Н.Суворов. Х.Г.С., 12, 1624 (1986)

Гидрохлорид 1-[(диметиламино)метил]-3H-нафто[2,3-*e*]индол-6,11-диона



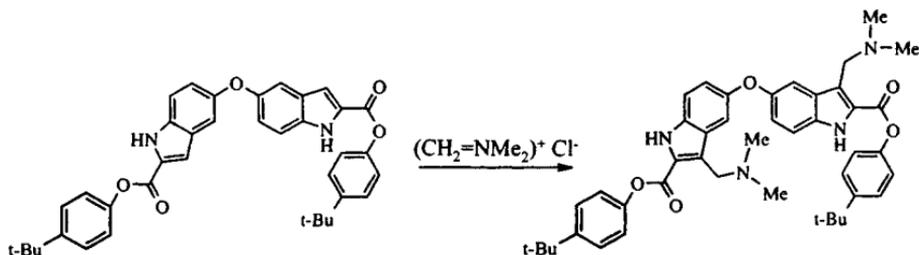
К раствору 0.2 г (0.8 ммоль) 3H-нафто[2,3-*e*]индол-6,11-диона в 10 мл ДМФА, прибавляют 0.2 г (2.2 ммоль) кристаллического реагента Манниха (диметилметиленаммоний хлорида) и перемешивают 3 ч при 75°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом и сушат. Выход

0,23 г (84%), т.пл. 275°C (из спирта).

Аналогично получают из 1Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона гидрохлорид 3-[(диметиламино)метил]-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона, т.пл. 288°C (из спирта), выход 0.27 г (88%).

С.Л.Воробьева, В.Н.Буянов, И.И.Левина, Н.Н.Суворов. ХГС, 783 (1989)

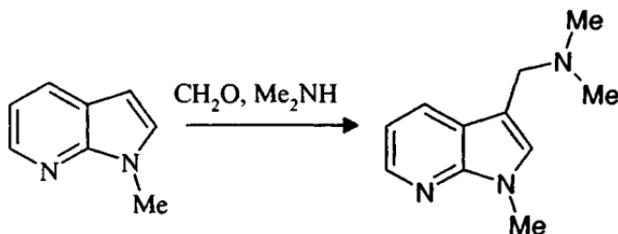
Ди{3-(диметиламино)метил-2-[(4-*tert*-бутил)феноксикарбонил]индол-5-ил}овый эфир



К раствору 0,6 г (1 ммоль) ди{2-[(4-*tert*-бутил)феноксикарбонил]индол-5-ил}ового эфира в 10 мл сухого ДМФА добавляют 0,47 г (5 ммоль) хлорида N,N-диметилметилениммония, перемешивают 1 ч при комнатной температуре, выдерживают 2 ч при 60-70 °С. Раствор охлаждают, выливают в 20 мл воды и подщелачивают NaOH до pH 10. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают, промывают водой до pH 7.0 и сушат в вакууме над KOH. Выход продукта 0,63 г (88%), т. пл. 205—207 °С. R_f 0,73 (пропанол-2 — NH₄OH, 100:1).

Ш.А. Самсония, З.Ш. Ломпатидзе, Н.Н. Овсянникова, Н.Н.Суворов, *Хим-Фарм. Журн.*, 21(7), 827 (1987)

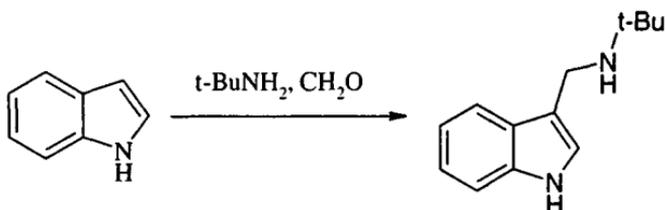
3-(Диметиламино)метил-1-метил-7-азаиндол



Смесь 4.5 г (3.4 ммоль) 1-метил-7-азаиндола, 3.0 г (3.7 ммоль) гидрохлорида диметиламина и 1.1 г (36 ммоль) параформальдегида в 140 мл бутанола нагревают 1 ч. Прозрачный раствор упаривают досуха в вакууме, остаток экстрагируют 30 мл 3.6% соляной кислоты. Водный слой промывают эфиром (2 x 30 мл), затем подщелачивают поташом. Выделившееся масло экстрагируют эфиром (2 x 30 мл), объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния и упаривают, получают 2.8 г бледно-жёлтого масла. Выход 44%.

E. Benghiat, P.A. Crooks, *Synthesis*, **12**, 1033 (1982)

3-(*трет*-Бутиламино)метилиндол.



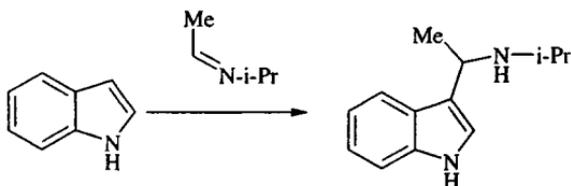
Горячий раствор 27.4 г (0.25 моль) гидрохлорида *трет*-бутиламина в 175 мл абсолютного этанола нейтрализуют до pH 6-7 0.5 мл *трет*-бутиламина, добавляют 7.51 г (0.25 моль) параформальдегида. Смесь кипятят при перемешивании и в течение 1 ч прибавляют раствор 29.3 г (0.25 моль) индола в 75 мл абсолютного этанола. Кипячение продолжают ещё 1.5 ч, затем оставляют на ночь в холодильнике. Кристаллический гидрохлорид полученного амина встряхивают с 200 мл эфира и 250 мл 1 н. гидроксида натрия до растворения. Эфирный слой сушат Mg_2SO_4 , эфир отгоняют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из водного спирта. Выход 3-(*трет*-бутиламинометил)индола 19.8 г (39%), т. пл. 113-120°C, т.пл. 115.5-119°C для аналитического образца, перекристаллизованного дважды из метилциклогексана и трижды из метанола.

Вычислено, %: C 77.20; H 8.97; N 13.85. $C_{13}H_{18}N_2$.

Найдено, %: C 77.37; H 9.23, N 14.03.

H.Snyder. *J.Am.Chem. Soc.*, **79**, 2217 (1957)

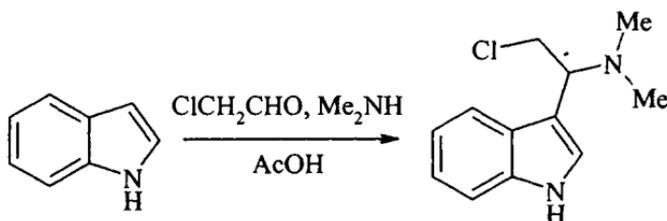
N-Изопропил-2-(индолил-3)этиламин



К раствору 29.3 г (0.25 моль) индола в 150 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании в течение примерно 10 мин прибавляют по каплям смесь 23.4 г этилиденизопропиламина (0.275 моль) и 50 мл бензола, поддерживая температуру ниже 15°C. Затем раствор оставляют при 0°C от 2 до 4 дн. Реакционную смесь выливают в смесь 500 мл ледяной воды и 60 мл эфира. Эфирный слой отделяют и экстрагируют (2 x 100 мл) 1 моль/л раствора бисульфата калия. Объединенные водные растворы промывают эфиром (2 x 50 мл) и подщелачивают 10 н. раствором гидроксида натрия; во время добавления щелочи температуру поддерживают ниже 25°C, образовавшийся маслянистый слой постепенно кристаллизуется. К нему добавляют 100 мл метилциклогексана и оставляют на 3 ч при 5°C. Кристаллы отфильтровывают и высушивают при комнатной температуре. Выход 3-(изопропиламиноэтилиден)индола 30.6 г (60%), т. пл. 108-114°C. Аналитический образец готовят двумя перекристаллизациями из толуола и одной из смеси ацетон - толуол (т. пл. 113-117.5°C).
 Вычислено, %: С 77.18; Н 8.97; N 13.85. C₁₃H₁₈N₂.
 Найдено, %: С 77.39, Н 9.11; N 13.39.

H.Snyder. *J.Am.Chem. Soc.*, 79, 2217 (1957)

N-[2-Хлор-1-(индол-3-ил)этил]-N,N-диметиламин.



Смесь 2.75 г безводного карбоната натрия, 50 мл уксусной кислоты и 25 мл пропионовой кислоты перемешивают при 20°C до растворения, после чего к ней прибавляют 11.7 г (0.1 моль) индола и 8.8 г (0.11 мол) гидрохлорида диметиламина в 5 мл диглима. Массу охлаждают и при температуре от 0 до -5°C приливают 11 мл (0.1 моль) гидрата хлоруксусного альдегида (содержание хлорпроизводного 75%). Перемешивают 1 ч при температуре не выше 0°C и оставляют на 5 дн в холодильнике. Смесь выливают на лед, и выделившийся белый осадок отфильтровывают, фильтрат экстрагируют на холоду эфиром. Водный фильтрат сильно охлаждают, покрывают эфиром и при перемешивании медленно нейтрализуют раствором щелочи. Эфирный слой быстро отделяют, сушат сульфатом натрия и, охлаждая, медленно обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выделившийся маслообразный гидрохлорид N-[2-хлор-1-(индол-3-ил)этил]-

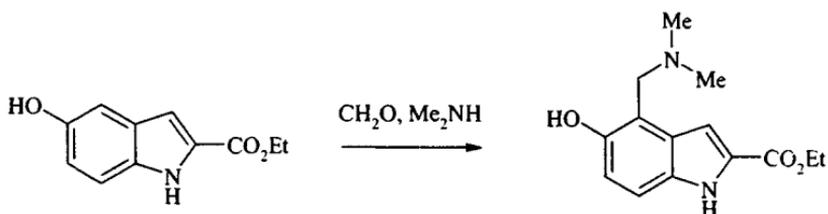
N,N-диметиламина кристаллизуют из абсолютного спирта с абсолютным эфиром.

Выход 11.7 г (45 %), т.пл. 131°C. После трех кристаллизаций из смеси спирт - эфир или ацетонитрил получают 8.2 г (32%) вещества, т. пл. 138°C.

M Julia, J.Bagot, O.Siffert, *Bull. soc. chim. Fr.*, 1424 (1973)

1.3. Синтез производных 4-(диметиламино)метилиндола по реакции Маниха

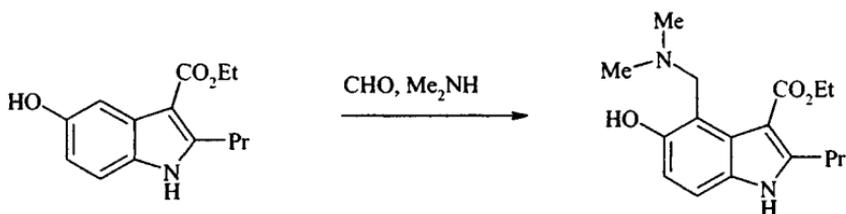
Этиловый эфир 4-[(диметиламино)метил]-5-гидроксииндол-2-карбоновой кислоты



В 100 мл этилового спирта при 96°C суспендируют 20 г (0.097 моль) 5-гидрокси-2-этоксикарбонилиндола и при 0°C к полученной суспензии прибавляют по каплям сначала 10 мл (0.09 моль) 40% раствора диметиламина, затем 11 мл (0.11 моль) 30% раствора формальдегида и интенсивно перемешивают. По истечении 10-20 мин раствор затвердевает. Реакционную смесь выдерживают 1 ч при 0°C, после чего осадок отфильтровывают, промывают небольшим объемом эфира и сушат в вакууме. Выход 15 г. Разбавляя фильтрат небольшим объемом воды, получают еще 6 г соединения. Общий выход 87%, т. пл. 134 - 135°C.

M. Julia, L.Y.Lallemu, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1424 (1973).

Этиловый эфир 4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-2-пропил-1H-индол-3-карбоновой кислоты

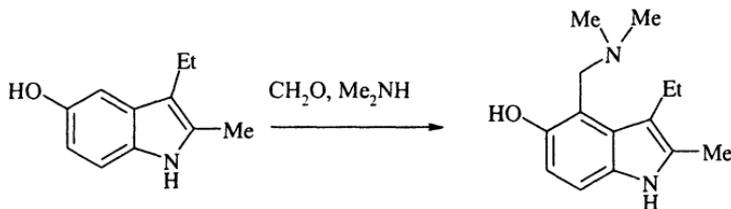


К раствору 2.2 г (8.9 ммоль) этилового эфира 5-гидрокси-2-пропил-1H-индол-3-карбоновой кислоты в 20 мл этанола добавляют 0.85 мл (10.7 ммоль) 37% формальдегида и 2.2 мл (19.6 ммоль) 40% диметиламина. Реакционную смесь перемешивают ~ 16 ч при 50°C. Затем раствор разбавляют 200 мл воды и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 x 50 мл). Органический слой сушат MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Темное масло растворяют в смеси 2 мл этанола и 10 мл эфира, 1 мин барботируют газообразный HCl и оставляют при 5°C примерно на 16 ч. Суспензию фильтруют и твердый остаток подщелачивают 10% водным K₂CO₃, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 x 50

мл), сушат Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, получают твёрдое коричневое вещество. Выход 1.2 г (44%).

M. B.Thomas, E. Aug.-Szaf. Corinne, H.Hussein, P.Thomas, S.Kevin, D. Sch. Roy, *J. Med. Chem.*, **45**, 3094 (2002)

4-(Диметиламино)метил-2-метил-3-этил-5-гидроксииндол

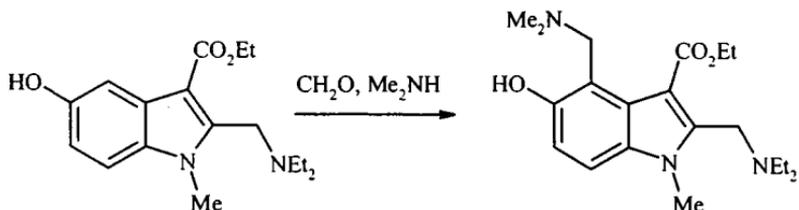


Смесь 0.13 г (4.32 ммоль) параформальдегида и 0.5 мл (4.44 ммоль) 40% водного раствора диметиламина в 30 мл этанола нагревают до растворения параформальдегида. Раствор охлаждают и добавляют 0.75 г (4.29 ммоль) индола в 3 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивают 12 ч в атмосфере азота при комнатной температуре. После выпаривания этанола, остаток подщелачивают до $\text{pH} \approx 9$ раствором Na_2CO_3 и экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушат MgSO_4 и упаривают, получают тёмное масло, которое хроматографируют на колонке с 10 г силикагеля в бензоле, получают жёлтое масло, которое всё ещё содержит примесь исходного индола. Его превращают в кислую растворимую в воде щавелевую соль, исходный индол экстрагируют эфиром, водный слой нейтрализуют карбонатом натрия. В результате получают чистое соединение в виде однородного масла, выход 0.51 г (52%).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 1.11 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 2.18 (3H, с, 2- CH_3), 2.30 [6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.67 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 3.92 (2H, с, CH_2NR_2), 6.43 (1H, д, $J = 8.5$, 6-H), 6.77 (1H, д, $J = 8.5$, 7-H).

S. A. Monti, G. D. Castillo. *J. Org. Chem.*, **35**, 3764 (1970)

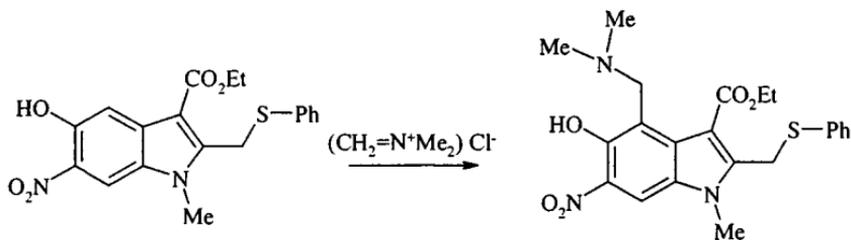
Дигидрохлорид 5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-2-диэтиламинометил-1-метил-3-(этоксикарбонил)индол



К раствору 0.7 г (2.3 ммоль) этилового эфира 2-[(диэтиламино)-метил]-5-гидрокси-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты в 5 мл абсолютного диоксана прибавляют 0.35 г (3.5 ммоль) бис(диметиламино)метана и кипятят 2.5 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абсолютном эфире и подкисляют эфирным раствором хлористого водорода. Выход 0.6 г (61%), т. пл. 205-206°C (с разложением из смеси ацетон - метанол).
Найдено, %: С 55.61; Н 7.23; Сl 16.09; N 9.37. $C_{20}H_{31}N_3O_3$. Вычислено %: С 55.30; Н 7.66; Сl 16.32; N 9.67.

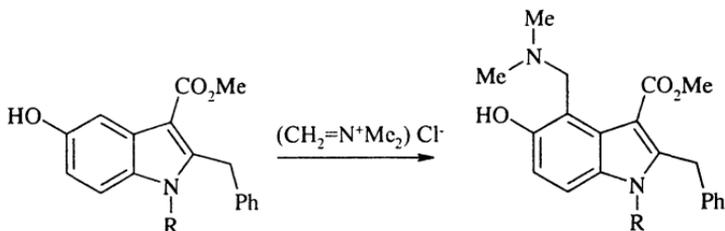
А.Н.Гринев, Е.К.Панишева, А.А.Черкасова, А.Н.Фомина, И.С.Николаева, Е.А.Голованова, М.Г.Ильина, *Хим.-Фарм.Журн.*, 1, 52 (1987)

5-Гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-метил-6-нитро-2-(фенилсульфанл)метил-3-этоксикарбонилиндол



К раствору 1 г (2.6 ммоль) этилового эфира 5-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-[(фенилсульфанл)метил]индол-3-карбоновой кислоты в 50 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 0.4 г (4 ммоль) бис(диметиламино)метана. Реакционную массу кипятят 4 ч, охлаждают, выливают в воду. Уксусную кислоту нейтрализуют 68 мл 22% водного раствора аммиака. Образовавшееся масло экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат $MgSO_4$, хлороформ отгоняют, остаток кристаллизуют. Выход: 0.35 г (30%), т. пл. 101-103°C (из метанола).

Метилловые эфиры N-замещенных 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидроксииндол-3-карбоновых кислот
(Общая методика)



Нагревают 0.02 моль N-замещенного 2-бензил-3-метоксикарбонил-5-оксииндола и 0.03 моль бис(диметиламино)метана в 30 мл абсолютного диоксана 8-7 ч (при $\sim 100^\circ\text{C}$). Затем в вакууме отгоняют диоксан и избыток бис(диметиламино)метана. Остаток растворяют в абсолютном эфире, раствор охлаждают и подкисляют эфирным раствором хлористого водорода до кислой реакции. Выделившиеся кристаллы гидрохлорида 2-бензил-3-карбметокси-4-диметиламинометил-5-оксииндола отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

По приведенной методике были получены:

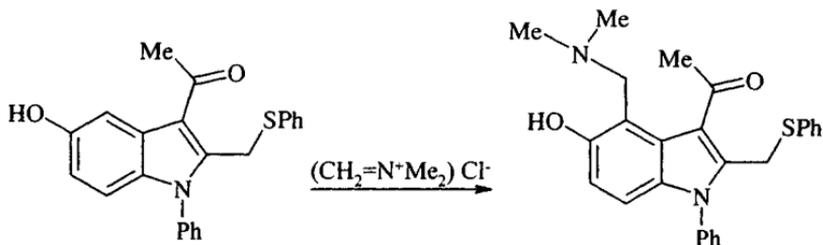
Из метилового эфира 2-бензил-5-гидрокси-1-метилиндол-3-карбоновой кислоты – метиловый эфир 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-1-метилиндол-3-карбоновой кислоты, т. пл. $134-135^\circ\text{C}$ (из метанола). Гидрохлорид, т.пл. $212-213^\circ\text{C}$. Выход 62%.

Из метилового эфира 1,2-дибензил-5-гидроксииндол-3-карбоновой кислоты – метиловый эфир 1,2-дибензил-4-(диметиламино)метил-5-гидроксииндол-3-карбоновой кислоты, т. пл. $144-145^\circ\text{C}$ (из метанола). Гидрохлорид, т.пл. $204-205^\circ\text{C}$ (с разл.). Выход 74%.

Из метилового эфира 2-бензил-5-гидрокси-1-фенилиндол-3-карбоновой кислоты – метиловый эфир 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-1-фенилиндол-3-карбоновой кислоты, т. пл. $134,5-136^\circ\text{C}$ (из метанола). Гидрохлорид, т.пл. $201-202^\circ\text{C}$. Выход 63%.

Из метилового эфира 2-бензил-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)индол-3-карбоновой кислоты – метиловый эфир 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)индол-3-карбоновой кислоты, т. пл. $134-135^\circ\text{C}$ (из метанола). Гидрохлорид, т.пл. $145-146^\circ\text{C}$ (с разл.). Выход 76%.

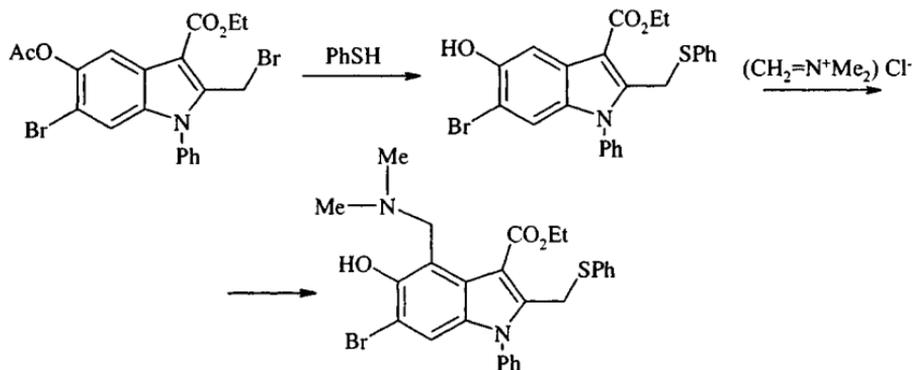
3-Ацетил-5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-фенил-2-(фенилсульфанил)метилиндол



К раствору 1,85 г (5 ммоль) 3-ацетил-5-гидрокси-1-фенил-2-(фенилсульфанил)метилиндола в 20 мл абсолютного диоксана прибавляют 0,76 г (1,26 мл, 7,5 ммоль) бис(диметиламино)метана и кипятят 2,5 ч, растворитель упаривают досуха. Выход 2 г (94%), т. пл. 157-158 °С (из ацетона).

Е. К. Панишева, Н.И. Микерова, И.С. Николаева, А.Н.Фомина, А.А.Черкасова, Е.А.Голдованова, Л.Ю.Крылова, *Хим.- Фарм. Журн.*, 22(12), 1455 (1988)

6-Бром-5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-фенил-2-(фенилтио)метил-3-этоксикарбонилиндол



6-Бром-5-гидрокси-1-фенил-2-(фенилтио)метил-3-этоксикарбонилиндол.
К раствору 3,4 г (0,06 моль) едкого кали в 70 мл абсолютного этанола прибавляют раствор 2,2 г (0,02 моль) тиофенола в 5 мл абсолютного этанола, перемешивают 5 мин при комнатной температуре и добавляют суспензию 10

г (0,02 моль) 5-ацетокси-6-бром-2-бромметил-1-фенил-3-этоксикарбонилндола в 15 мл абсолютного этанола; перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем кипятят 1 ч. Конец реакции определяют хроматографически. Растворитель отгоняют в вакууме до 1/3 объема, к остатку прибавляют 5% водный раствор уксусной кислоты (1,3 г, 0,06 моль). Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 9,2 г (95%), т. пл. 163—164 °С (из изопропилового спирта).

6-Бром-5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-фенил-2-фенилтиометил-3-этоксикарбонилндола.

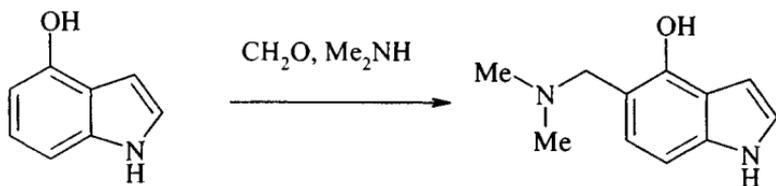
К раствору 3,4 г (0,014 моль) 6-бром-5-гидрокси-1-фенил-2-(фенилтио)метил-3-этоксикарбонилндола в 20 мл абсолютного диоксана добавляют 2,1 г (0,021 моль) бис(диметиламино)метана и кипятят 2—2,5 ч. Конец реакции определяют хроматографически, отгоняют растворитель и избыток бис(диметиламино)метана, остаток закристаллизовывают с изопропиловым спиртом. Выход 2,9 г (76%), т. пл. 143-144 °С (из изопропилового спирта).

Найдено, %: С 60,38; Н 5,07; Вг 14,82; N5,00; S 5,84. $C_{27}H_{27}BrN_2SO_3$.
Вычислено, %: С 60,11; Н 5,04; Вг 14,81; N 5,19; S 5,94.

Е. К. Панишева, А.Н. Фомина, И.С. Николаева, П.А.Галенко-Ярошевский, В.В.Барташевич, А.А.Черкасова, С.Н.Линченко, А.Л.Эгикьян, Е.А.Голованова, Т.В.Пушкина, *Хим -Фарм Журн.*, 22(5), 565 (1988)

1.4. Синтез производных 5-(диметиламино)метилндолов по реакции Манниха

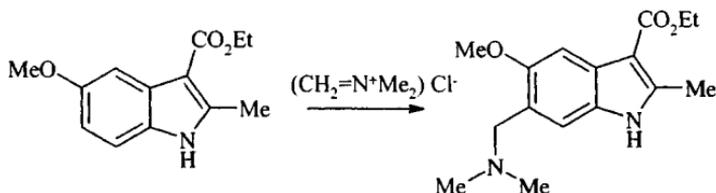
5-Диметиламино-4-гидроксииндол



Раствор 5 г (0.037 моль) 4-гидроксииндола в 25 мл спирта смешивают с 5.5 г (0.04 моль) 33% диметиламина и при перемешивании медленно добавляют по каплям 3.5 г (0.044 моль) 38% формальдегида (температура самопроизвольно поднимается до 38°). Спустя 2 мин реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют хлороформом, органический слой сушат сульфатом натрия, упаривают досуха и красно-коричневый остаток хроматографируют на 100 г окиси алюминия. Получают 5 г (71%) некристаллизующегося масла.

1.5. Синтез производных 6-(диметиламино)метилиндола по реакции Манниха

Гидрохлорид 6-(диметиламино)метил-5-метокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндола



Нагревают 2 ч на кипящей водяной бане раствор 2 г (0,008 моль) 2-метил-5-метокси-3-этоксикарбонилиндола, 1,2 г (0,012 моль) бис(диметиламино)метана в 8 мл уксусной кислоты. Реакционную массу выливают в воду и подщелачивают 2 н. раствором едкого натра. Выделившееся в виде масла основание экстрагируют эфиром и сушат. Эфирный раствор подкисляют раствором хлористого водорода в эфире до кислой реакции по Конго. Осадок гидрохлорида отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход 1,5 г (55%), т. пл. 206—207° С (разл., из смеси ацетон— метанол, 2: 1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 — CCl_4), δ , м. д.: 7,59 (с, 4-Н), 7,52 (с, 7-Н), 1,27 (с, NH).

По этой методике получают:

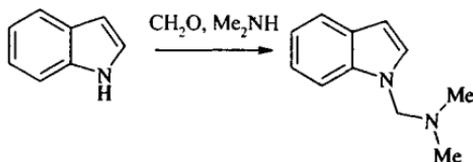
Гидрохлорид 1,2-диметил—6-(диметиламино)метил-3-карбэтокси-5-метоксииндола, выход 51%, т. пл. 235 - 236°С (разл., из смеси ацетон-метанол, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 7,92 (с, 4-Н), 7,54 (с, 7-Н).

Гидрохлорид 1-бензил-6-(диметиламино)метил-3-карбэтокси-2-метил-5-метоксииндола, выход 35%, т. пл. 250 - 251°С (разл., из смеси ацетон-метанол, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 7,83 (с, 4-Н), 7,63 (с, 7-Н).

А.Н. Гринев, Е.К. Панишева, В.И. Шведов, *ХГС*, 2, 284 (1976)

1.6. Синтез производных 1-(диметиламино)метилиндола по реакции Манниха

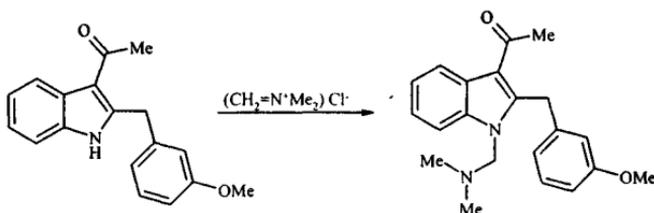
N-(Диметиламино)метилиндол



Суспензию 23.4 г (0.2 моль) индола в 60 мл воды, 15 мл (0.2 моль) 37% водного раствора формальдегида и 0.2 моль 20% водного раствора диметиламина одновременно смешивают в течение 35 мин при 0°C, перемешивают еще 3 ч при 0°C, затем в течение ночи оставляют нагреваться до комнатной температуры. Выпавшее масло экстрагируют эфиром (4 x 25 мл), объединенные органические вытяжки экстрагировали 2 н. HCl (2 x 50 мл). Кислотные вытяжки незамедлительно подщелачивают 45 мл 40% NaOH, экстрагируют эфиром (4 x 15 мл), растворители упаривают, получают 25 г жидкости медового цвета, которую перегоняют. Выход 19 г (83% на прореагировавший индол; непрореагировавший индол был выделен из эфирного раствора экстрагированного кислотой), т. кип. 125-127°C (5 мм.рт.ст.).

A.R.Katritzky, P.Lue, Y.-X. Chen, *J.Org.Chem.*, **55**, 3688 (1990)

3-Ацетил-1-(диметиламино)метил-2-(3-метоксibenзил)индол



К раствору 380 мг (1.36 ммоль) 3-ацетил-2-(3-метоксibenзил)индола в 6 мл метилхлорида прибавляют при комнатной температуре в атмосфере азота 543 мг (5.45 ммоль) хлорида N,N-диметилметилендиаммония и перемешивают 1 ч. Затем прибавляют 145 мг (1.36 ммоль) 2,6-диметилпиридина и продолжают перемешивание 4 ч, обрабатывают 20 мл воды, экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают насыщенным соевым раствором и сушат MgSO₄, растворитель упаривают, получают 420 мг (92%) бесцветной жидкости, которую можно использовать без

дальнейшей отчистки. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 360 МГц), δ , м.д.: 2.25 (6H, с, $2(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2.70 (3H, с, COCH_3); 3.75 (3H, с, CH_3O); 4.50 (2H, с, CH_2); 4.81 (2H, с, NCH_2N); 6.7-9.1 (8H, м, аром. H).

По приведенной методике получают:

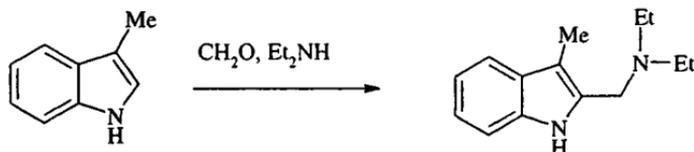
1-[1-[(Диметиламино)метил]-2-(3-метоксифенетил)-1H-индол-3-ил]-1-этанол, выход 83% (бесцветное масло). ЯМР ^1H (CDCl_3 , 360 МГц), δ , м.д.: 2.2 (6H, с, $2(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2.7 (3H, с, COCH_3); 2.9-3.5 (4H, м, CH_2CH_2); 3.7 (3H, с, CH_3O); 4.45 (2H, с, NCH_2N); 6.7-8.0 (8H, м, аром. H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 360 МГц), δ , м.д.: Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 50 МГц) δ , м.д.: 29.06 (CH_2); 31.85 (CH_3); 35.61 (CH_2); 42.72 (Me_2N); 55.13 (CH_3); 65.43 (CH_2); 110.6 (CH); 111.9 (CH); 113.9(CH); 114.2(C); 120.6 (CH); 121.0 (CH); 122.0 (CH); 122.2 (CH); 126.2 (C); 129.5 (CH); 136.8 (C); 143.25 (C); 149.3 (C); 159.7 (C); 194.5 (CO).

1-{1-[(Диметиламино)метил]-2-[3-(3-метоксифенил)пропил]-1H-индол-3-ил]-1-этанол, выход 90% (бесцветное масло). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 360 МГц), δ , м.д., J, Гц: 2.0 (2H, м); 2.2 (6H, с); 2.7 (3H, с); 2.8 (2H, т, $J = 7$); 3.2-3.3 (2H, м); 3.8 (3H, с, CH_3O); 4.45 (2H, с, NCH_2N); 6.7-8.0 (8H, м, аром. H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 50 МГц): 25.55 (CH_2); 30.72 (CH_2); 31.75 (CH_3); 36.01 (CH_2); 42.63 (Me_2N); 55.17 (CH_3); 65.46 (CH_2); 110.6(CH); 111.3(CH); 114.3(C); 114.4(CH); 120.6(CH); 121.1 (CH); 122.0(CH); 122.1 (CH); 126.3(C); 129.4 (CH); 136.8 (C); 143.5 (C); 149.8 (C); 159.7 (C); 194.6 (CO).

U. Burger, A. O. Bringhen. *Helv. Chim. Acta*, 72, 93 (1989)

1.7. Синтез производных 2-(диалкиламино)метилиндола по реакции Манниха

2-(Диэтиламино)метил-3-метилиндол

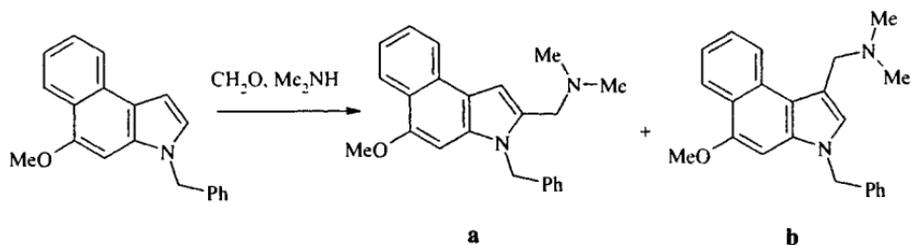


Ледяную смесь 7.3 г (10.2 мл; 0.1 моль) диэтиламина, 21 мл уксусной кислоты и 7.5 мл (0.1 моль) 40% формальдегида прибавляют к 13.1 г (0.1 моль) 3-метилиндола и оставляют на ночь, затем подщелачивают 10% водным раствором гидроксида калия. Маслянистый слой экстрагируют эфиром и перегоняют в вакууме; бледно-жёлтое вязкое масло; 13.91 г; (65%); т.кип.146-148°C / 0.5 мм $n_d^{22} = 1.57$. 2-(Диэтиламинометил)-3-метилиндол легко растворим в ацетоне, бензоле, хлороформе, этилацетате, не растворим в воде и петролейном эфире (60-80°C).

Найдено, %: C 77.47; H 9.34; N 12.82. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$.

Вычислено, %: C 77.73; H 9.32; N 12.95.

3-Бензил-2-(диметиламино)метил-5-метоксибензо[e]индол (а) и 3-бензил-1-(диметиламино)метил-5-метоксибензо[e]индол (b)



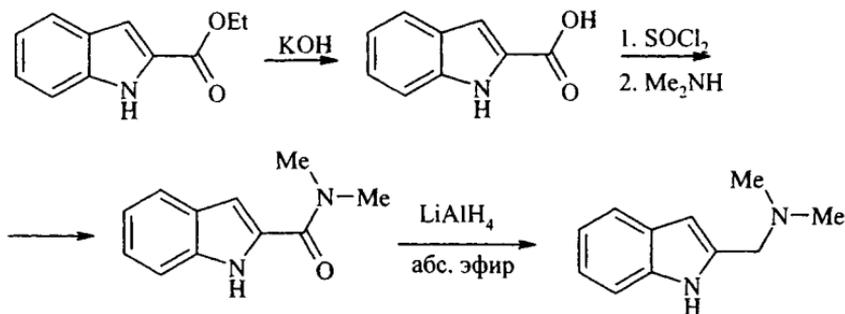
К сильно охлажденному раствору 4.3 г (38.3 ммоль) 40% водного диметиламина и 3.1 г (38.3 ммоль) 37% водного формалина в ледяной уксусной кислоте порциями при 0 °С добавляют 10.0 г (34.8 ммоль) 5-метокси-3-бензилбензо[e]индола. После того как смесь нагрелась до комнатной температуры ее перемешивают 4 ч, выливают в 500 мл смеси воды со льдом, подщелачивают 50% NaOH., экстрагируют эфиром (3 x 100 мл). Экстракт сушат Na₂SO₄, эфир отгоняют. Остаток хроматографируют на силикагеле в системе CH₂Cl₂ – гексан, 1:1. Получают 7.1 г, (59%) соединения **a**, т.пл 138 °С (из 95% спирта) и 4.3 г (36%) соединения **b**, т.пл 123 °С (из 95% спирта).

Соединение **a** : Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., J, Гц: 2.23 (6H, с, N(CH₃)₂), 3.47 (2H, с, CH₂NMe₂), 3.91 (3H, с, OCH₃), 5.61 (2H, с, CH₂C₆H₅), 6.72 (1H, с, 4-Н), 6.87 (1H, с, 1-Н), 7.24 (5H, C₆H₅), 7.51 (2H, т, J = 7.0, 7-,8-Н), 8.15 (1H, д, J = 8.1, 9-Н), 8.26 (1H, д, J = 8.1, 6-Н). Найдено, %: С 80.1, Н 7.04. C₂₃H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 80.2, Н 7.02.

Соединение **b** : Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., J, Гц: 2.38 (6H, с, N(CH₃)₂), 3.81 (2H, с, CH₂NMe₂), 3.93 (3H, с, OCH₃), 5.36 (2H, с, CH₂C₆H₅), 6.71 (1H, с, 4-Н), 6.99 (1H, с, 2-Н), 7.27 (5H, C₆H₅), 7.41 (1H, т, J = 7.0, 7-Н), 7.37 (1H, т, J = 7.0, 8-Н), 8.29 (1H, д, J = 8.0, 6-Н), 8.52 (1H, д, J = 8.0, 9-Н). Найдено, %: С 80.0, Н 7.06. C₂₃H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 80.2, Н 7.02.

K. J. Drost, J. Kevin, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **56**(6), 2240 (1991)

1.8. Синтезы производных 2-(диакламино)метилиндолов 2-(Диметиламино)метилиндол



Индол-2-карбоновая кислота.

Кипятят 44.6 г (0.26 моль) этилового эфира индол-2-карбоновой кислоты с 14.2 г (0.355 моль) едкого натра в водном спирте 1.5 ч, после чего спирт отгоняют в вакууме, а остаток разбавляют 200 мл воды и подкисляют небольшим избытком соляной кислоты. Индол-2-карбоновую кислоту отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакууме. Выход 35.7 г (94%).

