

Посвящается профессору С. Гроновицу
в связи с 75-летием со дня рождения

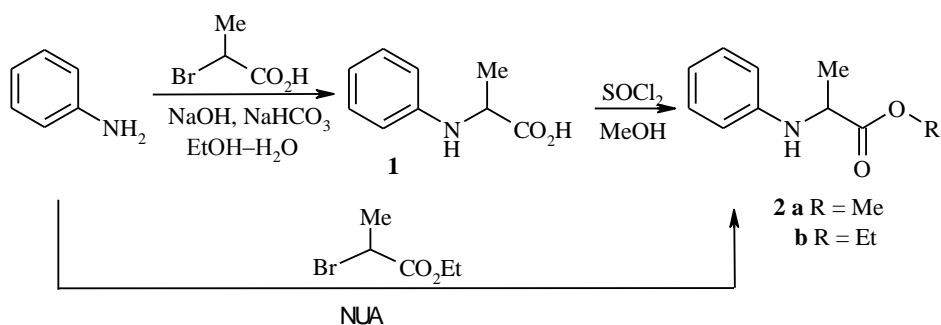
А. В. Куркин, Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, М. А. Юровская

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(ИНДОЛ-1-ИЛ)ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан метод синтеза N-замещенных производных индола из N-фенилаланина, включающий циклизацию по Фишеру соответствующих арил-алкилгидразонов. Исходные гидразины были получены восстановлением соответствующих нитрозаминов. Установлено, что оптимальным методом восстановления является применение металлического цинка в системе метанол–соляная кислота при низких температурах.

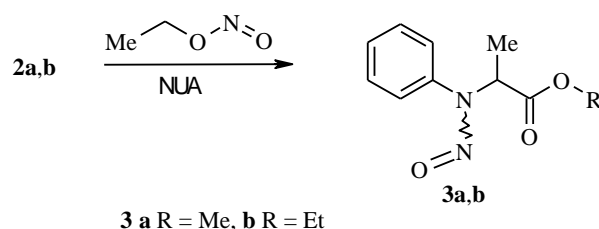
Ключевые слова: эфиры N-амино-N-фенилаланина, эфиры 2-(индол-1-ил)пропионовых кислот, эфиры N-фенилаланина, восстановление N-нитрозаминов, циклизация Фишера.

Огромный интерес к различным производным индола обусловлен широким спектром биологической активности, проявляемой этими гетероциклическими соединениями. Несмотря на то, что к настоящему времени синтезировано большое количество самых разнообразных соединений индольного ряда, в литературе отсутствуют сведения о получении производных 2-(индол-1-ил)пропионовых кислот. Проведенное нами исследование связано с синтезом именно таких соединений, интересных как с позиций медицинской химии, так и в связи с возможностью их использования в синтетической лабораторной и промышленной практике. Для получения 2-(индол-1-ил)пропионовых кислот мы использовали метод Фишера – циклизацию арилгидразонов в индолы, катализируемую кислотными агентами.



В качестве исходных соединений были выбраны эфиры N-фенилаланина **1**. Метилловый эфир **2a** был получен в алкилировании анилина 2-бромпропионой кислотой с последующей этерификацией, этиловый эфир **2b** алкилированием анилина этиловым эфиром 2-бромпропионой кислоты.

Полученные эфиры N-фениланилина нитрозированием этилнитритом смеси тетрагидрофуран–спирт были превращены в N-нитрозосоединения. Соответствующие N-нитрозосоединения **3** были получены с количественными выходами и, по данным ТСХ, не содержали примеси исходного N-фениланилина. Анализ чистоты соединений методом хромато-масс-спектрометрии в этом случае затруднен, поскольку в условиях хроматографирования N-нитрозосоединения разлагаются. Выделение продуктов нитрозирования сводится к удалению летучих примесей при пониженном давлении. Полученные N-нитрозосоединения использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. Согласно данным спектров ЯМР ^1H , N-нитрозосоединения были получены в виде смеси двух геометрических изомеров.



