

# ХИМИЯ

Известия ТСХА, выпуск 3, 2002 год

УДК 547

## СИНТЕЗ 3-МЕТИЛ-7-МЕТОКСИИНДОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

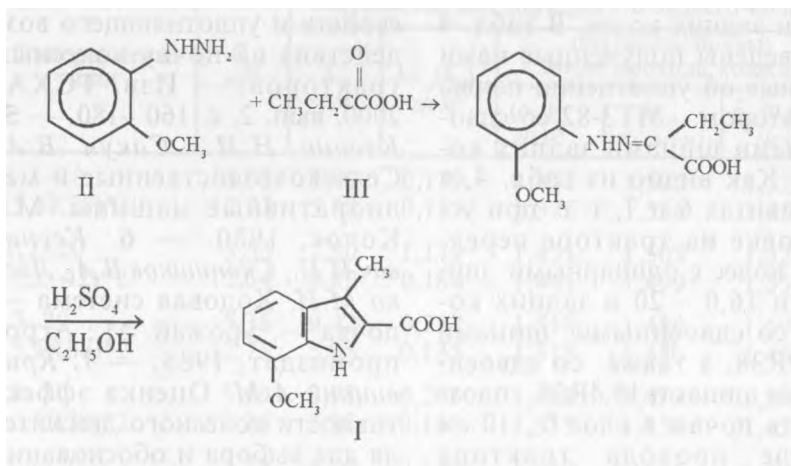
Н. Л. НАМ, И. И. ГРАНДБЕРГ

(Кафедра органической химии)

С целью получения ряда производных по карбоксильной группе, обладающих по литературным данным фармакологической активностью, разработан синтез 3-метил-7-метоксииндол-2-карбоновой кислоты.

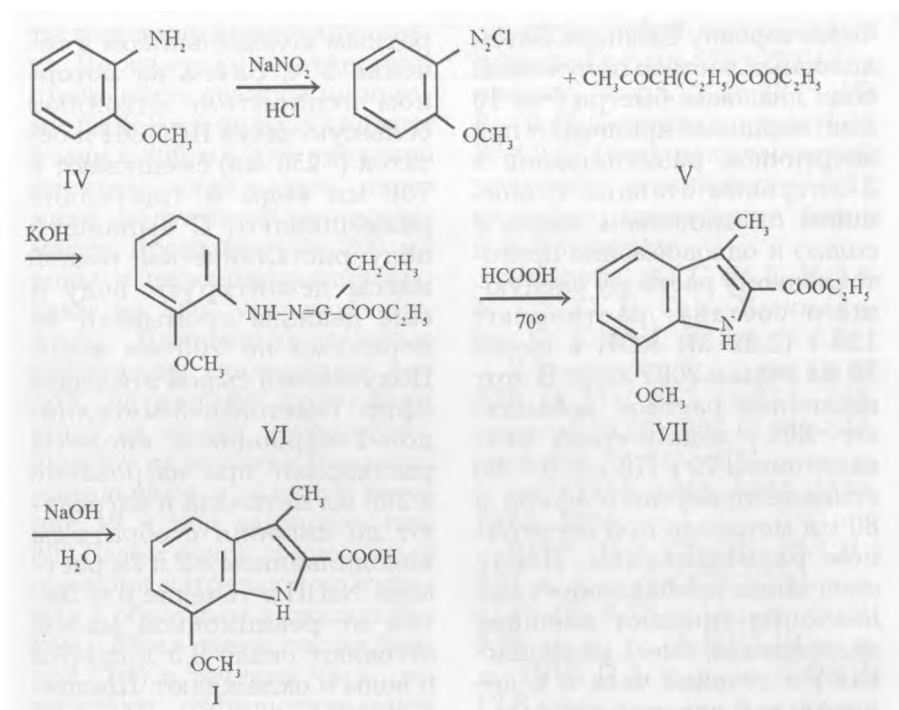
3-Метил-7-метоксииндол-2-карбоновая кислота (I) была

получена Blaikie и Perkin [1] по реакции Фишера:



Однако исходные гидразин (II) и кетокислота (III) малодоступны и дороги, а выход составлял всего 23%. Нами предложен способ по-

лучения кислоты (I) по реакции Джемпа-Клингемана с последующей циклизацией гидразона (VI) 90%  $\text{HCOOH}$  по схеме:



о-Метоксианизидин (IV) и этилацетоуксусный эфир (V) заметно доступнее и дешевле гидразина (II) и кетокислоты (III) и выход кислоты (I) на о-анизидин составил 30%. Следует отметить, что кислота (I) частично декарбоксилируется при сушке ИК-нагревателем, поэтому сушку лучше проводить в вакууме при температуре не выше 80°C.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектр снят на приборе Perkin-Elmer-577 в КВг. УФ-спектр зарегистрирован на спектрофотометре Сре-

cord-M в CH<sub>3</sub>OH, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр снят на приборе Bruker WM-250.

