

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2021 528**
(22) Paraiškos padavimo data: **2021-06-04**
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2022-12-12**

(71) Pareiškėjas:
Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas, LT

(72) Išradėjas:
**Algirdas ŠAČKUS, LT
Eglė ARBAČIAUSKIENĖ, LT
Gabrielė VARVUOLYTĖ, LT
Sonata KRIKŠTOLAITYTĖ, LT
Neringa KLEIZIENĖ, LT
Vytautas BIELIAUSKAS, LT
Vytautas MARTYNAITIS, LT
Greta RAGAITĖ, LT
Emilis GUDELIS, LT**

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Pakeistų 3,3-dimetil-2-stiril-3H-indolų gamybos būdas

(57) Referatas:

Išradime aprašomas 2-stiril-3,3-dimetil-3H-indolo darinių sintezės būdas. Išradimo junginiai 58- 98 % išeiga gaunami atitinkamus 3H-indolo chloridus kondensuojant tėkmės reaktoriuje 1 val. etilenglikolyje 125 °C temperatūroje.

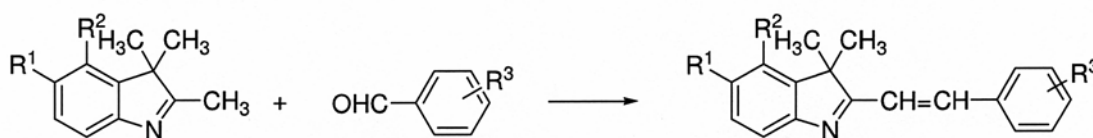
PAKEISTŲ 3,3-DIMETIL-2-STIRIL-3H-INDOLŲ GAMYBOS BŪDAS

Išradimo sritis

- Išradimas priskiriamas naujų 3H-indolo darinių, turinčių stireninį fragmentą 2-padėtyje, gamybos būdai, pagal kurį minėti junginiai gaunami vykdant 3H-indolų kondensacijos su aromatiniais aldehidais reakcijas srautiniame reaktoriuje.

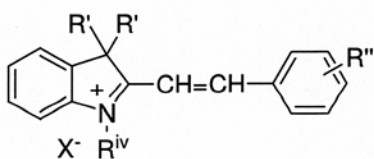
Išradimo technikos lygis

- Dažniausiai 3H-indolai yra sintetinami Fišerio metodu, kondensuojant fenilhidrazinus su atitinkamais ketonais ir rūgščioje terpėje vykdant susidariusių hidrazonų ciklizaciją [Molecules 2010, 15, 2491-2498]. Kondensuojant gautus 3H-indolus su aromatiniais aldehidais, gaunami stireniniai 3H-indolo dariniai I (1 schema)



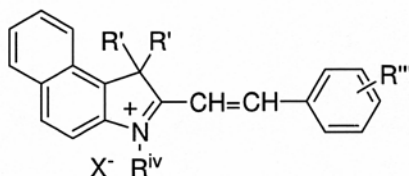
I (1 schema)

- Pastarieji yra spalvoti ir randa pritaikymą kaip ekstremalaus rūgštingumo indikatoriai [Sensors and Actuators B: Chemical 2015, 221, 1069-1076], tolimosios-regimosios ir artimosios-infraraudonosios spektro dalies indikatoriai skirti viduląsteliniam pH stebėjimui [Chem. Commun., 2012, 48, 11202–11204]. Dar plačiau naudojamos yra minėtų junginių druskos II, kurios gali būti naudojamos kaip įvairūs dažikliai.



II

Benzo[e]indolio dariniai III yra žinomi kaip SO₂ [Chem. Commun., 2015, 51, 1154-1156] arba HSO₃⁻ [Chem. Commun., 2016, 52, 10381-10384] chemosensoriai biologinėse sistemose.