N,N-Диметиламид индол-2-карбоновой кислоты.

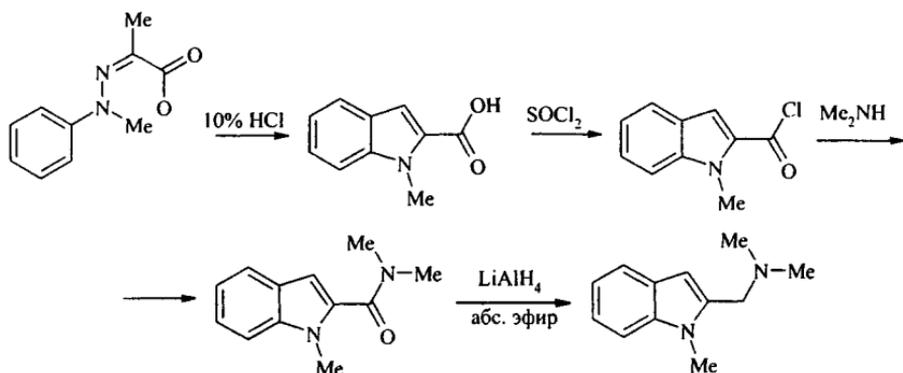
Смесь 35.7 г (0.22 моль) индол-2-карбоновой кислоты с 100 мл абсолютного эфира и 75 мл (1 моль) хлористого тионила оставляют на 16 ч, после чего темноокрашенную реакционную смесь упаривают досуха в вакууме, выдерживая температуру не выше 30°C, остаток растворяют в 300 мл абсолютного эфира, фильтруют и фильтрат медленно выливают в раствор 60 г (2.7 моль) диметиламина в 75 мл абсолютного эфира. Эфир отгоняют и амид очищают осаждением метанолом. Выход 25 г (56%). После кристаллизации из метанола т.пл. 173-176°C.

2-(Диметиламино)метилиндол.

В аппарат Сокслетта помещают 24.5 г (0.15 моль) диметиламида индол-2-карбоновой кислоты, а в двухлитровую колбу-приемник – 1 л абсолютного эфира и 15 г (0.4 моль) алюмогидрида лития и проводят экстракцию на протяжении 24 ч (за указанное время остается неизвлеченным около 4 г амида). К эфирному раствору осторожно приливают 50 мл ацетона, 100 мл воды и 50 мл 12 н. раствора едкого натра (для разложения образовавшихся комплексов), после чего эфирный слой сливают, а остаток извлекают 100 мл эфира. Экстракты сушат сульфатом магния и перегоняют. Выход 13.5 г (71%), т.кип. 145-150°C (7 мм рт.ст.). Пикрат плавится при 182-184°C.

Е.С. Kornfeld, *J.Org.Chem.*, **16**, 806 (1951)

1-Метил-2-(диметиламино)метилиндол



1-Метилиндол-2-карбоновая кислота.

Суспензию 37 г (0.19 моль) сырого метилфенилгидразона пировиноградной кислоты в 550 мл 10% соляной кислоты нагревают на паровой бане - при этом твердое вещество постепенно растворяется с образованием оранжево-красного раствора, из которого вскоре начинает кристаллизоваться рыжевато-окрашенное соединение. Нагревание продолжают еще 1 ч, затем по охлаждению твердое вещество отфильтровывают и отмывают от минеральной кислоты холодной водой. Выход (после высушивания) 22.3 г (66%).

N,N-Диметиламид 1-метилиндол-2-карбоновой кислоты.

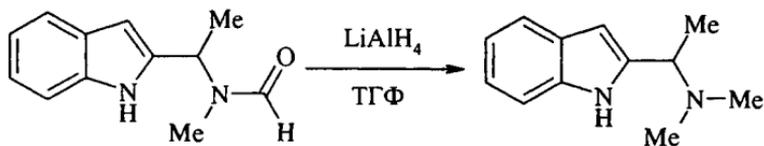
Суспензию 22.3 г (0.13 моль) 1-метилиндол-2-карбоновой кислоты в 500 мл абсолютного бензола обрабатывают 47.6 г (0.4 моль) хлористого тионила и кипятят 5 ч, затем оставляют на 12 ч. Растворитель и избыток хлористого тионила отгоняют в вакууме при комнатной температуре, остаток растворяют в 700 мл абсолютного эфира и фильтруют. В фильтрат при охлаждении добавляют раствор 18 г (0.4 моль) диметиламина в 150 мл абсолютного эфира и оставляют на 30 мин. Для растворения гидрохлорида амина, выделившегося в осадок, к смеси приливают 100 мл воды; эфирный слой отделяют, отмывают последовательно 10% раствором бикарбоната натрия (2 x 50 мл) и 50 мл воды, после чего сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме досуха. Оставшееся темное масло кристаллизуется при обработке высококипящим петролейным эфиром, из него отфильтровывают 24 г вещества, которое обрабатывают 400 мл горячего высококипящего петролейного эфира; из экстракта выделяют 13.2 г (51%) N,N-диметиламида 1-метилиндол-2-карбоновой кислоты. Т.пл. (после повторной кристаллизации из петролейного эфира) 94-95°C.

1-Метил-2-(диметиламино)метилиндол. К суспензии 9.9 г (0.26 моль) алюмогидрида лития в 350 мл абсолютного эфира прибавляют по каплям раствор 13.2 г (0.065 моль) амида в 250 мл абсолютного эфира с такой скоростью, чтобы поддерживать спокойное кипение, после чего кипятят 2 ч. Затем в реакционную смесь осторожно добавляют последовательно 50 мл ацетона и 50 мл воды для разложения избыточного гидрида, а выделившийся гидроксид алюминия частично растворяют приливанием 400 мл 20 % раствора гидроокиси натрия. Остальной части гидроксида дают осесть и эфирный раствор декантируют. К остатку приливают новую порцию эфира и опять декантируют, а водную суспензию гидроксида фильтруют.

Объединенные эфирные растворы извлекают 10% соляной кислотой, кислый экстракт нейтрализуют содой и вновь извлекают эфиром. Выход 8.6 г (70%). Т. кип. 105 С /1,1 мм. рт. ст. Соединение представляет собой бесцветное масло, желтеющее при хранении.

H. R. Shyder, *J.Am.Chem.Soc.*, **78**, 969 (1956)

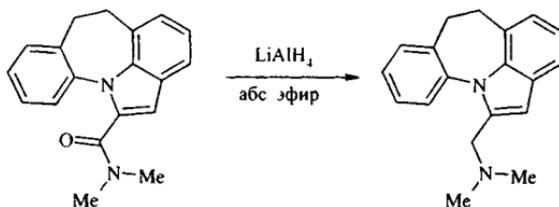
N-[1-(Индол-2-ил)этил]-N,N-диметиламин



Смесь 45 г (0.22 моль) N-[1-(индол-2-ил)этил]-N-метилформаида и LiAlH₄ 10.6 г (0.28 моль) в 1 л сухого ТГФ перемешивают при комнатной температуре 1 ч. После отгонки растворителя в вакууме осадок разлагают 100 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат MgSO₄. Эфир отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 36 г (86%) (бесцветное масло). Т.кип. 111 - 112°C/1мм.рт.ст., Т.пл. 48-49 °С (твердеет при стоянии). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.35 (3H, д, СНСН₃), 2.22 (6H, с, N(CH₃)₂), 3.75 (1H, к, СНСН₃), 6.22 (1H, с, 3-Н), 6.95-7.30 (3H, м, Н бенз.), 7.47 (1H, м, Н бенз.), 8.53 (1H, уш.с, NH).

H. Akimoto, K. Hiroshi, A.Kawai, H. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **58**(1), 123 (1985)

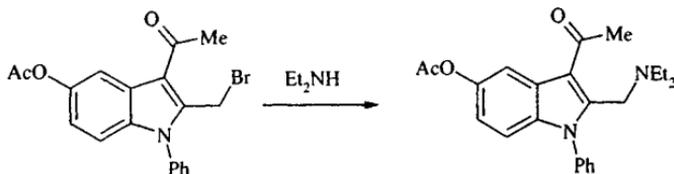
N-(6,7-Дигидроиндоло[1,7-ab][1] бензазепин-1-илметил)-N,N-диметиламин



В раствор 0.009 моль N,N-диметил-6,7-дигидроиндоло[1,7-ab][1]бензазепин-1-карбоксиамида в 25 мл сухого эфира добавляют суспензию 1.37 г (0.036 моль) LiAlH₄ в 15 мл сухого эфира, кипятят при перемешивании 1 ч, охлаждают, добавляют воду для разложения с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение эфира. После окончания выделения водорода, добавляют небольшое количество воды и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Неорганический осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Объединенные эфирные растворы сушат Na₂SO₄. Эфир отгоняют. Выход 83%, т.пл. 74-76 °С, иодметилат, т.пл. 265-267 °С (из этанола)

L. Toscano, G. Grisanti, G. Fioriello, E. Seghetti, *J. Med. Chem.*, **19**(2), 208 (1976)

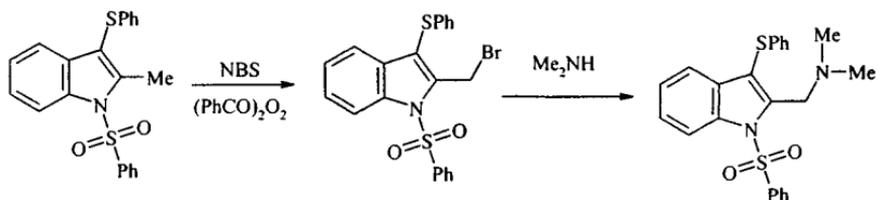
3-Ацетил-5-ацетокси-2-(диэтиламино)метил-1-фенилиндол



К раствору 0.5 г (1 ммоль) 1-фенил-2-бромметил-3-ацетил-5-ацетоксииндола в 10 мл абсолютного бензола добавляют 0.7 г (10 ммоль) Et₂NH и оставляют при комнатной температуре. Конец реакции определяют хроматографически. Выпавший гидробромид диэтиламина фильтруют, промывают абсолютным бензолом. Фильтрат упаривают досуха, маслянистый остаток закристаллизовывают добавлением петролейного эфира, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром. Выход 0.43 г (64%), т.пл. 92-93°С (из спирта).

Е.К.Панишева, Э.С.Кричевский, И.С.Николаева, А.Н.Фомина, А.А. Черкасова, Е.А. Голованова, Л.Ю.Крылова, *Хим.- Фарм.Журн.*, 189 (1989)

2-(Диметиламино)метил-3-фенилсульфанил-1-фенилсульфоиндол

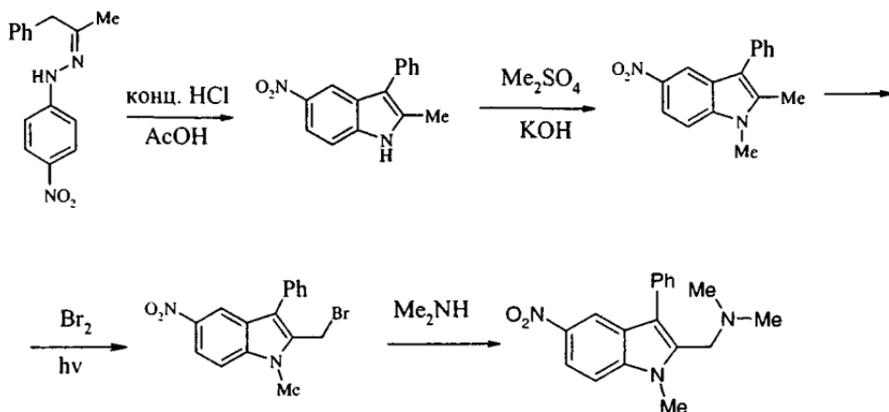


2-Бромметил-1-фенилсульфонил-3-фенилсульфанилиндол. Раствор 3.79 г (0.01 моль) 2-метил-1-(фенилсульфонил)-3-фенилсульфанилиндола, 1.78 г (0.01 моль) *N*-бромсукцинимид и 10 мг перекиси бензоила в 100 мл CCl_4 кипятят 5 ч. Сукцинимид отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют из смеси бензол - петролейный эфир (60-80 °С).

2-(Диметиламино)метил-3-фенилсульфанил-1-фенилсульфоиндол. Гомогенный раствор 2.29 г (5 ммоль) полученного бромида и 6 мл водного диметиламина в 30 мл смеси этанол - CCl_4 , 3 : 1, перемешивают 6 ч. Органические растворители отгоняют в вакууме. Остаток экстрагируют хлороформом (3 x 10 мл). Экстракт сушат K_2CO_3 , растворитель упаривают. Выход 94%, т.пл. 100 °С.

D. Nagarathnam, M. Vedachalam, P. C. Srinivasan, *Synthesis*, № 2, 156 (1983)

2-(Диметиламино)метил-1-метил-5-нитро-3-фенилиндол



2-Метил-5-нитро-3-фенилиндол.

К нагретой до 80 °С суспензии 13.4 г (0,05 моль) *n*-нитрофенилгидразона бензилметилкетона в 20 мл 98% уксусной кислоты при перемешивании

прибавляют 20 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную массу перемешивают 2 ч при 80 °С и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой (3 x 30 мл), водой, сушат. Выход 8,82 г (70%), т. пл. 197-198°С (из дихлорэтана).

1,2-Диметил-5-нитро-3-фенилиндол.

К раствору 2,52 г (0,01 моль) 2-метил-5-нитро-3-фенилиндола в 50 мл ацетона при 20 °С и перемешивании прибавляют 50% водный раствор едкого кали (2,3 г КОН) и 1,9 г (0,017 моль) диметилсульфата, перемешивают в течение 1 ч при 20 °С, выливают в 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,16г (82%), т. пл. 169-170°С (из метанола).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., J, Гц: 2,46 (3H, с, CH₃), 3,73 (3H, с, NCH₃), 7,13 (1H, д, J₇₆=10, 7-H), 7,37 (5H, м, Ph), 7,95 (1H, к, J₆₇=10, J₄₆=2,5, 6-H), 8,37 (1H, д, J₄₆=2,5, 4-H).

2-(Бромметил)-1-метил-5-нитро-3-фенилиндол.

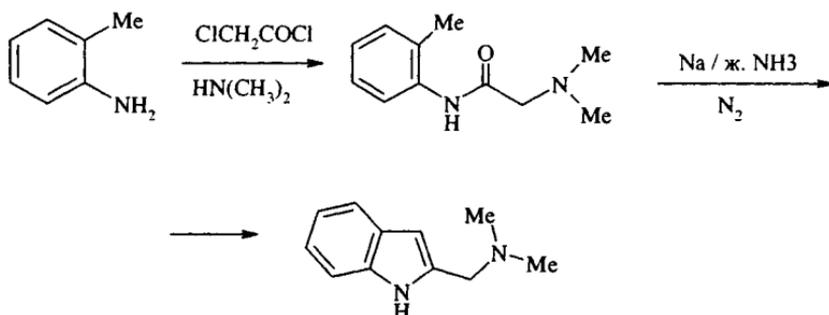
К суспензии 13,3 г (0,05 моль) 1,2-диметил-5-нитро-3-фенилиндола в 150 мл сухого дихлорэтана при перемешивании и освещении лампой 150 Вт в течение 1 ч прибавляют по каплям 2,6 мл (0,05 моль) брома в 15 мл дихлорэтана, перемешивают 1 ч при 20°С, осадок отфильтровывают и сушат. Выход 16,3 г (95%) , т. пл. 211-213°С (из бензола).

2-(Диметиламино)метил-1-метил-5-нитро-3-фенилиндол.

Раствор 0,9 г (0,02 моль) диметиламина и 3,45 г (0,01 моль) 2-(бромметил)-1-метил-5-нитро-3-фенилиндола в 60 мл бензола оставляют на ночь при 20 °С. Осадок гидробромида диметиламина отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. К остатку добавляют 20 мл водного этилового спирта (1:1), образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,03 г (66%), т. пл. 127-128°С (из спирта).

А.Н. Гринев, Е.С. Кришевский, О.Б. Романова, Т.Я. Филипенко,
А.И. Полежаева, *Хим-Фарм. Журн.*, 17(9), 1066 (1983)

2-(Диметиламино)метилиндол



Смесь 18.4 г (0.1 моль) хлорацето-*o*-толуида, полученного реакцией *o*-толуидина с хлорацетилхлоридом, и 10 г (0.22 моль) диметиламина в 100 мл метанола выдерживают в автоклаве 3 ч при 60-70°C. По охлаждении метанол отгоняют, остаток выливают в 50 мл воды и сильно подщелачивают 40% едким натром. Выделившееся масло извлекают эфиром, экстракт сушат, растворитель полностью отгоняют. Перегонкой получают 14 г диметиламиноацето-*o*-толуида, т. кип. 135-138°C / 4 мм. рт. ст., т.пл. пикрата 165-166°C (из метанола).

В 19 мл жидкого аммиака растворяют 4.6 г натрия в присутствии следов хлорного железа (катализатора), а после исчезновения синей окраски к полученному раствору амида натрия прибавляют 16 г (0.08 моль) толуида. Затем при перемешивании и пропускании тока сухого азота аммиак упаривают, колбу погружают в сплав Вуда при 150°C, в течении 22 мин нагревают до 310°C. После этого реакционную смесь охлаждают и в атмосфере азота осторожно вводят 50 мл спирта, затем 150 мл воды. Смесь перегоняют для удаления небольшого количества *o*-толуида. По охлаждении остаток извлекают 80 мл эфира, экстракт промывают водой, разбавленным раствором соляной кислоты, подщелачивают избытком соды, выделившееся масло извлекают эфиром. Экстракт сушат, упаривают и получают 9.3 г 2-диметиламинометилиндола. Т.кип. 143-145°C при 6 мм.рт.ст., т. пл. пикрата 182-184°C (из спирта).

По описанной методике получают:

2-(Диэтиламино)метилиндол (т. пл. пикрата 198°C).

2-(Пирролидиламино)метилиндол (т. пл. пикрата 195°C).

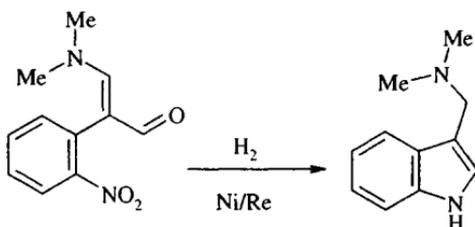
2-(Пиперидиламино)метилиндол (т. пл. пикрата 176°C).

2-(Морфолидиламино)метилиндол (т. пл. пикрата 190°C)

F. Yoneda, T. Miyamae, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 8 (1967)

1.9. Прочие методы синтеза граминов

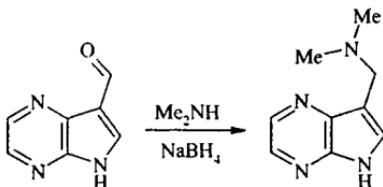
3-(Диметиламино)метилнндо́л (Грамин)



Раствор 1.9 г (0.085 моль) 3-(диметиламино)-2-(2-нитрофенил)-2-пропеналя в 50 мл этанола гидрируют 5 ч в присутствии никеля Ренея при 3.5 атмосферах. Катализатор отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме. Полученное твердое маслообразное вещество растворяют в метиленхлориде, экстрагируют 0.5 н. соляной кислотой и дважды промывают метиленхлоридом. Водную фазу подщелачивают 2 н. гидроксидом натрия, осадок отфильтровывают, дважды промывают водой и высушивают, Выход грамина 3.7 г (25%).

G. Coppola, G. Hardtmann; B. Huegi, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**(1), 51 (1974).

7-(Диметиламино)метилпирроло[2,3-*b*]пиазин



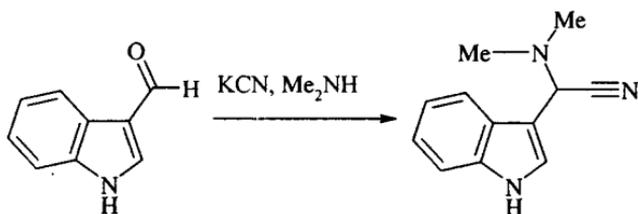
К охлажденному раствору 42 г (0.28 моль) 4,7-диазаиндол-3-карбоксальдегида в 140 мл 40% водного диметиламина и 400 мл воды в течение 15 мин прибавляют 24 г (0.63 моль) твердого боргидрида натрия, перемешивают 2 ч при комнатной температуре, охлаждают, насыщают твердым поташом и экстрагируют метиленхлоридом. Органические вытяжки сушат поташом и упаривают. Выход жёлтого аморфного твёрдого вещества 41 г (82%), т. пл. 150-153°C, после перекристаллизации из этилацетата – белые кристаллы с т.пл. т. пл. 155-157°C.

Вычислено, %: С 61.34; Н 6.86; N 31.71. C₉H₁₂N₄.

Найдено, %: С 61.57; Н 7.00; N 31.63.

S.Klutchko, V.Hansen, R.Meltzer, *J. Org. Chem.*, **30**, 3454 (1965)

2-(Диметиламино)-2-(индол-3-ил)ацетонитрил



Смесь 4.9 г (0.034 моль) индол-3-альдегида с т. пл. 192-193°C (1), 1.7 г (0.034 моль) цианистого натрия, растворенного в 4 мл воды, 2.9 г (0.036 моль) солянокислого диметиламина, растворенного в 6 мл воды, 14 мл 25% водного раствора диметиламина (2), 12 мл 95% этилового спирта нагревают в герметично закрытой колбе 6 ч при 60°C. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 50 мл воды, растирают в 30 мл холодной воды, отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход 6.3-6.6 г или 93-97%; т. пл. 116-117°C.

Вычислено, %: С 72.18; Н6.59; N 21.10. C₁₂H₁₄N₃. Найдено, %: С 72.24; Н 6.47; N 21.29.

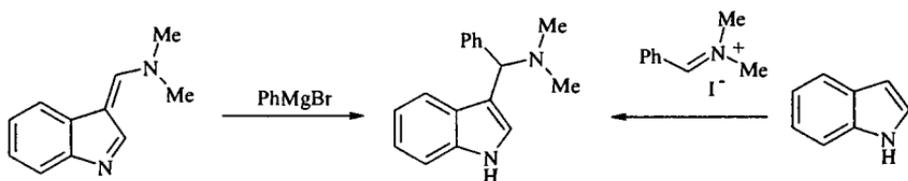
Примечания:

1. Выход и температура плавления продукта реакции зависят от чистоты индол-3-альдегида.

2. Применение водного раствора диметиламина повышает выход.

P. N. James, H. R. Snyder, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 582 (1960).

Индол-3-ил-N,N-диметилфенилметиламин



Смесь 5.95 г (0.05 моль) йодистого метила и бензильденметиламина выдерживают 16 ч при 80°C, после чего образовавшуюся твердую соль растворяют в 20 мл абсолютного ДМФА, к раствору добавляют 4.95 г (0.05 моль) триэтиламина и 5.5 г (0.05 моль) индола и перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь разлагают водным аммиаком и извлекают эфиром небольшими порциями 3-4 раза. Экстракт сушат, упаривают и маслообразный остаток разгоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 164-166°C / 6 мм.рт.ст. Выход 25%.

К суспензии комплекса фосгена и ДМФА, приготовленной *in situ* смешением раствора 5.0 г (0.05 моль) фосгена в 20 мл хлористого метилена и 20 мл ДМФА при - 20°C, добавляют раствор 5.85 г (0.05 моль) индола в 10 мл ДМФА при 0°C. Реакционную смесь перемешивают 3 часа при 35°C, после чего добавляют 100 мл эфира и выделившиеся бесцветные призмы отфильтровывают. Выход хлорида 3-(диметиламинометилен)-3Н-индолия составляет 9.5 г (92 %), т. пл. 260°C (с разложением).

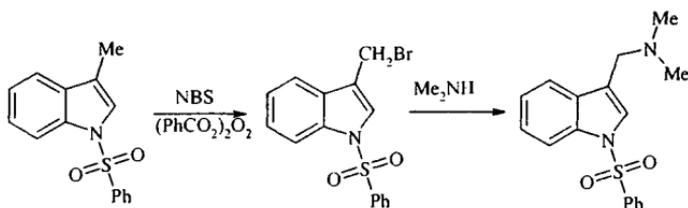
К перемешиваемой суспензии 0.01 моль полученного хлорида в 40 мл ТГФ при 0-15°C добавляют по каплям раствор 0.02-0.05 моль фенолмагнийбромада в ТГФ и перемешивают при указанной температуре до положительной реакции по Гильману, затем 5 ч при 30°C, после чего выливают в смесь льда и 10% раствора хлористого аммония, экстрагируют эфиром. Экстракт сушат, упаривают, остаток растирают с гексаном. Выход 80%, т. пл. 152-154°C.

По приведенной методике получают так же:

1-(1Н-индол-3-ил)-N,N-диметил-2-фенил-1-этиламин - выход 82%, т.пл. 107°C;

А.Н. Шейкман, Е.Н. Нелин, В.П. Марштупа, В.И. Рыбаченко, ХГС, 493 (1976); Т.Moriya, К.Hagio, N.Yoneda, *Synthesis*, 728 (1980)

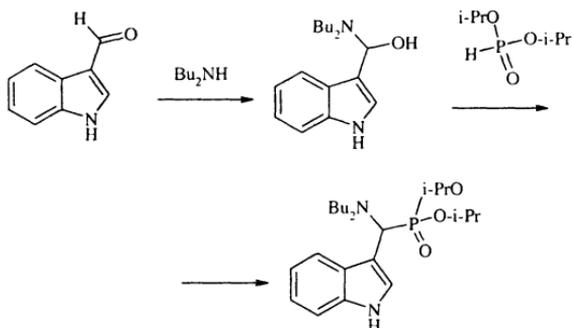
3-(Диметиламино)метил-1-(фенилсульфонил)индол



Смесь 2.00 г (7 ммоль) 3-метил-1-(фенилсульфонил)индола, 1.32 г (7 ммоль) N-бромсукцинимид и 7 мг перекиси бензоила в 100 мл CCl₄ нагревают 4 ч в атмосфере азота. Охлажденную смесь фильтруют для удаления сукцинимид и газообразный диметиламин барбатируют через фильтрат в течение 4 ч при комнатной температуре, оставляют на ночь, промывают водой и 5% HCl. Кислый раствор подщелачивают 10% NaOH (до pH 11) и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают водой, сушат и упаривают. Получают 1.427 г (61%) коричневого масла, которое дает единственное пятно на ТСХ. Его перекристаллизовывают из смеси изопропиловый спирт - изопропиловый эфир, получают бледно-коричневых иглы т. пл. 77-79°C.

Т Hino, Т. Nakamura, М. Nakagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 2990 (1975)

Диизопропил(дибутиламино)(индол-3-ил)метилфосфонат.



Смесь 1.45 г (0.01 моль) индол-3-альдегида, 1.66 г (0.01 моль) диизопропилфосфита и 2.58 г (0.02 моль) дибутиламина нагревают до растворения альдегида и выдерживают при комнатной температуре 7 дн. Из реакционной среды выделяются крупные бесцветные кристаллы, которые отделяют и очищают кристаллизацией из спирта. Т. пл. 109.5-110°C. Выход 3.5 г (83%).

По приведенной методике получают следующие соединения:

Диметил(диэтиламино)(индол-3-ил)метилфосфонат, Выход 60%, т. пл. 132-133°C;

Диэтил(диэтиламино)(1H-индол-3-ил)метилфосфонат, Выход 50%, т. пл. 122-123°C;

Дипропил(диэтиламино)(1H-индол-3-ил)метилфосфонат, Выход 43%, т. пл. 104-105°C;

Дипропил(1-ацетил-1H-индол-3-ил)(диэтиламино)метилфосфонат. Выход 61%, т. пл. 86-87°C;

Дибутил(диэтиламино)(1H-индол-3-ил)метилфосфонат, Выход 25%, т. пл. 144-145°C;

Дибутил(1-ацетил-1H-индол-3-ил)(диэтиламино)метилфосфонат. Выход 47%, т. пл. 166-167°C;

А.И.Разумов, П.А.Гуревич, Р.И.Тарасова, *ЖОХ*, **46**, 33 (1976)

2. Синтезы на основе граминов

Основным синтетическим потенциалом в химии граминов обладают многочисленные реакции нуклеофильного замещения диалкиламиногруппы. Эти реакции происходят под действием нуклеофильных агентов самой различной природы: С-, О-, S-, N- и Р-нуклеофилов. В некоторых случаях процесс идет без какой бы то ни было активации (диалкиламино)метильной группы. Однако наибольший эффект достигается при ее активации к нуклеофильному замещению кватернизацией или при использовании в

качестве катализаторов фосфинов. Такие реакции позволяют легко трансформировать группу CH_2NAlk_2 в различных положениях индола в группы CH_2X , где заместители X представляют собой различные функциональные группы.

Другая группа превращений представлена реакциями с восстановителями, которые позволяют проводить процессы дез(диалкиламино)метилирования) или трансформации (диметиламино)-метильной группы в метильную.

Известны также немногочисленные примеры реакций по пиррольному или бензольному кольцу индола, не затрагивающих (диалкиламино)метильные группы.

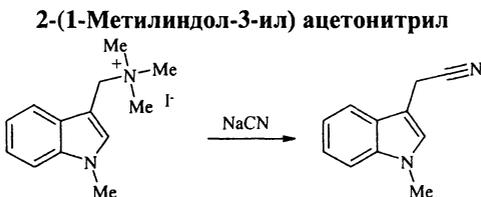
2.1. Реакции с нуклеофилами

2.1.1. Реакции с С-нуклеофилами



Смесь 30 г (0.1 моль) технического метосульфата триметилскатиламмония и 15 г (0.3 моль) цианистого натрия в 300 мл воды нагревают 1 ч при 65-70°C. Раствор мутнеет и выделяется бесцветное масло. После охлаждения раствор насыщают сульфатом натрия и экстрагируют 400 мл эфира. Экстракт упаривают и получают 15.6 г (100%) желтоватого масла с т. кип. 167° С / 0.2 мм. рт. ст., т.пл. пикрата 127-128°C (из абсолютного спирта).

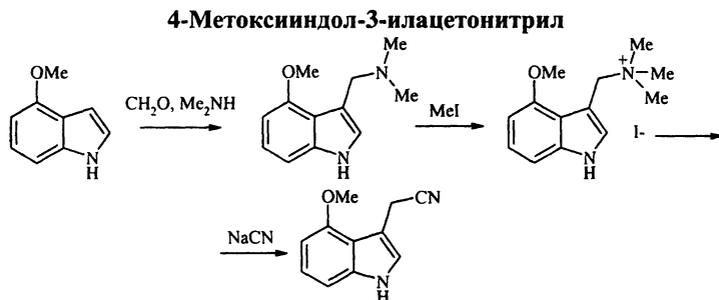
J.Thesing, F.Sohulde, *Chem.Ber.*, **85**, 324 (1952)



К раствору 10 г (0.2 моль) цианида натрия в 100 мл воды прибавляют 16.5 г (0.05 моль) неочищенного йодметилата 1-метилграмина, после чего смесь кипятят 2.25 ч, в течение этого времени из водного раствора выделяется масло и в холодильнике появляется твердое вещество. Масло и твердое вещество экстрагируют из охлажденной смеси эфиром (2 x 50 мл). Эфирный экстракт промывают три раза водой, сушат сульфатом натрия,

упаривают, а остаток перегоняют в вакууме. Небольшая фракция (~ 0.6 г), т.кип. 96-122°C/ 0.15 мм.рт.ст, закристаллизовывается в приёмнике, т.пл. 70-71°C (три перекристаллизации из петролейного эфира, с т. кип. 30-60°C). Основная фракция, выход 5.2-5.4 г (60-64%), т. кип. 123-131°C/ 0.15 мм.рт.ст., закристаллизовывается при стоянии в холодильнике, т.пл. 58-59°C после экстракции петролейным эфиром и последующими двумя перекристаллизациями из смеси эфир - петролейный эфир (т. кип. 30-60°C).

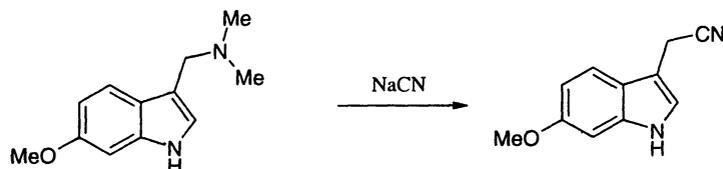
H. Snyder, E. Eliel. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1703 (1948)



Раствор 2.5 г (17 ммоль) 4-метоксииндола в 10 мл диоксана по каплям при перемешивании прибавляют к ледяному раствору 0.8 мл (9 ммоль) 36% водного раствора формальдегида и 2.2 мл (12 ммоль) 25% водного раствора диметиламина в 10 мл уксусной кислоты и 10 мл диоксана. Раствор перемешивают 18 ч, разбавляют 25 мл воды и фильтруют через смесь цеолита и активированного угля (1:1). Фильтрат подщелачивают водным раствором гидроксида натрия и охлаждают во льду, осадок грамина отфильтровывают и сушат в вакууме, выход пластинок 2.0 г (63%), т. пл. 142-143°C (из смеси дихлорметан - легкий петролейного эфира). Смесь 5.2 г (25 ммоль) 4-метоксиграмина и 50 мл йодистого метила перемешивают 18 ч, упаривают, остаток перемешивают 2 ч при 80° с раствором 5 г (102 ммоль) цианида натрия в 50 мл воды. Смесь охлаждают, экстрагируют хлороформом. Из экстракта выделяют 3.75 г (75%) пластинок 2-(4-метоксииндол-3-ил)ацетонитрила, т. пл. 138-139°C.

D. Arbain, M. V. Sargent. *Aust. J. Chem.*, **40**, 1527 (1987)

6-Метоксииндолил-3-ацетонитрил.



А. К раствору 1.63 г (8 ммоль) 6-метоксиграмина в 8 мл абсолютного спирта при 0-5°C и перемешивании добавляют 2.05 г (12 ммоль) метилового эфира бензолсульфонокислоты в 7 мл абсолютного спирта, перемешивают 1.5-2 ч при 10-14°C, приливают раствор 1.9 г (39 ммоль) цианистого натрия в 3 мл воды и кипятят 1.5 ч, охлаждают до 5° С и выливают в 150 мл ледяной воды. Полученные кристаллы отфильтровывают. Выход 1.26 г (85 %), т.пл. 113-114°C (из бензола и водного спирта).

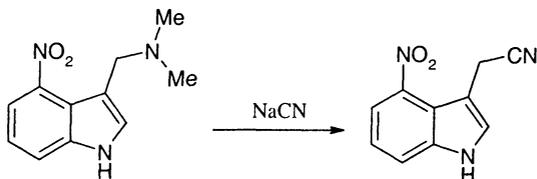
Н.Н.Суворов, М.В.Федотова, О.Б.Огарева, Е.Г. Балашева, *ЖОХ*, **80**, 3118 (1960)

В. Раствор 28.2 г (81.4 ммоль) йодметилата 6-метоксиграмина, 8.09 г (163 ммоль) цианида натрия и 600 мл 95% этанола кипятят в атмосфере азота до прекращения выделения триметиламина (приблизительно 1 сут). Охлажденный раствор концентрируют и хроматографируют в системе CH_2Cl_2 - гексан, 2:1, получают 12.58 г (83%) 2-(6-метокси-индол-3-ил)ацетонитрила, т. пл. 105°C (из абсолютного этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 3.80 (2H, с), 3.85 (3H, с, OCH_3), 6.83 (1H, д, $J = 2.1$), 6.88 (1H, с), 7.11 (1H, д, $J = 8.6$), 7.45 (1H, д.д, $J = 2.0$ и 8.5), 8.1 (1H, уш.с).

Вычислено, %: С 70.95; Н 5.41. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Найдено, %: С 70.31; Н 5.37.

К.К.Дрост, Р.Д.Джонс, М.Р.Кавэ. *J. Org. Chem.*, **54**, 5985 (1989)

4-Нитроиндолил-3-ацетонитрил



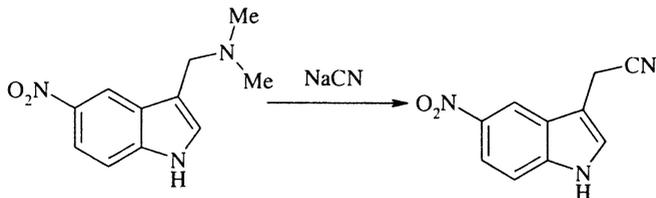
Раствор 500 мг (2,28 ммоль) 4-нитрограмина и 0.03 мл уксусной кислоты в 10 мл абсолютного ТГФ медленно приливают при 20°C в атмосфере азота к перемешиваемому раствору 1.07 мл (1.4 г, 10 ммоль) диметилсульфата и 0.03 мл уксусной кислоты в 5 мл абсолютного ТГФ. Через 3 ч осадок отделяют декантацией, промывают эфиром и обрабатывают метанолом. Выход 264 мг (34%), т. разложения 160° С (из смеси метанол-эфир).

К смеси 4.58 г (13,3 ммоль) метосульфата 4-нитрограмина, 140 мл буферного раствора (3 г уксусной кислоты, 4.1 г ацетата натрия, 500 мл воды) и 300 мл эфира прибавляют 4.58 г (93 ммоль) цианистого натрия. Колбу закрывают и содержимое перемешивают 25 ч при 20°. Экстрагируют смесь этилацетат - эфир, экстракт промывают насыщенным раствором

хлористого натрия, сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из этилацетата и получают 1.73 г (65%) 4-нитроиндолилацетонитрила, т. пл, 196-199°С .

J.V.Hester, *J. Org. Chem.*, **29**, 1158 (1964)

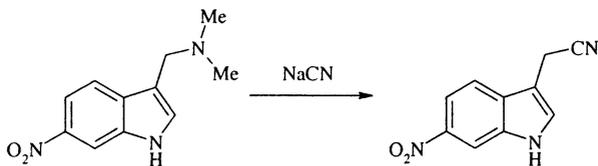
5-Нитроиндолил-3-ацетонитрил



К раствору 200 г (0.91 моль) 5-нитрограмина в 4 л метанола прибавляют 92 г (1.88 моль) цианистого натрия в 200 мл воды, затем медленно вводят при перемешивании 146 мл йодистого метила, не допуская повышения температуры выше 40°С. Смесь перемешивают 12 ч при 20°С , упаривают в вакууме. Остаток перемешивают с 2 л воды, кристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой и дважды кристаллизуют из спирта. Выход 108 г (59%) т.пл. 174-176°С.