Известен ряд методов превращения N-нитрозоаминов в несимметричные гидразины. Так, например, описано восстановление N-нитрозосоединений с применением SnCl_2 [1], цинковой пылью в водном растворе аммиака и в уксусной кислоте [2, 3], алюмогидридом лития [4], причем последние два способа применяются наиболее часто. Восстановление, как правило, сопровождается разрывом связи N–N, и кроме гидразина образуется вторичный амин, соотношение продуктов может сильно варьироваться в зависимости от используемого восстановителя, условий проведения процесса и строения восстанавливаемого соединения. Мы опробовали несколько восстановительных систем, большинство из них не дало удовлетворительных результатов. В таблице суммированы результаты этих исследований, соотношение амин–гидразин приводится на основании данных хромато-масс-спектрометрии.

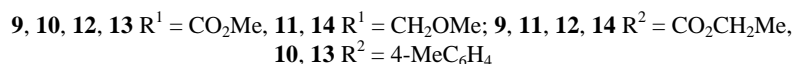
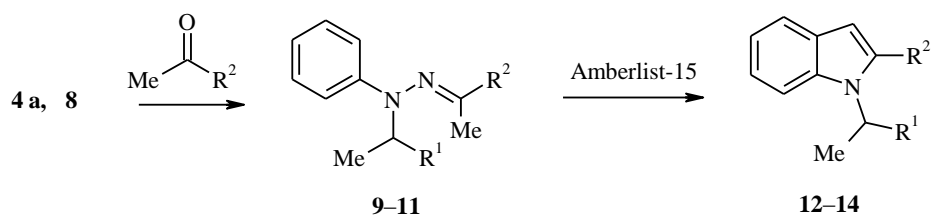
Для большинства использованных нами методов восстановления соотношение гидразин–амин не превышает 1:1, причем, вариации порядка смешения реагентов и температуры реакции не позволяют увеличить выход гидразина. Наилучшие результаты были получены при восстановлении N-нитрозосоединений цинковой пылью в системе метанол–соляная кислота при низких температурах.

Результаты восстановления N-нитрозоаминов **3**

Метод	R	Реагенты	Температура реакции, °C	Соотношение гидразин–амин
А	Et	Zn, NH_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, EtOH– H_2O	–5–0	1:2
Б	Et	Zn, AcOH, EtOH	0–10	1:1
В	Et	SnCl_2 , H_2O , HCl	20	1:100
Г	Me	Zn, HCl, MeOH	–78	18:1

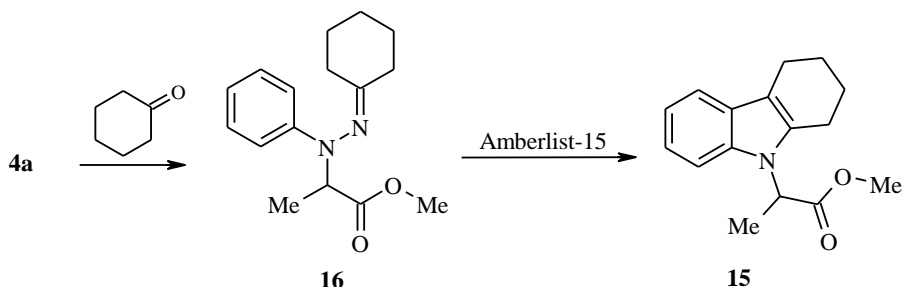
Аналогичное направление фрагментации молекулярного иона характерно и для гидразина **8**: потеря фрагмента CH_2OMe приводит к образованию фрагментарного иона с m/z 135 максимальной интенсивности.

Полученные восстановлением *N*-нитрозосоединений гидразины **4** и **8** были превращены при взаимодействии с этиловым эфиром пировиноградной кислоты и 4-метилацетофеноном в соответствующие гидразоны. Гидразоны **9–11**, представляющие собой стабильные соединения, были охарактеризованы физико-химическими методами.



Для дальнейшего превращения гидразонов в индолы в качестве кислотного катализатора использовалась ионообменная смола Amberlist-15. Такой катализатор для циклизации Фишера успешно применялся и ранее [6].

Гидразоны этилового эфира пировиноградной кислоты **9** и **11** превращаются в соответствующие производные индола **12** и **14** при перемешивании реакционной смеси, содержащей 2.5 мол.-экв. ионообменной смолы Amberlist-15 при 90–100 °С за 3–4 ч, в то время как гидразон *n*-метилацетофенона **10** требует более продолжительного нагревания (6–8 ч) для завершения процесса.



