

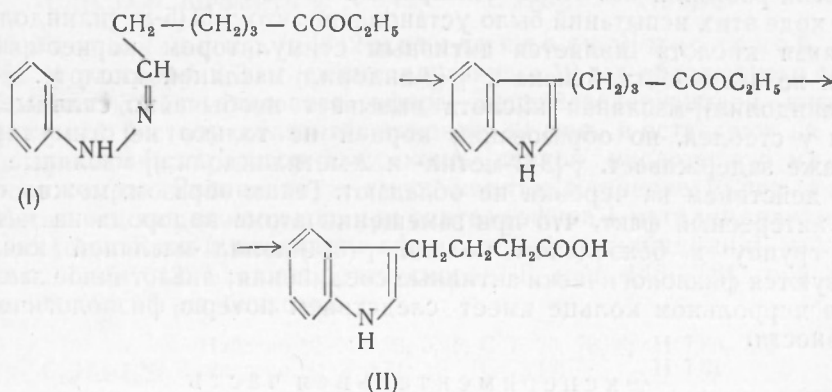
Н. Н. СУВОРОВ и В. К. АНТОНОВ

СИНТЕЗ МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ γ -(3-ИНДОЛИЛ)-МАСЛЯНЫХ КИСЛОТ

(Представлено академиком В. М. Родионовым 7 IV 1952)

В связи с появлением статьи Пашеко (1) о синтезе γ -[3(5-метилиндолил)]-масляной кислоты*, осуществленном им по аналогии с синтезом индолилмасляной кислоты Джексона и Мэнске (2), мы считаем нужным сообщить следующее. Начиная с 1948 г., нами на кафедре органической химии Московского химико-технологического института им Д. И. Менделеева, руководимой акад. В. М. Родионовым, ведутся систематические работы по синтезу замещенных γ -(3-индолил)-масляных кислот для выяснения связи строения этих соединений с их физиологической активностью.

С этой целью нами в 1949 г. был разработан новый синтез γ -(3-индолил)-масляной кислоты (II), основанный на циклизации под действием кислых агентов фенилгидразона этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты (I) (3):



Легко видеть, что этот способ является наиболее общим методом синтеза замещенных индолилмасляных кислот. Пользуясь именно этим методом, нам удалось получить ряд новых соединений этого класса, в том числе, независимо от Пашеко, и γ -[3(5-метилиндолил)]-масляную кислоту. В настоящей статье будет описан синтез метилзамещенных γ -(3-индолил)-масляных кислот.

* Кроме того, в этой же работе описано получение и γ -[3(6-метилиндолил)]-масляной кислоты. Однако строение последней, которая может представлять собой также и γ -[3(4-метилиндолил)]-масляную кислоту, не доказано. Никаких данных о физиологической активности полученных им соединений автор цитированной статьи не приводит.

Наконец, этиловый эфир δ -ацетилвалериановой кислоты был получен из хлорангидрида δ -карбэтоксивалериановой кислоты и метоксимагний-малонового эфира в условиях, описанных Лонгом и Трутманом при синтезе *n*-нитроацетофенона (7). Т. кип. 95—97° при 3 мм. Семикарбазон, т. пл. 99—100°.

Найдено %: N 18,30, 18,33
C₁₀H₁₉O₃N₃. Вычислено %: N 18,34

Этиловый эфир γ -[3(1-метилиндолил)]-масляной кислоты. К раствору 7,5 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты в 15 мл сухого бензола прибавляют 6,4 г (10% избыток) асимметричного метилфенилгидразина. Смесь оставляют на ночь, после чего растворитель отгоняют в вакууме и к остатку приливают раствор 9 мл конц. серной кислоты в 130 мл абсолютного спирта. После кипячения в течение 16 час. реакцию массу выливают на лед. Выпавшее масло извлекают многократно бензолом. Бензольную вытяжку промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, и бензол отгоняют под уменьшенным давлением. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 8,2 г (70% от теоретического, считая на альдегидоэфир). Полученное вещество имеет константы: т. кип. 186—189° при 5 мм; n_D^{20} 1,5505; d_4^{20} 1,0172.

Найдено %: N 5,63, 5,79; C 73,28, 73,35; H 7,95, 7,99
C₁₅H₁₉O₂N. Вычислено %: N 5,71; C 73,46; H 7,81

γ -[3(1-метилиндолил)]-масляная кислота; 1,2 г вышеописанного эфира растворяют в 15 мл 5% спиртового раствора едкого кали. Смесь кипятят в течение 10 мин., выливают в ледяную воду и подкисляют по конго 5% серной кислотой. Осадок отсасывают, промывают и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 0,95 г (89% от теоретического). Т. пл. 103—104° (из смеси бензол — петролейный эфир).