L De Graw., L.Goodman, *J. Org. Chem.*, **27**, 1728 (1962)

6-Нитроиндолил-3-ацетонитрил



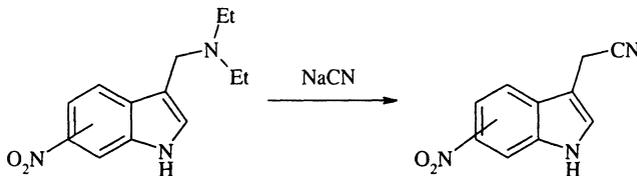
К раствору 8.5 г (0.04 моль) 6-нитрограмина в 300 мл абсолютного этилового спирта приливают 12 мл (избыток) йодистого метила в охлаждают. Выпавший осадок йодметилата 6-нитрограмина промывают холодным абсолютным спиртом в сушат на воздухе. Выход 12.7 г (95 %), т.пл. 203-205°С. При хранении вещество разлагается.

К смеси 10 г (0.03 моль) йодметилата 6-нитрограмина и 300 мл амилового спирта приливают 300 мл буферного раствора (6 г уксусной кислоты и 8.2 г ацетата натрия на 1 л) и 10 г (0.2 моль) цианистого натрия и, интенсивно перемешивая, нагревают 2 ч при 75°С. Органический слой отделяют, промывают водой и перегоняют с паром для удаления спирта. Теплую воду

из перегонной колбы фильтруют и при охлаждении получают светло-желтый осадок. Экстракцию горячей водой повторяют еще несколько раз. Общий выход 3.45 г (62%), т.пл. 153-154°C.

R.K. Brown, R.A. Garrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3839 (1955)

5- и 6-Нитроиндолил-3-ацетонитрил.



К охлаждаемому 3-(диэтиламино)метилнитроиндола в растворе 50 мл абсолютного спирта приливают 4 мл (2.3 г, 0.01 моль) йодистого метила и оставляют в холодильнике на 24 ч. Выделившийся йодметилат отделяют, промывают холодным спиртом и сушат.

К смеси 2 г (5 ммоль) йодметилата, 60 мл амилового спирта и 60 мл ацетатного буферного раствора, содержащего 6 г уксусной кислоты и 8.2 г ацетата натрия на 1 л, прибавляют 2 г (40 ммоль) цианистого натрия и выдерживают 2 ч при 70°C, изредка встряхивая. Спирт удаляют перегонкой с паром, остаток охлаждают и ставят на кристаллизацию. Выделившийся нитрил отфильтровывают, промывают несколькими порциями воды, сушат и кристаллизуют из метанола.

По описанной методике получают:

5-Нитроиндолил-3-ацетонитрил, выход 67%, т. пл. 180-181°C.

6-Нитроиндолил-3-ацетонитрил, выход 65%, т. пл. 154-155°C.

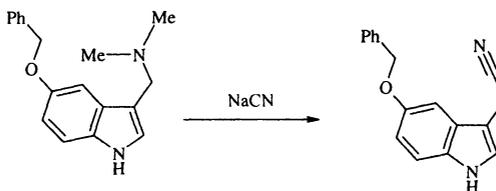
7-Метил-6-нитроиндолил-3-ацетонитрил, выход 68%, т.пл.232-233°C.

5-Метил-7-нитроиндолил-3-ацетонитрил, выход 70%, т.пл.216-217°C.

5-Метокси-7-нитроиндолил-3-ацетонитрил, выход 69%, т.пл.189°C.

S.P Hiremath., S.Siddappa, *J.Med.Chem.*, **8**, 142 (1965)

5-Бензилоксииндолил-3-ацетонитрил-1-C¹⁴.

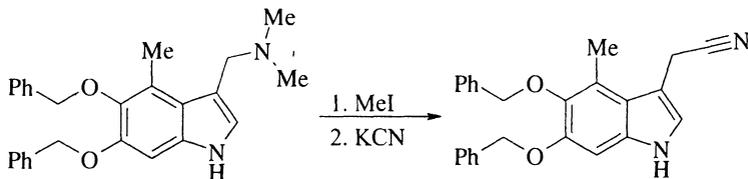


Растворяют 0.4 г (8.1 ммоль) цианистого натрия-C¹⁴ (17 мС) в 18 мл воды и добавляют 2.68 г 5-бензилоксиамина, растворенного в 24 мл воды.

листочки), т. пл. 163-165°C. Образец перекристаллизовывают из разбавленного этанола (сверкающие листочки), т. пл. 164.5-165°C. Вычислено, %: С 72.58; Н 5.37; N 4.98. C₁₇H₁₅NO₃ Найдено, %: С 72.88; Н 5.66; N 5.19.

А.Ек, В. Witkop. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5579 (1954)

2-[5,6-Бис(бензилокси)-4-метилиндол-3-ил]ацетонитрил, 2-[5,6-бис(бензилокси)-7-метил-индол-3-ил]ацетонитрил, 2-[5,6-бис(бензилокси)-4,7-диметил-1Н-индол-3-ил]ацетонитрил



К перемешиваемому раствору 10 г (70 ммоль) CH₃I в 10 мл EtOH, защищенному от влаги, при 0-5°C, по каплям прибавляют раствор в 10 мл EtOAc 1 ммоль соответствующего неочищенного грамина. Смесь помещают в холодильник на 1 сут, затем упаривают досуха при 25°C в вакууме. Смолистый остаток обрабатывают смесью этилацетат – гексан, 9:1 и охлаждают несколько часов. Осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Неочищенные йодметилаты используют без дальнейшей отчистки.

К раствору или суспензии 1 ммоль неочищенного йодметилата грамина в 10 мл ДМФА при 75°C и перемешивании добавляют раствор 520 мг (8 ммоль) KCN, перемешивание продолжают еще 1 ч при 75 °C, смесь охлаждают до 25°C и разбавляют 100 мл воды, выдерживают 1 ч при 0°C и осадок (или смолу) отфильтровывают (или декантируют). Осадок растворяют в CH₂Cl₂, раствор промывают водой и соевым раствором, сушат Na₂SO₄, упаривают в вакууме досуха. Хроматографирование остатка на колонке с 20 г силикагеля в системе CH₂Cl₂ – гексан, 9:1, дает почти чистые твердые вещества, которые перекристаллизовывают из смеси бензол - циклогексан.

По этой методике получены

На основе 5,6-бис(бензилокси)-3-диметиламинометил-4-метилиндола **2-[5,6-бис(бензилокси)-4-метилиндол-3-ил]ацетонитрил**, выход 290 мг (38%); т.пл. 179 °C; Спектр ЯМР ¹H (CDC₁₃), δ м.д., J, Гц: 2.43 (3H, с, Me) 3.95 (2H, с, CH₂CN), 4.95 (2H, с, OCH₂), 5.10 (2H, с, OCH₂), 6.77 (1H, с, 7-H), 7.07 (1H, д, J₁₂ = 2, 2-H), 7.38 (10H, с, Ph), 7.98 (1H, уш.с, NH).

На основе 5,6-бис(бензилокси)-3-диметиламинометил-7-метилиндола - **2-[5,6-бис(бензилокси)-7-метилиндол-3-ил]ацетонитрил**, выход 367 мг

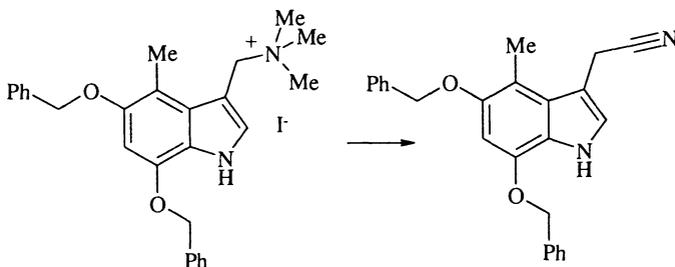
(48%); т.пл. 163 °С; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 2.23 (3H, с, Me), 3.72 (2H, с, CH_2CN), 4.97 (2H, с, OCH_2), 5.12 (2H, с, OCH_2), 6.97 (2H, уш.с, 2- и 4-Н), 7.13-7.50 (10H, м, Ph), 8.18 (1H, уш.с, NH).

На основе 5,6-бис(бензилокси)-4,7-диметил-3-диметиламинометилиндола - **2-[5,6-бис(бензилокси)-4,7-диметилиндол-3-ил]ацетонитрил**, выход 324 мг (41%), т.пл. 181-182 °С; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 2.27 (3H, с, Me), 2.56 (3H, с, Me), 3.94 (2H, с, CH_2CN), 4.93 (2H, с, OCH_2), 4.99 (2H, с, OCH_2), 7.11 (1H, д, $J_{12} = 3$, 2-Н), 7.34 (10H, с, Ph), 7.90 (1H, уш.с, NH).

A. K. Sinhababu, A. K. Ghosh, R. T. Borchardt. J. Med. Chem., 28, 1273 (1985)

2-[5,7-Бис(бензилокси)-4-метилиндол-3-ил]ацетонитрил, 2-[5,7-бис(бензилокси)-6-метил-индол-3-ил]ацетонитрил, 2-[5,7-бис(бензилокси)-4,6-метилиндол-3-ил]ацетонитрил

(Общая методика)



К перемешиваемому раствору или суспензии 1 ммоль йодметилата грамина в 5-7 мл ДМФА при 75°C быстро добавляют раствор 260 мг (4 ммоль) KCN в 3 мл воды, нагревают 1 ч при 75°C и перемешивании, охлаждают до 25°C и разбавляют 70 мл воды. Смесь выдерживают 1 ч при 0°C, осадок (или смолу) отфильтровывают (или декантируют). Осадок промывают водой и растворяют в CH_2Cl_2 , раствор промывают солевым раствором, сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме досуха. Остаток хроматографируют на колонке с 20 г силикагеля в системе CH_2Cl_2 – гексан, 9:1. Выпаривание элюента и перекристаллизация остатка из смеси бензол - циклогексан дает во всех случаях твердые вещества.

По приведенной методике получены:

На основе йодметилата 5,7-бис(бензилокси)-3-диметиламинометилиндола - **2-[5,7-бис(бензилокси)-4-метилиндол-3-ил]ацетонитрил**, выход 76%, т.пл. 127-128.5°C; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 2.52 (3H, с, Me), 3.96 (2H,

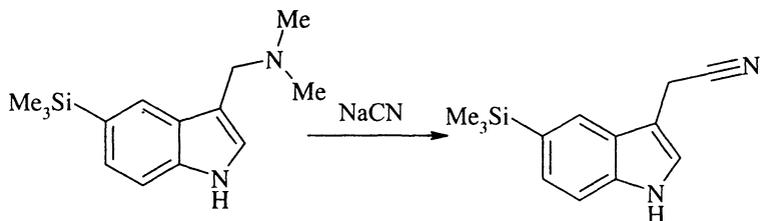
c, CH₂CN), 5.03 (2H, c, OCH₂), 5.14 (2H, c, OCH₂), 6.63 (1H, c, 6-H), 7.18 (1H, д, J₁₂ = 2.4, 2-H), 7.30-7.60 (10H, м, Ph), 8.37 (1H, уш.с, NH).

На основе йодметилата 5,7-бис(бензилокси)-3-диметиламинометил-6-метилиндола - **2-[5,7-бис(бензилокси)-6-метилиндол-3-ил]ацетонитрил**, выход 69%, т.пл. 102-104°C; Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м.д., J, Гц: 2.32 (3H, c, Me), 3.71 (2H, c, CH₂CN), 4.98 (2H, c, OCH₂), 5.08 (2H, c, OCH₂), 6.80 (1H, c, 4-H), 6.92 (1H, д, J₁₂ = 2, 2-H), 7.23-7.48 (10H, м, Ph), 7.75 (1H, уш.с, NH).

На основе йодметилата 5,7-бис(бензилокси)-4,6-диметил-3-диметиламино-метилиндола - **2-[5,7-бис(бензилокси)-4,6-метилиндол-3-ил]ацетонитрил**, выход 75%, т.пл 110-112°C; Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м.д., J, Гц: 2.41 (3H, c, Me), 2.56 (3H, c, Me), 3.88 (2H, c, CH₂CN), 4.78 (2H, c, OCH₂), 4.97 (2H, c, OCH₂), 6.98 (1H, д, J₁₂ = 2, 2-H), 7.32-7.60 (10H, м, Ph), 7.97 (1H, уш.с, NH).

A. Sinhababu, R. Borchardt. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7618 (1985)

5-Триметилсилилиндол-3-илацетонитрил.



К раствору 1.23 г (0.005 моль) 5-триметилсилилграмина добавляют при перемешивании 4 мл метил йодида в 10 мл петролейного эфира, перемешивают еще 30 мин и оставляют на 12 ч на холоду. Выпавший йодметилат отфильтровывают, сушат и растворяют в 100 мл 50% водного этанола. К раствору при перемешивании добавляют 3 г (0.06 моль) цианида натрия и нагревают до 70-80°C в течение 2 ч. Затем добавляют 100 мл воды, экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой, сушат и концентрируют в вакууме. К концентрированному раствору добавляют петролейный эфир для осаждения нитрила. Выход 0.82 г (72%), т. пл. 105°C (из смеси хлороформ - петролейный эфир).

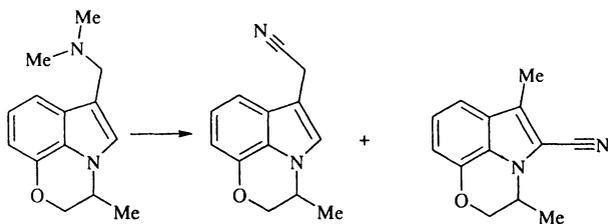
УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 225 (52,000), 283 (5500), и 283 (4100).

Вычислено: С, 68.37; Н, 7.06; N, 12.27; Si, 12.29. C₁₃H₁₆N₂Si.

Найдено: С, 68.23; Н, 6.85; N, 12.53; Si, 12.44.

I. Belsky, D. Gertner. *J. Org. Chem.*, **33**, 1348 (1968)

3,6-Диметил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбонитрил и 2-(3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-6-ил)ацетонитрил



К 10 мл йодистого метила при интенсивном перемешивании медленно прибавляют 0.9 г (3.9 ммоль) *N,N*-диметил-*N*-[(3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-6-ил)метил] амина, перемешивают 3 ч при ~ 20°C, осадок отфильтровывают, осторожно промывают ледяным эфиром. Получают 1.38 г (97%) йодметилата в виде бесцветных призм, т. пл. 198°C (с разл., из смеси метанол - эфир).

К раствору 830 мг (12.75 ммоль) цианида калия в 20 мл воды прибавляют 1.58 г (4.25 ммоль) полученного выше йодметилата, нагревают 2.5 ч, в течение этого времени из водного раствора выделяется масло. Его экстрагируют хлороформом (3 x 40 мл), объединенные органические экстракты промывают водой и сушат Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме, получают оранжевое масло, которое хроматографируют на 200 г Kieselgel G, элюируя 10% эфиром в бензоле, выделяют две основные фракции.

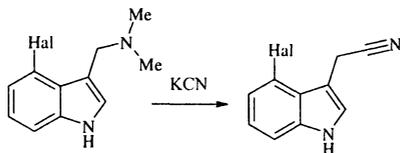
Первая фракция содержит 140 мг (16%) 3,6-диметил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбонитрила, бледно-жёлтое масло, т. кип. 90-94°C / 0.05 мм.рт.ст.. Найдено, %: С 73.40; Н 5.65; N 13.25. С₁₃H₁₂N₂O. Вычислено, %: С 73.57; Н 5.70; N 13.20. Спектр ЯМР ¹H (CDC1₃, 80 МГц), δ, м.д., *J*, Гц: 6.86-7.50 (3H, м, H аром), 4.30-4.81 (3H, м, CH₂, CH), 2.49 (3H, с, 6-CH₃), и 1.55 (3H, д, *J*=1, 3-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I* отн., %) 212 (100), 197 (96), 172 (14), и 171 (18).

Следующая фракция содержит 596 мг (66%) 2-(3-метил-2,3-дигидро[1,4] оксазино[2,3,4-*hi*]индол-6-ил)ацетонитрила, бледно-жёлтое масло, т. кип. 143-147°C/0.05 мм.рт.ст.. Найдено, %: С 73.80; Н, 5.55; N, 12.95. С₁₃H₁₂N₂O. Вычислено, %: С 73.57; Н 5.70; N 13.20. Спектр ЯМР ¹H (CDC1₃, 80 МГц), δ, м.д., *J*, Гц: 6.64-7.40 (4H, м, H аром.), 3.90-4.60 (3H, м, CH₂, CH), 3.78 (2H, с, CH₂CN), 1.49 (3H, д, *J*= 8, 3-CH₃); Масс-спектр, *m/z* (*I* отн., %) 212 (100) и 186 (4).

J.W.Blowers, J.P.Brennan, J.E.Saxton, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 2079 (1987)

2-(4-Галогениндолил)ацетонитрилы

(Общая методика)



К раствору 3-диметиламинометил-4-галогениндола в ДМФА добавляют раствор KCN в воде и при перемешивании кипятят 1 ч. Затем добавляют воду, экстрагируют бензолом, промывают водой, сушат Na₂SO₄ и отгоняют растворитель в вакууме.

По этой методике получают:

2-(4-Фториндол-3-ил)ацетонитрил - из 326.8 мг (1.7 ммоль) 4-фторграмина, 10 мл ДМФА, 1.153 г (17 ммоль) KCN и 10 мл воды. Сырое вещество очищают колоночной хроматографией на SiO₂ в CH₂Cl₂, выход 242.1 мг (82%), т.пл. 83-84°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 80 МГц), δ, м.д., J, Гц: 3.89 (2H, д, J=0.8), 6.49-7.22 (4H, м), 8.22 (1H, уш.с, NH).

2-(4-Броминдол-3-ил)ацетонитрил – из 971.2 мг (4 ммоль) 4-бромграмина, 15 мл ДМФА, 2.567 г (40 ммоль) KCN и 15 мл воды. Сырое вещество очищают колоночной хроматографией на SiO₂ в системе CH₂Cl₂ – гексан, 1:1, выход 803.4 мг (89%), т. пл. 156-157°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР ¹H, 80 МГц (10% CD₃OD в CDCl₃), δ, м.д., J, Гц: 4.12 (2H, с), 6.75-7.34 (4H, м).

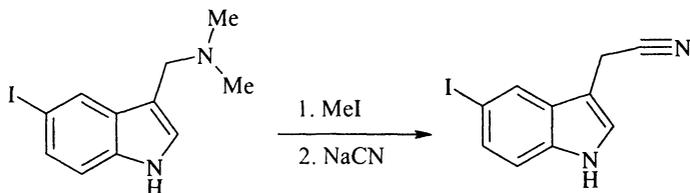
2-(4-Йодиндол-3-ил)ацетонитрил –из 47.3 мг (0.15 ммоль) 4-иодграмина, 2.0 мл ДМФА, 114.6 мг (1.7 ммоль) KCN и 2 мл воды. Сырое вещество очищают колоночной хроматографией на SiO₂ в системе CH₂Cl₂ – гексан, 3:1, выход 41.6 мг (94%), т. пл. 168–169°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР ¹H (20% CD₃OD в CDCl₃), δ, м.д., J, Гц: 4.15 (2H, с), 6.72 (1H, д.д, J=8.0 и 7.0), 7.27 (1H, д.д. = 8.0 и 1.2), 7.41 (1H, д.д, J =7.0, 1.2 Гц). Масс-спектр, m/z (I отн., %): 282 (M⁺).

Вычислено, %: C 42.58; H 2.50, N 9.93. C₁₀H₇IN₂.

Найдено: C, 42.75; H, 2.45; N, 10.07.

M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 3696 (1985)

2-(5-Йодиндол-3-ил)ацетонитрил



К охлажденному до 0°C раствору 10.17 г (0.03 моль) 5-йодграмина в 250 мл спирта постепенно при перемешивании прибавляют 17 мл йодистого метила. Смесь оставляют на 12 ч в темноте, отгоняют растворитель в вакууме, к остатку прибавляют раствор 4.5 г (0.115 моль) цианистого натрия в 84 мл воды и кипятят при перемешивании 2 ч. По окончании реакции раствор охлаждают и экстрагируют бензолом. После отгонки бензола получают 6.3 г (66%) кристаллического 2-(5-йодиндол-3-ил)ацетонитрила, т. пл. 90-92°C.

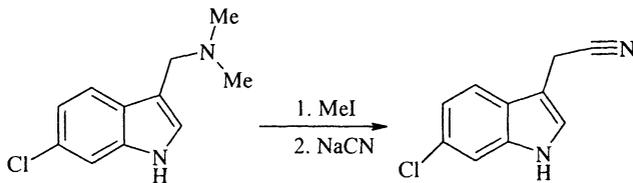
Неочищенное вещество хроматографируют в бензоле на окиси алюминия. Кристаллы, промытые смесью бензол – гексан, 1:1, имеют т. пл. 103-104°C.

Найдено %: С 42.33; Н 2.59; N 9.77, 9.79; I 45.01. C₁₀H₇IN₂.

Вычислено %: С 42.57; Н 2.50; N 9.93; I 44.99.

М.Н.Преображенская, Е.Г.Баласова, Н.Н.Суворов, *ЖОХ*, **34**, 1310 (1964)

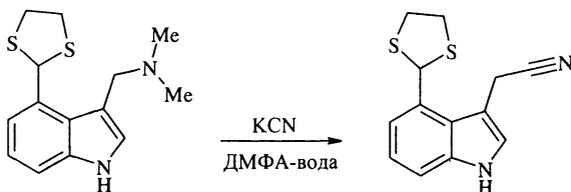
2-(6-Хлориндол-3-ил)ацетонитрил



К раствору 2.62 г (0.12 моль) 6-хлорграмина в 10 мл безводного спирта при 0°C при перемешивании и охлаждении прибавляют по каплям 1.3 мл йодистого метила. К полученной четвертичной соли 6-хлорграмина прибавляют раствор 1.25 г (0.03 моль) цианистого натрия в 3 мл воды, кипятят 2 ч. По окончании реакции смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор тщательно промывают водой и сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют, получают 2.15 г (90%) почти бесцветного кристаллического порошка, т. пл. 98-100°C (из бензола), т. пл. 103-104°C (из смеси гексан - бензол).

Н.Н.Суворов, М.В.Федотова, *ЖОХ*, **32**, 2358 (1962)

2-[4-(1,3-Дитиолан-2-ил)индол-3-ил]ацетонитрил



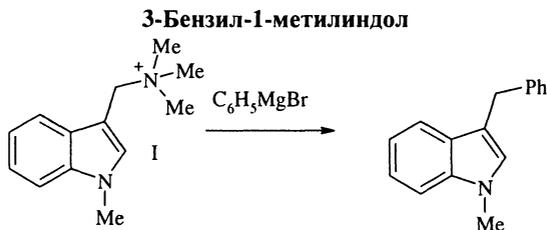
Смесь 59.7 мг (0.2 ммоль) 1-диметиламинометил-4-(1,3-дитиолан-2-ил)индола, 395.0 мг (6 ммоль) KCN, 3 мл ДМФА и 2 мл воды нагревают при перемешивании 1 ч. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку прибавляют воду, экстрагируют смесью CH_2Cl_2 – MeOH, 97:3, экстракт промывают солевым раствором, сушат Na_2SO_4 , упаривают в вакууме, полученное твердое кристаллическое вещество очищают препаративной ТСХ на SiO_2 в CH_2Cl_2 , получают 47.2 мг (84%) 2-[4-(1,3-дитиолан-2-ил)индол-3-ил]ацетонитрила, т. пл. 155-156°C (бесцветные призмы из смеси CH_2Cl_2 – MeOH).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), δ , м.д., J, Гц: 3.14-3.53 (4H, A_2B_2 система), 4.41 (2H, д, J = 1.2, 6.47 (1H, с), 7.06 (1H, д, д, J=8.0 и 7.0), 7.33 (1H, д, д, J=8.0 и 1.5), 7.40 (1H, т, J=1.2), 7.71 (1H, д, д, J=7.0 и 1.5). Масс-спектр, m/z (I отн., %) : 260 (M^+).

Вычислено, %: C 59.99; H 4.65; N 10.77. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$.

Найдено, %: C 59.68; H 4.64; N 10.76.

M.Somei, K.Kizu, M.Kunimoto, F.Yamada. *Chem.Pharm.Bull.*, **33**, 3696 (1985)



Реактив Гриньяра готовят из 0.1 моль бромбензола в эфире. Прибавляют 80 мл бутилового эфира, диэтиловый эфир отгоняют, образовавшийся раствор перемешивают 65 ч в токе азота с 13.2 г (0.04 моль) йодметилата 1-метилграмина при $\sim 100^\circ\text{C}$. При охлаждении полученную смесь выливают в 100 мл 1 н. соляной кислоты, извлекают эфиром, экстракт промывают 1 н. соляной кислотой, водой, водной щелочью, водным раствором тиосульфата натрия, опять водой, сушат сульфатом натрия и перегоняют.

Выход 6.5 г (72%), т.кип. 134-137° / 0.1 мм. рт. ст., т.пл. 60.5-61°С (из петролейного эфира), т.пл. пикрата 120-121° (из спирта).

Этим способом получают:

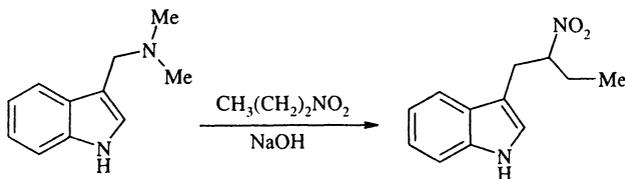
Из иодметилата грамина **3-бензилнндол**, выход 31%.

Из иодметилата 1-метилграмина и метилмагнийдодида - **1-метил-3-этилиндол**, выход 43%, т.кип. 98-97°С / 6 мм. рт. ст., пикрат, т.пл. 96 - 97°С.

H.R.Snyder, E.I.Eliel, R.V.Carnahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 970 (1951)

Алкилирование нитросоединений грамином

(Общая методика)



Раствор 10 г (0.06 моль) грамина в 50 мл перегнанного 1-нитропропана кипятят с 2.6 г твердого едкого натра (предварительно через систему пропускают азот). Начинается обильное выделение диметиламина. Кипячение продолжают 6-8 ч до прекращения выделения диметиламина, после чего раствор охлаждают и подкисляют 50 мл 10% водной уксусной кислоты, разбавляют 200 мл эфира, промывают водой (4 x 75 мл), перемешивают с норитом и фильтруют. Растворители отгоняют при комнатной температуре, получают вязкое коричневое масло. Вещество перегоняют, т.кип. 157°С / 0,2 мм.рт.ст. Выход 82-95%, т. пл. 90-91°С.

По описанной методике получают из соответствующих нитроалканов:

Из **2-нитропропана** – **3-(2-метил-2-нитропропил)индол**, выход 80-85%, т. кип. 153-155°С / 0.05 мм. рт. ст., т. пл. 66.5-68°С;

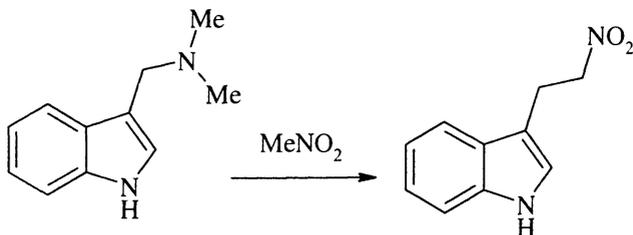
Из **нитроэтана** – **3-(2-нитропропил)индол**, выход 20%, т. кип. 178-180°С / 0.5 мм.рт.ст., т.пл. пикрата 171-172°С;

Из **нитрометана** – **3-[3-(индол-3-ил)-2-нитропропил]индол**, выход 20%, т.пл. 206°С;

Из этилового эфира нитроуксусной кислоты – **этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-(индол-3-илметил)-2-нитропропановой кислоты**, выход 80%, т.пл. 142,5-143°С.

H.R. Snyder, S.Katz, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3140 (1947)

3-(2-Нитроэтил)индол



А. Приливают 6.1 г (0.10 моль) нитрометана к 100 мл 1.94 моль/л раствора магнийметилкарбоната (метилат магния, насыщенный двуокисью углерода) при температуре 50°C и смесь перемешивают при этой температуре 1 ч, пропуская через нее медленный ток азота. Вводят 2.0 г (6.3 ммоль) йодметилата грамина и перемешивают 20 ч при 50°C в атмосфере азота, затем раствор выливают на 200 мл водного ацетатного буфера (рН 5) и перемешивают 2 ч при 20°C до завершения декарбоксилирования, после чего извлекают эфиром, экстракт сушат сульфатом магния и упаривают. Оставшееся масло растворяют в метаноле и обрабатывают углем, затем разбавляют водой до начала выделения хлопьевидного осадка. Выход 1.18 гр. (98.5 %), т. пл. 52-55°C.

H.L.Finkbeiner, M.Stiles, *J.Am.Chem.Soc.*, **85**, 616 (1963)

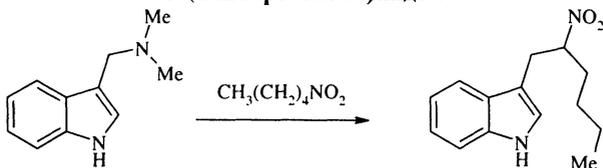
В. Перемешиваемый раствор 75.9 г (3.3 моль) натрия в 2 л сухого этанола обрабатывают 743 г (9.9 моль) нитроэтана, а затем 522 г (3 моль) грамина. Температуру смеси поддерживают 30-35°C, слегка охлаждая когда это необходимо, пока прибавляют в течение 45 мин раствор 564 мл (6 моль) диметил-сульфата в 500 мл сухого этанола, перемешивают ещё 30 мин, образующийся прозрачный почти нейтральный раствор выливают в избыток воды и несколько раз экстрагируют эфиром. Экстракт промывают 2 н. уксусной кислотой, водой, раствором аммиака, водой, сушат и упаривают. Остаток пергоняют в вакууме, получают 460 г (75 %) 3-(2-нитропропил) индола в виде жёлтого сиропа, т. кип. 142-144°C/ 10 мм. рт. ст. Пикрат, т. пл. 87-89°C (из смеси бензол - легкий петролейный эфир).

Найдено, %: С 47.4%; Н 3.9%; N 16.2%. C₁₅H₁₇N₅O₈.

Вычислено, %: С 47.1%; Н 3.5%; N 16.2%.

В.Heath-Brown, P.G.Philpott, *J.Chem.Soc.*, 7165 (1965)

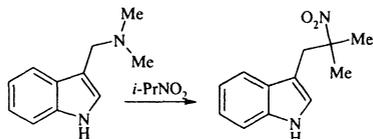
3-(2-Нитрогексил)индол



Смесь 3.98 г (0.02 моль) грамина, 0.92 г (0.02 моль) едкого натра и 20 г (0.17 моль) 1-нитропентана в колбе, снабженной мешалкой Гершберга, нагревают 7 ч в атмосфере азота при 110-130°C. Реакционную смесь охлаждают льдом и при перемешивании добавляют 25 мл 10% уксусной кислоты, извлекают эфиром, экстракт промывают водой и сушат сульфатом натрия. Растворители отгоняют в вакууме при давлении 5 мм.рт. ст., хроматографируют на оксиде алюминия. Выход 4.0 г (72%), т. пл. 50.5-51.5°C (из петролейного эфира).

А.А.Семенов, И.В.Терентьева, *Изв. АН СССР, Сер. Хим.*, **9**, 84 (1963)

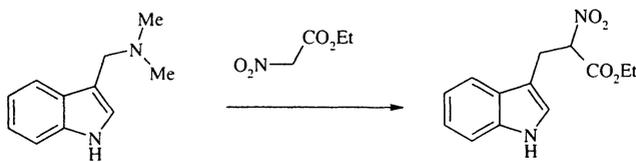
3-(2-Метил-2-нитропропил)индол



Раствор 31.6 г (1.4 моль) натрия в 1870 мл сухого этанола обрабатывают 122.4 г (1.4 моль) 2-нитропропана, затем прибавляют 217.5 г (1.25 моль) грамина, прибавляют раствор 236 мл диметилсульфата в 236 мл этанола и перемешивают 0.5-1 ч, упаривают в вакууме и обрабатывают водой и эфиром. Эфирный слой промывают 2 н уксусной кислотой, водой, водным раствором аммиака, водой, затем сушат, упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси бензол - легкий петролейный эфир. Получают 225 г (83%) 3-(2-метил-2-нитропропил)индола, т. пл. 74-75°C. Найдено, %: N, 13.0. C₁₂H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: N, 12.85.

В. Neath-Brown, P. G. Philpott. *J. Chem. Soc.*, 7165 (1965)

Этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитропропионовой кислоты



А. К суспензии 10 ммоль грамина в 25 мл абсолютного толуола, содержащей эквивалентное количество триэтиламина, при перемешивании в токе инертного газа прибавляют 10 ммоль нитроуксусного эфира. Через 45 мин добавляют еще 75 мл толуола и нагревают смесь при 95-105°C с энергичным перемешиванием в токе инертного газа до прекращения выделения амина (10-12 ч), промывают 5% соляной кислотой, затем водой до нейтральной реакции. Толуольный раствор сушат сульфатом магния и упаривают. Маслообразный остаток очищают переосаждением из хлороформа гексаном, либо пропусканьем сухого газообразного аммиака через его толуольный или эфирный раствор до прекращения выделения осадка. Полученную аммонийную соль отфильтровывают и промывают толуолом или эфиром, затем в присутствии толуола или эфира ее обрабатывают соляной кислотой. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат сульфатом магния и упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси хлороформа и петролейного эфира. Выход 90%, т. пл. 61-62°C. По приведенной методике, исходя из соответствующих оснований Манниха, получают следующие соединения:

Метиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитропропионовой кислоты. Выход 81%, т. пл. 60-61°C;

Этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитробутановой кислоты. Выход 80%, т. пл. 112-114°C;

Этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитрофенилпропионовой кислоты. Выход 86%, т. пл. 78-83°C;

Метиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитро-3-фенилпропионовой кислоты. Выход 80%, т. пл. 146-147°C.

Ю.В.Ерофеев, В.С.Вележева, Н.Н.Суворов, ХГС, 780 (1978)

В. В раствор 8.66 г (0.05 моль) и грамина 13.3 г (0.10 моль) этилового эфира нитроуксусной кислоты в 50 мл сухого ксилола при интенсивном перемешивании пропускают слабый ток азота, нагревают до 90-100°C и поддерживают эту температуру 5 ч. В течение этого времени примерно половину рассчитанного количества диметиламина собирают в кислотной ловушке, через которую пропускают отходящий газовый поток. Раствор фильтруют горячим, ксилол упаривают в вакууме. Смолистый остаток растворяют в хлороформе и экстрагируют 10% соляной кислотой (2 x 50 мл), затем промывают водой до нейтральной реакции. Хлороформный раствор сушат безводным сульфатом магния и хлороформ упаривают при 20-30 мм рт.ст.. Избыток этилнитроацетата удаляют отгонкой при 1 мм рт.ст.. Оставшееся масло растворяют в хлороформе и экстрагируют 5%раствором гидроксида натрия до тех пор, пока количество масла, выделяющегося при подкислении тестовой порции экстракта, станет незначительным. Объединенные экстракты осторожно подкисляют 10% соляной кислотой, поддерживая температуру ниже 20°C, и экстрагируют хлороформом. Масло, оставшееся после высушивания и удаления хлороформа, легко

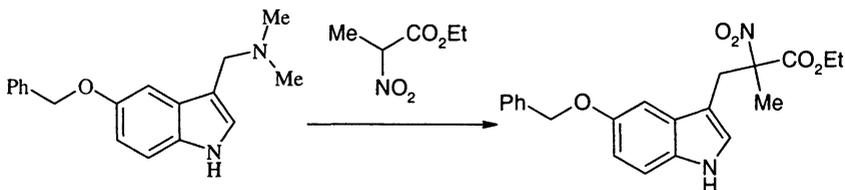
кристаллизуется. Выход 11.8 г (90%). Аналитический образец перекристаллизовывают четыре раза из смеси бензол – петролейный эфир, т.пл 62.0-62.8°C.

Вычислено С, 59.54; Н, 5.38; N, 10.68. C₁₃H₁₄N₂O₄.

Найдено: С, 59.65, 59.62; Н, 5.46, 5.24; N, 10.83.

D. Lyttle. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2118 (1947)

Этиловый эфир 3-[5-(бензилокси)индол-3-ил]-2-метил-2-нитропропионой кислоты



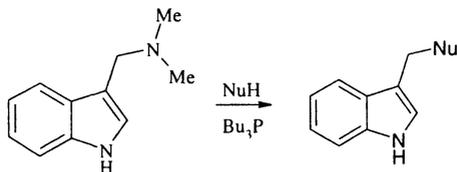
А. Смесь 9.76 г (0.0348 моль) 5-бензилоксиамина, 5.13 г (0.0348 моль) этилового эфира α-нитропропионой кислоты в 58 мл безводного толуола кипятят при перемешивании 3.5 ч в быстром токе азота. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 100 мл хлороформа. Затем ледяную смесь промывают 10% соляной кислотой (2 x 30 мл), 30 мл воды, 5% раствором гидроксида калия (2 x 30 мл), 30 мл воды и насыщенным соевым раствором, сушат сульфатом натрия и упаривают досуха. Выход коричневого масла 12.8 г (97%).

В. Смесь 66 г (0.236 моль) 5-бензилоксиамина, 34.7 г (0.236 моль) этилового эфира α-нитропропионой кислоты в 235 мл сухого ксилола кипятят 10 ч при перемешивании в сильном токе азота (для удаления образующегося диметиламина). Раствор охлаждают, промывают 2 н соляной кислотой, 2 н гидроксидом натрия и водой, сушат сульфатом магния, обесцвечивают 10 г Magnesol, фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме. Получают 78.3 г (90%) красно-оранжевого масла, раствор 15 г которого в бензоле хроматографируют на 1 кг флоризила. Масло поместили в колонку в виде бензольного раствора и хроматографировали, последовательно элюируя 2 л 5% раствора ацетона в петролейном эфире (т. кип. 60-71°C), 2 л 7.5% раствора ацетона в петролейном эфире (т. кип. 60-71°C) и 10% раствора ацетона в петролейном эфире (т. кип. 60-71°C) (5 x 3 л). Первые 12 л элюента дают при концентрировании 12.5 г прозрачного светло-жёлтого масла.

R. V. Heinzelman, *J. Org. Chem.*, **25**, 1548 (1960)

Реакции грамина с С-нуклеофилами

(Общая методика)



К перемешиваемому раствору 0.5 ммоль грамина С-нуклеофила в 7 мл ацетонитрила добавляют за один раз раствор Bu₃P (0.3 - 0.4 мол. экв. к грамину) в 3 мл ацетонитрила. Смесь кипятят 4 ч при перемешивании в атмосфере аргона, растворитель упаривают в вакууме, остаток подкисляют 0.5 н. HCl и экстрагируют смесью CH₂Cl₂ – MeOH, 95:5. Экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат Na₂SO₄ и упаривают, получают масло, которое очищают препаративной ТСХ с подходящим растворителем (проявление в УФ свете).