Известно, что арилгидразоны циклогексанона чрезвычайно легко превращаются в соответствующие индолы в условиях циклизации Фишера [7]. Действительно, образование заметных количеств индола **15**, наблюдалось уже при перемешивании смеси гидразина **4** и циклогексанона, с каталитическим количеством *n*-толуолсульфокислоты, т. е. образующийся гидразон **16** легко циклизуется в соответствующий индол в условиях реакции. Эти наблюдения позволили осуществить синтез индола **15** без промежуточного выделения и очистки гидраzone **16**.

Таким образом, мы разработали метод синтеза эфиров 2-(индол-1-ил)-пропионовых кислот, основанный на циклизации Фишера, с общим выходом порядка 30% в расчете на исходный анилин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле или чистых соединений. Хромато-масс-спектральные исследования реакционных смесей и выделенных соединений проводили с использованием газожидкостного хроматографа Carlo Erba/Kratos Fractovap Series 4200, колонка Ultra-1, Hewlett Packard (25 м × 0.2 мм), толщина слоя фазы 0.33 мкм, газ-носитель – гелий (1мл/мин), делитель потока 1:10, температура испарителя 280 °С, градиент температуры от 150 до 280 °С (5 °С/мин). Масс-спектральный детектор ИТД-700 (Finnigan MAT), ионизация – электронный удар, 70 эВ. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AMX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворах в ДМСО-d₆, если не указан другой растворитель, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления измеряли в открытых капиллярах, приведенные значения не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых соединений осуществляли методами ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и газовой хроматографии с масс-спектральным детектором.

N-Фенилаланин (1). К раствору 10.4 г (260 ммоль) NaOH в 400 мл воды добавляют последовательно при охлаждении 24 мл (260 ммоль) 2-бромпропионовой кислоты, 22 г (260 ммоль) NaHCO₃ и раствор 26 г (280 ммоль) анилина в 100 мл этанола. Смесь кипятят 24 ч, раствор концентрируют до объема 150 мл, добавляют разбавленной соляной кислоты до pH ~4–5 и охлаждают до 0 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 34 г (80%) N-фенилаланина, т. пл. 165 °С (этанол). По данным работы [8], т. пл. 163–164 °С.

Гидрохлорид этилового эфира N-фенилаланина 2b. Раствор 0.93 г (10 ммоль) анилина, 1.81 г (10 ммоль) этилового эфира 2-бромпропионовой кислоты и 1.29 г (10 ммоль) этилдиизопропиламина в 40 мл ТГФ кипятят 24 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды и экстрагируют хлористым метиленом (2 × 100 мл). Органический экстракт сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в этаноле и приливают избыток раствора хлороводорода в эфире. Летучие компоненты удаляют в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из смеси этанол–эфир. Получают 1.72 г (75%) белого кристаллического вещества с т. пл. 175–176 °С (из этанола). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 193 [M^+] (15), 120 [$M^+ - CO_2Et$] (100), 77 (12). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.15 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃CH₂); 1.37 (3H, д, *J* = 7.2, CH₃); 4.06 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂CH₂); 4.17 (1H, к, *J* = 7.2, CH); 6.81 (3H, м, Ph); 7.19 (2H, т, *J* = 8.1, Ph); 8.09 (3H, уш. с, NH₃⁺).

Гидрохлорид метилового эфира N-фенилаланина 2a. К суспензии 16.6 г (100 ммоль) N-фенилаланина в 75 мл абсолютного метанола при перемешивании и охлаждении добавляют по каплям 17.85 г (150 ммоль) тионилхлорида в течение 5–10 мин, перемешивают при комнатной температуре 15 мин, затем кипятят 6 ч. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси метанол–эфир, сушат в вакууме над щелочью. Получают 18.77 г (87%) белых кристаллов. Т. пл. 137 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.39 (3H, д, *J* = 7.1, CH₃); 3.63 (3H, с, CH₃O); 4.15 (1H, к, *J* = 7.1, CH); 6.70 (3H, м, Ph); 7.14 (2H, д, *J* = 8.1, Ph); 8.56 (3H, уш. с, NH₃⁺). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 179 [M^+] (10), 120 [$M^+ - CO_2Me$] (100), 104 (4), 77 (9).

