

Н. Н. СУВОРОВ, В. П. МАМАЕВ и Л. Б. ШАГАЛОВ

**СИНТЕЗ ГАЛОИДЗАМЕЩЕННЫХ γ -(3-ИНДОЛИЛ)
МАСЛЯНЫХ КИСЛОТ**

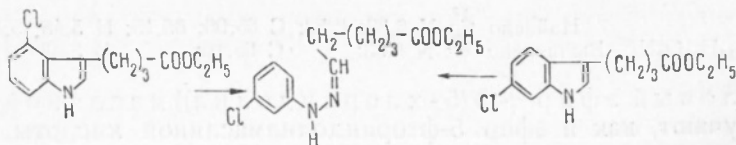
(Представлено академиком В. М. Родионовым 13 X 1953)

Ранее одним из нас был осуществлен синтез не описанных в литературе метилзамещенных⁽¹⁾ и фенилзамещенных⁽²⁾ γ -(3-индолил)масляных кислот. Испытания этих соединений на черенках фасоли⁽³⁾ показали, что алкил- и арилзамещенные в бензольном ядре индолилмасляные кислоты физиологически активны, в то время как введение этих заместителей в пиррольную часть молекулы ведет к полной или почти полной потере активности.

Мы решили осуществить синтез галоидзамещенных индолилмасляных кислот. Было решено выяснить два вопроса: во-первых, как влияет характер галоида на физиологическую активность соединения, для чего были получены 5-фтор-, 5-хлор-, 5-бром- и 5-иод- γ -(3-индолил)масляные кислоты, и, во-вторых, как сказывается на активности положение галоида в бензольном ядре индолилмасляной кислоты. С этой целью были синтезированы 4-, 5-, 6- и 7-монохлорзамещенные γ -(3-индолил)масляные кислоты.

Все эти соединения получались путем циклизации соответствующих фенилгидразонов этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты в условиях реакции Э. Фишера, как это было предложено нами ранее для γ -(3-индолил) масляной кислоты⁽⁴⁾.

Легко видеть, что циклизация *m*-хлорфенилгидразона этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты может протекать в двух направлениях с образованием 4- и 6-хлорзамещенных индольных производных:



Нам удалось установить, что продукт вышеуказанной реакции, имеющий т. пл. 55—57°, в действительности представляет собой эвтектическую смесь этиловых эфиров 4- и 6-хлориндолилмасляных кислот, разделяемую путем хроматографии на безводной окиси алюминия на изомеры с т. пл. 82—83° и 68—69°. Строение последних предполагается доказать встречным синтезом.

Омыление всех полученных эфиров проводилось путем 15-минутного кипячения с 5% спиртовым раствором едкого кали.

Все полученные соединения испытывались как стимуляторы корнеобразования на черенках фасоли Р. Х. Турецкой, которой приносим нашу глубокую благодарность. В ходе этих испытаний установлено:

1) В ряду 5-галогидзамещенных кислот наиболее активным стимулятором корнеобразования является γ -(3 (5-йодиндолил)) масляная кислота; к ней по активности приближается γ -(3 (5-фториндолил)) масляная кислота; γ -(3 (5-броминдолил))масляная кислота обладает меньшей активностью и, наконец, γ -(3 (5-хлориндолил))масляная кислота мало активна. Таким образом, установлен следующий порядок уменьшения активности в ряду 5-галогидиндолил масляных кислот: $J > F > Br > Cl$. Однако даже наиболее активные представители этого ряда как стимуляторы корнеобразования уступают γ -(3-индолил) масляной кислоте.

2) Зависимость активности от положения галоида в бензольном ядре индолилмасляной кислоты изучалась на примере хлорзамещенных. γ -(3 (5-хлориндолил))- и γ -(3 (7-хлориндолил)) масляные кислоты обладают небольшой и сравнимой по величине активностью как стимуляторы корнеобразования. Смесь 4- и 6-хлор- γ -(3-индолил)масляных кислот и отдельные изомеры являются токсичными для растений соединениями и задерживают образование корней.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир γ -(3(5-фториндолил)) масляной кислоты. К раствору 5 г *n*-фторфенилгидразина в 20 мл спирта прибавляют 6 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты. Смесь кипятят в течение 30 мин., затем добавляют 20 мл сухого бензола и растворители отгоняют в вакууме. Остаток кипятят с раствором 4 мл концентрированной серной кислоты в 45 мл абсолютного спирта в течение 16 час. Реакционную массу выливают на лед и выделившееся вещество извлекают эфиром. Эфир отгоняют. Остаток растирают с 2,5 мл смеси бензол-гептан (1:1), оставляют кристаллизоваться при -10° , затем кристаллы отсасывают от смолы и тщательно промывают охлажденной смесью бензол—гептан (1:1). Выход 2,7 г (28,5% от теоретического). Т. пл. 68,5—69,5° (из изооктана).