По этой методике получают:

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты - из 91 мг (0.52 ммоль) грамина, 123.5 мг (0.57 ммоль) диэтил-ацетиламидомалоната и 42 мг (0.20 ммоль) Bu₃P. Контроль ТСХ в системе CH₂Cl₂ – MeOH, 96. Выход 180.0 мг (99%), т. пл. 158-159°C (бесцветные призмы из бензола).

Диэтиловый эфир 2-(индол-3-илметил)-2-метилмалоновой кислоты – из 87.4 мг (0.50 ммоль) грамина, 79.2 мг (0.54 ммоль) диэтилового эфира 2-метилмалоновой кислоты и 31.0 мг (0.15 ммоль) Bu₃P. Контроль ТСХ в системе гексан – эфир, 1:1. Выход 125.5 мг, (90%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 80 МГц), δ, м.д., J, Гц: 1.18 (6H, т, J=7.0, CH₂CH₃), 1.58 (3H, с, CH₃), 3.37 (2H, с, CH₂), 4.08 (4H, к, J=7.0, CH₂CH₃), 6.80 (1H, д, J=2.0), 6.87-7.30 (3H, м), 7.30-7.63 (1H, м), 8.20 (1H, уш.с, NH).

Вычислено, %: С, 67.31; Н, 6.98; N, 4.62. C₁₇H₂₁NO₄.

Найдено, %: С, 67.00; Н, 6.98; N, 4.88.

3-(2-Метил-2-нитропропил)индол – из 87.3 мг (0.50 ммоль) грамина, 33.7 мг (0.38 ммоль) 2-нитропропана и 28.6 мг (0.14 ммоль) Bu₃P. Контроль ТСХ в системе гексан – эфир, 1:1. Выход 138.5 мг (99% в расчете на 2-нитропропан), т. пл. 75.5-76.5°C (бесцветные призмы из водного метанола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 80 МГц), δ, м.д., J, Гц: 1.55 (6H, с, CH₃), 3.28 (2H, с, CH₂), 6.80 (1H, уш.с), 6.88-7.53 (4H, м), 8.60 (1H, уш.с, NH).

Вычислено, %: С, 66.03; Н, 6.47; N, 12.84. $C_{12}H_{14}N_2O_2$.

Найдено, %: С, 66.28; Н, 6.55; N, 12.59.

Диметилловый эфир 2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты и диметилловый эфир 2,2-бис(индол-3-илметил)малоновой кислоты - из 88.5 мг (0.50 ммоль) грамина, 79.3 мг (0.60 ммоль) диметилмалоната и 29.6 мг (0.14 ммоль) Vu_3P . Контроль ТСХ в системе гексан – эфир. Выход диметилового эфира 2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты 98 мг (81%). Бесцветное масло. Масс-спектр, m/z : 237 (M^+). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 3.35 (2H, В в системе AB_2), 3.60 (6H, с), 3.75 (1H, А в системе AB_2), 6.78-7.30 (4H, м), 7.30-7.60 (1H, м.), 8.12 (1H, уш.с). Вычислено, %: С, 64.36; Н, 5.79; N, 5.36. $C_{14}H_{15}NO_4$.

Найдено, %: С, 64.28; Н, 5.85; N, 5.20.

Выход диметилового эфира 2,2-бис(индол-3-илметил)малоновой кислоты 15.8 мг (16%), т. пл 166-167°C (бесцветные призмы из MeOH). Масс-спектр, m/z : 390 (M^+). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 3.47 (10H, с, 2COOMe, 2ArCH₂), 6.87 (2H, д, $J=2.0$), 6.90-7.24 (6H, м), 7.24-7.55 (2H, м), 7.93 (2H, уш.с).

Вычислено, %: С, 70.75; Н, 5.68; N, 7.18. $C_{23}H_{22}N_2O_4$.

Найдено, %: С, 70.88; Н, 5.65; N, 7.14.

3-(2-Нитропропил)индол и 3-[3-(1H-индол-3-ил)-2-метил-2-нитропропил]-1H-индол - из 75.4 мг (0.43 ммоль) грамина, 1.5 мл нитроэтана и 29.2 мг (0.14 ммоль) Vu_3P . Контроль ТСХ в системе CH_2Cl_2 – гексан, 2:1. Выход 3-(2-нитропропил)индола 61.6 мг (70%) и 3-[3-(индол-3-ил)-2-метил-2-нитропропил]индола 1.8 мг (0.03%). **3-(2-Нитропропил)индол**, т. пл. 171-172°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 1.50 (3H, д, $J=7.5$), 3.05 (1H, д.д, $J=15.0$ и 7.5), 3.42 (1H, д.д, $J=15.0$ и 7.5) , 4.76 (1H, секс, $J=7.5$), 6.76 (1H, д, $J=2$), 6.88-7.23 (3H, м), 7.23-7.56 (1H, м), 7.88 (1H, уш.с).

3-[3-(Индол-3-ил)-2-метил-2-нитропропил]индол, т. пл. 147-148°C (бесцветные призмы из MeOH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 1.43 (3H, с), 3.20 (2H, д, $J=16.0$), 4.67 (2H, д, $J=16.0$), 6.75 (2H, д, $J=2.0$), 6.87-7.21 (6H, м), 7.21-7.63 (2H, м) , 7.87 (2H, уш.с).

Вычислено, %: С 72.05; Н 5.74; N 12.61. $C_{20}H_{19}N_3O_2$.

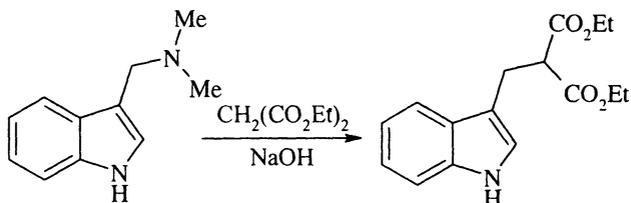
Найдено: С, 72.13; Н, 5.74; N, 12.46.

3-(2-Нитроэтил)индол и 3-[3-(индол-3-ил)-2-нитропропил]индол - из 99.0 мг (0.57 ммоль) грамина, 1.5 мл нитрометана и 41.0 мг (0.20 ммоль) Vu_3P . Контроль ТСХ в системе CH_2Cl_2 - гексан, 7:3. Выход **3-(2-нитроэтил)индола**

89.7 мг (83%) и 3-[3-(индол-3-ил)-2-нитропропил]индола 12.4 мг (14%). 3-(2-Нитроэтил)-1Н-индол, т. пл. 54.0-55.0°C (бесцветные призмы из MeOH). Масс-спектр, m/z (I отн., %): 190 (M^+). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 3.35 (2H, т, $J=7.0$, CH_2), 4.50 (2H, т, $J=7.0$, CH_2), 6.80 (1H, д, $J=2.0$), 6.90-7.30 (3H, м), 7.30-7.57 (1H, м), 7.88 (1H, уш.с). 3-[3-(Индол-3-ил)-2-нитропропил]индол, т. пл. 212-213°C (бесцветные призмы из MeOH). Масс-спектр, m/z (I отн., %): 319 (M^+). Спектр ЯМР 1H , (10% CD_3OD в $CDCl_3$) δ , м.д., J , Гц: 3.25 (2H, д.д, $J=16.0$ и 6.0), 3.54 (2H, д.д, $J=16.0$ и 7.0), 5.13 (1H, к, $J=6.0$ и 7.0), 6.93-7.66 (10H, м).

M. Somei, I. Karasawa, Ch. Kaneko, *Heterocycles*, **16**, 941 (1981)

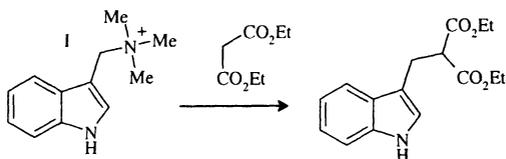
Диэтиловый эфир 2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты



А. Смесь 17.5 г (0.1 моль) грамина, 20 г (0.125 моль) малонового эфира и 1.2 г (0.03 моль) растертого в порошок гидроксида натрия нагревают 3 ч в толуоле в атмосфере азота. Раствор фильтруют, толуол упаривают в токе азота; избыток малонового эфира удаляют при выдерживании остатка 2 ч при 100°C/1 мм. рт. ст. Смесь охлаждают, растворяют в 30 мл 95% этанола и медленно осаждают 10 мл воды. Внесение затравки и трение дает 25 г (86%) диэтилового эфира 2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты, т. пл. 56-58°C.

Ch. Hurd, L. Bauer. *J. Org. Chem.*, **18**, 1440 (1953)

В.



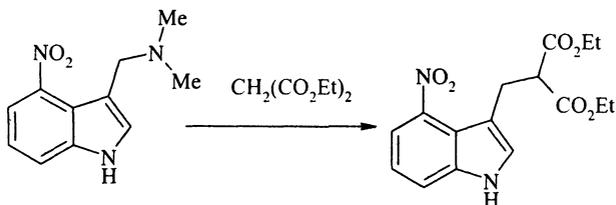
Йодметилат грамина: к раствору 4.52 г (2.5 ммоль) грамина в 15 мл ДМФА прибавляют по каплям 3.69 г (2.5 ммоль) йодистого метила и смесь оставляют на 10-12 ч.

Алкилирование йодметилатом грамина: к этилату натрия, приготовленному из 0.57 г (2.48 ммоль) Na и 10 мл абсолютного спирта, добавляют 10 г (5.9 ммоль) малонового эфира, перемешивают и отгоняют

спирт досуха в вакууме. Полученный натрий-малоновый эфир растворяют при перемешивании в 10 мл ДМФА и добавляют предварительно приготовленный иодметилат грамина. Реакционную массу нагревают при 110-120°C и перемешивают в сильном токе азота 4-5 ч, затем обрабатывают водой и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают 10% HCl, водой и сушат MgSO₄. Эфир отгоняют, полученное масло кристаллизуется при добавлении петролейного эфира. Выход 7.17 г (95%), т. пл. 63-64° (из водного спирта).

Н.Н. Суворов, В.С. Вележева, В.В. Вампилова, ХГС, № 11, 1512 (1973)

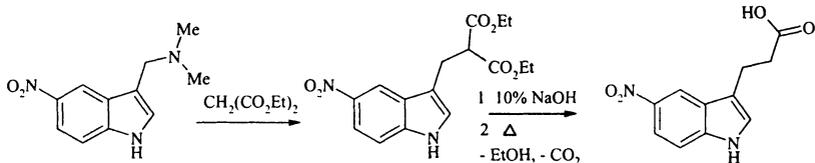
Диэтиловый эфир 2-[(4-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты



Через кипящую смесь 100 г (0.457 моль) 4-нитрограмина, 72 мл (0.474 моль) диэтилмалоната, 5 г порошка едкого натра в 4 л сухого бензола 11 ч 20 мин пропускают сильный ток азота. Получающуюся смесь выдерживают 18 ч при 20°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Фильтрат упаривают досуха в вакууме и остаток кристаллизуют из этилацетата. Выход 98.5 г (64%), т.пл. 109-111°C.

J.H.Hester, *J.Org. Chem.*, **32**, 4095 (1967)

3-(5-Нитроиндол-3-ил)пропионовая кислота



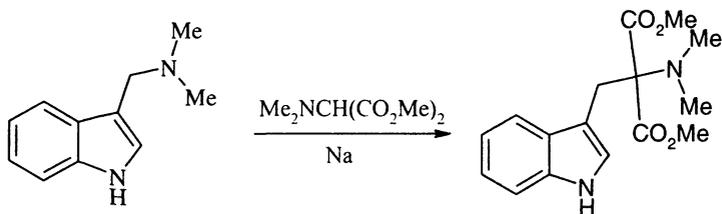
Диэтиловый эфир 2-[(5-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты. Смесь 30 мл толуола, 3 г (0.0137 моль) 5-нитрограмина, 10.4 г (0.065 моль) диэтилмалоната и 0.56 г (0.014 моль) порошкообразного едкого натра кипятят 24 ч при интенсивном перемешивании. По охлаждении, смесь фильтруют, фильтрат промывают 15 мл 1 н. соляной кислоты, затем 10 мл

воды, сушат сульфатом магния и упаривают 4 ч в вакууме (в конце при 70°C и давлений 1 мм.рт.ст.). Выход 4.8 г.

3-(5-Нитроиндол-3-ил)пропионовая кислота. Раствор 3.7 г (0.01 моль) диэтилового эфира 2-[(5-нитроиндол-3-ил)- метил]малоновой кислоты в 20 мл спирта кипятят 3 ч с 30 мл 10% раствора едкого натра. Спирт отгоняют в вакууме, остаток разбавляют 75 мл воды, сильно подкисляют конц. HCl и извлекают этилацетатом (3 x 30 мл). Экстракт сушат сульфатом магния, упаривают в вакууме досуха и получают 2.5 г желтой кристаллической 2-[(5-нитроиндол-3-ил)метил]- малоновой кислоты. Ее нагревает 30 мин при 180-190°C до прекращения выделения CO₂, плав обрабатывают 40 мл кипящего дихлорэтана и быстро центрифугируют. Остаток обрабатывают 10 мл дихлорэтана и объединенный экстракт оставляют на ночь. Выход 1.17 г (40%), т. пл 176-176.5 °С.

L. De Graw, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **27**, 1728 (1962)

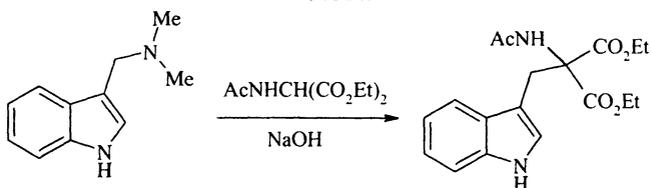
Диметиловый эфир 2-(диметиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты



К 250 мг (1.4 ммоль) диметилового эфира 2-(диметиламино)малоновой кислоты, нагретого до 80°C, добавляют 30 мг мелко растертого натрия. После растворения значительного количества натрия добавляют 5 мл эфира и перемешивают до полного растворения натрия, добавляют 400 мг (1.3 ммоль) иодметилата грамина в 10 мл бензола и кипятят 6 ч. Охлажденный раствор выливают в воду, добавляют эфир. На границе раздела фаз выделяется непрореагировавший иодметилат грамина. Бензолно - эфирный слой промывают 5 раз 2 н. HCl. Кислые промывочные воды подщелачивают 2 н. раствором Na₂CO₃. Осадок экстрагируют эфиром, сушат Na₂SO₄, эфир отгоняют, выход 400 мг (~ 100%), т.пл. 102-103°C.

S. Corsano, E. Perrotti. *Ann. Chim.*, (Rome) **48**, 1037 (1958)

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты

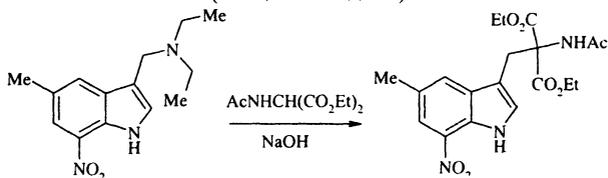


К кипящей смеси 1,2 л толуола (или ксилола) и 17 г порошкообразного едкого натра при перемешивании в токе азота прибавляют 250 г (1.43 моль) грамина и 311 г (1.43 моль) этилового эфира ацетаминомалоновой кислоты. Быстро перемешивая и пропуская азот, кипятят до прекращения выделения диметиламина (примерно 5 ч), фильтруют через нагретую воронку. Фильтрат выдерживают несколько часов при 5°C, осадок отфильтровывают и промывают сначала холодным толуолом, затем петролейным эфиром. Выход 446 г (90%), т. пл. 158-159°C.

E.E.Howe, A.J.Zambito, H.R.Snyder, M.Tichler, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 38 (1945)

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[(5-метил-7-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты

(Общая методика)



Смесь 5 мл сухого толуола, 0.1 г растертого в порошок NaOH, 1 г замещенного 3-(диэтиламино)индола и 1 г этилового эфира ацетаминомалоновой кислоты нагревают в слабом токе азота до прекращения выделения диэтиламина. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают несколькими мл ледяной воды, кристаллизуют из этанола.

По приведенной методике получают:

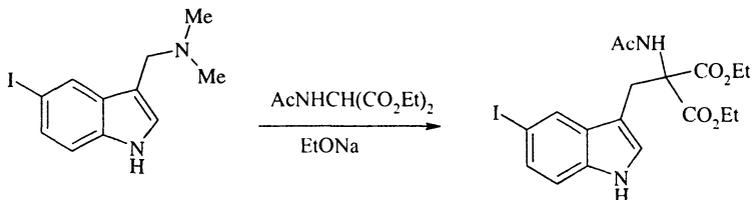
Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[(5-метил-7-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты, т. пл. 217-218°C, выход 61%.

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[(7-метил-5-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты, т. пл. 224-225°C, выход 77%.

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[(5-метокси-7-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты, т. пл. 191-192°C, выход 75%.

S. P. Hiremath, S. Siddappa. *J. Indian Chem. Soc.*, **42**, 836 (1965)

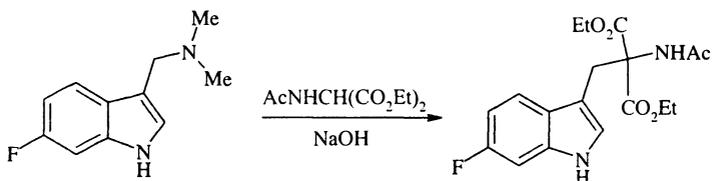
Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[(5-йодиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты



К охлаждаемому раствору этилата натрия, приготовленному из 0.6 г натрия в 5 мл абсолютного спирта, при перемешивании прибавляют 0,7 г (3 ммоль) диэтилового эфира ацетаминомалоновой кислоты, затем 0.72 г (2 ммоль) 5-йодграмина и 0.4 г (3 ммоль) диметилсульфата, выдерживают 6 ч при 40°C и 18 ч при 20°C, после чего разбавляют 20 мл воды. Выход 0.93 г (82%), т. пл. 160°C (из водного метанола).

D. O. Harvey, *J. Chem. Soc.*, 3760 (1958)

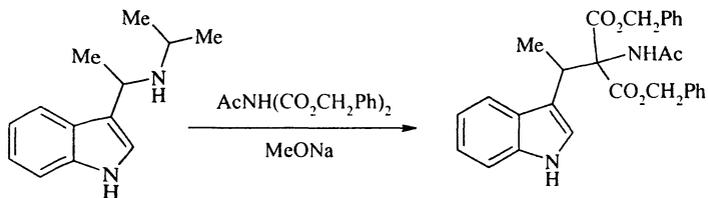
Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(6-фториндол-3-ил)малоновой кислоты



Смесь 7.1 г (0.04 моль) 6-фторграмина, 8 г (0.04 моль) диэтилового эфира ацетаминомалоновой кислоты, 0.6 г гидроксида натрия и 75 мл толуола нагревают в токе азота до прекращения выделения диметиламина. Выход 9 г (67%) блестящих кристаллов с т. пл. 201°C (из пропанола-2).

E. Bergmann, E. Hoffmann. *J. Chem. Soc.*, 2827 (1962)

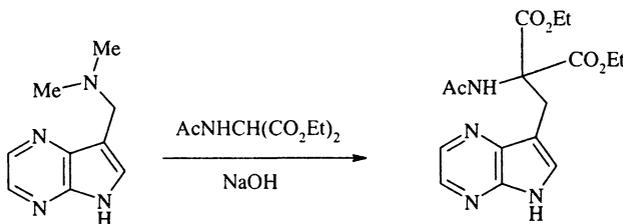
Дибензиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[1-(индол-3-ил)этил]малоновой кислоты



Смесь 10.11 г (0.05 моль) 3-(изопропиламиноэтилиден)индола, 17.07 г (0.05 моль) дибензилового эфира ацетаминомалоновой кислоты, 65 мл толуола и ~ 0.01 г метоксида натрия нагревают до 85-95°C в слабом токе азота для удаления образующегося изопропиламина, за скоростью выделения которого следят с помощью титрования. Реакция завершается на 95% через 6-8 ч. Кристаллизацию инициируют трением и реакционную смесь оставляют для ее завершения на ночь. Выход 23.4 г (97%), т. пл. 120-125°C. Аналитический образец готовят перекристаллизацией из 2-пропанола, ацетона, смеси толуол - ацетон и толуола, т. пл. 166-178°C. Вычислено С, 71.88; Н, 5.82; N, 5.78. C₂₉H₂₈N₂O₅. Найдено: С, 72.22; Н, 5.76; N, 5.82.

H. Snyder. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2217 (1957)

Диэтиловый эфир 2-(ацетамино)-2-(пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-илметил)малоновой кислоты



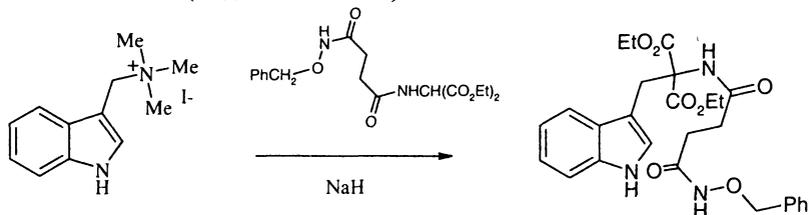
К горячей, азеотропно высушенной смеси 6 г (0.15 моль) гидроксида натрия в ~ 1,5 л ксилола добавляют 75.6 г (0.43 моль) 4,7-диазаграмина и 94.5 г (0.435 моль) ацетаминомалонового эфира. Смесь кипятят 6 ч, фильтруют горячей для удаления гидроксида натрия. При охлаждении получают 68.5 г (46%) в виде желтых кристаллов с т. пл. 163-165°C. Дополнительно 6.0 г менее чистого вещества получают из маточного раствора при стоянии в течение нескольких дней. Увеличение периода нагревания до 18 ч не увеличивает выхода. Две перекристаллизации из этилацетата дают аналитически чистый диэфир в виде белых кристаллов, т.пл. 165-167°C.

Вычислено, %: С, 55.17; Н, 5.79; N, 16.08. C₁₆H₂₀N₄O₅.

Найдено, %: С, 55.38; Н, 6.00; N, 16.30.

S.Klutchko, V.Hansen, R.Meltzer. *J. Org. Chem.*, **30**, 3454 (1965)

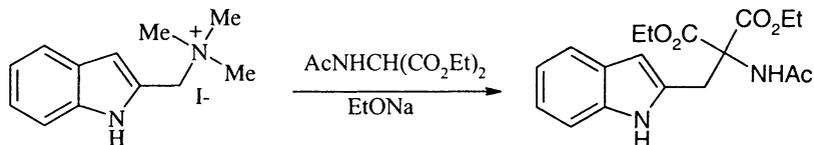
Диэтиловый эфир 2-(4-[(бензилокси)амино]-4-оксобутаноиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты



К раствору 1.95 г (5.13 ммоль) диэтилового эфира 2-(4-[[бензилокси)амино]-4-оксобутаноил}амино)малоновой кислоты в сухом ТГФ при 0°C добавляют 228 мг (5.7 ммоль) 60% гидрида натрия, перемешивают 15 мин, температуру повышают до 20°C и добавляют 816 мг (2.6 ммоль) твердого йодметилата грамина, нагревают 16 ч. После удаления растворителя к остатку добавляют 10 мл воды, экстрагируют один раз CH_2Cl_2 , подкисляют до pH 5-6 10% HCl и снова экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат Na_2SO_4 , упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2 / 0-3% MeOH), а затем с помощью круговой центробежной хроматографии (CH_2Cl_2 / 0-3% MeOH), получают 826 мг (63%) диэтилового эфира 2-(4-[[бензилокси)амино]-4-оксобутаноиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д.: 1.22 (6H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.30, 2.45 (4H, 2м, CH_2CH_2), 3.82 (2H, с, CH_2Ind), 4.14 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.82 (2H, с, CH_2Ph), 6.90-7.13 (4H, м, 2-,5-,6-Н Ind, NHCO), 7.20-7.48 (7H, м, Н Ph, 4-,7- Н Ind), 8.79 (1H, с, NH Ind), 9.37 (1H, уш.с, NHOBn); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 13.8 (2 CH_2CH_3), 27.9, 28.0, 30.4 (CH_2Ind , CH_2CH_2), 62.5 (2 CH_2CH_3), 67.2 (малоновый C), 78.0 (CH_2Ph), 108.0 (Ind C-3), 111.4 (Ind C-7), 118.2 (Ind C-4), 119.1 (Ind C-5), 121.6 (Ind C-6), 124.2 (Ind C-2), 127.7 (Ind C-3a), 128.4, 129.0 (5 phenyl CH), 135.0 (phenyl C), 135.8 (Ind C-7a), 167.7 (2 CO_2Et), 170.2, 171.0 (CONH , CONHOBn).

V. Marcq, C. Mirand, H. Emonard, W. Hornebeck. *Heterocycles*, **51**, 1079 (1999)

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(индол-2-илметил)малоновой кислоты



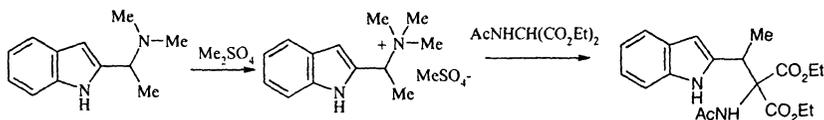
Йодметилат 2-диметиламинометилиндола

К охлажденному раствору 15 мл йодистого метила в 100 мл сухого бензола прибавляют при быстром перемешивании по каплям раствор 13.0 г (0.07 моль) 2-диметиламинометилиндола в 100 мл сухого бензола. После прекращения прибавления, ледяную баню убирают и перемешивание продолжают ещё 4 ч. Белый мелкодисперсный йодметилат отфильтровывают и тщательно промывают бензолом, получают 23 г (~ 100%) неочищенного вещества. Аналитический образец готовят пересаживанием йодметилата из минимального количества абсолютного спирта безводным эфиром. Белый зернистый порошок, т. пл. 154-155°C.

Растворяют 1.08 г (0.05 моль) свеженарезанного натрия в 100 мл абсолютного этанола в колбе, наполненной азотом, защищенной от влаги воздуха и снабженной газоподводящей трубкой. После растворения всего натрия добавляют 15.85 г (0.07 моль) диэтилового эфира 2-(ацетиламино)малоновой кислоты и перемешивают до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. В полученный раствор быстро добавляют 23 г (0.07 моль) йодметилата 2-диметиламинометилиндола в 100 мл абсолютного этанола и кипятят 10 ч в медленном токе азота. Запах триметиламина появляется вскоре после начала кипения. Даже после 10 ч запах ещё ощущается. Этанольный раствор упаривают в вакууме до объёма ~ 150 мл, выливают в 300 мл воды и охлаждают несколько часов в холодильнике. Розоватый осадок отфильтровывают и сушат. Выход неочищенного вещества 14.8 г. Дополнительное количество (1 г) получают концентрированием фильтрата. Суммарный выход 15.8 г (74%), т.пл. 133-135°C.

H.R.Snyder, P.L.Cook, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 969 (1956)

Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[1-(индол-2-ил)этил]малоновой кислоты

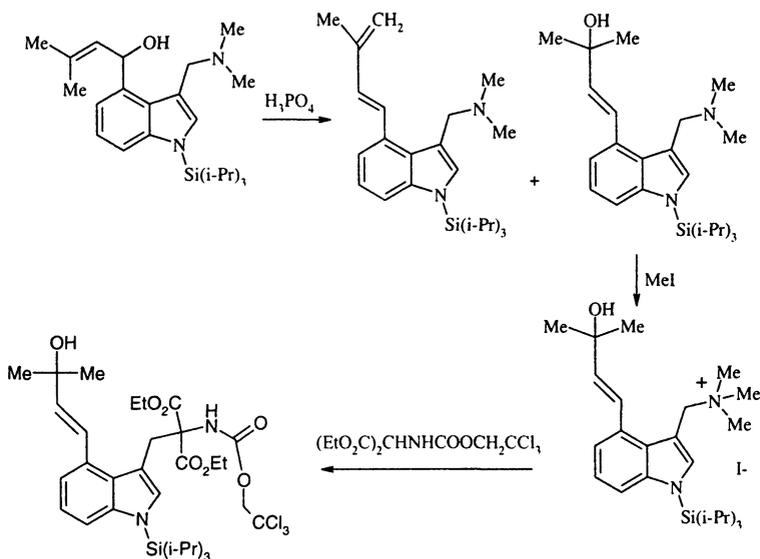


К перемешиваемой смеси 9.17 г (48.8 ммоль) N-[1-(индол-2-ил)этил]-N,N-диметиламина в 50 мл абсолютного спирта добавляют по каплям 6.3 г (48.8 ммоль) диметилсульфата при температуре ниже 35°C. Перемешивают при комнатной температуре 1 ч, добавляют к ледяному перемешиваемому раствору, приготовленному из 1.4 г (61 ммоль) натрия, 10.6 г (61 ммоль) диэтилацетамидомалоната в 100 мл абсолютного спирта. Раствор оставляют на 3 дня при ~ 20°C. Растворитель удаляют в вакууме, получают аморфный порошок, выход 11.3 г (81%). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ м.д.: 0.93 и 1.16

(3H, т, соотн. 1:9), 1.43 (3H, д.), 1.90 и 1.96 (3H, с, соот. 9:1), 3.56 (1H, к.), 4.00 и 4.16 (2H, к, соот. 1:9), 4.87 и 4.89 (1H, д, соотн. 1:9), 6.16 и 6.26 (1H, .., соотн. 1:9), 6.83 - 7.60 (4H, м.).

Н. Akimoto, К. Hiroshi, А. Kawai, Н. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **58**(1), 123 (1985)

Диэтиловый эфир 2-{{[4-((E)- 1-бутенил-3-гидрокси-3-метил-]-1-(триизопропилсилил)индол-3-ил]метил}-2-{{[(2,2,2-трихлорэтокс)карбонил]амино}}-малоновой кислоты



(E)-4-[3-((Диметиламино)метил)-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-ил]-2-метил-3-бутен-2-ол и N,N-диметил[4-[(1E)-3-метил-1,3-бутадиенил]-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-3-ил]метиламин.

К перемешиваемому раствору 7.67 г (18.5 ммоль) 1-[3-[(диметиламино)-метил]-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-ил]-3-метил-2-бутен-1-ола в 74 мл диоксана по каплям прибавляют 7.4 мл 85% H₃PO₄ при 16°С (температура водяной бани) в течение 5 мин, перемешивают еще 30 мин, затем реакционную смесь выливают в 300 мл воды и нейтрализуют твердым NaHCO₃ при интенсивном перемешивании, три раза экстрагируют эфиром, объединенные вытяжки промывают водой и солевым раствором, сушат Na₂SO₄, и упаривают. Остаток очищают хроматографически на Chromatorex NH-DM1020 силикагеле (Fuji Silisia) в системе гексан - этил ацетат, 5:1,

получают 0.58 г (8%) N,N-диметил[4-[(1E)-3-метил-1,3-бутадиенил]-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-3-ил]метиламина. Т. пл. 89.5-91°C (из пентана). Дальнейшее элюирование смесью гексан - этил ацетат, 5:1-2:1, дает 6.60 г (86%) (E)-4-[3-[(диметиламино)метил]-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-ил]-2-метил-3-бутен-2-ола в виде бесцветного вязкого масла.

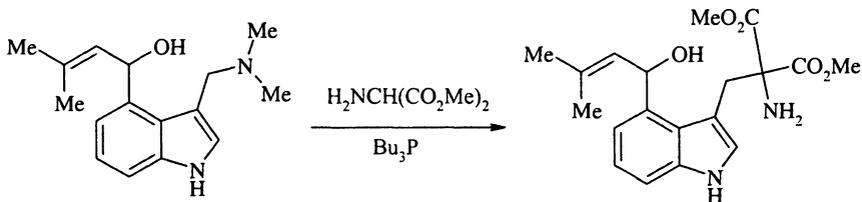
Диэтиловый эфир 2-{{[4-[(E)- 1-бутенил-3-гидрокси-3-метил]-1-(триизопропилсилил)индол-3-ил]метил}-2-{{[(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил]амино}}-малоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору 5.74 г (13.8 ммоль) (E)-4-[3-[(диметиламино)метил]-1-(триизопропилсилил)индол-4-ил]-2-метил-3-бутен-2-ола в 100 мл бензола прибавляют 3.91 г (27.6 ммоль) иодистого метила, перемешивают 12 ч при ~ 20°C, затем упаривают в вакууме. Остаток сушат в вакууме, получают 7.63 г (99%) йодметилата в виде белого порошка, который используют в последующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемой суспензии 5.57 г (10.0 ммоль) йодметилата и 3.86 г (11.0 ммоль) диэтилового эфира 2-[(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)амино-малоновой кислоты, в 50 мл ТГФ добавляют 15 мл (15 ммоль) 1 моль/л раствора тетрабутиламмонийфторида (ТВАФ) в ТГФ. Через 30 мин ТГФ упаривают в вакууме, остаток обрабатывают эфиром и водой. Органический слой 4 раза промывают водой и солевым раствором, сушат Na₂SO₄ и упаривают. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле в системе гексан - этилацетат, 2:1, получают 5.27 г (93%) диэтилового эфира 2-{{[4-[(E)-3-гидрокси-3-метил-1-бутенил]-1-(триизопропилсилил)индол-3-ил]метил}-2-{{[(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил]амино}}-малоновой кислоты, т. пл. 121-123°C (из смеси эфир - пентан).

M.Iwao, F.Ishibashi, *Tetrahedron*, 51 (1997)

Диметилловый эфир 2-{{1-амино-2-[4-(2-бутенил-1-гидрокси-3-метил)индол-3-ил]этил} малоновой кислоты.

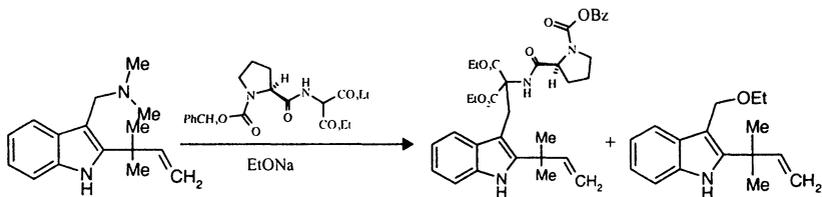


К смеси 300 мг (1.16 ммоль) диметилового эфира аминомалоновой кислоты и 300 мг (1.16 ммоль) 1-3-[(диметиламино)метил]-1H-индол-4-ил]-2-бутен-3-метил-1-ола в 2 мл ацетонитрила прибавляют одной порцией раствор 0.55 ммоль 95% раствора Bu₃P в 1 мл ацетонитрила, нагревают 4 ч при слабом кипении,

охлажденный раствор выливают в 8 мл воды и экстрагируют гексаном, водный слой экстрагируют хлористым метиленом (4 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушат Na_2SO_4 , упаривают, получают 0.4 г золотистого остатка. Выход бледно-жёлтого масла 356 мг (85%) после радиальной хроматографии (1% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$), ТСХ R_f 0.13 в системе CHCl_3 , насыщенном NH_3 . ИК спектр, ν , cm^{-1} (призма NaCl) 3360, 3210, 3010, 2930, 1725, 1290, 1200. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 8.65 (1H, уш.с, NH индол), 7.53, (1H, д, $J = 16$, CH), 7.25-6.97 (4H, м, H аром.), 6.18 (1H, д, $J = 16$, $\text{CH}=\text{}$), 3.72 (6H, с, COOCH_3), 2.33 (2H, уш.с, NH_2), 1.74 (1H, уш.с, OH), 1.46 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

D. A. Boyles, D. E. Nichols. *J. Org. Chem.*, **53**, 5128 (1988)

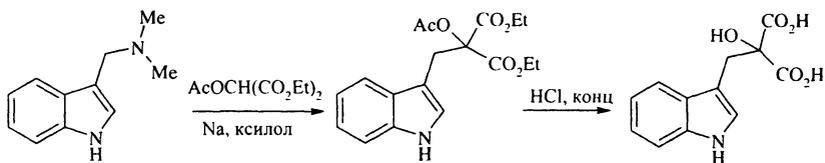
3-[2-(N-Бензилоксикарбонил-L-пропиламино)-2,2-диэтилоксикарбонилэтил]-2-(1,1-диметилаллил)индол



Раствор 4.20 г (0.01 моль) диэтилового эфира N-бензилоксикарбонил-L-пропиламинояланоной кислоты и 2.50 г (0.01 моль) 2-(1,1-диметилаллил)грамина в 50 мл этанола добавляют к перемешанному раствору 210 мг натрия в 50 мл этанола при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 30 мин прибавляют 1.96 мл диметил сульфата в 5 мл этанола и смесь оставляют при комнатной температуре на 12 ч. Затем реакционную смесь кипятят 2 ч, растворитель упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют этилацетатом и водой, органический слой промывают разбавленной соляной кислотой и соевым раствором и сушат MgSO_4 , растворитель упаривают, оставшееся коричневое масло хроматографируют на Kieselgel G используя в качестве элюента сначала бензол, затем смесь бензол - эфир, 3:1. Бензол элюирует 2-(1,1-диметилаллил)-3-этоксиметил-индол (234 мг, 10%) в виде жёлтой стеклообразной массы, а смесь бензол - эфир 3-[2-(N-бензилоксикарбонил-L-пропиламино)-2,2-диэтилоксикарбонил-этил]-2-(1,1-диметилаллил)-индол.

R. Ritchie, J.E. Saxton, *Tetrahedron*, **37**(24), 4295 (1981)

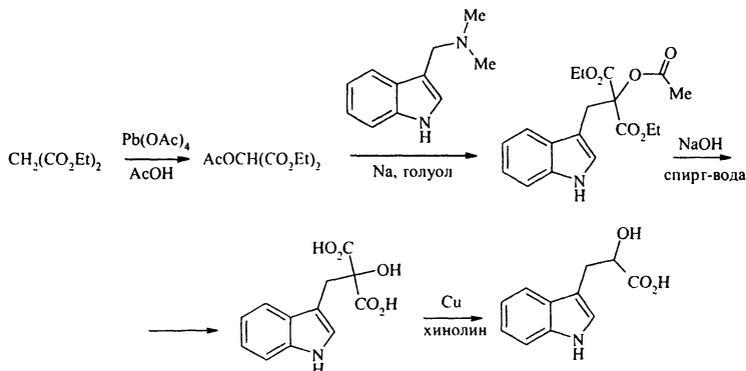
2-Гидрокси-2-(индол-3-илметил)малоновая кислота



А. Смесь 17.42 г (0.1 моль) грамина, 32.42 г (0.15 моль) ацетоксималонового эфира, 0.1 г металлического натрия и 250 мл сухого ксилола кипятят 12 ч при перемешивании в токе азота до прекращения выделения диметиламина. Затем реакционную смесь выливают в 300 мл воды, содержащей 15 мл конц. HCl, и экстрагируют эфиром, эфир отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 40 г едкого натра, 200 мл воды и 50 мл этанола. Эту смесь кипятят при перемешивании на водяной бане в токе азота 6.5 ч. Потом отгоняют 75 мл дистиллята, остаток охлаждают, экстрагируют эфиром (2 x 200 мл), подкисляют до *pH* 1 разбавленной соляной кислотой и при охлаждении льдом раствор экстрагируют этилацетатом (4 x 100 мл). Экстракт сушат Na_2SO_4 , упаривают, оставшееся масло растирают с дихлорэтаном, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 11 г (44%), т. пл. 156°C.