III

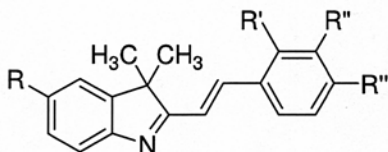
Patentinėje paraiškoje CN102942515 yra aprašytas 3,3-dimetil-2-stiril-3*H*-indolų tradicinis sintezės būdas kolboje, pagal kurį 3*H*-indolio druskos kondensuojamos su aromatiniais aldehidais alkoholiuose ir susidaro 3,3-dimetil-2-stiril-3*H*-indolai. Taip pat šis metodas yra aprašytas publikacijoje [Eur J Med Chem 2013, 65, 158-167].

Išradimo esmė

Siūlomo išradimo tikslas – naujas 3,3-dimetil-2-stiril-3*H*-indolų gamybos būdas, panaudojant tėkmės reaktorių. Vykdamt reakciją tėkmėje, dėl geresnio šilumos perdavimo bei galimos aukštesnės temperatūros gaunama didesnė kondensacijos produktų išeiga bei sutrumpėja reakcijos laikas, lyginant su reakcijos mišinio kaitinimu kolboje. Tėkmės reaktoriaus schema pateikta 1 pav.

2,3,3-trimetil-3*H*-indolo ir atitinkamo aldehido mišinys etilenglikolyje atitinkamą laiką tarpą, 125 °C temperatūroje, reguliuojant srauto greitį, išlaikomas reaktoriaus kilpoje. Iš kilpos išėjęs reakcijos mišinys surenkamas kolboje. Etilenglikolis nudistiliuotas rotaciniu aparatu. Likutis ekstrahuojamas etilacetatu ir praplaunamas vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄ ir išgarinamas. Liekana valoma chromatografiškai kolonėlėje.

Išradimo įgyvendinimo pavyzdžiai pavaizduoti formule 6



formulė 6

kur:

R žymi alkilą, halogeną

R', R'' ir R''' žymi fenilo žiede esančius pakaitus, kurie gali būti: metoksi-, dialkilamino-, piperidin-1-il-, pirolidin-1-il-, morfolin-1-il- radikalai.

Konkrečiau, išradimo įgyvendinimo pavyzdžiai yra formulės (6) junginiai:

2-(4-metoksistiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas **6a**

2-(2,4-dimetoksistiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas **6b**

2-(3,4-dimetoksistiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas **6c**

N,N-dimetil-4-((1*E*)-2-(3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas **6d**

N,N-dimetil-4-((1*E*)-2-(3,3,5-trimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas **6e**

N,N-dimetil-4-((1*E*)-2-(5-fluor-3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas **6f**

N,N-dimetil-4-((1*E*)-2-(5-chlor-3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas **6g**

N,N-dietil-4-((1*E*)-2-(3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas **6h**

5 *N,N*-dietil-4-((1*E*)-2-(3,3,5-trimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas **6i**

2-(4-(piperidin-1-il)stiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas **6j**

2-(4-(pirolidin-1-il)stiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas **6k**

2-(4-morfolinostiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas **6l**

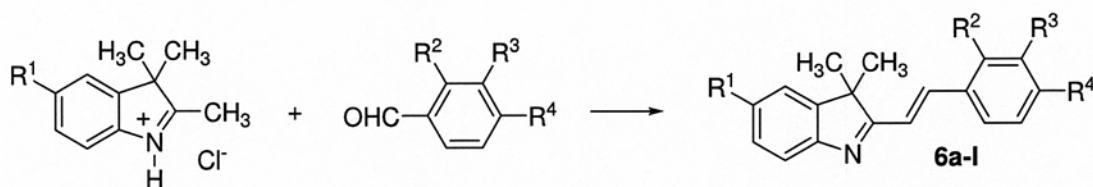
10 Trumpas paveikslų aprašymas

1 pav. Tėkmės reaktoriaus schema

2 pav. 3,3-dimetil-2-stiril-3*H*-indolų sintezės tėkmės reaktoriuje schema.