Этиловый эфир N-нитрозо-N-фенилаланина (3b). Добавляют 1.2 г (5.2 ммоль) гидрохлорида **2b** в один прием при охлаждении и интенсивном перемешивании в 50 мл холодного раствора 0.29 г (5.2 ммоль) гидроксида калия в воде. Амин экстрагируют эфиром (3 × 50 мл), промывают водой, насыщенным раствором хлорида натрия, экстракт сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток (1 г) растворяют в 10 мл безводного ТГФ, к полученному раствору при охлаждении и перемешивании порциями добавляют 4.5 мл 14% раствора этилнитрита в спирте (~7.2 ммоль). Реакционную смесь выдерживают 12 ч при комнатной температуре в темноте. Летучие компоненты удаляют в вакууме при температуре бани 40 °С, получают 1.14 г (99%) желтоватой маслянистой жидкости. Соединение используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730 (C=O), 1430 (N=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 1.34 (3H, д, *J* = 7.1, CH₃); 4.08 (2H, м, CH₂CH₂); 5.16 (1H, к, *J* = 7.1, CH); 7.46–7.60 (5H м, Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 222 [M^+] (5), 192 [$M^+ - N=O$] (20), 177 (5), 148 (11), 120 (100), (15), 104 (38), 91 (5), 77 (43).

Метилловый эфир N-нитрозо-N-фенилаланина (3a) синтезируют аналогично с выходом 98%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730 (C=O), 1430 (N=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.41

(3H, д, $J = 7.1$, CH₃); 3.63 (3H, е, CH₃O); 5.15 (1H, к, $J = 7.1$, CH); 7.31–7.60 (5H м, Ph). Масс-спектр, m/z (I , %): 208 [M⁺] (7), 178 [M⁺–N=O] (23), 120 (100), 104 (38), 91 (7), 77 (32).

Восстановление этилового эфира N-нитрозо-N-фенилаланина (3b). А. К раствору 1.18 г (5.3 ммоль) соединения **2b** в 5 мл этанола приливают раствор 2 г карбоната аммония в 5 мл воды, охлаждают до –5–0 °С, добавляют 1 г цинковой пыли и при интенсивном перемешивании добавляют по каплям в течение 20 мин 7.5 мл водного раствора аммиака ($d = 0.91$ г/мл). Через 40 мин добавляют еще 1 г цинковой пыли и перемешивают 3 ч при 0 °С, после чего осадок отфильтровывают, промывают 30 мл этанола, фильтрат выливают в 100 мл ледяной воды, водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (5 × 50 мл). Экстракт промывают водой, сушат безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме получают 1.1 г желтоватого масла, которое, по данным хромато-масс-спектрометрии, представляет собой смесь 32% 1-(1-этоксикарбонилэтил)-1-фенилгидразина (**4b**) и 62% соединения **2b**.

Б. К суспензии 5.85 г (90 ммоль) цинковой пыли в растворе 3.32 г этилового эфира **3b** в 75 мл этанола добавляют по каплям при интенсивном перемешивании и охлаждении (0–10 °С) 6 г (5.7 мл, 100 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Перемешивание продолжают 6 ч при той же температуре, после чего реакционную смесь отфильтровывают от избытка цинка, выливают в 100 мл воды со льдом, нейтрализуют раствором аммиака, экстрагируют хлороформом (6 × 50 мл). Органический экстракт промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя в вакууме получают 2.62 г желтоватого масла, которое, по данным хромато-масс-спектрометрии, содержит 50% гидразина **4b** и 50% соединения **2b**.