М. Н. Преображенская, К. Б. Холодковская, Н. Н. Суворов, *Синтез Природных Соединений их Аналогов и фрагментов*. АН СССР Отд. Общей и технической Химии 1965, стр. 233.

В. 2-Гидрокси-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота



Диэтиловый эфир 2-(ацетокси)малоновой кислоты. Раствор 80 г (0.5 моль) малонового эфира в 200 мл ледяной уксусной кислоты помещают в 1 л трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, колбой Эрленмейера, присоединенной с помощью резиновой трубки, и нагревают до

100°C на масляной бане. К горячему раствору при перемешивании прибавляют небольшими порциями (с помощью колбы Эрленмейера) 217.3 г (0.49 моль) тетраацетата свинца с такой скоростью, чтобы смесь слабо кипела (примерно 20 мин). После завершения прибавления смесь выдерживают 1.5 ч при 100-105°C, уксусную кислоту отгоняют в вакууме. К полученной белой пастообразной массе прибавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиром (4 x 100 мл). Объединенные эфирные экстракты последовательно промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (4 x 100 мл), 25% раствором сульфата натрия и сушат безводным сульфатом натрия. Эфир упаривают, оставшееся желтое масло перегоняют в вакууме. Выход чистого 2-(ацетокси)малонового эфира 69.2 г (65% считая на тетраацетат свинца), т. кип. 137-138°C / 17 мм. рт. ст..

2-Гидрокси-2-(индол-3-илметил)малоновая кислота. Смесь 17.42 г (0.10 моль) грамина, 32.73 г (0.15 моль) 2-(ацетокси)малонового эфира, 0.07 г (0.003 моль) натрия и 150 мл толуола кипятят в слабом токе азота. Для завершения реакции, о чём свидетельствовало прекращение выделения диметиламина (мокрая *pH*-индикаторная бумажка), требуется ~ 20 ч. Смесь охлаждают, непрореагировавший натрий удаляют, раствор выливают в 300 мл воды, содержащей 15 мл конц. HCl. Смесь экстрагируют эфиром (4 x 100 мл.), объединенные эфирные экстракты последовательно промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и 25% раствором сульфата натрия, сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают; оставшееся янтарное масло (47.2 г) содержит смесь 2-(ацетокси)малонового эфира и диэтилового эфира 2-(ацетокси)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты. Поскольку не удастся выкристаллизовать 2-(ацетокси)малоновый эфир, неочищенную смесь омыляют до 2-гидрокси-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты следующим образом: к неочищенной реакционной смеси прибавляют раствор 40 г (1.0 моль) гидроксида натрия в 200 мл воды и 50 мл этанола, кипятят 6.5 ч. Затем обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют из смеси 75 мл жидкости. Оставшийся щелочной раствор охлаждают, экстрагируют эфиром (2 x 200 мл) и подкисляют до *pH* 1, прибавляя по каплям к быстро перемешиваемому ледяному раствору холодную разбавленную соляную кислоту. Раствор экстрагируют этилацетатом (4 x 100 мл), сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают в вакууме (температура бани ниже 40°C). Полученное в остатке коричневое масло (28.4 г) кристаллизуют при растирании со 100 мл дихлорэтана. Полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры, а затем за несколько часов до -5°C, осадок отфильтровывают, промывают 50 мл холодного дихлорэтана и сушат. Получают розовые прямоугольные призмы, выход 17.4 г (70% считая на грамин), т. пл. 163-165°C (разл.).

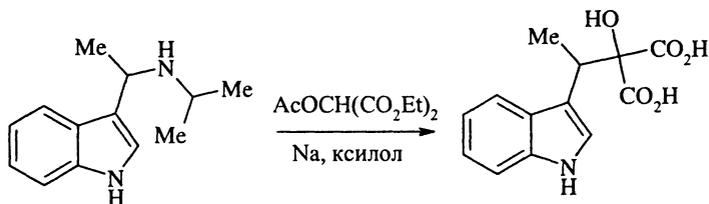
Вычислено, %: С 57.82; Н 4.45; N 5.62. C₁₂H₁₁NO₅. Найдено, %: С 57.08; Н 4.24; N 5.45.

2-Гидрокси-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота.

Смесь 2.49 г (0.01 моль) 2-гидрокси-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты, 12.9 г (0.10 моль) перегнанного хинолина и 0.1 г порошка меди нагревают 45 мин при 125°C в слабом токе азота; затем температуру повышают до 145°C и выдерживают ещё 1 ч. Полученный соломенного цвета раствор охлаждают, выливают в 60 мл холодной 2 н. HCl, насыщают сульфатам натрия и экстрагируют этилацетатом (5 x 100 мл), органический раствор экстрагируют 5% раствором бикарбоната натрия (6 x 25 мл). Объединенные бикарбонатные экстракты охлаждают льдом и подкисляют до pH 1.5, прибавляя по каплям холодную 4 н. HCl. Полученную суспензию насыщают сульфатом натрия и экстрагируют этилацетатом (4 x 100 мл), сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают в вакууме, получают 1.82 г (80%) неочищенной 2-гидрокси-3-(индол-3-ил)пропионовой кислоты, т. пл. 140-144°C. Неочищенное соединение перекристаллизовывают из 175 мл дихлорэтана (с Норитом), выход 1.54 г (75%), белые блестящие пластинки, т. пл. 146-147°C, которые не дают депрессии температуры плавления при смешении с заведомой *d,l*-индолмолочной кислотой.

M. J. Gortatowski, M. D. Armstrong. *J. Org. Chem.*, **22**, 1217 (1957)

2-Гидрокси-2-[1-(индол-3-ил)этил] малоновая кислота



Смесь 106 г (0.52 моль) неочищенного N-[1-(индол-3-ил)этил]-N-изопропиламина, 200 г (0.9 моль) ацетоксималонового эфира и 4 г Na в 940 мл сухого ксилола кипятят в атмосфере азота до прекращения выделения изопропиламина (около 20 ч). По охлаждении добавляют 8 мл спирта, ксилол упаривают в вакууме, осторожно прибавляют раствор 208 г NaOH в 264 мл воды и ~ 1 л спирта, перемешивают несколько часов и оставляют на ночь при ~ 20°C. Динатриевую соль 2-гидрокси-2-[1-(индол-3-ил)этил]малоновой кислоты отфильтровывают, промывают 200 мл эфира, затем растворяют в воде и подкисляют HCl до pH 1. При медленном прибавлении кислоты иногда выпадает моноватриевая соль, но она растворялась при дальнейшем подкислении. 2-Гидрокси-2-[1-(индол-3-ил)этил] малоновую кислоту экстрагируют этилацетатом (4 x 300 мл), экстракт сушат Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Остаток промывают дихлорэтаном, получают 110 г

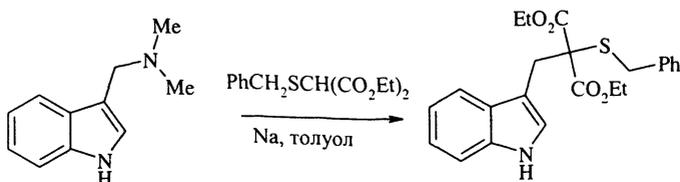
(80%)2-гидрокси-2-[1-(индол-3-ил)этил]малоновой кислоты, т. пл. 151.5-152°C (из дихлорэтана).

Найдено, %: С 59.05; Н 5.22; N 5.29. $C_{13}H_{13}NO_5$.

Вычислено, %: С 59.28; Н 4.98; N 5.32%.

М. N. Preobrazhenskaya, E. G. Balashova, K. F. Turchin, E. N. Padeiskaya, N. V. Uvarova, G. N. Pershin, N. N. Suvorov. *Tetrahedron*, **24**, 6131 (1968)

Диэтиловый эфир 2-(бензилсульфанил)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты

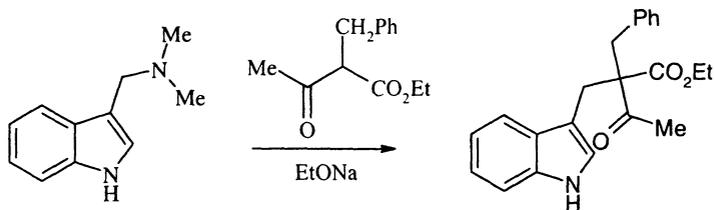


А. Смесь 2.6 г (0.015 моль) грамина, 4.23 г (0.015 моль) бензилмеркаптомалонового эфира, 0.04 г натрия и 50 мл абсолютного толуола кипятят в токе азота до полного прекращения выделения диметиламина (20 ч). Раствор фильтруют, упаривают в вакууме до объема 10 мл, пропускают через колонку с окисью алюминия (1:30) в смеси эфир - петролейный эфир, 1:1. Выход диэтилового эфира 2-(бензилсульфанил)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты (стеклообразное масло) 1.5 г (24%). Найдено, %: С 67.21; Н 6.18; N 3.85; S 7.38%. $C_{23}H_{25}NO_4S$. Вычислено, %: С 67.13; Н 6.09; N 3.41; S 7.79%.

Б. Смесь 5 г (0.017 моль) йодметилата грамина, 4.9 г (0.017 моль) бензилмеркаптомалонового эфира и этилата натрия, полученного из 0.4 г (0.017 моль) натрия и 50 мл абсолютного спирта, кипятят в токе азота 18 ч. Смесь охлаждают, выливают в 150 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, высушивают $MgSO_4$, растворитель упаривают до объема 4 мл и пропускают через колонку с окисью алюминия (1:30) в системе эфир - петролейный эфир, 1:1. Выход 1.7 г (25%).

Н.Н.Суворов, В.Н.Буянов, *ХГС*, 377 (1970)

Взаимодействие грамина с замещенными ацетоуксусными эфирами



А. К 0.79 г (0.03 моль) натрия в 50 мл безводного спирта добавляют эквимолекулярное количество замещенного ацетоуксусного эфира и затем 6.0 г (0.03 моль) грамина. При перемешивании в атмосфере азота прибавляют по каплям раствор 4.88 г йодистого метила в 10 мл спирта и смесь оставляют при $\sim 20^{\circ}\text{C}$ на 18-20 ч. Затем раствор кипятят до прекращения выделения триметиламина. После охлаждения реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают, приливают 15-20 мл воды и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают разбавленной уксусной кислотой, водой и раствором соды. Остаток после отгонки растворителя хроматографируют на окиси алюминия. Полученные масла затвердевают при стоянии, их перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир - бензол или из четыреххлористого углерода.

По приведенной методике получают:

Этиловый эфир 2-бензил-2-(индол-3-илметил)-3-оксомаляновой кислоты, выход 80%.

Этиловый эфир 2-ацетил-2-(индол-3-илметил)гексановой кислоты, выход 76%, т. пл. $65-66^{\circ}\text{C}$

Этиловый эфир 1-(индол-3-илметил)-2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты, выход 70%.

В. К 2.25 г (0.013 моль) грамина в 17 мл безводного спирта при охлаждении до 0° добавляют 1.84 г диметилсульфата и через 30 мин приливают эквимолекулярное количество замещенного ацетоуксусного эфира, а затем в течение 20 мин - раствор 0.336 г (0.015 моль) натрия в 6 мл безводного спирта. Смесь нагревают в атмосфере азота 5 ч и продукты реакции выделяют как описано выше.

По приведенной методике получают:

трет-Бутиловый эфир 2-ацетил-2-(индол-3-илметил)гексановой кислоты, выход 91%.

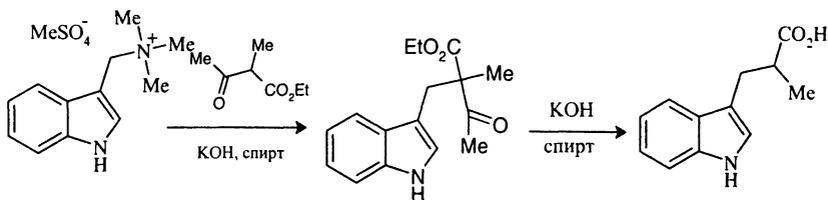
С. Смесь 5.15 г (0.03 моль) грамина и эквимолекулярное количество замещенного ацетоуксусного эфира кипятят в 25 мл ксилола с добавкой 0.35 г едкого натра. Через 8 ч реакционную смесь охлаждают, промывают водой, разбавленной уксусной кислотой и раствором соды. Остаток после отгонки растворителя хроматографируют на окиси алюминия.

По приведенной методике получают:

Бензиловый эфир 2-ацетил-2-(индол-3-илметил)гексановой кислоты,
выход 69%, т.пл. 89-90°C.

А.А.Семенов, И.В.Терентьева, ХГС, 235 (1965)

3-(Индол-3-ил)-2-метилпропионовая кислота

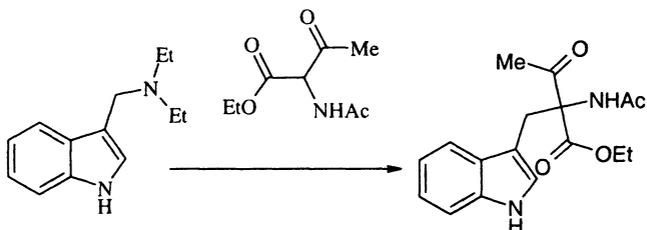


К 10 г (57.5 ммоль) грамина в 76 мл безводного спирта при охлаждении до 0°C добавляют 7.24 г (57.5 ммоль) диметилсульфата и через 30 мин приливают 8.28 г (57.5 ммоль) 2-метилацетоуксусного эфира, а затем в течение 20 мин - раствор 1.3 г (57.5 ммоль) натрия в 26 мл безводного спирта. Смесь кипятят в атмосфере азота 10 ч до прекращения выделения триметиламина. После охлаждения реакцию смесь фильтруют, удаляют растворитель, приливают 20-25 мл воды и экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают разбавленной уксусной кислотой, водой и раствором соды. Остаток после отгонки растворителя хроматографируют на Al_2O_3 в системе гексан - бензол, 6:4. Получают 9 г (57%) 3-скатил-3-этоксикарбонилбутанона в виде вязкой некристаллизирующейся жидкости.

Нагревают 3.2 г (11.7 ммоль) 3-скатил-3-этоксикарбонилбутанона и 8.2 мл 25% спиртового раствора едкого кали в атмосфере азота 2.5 ч при 80-90°C. К охлажденной смеси добавляют 32 мл воды, экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют уксусной кислотой и 3-(индол-3-ил)-2-метилпропионовую кислоту извлекают этилацетатом. Этилацетатные вытяжки промывают водой, сушат, упаривают. Получают 1.7 г (71%) масла, кристаллизующегося при стоянии, т. пл. 123-125°C (из воды).

Н.Н. Погодаева, В.В. Кононова, А.А. Семенов, ХГС, № 8, 1074 (1979)

Этиловый эфир α -ацетидамо- α -(3-индолилметил)ацетоуксусной кислоты

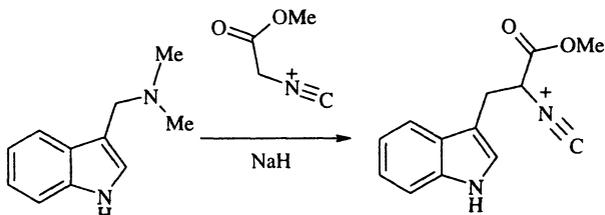


К раствору 0.58 г натрия в 50 мл абсолютного спирта прибавляют в указанном порядке 4.7 г (0.025 моль) этилового эфира α -ацетидамоацетоуксусной кислоты, 5.1 г (0.025 моль) (диэтиламино)-метилиндола и 4.7 мл (6 г, 0.05 моль) диметилсульфата. Прозрачный раствор нагревают на паровой бане и оставляют на ночь. Затем его выливают в разбавленную уксусную кислоту, осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе, выход 6.5 г (83%), т. пл. 152-154.5°C.

Кристаллизация из разбавленного этанола повышает т. пл. до 156-159°C.

N.F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1150 (1948)

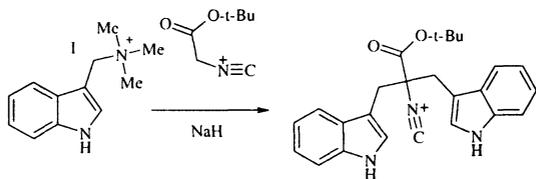
Метилловый эфир α -изоциано- β -индолилпропионой кислоты



Смесь 1.98 г (0.02 моль) метил α -изоцианоацетата, 3.48 г грамина (0.02 моль) в 100 мл ксилола кипятят 7 ч в атмосфере азота. Растворитель упаривают в вакууме, остаток экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и сушат $MgSO_4$, растворитель упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (80 г, Kieselgel 0.2-0.5 мм, E. Merck) в $CHCl_3$. Получают 1.6 г (35%) метил α -изоциано- β -индолилпропионата., т.пл 81-82°C (из смеси гексан - хлороформ).

M. Suzuki; T. Miyahara; R. Yoshioka; M. Miyoshii; K. Matsumoto, *Agric. Biol. Chem.*, **38**(9), 1709 (1974)

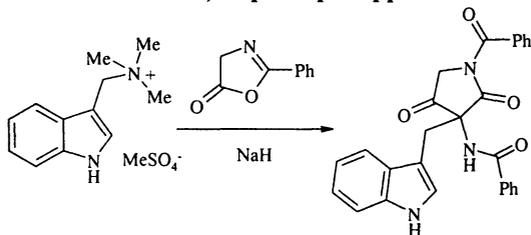
трет-Бутиловый эфир бис(индолил-3-метил)изоцианоуксусной кислоты



К 69% суспензии 0.67 г (0.02 моль) гидрида натрия в 30 мл ТГФ при 0°C по каплям прибавляют 2.82 г (0.02 моль) *трет*-бутил- α -изоцианоацетата, затем 6.33 г (0.02 моль) иодметилата грамина при -5°C, перемешивание продолжают 5 ч при комнатной температуре, нейтрализуют уксусной кислотой, растворитель упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат $MgSO_4$ и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографированием на колонке с силикагелем (80 г, Kieselgel 0.2~0.5 мм, Е. Мерск). Парафин, содержащийся в гидриде натрия, удаляют элюированием бензолом, продукт реакции элюируют $CHCl_3$, выход 4.63 г (58%), т. пл. 162-164°C (из смеси гексан- $CHCl_3$).

М. Suzuki; Т. Miyahara; R. Yoshioka; М. Miyoshii; К. Matsumoto, *Agric. Biol. Chem.*, **38**(9), 1709 (1974)

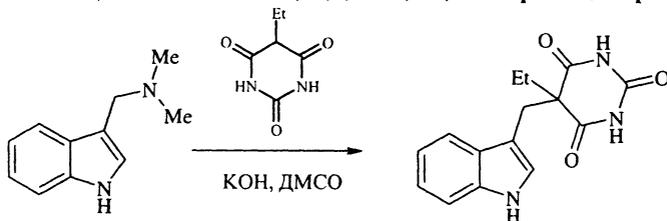
1-Бензоил-2,4-диоксо-3-(*N*-бензоиламино)-3-(индол-3-илметил)тетрагидропиррол



К раствору 0.24 г (1.5 ммоль) 2-фенилоксазолон-5 в 15 мл ДМСО добавляют суспензию 0.03 г (1.5 ммоль) гидрида натрия в минеральном масле, перемешивают, добавляют 0.45 г (1.5 ммоль) метилсульфометилата грамина и затем оставляют на 12-15 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляют водой, подкисляют 5% HCl до pH ~3-4. Осадок отфильтровывают, промывают водой (водный фильтрат оставляют), затем смесью спирта с петролейным эфиром, выход 0.24 г (71%), т. пл. 241-242°C (из спирта).

В.С. Вележева, В.В. Вампилова, К.Ф. Турчин, Т.А. Козик, Н.Н. Суворов, *ХГС*, № 4, 477 (1977)

5-Этил-5-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион

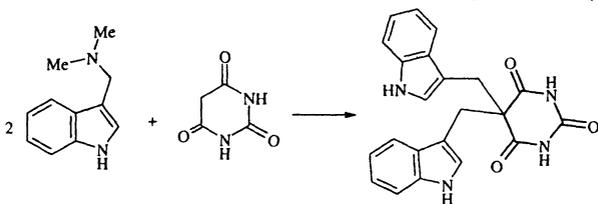


Смесь 1 г (7.8 ммоль) 5-этил-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона, 1.4 г (7.8 ммоль) грамина, 0.01 г КОН в 10 мл ДМСО нагревают 4-5 ч при 80-90°C

Реакционную массу охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают и получают 1.9 г (86%) 5-этил-5-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона, т.пл. 230-232°C.

В.В.Вампилова, Н.Н.Суворов, В.С.Вележева, *Тр. Моск. Хим.-Техн. Инст.*, **80**, 150 (1974); *Chem.Abstr.*, **85**, 108597 (1976)

5,5-Бис(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион.



Смесь 0.64 г (5 ммоль) барбитуровой кислоты, 1.74 г (10 ммоль) грамина, 0.01 г КОН в 10 мл ДМСО нагревают 6 ч при 80-100°C в токе азота. Реакционную массу охлаждают, разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают и получают 2.4 г (89%) комплекса 5,5-бис(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона с 2 мл ДМСО. Растворяют 2.4 г полученного комплекса в насыщенном растворе соды, трижды экстрагируют эфиром, содовый раствор подкисляют 5% HCl, экстрагируют эфиром и этилацетатом, экстракт сушат MgSO₄, растворители отгоняют и получают 1.5 г (78%) 5,5-бис(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона.

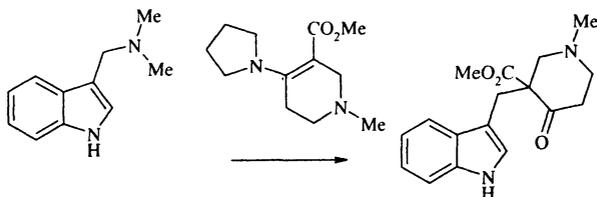
По аналогичной методике получают:

5-Бутил-5-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион, выход 96%, т.пл. 208-210°C.

5-Бутил-5-[(5-метоксииндол-3-ил)метил]-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион, выход 76%.

5-(Индол-3-илметил)-5-фенил-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион, выход 86%.

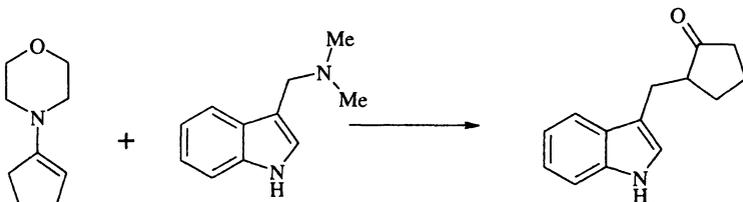
N-Метил-3-метоксикарбонил-3-(индол-3-илметил)пиперид-4-он



Смесь 0.32 г (2 ммоль) 1-метил-3-этоксикарбонилпиперидона-4 и 0.71 г (2 ммоль) пирролидина в 100 мл абсолютного бензола кипятят 16 ч с насадкой Дина-Старка. Реакционную смесь упаривают наполовину (анализ с помощью спектров ЯМР ¹H по смещению сигналов N-Me и CO₂Me свидетельствует, что реакция прошла более, чем на 80%). Реакционную смесь упаривают и немедленно используют без дополнительной очистки. Растворяют 1 г (4.45 ммоль) енамина и 1 г (5.75 ммоль) грамина в 40 мл диоксана, перегнанного над натрием. Реакционную смесь кипятят 22 ч в токе азота с 200 мл дистиллированной воды, охлаждают, через 1 ч экстрагируют хлороформом, экстракт промывают солевым раствором, сушат Na₂SO₄, упаривают, остаток (1.893 г) хроматографируют на 60 г силикагеля в CCl₄, затем в смеси бензол – хлороформ, 1:1. Выход 456 мг (34%), т.пл. 155°C (из смеси метанол-эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720-1740. Масс-спектр, m/z: 300, 269 [M-31], 170 [M-130], 138, 130 (100%). Спектр ЯМР ¹, δ , м.д.: 3.5 (3H, с, OMe); 2,3 (3H, с, N-Me).

Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron*, **31**(5), 423 (1975)

2-(Индол-3-илметил)циклопентанон.



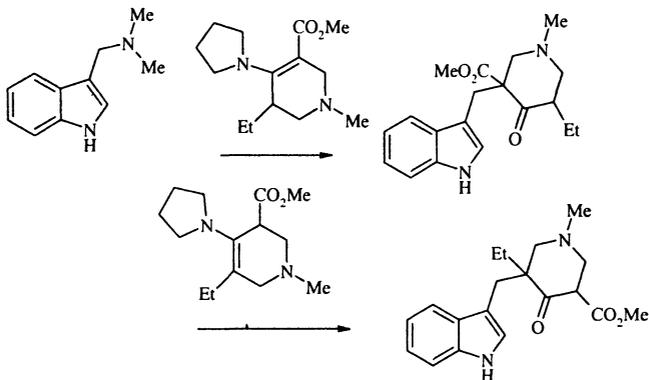
Смесь 1.8 г (12 ммоль) 1-морфолиноциклопентена, 2.1 г (12 ммоль) грамина и 12 мг *m*-толуолсульфокислоты нагревают в инертной атмосфере 30 мин при 130-135°C, охлаждают, добавляют 4 мл диоксана, 0.5 мл воды и кипятят 1 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в хлористом метиле, промывают разбавленной уксусной кислотой,

раствором соды и водой. После удаления растворителя остаток хроматографируют на колонке с окисью алюминия. Выход 1.613 г (64%), т.пл. 61-62°C (из смеси бензол-петролейный эфир).

Аналогично получают **2-(индол-3-илметил)циклогексанон**, выход 65 %, т.пл. 71-72°C (из бензола).

А.А.Семенов, И.В.Терентьева, ХГС, 235 (1965)

N-Метил-3-метоксикарбонил-3-(индол-3-илметил)-5-этилпиперид-4-он



Получают аналогично кипячением 6 ч смеси 2.5 г (10 ммоль) енамина, 2.5 г (14.5 ммоль) грамина в 100 мл безводного диоксана. По охлаждении обрабатывают 500 мл насыщенного раствора NaCl. Водный слой экстрагируют 3 раза хлороформом (общий объем 600 мл). Органические растворы сушат Na_2SO_4 , упаривают, остаток (4.8 г) хроматографируют на колонке с Al_2O_3 (II-III ст. акт.) в системе бензол – метилхлорид, 9:1, затем для получения аналитических образцов на щелочном силикагеле в системе пентан – этилацетат, 3:2. Получают 162 мг (5%) изомера меньшей полярности и 675 мг (21%) более полярного изомера. Менее полярный изомер: ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710-1730. Масс-спектр, m/z : 328, 297 [M-31], 198 [M-130], 166, 130 (100%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,6 (3H, с, CO_2Me), 2,3 (3H, с, NMe). (Изомер меньшей полярности легко переходит в более полярный изомер, например, при нагревании выше указанной температуры)

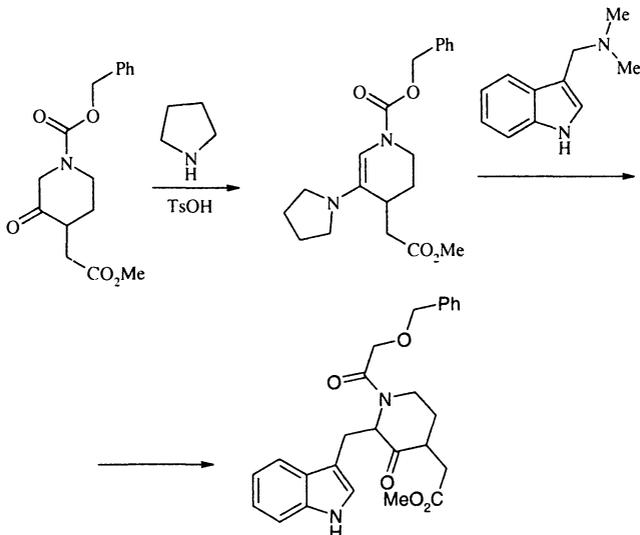
Более полярный изомер: ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710-1730 (спектр не налагается на спектр предыдущего изомера) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,4 (3H, с, CO_2Me), 2,3 (3H, с, NMe).

Б. Кипятят 48 ч в токе азота при перемешивании суспензию 840 мг (4.2 ммоль) N-метил-3-метоксикарбонил-5-этилпиперидона-4, 500 мг (4.6 ммоль) грамина и 1.5 г безводного карбоната калия в 200 мл ацетона. Реакционную

смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают кислотой (рН 4.5) для удаления непрореагировавшего грамина, водой. Органический экстракт сушат Na_2SO_4 , упаривают досуха, получают 1.23 г смеси изомеров. После препаративной хроматографии на пластинках со щелочным силикагелем в системе гексан – этилацетат, 40:60, получают 44% менее полярного изомера и 56% более полярного.

Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron*, **31**(5), 423 (1975)

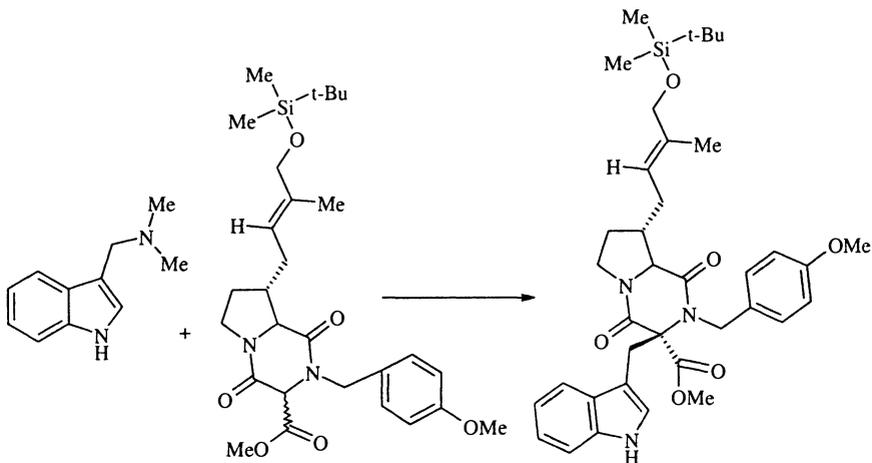
Бензиловый эфир 2-(индол-3-илметил)-4-(2-метоксикарбонилметил)-3-оксотетрагидро-1-(2H)-пиридинкарбоновой кислоты



Раствор 38 г (124 ммоль) бензинового эфира 4-(2-метоксикарбонилметил)-3-оксотетрагидро-1(2H)-пиридинкарбоновой кислоты, 24 мл (195 ммоль) пирролидина в 600 мл бензола обрабатывают 240 мг *n*-толуолсульфокислоты и нагревают 24 ч. Воду отделяют с помощью насадки Дина-Старка, заполненной молекулярными ситами 4-Å. Бензол упаривают в вакууме, добавляют 240 мл толуола и 36 г (226 моль) грамина, нагревают 13 ч в атмосфере азота. Затем добавляют дополнительное количество грамина (8.9 г, 50 ммоль) и нагревание продолжают ещё 7 ч. Тoluол упаривают, а оставшееся масло растворяют в растворе 150 мл 10% соляной кислоты в 400 мл метанола. Смесь экстрагируют хлороформом, экстракт упаривают, остаток кристаллизуют из смеси бензол – гексан, выход 91%, т. пл. 120-121.5°C.

Вычислено, %: С 68.79, Н 6.47, N 6.42. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$. Найдено, %: С 68.94, Н 6.64, N 6.28.

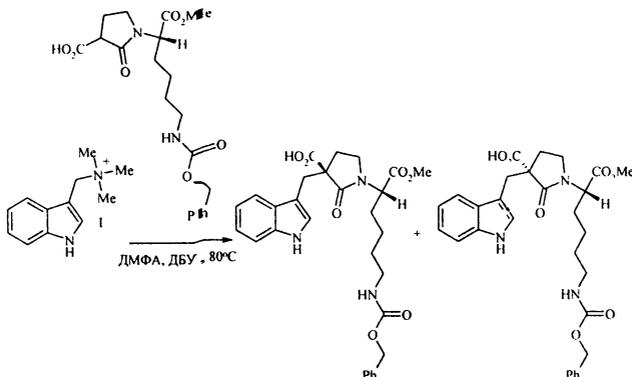
Метилвый эфир (3*S*,8*S*)-8-((*E*)-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-2-бутенил)-3-(индол-3-илметил)-2-(4-метоксибензил)-1,4-диоксооктагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоновой кислоты



Раствор 1.52 г (2.87 ммоль) смеси диастереомеров метилового эфира 4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-2-бутенил)-2-(4-метоксибензил)-1,4-оксооктагидро-пирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоновой кислоты, 0.52 г (3.01 ммоль) грамина и 0.28 мл (1.15 ммоль) трибутилфосфина в 50 мл ацетонитрила кипятят 7 ч в атмосфере азота. Растворитель упаривают в вакууме, радиальной хроматографией на силикагеле в системе этилацетат – гексан, 1:1, из маслянистого остатка выделяют 1.17 г (62%) продукта реакции в виде бесцветной стекловидной массы. Спектр ЯМР ^1H (270 МГц, CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 0.02 (7 H, м), 0.33-0.47 (1H, м), 0.87 (9H, м), 1.22-1.38 (1H, м), 1.47-1.65 (1H, м), 1.56 (3 H, с), 2.23 (1H, д.д., $J = 14.9$ и 3.8), 2.59 (1H, д.д., $J = 14.9$ и 3.8), 2.95 (1H, м), 3.31 (3H, с), 3.35-3.52 (1H, м), 3.63-4.03 (8H, м), 5.33 (1H, м), 5.45 (1H, $^1/2$ АВ к, $J = 14.7$), 6.73-6.89 (3H, м), 7.05-7.32 (5H, м), 7.67 (1H, д, $J = 7$), 9.03 (1H, уш.с).

R. Williams, T. Glinka, E. Kwast, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 808 (1990)

(3R)-1-[(1S)-5-{{(Бензилокси)карбонил}амино}-1-(метоксикарбонил)пентил]-3-(индол-3-илметил)-2-оксотетрагидропиррол-3-карбоновая кислота и (3S)-1-[(1S)-5-{{(бензилокси)карбонил}амино}-1-(метоксикарбонил)пентил]-3-(индол-3-илметил)-2-оксотетрагидропиррол-3-карбоновая кислота



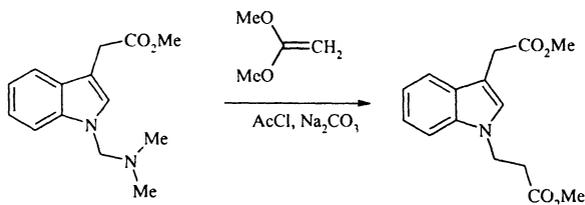
К 63 г (0.13 моль) раствору неочищенной кислоты в 630 мл обезгаженного ДМФА прибавляют 23 мл (0.15 моль) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) и 58.8 г (0.19 моль) йодметилата грамина. Смесь нагревают 45 мин в атмосфере азота при 80°C. Дополнительное количество 58.8 г (0.19 моль) ДБУ и 12 г (0.04 моль) йодметилата грамина добавляют через 45 мин и 2 ч соответственно. Смесь охлаждают до комнатной температуры, через 2 ч 15 мин выливают в 2 л метилхлорида, промывают 1 н. HCl (3 x 750 мл), водой (2 x 750 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (750 мл) и сушат Na₂SO₄, упаривают в вакууме, получают 80.3 г коричневого масла. Порцию этого вещества (40 г) хроматографируют на колонке с 2.5 кг силикагеля ((Merck 6, 230-400), в системе CHCl₃ – MeOH – H₂O – HOAc, 95:5:5:0.5:0.1. Получают 5.0 г более подвижного *R,S*-диастереомера и 4.8 г менее подвижного *S,S*-диастереомера и 0.3 г смешенной фракции.

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD) более подвижного *R,S*-диастереомера, δ, м.д., *J*, Гц : 1.30 (2H, м), 1.49 (2H, м), 1.75 (1H, м), 1.86 (1H, м), 2.14 (1H, м), 2.34 (1H, м), 3.01 (1H, м), 3.08 (2H, т, *J* = 5), 3.36 (2H, с), 3.53 (3H, с), 4.65 (1H, д.д., *J*₁ = 5, *J*₂ = 10), 5.06 (2H, с), 7.0-7.1 (3H, м), 7.32 (1H, м), 7.34 (5H, 2с), 7.60 (1H, д, *J* = 7).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD) менее подвижного *S,S*-диастереомера, δ, м.д., *J*, Гц : 0.69 (1H, м), 0.87 (1H, м), 1.30 (2H, м), 1.56 и 1.62 (2H, м), 2.18 (1H, м), 2.45 (1H, м), 2.77 (1H, м), 2.97 (2H, м), 3.2-3.6 (~4H, м), 4.54 (1H, д.д., *J*₁ = 5, *J*₂ = 10), 5.09 (2H, с), 7.0-7.7 (10H, м).

R. Freidinger. *J. Org. Chem.*, **50**, 3631 (1985)

Метилловый эфир 3-[3-(2-метоксикарбонилметил)индол-1-ил]пропионовой кислоты

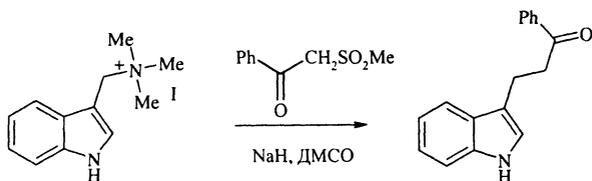


В атмосфере аргона смешивают 370 мг (1.5 ммоль) метилового эфира 1-диметиламинометиллиндол-3-илуксусной кислоты и 450 мг (5.1 ммоль) 1,1-диметоксизилена в 5 мл безводного эфира. К полученной смеси добавляют 250 мг. (2.4 ммоль) безводного Na_2CO_3 и 120 мг (1.5 ммоль) AcCl в 3 мл безводного эфира. Через 3 ч. добавляют 10 мл воды, экстрагируют эфиром (3 x 20 мл), экстракт сушат MgSO_4 , после хроматографирования на колонке с силикагелем в системе гексан – этилацетат, 1:1, получают 157 мг (38%) бесцветного масла.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 360 МГц), δ , м.д., J , Гц : 2.85 (2H, т, $J = 7$); 3.68 (3H, с); 3.71 (3H, с); 3.77 (2H, с); 4.43 (2H, т, $J = 7.2$); 7.12 (1H, с, NH); 7.15, 7.24, 7.33, 7.61 (4H, ABCD, H инд.).