15 Detalus išradimo aprašymas

Sukurtas naujas 3,3-dimetil-2-stiril-3*H*-indolų gavimo būdas, pagal kurį pakeisti 2,3,3-trimetil-3*H*-indolio hihrochloridai kondensuojami su pakeistais benzaldehidais tėkmės reaktoriuje (2 schema):



2 schema

20 **6a:** $R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = CH_3O;$

6b: $R^1, R^3 = H; R^2, R^4 = CH_3O;$

6c: $R^1, R^2 = H; R^3 = CH_3O; R^4 = CH_3O;$

6d: $R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = N(CH_3)_2;$

6e: $R^1 = CH_3; R^2, R^3 = H; R^4 = N(CH_3)_2;$

25 **6f:** $R^1 = F; R^2, R^3 = H; R^4 = N(CH_3)_2;$

6g: $R^1 = Cl; R^2, R^3 = H; R^4 = N(CH_3)_2;$

6h: $R^1, R^2, R^3 = H; R^4 = N(CH_2CH_3)_2;$

6i: $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2, R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

6j: $R^1, R^2, R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{piperidin-1-il}$;

6k: $R^1, R^2, R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{pirolidin-1-il}$;

6l: $R^1, R^2, R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{morfolin-4-il}$;

5

Reakcija vykdoma pagal 2 pav. pavaizduotą schemą.

Atitinkamas 3*H*-indolio hidrochloridas ir atitinkamas aldehidas ištirpinami etilenglikolyje atskiruose rezervuaruose (reagentas A) ir (reagentas B). Siurblių pagalba paruošti tirpalai dozuojami ir sumaišomi T maišytuve ir patenka į vamzdinę reakcijos zoną. Kaitinamoje vamzdinėje zonoje
10 reakcijos mišinys išbūna 1 val., o po to mišinys veikiamas baze, bei ekstrahuojamas atitinkamais tirpikliais, valomas kolonėlinės chromatografijos būdu.

Išradimo įgyvendinimo pavyzdžiai

Žemiau pateikiama informacija apie konkrečius pavyzdžius, aprašant koku būdu buvo gauti
15 išradimo junginiai (**6a-l**). Ši informacija pateikiama iliustratyvumo tikslais ir neapriboja išradimo apimtys.

Bendras išradimo junginių gavimo aprašymas naudojant tėkmės reaktorių

1. Pradinių tirpalų paruošimas. Atitinkami pradiniai junginiai 3*H*-indolio hidrochloridas (1 mmol, 1 ekv.) ir aldehidas (1,5 ekv.) atskiruose induose ištirpinami etilenglikolyje (po 5 mL).

20 2. Reaktoriaus paruošimas. Reaktorių kilpa užpildoma 16 mL etilenglikolio ir pakaitinama iki 125 °C temperatūros.

3. Reakcijos vykdymas. Prieš reakciją pradinių junginių tirpalai sumaišomi ir tiekiami į reaktoriaus kilpą siurblio pagalba. Reakcija reaktoriaus kilpoje vykdoma esant 0,266 ml/min tėkmės greičiui, 125 °C temperatūrai ir išlaikymo laikui 1 val.

25 4. Reakcijos sustabdymas. Reakcija sustabdoma, reakcijos mišinį išpilant į vandenį (200 mL).

5. Reakcijos mišinio apdorojimas. Reakcijos mišinio vandeninis tirpalas veikiamas K_2CO_3 iki pH = 10. Ekstrahuojama etilacetatu (3 × 50 mL), apjungtas organinis sluoksnis praplaunamas distiliuotu vandeniu (50 mL), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje.

30 6. Reakcijos produktų valymas. Reakcijos produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos metodu (nejudančioji fazė – silikagelis, eliuentas – dichlormetanas 100 % → dichlormetanas/metanolis 100/1 v/v → 100/5 arba heksanas/etilacetatas 6/1).

7. Junginių identifikavimas. Susintetintų naujų junginių struktūra įrodyta branduolių magnetinio rezonanso (BMR), infraraudonųjų spindulių (IR) bei masių (HRMS) spektrais.