В. К суспензии 1.2 г (5.4 ммоль) соединения **3b** в 55 мл 1.1 н. HCl добавляют 2.38 г (10.4 ммоль) дигидрата хлорида олова(II). Перемешивают при комнатной температуре 12 ч, добавляют 0.63 г (5.4 ммоль) этилового эфира пировиноградной кислоты и каталитические количества гидросульфата тетрабутиламмония, перемешивают 3 ч, экстрагируют хлороформом (5 × 50 мл). После высушивания безводным сульфатом натрия и удаления растворителя в вакууме получают 1.05 г желтоватого маслянистого соединения, содержащего, по данным хромато-масс-спектрометрии, лишь следовые количества желаемого 1-фенил-1-(2-этоксикарбонилэтил)гидразона этилового эфира пировиноградной кислоты. Основным продуктом восстановления является соединение **2b**. Масс-спектр, m/z (I , %): 208 [M⁺] (32), 135 [M⁺–CO₂Et] (100), 118 (24), 104 (26), 91 (19), 77 (50).

Метиловый эфир 2-(1-фенилгидразино)пропионовой кислоты (4a). Г. К раствору 9 ммоль нитрозамина **3a** в 100 мл абсолютного метанола при охлаждении до –80 °С в атмосфере аргона добавляют 6 мл (72 ммоль) конц. HCl и порциями, при интенсивном перемешивании, 4.68 г цинковой пыли. Реакционную смесь интенсивно перемешивают 6–8 ч при температуре от –80 до –70 °С в атмосфере аргона. Полноту прохождения восстановления контролируют по ТСХ (силикагель, этилацетат–петролейный эфир, 1:3, проявляют спиртовым раствором трихлорида железа). Избыток цинка отфильтровывают, осадок промывают 20 мл метанола, фильтрат упаривают в вакууме при комнатной температуре до объема ~20 мл, выливают в 100 мл воды со льдом и подщелачивают, добавляя 20 мл 24% водного раствора аммиака (рН ~12). Экстрагируют хлористым метиленом (4 × 50 мл), экстракт промывают 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушат безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме получают 1.65 г (95%) желто-бурого маслообразного вещества, которое используется для получения гидразонов без дополнительной очистки. Масс-спектр, m/z (I , %): 194 [M⁺] (25), 135 [M⁺–CO₂Me] (100), 118 (26), 104 (20), 91 (18), 77 (45).

Гидрохлорид N-фенил-2-аминопропанола 6. К суспензии 7.37 г (190 ммоль) алюмогидрида лития в 250 мл абсолютного ТГФ добавляют порциями, не допуская слишком интенсивного кипения, 16 г (97 ммоль) N-фенилаланина. Реакционную смесь кипятят 6 ч, охлаждают до комнатной температуры, осторожно добавляют 10 мл воды, затем 10 мл 10% водного раствора KOH и еще 10 мл воды, после чего перемешивают 1 ч при ~20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают 250 мл ТГФ, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 250 мл хлористого метилена, промывают 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в небольшом количестве абсолютного эфира, приливают избыток раствора хлористого водорода в эфире. После удаления летучих компонентов в вакууме и выдерживания в эксикаторе над KOH остаток перекристаллизуют из смеси ацетон–эфир. Получают 14 г (76%) белых кристаллов, т. пл. 112 °С

(из смеси ацетон–эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 690, 750 (Ar), 2570 (уш, NH), 3400 (уш, OH). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, д, $J = 6.3$, CH_3); [3.70 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 12.4$), 3.78–3.90 (2H, м), $\text{CH}+\text{CH}_2$]; 7.53 (2H, д, $J = 7.5$, Ar); 7.62–7.70 (3H, м, Ar). Найдено, %: C 57.58; H 7.51; N 7.59. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 57.60; H 7.52; N 7.46.

N-Нитрозо-N-фенил-2-аминопропанол (7). Растворяют 1.5 г (8 ммоль) гидрохлорида N-фенилаланинола **6** в 20 мл метанола и при охлаждении добавляют охлажденный раствор 0.45 г (8 ммоль) KOH в 10 мл метанола. Выпавший осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл хлористого метилена, промывают 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушат безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении получают 1.15 г N-фенилаланинола, который превращают в N-нитрозо-N-фенилаланинол аналогично получению этилового эфира N-нитрозо-N-фенилаланина. Выделяют 1.35 г (99%) буроватой вязкой жидкости, которую используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , смесь изомеров в соотношении 1:1.3), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 и 1.38 (3H, 2 д, $J = 7.1$ и $J = 6.8$, соответственно, CH_3); [3.69 и 5.15 (2H, 2 м), 4.91 и 5.15 (1H, 2 м), $\text{CH}+\text{CH}_2$]; 7.05 (2H, д, $J = 7.5$, Ar); 7.41–7.55 (3H, м, Ar).