U. Burger, A. O. Bringhen, Ph. J. Wirthner, J.-C. Särer, *Helv. Chim. Acta*, **68**(8), 2275 (1985)

3-(Индол-3-ил)-1-фенил-1-пропанон



К раствору 0.086 г (3.6 ммоль) гидрида натрия в 15 мл безводного ДМСО добавляют 0.65 г (3.6 ммоль) 2-(метилсульфинил)-1-фенил-1-этанона и перемешивают до образования прозрачного раствора. Затем в несколько приемов присыпают 1.14 г (8.6 ммоль) йодметилата грамина и продолжают перемешивание при $\sim 20^\circ\text{C}$ еще 1.5 ч. Полученную суспензию выливают в воду, экстрагируют эфиром, экстракт промывают разбавленной уксусной кислотой (при подщелачивании этой вытяжки можно выделить грамин), раствором бикарбоната натрия и водой. Остаток после испарения эфира (0.55 г) растворяют в 33 мл смеси ТГФ и воды, 9:1, и перемешивают 20 мин при

0°C с 0.47-г амальгмированной алюминиевой фольги. Твердые вещества отфильтровывают, ТГФ отгоняют в вакууме, к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают и упаривают до небольшого объема. Получают 0.31 г скатилацетофенона, т. пл. 125-126°C. Пробу для анализа хроматографируют на окиси алюминия (элюирование бензолом) и кристаллизуют из бензола.

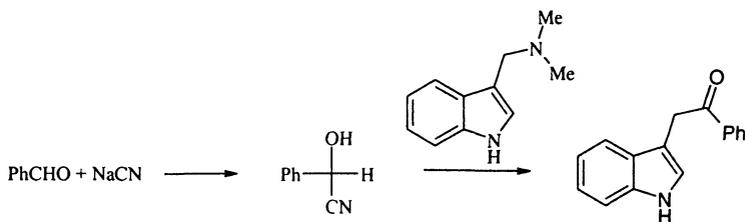
Найдено, %: С 82,19; Н 6,05; N 5,36%. C₁₇H₁₅NO.

Вычислено, %: С 81,90; Н 6,06; N 5,62%.

По аналогичной методике получают **4-(индол-3-ил)-2-бутанон** из йодметилата грамина и 1-(бензилсульфинил)ацетона с последующим восстановлением при 18-20°C в течение 40-60 мин, т. пл. 92-94°C.

К. И. Кучкова, А. А. Семенов. ХГС, 8, 1069 (1970)

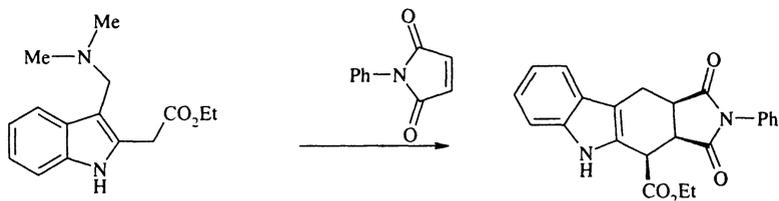
2-(Индол-3-ил)-1-фенил-1-этанон



К смеси 147 ммоль цианистого натрия и 50 мл абсолютного ДМФА в токе азота с изоляцией от влаги воздуха (хлоркальциевая трубка с КОН) при температуре бани 35°C в течение 90 мин прибавляют по каплям раствор 294 ммоль бензальдегида в 50 мл абсолютного ДМФА, перемешивают еще 30 мин, затем в течение 2 ч при температуре реакционной смеси 35-100°C прибавляют по каплям раствор 147 ммоль грамина в 50 мл абсолютного ДМФА, продолжают перемешивание при указанной температуре еще 1 ч. Реакционную смесь выливают в 500 мл воды, водную фазу подкисляют разбавленной соляной кислотой (непрореагировавший исходный грамин, если он имеется, удаляется при этом в виде водорастворимой солянокислой соли), экстрагируют хлороформом (4 x 100 мл), экстракт промывают разбавленным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия и упаривают. Выход 52%, т. пл. 70°C.

H.Stetter, *Chem. Ber.*, **110**, 1971 (1977)

Этиловый эфир (3*aR*,4*R*,10*aR*)-1,3-диоксо-2-фенил-1,2,3,3*a*,4,5,10,10*a*-октагидропирролло[3,4-*b*]карбазол-4-карбоновой кислоты

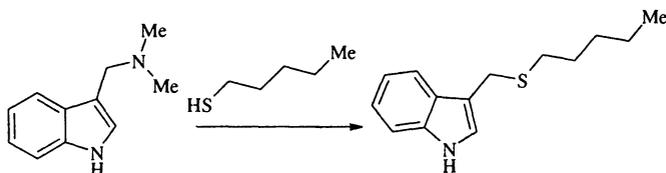


Раствор 0.5 ммоль этилового эфира 2-{3-[(диметиламино)метил]индол-2-ил}уксусной кислоты и 2 ммоль N-фенилмалеинида в 10 мл толуола кипятят 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле в системе циклогексан – этилацетат, 4:1. Выход 100%.

K.Dikerec., *Tetr. Lett.*, 7463 (1999)

2.1.2 Реакции граминов с S-нуклеофилами

(Индол-3-илметил)пентилсульфид



Смесь 2 г (0.0114 моль) грамина, 0.5 г едкого натра, 1.2 г (0.0114 моль) амилмеркаптана в 25 мл воды кипятят 15 мин, по охлаждении ее подкисляют разбавленной уксусной кислотой для удаления не вступившего в реакцию грамина. Образующееся масло твердеет при охлаждении и растирании. Твердое вещество суспендируют в воде и кристаллизуют из петролейного эфира (т. кип. 30-50°C), т. пл. 47-48°C.

По этой методике получают с выходам в пределах 70-92%:

(Индол-3-илметил)метилсульфид, т. пл. 87-68°C;

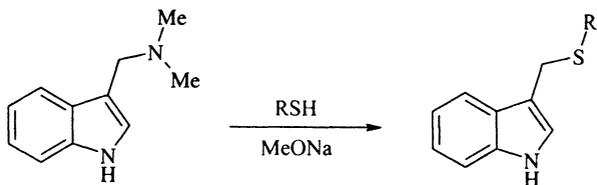
3-[(Этилсульфанил)метил]индол, т. пл. 48-49°C;

(Индол-3-илметил)пропилсульфид, т. пл. 47°C;

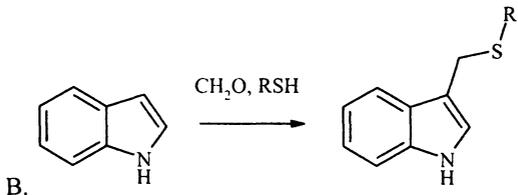
(Индол-3-илметил)бутилсульфид, т. пл. 43-44°C.

J.J.Licari, G.Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4039 (1954)

Алкил(индол-3-илметил)сульфиды



А. К охлажденному раствору 2.8 г (0.12 моль) натрия и 7.4 г (0.12 моль) тиола в 200 мл безводного метанола прибавляют 17.4 г (0.1 моль) грамина. Затем двумя порциями осторожно прибавляют 12.6 г (0.1 моль) диметилсульфата. После прекращения экзотермической реакции смесь нагревают с защитой от влаги до прекращения выделения триэтиламина (~ 20 ч), выливают в воду и экстрагируют эфиром (2 x 100 мл), экстракт промывают последовательно водой, 10% соляной кислотой (для удаления непрореагировавшего грамина), водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и опять водой, сушат $MgSO_4$ и упаривают досуха, получают неочищенный сульфид.



К смеси 11.7 г (0.1 моль) индола, 7.4 г (0.12 моль) тиола и 15 мл уксусной кислоты прибавляют 8.2 мл 40% (0.11 моль) формалина. По окончании слабо экзотермической реакции образуется прозрачный раствор. Его оставляют на 6 дн при ~ 20°C, затем встряхивают с 100 мл эфира. Эфирный раствор промывают водой (2 x 50 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до исчезновения кислой реакции и 50 мл воды, сушат $MgSO_4$, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме.

С. Смесь 1.74 г (0.01 моль) грамина и 0.62 г (0.01 моль) тиола нагревают при 150-160°C до прекращения выделения диметиламина (~ 46 мин). Продукт реакции обычно кристаллизуется.

По методике А получают:

(Индол-3-илметил)этилсульфид, выход 63%, т. пл. 41.5°C. Найдено, %: С 69.2, Н 6.7; N 7.3, S 16.6. $C_{11}H_{13}NS$. Вычислено, %: С 69.0, Н 6.8, N 7.3, S 16.8.

(Индол-3-илметил)пропилсульфид, выход 74%, т. пл. 46.5°C. Найдено, %: С 70.4, Н 7.5; N 6.8, S 15.8. Вычислено, %: С 70.2, Н 7.4, N 6.8, S 15.6.

Бутил(индол-3-илметил)сульфид, выход 67%, т. пл. 42.5°C. Найдено, %: C 71.4, H 7.9; N 6.4, S 15.0. C₁₃H₁₇NS. Вычислено, %: C 71.2, H 7.8, N 6.4, S 14.6.

По методике В получают:

(Индол-3-илметил)этилсульфид, выход 24 %.

(Индол-3-илметил)пропилсульфид, выход 26 %.

Бутил(индол-3-илметил)сульфид, выход 23 %.

Бензил(индол-3-илметил)сульфид, выход 14 %, т. пл. 74°C.

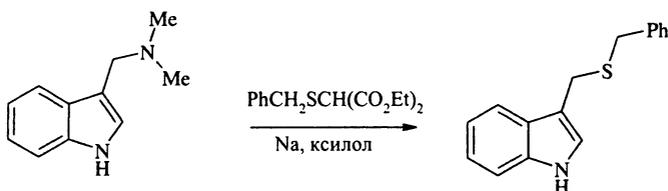
По методике С получают:

(Индол-3-илметил)фенилсульфид, выход 78 %, т. пл. 84°C. Найдено, %: C 74.9, H 5.4; N 6.0, S 13.8. C₁₅H₁₃NS. Вычислено: C 75.3, H 5.5, N 5.9, S 13.4.

Бензил(индол-3-илметил)сульфид, выход 87 %, т. пл. 74°C.

F. Poppelsdorf, S. J. Holt. *J. Chem. Soc.*, 1124 (1954)

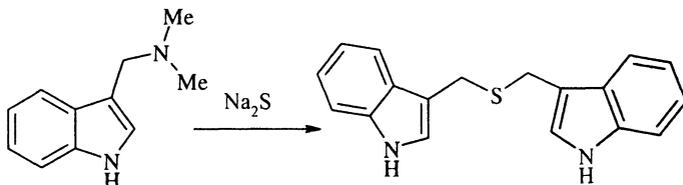
Бензилиндол-3-илметилсульфид



Смесь 2.6 г (0.015 моль) грамина, 4.23 г (0.015 моль) бензилмеркаптомалонового эфира, 0.04 г натрия и 50 мл абсолютного ксилола кипятят в токе азота до полного прекращения выделения диметиламина (20 ч). Осадок отфильтровывают и растворитель отгоняют в вакууме. Оставшееся масло хроматографируют на колонке с окисью алюминия в системе эфир - петролейный эфир, 1:1. Выход 0,5 г (15%), т. пл. 70-71° (из гексана).

Н.Н.Суворов, В.Н.Буянов, *ХГС*, **3**, 377 (1970)

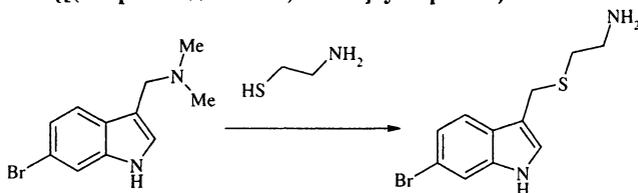
Бис(индол-3-илметил)сульфид



Смесь 1 г грамина (5.7 ммоль) и 0.72 г Na₂S 7H₂O (3 ммоль) в 20 мл воды нагревают 30 мин и фильтруют горячим. Остаток дважды суспендируют в горячей воде и перекристаллизовывают из метанола. Белые кристаллы, т. пл. 140-141°C.

J.Licari, G.Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4039 (1954)

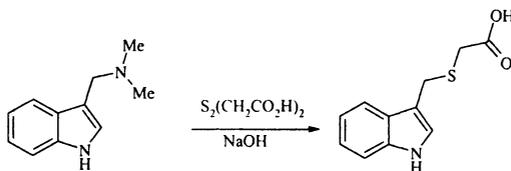
2-[[[6-Броминдол-3-ил]метил]сульфанил]этиламин



К перемешиваемому раствору 300 мг (1.18 ммоль) 6-бромграмина в 15 мл ацетонитрила добавляют 0.59 мл (2 x 1.18 ммоль) Вu₃P и через 10 мин добавляют одной порцией 182 мг (2 x 1.18 ммоль) 2-аминоэтантиола, кипятят 4 ч в атмосфере азота, добавляют воду, экстрагируют СНСl₃, экстракт сушат, упаривают, образующееся масло хроматографируют на силикагеле в системе СНСl₃ – MeOH, 2:1, получают 225 мг белых кристаллов. Перекристаллизация из метанола дает 220 мг (67%) вещества с т. пл. 220-221°C.

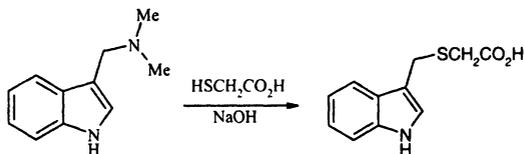
R.M. Moriarty, D.M. Roll, Ch. Nelson, Ch. Ireland, *Tetrah. Lett.*, **28** (7), 749 (1987)

2-[(Индол-3-илметил)сульфанил]уксусная кислота.



А. Смесь 3.4 г (0.02 моль) грамина, 2.0 г (0.013) тиогликолевой кислоты, 25 мл 1 н. раствора NaOH и 25 мл воды кипятят 30 мин. Через 15 мин все твердые вещества растворяются. После охлаждения и подкисления разбавленной уксусной кислотой выделяется твердое вещество, которое отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бензола.

J.Licari, G.Dougherty. *J.Am.Chem.Soc.*, **76**, 4039 (1954)

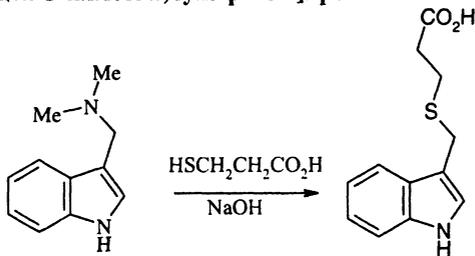


B.

Раствор 1 г (0.025 моль) гидроксида натрия в 10 мл воды кипятят 15 мин в атмосфере азота, прибавляют 4 г (0.022 моль) грамина и 2.6 г (0.028 моль) меркаптоуксусной кислоты, кипятят 50 мин, охлаждают, подкисляют уксусной кислотой, белый осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бензола. Выход 4.4 г (90%), т. пл. 107-109°C. Вычислено, %: С 59.72; Н 4.97; N 6.33. $C_{11}H_{11}NO_2S$. Найдено, %: С 59.85; Н 5.00; N 6.29.

R.Bennett, A.Maggiolo, T.Shah, *J.Heterocycl.Chem.*, **18**, 391 (1981)

3-[(Индол-3-илметил)сульфанил]пропионовая кислота

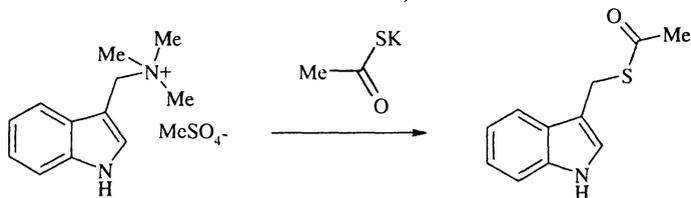


Раствор 1.0 г (0.025 моль) гидроксида натрия в 10 мл воды кипятят 15 мин в атмосфере азота, прибавляют 4 г (0.022 моль) грамина и 2.9 г (0.027 моль) меркаптопропионовой кислоты, кипятят 50 мин, охлаждают до 0-5°C, подкисляют уксусной кислотой, розовый осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из бензола. Выход 4.4 г (85%), т.пл 115-117°C.

Вычислено, %: С 61.40; Н 5.60; N 6.00. $C_{12}H_{13}NO_2S$. Найдено, %: С 61.50; Н 5.70; N 5.88.

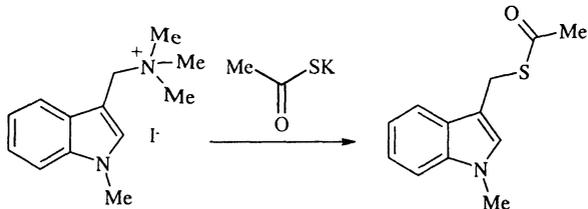
R.Bennett, A.Maggiolo, T.Shah, *J.Heterocycl.Chem.*, **18**, 391 (1981)

S-(Индол-3-илметил)этантиоат



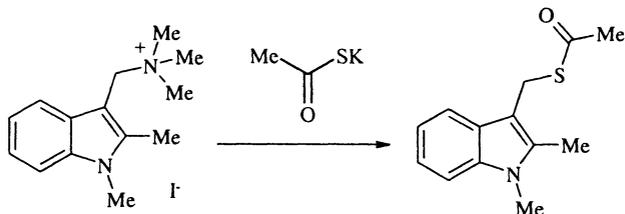
Смесь 2.0 г (6.66 ммоль) метосульфата грамина и 1.0 г (8.75 ммоль) тиаоцетата калия в 10 мл воды нагревают 15 мин в атмосфере азота, охлаждают и экстрагируют эфиром (2 x 30 мл). Экстракт промывают водой, сушат безводным сульфатом магния, упаривают досуха, оставшееся жёлтое масло отчищают на колонке с силикагелем (30 - 200) в эфире, получают 1.04 г (76%) вязкого гомогенного масла. ИК спектр (пленка): 1645 (C=O) см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 8.07 (1H, уш.с, обменивается с D_2O , NH), 7.73-7.48 (1H, м, 7-H), 7.36-7.18 (3H, м, 4-,5-,6-H), 7.08 (1H, д, $J=3$, 2-H), 4.28 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-S}$), 2.27 (3H, с, COCH_3).
 Вычислено, %: С 64.36; Н 5.40; N 6.82. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}$.
 Найдено, %: С 64.51; Н 5.44; N 6.93.

S-[(1-Метилиндол-3-ил)метил]этантиоат



Раствор 2.9 г (8.8 ммоль) йодметилата 1-метилграмина и 1.5 г (13.2 ммоль) тиаоцетата калия в 10 мл воды нагревают 2 ч, охлаждают, выделившееся масло экстрагируют эфиром (2 x 20 мл), экстракт промывают водой, сушат безводным сульфатом магния и упаривают досуха, получают 1.9 г (99%) чистого вязкого жёлтого масла. ИК спектр (пленка): 1650 (C=O) см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 7.78-7.43 (1H, м, 7-H), 7.38-7.04 (3H, м, 4-, 5-, 6-H), 6.98 (1H, с, 2-H), 4.28 (2H, с, CH_2), 3.59 (3H, с, N- CH_3), 2.27 (3H, с, COCH_3).
 Вычислено, %: С 65.72; Н 5.97; N 6.39. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$.
 Найдено, %: С 65.74; Н 6.02; N 6.68.

S-[(1,2-диметилиндолил)метил]этантиоат

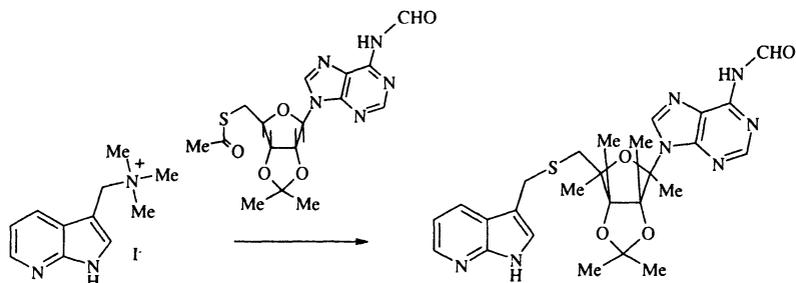


Смесь 2.0 г (5.81 ммоль) йодметилата 1,2-диметилграмина и 1.33 г (8.70 ммоль) тиоацетата калия в 15 мл воды нагревают 45 мин, охлаждают и обрабатывают аналогично предыдущему, получают жёлтое масло, которое кристаллизуется при стоянии, выход 1.23 г (91%), т. пл. 41-43°C (из петролейного эфира 40-60°C).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J, Гц: 7.46-7.16 (1H, м, 7-H), 7.13-6.76 (3H, м, 4-, 5-, 6- H), 4.25 (2H, с, CH_2S), 3.50 (3H, с, NCH_3), 2.31 (3H, с, CCH_3 или COCH_3), 2.23 (3H, с, CCH_3 или COCH_3). Вычислено, %: С 66.92; Н 6.48; N 6.00. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOS}$. Найдено, %: С 66.80; Н 6.52; N 6.00.

Y. Langlois, P. Potier. *Tetrahedron*, **31**, 423 (1975).

N-[9-(2,2,3a,4,6,6a-Гексаметил-6-[(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)сульфанил]-метил]тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-9H-пурин-6-ил]формамид

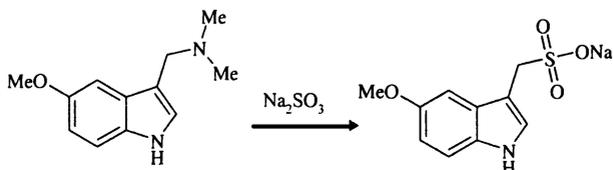


Через раствор 0.11 г (2.75 моль) гидроксида натрия в смеси 7 мл абсолютного этанола и 7 мл воды 1 ч пропускают ток азота при $\sim 20^\circ\text{C}$ и после этого добавляют при перемешивании 0.50 г (1.27 моль) S-((6-[6-(формиламино)-9H-пурин-9-ил]-2,2,3a,4,6,6a-гексаметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил)этанетиоата. По данным ТСХ (силикагель, этилацетат) исходный тиоэфир превращается в тиол за 30 мин (R_f тиоэфира 0.70, тиола и дисульфида 0.23 и 0.03 соответственно). После этого прибавляют 0.42 г (1.33 моль) йодметилата 7-азаграмина и нагревают 2

ч. Раствор охлаждают, добавляют 30 мл воды, выделившееся масло экстрагируют хлороформом (2 x 30 мл). Экстракт сушат безводным сульфатом магния, обесцвечивают активированным древесным углем и упаривают досуха, выход оранжевого стеклообразного вещества 0.46 г (80%), т. пл. 54-55°C. R_f 0.42 (силикагель, этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 11.12 (1H, уш.с, обменивается D_2O , NH), 8.27-8.00 (2H, м, 2-Н и 8-Н аденозила), 7.95-7.66 (2H, м, 2- и 4-Н аденозила), 7.05-6.71 (2H, м, 6-, 3-Н), 6.48 (2H, уш.с, обменивается D_2O , NH_2), 5.95 (1H, д., $J_{1'2'} = 2$, 1'-H), 5.33 (1H, д.д., $J_{2'3'} = 7$, $J_{2'1'} = 2$, 2'-H), 4.85 (1H, д.д., $J_{3'2'} = 7$, $J_{3'4'} = 2$, 3'-H), 4.29 (1H, т, $J_{4'5'} = 6.2$, $J_{4'3'} = 2$, 4'-H), 3.80 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-S}$), 2.65 (2H, д, $J_{5'4'} = 6$, 5'-H), 1.53 (3H, с, CH_3), 1.32 (3H, с, CH_3).

E. Benghiat, P. A. Crooks, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 677 (1983)

Натриевая соль (5-метоксииндол-3-ил)метансульфоновой кислоты



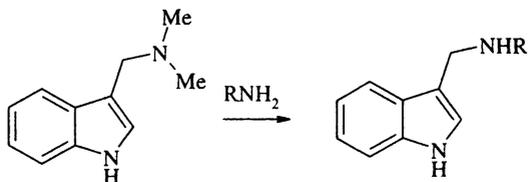
Раствор 8.0 г (40 ммоль) 3-(диметиламинотил)-5-метоксииндола и 6.0 г (42 ммоль) Na_2SO_3 в 100 мл воды нагревают 3 ч, затем охлаждают до 0°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают метанолом. Фильтрат упаривают досуха, растворяют в метаноле, вещество осаждают эфиром, получают 5.2 г (50%) неочищенного соединения в виде бесцветного порошка с т. пл. 200°C (разл.). R_f 0.43 (CHCl_3 – MeOH – AcOH , 7:3:0.6).

A. M. Korolev, A. E. Shchekotikhin, L. N. Lysenkova, M. N. Preobrazhenskaya, *Synthesis*, 383 (2003)

2.1.3. Реакции граминов с N-нуклеофилами

N-Алкил-N-(индол-3-илметил)амины

(Переаминирование грамина)



Смесь 1.7 г (10 ммоль) грамина с избытком соответствующего первичного амина нагревают до прекращения выделения диметиламина (~ 8 ч) в медленном токе азота для удаления образующегося в результате реакции диметиламина, к охлажденному остатку добавляют 30 мл воды, выделившееся масло экстрагируют эфиром, экстракт сушат Na_2SO_4 и упаривают, получают жёлтые высоковязкие не кристаллизующиеся вещества.

Возможен другой способ выделения: избыток первичного амина отгоняют в вакууме. Если остаток кристаллизуется, его обрабатывают небольшим количеством эфира и сушат. Некристаллизующиеся вещества превращают в соответствующие оксалаты добавлением эфирного раствора шавелевой кислоты в том же растворителе. Осадок промывают эфиром и кристаллизуют из смеси метанол - эфир.

N-(Индол-3-илметил)этиламин, выход 94%; оксалат, т.пл. 164°C (разл.)
Найдено, %: С 59.1; Н 6.0; N 10.85; $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.07; Н 6.10; N 10.60.

N-Бутил(индол-3-илметил)амин, выход 90%; оксалат, т.пл. 159°C (разл.)
Найдено, %: С 61.85; Н 6.7; N 9.75. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено: С 61.62; Н 6.89; N 9.58.

N-трет-Бутил(индол-3-илметил)амин, выход 80%, т.пл. 118-120°C.

N-(Индол-3-илметил)октиламин, выход 80%, оксалат, т.пл. 162°C. Найдено, %: С 65.55; Н 8.15; N 8.6. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.49; Н 8.09; N 8.04.

N-(Индол-3-илметил)-N-циклогексиламин, выход 91%, т.пл. 115°C.

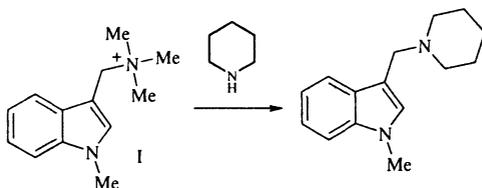
N,N-Бис(индол-3-илметил)-N-метиламин

Получают по описанной выше методике из 1.7 г (0.01 моль) грамина и 20 мл (0.14 моль) 33% раствора метиламина в этаноле в 20 мл воды, масло, выход 1.5 г (52%). Оксалат кристаллизуют из метанола, т.пл. 195 °С (разл.)
Найдено, %: С 66.2; Н 5.65; N 10.75. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.47; Н 5.58; N 11.07.

N,N-Бис(индол-3-илметил)пропан-1,3-диамин

Смесь 1.7 г (10 ммоль) грамина и 0.4 г (5 ммоль) пропан-1,3-диамина в 40 мл водного 50 % этанола кипятят 6 ч. Этанол упаривают в вакууме, добавляют воду, получают белое твердое вещество. Его обрабатывают 5 мл эфира, осадок промывают эфиром (2 x 4 мл), получают 0.3 г (9%) неочищенного вещества с т. пл. 110°C, после двух перекристаллизаций из смеси ацетон – метилциклогексан, 1:1, т. пл. 120-122°C. Вычислено, %: С 75.87; Н 7.28; N 16.85. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4$. Найдено, %: С 75.86; Н 7.27; N 16.85.

1-Метил-3-(пиперидинометил)индол

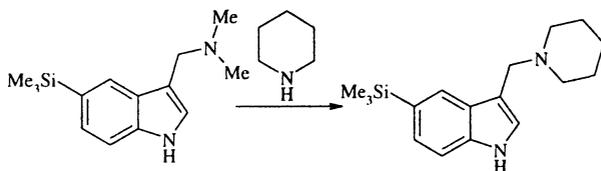


Смесь 3.3 г (0.01 моль) йодметилата метилграмина и 16.5 мл пиперидина нагревают 3 ч. Наблюдается интенсивное выделение триметиламина, суспензия становится гомогенной, через 1.5 ч раствор охлаждают, при этом образуются кристаллы. Добавляют эфир, осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Фильтрат концентрируют сначала при атмосферном давлении, а затем в вакууме. К остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой, сушат сульфатом натрия и упаривают. Остаток одновременно сушат в вакууме при 150°C, выход 2.03 г (89%). Перегонка при 0.06 мм. рт. ст. (воздушная баня 130-160°C) дает почти бесцветную жидкость, n_D^{20} 1.5800.

Пикрат, т.пл. 175-175.6°C (разл., из этанола), пикрат и йодметилат (т.пл. 146-147.5°C) не дает депрессии температуры плавления с заведомыми образцами, полученными из N-метилиндола.

H. Snyder, E. Eliel. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4233 (1948)

3-Пипиридинометил-5-триметилсилилиндол

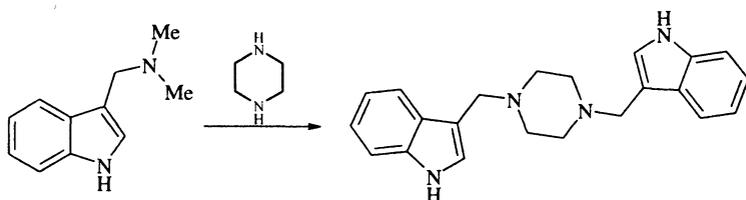


Смесь 1 г (0.004 моль) 5-триметилсилилграмина и 20 мл пиперидина нагревают 3 ч. Избыток пиперидина удаляют в вакууме, остаток кристаллизуются при добавлении петролейного эфира. Выход 1 г (86%), т. пл. 126°C (из петролейного эфира).

УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 226 (50,000), 284 (5400), 294 (4100).

Вычислено, %: C 71.27; H 9.15; N 9.77; Si 9.80. $C_{17}H_{26}N_2Si$. Найдено, %: C 71.11; H 9.20; N 9.60; Si, 9.62.

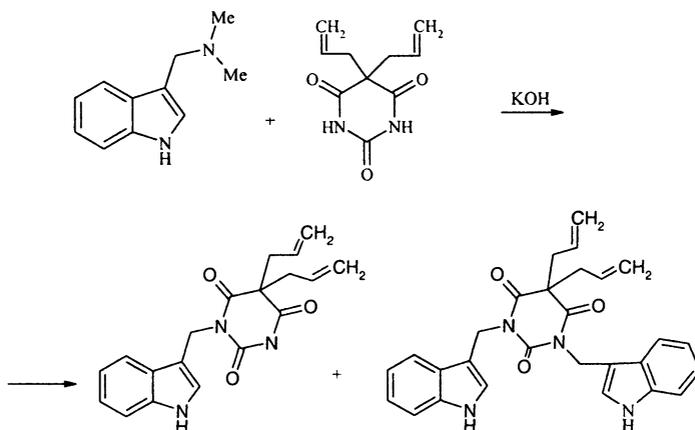
3-[4-(Индол-3-илметил)пиперазино]метилиндол



Смесь 2.6 г (15 ммоль) грамина, 0.65 г (7.5 ммоль) пиперазина в 80 мл 50% водного этанола кипятят 24 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси ацетон – циклогексан, 1:1, выход 2 г (78%), т.пл. 227°C. Найдено, %: С 76.60; Н 6.85; N 16.10. $C_{22}H_{24}N_4$. Вычислено, %: С 76.97; Н 7.02; N 16.26.

W.Henry, E.Leete. *J.Am.Chem.Soc.*, **79**, 5254 (1957)

5,5-Диаллил-1-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион и 5,5-диаллил-1,3-бис-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион



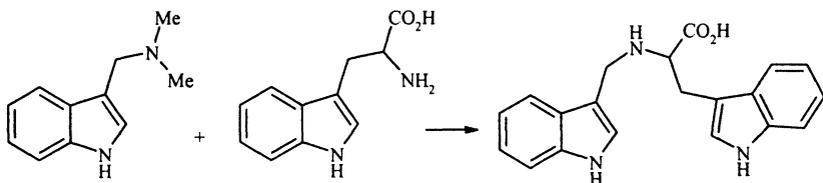
Смесь 1.0 г (7.5 ммоль) 5,5-диаллил-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона, 1.3 г (7.5 ммоль) грамина, 0.015 г KOH в 15 мл ДМСО нагревают 4-5 ч при 100°C, разбавляют водой, трижды экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки подкисляют 5% HCl, промывают водой, сушат $MgSO_4$, эфир отгоняют и получают смесь барбитуровых кислот, их разделяют хроматографией на

колонке с кислой окисью алюминия, последовательно элюируя хлороформом и смесью хлороформ - ацетон, 12:1.

Получают 0.7 г (31%) 5,5-диаллил-1-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона, т. пл. 167-169°C, и 0.4 г (19%) 5,5-диаллил-1,3-бис-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтриона, т. пл. 195-196°C.

В.В.Вампилова, Н.Н.Суворов, В.С.Вележева, *Тр. Моск. Хим. -Техн. Инст.*, **80**, 150 (1974); *Chem.Abstr.*, **85**, 108597 (1976)

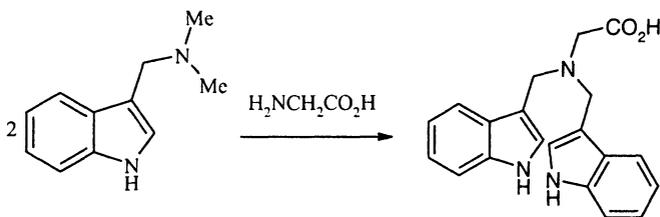
2-(Индол-3-илметил)амино]-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота.



Раствор 0.5 г грамина или 0.95 г (3 ммоль) его иодметилата и 0.6 г (3 ммоль) *d,l*-триптофана в 20 мл воды кипятят 6 ч в медленном токе азота. Выделившееся твердое вещество растворяют в 15 мл 25% водного раствора гидроксида натрия и 20 мл этанола при 70°C, фильтруют от небольшого количества смолистых веществ. Горячий фильтрат подкисляют уксусной кислотой и разбавляют 20 мл воды, осадок промывают 50% водным этанолом (2 x 3 мл). Выход 0.3 г (23%), т. пл. 186°C (с разл.). Найдено, %: С 76.00; Н 5.35; N 12.35. $C_{29}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 75.30; Н 5.67; N 12.11.

E. S. Afsah, A. Jackson. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 1929 (1984)

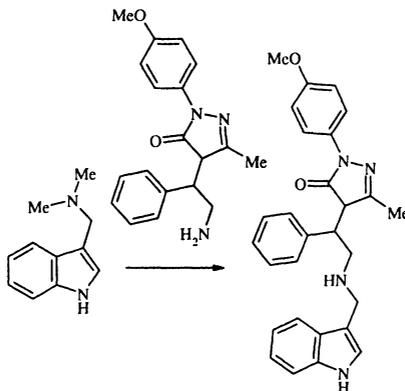
2-[Бис(индол-3-илметил)амино]уксусная кислота



Получают с выходом 45% из глицина по описанной выше методике. (Время реакции 2 ч), т. пл. 144°C. Найдено, %: С 72.4; Н 5.35; N 12.4. $C_{20}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.05; Н 5.74; N 12.60.

E. S. Afsah, A. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1929 (1984)

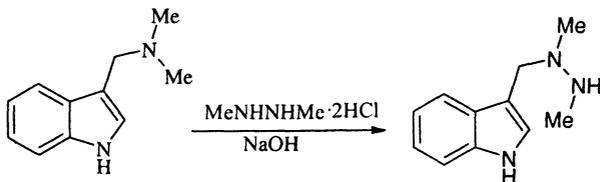
4-{2-[(Индол-3-илметил)амино]-1-фенилэтил}-2-(4-метоксифенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-он



Смесь 0.65 г (0.002 моль) 4-(2-амино-1-фенилэтил)-5-метил-2-(4-метокси)фенил-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-она и 0.34 г (0.002 моль) грамина в 30 мл 50% водного этанола кипятят 6 ч до прекращения выделения диметиламина, подкисляют уксусной кислотой, осадок кристаллизуют из этанола. Выход бледно-коричневого порошка 0.36 г (40%), т. пл. 160°C.

W. S. Hamama; M. Hammouda; E. M. Afsah, *J. Prakt. Chem.*, **329**(1), 62 (1987)

3-[(1,2-Диметилгидразино)метил]индол

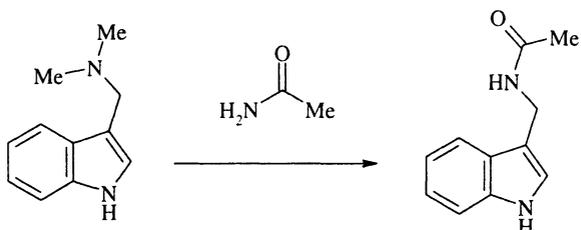


К раствору 12.0 г (40 ммоль) метосульфата грамина и 5.32 г (40 ммоль) 1,2-дигидрохлорида диметилгидразина в 30 мл 30% водного метанола при 0°C добавляют 80 мл 2 моль/л водного раствора NaOH, перемешивают 30 мин при 0°C и 2 ч при ~20°C, экстрагируют 200 мл CH_2Cl_2 , растворитель

упаривают, остаток очищают флэш-хроматографией в системе метанол – хлороформ, 1:4, выход масла золотого цвета 4.98 г (66%).

P.D.Bailey, *J.Chem.Res.Synop.*, 202 (1987)

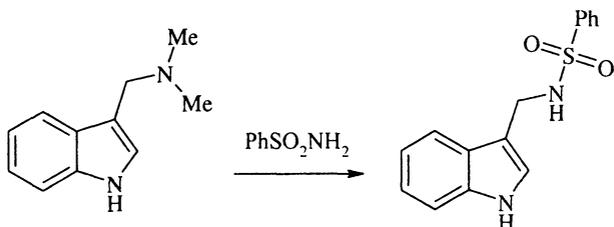
3-(Ацетиламинометил)индол



Смесь 0.05 моль грамина, 0.1 моль ацетамида и 0.0056 моль порошкообразного едкого кали в 200 мл сухого ксилола кипятят 1 ч. В горячем состоянии смесь фильтруют, по охлаждению выпадает осадок, который кристаллизуют из водного метанола, выход 42%, т. пл. 123-124°C.