Tokiu būdu vykdant srautinę sintezę buvo gauti šie junginiai:

1 pavyzdys

5 2-(4-metoksistiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas (6a)

Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 4-metoksibenzaldehido (0,19 mL, 1,5 mmol) buvo gauta 175 mg (63 %) junginio **6a**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 6H, 2×3-CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,88 – 6,98 (m, 3H, Ar-H), 7,19 – 7,24 (m, 1H, Ar-H), 7,36 – 7,29 (m, 2H, Ar-H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, 4-H), 7,69 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃): δ 23,9; 52,6; 55,4; 114,3; 117,5; 120,4; 121,1; 125,4; 127,8; 128,8; 129,0; 137,6; 146,5; 154,0; 160,7; 183,6. FT-IR (cm⁻¹): 3005, 3041 C-H_{arom.}; 2836, 2864, 2928, 2962 C-H_{alif.}; 1601 (CH=CH). HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ paskaičiuota C₁₉H₂₀NO 278,1545; rasta 278,1539.

2 pavyzdys

15 2-(2,4-dimetoksistiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas (6b)

Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 2,4-dimetoksibenzaldehido (249 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 233 mg (76 %) junginio **6b**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (s, 6H, 2×3-CH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 6,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, 3-Ph), 6,55 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, 5-Ph), 7,07 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H, CH=CH), 7,21 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J* = 0,7 Hz, 1H, 5-H), 7,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, 7-H), 7,32 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J* = 0,7 Hz, 1H, 6-H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, 6-Ph), 7,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, 4-H), 7,94 (d, ³*J* = 16,8 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 24,4; 22,7; 55,6; 55,7; 98,6; 105,4; 118,4; 118,6; 120,5; 121,1; 125,3; 127,8; 129,0; 133,3; 146,9; 154,3; 159,4; 162,1; 184,4. FT-IR (cm⁻¹): 3002, 3057 C-H_{arom.}; 2836, 2864, 2928, 2961 C-H_{alif.}; 1602 (CH=CH). HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₀H₂₂NO₂ 308,1651; rasta 308,1645.

3 pavyzdys

2-(3,4-dimetoksistiril)-3,3-dimetil-3*H*-indolas (6c)

Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 3,4-dimetoksibenzaldehido (249 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 178 mg (58 %) junginio **6c**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 6H, 2×CH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, 5-Ph), 6,96 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 7,21 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J* = 0,7 Hz, 1H, 5-H_{Ind}), 7,15-7,16 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,32 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, 6-H), 7,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, 4-H_{Ind}), 7,63 (d, ³*J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 24,1; 52,6; 55,9; 56,0; 109,2; 111,2; 118,2; 120,50; 121,1; 121,8; 125,5; 127,9; 129,2; 137,9; 146,7; 149,3; 150,5; 154,0; 183,5. FT-IR (cm⁻¹): 3046 C-H_{arom.}; 2836, 2866,

2931, 2963 C-H_{alif.}; 1597 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₀H₂₂NO₂ 308,1651; rasta 308,1645.

4 pavyzdys

***N,N*-dimetil-4-((1*E*)-2-(3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6d)**

- 5 Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 4-(dimetilamino)benzaldehido (223 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 255 mg (88 %) junginio **6d**. ¹H BMR: δ 1,46 (s, 6H, 2×3-CH₃), 3,02 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,71 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,88 85 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 7,19 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 5-H_{Ind}), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,32 (dt, J = 7.0 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 6-H_{Ind}), 7,51-7,52 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,60 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 4-H_{Ind}), 7,69 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz): δ 24,3; 40,3; 52,6; 112,2; 115,0; 120,2; 121,1; 124,1; 125,0; 127,8; 129,1; 138,7; 146,6; 151,2; 154,3; 184,2.

FT-IR (cm⁻¹): 3036 C-H_{arom.}; 2806, 2862, 2899, 2925, 2963 C-H_{alif.}; 1594 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₀H₂₃N₂ 291,1861; rasta 291,1856.