N-(1-Метоксипропил-2)-N-нитрозоанилин (5). Растворяют 3.43 г (19 ммоль) нитрозоаминопропанола **7** в 40 мл свежеперегнанного ТГФ, охлаждают до -80°C , добавляют 4 г (285 ммоль) метилиодида и 0.62 г (26 ммоль) гидрида натрия, реакцию смесь медленно нагревают до комнатной температуры, перемешивают 1 ч. Полноту прохождения реакции контролируют по ТСХ (силикагель, этилацетат–гексан, 1:1). Реакционную смесь разлагают, добавляя 2 мл воды, после чего ТГФ удаляют в вакууме, остаток разбавляют 25 мл воды, экстрагируют хлороформом (4×25 мл). Органический экстракт сушат безводным сульфатом натрия, после удаления растворителя в вакууме получают 3.5 г (93%) желто-бурого вещества, которое вводят в реакцию восстановления без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ^1H (смесь изомеров в соотношении 1:1.3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 и 1.30 (3H, 2 д, $J = 7.2$ и $J = 7.1$, соответственно, CH_3); 3.16 и 3.33 (3H, 2 с, CH_3O); [3.34–3.54 (2H, 2 м), 5.10–5.25 (1H, 2 м), $\text{CH}+\text{CH}_2$]; 6.99–7.59 (5H, 2 м, Ar).

1-(1-Метоксипропил-2)-1-фенилгидразин (8). К суспензии 0.76 г (20 ммоль) аломогидрида лития в 30 мл абсолютного ТГФ по каплям при перемешивании добавляют раствор 3.5 г (18 ммоль) нитрозоанилина **5** в 40 мл ТГФ в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре и оставляют на 12 ч. Для разложения добавляют 1 мл воды и 0.5 мл 10% водного раствора KOH, осадок отфильтровывают, промывают ТГФ (3×50 мл). Фильтрат упаривают, остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме получают 3 г (75%) темно-желтого масла. Для получения аналитического образца полученный гидразин переводят в соответствующий гидрохлорид. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (3H, д, $J = 6.5$, CH_3); 3.27 (3H, с, CH_3O); 3.37 (1H, д, д, $J = 4.7$, $J = 10.3$, CH_2); 3.49 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 10.3$, CH_2); 3.87 (1H, м, CH); 7.17 (1H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.26 (2H, д, $J = 7.5$, Ar); 7.40 (2H, т, $J = 7.4$, Ar); 10.17 (3H, уш. с, NH_3). Масс-спектр, m/z (I , %): 180 [M^+] (20), 135 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$] (100), 118 (40), 104 (27), 91 (27), 77 (55).

(1-Метоксикарбонилэтил)фенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (9). При перемешивании 0.55 г (4.7 ммоль) этилового эфира пировиноградной кислоты добавляют к 0.92 г (4.7 ммоль) метилового эфира 2-(1-фенилгидразино)-пропионовой кислоты, добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты, перемешивают при комнатной температуре 1 ч, оставляют реакцию смесь на 12 ч, затем разбавляют 30 мл бензола и перемешивают с 1 г безводного сульфата натрия 2 ч. Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на сухой колонке в системе петролейный эфир–этилацетат с градиентом концентрации до 15 об.% последнего, получают 0.9 г (64%) гидразона в виде вязкой желтоватой жидкости. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (Ar), 1705, 1750 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 1.28 (3H, д, $J = 7.1$, CH_3CH); 1.50 (3H, с, CCH_3); 3.61 (3H, с, CH_3O); 4.18 (2H, к, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 4.58 (1H, к, $J = 7.1$, CH_3CH); 7.00 (2H, д, $J = 7.8$, Ar); 7.12 (1H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.33 (2H, т, $J = 8.4$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.10 (CH_3); 15.70 (CH_3); 16.82 (CH_3). 51.72, 60.73, 65.72, 123.16 (2C, CH); 124.63, 128.99 (2C, CH); 144.25, 146.98, 164.54 ($\text{C}=\text{O}$); 171.83 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z (I , %): 292 [M^+] (25), 233 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$] (100), 159 (23), 118 (70), 104 (35), 77 (33), 42 (55).