Д. А. Аванесова, С. Г. Чшмаритян, Г.Л. Папаян, *Арм. Хим Журн.*, **35** (1), 63 (1982)

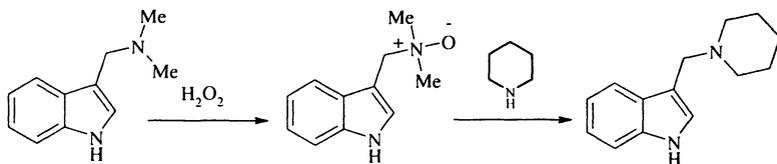
N-(Индол-3-илметил)бензолсульфамид



Раствор 1 моль грамина и 2 моль бензолсульфонамида в воде нагревают 20 мин, образовавшееся масло кристаллизуется при охлаждении, его промывают разбавленной уксусной кислотой, водой, спиртом и эфиром, т. пл. 160-163°C (из бензола).

J.Licari, G.Dougherty, *J.Am.Chem.Soc.*, **76**, 4039 (1954)

3-(Пиперидинометил)индол



N-Оксид грамина.

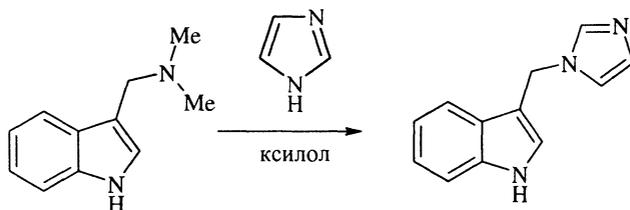
Суспензию 17.4 г (0.1 моль) грамина в 40 мл спирта обрабатывают 28.2 мл (0.25 моль) 30% перекиси водорода. Смесь разогревается и грамин растворяется. По охлаждению из светло-коричневого раствора выделяются бесцветные кристаллы N-оксида грамина. Выход 17.5 г (92%), т. пл 135-136°C (быстрое нагревание), т. пл 121-122°C (медленное нагревание).

3-(Пиперидинометил)индол.

Смесь 2 г (0.01 моль) оксида грамина с 40 мл пиперидина кипятят 3 ч. Пиперидин отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из спирта и получают бесцветные пластинки, выход 1.59 г (83%), т.пл. 158-159°C.

W.Henry, E.Leete, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5254 (1957)

3-(Имидазол-1-илметил)индол



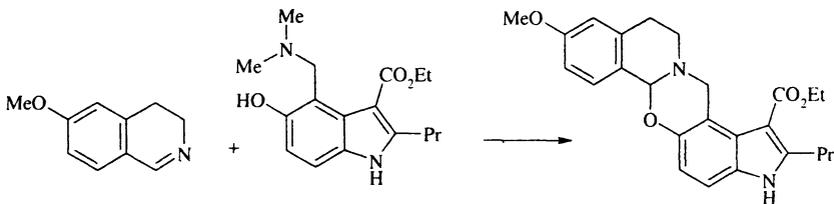
Раствор 1 моль грамина и 2 моль имидазола в ксилоле кипятят в атмосфере азота 1-3 ч. Соединение выделяют хроматографированием на флоризиле. Выход 65%, т.пл. 180°C.

Из 2-метилимидазола получают 3-[(2-метилимидазол-1-ил)метил]индол, выход 65%, т.пл. 170°C

Из бензимидазола – 1-(индол-3-илметил)бензимидазол, выход 70%, т. пл. 215°C.

G.Decodts, M.Waxselman. *C.R. Acad. Sci., Paris*, **266**, 1168 (1968)

Этиловый эфир 9-метокси-2-пропил-11,12-дигидро-3Н-,6аН,13Н-6-оксо-3,12а-диаза-бензо[а]циклопент[h]антрацен-1-карбоновой кислоты



Раствор 1.2 г (3.94 ммоль) этилового эфира 4-(диметиламинометил)-5-гидрокси-2-пропилиндол-3-карбоновой кислоты и 0.64 г (3.94 ммоль) 6-метокси-3,4-дигидроизохинолина в 20 мл диоксана кипятят 4 ч в токе азота, раствор концентрируют, добавляют 2 мл ацетона и оставляют на 16 ч при 5°С. Белый осадок отфильтровывают, сушат в вакуумном сушильном шкафу при ~ 20°С, выход 0.5 г (30%), т. пл. 194-196°С.

M. B.Thomas, E. Aug.-Szaf Corinne., H.Hussein, P.Thomas, S.Kevin, D. Sch. Roy, *J. Med. Chem.*, **45**, 3094 (2002)

2.1.4. Реакции граминов с O-нуклеофилами

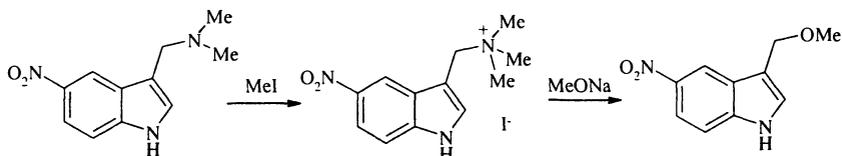


Раствор 5.0 г йодметилата грамина в 200 мл холодной воды медленно добавляют к интенсивно перемешиваемой смеси 200 мл 10% гидроксида натрия и 200 мл эфира, через 10 мин белый осадок (0.24 г) отфильтровывают, эфирный слой отделяют, водный экстрагируют несколько раз дополнительными порциями эфира и объединенные эфирные экстракты сушат сульфатом натрия и перегоняют в вакууме при комнатной температуре, получают 2.18 г белого кристаллического твердого вещества, после кристаллизации из бензола выход бесцветных лепесточков 3-

гидроксиметилиндола 1.54 г (66%), т. пл. 99-100°C. Вычислено, %: С 73.45; Н 6.16; N 9.52. С₉H₉NO. Найдено, %: С 73.49, 73.64; Н 6.09, 6.18; N 9.47, 9.38.

E.Leete, L.Marion, *Can. J. Chem.*, **31**, 775 (1953)

3-(Метоксиметил)-5-нитроиндол

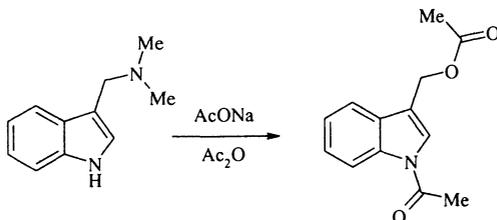


К раствору 11 г (0.05 моль) 5-нитрограмина в 250 мл метанола при перемешивании добавляют избыток метилйодида (через ~ 15-20 мин начинает образовываться твёрдое вещество), оставляют перемешиваться на 48 ч при ~ 20°C. После окончания реакции (контроль ТСХ – отсутствие исходного основания грамина) добавляют 3.25 г (0.06 моль) метилата натрия и перемешивают ещё 15 мин, по данным ТСХ начинается образование метоксиметильного производного. Смесь перемешивают 4 ч, фильтруют, упаривают, полученное твердое вещество перемешивают с водой и отфильтровывают, получают 10 г (96%) матового жёлтого твердого вещества. Перекристаллизация из метанола дает ярко жёлтые кристаллы, т. пл. 133-134°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 3.35 (3H, с, CH₃), 4.65 (2H, с, CH₂), 7.35-7.5 (2H, перекрывающиеся с и д, J₆₇ = 5, 2- и 7-Н), 8.0 (1H, д.д, J₆₇ = 5, 6-Н), 8.55 (1H, с, J₄₆ = 3, 4-Н), 11.3 (1H, уш.с, NH).

Вычислено, %: С 58.22; Н 4.89; N 13.58. С₁₀H₁₀N₂O₃. Найдено, %: С 58.13; Н 4.91; N 13.50.

H. F. Russell, E. J. Waller, N. R. Ducharme II, *J. Org. Chem.*, **56**, 871 (1991)

(1-Ацетилиндол-3-ил)метилацетат

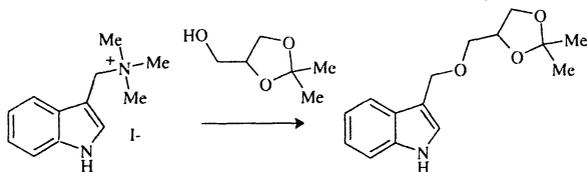


Смесь 10 г (0.06 моль) грамина и 20 г (0.24 моль) сухого ацетата натрия кипятят 4 ч со 100 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида, охлаждают и выливают в смесь льда и раствора карбоната натрия, перемешивают 1 ч, жёлтый аморфный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в

вакууме, выход 12.3 г (88%). Кристаллизация из этанола (с древесным углем) дает 11.0 г ацетилпроизводного в виде бледно-желтых игл с т. пл. 89-90°C.

E.Leete, L.Marion, *Can. J. Chem.*, **31**, 775 (1953)

Индол-3-илметил-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый] эфир

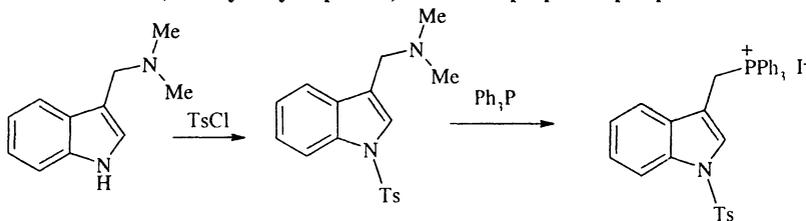


Нагревают 2 ч при 70°C 0.92 г (0.04 моль) натрия в 20 мл свежеперегнанного изопропилиденглицерина (т. кип. 84°C 10 мм) до полного растворения натрия, охлаждают до 20 °С и прибавляют при перемешивании 2.6 г (0.015 моль) грамина, после растворения грамина охлаждают до 0°C и прибавляют по каплям 5.4 г (0.038 моль) йодистого метила. Перемешивают 3 ч при 20°C, выливают в воду, оставляют на ночь при охлаждении, отфильтровывают. Получают 1,5 г (38%) , т. пл. 85-86°C (из водного спирта).

В.Е. Голубев, Г.П. Голубева, *ЖВХО*, **18** (3), 352 (1973)

2.1.5. Реакции граминов с Р-нуклеофилами

Йодид индол-1-(*n*-толуолсульфонил)-3-метилтрифенилфосфония



Суспензию (50% в минеральном масле) 5.28 г (110 ммоль) гидрида натрия дважды промывают сухим петролейным эфиром (35-60°C) в слабом токе азота. При охлаждении сухим льдом с четырёххлористым углеродом (-15°C) добавляют 200 мл свежеперегнанного ДМФА, при перемешивании по каплям добавляют раствор 16.9 г (100 ммоль) грамина в 50 мл сухого ДМФА, перемешивание продолжают 1.5 ч при -15 °С, затем по каплям при перемешивании прибавляют раствор 19.1 г (100 ммоль) высушенного в вакууме *n*-толуолсульфохлорида в 50 мл сухого ДМФА, поддерживая температуру -15 °С, продолжают перемешивание при этой температуре ещё 2 ч, затем 2 ч при 0°C и 3 ч при ~ 20°C. Раствор выливают в 1.5 л ледяной

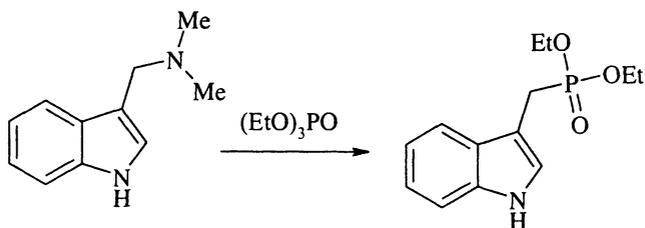
воды и оставляют на 8 ч. Водный слой декантируют и оставшуюся желтоватую смолу экстрагируют 300 мл метилхлорида. Экстракт промывают 300 мл воды и сушат Na_2SO_4 . Хроматографирование на короткой колонке (15 × 2 см) с нейтральной окисью алюминия (III ст. акт.) в метилхлориде дает 30.1 г (91%) хроматографически чистого 1-толилсульфонилграмина (жёлтое масло). Аналитический образец готовят растиранием в ледяном циклогексане и перекристаллизацией из циклогексана, т. пл. 71°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.0-8.1 (9H, м, Ar), 3.5 (2H, уш.с, CH_2), 2.25 (9H, уш.с, CH_3).

К раствору 30 г (91.4 ммоль) полученного желтого масла в 400 мл сухого бензола добавляют 17.0 г (134 ммоль) метилйодида, перемешивают 6 ч при ~ 20°C, выпавший белый осадок отфильтровывают, сушат в вакууме, получают 40.2 г (98%) йодметилата 1-*n*-толуолсульфонил грамина в виде белого порошка, т.пл. 235°C (из смеси метанол – бензол, 1:1), т. разл. 241°C.

Раствор 9.4 г (20 ммоль) йодметилата 1-*n*-толуолсульфонилграмина и 6.6 г (25 ммоль) трифенилфосфина в 150 мл ДМФА нагревают 20 ч (температура бани 150 °C) в атмосфере азота, растворитель упаривают в вакууме и коричневый смолообразный остаток промывают бензолом (2 × 100 мл), растирают с 30 мл пропанола-2, выход 9.41 г (70%). Аналитический образец получают повторной перекристаллизацией из пропанола-2, т. пл. 134-135 °C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., *J*, Гц: 6.8-8.0 (24H, м, Ar), 5.33 (2H, уш.д, *J* = 14, CH_2P), 2.25 (3H, уш.с, CH_3).

S. O. De Silva, V. Snieckus, *Can. J. Chem.*, **52**, 1294 (1974)

Диэтиловый эфир индол-3-илметилфосфористой кислоты



Смесь 0.524 г (1,6 ммоль) йодметилата грамина и 1.5 г (8 ммоль) триэтилфосфита при перемешивании нагревают на масляной бане, не допуская попадания влаги. При температуре бани 130°C йодметилат растворяется. Желтый раствор нагревают еще 30 мин при 160°C и охлаждают. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают и промывают сначала абсолютным бензолом, затем спиртом. Получают 0.310 г (91%) йодида триметиламиния. Фильтрат перегоняют в вакууме. Выход 0.320

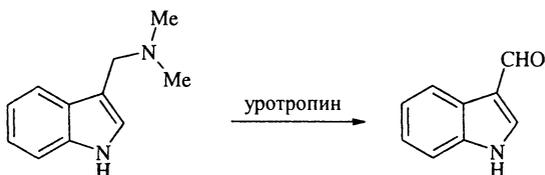
г(72%), т. пл. 61-62°C (из петролейного эфира), т. кип. 180-200°C / 0.3 мм.рт.ст..

A.F.Torralba, T.C.Myers, *J. Org. Chem.*, **22**, 972 (1957)

2.2. Прочие реакции граминов

2.2.1. Реакции по (диметимламино)метильной группе

Индол-3-альдегид



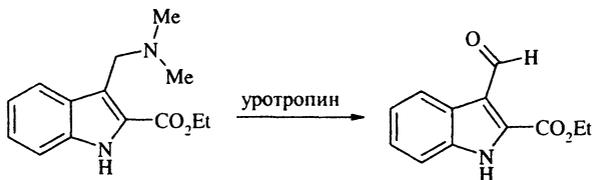
А. В ледяной уксусной кислоте. К раствору 4.2 г (0.03 моль) гексаметилентетрамина в 16 мл ледяной уксусной кислоте добавляют 5.2 г (0.03 моль) грамина. После растворения всего амина раствор быстро нагревают и кипятят ровно 5 мин, быстро охлаждают и выливают в 100 мл воды, охлаждают 24 ч, получают 2.1 г неочищенного индол-3-альдегида, перекристаллизовывают из горячей воды, выход 1.1 г (25%), т. пл. 190-193°C. Не дает депрессии температуры плавления с заведомым образцом. Оксим, т.пл. 196-197°C. Изменение времени реакции в широком диапазоне (от 1 мин до 54 ч) уменьшает выход.

В. В разбавленных органических кислотах.

Раствор 4.20 г (0.03 моль) гексаметилентетрамина и эквимольное количество основания Манниха в 15 мл разбавленной кислоты по каплям добавляют в течение 50-60 мин к кипящему раствору 4.20 г (0.03 моль) гексаметилентетрамина в 15 мл той же разбавленной кислоты. Реакционную смесь охлаждают, выливают в 100 мл воды и охлаждают 24 ч. Неочищенный индол-3-альдегид кристаллизуют из горячей воды.

Исходное соединение	Кислота	Выход индол-3-альдегида в г	Выход индол-3-альдегида %:	Т. пл. °С
Грамин	66% уксусная	1.8-2.0	39-47	189-192
Грамин	66% пропионовая	2.0-2.3	47-53	191-193
Грамин	66% масляная	0.9	20	189-192

2-Этоксикарбонилиндол-3-альдегид



А. В ледяной уксусной кислоте. К кипящему раствору 2.0 г (0.008 моль) 3-диметиламинометил-2-этоксикарбонилиндола (т. пл. 82-84°C) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1.2 г (0.0086 моль) растертого в порошок гексаметилентетрамина, кипятят 1 мин и выливают в 60 мл воды, при охлаждении получают 1.3 г (т. пл. 178-182°C) неочищенного альдегида, который очищают перекристаллизацией из этанола с Норитом, т.пл. 189°C. Спиртовый фильтрат разбавляют водой, получают дополнительное количество вещества, т.пл. 184-185°C. Суммарный выход альдегида 1.2-1.3 г (68-72%).

2-Фенилиндол-3-карбальдегид

По описанной выше методике при 5 мин кипячении из 2-фенилграмина получают с выходом 70-80% 2-фенилиндол-3-карбальдегид, т. пл. 250-255°C (разл.), оксим, т.пл. 182-184°C.

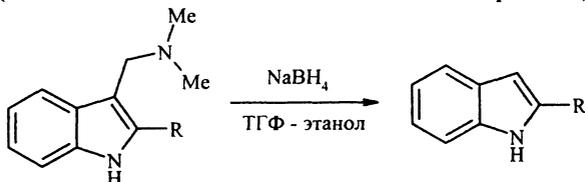
В. В разбавленной пропионовой кислоте.

Раствор 4.0 г (0.016 моль) 3-диметиламинометил-2-этоксикарбонилиндола и 2.4 г (0.017 моль) гексаметилентетрамина в 15 мл 66% пропионовой кислоты прибавляют в течение 1 ч к кипящему раствору 2.4 г (0.017 моль) гексаметилентетрамина в 15 мл того же растворителя и кипятят ещё 1.5 ч, разбавляют 200 мл воды, охлаждают 24 ч, получают 1.5 г (42%) альдегида, т. пл. 178-185°C.

H. Snyder, H. Sims. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5110 (1952)

2-Замещенные индолы.

(Общая методика N- дездиметиламинометилирования)



К раствору 5 ммоль 2-замещенных N-диметиламинометилиндолов в 25 мл смеси этанол – ТГФ добавляют небольшой избыток боргидрида натрия, перемешивают при кипении несколько часов. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют воду и экстрагируют этилацетатом или эфиром. Экстракты сушат Na_2SO_4 , растворитель упаривают, сырое вещество хроматографируют.

индол-2-ил(дифенил)метанол: (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); гранулы т.пл. 136-137°C (из гексана); Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 3.20 (1H, с, OH), 6.03 (1H, д, $J = 2$, 3-H), 7.01-7.47 (14H, м, H аром.), 8.28 (1H, уш.с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 77.2, 103.4, 111.0, 119.8, 120.7, 122.2., 127.1, 127.6, 128.0, 128.2, 136.0, 142.6, 145.1

индол-2-ил(фенил)метанол: (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); масло; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 5.75 (1H, с, OH), 5.95 (1H, с, CH), 6.17 (1H, с, 3-H), 7.04-7.28 (8H, м, H аром.), 7.49 (1H, д, $J = 7.6$, H аром.), 8.21 (1H, уш.с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 70.6, 100.8, 111.0, 119.8, 120.5, 122.0, 126.5, 127.8, 127.9, 128.5, 136.1, 140.1, 141.5.

индол-2-ил(4-метилфенил)метанол: (очищают колоночной хроматографией в системе $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 19.9:0.1); масло; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 2.29 (3H, с, CH_3), 3.19 (1H, уш.с, OH), 5.74 (1H, с, CH), 6.17 (1H, д, $J = 2$, 3-H), 6.97-7.19 (7H, м, H аром.), 7.50 (1H, д, $J = 8$, H аром.), 8.29 (1H, с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 21.1 (CH_3), 70.5, 100.7, 111.0, 119.7, 120.5, 121.9, 126.5, 128.0, 129.2, 136.1, 137.8, 138.6, 140.3; Масс-спектр, m/z (I отн., %): 237 (M+, 64), 220 (70), 204 (100), 130 (24), 120 (38), 119 (60), 91 (82), 79 (20), 65 (31).

2-(фенилсульфанил)индол: (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); иглы; т.пл. 64-66 °C; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 6.84 (1H, д, $J=2$, 3-H), 7.01-7.75 (9H, м, H аром.), 7.99 (1H, уш.с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 110.9, 111.5, 120.2, 120.7, 123.2, 126.1, 127.4, 128.4, 129.0, 129.1, 136.6, 137.7; Масс-спектр, m/z (I отн., %): 225 (40), 117 (3), 110 (24), 77 (11), 65 (7), 51 (4), 39 (6);

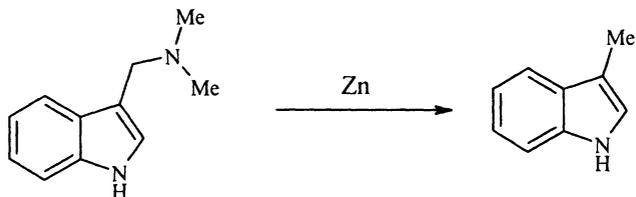
2-метилиндол: (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); т.пл. 58-60 °C ; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 2.41 (3H, с, CH_3), 6.20 (1H, д, $J = 3$, 3-H), 7.07-7.52 (4H, м, 4-,5-,6-,7-H), 7.85 (1H, уш.с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 13.7, 100.3, 110.2, 118.9, 119.5, 120.8, 129.0, 135.0, 136.7,

индол-2-ил(4-метоксифенил)метанол: (очищают колоночной хроматографией в системе $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 19.9:0.1); т.пл. 96-98 °C; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., J , Гц: 3.01 (1H, уш.с, OH), 3.72 (3H, с, CH_3), 5.75 (1H, с, CH), 6.18 (1H, д, $J = 2$, 3-H), 6.78 (2H, д, $J = 8$, H аром.), 7.05-7.51 (6H, м, H аром.),

8.28 (1H, уш.с, NH); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 55.2, 70.3, 100.6, 111.0, 119.1, 119.8, 120.5, 121.9, 127.9, 128.0, 133.8, 136.1, 140.4, 159.0.

A.R.Katritzky, P.Lue, Y.-X. Chen, *J.Org.Chem.*, **55**, 3688 (1990)

3-Метилиндол (скатол)

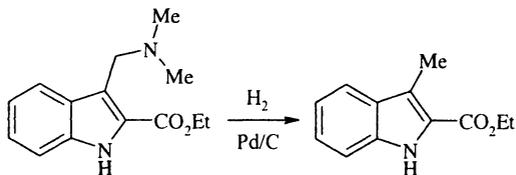


А. Смесь 3.5 г (0.02 моль) грамина, 6 г (0.09 моль) цинковой пыли и 4 г (0.1 моль) хлористого аммония в колбе Кляйзена с низко припаянной отводной трубкой осторожно нагревают на голом огне в вакууме при остаточном давлении 20-30 мм.рт.ст. Отгоняющийся скатол быстро кристаллизуется в приемнике. Выход 1.4 г (53%), т.пл. 91-93°C.

В. К раствору 8 г (0.045 моль) грамина в 160 мл метанола приливают раствор 20 г едкого натра в 160 мл воды. Нагревают до кипения и постепенно в течение 2 ч при перемешивании добавляют небольшими порциями 16 г (0.27 моль) цинковой пыли. Затем смесь нагревают в течение 12 ч на водяной бане до кипения, не прекращая перемешивания, после чего метанол отгоняют. От остатка с водяным паром отгоняют скатол и дистиллят оставляют на несколько часов во льду. Осадок отфильтровывают и сушат в эксикаторе над серной кислотой. Выход сырого скатола 4 г (66 %), т.пл. 91-93°C. После кристаллизации из петролейного эфира т.пл. 93-94°C, пикрат, т.пл. 173°C (из спирта).

А.П. Терентьев, Н.А. Дзбановский, В.А. Фаворская, *ЖОХ*, **23**, 2035 (1953)

Этиловые эфиры 3-метилиндол-2-карбоновой кислоты



Смесь 1 ммоль этиловых эфиров 3-диметиламинометилиндол-2-карбоновых кислот, 20 мг 10% Pd/C, 15 мл этанола и двух капель хлорной кислоты гидрируют 3 ч во вращающемся автоклаве при 0°C и давлении 70 атм. Смесь фильтруют и упаривают в вакууме, твердый остаток растворяют в 20 мл хлороформа. Хлороформенный раствор промывают 20 мл 10% раствора карбоната натрия, сушат сульфатом натрия и упаривают, получают этиловые эфиры 3-метилиндол-2-карбоновой кислоты. Перекристаллизация из смеси хлороформ - петролейный эфир дает аналитические образцы.

По приведенной методике получают:

Этиловый эфир 3-метилиндол-2-карбоновой кислоты: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 1.4 (3H, т, $J=7$, CH_2CH_3); 2.6 (3H, с, CH_3); 4.41 (2H, к, $J=7$, CH_2CH_3); 7.2 (3H, м, H аром.); 7.6 (1H, м, 4-H); 8.85 (1H, уш.с, обменивается с D_2O , NH).

Этиловый эфир 5,6-диметокси-3-метилиндол-2-карбоновой кислоты: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 1.4 (3H, т, $J=7$, CH_2CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3); 3.89, 3.91 (6H, с, OCH_3); 4.38 (2H, к, $J=7$, CH_2CH_3); 6.78 (1H, с, 7-H); 6.96 (1H, с, 4-H); 8.62 (1H, уш.с, обменивается с D_2O , NH).

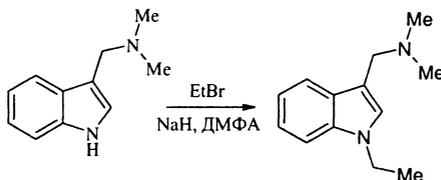
Этиловый эфир 7-метил-5H-[1,3]диоксо[4,5- f]индол-6-карбоновой кислоты: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 80 МГц), δ , м.д., J , Гц: 1.4 (3H, т, $J=7$, CH_2CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3); 4.4 (2H, к, $J=7$, CH_2CH_3); 5.94 (2H, с, OCH_2O); 6.75 (1H, с, 7-H); 6.95 (1H, с, 4-H); 8.8 (1H, уш.с, обменивается с D_2O , NH).

M.S.Wadia, R.S.Mail, S.G.Tilve, V.J.Yadav, *Synthesis*, № 4, 401 (1987)

2.2.2. Реакции с сохранением (диметиламино)метильной группы

2.2.2.1. Реакции по пиррольному кольцу

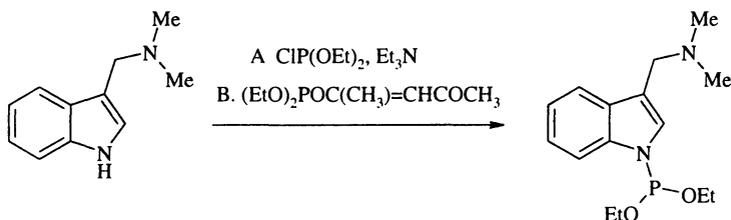
N-Этилграмин



К раствору 75 г (0.49 моль) грамина в 1.0 л безводного ДМФА добавляют 50 мл бензола и отгоняют следы воды, раствор охлаждают до 0°C и добавляют 22 г (59% суспензия) гидрида натрия, перемешивают 1 ч при 0°C, затем по каплям добавляют 58 г (40 мл, 0.5 моль) этилбромид, перемешивают 30 мин при 0°C, выливают на лёд и экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой и экстрагируют 10% HCl. Объединенные кислотные вытяжки подщелачивают 6 н. раствором NaOH и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат Na₂SO₄ и упаривают, получают 40 г (40%) коричневого масла.

E. S. Ferdini, D. R. Hicks, W. Verbestel, P. Raman, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **14**(3), 411 (1978)

Диэтил-3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфонит.

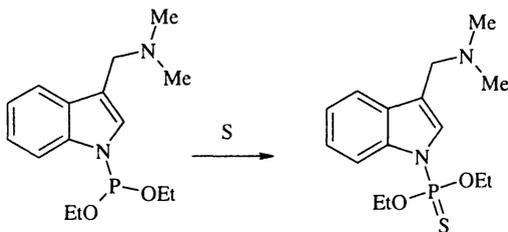


А. К смеси 8.7 г (0.05 моль) грамина, 60 мл эфира и 10.1 г (0.1 моль) триэтиламина при интенсивном перемешивании в токе сухого аргона при -20°C добавляют по каплям раствор 7.82 г (0.05 моль) диэтилхлорфосфита в 20 мл эфира. Наблюдается разогревание реакционной смеси. Температуру поддерживают в интервале от -20 до -10°C. Перемешивают 5 ч при ~20°C и 9 ч при 30-40°C. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Оставшееся масло очищают переосаждением из эфирного раствора хлороформом. Выход 7.9 г (54%), т. пл. 140 °С.

В. К 20.2 г (0.11 моль) грамина при энергичном перемешивании быстро добавляют 25.6 г (0.12 моль) диэтил-1-метил-3-оксо-1-бутенилфосфита в инертной атмосфере, нагревают 5 ч при температуре бани 50-60°C. Постепенно грамин растворяется. В вакууме удаляют легколетучие вещества. Оставшуюся темную массу очищают переосаждением из ацетонового раствора эфиром. Выход 24.57 г (72%), т. пл. 140°C.

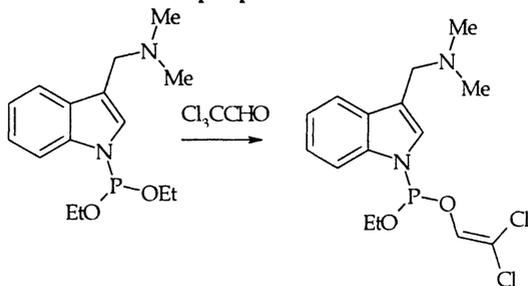
З.Р.Мусабекова, П.А.Гуревич, Т. Х.Газизов, В.А.Архипов, Д. Е. Луконин, *ЖОХ*, **66**, 794 (1996)

О,О-Диэтил 3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфониоат



К смеси 5.35 г (0.02 моль) диэтил-3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфонита и 15 мл абсолютного бензола при интенсивном перемешивании добавляют 0.7 г (0.02 моль) элементарной серы. Температура поднимается от 20 до 75°C. Доводят температуру реакционной смеси до 55°C и продолжают нагревание при этой температуре. Бензол упаривают в вакууме. Оставшуюся смолообразную массу очищают переосаждением ацетонитрильного раствора эфиром. Выход 4.74 г (80%), т. пл. 186°C.

О-(2,2-Дихлорвинил)-О-этил 3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфониолат



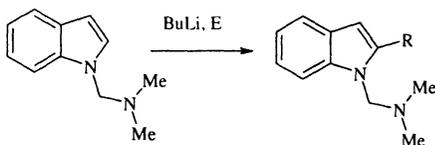
К раствору 10.9 г (0.04 моль) диэтил-3-[(диметиламино)метил]индол-1-

илфосфонита в ДМФА по каплям добавляют 5.88 г (0.04 моль) хлораля. Наблюдают небольшой экзотермический эффект. Перемешивают 16 ч при 50-60°C. Выход 10.18 г (73%), т. кип. 138°C (0.06 мм. рт. ст.).

З.Р.Мусабекова, П.А.Гуревич, Т. Х.Газизов, В.А.Архипов, Д. Е. Луконин, *ЖОХ*, **66**, 794 (1996)

2-Замещенные 1-диметиламинометилиндолы

(Общая методика)



E = Ph₂CO, PhCHO, *p*-MeC₆H₄CHO, PhS₂, MeI, *p*-MeOC₆H₄CHO

R = Ph₂COH, PhCHOH, *p*-MeC₆H₄CHOH, PhS, Me, *p*-MeOC₆H₄CHOH

К раствору 2.0 г (11.5 ммоль) 1-диметиламинометилиндола в 30 мл сухого ТГФ в атмосфере азота добавляют по каплям в течение 5 мин при -78 °С 4.6 мл (11.5 ммоль, 2.5 моль/л) раствора бутиллития в гексане. Образовавшийся желтый раствор перемешивают еще 10 мин при -78°C и затем температуру поднимают до 0°C за 35-40 мин. Раствор охлаждают до -78 °С и 11.5 ммоль электрофила в 2 мл сухого ТГФ добавляют по каплям, перемешивают 1 ч при -78°C и затем температуру поднимают до комнатной в течении нескольких часов. Реакционную смесь разлагают водой и экстрагируют эфиром. Экстракты сушат Na₂SO₄, растворитель отгоняют в вакууме.

Сырые вещества очищают кристаллизацией или колоночной хроматографией.

При использовании в качестве электрофила:

бензофенона получают 1-[(диметиламино)метил]индол-2-ил(дифенил) метанол: гранулы; т.пл. 165-167 °С (из смеси CHCl₃ – гексан); Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м.д.: 2.11 (6H, с, CH₃), 4.09 (2H, с, CH₂), 5.86 (1H, с, 3-Н), 7.12-7.50 (14H, м, Н аром); Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ м.д.: 41.4 (CH₃), 65.3 (CH₂), 77.1, 106.9, 108.6, 119.9, 121.1, 122.2, 126.4, 127.1, 127.4, 127.8, 138.6, 145.8, 145.9.

Вычислено С, 80.87; Н, 6.79; N, 7.86. C₂₄H₂₄N₂O. Найдено: С, 80.43; Н, 6.79; N, 7.72.

бензальдегида получают 1-[(диметиламино)метил]индол-2-ил(фенил) метанол, иглы т.пл. 108-109 °С (из смеси эфир - гексан); Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м.д., J, Гц: 2.15 (6H, с, CH₃), 4.12 (1H, д, J = 12.2, CH₂), 4.39 (1H, д, J = 12.2, CH₂), 5.97 (1H, с, CH), 6.37 (1H, с, 3-Н), 7.08-7.56 (9H, м, Н аром.);

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 41.5 (CH_3), 65.0 (CH_2), 68.8, 104.3, 108.6, 119.9, 121.0, 122.0, 126.0, 127.0, 127.1, 128.1, 138.1, 142.0, 142.2.

Вычислено: С, 77.11; Н, 7.19; N, 9.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Найдено: С, 76.76; Н, 7.21; N, 9.92.

***n*-метилбензальдегида** получают **1-[(диметиламино)метил]индол-2-ил(4-метилфенил)-метанол**, иглы, т.пл.95-97 °С (из смеси гесан - петролейный эфир); Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., *J*, Гц: 2.19 (6H, с, CH_3), 2.35 (3H, с, CH_3), 4.17 (1H, д, $J=12.2$, CH_2), 4.42 (1H, д, $J=12.2$, CH_2), 5.95 (1H, с, CH), 6.40 (1H, с, 3-Н), 7.09-7.36 (7H, м, Н аром.), 7.56 (1H, д, $J = 7.6$, Н аром.); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 21.1, 41.7, 65.2, 68.8, 104.4, 108.7, 119.9, 121.1, 122.1, 125.9, 127.1, 128.8, 136.7, 138.3, 139.1, 142.5.

Вычислено: С, 77.52; Н, 7.53; N, 9.52. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$.

Найдено: С, 77.63; Н, 7.47; N, 9.18.

дифенилдисульфида получают **N,N-диметил-N-[2-(фенилсульфанил)индол-1-ил]метиламин**: масло (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., *J*, Гц: 2.22 (6H, с, CH_3), 4.70 (2H, с, CH_2), 6.89 (1H, с, 3-Н), 7.04-7.25 (7H, м, Н аром.), 7.49 (1H, д, $J = 8$, Н аром.), 7.60 (1H, д, $J = 8$, Н аром.); 6 42.7, 65.8, 111.1, 112.7, 120.2, 120.6, 123.0, 125.8, 126.7, 127.0, 127.7, 129.0, 137.1, 138.8; Масс-спектр: *m/z* (*I* отн., %): 282 (*M*⁺, 8), 238 (6), 224 (3), 205 (5), 89 (2), 77 (3), 65 (2), 59 (9), 58 (100);

йодистого метила получают **1-диметиламинометил-2-метилиндол**, масло (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., *J*, Гц: 2.17 (6H, с, CH_3), 2.38 (3H, с, CH_3), 4.41 (2H, с, CH_2), 6.21 (1H, с, 3-Н), 6.98-7.11 (2H м), 7.32 (1H, д, $J = 8.0$), 7.48 (1H, д, $J = 7.6$); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.:12.7, 42.6, 65.6, 100.8, 109.5, 119.4, 120.5, 128.0, 137.0, 137.6; Масс-спектр: *m/z* (*I* отн., %): 188 (*M*⁺, 8), 144 (9), 130 (8), 115 (2), 130 (1), 89 (3), 77 (2), 58 (100), 42 (7);

***n*-метоксибензальдегида** получают **{1-[(диметиламино)метил]индол-2-ил}-(4-метоксифенил)метанол**: (очищают колоночной хроматографией в CHCl_3); т.пл.108-110 °С; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ м.д., *J*, Гц: 2.19 (6H, с, CH_3), 3.79 (3H, с, CH_3), 4.20 (1H, д, $J = 12.5$, CH_2), 4.42 (1H, д, $J = 12.5$, CH_2), 5.93 (1H, с, CH), 6.37 (1H, с, 3-Н), 6.87-7.57 (8H, м, Н аром.); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 41.7, 55.2, 65.1, 68.5, 104.3, 108.7, 119.5, 119.9, 121.0, 122.1, 127.1, 127.2, 134.1, 138.3, 142.6, 158.7.

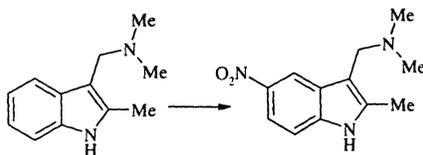
Вычислено: С, 73.52; Н, 7.15; N, 9.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$.

Найдено: С, 73.73; Н, 7.30; N, 8.73.