5 pavyzdys

- 15 ***N,N*-dimetil-4-((1*E*)-2-(3,3,5-trimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6e)**

Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3,5-tetrametil-3*H*-indolo hidrochlorido (209 mg, 1 mmol) ir 4-(dimetilamino)benzaldehido (223 mg, 1,5 mmol) buvo gauta išeiga 283 mg (93 %) junginio **6e**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (s, 6H, 2×3-CH₃), 2,42 (s, 3H, 5-CH₃), 3,02 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,70-6,72 (m, 2H, 3,5-Ph), , 6,86 (d, ³J = 16,8 Hz, 1H, CH=CH), 7,11 (s, 1H, 4-H_{Ind}), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H, 6-H_{Ind}), 7,50-7,51 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,64 (d, ³J = 16,8 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 21,7; 24,4; 40,4; 52,4; 112,2; 115,3; 119,8; 121,9; 124,3; 128,4; 129,0; 134,9; 138,1; 146,8; 151,2; 152,2; 183,3. FT-IR (cm⁻¹): 3003, 3029, 3080 C-H_{arom.}; 2808, 2861, 2924, 2966 C-H_{alif.}; 1595 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₁H₂₅N₂ 305,2018; rasta 305,2012.

- 25 **6 pavyzdys**

***N,N*-dimetil-4-((1*E*)-2-(5-fluor-3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6f)**

Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 5-fluor-2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (214 mg, 1 mmol) ir 4-(dimetilamino)benzaldehido (224 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 302 mg (98 %) junginio **6f**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (s, 6H, 2×3-CH₃), 3,01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,70-6,71 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,83 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 6,98-7,01 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,64 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 24,2; 40,3; 53,2; 108,9 (d, J = 24,2 Hz); 112,1; 114,4 (d, J = 23,5 Hz); 114,7; 120,7 (d, J = 8,6); 124,0; 129,1; 138,51; 148,52 (d, J = 8,2 Hz); 150,4 (d, J = 1,8 Hz); 151,3; 161,2 (d, J = 242,4 Hz); 184,0 (d, J = 3,5 Hz). FT-IR (cm⁻¹): 3026, 3086 C-H_{arom.}; 2804, 2861, 2903, 2927, 2964 C-H_{alif.}; 1959

(CH=CH); 1362 C-F. HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ paskaičiuota $C_{20}H_{22}FN_2$ 309,1767; rasta 309,1762.

7 pavyzdys

***N,N*-dimetil-4-((1*E*)-2-(5-chlor-3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6g)**

- 5 Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 5-chlor-2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (231 mg, 1 mmol) ir 4-(dimetilamino)benzaldehido (224 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 301 mg (93 %) junginio **6g**. 1H BMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ 1,44 (s, 6H, $2 \times 3-CH_3$), 3,02 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 6,70-6,71 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,82 (d, $^3J = 16,1$ Hz, 1H, CH=CH), 7,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 4-H), 7,28 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 6-H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, 7-H), 7,50 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,68 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H, CH=CH). ^{13}C BMR (175 MHz, $CDCl_3$): δ 24,1; 40,3; 53,0; 112,2; 114,4; 120,9; 121,8; 123,9; 128,0; 129,3; 130,6; 139,2; 148,3; 151,4; 153,0; 184,6. FT-IR (cm^{-1}): 3036, 3079 C-H_{arom.}; 2802, 2866, 2900, 2925, 2970 C-H_{alif.}; 1594 (CH=CH); 809 C-Cl. HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ paskaičiuota $C_{20}H_{22}ClN_2$ 325,1472; rasta 325,1466.
- 10