(1-Метоксипропил-2)фенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (11) получают аналогично гидразону **9** в виде вязкого масла с выходом 73%. Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3CH); 1.34 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 1.55 (3H, с, CCH_3); 3.36 (3H, с, CH_3O); [3.44 (1H, м), 3.72 (1H, д, $J = 9.8, 7.2$), 3.88 (1H, м), $\text{CH}+\text{CH}_2$]; 4.27 (2H, к, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 6.98 (2H, д, $J = 7.3$, Ar); 7.09 (1H, т, $J = 7.5$, Ar); 7.28 (2H, т, $J = 7.5$, Ar). Масс-спектр, m/z (I , %): 278 [M^+] (10), 233 [$\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OMe}$] (100), 201 (7), 159 (12), 118 (42), 104 (12), 77 (17), 45 (53).

(1-Метоксикарбонилэтил)фенилгидразон *n*-метилацетофенона (10). К раствору 0.68 г (3.5 ммоль) метилового эфира 2-(1-фенилгидразино)пропионовой кислоты в 10 мл бензола добавляют 0.47 г (3.5 ммоль) *n*-метилацетофенона и каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь кипятят 8 ч с насадкой Дина–Старка. Растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью гексан–этилацетат с градиентом концентрации до 5 об.% последнего. Получают 0.76 г (70%) гидразона в виде желтоватого масла, кристаллизующегося при стоянии, т. пл. 57 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (Ar), 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3CH); 2.01 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 3.57 (3H, с, CH_3O); 4.73 (1H, к, $J = 6.8$, CH_3CH); 6.80–6.91 (3H, м, Ar); 7.18–7.23 (4H, м, Ar); 7.26 (2H, д, $J = 8.1$, Ar). Масс-спектр, m/z (I , %): 310 [M^+] (28), 251 [$\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$] (59), 223 (8), 167 (9), 132 (100), 118 (13), 104 (9), 91 (28), 77 (12).

Циклизация гидразонов (общая методика). Растворяют 1.55 ммоль гидразона в 15 мл толуола, добавляют 0.8 г (3.5 ммоль-экв.) ионообменной смолы Amberlist-15 и при интенсивном перемешивании выдерживают реакционную смесь при 90–100 °С в течение 4–8 ч, смолу отфильтровывают, промывают 30 мл этилацетата, фильтрат упаривают в вакууме, остаток фильтруют через слой силикагеля, при необходимости перекристаллизовывают.

Метилловый эфир 2-(2-этоксикарбониллиндол-1-ил)пропионовой кислоты (12). Выход 87%. Т. пл. 53–55 °С (из смеси эфир–петролейный эфир). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705, 1745 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 1.65 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3CH); 3.60 (3H, с, CH_3O); 4.29 (2H, к, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 6.02 (1H, к, $J = 6.8$, CH_3CH); 7.16 (1H, т, $J = 7.4$); 7.34 (1H, т, $J = 7.5$); 7.36 (1H, с, 3-H); 7.69 (1H, д, $J = 8.7$); 7.71 (1H, д, $J = 8.1$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.11, 17.22, 52.11, 52.72, 60.63, 110.84, 111.30, 120.84, 122.58, 125.25, 125.46, 126.62, 138.58, 161.27 (C=O); 170.88 (C=O). Найдено, %: C 65.40; H 6.11; N 5.03. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 65.44; H 5.09; N 5.09.

Метилловый эфир 2-(2-(4-толил)индол-1-ил)пропионовой кислоты (13). Выход 71%. Т. пл. 92–93 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.60 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3CH); 2.38 (3H, с, CH_3); 3.62 (3H, с, CH_3O); 5.27 (1H, к, $J = 6.9$, CH_3CH); 6.50 (1H, с, 3-H); 7.08 (1H, т, $J = 6.8$); 7.15 (1H, т, $J = 7.8$); 7.27 (1H, д, $J = 8.1$); 7.33 (2H, д, $J = 7.5$); 7.39 (2H, д, $J = 7.5$); 7.58 (1H, д, $J = 7.8$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.17, 20.87, 52.54, 52.70, 102.24, 110.87, 119.90, 120.55, 121.68, 128.30, 129.15 (2C); 129.25, 129.48 (2C); 135.76, 137.45, 141.08, 171.15 (C=O). Масс-спектр, m/z (I , %): 293 [M^+] (100), 234 [$\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$] (83), 220 (22), 204 (17), 179 (7). Найдено, %: C 77.97; H 6.57; N 4.78. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 77.79; H 6.53; N 4.77.