В 1,5 л стакане смешивают при хорошем размешивании мешалкой Хершберга 140 мл (-1,5 М) концентрированной соляной кислоты с 300 г льда и добавляют 62 г (57 мл, 0,5 М) о-анизида при внешнем охлаждении льдом с солью до 0+5°. Затем медленно прикапывают, поддерживая температуру 0+5°, холодный раствор 36 г (0,503 М) NaNO<sub>2</sub>, в 200 мл воды. После окончания прибавления нитрита натрия смесь размешивают еще 20 мин и быстро фильтруют

через воронку Бюхнера. Затем холодный раствор полученной соли диазония быстро (~за 10 мин) порциями приливают при энергичном размешивании в 3-литровом стакане с внешним охлаждением льдом с солью к одновременно приготовленному раствору следующего состава: растворяют 125 г (2,25 М) КОН в смеси 50 мл воды и 200 г льда. В этот щелочной раствор добавляют ~800 г льда и сразу вливают смесь 79 г (78 мл, 0,5 М) этилацетоуксусного эфира и 80 мл метанола при энергичном размешивании. После окончания прибавления соли диазония снимают внешнее охлаждение, смесь размешивают в течение часа и в делительной воронке тщательно встряхивают с 600 мл теплого бензола. Бензольный слой отделяют, промывают его 100 мл воды, фильтруют на воронке Бюхнера диаметром ~70 мм через слой силикагеля толщиной ~1 см. Силикагель промывают 40 мл теплого бензола и бензольные вытяжки упаривают на роторном испарителе.

Полученную в остатке темно-красную массу о-анизилгидразона этилового эфира а-кетомасляной кислоты без очистки смешивают с 300 мл 90% HCOOH. При этом наблюдается слабоэкзотермическая реакция. Далее нагревают до кипения с об-

ратным холодильником в течение 5 ч. Затем на роторном испарителе отгоняют большую часть HCOOH и остаток (~250 мл) смешивают с 700 мл воды и тщательно размешивают. С выпавшей полукристаллической темной массы декантируют воду и еще дважды промывают ее порциями по 200 мл воды. Полученный сырой этиловый эфир 7-метокси-3-метиллиндол-2-карбоновой кислоты растворяют при нагревании в 300 мл метанола и нагревают до кипения с обратным холодильником с 2 л раствора NaOH в течение 6 ч. Затем от реакционной массы отгоняют около 0,5 л спирта и воды и охлаждают. Щелочной раствор в делительной воронке тщательно встряхивают с 300 мл теплого бензола и отбрасывают бензольный экстракт. Затем эту операцию проводят еще дважды бензолом и один раз эфиром. Щелочной раствор фильтруют на воронке Бюхнера диаметром ~70 мм через слой силикагеля толщиной ~2 см, затем силикагель промывают 40 мл теплой воды. Щелочной раствор при размешивании нейтрализуют разбавленной вдвое концентрированной соляной кислотой до pH -2.

Выпадающая темная густая масса 7-метокси-3-метиллиндол-2-карбоновой кисло-

ты медленно кристаллизуется. Через сутки ее отделяют, промывают дважды порциями по 150 мл воды и кипятят 5 мин с 200 мл 20% уксусной кислоты, охлаждают, отделяют полукристаллическую массу, промывают ее 200 мл воды и перекристаллизовывают из 50% уксусной кислоты. Выпавшие темные кристаллы промывают водой, оставляют под слоем воды на сутки, отфильтровывают на воронке Бюхнера, измельчают и сушат в течение 12 ч под вакуумом при 80°. Затем сухой темно-серый порошок нагревают до кипения с обратным холодильником с 60 мл смеси гексан:бензол (3:1) в течение часа, охлаждают, отфильтровывают осадок и снова сушат под вакуумом 12 ч при комнатной температуре.

Получено 31 г (30%) 7-метокси-3-метилиндол-2-карбоновой кислоты, представ-

ляющую собой темно-серый порошок с т. пл. 220–222° (Лит. данные, т. пл. 222–223° [1]).  $R_f = 0,45$  (бензол : ацетон, 4:1);  $R_f = 0,27$  (четырёххлористый; углерод : этилацетат, 5:1), силуфол, проявление йодом с нагреванием.

Найдено, %: С 64,8, Н 5,6, N 7,2.  $C_{11}H_{11}O_3N$ . Вычислено, %: С 64,4, Н 5,4, N 6,8.

УФ-спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 238 (4,21); 243 (4,21); 282, перегиб (3,88); 292 (3,94); 316, перегиб (3,66). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1250, 1315, 1460, 1575, 1670, 2950.

ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CD}_3\text{OD}$ : (3- $\text{CH}_3$ ) 2,51 м. д., с; (7- $\text{OCH}_3$ ) 3,91 м. д., с; (6-Н) 6,78 м. д., д; (5-Н) 6,98 м. д., т; (4-Н) 7,19 м. д., д; (NH) 11,1 м. д., с (COOH) 12,8 шир. с.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Blaikie K. G., Perkin W. H. J. Chem. Soc.*, 1924, v. 125, p. 296.

*Статья поступила  
14 марта 2002 г.*

## SUMMARY

Synthesis of 3-methyl-7-methoxyindol-2-carboxylic acid has been developed for obtaining a number of derivatives on carboxyl group (which have, according to data from literature, pharmacologic activity).