8 pavyzdys

***N,N*-dietil-4-((1*E*)-2-(3,3-dimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6h)**

- Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 4-(dietilamino)benzaldehido (265 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 251 mg (79 %) junginio **6h**. 1H BMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ 1,20 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 6H, $2 \times CH_2CH_3$), 1,46 (s, 6H, $2 \times 3-CH_3$), 3,41 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 4H, $2 \times CH_2CH_3$), 6,67-6,68 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,85 (d, $^3J = 16,1$ Hz, 1H, CH=CH), 7,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, 5-H), 7,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,32 (dt, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, 6-H_{Ind}), 7,49-7,50 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, 4-H), 7,68 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H, CH=CH). ^{13}C BMR (175 MHz, $CDCl_3$): δ 12,7; 24,3; 44,6; 52,5; 111,5; 114,4; 120,1; 121,1; 123,2; 124,9; 127,8; 129,4; 138,7; 146,6; 148,8; 154,4; 184,3. FT-IR (cm^{-1}): 3020, 3037 C-H_{arom.}; 2866, 2894, 2927, 2968 C-H_{alif.}; 1594 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ paskaičiuota $C_{22}H_{27}N_2$ 319,2174; rasta 319,2169.
- 20
- 25

9 pavyzdys

***N,N*-dietil-4-((1*E*)-2-(3,3,5-trimetil-3*H*-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6i)**

- Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3,5-tetrametil-3*H*-indolo hidrochlorido (209 mg, 1 mmol) ir 4-(dietilamino)benzaldehido (265 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 315 mg (95 %) junginio **6i**. 1H BMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ 1,20 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 6H, $2 \times CH_2CH_3$), 1,44 (s, 6H, $2 \times 3-CH_3$), 2,41 (s, 3H, 5-CH₃), 3,40 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 4H, $2 \times CH_2CH_3$), 6,66-6,67 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,83 (d, $^3J = 16,4$ Hz, 1H, CH=CH), 7,10 (s, 1H, 4-H_{Ind}), 7,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, 6-H_{Ind}), 7,47-7,48 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,63 (d, $^3J = 16,4$ Hz, 1H, CH=CH). ^{13}C BMR (175 MHz, $CDCl_3$): δ 12,8; 21,7; 24,3; 44,6; 52,4; 111,6; 114,66; 119,69; 121,9; 123,4; 128,4; 129,3; 134,8; 138,2; 146,8; 148,7; 152,2; 183,4. FT-IR (cm^{-1}): 3001, 3034 C-H_{arom.}; 2867,
- 30
- 35

2925, 2967 C-H_{alif.}; 1593 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₃H₂₉N₂ 333,2331; rasta 333,2325.

10 pavyzdys

2-(4-(piperidin-1-il)stiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6j)

- 5 Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3H-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 4-(1-piperidinil)benzaldehido (287 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 228 mg (69 %) junginio **6j**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 6H, 2×CH₃), 1,60-1,72 (m, 6H, 3×CH₂_{piper}), 3,27-3,28 (m, 4H, 2×CH₂_{piper}), 6,90 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 6,90-6,91 (m, 2H, 3,5-Ph), 7,20 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 5-H_{Ind}), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,32 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 6-H_{Ind}), 7,50-7,51 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 4-H_{Ind}), 7,67 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 24,2; 24,5; 25,6; 49,6; 52,6; 115,4; 116,0; 120,3; 121,1; 125,2; 126,1; 127,9; 129,0; 138,3; 146,6; 152,6; 154,3; 184,0. FT-IR (cm⁻¹): 3007, 3035 C-H_{arom.}; 2811, 2854, 2928, 2960 C-H_{alif.}; 1597 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₃H₂₇N₂ 331,2174; rasta 331,2169.

15 11 pavyzdys

2-(4-(pirolidin-1-il)stiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6k)

- Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3H-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 4-(1-pirolidinil)benzaldehido (264 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 268 mg (85 %) junginio **6k**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 6H, 2×CH₃), 2,01-2,03 (m, 4H, 2×NCH₂CH₂), 3.33-3.35 (m, 4H, 2×NCH₂CH₂), 6.56 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,85 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 7,18 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 5-H_{Ind}), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H, 7-H_{Ind}), 7,31 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 6-H_{Ind}), 7,50-7,51 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,59 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 4-H_{Ind}), 7,69 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 24,3; 25,6; 47,7; 52,6; 111,9; 114,2; 120,1; 121,1; 123,4; 124,9; 127,8; 129,3; 139,0; 146,6; 148,8; 154,5; 184,3. FT-IR (cm⁻¹): 3031, 3042 C-H_{arom.}; 2846, 2927, 2961 C-H_{alif.}; 1597 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₂H₂₅N₂ 317,2018; rasta 317,2012.