Найдено %: N 5,50; 5,33
 $C_{14}H_{16}O_2NF$. Вычислено %: N 5,62

γ -(3 (5-Фториндолил)) масляная кислота. 1,7 г вышеописанного эфира растворяют в 15 мл 5% спиртового раствора едкого кали. Раствор кипятят в течение 15 мин., выливают в ледяную воду и подкисляют на конго серной кислотой. Осадок отсасывают, промывают и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 1,5 г (количественный). Т. пл. 121—123° (из толуола).

Найдено %: N 6,33; 6,52; C 65,06; 65,15; H 5,48; 5,48
 $C_{12}H_{12}O_2NF$. Вычислено %: N 6,33; C 65,16; H 5,43

Этиловый эфир γ -(3 (5-хлориндолил)) масляной кислоты получают, как и эфир 5-фториндолилмасляной кислоты, из 5,5 г *n*-хлорфенилгидразина и 6 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты, применяя для циклизации раствор 4 мл концентрированной серной кислоты в 45 мл абсолютного спирта. Выделение данного эфира проводят следующим образом: масло, оставшееся после отгонки эфира, растворяют в 20 мл бензола, к раствору при перемешивании и охлаждении приливают 50 мл гептана и оставляют стоять при -10° . Осадок отсасывают от смолы и промывают холодной смесью бензол—гептан (1:2). Из маточника удается высадить гептаном еще некоторое количество продукта. Суммарный выход 2,5 г (27% от теоретического). Т. пл. 67—68° (из изооктана).

Найдено %: N 5,36; 5,45
 $C_{14}H_{16}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,27

γ -(3(5-Хлориндолил))масляную кислоту получают с количественным выходом омылением ее этилового эфира по ранее описанной методике. Т. пл. 139,5—140,5° (из толуола).

Найдено %: N 5,52; 5,67; C 60,37; 60,51; H 5,22; 5,12
C₁₂H₁₂O₂NCl. Вычислено %: N 5,89; C 60,63; H 5,05

Этиловый эфир γ -(3(5-броминдолил))масляной кислоты получают, как и эфиры предыдущих кислот, из 3,35 г *n*-бромфенилгидразина и 2,85 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты, применяя для циклизации раствор 3 мл концентрированной серной кислоты в 35 мл абсолютного спирта. Выделение этого эфира проводят следующим образом: остаток после отгонки эфира (4,3 г) растворяют в 50 мл бензоле и хроматографируют на 90 г окиси алюминия. Нужный продукт элюируется хлороформом (13 вытяжек по 50 мл каждая), остаток после отгонки последнего растворяют в бензоле и вещество высаживают гептаном. Выход 0,54 г (9,7% от теоретического). Т. пл. 76,5—77° (из гептана).

Найдено %: N 4,43; Br 26,07
C₁₄H₁₆O₂NBr. Вычислено %: N 4,52; Br 25,76

γ -(3(5-Броминдолил))масляную кислоту получают омылением ее этилового эфира по ранее указанному способу. Т. пл. 146—147° (из толуола).

Найдено %: N 4,80; 4,78; C 51,18; 51,33; H 4,48; 4,38
C₁₂H₁₂O₂NBr. Вычислено %: N 4,96; C 51,06; H 4,25

Этиловый эфир γ -(3(5-иодиндолил))масляной кислоты получают обычным способом из 6,9 г *n*-иодфенилгидразина и 4,8 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты, применяя для циклизации раствор 3,2 мл серной кислоты в 36 мл абсолютного спирта. Для выделения данного вещества остаток после отгонки эфира растворяют в 50 мл бензола и хроматографируют на окиси алюминия. Нужно вещество элюируется бензолом (4 вытяжки по 50 мл) и смесью бензол—эфир (1:1) (3 вытяжки по 50 мл). Остаток после отгонки растворителей (0,94 г) кристаллизуют из гептана с добавкой бензола. Выход 0,55 г (5,1% от теоретического). Т. пл. 86—87,5° (из изооктана).

Найдено %: N 4,33; 4,41
C₁₄H₁₆O₂NI. Вычислено %: N 3,92

γ -(3(5-Иодиндолил))масляную кислоту получают омылением ее эфира спиртовой щелочью, как это указано ранее. Т. пл. 154,5—155,5° (из толуола).

