

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

СИНТЕЗ 5-АЛКОКСИ- и 5-АРИЛОКСИ- γ -3-ИНДОЛИЛМАСЛЯНЫХ КИСЛОТ

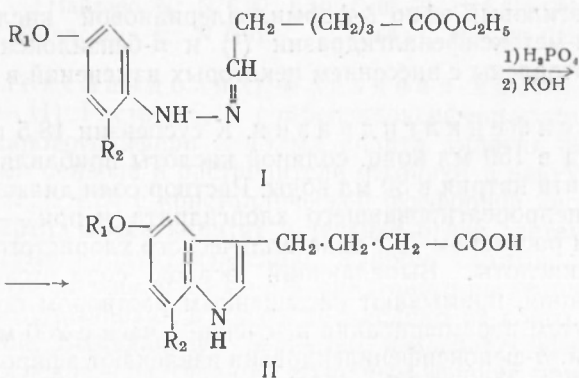
(Представлено академиком И. Н. Назаровым 27 IX 1954)

В предыдущей нашей работе был описан синтез галоидзамещенных γ -3-индолилмасляных кислот (¹). Продолжая исследования по выяснению зависимости физиологической активности замещенных индолилмасляных кислот от их строения, мы решили изучить влияние алкокси- и арил-оксигрупп.

Единственным известным в литературе представителем подобных соединений является γ -[3-(5-этоксиндолил)]-масляная кислота, полученная Мёрфи и Дженкинсом (²) по способу Джексона и Мэнске. Данных об испытании этого препарата как стимулятора роста растений не имеется.

В осуществление поставленной задачи нами были синтезированы 5-метокси-, 5-бензилокси- и 5-фенокси- γ -3-индолилмасляные кислоты. Имея в виду, что введение ароматического связанного хлора в молекулу физиологически активного соединения часто оказывается весьма полезным, было решено получить также и 5-метокси-7-хлориндолилмасляную кислоту.

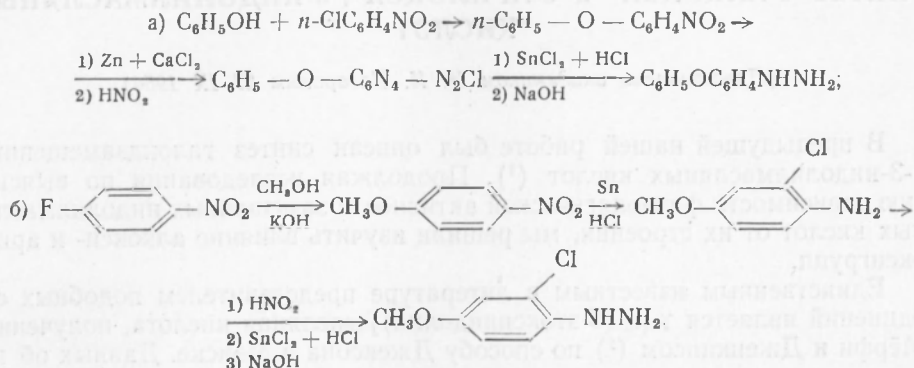
Синтез этих соединений осуществлялся, как и в прежних наших работах (^{1, 3}), путем применения реакции Э. Фишера к соответствующему арилгидразону δ -формилвалерианового эфира:



Циклизацию метоксифенилгидразонов обычно проводят при помощи сухого хлористого водорода в метиловом спирте. Однако выходы индольных производных в этом случае, как правило, низкие. Нами установлено, что лучшие результаты дает безводная фосфорная кислота в спиртовых растворах, причем как выходы, так даже и сама возможность проведения реакции сильно зависят от температуры, вследствие чего процесс целесообразно проводить в том или ином спирте при температуре кипения последнего. Следует указать, что в литературе известно лишь два случая применения фосфорной кислоты при реакции Э. Фишера: один раз ее

вели в водном растворе (4), другой раз — в метанольном (5). Мы проводили циклизацию *n*-метоксифенилгидразона δ -формилвалерианового эфира (I; $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$) в метиловом спирте, *n*-бензилоксифенилгидразона (I; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$) в этиловом, а *n*-метокси-*o*-хлорфенилгидразона (I; $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Cl}$) и *n*-феноксифенилгидразона (I; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$) в пропиловом. Во всех случаях реакция Фишера протекала с хорошими выходами. Омылением полученных при этом эфиров спиртовой щелочью были получены и сами кислоты.