Этиловый эфир 1-(1-метоксипропил-2)индол-2-илкарбоновой кислоты (14). Выход 53%. Вязкая жидкость. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 1.55 (3H, д, $J = 7.2$, CH_3CH); 3.14 (3H, с, CH_3O); 3.71 (1H, д, $J = 10.0$, $J = 5.6$, CH_2); 3.96 (1H, д, $J = 10.0$, $J = 8.4$, CH_2); 4.30 (2H, к, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 5.74 (1H, м, CH_3CH); 7.11 (1H, т, $J = 7.1$); 7.24–7.32 (2H, м); 7.68 (1H, д, $J = 8.1$); 7.71 (1H, д, $J = 8.4$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.15, 16.42, 51.00, 58.06, 60.51, 73.66, 110.94, 113.04, 123.30, 122.66, 124.62, 126.11, 127.98, 137.88, 161.59 (C=O). Масс-спектр, m/z (I , %): 261 [M^+] (90), 229 (11), 216 [$\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OCH}_3$] (60), 170 (100), 201 (7), 144 (54), 116 (25), 89 (18), 45 (70). Найдено, %: C 68.91; H 7.38. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68.94; H 7.33.

1-(1-Метоксикарбонилэтил)-2,3,4,5-тетрагидрокарбазол (15). К раствору 0.78 г (4 ммоль) метилового эфира соединения **4a** в 10 мл бензола добавляют 0.39 г (4 ммоль) циклогексанона, каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты и кипятят 8 ч с насадкой Дина–Старка. Образование гидразона **16** было подтверждено хромато-масс-спектрометрически (m/z (I , %): 274 [M^+] (5), 215 [$\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Me}$] (100), 118 (50), 104 (15), 96 (80), 77 (63), 69 (18), 55 (30)). Бензол удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в 40 мл толуола, добавляют 2 г ионообменной смолы Amberlist-15 и интенсивно перемешивают 3 ч при 90–100 °С. Смолу отфильтровывают, промывают 60 мл этилацетата, фильтрат упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, в системе гексан–этилацетат с градиентом концентрации до 5 об.% последнего. Получают 0.63 г (61%) вязкой жидкости. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.59 (3H, д, $J = 7.2$, CH_3CH); 1.73–1.92 (4H, м); 2.54–2.74 (4H, м); 3.64 (3H, с, CH_3O); 5.40 (1H, к,

$J = 7.2$, CH_3CH); 6.98 (1H, т, $J = 7.4$); 7.02 (1H, т, $J = 7.1$); 7.22 (1H, д, $J = 8.1$); 7.38 (1H, д, $J = 7.1$). Масс-спектр, m/z (I , %): 257 [M^+] (35), 198 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$] (100), 170 (30), 156 (5), 143 (3), 128 (4), 115 (4), 98 (3), 77 (3). Найдено, %: С 74.73; Н 7.50; N 5.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 74.68; Н 7.44; N 5.44.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Lunn, E. B. Sansone, *J. Org. Chem.*, **49**, 3470 (1984).
2. B. T. Hayes, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc. (C)*, 1088 (1970).
3. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **29**, 1949 (1959).
4. F. W. Schueler, C. Hanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4996 (1951).
5. U. Oguz, G. G. Guilbeau, M. L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2873 (2002).
6. Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa, Y. Kamimura, M. Jzaki, *Heterocycles*, **22**, 1211 (1984).
7. E. Wolthuis, *J. Chem. Educ.*, **56**, 343 (1979).
8. T. Sasaki, K. Mori, M. Ozno, *Synthesis*, 280 (1985).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119234,
Россия
e-mail: indolcom@mtu-net.ru

Поступило в редакцию 10.10.2002