A. Katritzky, P. Lue, Y.-X. Chen, *J. Org. Chem.*, **55**, 3688 (1990).

2.2.2.2. Реакции по бензольному кольцу

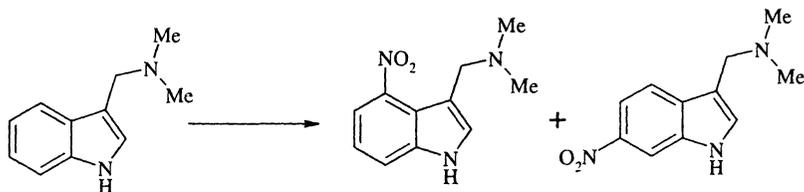
3-Диметиламинометил-2-метил -5-нитроиндол



Раствор 6.25 г (0.03 моль) 2-метилграмина в 50 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют по каплям к охлажденной до -10°C и перемешиваемой смеси 7.5 мл HNO_3 (d 1.385, 62%) и 35 мл уксусной кислоты. Температура поднимается до $0-3^{\circ}\text{C}$ и ее поддерживают 1 ч при перемешивании. Смесь выливают в 400 мл воды и льда, фильтруют, фильтрат подщелачивают водным раствором NaOH . Полученный желтый порошок перекристаллизовывают из толуола. Желтые кристаллы в виде иголок или пластинок, т.пл. $158-160^{\circ}\text{C}$.

V.Colo, B.Asero, A.Vercellone. *Farmaco Ed. sci.* **9**, 611 (1954)

4- и 6-Нитрограммины



К раствору 5 г (0.029 моль) грамина в 25 мл ледяной уксусной кислоты, охлаждаемому льдом, медленно добавляют раствор 4.3 мл азотной кислоты (уд. вес 1.37) в 10 мл уксусной кислоты и оставляют на 6-10 ч при 20°C . Выпавший вначале осадок нитрата грамина растворяется. Впоследствии из реакционной смеси выделяется осадок нитрата 4-нитрограмина. Осадок отфильтровывают раствором в теплой воде, подщелачивают едким натром. Выход 0.6 г (10%), т.пл. 4-нитрограмина $120-122^{\circ}\text{C}$ (из спирта).

Уксуснокислый раствор упаривают досуха в вакууме (15-20 мм. рт. ст.) при температуре бани ниже 60° , остаток растворяют в 10-15 мл кипящего спирта, теплый раствор фильтруют, охлаждают и получают еще 0.1-0.2 г нитрата 4-нитрограмина. Фильтрат разбавляют равным количеством эфира и получают 3.5 г желто-коричневого осадка нитрата 6-нитрограмина с т.

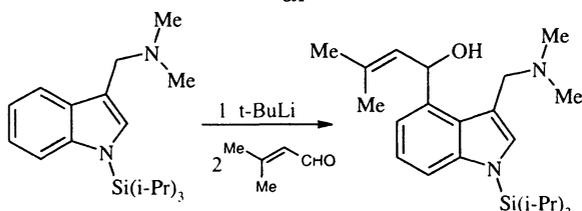
разложения 162-163°C, из которого при обработке водным толуачают 2.6 г (40%) 6-нитрограмина 176-178°C (из спирта).

По этой методике из 1-метилграмина получают 45 % **1 нитрограмина** (т.пл. 83-85°C) и 15% **1-метил-4-нитрограмин** гидрохлорида 237-238°C).

При нитровании 2-метилграмина получают 50% **2 нитрограмина** (т. пл. 161-163°C), а при нитровании 1,2-диметил 70% **1,2-диметил-6-нитрограмина** (т.пл.132-133°C).

Q.Berti , A.Da Settimo, *Gazz. Chim. Ital.*, **90**, 525 (1960)

1-[3-(Д и мет ил ам и нометил)-1-(триизопропилсилл)индол-4-ил]-3-метил ол



К перемешиваемому раствору 9.92 г (30 мм (триизопропилсилил)грамина в 150 мл сухого эфира при -78°C в аргона добавляют по каплям 26 мл (36 ммоль) 1.4 моль/л раствора тентане, перемешивают 15 мин, баню из сухого льда-ацетона убирают; эставляют нагреваться ~ до 0°C (20 мин). Затем реакционн зыдерживают 1.5 ч в бане из ледяной воды, охлаждают до добавляют по каплям раствор 3.79 г (45 ммоль) 3-метил-2-бутена. сухого эфира, через 30 мин охладительную баню убирают и перемешивают. Реакционную смесь разлагают насыщенным водным раствором азбавляют водой, экстрагируют эфиром. Объединенные промывают водой и соевым раствором, сушат Na₂SO₄ и упаривают очищают флэш-хроматографией на Chromatorex NH-DM1020 с (Fuji Silisia) в системе гексан – этилацетат, 10:1-5:1, выход бесвязкого масла, которое закристаллизовалось при стоянии 10.24 Перекристаллизация из пентана дает бесцветные тонкие иглы, 100°C.

M. Iwao, F. Ishibashi, *Tetrahedron*, 51 (1997)

Формульный указатель

C_9H_7NO	Индол-3-альдегид	164
$C_9H_7NO_2$	Индол-2-карбоновая кислота	87
C_9H_9N	2-Метилиндол	166
	3-Метилиндол (скатол)	167
C_9H_9NO	3-Гидроксиметилиндол	160
$C_9H_{12}N_4$	7-(Диметиламино)метилпирроло[2,3- <i>b</i>]пиазин	94
$C_{10}H_7BrN_2$	2-(4-Броминдол-3-ил)ацетонитрил	108
$C_{10}H_7ClN_2$	2-(6-Хлориндол-3-ил)ацетонитрил	109
$C_{10}H_7FN_2$	2-(4-Фториндол-3-ил)ацетонитрил	108
$C_{10}H_7HalN_2$	2-(4-Галогениндол-3-ил)ацетонитрилы	108
$C_{10}H_7IN_2$	2-(4-Йодиндол-3-ил)ацетонитрил	108
$C_{10}H_7IN_2$	2-(5-Йодиндол-3-ил)ацетонитрил	109
$C_{10}H_7N_2O_2$	4-Нитроиндолил-3-ацетонитрил	100
$C_{10}H_7N_3O_2$	5-Нитроиндолил-3-ацетонитрил	101, 102
	6-Нитроиндолил-3-ацетонитрил	101, 102
$C_{10}H_8N_2$	3-Индолил-ацетонитрил	98
$C_{10}H_9NO_2$	1-Метилиндол-2-карбоновая кислота	88
$C_{10}H_{10}N_2O_2$	3-(2-Нитроэтил)индол	112, 117
$C_{10}H_{10}N_2O_3$	3-(Метоксиметил)-5-нитроиндол	161
$C_{10}H_{10}NaNO_4S$	(5-Метоксиндол-3-ил)метансульфоновая кислота (натриевая соль)	152
$C_{10}H_{11}NS$	(Индол-3-илметил)метилсульфид	147
$C_{11}H_9N_2O_2$	5-Метил-7-нитроиндолил-3-ацетонитрил	102
$C_{11}H_9N_3O_3$	5-Метокси-7-нитроиндолил-3-ацетонитрил	102
	7-Метил-6-нитроиндолил-3-ацетонитрил	102
$C_{11}H_{10}N_2$	2-(1-Метилиндол-3-ил)ацетонитрил	98
$C_{11}H_{10}N_2O$	4-Метоксиндол-3-илацетонитрил	99
	6-Метоксиндолил-3-ацетонитрил	99
$C_{11}H_{10}N_2O_4$	3-(5-Нитроиндол-3-ил)пропионовая кислота	119
$C_{11}H_{11}NO$	3-Метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i>]индол	70
$C_{11}H_{11}NO_2S$	2-[(Индол-3-илметил)сульфанил]уксусная кислота	148
$C_{11}H_{11}NO_3$	2-Гидрокси-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота	131
$C_{11}H_{11}NOS$	S-(Индол-3-илметил)этантиоат	150
$C_{11}H_{11}NS_2$	3-(Диметиламино)метил-4-(1,3-дителилан-2-ил)индол	62
$C_{11}H_{12}N_2O$	3-(Ацетиламинометил)индол	158
	N,N-Диметиламид индол-2-карбоновой кислоты	87
$C_{11}H_{12}N_2O_2$	3-(2-Нитропропил)индол	111, 117
$C_{11}H_{13}BrN_2$	3-(Диметиламино)метил-4-броминдол	53
$C_{11}H_{13}BrN_2S$	2-[[6-Броминдол-3-ил)метил]сульфанил}этиламин	148
$C_{11}H_{13}ClN_2$	3-(Диметиламино)метил-4-хлориндол	53, 54
	3-(Диметиламино)метил-6-хлориндол	55, 56
$C_{11}H_{13}FN_2$	3-(Диметиламино)метил-4-фториндол	52
	3-(Диметиламино)метил-6-фториндол	55
$C_{11}H_{13}IN_2$	3-(Диметиламино)-5-иодиндол	54, 55
	3-(Диметиламино)метил-4-иодиндол	53
$C_{11}H_{13}N$	1-Метил-3-этилиндол	111
$C_{11}H_{13}N_3O_2$	3-(Диметиламино)метил-4-нитроиндол	57
	3-(Диметиламино)метил-6-нитроиндол	57
	4- и 6-Нитрограмины	173
$C_{11}H_{13}NS$	(Индол-3-илметил)этилсульфид	147

	3-[(Этилсульфанил)метил]индол	145
$C_{11}H_{14}N_2$	2-(Диметиламино)метилиндол	87, 93
	3-(Диметиламино)индол (грамин) выделение из природного сырья	43
	3-(Диметиламино)индол (грамин) синтез	44, 94
	N-(Диметиламино)метилиндол	83
$C_{11}H_{14}N_2O$	5-Диметиламино-4-гидроксииндол	82
	N-Оксид грамина	159
$C_{11}H_{15}N_3$	3-(Диметиламино)метил-1-метил-7-азиндол	73
	3-[(1,2-Диметилгидразино)метил]индол	157
$C_{11}H_{16}N_2$	N-(Индол-3-илметил)этиламин	153
$C_{12}H_{11}N_2O_4$	Метиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитропропионовой кислоты	114
$C_{12}H_{11}N_3$	3-(Имидазол-1-илметил)индол	159
$C_{12}H_{11}NO_3$	2-Этоксикарбонилиндол-3-альдегид	165
	3-Метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i>]индол-5-карбоновая кислота	69
$C_{12}H_{11}NO_5$	2-Гидрокси-2-(индол-3-илметил)малоновая кислота	129, 130
$C_{12}H_{13}N_3$	2-(Диметиламино)-2-(индол-3-ил)ацетонитрил	95
$C_{12}H_{13}NO_2$	Этиловый эфир 3-метилиндол-2-карбоновой кислоты	168
$C_{12}H_{13}NO_2S$	3-(Индол-3-илметил)сульфанил]пропионовая кислота	149
$C_{12}H_{13}NOS$	S-[(1-Метилиндол-3-ил)метил]этантоат	150
$C_{12}H_{14}N_2O$	3-(Диметиламино)метилиндол-4-карбальдегид	62
	N,N-Диметиламид 1-метилиндол-2-карбоновой кислоты	88
$C_{12}H_{15}ClN_2$	N-[2-Хлор-1-(индол-3-ил)этил]-N,N-диметиламин	75
$C_{12}H_{15}N_3O_2$	2-Метил-6-нитрограмин	174
	3-Диметиламинометил-2-метил-5-нитроиндол	173
$C_{12}H_{15}NS$	(Индол-3-илметил)пропилсульфид	146
$C_{12}H_{16}N_2$	1-(Диметиламино)метил-2-метилиндол	172
	1-Метил-2-(диметиламино)метилиндол	88
	2-(Диэтиламино)метил-3-метилиндол	85
	2-Метилграмин	48
	3-(Диметиламино)метил-1-метилиндол	46
	4-Метилграмин	48
	5-Метилграмин	48
	6-Метилграмин	48
	7-Метилграмин	48
	N-[1-(Индол-2-ил)этил]-N,N-диметиламин	89
	Метилграмин	47
$C_{12}H_{16}N_2O$	3-(Диметиламино)метил-6-метоксииндол	50
$C_{13}H_{12}N_2O$	2-(3-Метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i>]индол-6-ил)ацетонитрил	107
	3,6-Диметил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i>]индол-5-карбонитрил	107
$C_{13}H_{12}N_2O_2$	Метиловый эфир α -изоциано- β -индолилпропионовой кислоты	135
$C_{13}H_{12}N_2S_2$	2-[4-(1,3-Дитиолан-2-ил)индол-3-ил]ацетонитрил	110
$C_{13}H_{19}IN_2O$	Йодметилат 3-(диметиламино)метил-6-метоксииндола	51
$C_{13}H_{13}NO_3$	(1-Ацетилиндол-3-ил)метилацетат	161
$C_{13}H_{13}NO_4$	Этиловый эфир 7-метил-5H-[1,3]диоксо[4,5- <i>f</i>]индол-6-карбоновой кислоты	168

C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	2-Гидрокси-2-[1-(индол-3-ил)этил] малоновая кислота	131
C ₁₃ H ₁₅ NOS	S-[(1,2-диметилиндол-3-ил)метил]этантоат	151
C ₁₃ H ₁₆ N ₂	2-(Пиролидиламино)метилиндол	93
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	2-(Морфолидиламино)метилиндол	93
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	N-(2,3-Дигидро-7Н-[1,4]диоксино[2,3-е]индол-9-илметил)-N,N-диметиламин	71
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ Si	5-Триметилсилилиндол-3-илацетонитрил	106
C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	1,2-Диметил-5-нитро-3-фенилиндол	92
	1,2-Диметил-6-нитрограмин	174
	3-(Диэтиламино)метил-5-нитроиндол	59
	3-(Диэтиламино)метил-6-нитроиндол	59
C ₁₃ H ₁₇ NS	(Индол-3-илметил)бутилсульфид	147
	Бутил(индол-3-илметил)сульфид	147
C ₁₃ H ₁₈ N ₂	1,2-Диметил-3-(диметиламино)метилиндол	48
	1,7-Диметил-3-(диметиламино)метилиндол	49
	2-(Диэтиламино)метилиндол	93
	3-(<i>трет</i> -Бутиламино)метилиндол	74
	N-Бутил(индол-3-илметил)амин	153
	N-Изопропил-2-(индолил-3)этиламин	74
	N- <i>трет</i> -Бутил(индол-3-илметил)амин	153
	N-Этилграмин	169
C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	4,7-Диметокси-3-(диметиламино)метилиндол	51
C ₁₃ H ₁₈ NO ₃ P	Диэтиловый эфир индол-3-илметилфосфористой кислоты	163
C ₁₃ H ₁₉ IN ₂	Йодметилат 1-метилграмина	47
	Йодметилат 2-диметиламинометилиндола	125
C ₁₄ H ₁₁ NS	2-(Фенилсульфанил)индол	166
C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	3-(2-Метил-2-нитропропил)индол	111,113,116
C ₁₄ H ₁₅ NO	2-(Индол-3-илметил)циклопентанон	138
C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	Диметиловый эфир 2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты	117
C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	Этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитропропионовои кислоты	113
C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O	3-(Диметиламино)метил-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)индол	71
C ₁₄ H ₁₈ N ₂	2-(Пиперидиламино)метилиндол	93
	3-(Пиперидинометил)индол	159
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	6-Диметиламинометил-3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i>]индол	69
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	Этиловый эфир 5,6-диметокси-3-метилиндол-2-карбоновой кислоты	168
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	3-(2-Нитрогексил)индол	113
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	Этиловый эфир 4-[(диметиламино)метил]-5-гидроксииндол-2-карбоновой кислоты	77
C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	3-(Диэтиламино)метил-5-метил-7-нитроиндол	59
	3-(Диэтиламино)метил-7-метил-6-нитроиндол	59
C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	3-(Диэтиламино)метил-5-метокси-7-нитроиндол	59
C ₁₄ H ₂₀ N ₂	3-(Диэтиламино)метил-2-метилиндол	48
C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	4-(Диметиламино)метил-2-метил-3-этил-5-гидроксииндол	78
C ₁₄ H ₂₁ IN ₂ O	Йодметилат 5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4-метилиндола	66

$C_{14}H_{22}N_2Si$	1-(Диметиламино)метил- 4-триметилсилилиндол	67
	3-(Диметиламино)метил- 4-триметилсилилиндол	67
	3-(Диметиламино)метил-5-триметилсилилиндол	66
$C_{15}H_{11}BrN_2O_2$	2-(Бромметил)-1-метил-5-нитро-3-фенилиндол	92
$C_{15}H_{11}NO$	2-Фенилиндол-3-карбальдегид	165
$C_{15}H_{12}N_2O_2$	2-Метил-5-нитро-3-фенилиндол	91
$C_{15}H_{12}N_3O_2$	1-Метил-4-нитрограмин	174
$C_{15}H_{12}N_3O_2$	1-Метил-6-нитрограмин	174
$C_{15}H_{13}N$	3-Бензилиндол	111
$C_{15}H_{13}NO$	Индол-2-ил(фенил)метанол	166
$C_{15}H_{13}NS$	(Индол-3-илметил)фенилсульфид	147
$C_{15}H_{14}N_2O_2S$	N-(Индол-3-илметил)бензолсульфамид	158
$C_{15}H_{15}N_3O_3$	5-Этил-5-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион	137
$C_{15}H_{16}NO$	Индол-2-ил(4-метилфенил)метанол	166
$C_{15}H_{16}NS$	Бензил(индол-3-илметил)сульфид	147
$C_{15}H_{17}NO$	2-(Индол-3-илметил)циклогексанон	139
$C_{15}H_{17}NO_4$	Метилловый эфир 3-[3-(2-метоксикарбонилметил)индол-1-ил]пропионово́й кислоты	143
$C_{15}H_{18}N_2O_4$	Этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитробутановой кислоты	114
$C_{15}H_{18}N_2O_4$	Этиловый эфир 7-[(диметиламино)метил]-5Н-[1,3]диоксолон[4,5-]индол-6-карбоновой кислоты	60
$C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_2P$	O-(2,2-Дихлорвинил)-O-этил 3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфонотиоат	170
$C_{15}H_{19}NO_3$	Индол-3-илметил-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилловый] эфир	162
$C_{15}H_{20}N_2$	1-Метил-3-(пиперидинометил)индол	154
	N-(Индол-3-илметил)-N-циклогексилламин	153
$C_{15}H_{20}N_2O_2$	Этиловый эфир 3-(диметиламино)метилиндол-2-карбоновой кислоты	59
$C_{15}H_{23}N_2O_2P$	Диэтил-3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфонит	169
$C_{15}H_{23}N_2O_2PS$	O,O-Диэтил 3-[(диметиламино)метил]индол-1-илфосфонотиоат	170
$C_{15}H_{23}N_2O_3P$	Диметил(диэтиламино)(индол-3-ил)метилфосфонат	97
$C_{16}H_{13}N_3$	1-(Индол-3-илметил)бензимидазол	159
$C_{16}H_{13}NO$	2-(Индол-3-ил)-1-фенил-1-этанон	144
$C_{16}H_{15}N$	3-Бензил-1-метилиндол	110
$C_{16}H_{15}NO_2$	Индол-2-ил(4-метоксифенил)метанол	166
$C_{16}H_{18}N_2O_6$	Диэтиловый эфир 2-[(4-нитроиндол-3-ил)метил]малоново́й кислоты	119
$C_{16}H_{18}N_2O_6$	Диэтиловый эфир 2-[(5-нитроиндол-3-ил)метил]малоново́й кислоты	119
$C_{16}H_{19}NO_4$	Диэтиловый эфир 2-(индол-3-илметил)малоново́й кислоты	118
$C_{16}H_{20}N_2O_4$	Диметилловый эфир 2-(диметиламино)-2-(индол-3-илметил)малоново́й кислоты	120
$C_{16}H_{20}N_4O_5$	Диэтиловый эфир 2-(ацетамино)-2-(пирроло[2,3-b]пипразин-7-илметил)малоново́й кислоты	123
$C_{16}H_{22}N_2O_2$	1,2-Диметил-6-(диметиламино)метил-3-карбэтокси-5-метоксииндол	83

$C_{16}H_{22}N_2O_3$	6-(Диметиламино)метил-5-метокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндол	83
$C_{17}H_{14}N_2O$	5-Бензилоксииндолил-3-ацетонитрил-1- C^{14}	102
$C_{17}H_{14}N_2O$	7-Бензилоксииндол-3-ацетонитрил	103
$C_{17}H_{15}NO$	3-(Индол-3-ил)-1-фенил-1-пропанон	143
$C_{17}H_{15}NO_3$	7-Бензилоксииндол-3-уксусная кислота	103
$C_{17}H_{16}ClFN_2$	3-(Диметиламино)метил-2-(4-фтор-2-хлорфенил)индол	57
$C_{17}H_{16}ClFN_2$	3-(Диметиламино)метил-2-(4-фтор-3-хлорфенил)индол	57
$C_{17}H_{16}N_2O_2$	7-Бензилоксииндол-3-ацетамид	103
$C_{17}H_{17}FN_2$	3-(Диметиламино)метил-2-(4-фторфенил)индол	57
$C_{17}H_{18}N_2$	1-(1Н-Индол-3-ил)-N,N-диметил-2-фенил-1-этиламин	96
	3-Диметиламинометил-2-фенилиндол	56
	Индол-3-ил-N,N-диметилфенилметиламин	95
$C_{17}H_{18}N_2O_2S$	3-(Диметиламино)метил-1-(фенилсульфонил)индол	96
$C_{17}H_{18}N_2S$	N,N-Диметил-N-[2-(фенилсульфанил)индол-1-ил]метиламин	172
$C_{17}H_{19}N_3O_3$	5-Бутил-5-(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион	137
$C_{17}H_{20}N_2O_4$	Этиловый эфир α -ацетиамидо- α -(3-индолилметил)ацетоуксусной кислоты	135
$C_{17}H_{21}NO_4$	Диэтиловый эфир 2-(индол-3-илметил)-2-метилмалоновой кислоты	116
$C_{17}H_{24}N_2O_3$	Этиловый эфир 4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-2-пропил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты	77
$C_{17}H_{24}N_2O_4$	Этиловый эфир 3-(диметиламино)метил-5,6-диметоксииндол-2-карбоновой кислоты	59
$C_{17}H_{26}N_2$	N-(Индол-3-илметил)октиламин	153
$C_{17}H_{26}N_2Si$	3-Пипиридинометил-5-триметилсилилиндол	154
$C_{17}H_{27}IN_2O_2$	Йодметилат 5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиамино)метил-6-метилиндола	66
$C_{17}H_{27}N_2O_3P$	Диэтил(диэтиламино)(1Н-индол-3-ил)метилфосфонат	97
$C_{17}H_{29}N_3Si$	1,3-Бис[(диметиламино)метил]-4-триметилсилилиндол	67
$C_{18}H_{16}N_2O_4$	Метиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитро-3-фенилпропионовой кислоты	114
$C_{18}H_{16}N_2S$	Бис(индол-3-илметил)сульфид	148
$C_{18}H_{19}FN_2$	3-(Диметиламино)метил-2-(2-метил-4-фторфенил)индол	57
	3-(Диметиламино)метил-2-(5-метил-4-фторфенил)индол	57
$C_{18}H_{19}FN_2O$	3-(Диметиламино)метил-2-(4-метокси-3-фторфенил)индол	57
$C_{18}H_{19}N_3O_2$	2-(Диметиламино)метил-1-метил-5-нитро-3-фенилиндол	51
$C_{18}H_{20}N_2O$	1-[(Диметиламино)метил]индол-2-ил(фенил)метанол	171
$C_{18}H_{21}FN_2O_5$	Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(6-фториндол-3-ил)малоновой кислоты	122
$C_{18}H_{21}IN_2O_5$	Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[(5-нодиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты	122
$C_{18}H_{21}N_3O_4$	5-Бутил-5-[(5-метоксииндол-3-ил)метил]-2,4,6-	137

	1H,3H,5H-пиримидинтрион	
C ₁₈ H ₂₁ NO ₆	Диэтиловый эфир 2-(ацетокси)малоновой кислоты	129
C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(индол-2-илметил)малоновой кислоты	124
C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты	116, 121
C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	Пиперидиламид 3-(диметиламинометил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты	60
C ₁₈ H ₂₉ IN ₂ O ₂	Йодметилат 5,7-бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4,6-диметилиндола	65
C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃	5-(Индол-3-илметил)-5-фенил-2,4,6-1H,3H,5H-пиримидинтрион	137
C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	3-[(Диметиламино)метил]-1H-нафто[2,3- <i>f</i>]индол-5,10-дион (гидрохлорид)	73
	N-(2,3-Дигидро-6H-[1,4]диоксино[2,3- <i>f</i>]индол-8-илметил)-N,N-диметиламин	72
	1-[(Диметиламино)метил]-3H-нафто[2,3- <i>e</i>]индол-6,11-дион	73
C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	3-[3-(Индол-3-ил)-2-нитропропил]индол	111,117,118
C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃	3-(Диметиламино)метил-2-[5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]индол	71
C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	3-(Диметиламино)метил-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)индол	71
C ₁₉ H ₂₁ N ₃	N,N-Бис(индол-3-илметил)-N-метиламин	153
C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	1-[(Диметиламино)метил]индол-2-ил(4-метилфенил)метанол	172
C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	{1-[(Диметиламино)метил]индол-2-ил}-(4-метоксифенил)метанол	172
C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₇	Диэтиловый эфир 2-(ацетамино)-2-[(5-метил-7-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты	121
	Диэтиловый эфир 2-(ацетамино)-2-[(7-метил-5-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты	121
C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₈	Диэтиловый эфир 2-(ацетамино)-2-[(5-метокси-7-нитроиндол-3-ил)метил]малоновой кислоты	121
C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	N-Метил-3-метоксикарбонил-3-(индол-3-илметил)-5-этилпиперид-4-он	139
C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	Диметиловый эфир 2-{1-амино-2-[4-(2-бутенил-1-гидрокси-3-метил)индол-3-ил]этил}малоновой кислоты	127
C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	Диэтиловый эфир 2-(ацетиламино)-2-[1-(индол-2-ил)этил]малоновой кислоты	125
C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	Этиловый эфир 2-ацетил-2-(индол-3-илметил)гексановой кислоты	133
C ₁₉ H ₂₉ N ₂	N-(6,7-Дигидроиндола[1,7- <i>ab</i>][1] бензазепин -1-илметил)-N,N-диметиламин	90
C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₃ P	Диизопропил(дибутиламино)(индол-3-ил)метилфосфонат	97
C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₃ P	Дипропил(диэтиламино)(1H-индол-3-ил)метилфосфонат	97
C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	3-(Диметиламино)метил-2-[5-(2-карбоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]индол	71
C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂	2-[Бис(индол-3-илметил)амино]уксусная кислота	156

$C_{20}H_{19}N_3O_3$	3-[3-(Индол-3-ил)-2-метил-2-нитропропил]индол	117
$C_{20}H_{20}N_2O_4$	Этиловый эфир 3-(индол-3-ил)-2-нитрофенилпропионовой кислоты	114
$C_{20}H_{23}BrN_2O_2$	6-Бром-3-(диметиламино)метил-4,5-диметокси-2-метил-1-фенилиндол	52
$C_{20}H_{24}N_2O$	2-Бензил-3-(диметиламино)метил-1-метил-5-метоксииндол	49, 50
$C_{20}H_{31}N_3O_3$	5-Гидрокси-4-(диметиламино)метил-2-(диэтиламино)метил-1-метил-3-(этоксикарбонил)индол	79
$C_{21}H_{16}BrNO_2S_2$	2-Бромметил-1-фенилсульфонил-3-фенилсульфанилиндол	91
$C_{21}H_{17}NO$	Индол-2-ил(дифенил)метанол	166
$C_{21}H_{20}N_2O_4$	3-(Диметиламино)метил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3- <i>f</i>]индола-5,10-дион	70
$C_{21}H_{22}N_2O_5$	Этиловый эфир 3-[5-(бензилокси)индол-3-ил]-2-метил-2-нитропропионовой кислоты	115
$C_{21}H_{24}N_2O_2$	3-Ацетил-1-(диметиламино)метил-2-(3-метоксибензил)индол	84
$C_{21}H_{24}N_2O_3$	Метиловый эфир 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-1-метилиндол-3-карбоновой кислоты	80
$C_{21}H_{24}N_4$	N,N-Бис(индол-3-илметил)пропан-1,3-диамин	153
$C_{21}H_{29}NO_3$	<i>тrem</i> -Бутиловый эфир 2-ацетил-2-(индол-3-илметил)гексановой кислоты	133
$C_{21}H_{33}N_2O_4P$	Дипропил(1-ацетил-1Н-индол-3-ил)(диэтиламино)метилфосфонат	97
$C_{21}H_{35}N_2O_3P$	Дибутил(диэтиламино)(1Н-индол-3-ил)метилфосфонат	97
$C_{22}H_{13}NO_2$	3-(Индол-3-ил)-2-метилпропионовая кислота	134
$C_{22}H_{18}N_4O_3$	5,5-Бис(индол-3-илметил)-2,4,6-1Н,3Н,5Н-пиримидинтрион	137
$C_{22}H_{24}N_4$	3-[4-(Индол-3-илметил)пиперазину]метилиндол	155
$C_{22}H_{24}NO_3$	Этиловый эфир 2-бензил-2-(индол-3-илметил)-3-оксомасляной кислоты	133
$C_{22}H_{25}N_3O_5S$	5-Гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-метил-6-нитро-2-(фенилсульфанил)метил-3-этоксикарбонилиндол	79
$C_{22}H_{26}N_2O_2$	1-[1-[(Диметиламино)метил]-2-(3-метоксифенетил)-1Н-индол-3-ил]-1-этанол	85
$C_{22}H_{26}N_4O$	Бис[3-(диметиламино)метилиндол-5-ил]овый эфир	68
$C_{23}H_{22}N_2$	1,2-Дибензил-3-(диметиламино)метил-5-метоксииндол	50
$C_{23}H_{22}N_2O_2S_2$	2-(Диметиламино)метил-3-фенилсульфанил-1-фенилсульфонилиндол	91
$C_{23}H_{22}N_2O_4$	Диметиловый эфир 2,2-бис(индол-3-илметил)малоновой кислоты	117
$C_{23}H_{24}N_2O$	3-Бензил-1-(диметиламино)метил-5-метоксибензо[<i>e</i>]индол	86
	3-Бензил-2-(диметиламино)метил-5-метоксибензо[<i>e</i>]индол	86
$C_{23}H_{24}N_2O_4$	Этиловый эфир (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-1,3-диоксо-2-фенил-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,5,10,10 <i>a</i> -октагидропиролло-[3,4- <i>b</i>]карбазол-4-карбоновой кислоты	145

$C_{23}H_{25}NO_4S$	Диэтиловый эфир 2-(бензилсульфанил)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты	132
$C_{23}H_{26}N_2O_3$	3-Ацетил-5-ацетокси-2-(диэтиламино)метил-1-фенилиндол	90
$C_{23}H_{28}N_2O_2$	1-[1-[(Диметиламино)метил]-2-[3-(3-метоксифенил)пропил]-1H-индол-3-ил]-1-этанол	85
$C_{23}H_{37}N_2O_4P$	Дибутил(1-ацетил-1H-индол-3-ил)(диэтиламино)метилфосфонат	97
$C_{24}H_{20}BrNO_3S$	6-Бром-5-гидрокси-1-фенил-2-(фенилтио)метил-3-этоксикарбонил-линдол	81
$C_{24}H_{24}N_2O$	1-[(Диметиламино)метил]индол-2-ил(дифенил)метанол	171
$C_{24}H_{27}NO_3$	Бензиловый эфир 2-ацетил-2-(индол-3-илметил)гексановой кислоты	134
$C_{25}H_{22}N_2O_2$	2-[5,6-Бис(бензилокси)-4-метилиндол-3-ил]ацетонитрил	104
	2-[5,6-Бис(бензилокси)-7-метилиндол-3-ил]ацетонитрил	104
	2-[5,7-Бис(бензилокси)-4-метилиндол-3-ил]ацетонитрил	105
	2-[5,7-Бис(бензилокси)-6-метилиндол-3-ил]ацетонитрил	105
$C_{25}H_{25}N_3O_2$	<i>трет</i> -Бутиловый эфир бис(индолил-3-метил)изоцианоуксусной кислоты	136
$C_{25}H_{26}N_2O$	2-Бензил-3-(диметиламино)метил-5-метокси-1-фенилиндол	50
$C_{25}H_{28}N_2O_4$	Этиловый эфир 9-метокси-2-пропил-11,12-дигидро-3H-,6aH,13H-6-оксо-3,12a-диазабензо[а]циклопент[h]антрацен-1-карбоновой кислоты	160
$C_{25}H_{40}N_2Si$	N,N-Диметил[4-[(1E)-3-метил-1,3-бутадиенил] ¹ -1-(триизопропилсилилиндол-3-ил)метиламин	126
$C_{25}H_{42}N_2OSi$	1-[3-[(Диметиламино)метил]-3-метил-1-(триизопропилсил)индол-4-ил]-2-бутан-1-ол	174
$C_{26}H_{24}N_2O_2$	2-[5,6-Бис(бензилокси)-4,7-диметил-1H-индол-3-ил]ацетонитрил	104
	2-[5,7-Бис(бензилокси)-4,6-метилиндол-3-ил]ацетонитрил	105
$C_{26}H_{26}N_2O_2S$	Ацетил-5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-фенил-2-(фенилсульфанил)метилиндол	81
$C_{26}H_{26}N_2O_3$	Метиловый эфир 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-1-фенилиндол-3-карбоновой кислоты	80
$C_{26}H_{28}N_2O_2$	5,6-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4-метилиндол	64
$C_{26}H_{28}N_2O_2$	5,6-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-7-метилиндол	63
$C_{26}H_{31}N_7O_4S$	N-[9-(2,2,3a,4,6,6a-Гексаметил-6-[[[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил]сульфанил]-метил]тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-9H-пурин-6-ил]формамид	151
$C_{27}H_{21}N_3O_4$	1-Бензоил-2,4-диоксо-3-(N-бензоиламино)-3-(индол-3-илметил)тетрагидропиррол	136

$C_{27}H_{27}BrN_2O_3S$	6-Бром-5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-фенил-2-(фенилтио)метил-3-этоксикарбониллиндол	81
$C_{27}H_{28}N_2O_3$	Метилловый эфир 1,2-добензил-4-(диметиламино)метил-5-гидроксииндол-3-карбоновой кислоты	80
$C_{27}H_{30}N_2O_2$	5,6-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4,7-диметилиндол	63
$C_{27}H_{30}N_2O_2$	5,7-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4,6-диметилиндол	64
$C_{27}H_{30}N_2O_2$	5,7-Бис(бензилокси)-3-(диметиламино)метил-4-метилиндол	64
$C_{27}H_{31}N_3O_7$	Диэтиловый эфир 2-(4-[(бензилокси)амино]-4-оксобутаноиламино)-2-(индол-3-илметил)малоновой кислоты	124
$C_{27}H_{32}N_2O_5$	Бензиловый эфир 2-(индол-3-илметил)-4-(2-метоксикарбонилметил)-3-оксотетрагидро-1-(2 <i>H</i>)-пиридинкарбонической кислоты	140
$C_{28}H_{26}N_4O_3$	5,5-Диаллил-1-(индол-3-илметил)-2,4,6-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -пиримидинтрион и 5,5-диаллил-1,3-бис(индол-3-илметил)-2,4,6-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -пиримидинтрион	155
$C_{28}H_{28}N_4O_2$	4-{2-[(Индол-3-илметил)амино]-1-фенилэтил}-2-(4-метоксифенил)-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-он	157
$C_{28}H_{30}N_2O_3$	Метилловый эфир 2-бензил-4-(диметиламино)метил-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)индол-3-карбоновой кислоты	80
$C_{29}H_{26}N_4O_2$	2-(Индол-3-илметил)амино]-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота	156
$C_{29}H_{28}N_2O_5$	Дибензиловый эфир 2-(ацстамино)-2-[1-(индол-3-ил)этил]малоновой кислоты	122
$C_{29}H_{33}N_3O_7$	(3 <i>R</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-5-[[Бензилокси]карбонил]амино]-1-(метоксикарбонил)пентил]-3-(индол-3-илметил)-2-оксотетрагидропиррол-3-карбоновая кислота и (3 <i>S</i>)-1-[(1 <i>S</i>)-5-[[бензилокси]карбонил]амино]-1-(метоксикарбонил)пентил]-3-(индол-3-илметил)-2-оксотетрагидропиррол-3-карбоновая кислота	142
$C_{29}H_{36}N_4O_4$	3,3'-Ди(диметиламино)метил)-2,2'-диэтоксикарбонилбис(индолил-5)-метан	67
$C_{33}H_{49}Cl_3N_2O_7Si$	Диэтиловый эфир 2-{[4-(<i>E</i>)-1-бутиленил-3-гидрокси-3-метил]-1-(триизопропилсилил)индол-3-ил]метил}-2-[(2,2,2-трихлорэтокси)карбонил]амино}малоновой кислоты	126
$C_{33}H_{49}N_2O_7Si$	(<i>E</i>)-4-[3-[(Диметиламино)метил]-1-(триизопропилсилил)индол-4-ил]-2-метил-3-бутиленил-2-ол	126
$C_{34}H_{29}INO_2PS$	Йодид индол-1-(<i>p</i> -толуолсульфонил)-3-метилтрифенилфосфония	162
$C_{34}H_{41}N_3O_7$	3-[2-(<i>N</i> -Бензилоксикарбонил- <i>L</i> -пролиламидо)-2,2-диэтилоксикарбонилэтил]-2-(1,1-диметиаллил)индол	128
$C_{37}H_{49}N_3O_6Si$	Метилловый эфир (3 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-((<i>E</i>)-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метил-2-бутиленил)-3-(индол-3-илметил)-2-(4-метоксibenзил)-1,4-диоксооктагидропиррол[1,2- <i>a</i>]пипразин-3-карбоновой	141

C₄₄H₅₀N₄O₅

кислоты

Ди{3-(диметиламино)метил-2-[(4-*tert*-
бутил)феноксикарбонил]-индол-5-ил}овый эфир

Научное издание

Семенов Борис Борисович,
Юровская Марина Абрамовна

ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ ГРАМИНОВ

Издательство «Компания Спутник+»
109428, Москва, Рязанский проспект, д. 8а
Тел.: (095) 730-47-74, 778-45-60 (с 9 до 18)

ЛР № 066478 от 30.03.99

Налоговые льготы в соответствии с ОК 005-93
Том 2 95 3000 – Книги и брошюры

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.02.953.Д.000399.02.05 от 02.02.2005 г.

Подписано в печать 18.04.2005. Формат 60х90/16.
Бумага газетная. Усл. печ. л. 11,05. Тираж 1000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ГУП МО «Воскресенская типография»
140200, г. Воскресенск Московской области, ул. Вокзальная, д. 30

Заказ 1674