В ходе этих работ нам пришлось синтезировать не описанные в литературе *n*-фенокси- и *n*-метокси-*o*-хлорфенилгидразины, что было осуществлено по схемам а и б, соответственно:



Все полученные индолилмасляные кислоты испытывались как стимуляторы корнеобразования на черенках фасоли Р. Х. Турецкой (6), которой приносим нашу глубокую благодарность. Установлено, что γ -[3-(5-метоксииндолил)]-масляная кислота близка по активности к индолилмасляной кислоте, остальные обладают небольшой активностью.

Экспериментальная часть

Исходный этиловый эфир δ -формилвалериановой кислоты получался согласно (7). *n*-метоксифенилгидразин (8) и *n*-бензилоксифенилгидразин (5) были приготовлены с внесением некоторых изменений в существующие методики.

n-феноксифенилгидразин. К суспензии 18,5 г *n*-аминодифенилового эфира в 150 мл конц. соляной кислоты прибавляют при 0° раствор 7,2 г нитрита натрия в 30 мл воды. Раствор соли диазония фильтруют для удаления непрореагировавшего хлоргидрата и при —5° смешивают с охлажденным раствором 70 г кристаллического хлористого олова в 60 мл конц. соляной кислоты. Выпадающий осадок соли отсасывают после 2-часового стояния, промывают насыщенным раствором поваренной соли и разлагают путем перемешивания в течение 1 часа с 200 мл 25% раствора едкого натра. *n*-феноксифенилгидразин извлекают эфиром и кристаллизуют из изоктана. Выход 3,5 г (54% от теоретического на вступивший в реакцию амин). Т. пл. 56—57°.

Найдено %: N 14,28; 14,44; C 71,64; 71,73; H 6,40; 6,31
 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2$. Вычислено %: N 14,01; C 71,97; H 6,04

Хлоргидрат: т. пл. 182—183° (с разложением, из воды).

Найдено %: Cl 15,12
 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено %: Cl 14,98

n-метокси-*o*-хлорфенилгидразин. К суспензии 16 г хлоргидрата *n*-метокси-*o*-хлоранилина в 200 мл конц. соляной кислоты прибавляют при 0° раствор 6 г нитрита натрия в 20 мл воды. Профильтрованный раствор диазосоединения восстанавливают при — 5° при помощи 55 г кристаллического хлористого олова в 55 мл конц. соляной кислоты. Полученную соль разлагают, как указано выше, при помощи 150 мл 25% раствора едкого натра. Гидразин из выпавшего осадка извлекают горячим метиловым спиртом, высаживают из метанольного раствора водной щелочью и осадок обрабатывают горячим изооктаном. По охлаждении выпадает 4,1 г (29% от теоретического) *n*-метокси-*o*-хлорфенилгидразина. Т. пл. 59—59,5° (из изооктана). Вещество очень неустойчиво, но в вакууме может храниться несколько дней.

Найдено %: N 16,43; 16,28
 $C_7H_9ON_2Cl$. Вычислено %: N 16,23

Этиловый эфир γ -[3(5-метоксииндолил)]-масляной кислоты. Раствор 7,5 г *n*-метоксифенилгидразина и 8,6 г этилового эфира δ -формилвалериановой кислоты в 40 мл спирта кипятят 30 мин., затем прибавляют 30 мл сухого бензола и растворители отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют раствор 15 г кристаллической фосфорной кислоты в 200 мл метилового спирта и смесь кипятят 6,5 час. Раствор выливают в 400 мл воды, выпавший осадок отсасывают, промывают метиловым спиртом и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 5,5 г, из маточника экстракцией эфиром удается получить еще 0,6 г вещества. Общий выход этилового эфира 5-метоксииндолилмасляной кислоты 50,3% от теоретического. Т. пл. 70,5—71,5° (из водного спирта).

Найдено %: N 5,49; 5,55
 $C_{18}H_{19}O_3N$. Вычислено %: N 5,36

γ -[3(5-метоксииндолил)]-масляная кислота (II; $R_1 = OH$, $R_2 = H$). 4 г вышеописанного эфира омыляют путем 15-минутного кипячения с 35 мл 5% спиртового раствора едкого кали. Выход 3,3 г (92% от теоретического). Т. пл. 135—135,5° (из воды, затем из бензола).