Найдено %: N 4,22 (Кьельдаль); 4,34 (Дюма); C* 44,73; 44,56; H 3,54; 3,68
C₁₂H₁₂O₂NI. Вычислено %: N 4,25; C 43,77; H 3,64

Смесь этиловых эфиров γ -(3(4-хлориндолил)) и γ -(3(6-хлориндолил)) масляных кислот получают обычным способом из 10,9 г *m*-хлорфенилгидразина и 12 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты, применяя для циклизации раствор 8 мл концентрированной серной кислоты в 90 мл абсолютного спирта. Остаток после отгонки эфира перегоняют в вакууме, причем получают 4,48 г вещества (24% от теоретического) с т. кип. 205—224° при 0,5 мм. Вещество кристаллизуется в приемнике. Часть его была перекристаллизована из изооктана. Т. пл. 55—57°.

* Завышенные результаты микроопределения углерода в данном веществе объясняются, вероятно, высоким процентным содержанием иода.

Найдено %: N 5,39; 5,51
 $C_{14}H_{16}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,27

Для выделения изомеров 3 г смеси растворяют в 50 мл бензола и хроматографируют на 60 г окиси алюминия. При этом бензолом (7 вытяжек по 50 мл) элюируется 0,56 г вещества, которое растворяют в бензоле и высаживают гептаном. Т. пл. 82—83° (из изооктана, фракция I).

Найдено %: N 5,40; 5,41
 $C_{14}H_{16}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,27

Смесями бензол—хлороформ элюируется фракция II с т. пл. 55,5—57°, не дающая понижения температуры плавления в смеси с продуктом, подвергавшимся хроматографии. Хлороформ (7 вытяжек по 50 мл) извлекает 0,49 г вещества, очищенного осаждением из бензола гептаном (фракция III). Т. пл. 68—69° (из изооктана).

Найдено %: N 5,31; 5,38
 $C_{14}H_{16}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,27

Смесь равных количеств функций I и III имеет т. пл. 52—55°. γ -(3(4-Хлориндолил))- и γ -(3(6-хлориндолил)) масляные кислоты. При омылении спиртовой щелочью смеси изомеров (т. пл. 55—57°) получают вещество с т. пл. 121—122° (из толуола).

Найдено %: N 6,01; 5,91; C 60,28; 60,46; H 5,21; 5,30
 $C_{12}H_{12}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,89 C 60,63; H 5,05

Продукт омыления II фракции не дает понижения температуры плавления в смеси с данным веществом.

Омыление I фракции дает кислоту с т. пл. 145—146,5°.

Найдено %: N 6,12; 6,03
 $C_{12}H_{12}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,89

В результате омыления III фракции образуется кислота с т. пл. 135,5—137°.

Найдено %: N 5,95; 6,06
 $C_{12}H_{12}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,89

Этиловый эфир γ -(3(7-хлориндолил)) масляной кислоты получают, как указано ранее, из 8,1 г о-хлорфенилгидразина и 7,3 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты, применяя для циклизации раствор 8 мл концентрированной серной кислоты в 90 мл абсолютного спирта. Остаток после отгонки эфира растворяют в 5 мл бензола, прибавляют 10 мл гептана и оставляют стоять при -10° . Получают 1,8 г кристаллического вещества. Из маточника удается выделить путем экстракции остатка от отгонки растворителей кипящим гептаном еще 0,4 г. Выход от теоретического 18,6%. Т. пл. 63,5—64,5° (из гептана).

Найдено %: N 5,32
 $C_{14}H_{16}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,27

γ -(3(7-Хлориндолил)) масляную кислоту получают омылением ее эфира спиртовой щелочью. Т. пл. 137—137,5° (из смеси толуол—гептан).

Найдено %: N 5,76; 5,91; C 60,50; 60,68; H 4,87; 5,06
 $C_{12}H_{12}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,89; C 60,63; H 5,05

В заключение считаем своим приятным долгом принести глубокую благодарность акад. В. М. Родионову за постоянный интерес к данной работе.

Поступило
6 X 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. Н. Суворов, В. К. Антонов, ДАН, 84, 971 (1952). ² Н. Н. Суворов, В. К. Антонов, Е. М. Рохлин, ДАН, 91, 1345 (1953). ³ Р. Х. Турецкая, ДАН, 57, 295 (1947). ⁴ Н. Н. Суворов, В. К. Антонов, Авт. свид. 77928, 1949; Н. Н. Суворов, В. К. Антонов, Г. М. Шагалова, Авт. свид. 95779, 1953.