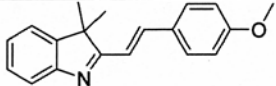
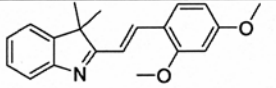
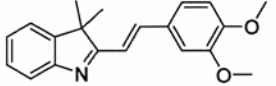
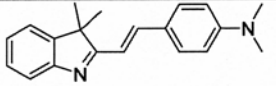
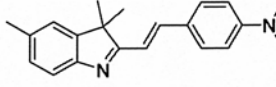
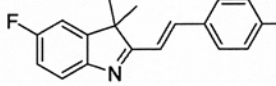
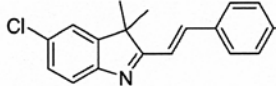
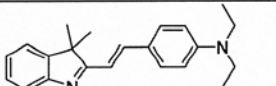
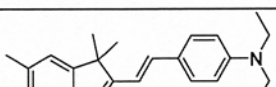
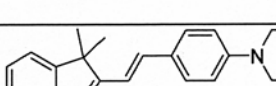
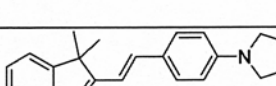
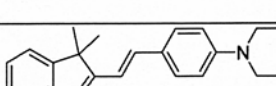
12 pavyzdys

2-(4-morfolinostiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6l)

- Reakcijoje pagal bendrą srautinės sintezės aprašymą iš 2,3,3-trimetil-3H-indolo hidrochlorido (195 mg, 1 mmol) ir 4-(4-morfolinil)benzaldehido (286 mg, 1,5 mmol) buvo gauta 203 mg (61 %) junginio **6l**. ¹H BMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 6H, 2×3-CH₃), 3,85-3,87 (m, 8H, H_{morf}), 6,66-6,67 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,90-6,91 (m, 2H, 3,5-Ph), 6,93 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 7,21 (t, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 7,32 (t, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7,53-7,54 (m, 2H, 2,6-Ph), 7,67 (d, ³J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH). ¹³C BMR (175 MHz, CDCl₃): δ 24,1; 48,5; 52,7; 66,8; 115,1; 116,8; 120,4; 121,2; 125,3; 127,5; 127,9; 129,0; 137,9; 146,6; 151,0; 154,2; 183,9. FT-IR (cm⁻¹): 3027 C-H_{arom.}; 2836, 2869,

2904, 2928, 2970 C-H_{alif.}; 1603 (CH=CH). HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ paskaičiuota C₂₂H₂₅N₂O 333,1967; rasta 317,1961.

1 lentelė. Junginių **6a-l** reakcijų trukmė ir gautos išeigos tėkmės reaktoriuje.

Junginio numeris	Junginio struktūra	Srautinė chemija	
		Reakcijos trukmė, val.	Išeiga %
6a		1	63
6b		1	76
6c		1	58
6d		1	88
6e		1	93
6f		1	98
6g		1	93
6h		1	79
6i		1	95
6j		1	69
6k		1	85
6l		1	61

Apibendrinant, siūlomas išradimas, palyginus su žinomu technikos lygiu, pasižymi tokiais pagrindiniais privalumais:

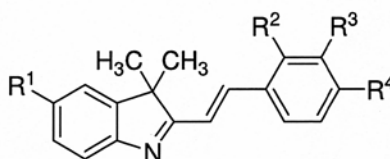
1. 3H-Indolio chloridų kondensacijos reakcija vyksta greičiau, vykdant ją tėkmės reaktoriuje (1 h), negu vykdant kolboje (3-16 h).
- 5 2. Vykdant reakciją tėkmės reaktoriuje susidaro mažiau pašalinių produktų ir gaunamos didesnės išeigos, negu ją vykdant kolboje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 2-Stiril-3,3-trimetil-3H-indolo darinių gamybos būdas, kur būdas apima:

- a) 3H-indolio hidrochlorido ir aldehido tirpinimą etilenglikolyje atskiruose rezervuaruose,
- b) gautų tirpalų dozavimą ir sumaišymą T maišytuve,
- c) kaitinamą vamzdinėje zonoje apie 1 val.,
- d) gauto mišinio veikimą šarmu,
- e) ekstrahavimą tirpikliais ir valymą kolonėlinės chromatografijos būdu.

2. 2-Stiril-3,3-trimetil-3H-indolo dariniai gauti būdu pagal 1 punktą, kurių bendroji formulė



formulė 6

kur

R¹ žymi vandenilį, F, Cl arba metilą;

R² žymi vandenilį arba metoksi;

R³ žymi vandenilį arba metoksi;

R⁴ žymi metoksi, dimetilamino, dietilamino, piperidin-1-il, pirolidin-1-il, morfolin-4-il.

3. Junginys pagal 2 punktą, kuris yra

2-(4-metoksistiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6a);

2-(2,4-dimetoksistiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6b);

2-(3,4-dimetoksistiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6c);

N,N-dimetil-4-((1E)-2-(3,3-dimetil-3H-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6d);

N,N-dimetil-4-((1E)-2-(3,3,5-trimetil-3H-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6e);

N,N-dimetil-4-((1E)-2-(5-fluor-3,3-dimetil-3H-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6f);

N,N-dimetil-4-((1E)-2-(5-chlor-3,3-dimetil-3H-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6g);

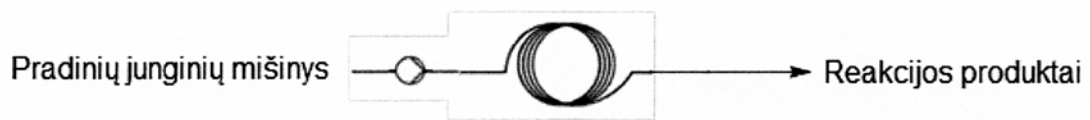
N,N-dietil-4-((1E)-2-(3,3-dimetil-3H-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6h);

N,N-dietil-4-((1E)-2-(3,3,5-trimetil-3H-indol-2-il)vinil)benzenaminas (6i);

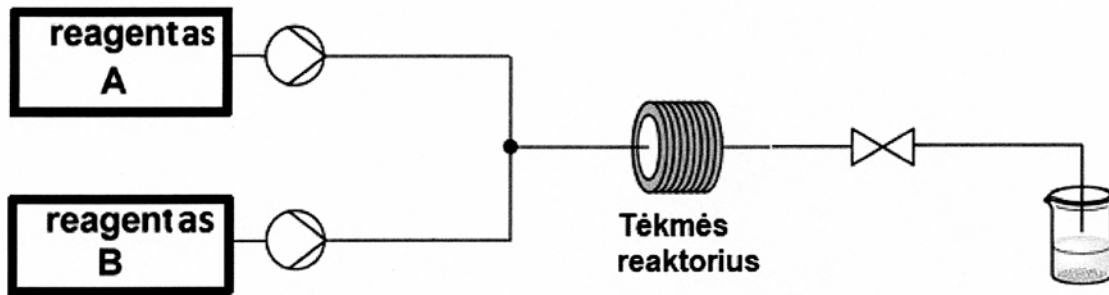
2-(4-(piperidin-1-il)stiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6j);

2-(4-(pirolidin-1-il)stiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6k) arba

2-(4-morfolinostiril)-3,3-dimetil-3H-indolas (6l).



1 pav.



2 pav.