Найдено %: N 6,00; 6,10; C 66,69; H 6,21; CH_3O 13,08
 $C_{13}H_{16}O_3N$. Вычислено %: N 6,01; C 66,91; H 6,48; CH_3O 13,30

γ -[3-бензилоксииндолил]-масляная кислота (II; $R_1 = C_6H_5CH_2$, $R_2 = H$). Раствор 5,46 г *n*-бензилоксифенилгидразина и 4,03 г δ -формилвалерианового эфира в 45 мл спирта кипятят 30 мин., затем прибавляют 30 мл бензола и растворители отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют раствор 4,25 г кристаллической фосфорной кислоты в 55 мл абсолютного спирта. Смесь кипятят в течение 6 час., затем выливают в воду и маслянистый продукт извлекают эфиром. Остаток после отгонки последнего кипятят 15 мин. с 40 мл 5% спиртового раствора едкого кали; реакционную массу выливают в воду и подкисляют на конго разбавленной соляной кислотой. Выпадающее вещество извлекают эфиром. Остаток после отгонки последнего растирают с холодным эфиром, причем получают 1,2 г кристаллической бензилоксииндолилмасляной кислоты. Т. пл. 161,5—162,5° (из спирта).

Найдено %: N 4,43; 4,14; C 73,96; 74,12; H 6,42; 6,42
 $C_{19}H_{19}O_3N$. Вычислено %: N 4,53; C 73,76; H 6,19

γ -[3(5-феноксииндолил)]-масляная кислота (II; $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$). Эту кислоту получают аналогично предыдущей из 1,28 г *n*-феноксифенилгидразина и 0,96 г δ -формилвалерианового эфира, применяя для циклизации раствор 1,3 г кристаллической фосфорной кислоты в 15 мл *n*-пропилового спирта (продолжительность кипячения 6 час.). Омыление

маслянистого продукта, образующегося при выливании реакционной смеси в воду, проводят обычным способом, беря 11 мл 5% раствора едкого кали в спирту. Образующаяся при подкислении водно-спиртового раствора кислота скоро закристалливывается. Ее отделяют от смолистых примесей растиранием со смесью бензол — изооктан и с изооктаном. Выход 5-фенил-оксиндолилмасляной кислоты 0,55 г (29% от теоретического). Т. пл. 107—108° (из водного спирта).

Найдено %: N 4,80; 4,75; C 73,13; 73,01; H 5,94; 6,00
 $C_{18}H_{17}O_3N$. Вычислено %: N 4,74; C 73,21; H 5,80

γ -[3(5-метокси-7-хлориадолил)]-масляная кислота (II; $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$). Это вещество получают, как и две предыдущие кислоты, из 3,9 г *n*-метокси-*o*-хлорфенилгидразина и 3,58 г δ -формилвалерианового эфира. Циклизующий агент — 4,5 г кристаллической фосфорной кислоты в 45 мл *n*-пропилового спирта. Полученный в результате выливания реакционной смеси в воду осадок эфира данной кислоты очищают метиловым спиртом и омыляют кипячением с 20 мл 5% спиртового раствора щелочи. После подкисления водно-спиртового раствора получают 1,85 г (31% от теоретического) 5-метокси-7-хлориндолилмасляной кислоты. Т. пл. 135,5—136,5° (из метанола).

Найдено %: N 5,51; 5,52; CH_3O 11,22; 11,18; Cl 13,10
 $C_{13}H_{14}O_3NCl$. Вычислено %: N 5,23; CH_3O 11,59; Cl 13,25

Московский химико-технологический институт
им. Д. И. Менделеева

Поступило
23 IX 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. Н. Суворов, В. П. Мамаев, Л. Б. Шагалов, ДАН, 93, 835 (1953).
² H. Murphy, G. Jenkins, J. Am. Pharm. Assoc., 32, 83 (1943) [Chem. Abstr., 37, 3090^s (1943)].
³ Н. Н. Суворов, В. К. Антонов, ДАН, 84, 971 (1952); Н. Н. Суворов, В. К. Антонов, Е. М. Рохлин, ДАН, 91, 1345 (1953).
⁴ S. Hegel, Ann., 232, 216 (1886).
⁵ C. Mentzer, C. Beaudet, M. Bogy, Bull. Soc. chim., 421 (1953); M. Clerck-Bogy, ibid., 337 (1954).
⁶ Р. Х. Турецкая, ДАН, 57, 295 (1947).
⁷ E. Baer, J. Am. Chem. Soc., 64, 1419 (1942).
⁸ K. Blaikie, W. Perkin, J. Chem. Soc., 125, 313 (1924).