Найдено %: N 6,41, 6,46; C 71,70, 71,84; H 7,05, 7,25
C₁₃H₁₅O₂N. Вычислено %: N 6,45; C 71,83; H 6,96

Этиловый эфир γ -[3(2-метилиндолил)]-масляной кислоты. К раствору 2,36 г фенилгидразина в 10 мл абсолютного спирта прибавляют 3,2 г этилового эфира δ -ацетилвалериановой кислоты. Полученный раствор кипятят в течение 30 мин. и оставляют на ночь. Затем прибавляют раствор 1 мл конц. серной кислоты в 5 мл абсолютного спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 16 час., а затем обрабатывают, как это описано при синтезе эфира 1-метилиндолилмасляной кислоты. Выход этилового эфира γ -[3(2-метилиндолил)]-масляной кислоты 1,45 г (32% от теоретического). Т. кип. 178—181° при 3 мм, т. пл. 68—68,5° (из бензола).

Найдено %: N 5,93, 5,96; C 73,20, 73,36; H 7,86, 7,99
C₁₅H₁₉O₂N. Вычислено %: N 5,71; C 73,46; H 7,81

γ -[3(2-метилиндолил)]-масляную кислоту получают с выходом в 90% от теоретического омылением ее этилового эфира спиртовой щелочью по ранее описанной методике. Т. пл. 85—85,5° (из смеси бензол — петролейный эфир).

Найдено %: N 6,32, 6,23; C 71,62, 71,67; H 7,21, 7,14
C₁₃H₁₅O₂N. Вычислено %: N 6,45; C 71,83; H 6,96

Этиловый эфир γ -[3(5-метилиндолил)]-масляной кислоты. К раствору 4,52 г *n*-толилгидразина в 50 мл сухого бензола прибавляют постепенно 5,2 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты. После стояния в течение ночи смесь кипятят в течение 30 мин., а затем обрабатывают, как это описано при синтезе эфира

1-метилиндолилмасляной кислоты, применяя для циклизации раствор 6 мл конц. серной кислоты в 90 мл абсолютного спирта. Выход 3,3 г (40% от теоретического). Т. кип. 180—184° при 2 мм, т. пл. 44,5—45,5° (из петролейного эфира).

Найдено %: N 5,70, 5,52; C 73,42, 73,49; H 7,51, 7,43
C₁₃H₁₉O₂N. Вычислено %: N 5,71; C 73,46; H 7,81

γ-[3(5-метилиндолил)]-масляную кислоту получают омылением эфира спиртовой щелочью. Т. пл. 152,5—153° (из воды).

Найдено %: N 6,64, 6,59; C 71,81, 71,71; H 6,97, 7,08
C₁₃H₁₅O₂N. Вычислено %: N 6,45; C 71,83; H 6,96

Этиловый эфир γ-[3(7-метилиндолил)]-масляной кислоты получают из 4,94 г *o*-толилгидразина и 5,7 г этилового эфира δ-формилвалериановой кислоты аналогично эфиру 5-метилиндолил-масляной кислоты (растворитель при получении толилгидразона — смесь 50 мл сухого бензола и 20 мл абсолютного спирта). Выход 2,2 г (25% от теоретического). Т. кип. 194—196° при 2 мм, т. пл. 74—74,5° (из петролейного эфира).

Найдено %: N 5,54, 5,69
C₁₃H₁₉O₂N. Вычислено %: N 5,71

γ-[3(7-метилиндолил)]-масляную кислоту получают омылением ее эфира ранее указанным способом. Т. пл. 154—155° (из воды, с потемнением).

Найдено %: N 6,60, 6,65; C 71,71, 71,82; H 6,78, 6,72
C₁₃H₁₅O₂N. Вычислено %: N 6,45; C 71,83; H 6,96

В заключение считаем своим приятным долгом горячо поблагодарить акад. В. М. Родионова за постоянный интерес к настоящей работе.

Поступило
4 IV 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. Pacheco, Bull. Soc. Chim., 633 (1951). ² R. Jackson and R. Manske, J. Am. Chem. Soc., 52, 5029 (1930). ³ Н. Н. Суворов и В. К. Антонов, Авт. свид. 77928 от 4 VI 1949. ⁴ G. Brown et al., J. Org. Chem., 12, 163 (1947). ⁵ E. Ваег, J. Am. Chem. Soc., 64, 1419 (1942). ⁶ Синтезы органических препаратов, сборн. 1, 1950, стр. 429. ⁷ L. Long and H. Troutman, J. Am. Chem. Soc., 71, 2473 (1949).