ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
Քիմիական գիտություններ XIII, № 4, 1960 Химические науки

А. Л. Минджоян, С. Г. Агбалян

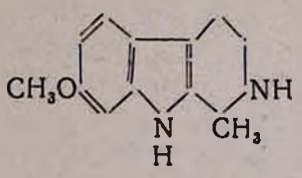
Синтезы на основе гармина и тетрагидрогармина

Сообщение III. Цианэтилирование тетрагидрогармина и гармина

Вскоре после установления структуры эффективного гипотензивного алкалоида резерпина повсюду были начаты работы по синтезу его простых аналогов [1]. Целью этих исследований было выяснить, действительно ли активность резерпина зависит от строения всей молекулы или обусловливается наличием в ней отдельных групп.

В настоящей работе приводятся данные о синтезе продуктов цианэтилирования тетрагидрогармина и гармина, которые интересовали нас, поскольку нитрильная группа представляет широкие возможности для дальнейшего синтеза простых аналогов резерпина, содержащих β-карболиновый фрагмент структуры алкалоида.

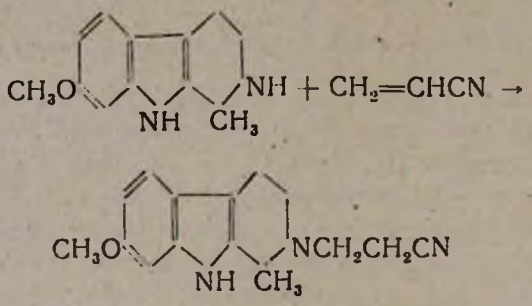
Необходимо отметить, что до сих пор решены далеко не все вопросы, связанные с цианэтилированием азотосодержащих соединений. Для конденсированных систем типа α- и β-карболинов, которые подобно тетрагидрогармину



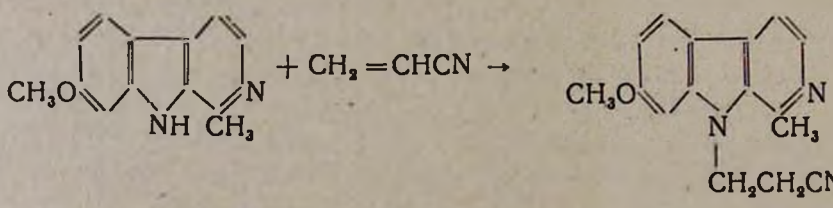
содержат в молекуле два атома азота различного характера, в литературе не имелось никаких указаний. В то же время цианэтилирование пиперидина и индола, из которых образована циклическая система тетрагидрогармина, хорошо изучены. Известно, что пиперидин и его аналоги цианэтилируются черезвычайно легко [2]. Соединения типа индола и карбазола цианэтилируются в присутствии щелочных катализаторов [3].

Вероятнее всего было предполагать, что тетрагидрогармин должен цианэтилироваться по азоту пиперидинового ядра. Однако первые опыты, поставленные нами с эквимолекулярными количествами акрилонитрила и тетрагидрогармина в бензоле и толуоле в присутствии едкого кали, были безуспешными: в этих условях тетрагидрогармин не реагировал с акрилонитрилом. Изменение условий реакции, а именно взаимодействие тетрагидрогармина с избытком акрилонитрила в присутствии едкого кали без применения растворителей, привело к получению продукта моноцианэтилирования. Довольно легко тетрагидро-

гармин цианэтилировался в избытке акрилонитрила и без катализатора, причем полученный продукт оказался индентичным веществу, полученному в присутствии едкого кали. В их инфракрасных спектрах имеется частота, характерная для нитрильной группы (2270 $см^{-1}$). Таким образом, можно было заключить, что цианэтилировался азот пиперидинового ядра, хотя бы потому, что цианэтилирование по индольному азоту невозможно без применения щелочных катализаторов:



Тем не менее, для подтверждения этого предположения нам казалось необходимым проверить реакционную способность индольного азота в β-карболиновой системе по отношению к акрилонитрилу. Удобным объектом для этой цели является гармин. Наши опыты показали, что гармин цианэтилируется довольно трудно: он не реагирует с акрилонитрилом в присутствии сухого едкого кали в избытке акрилонитрила при температуре кипения последнего, а также при нагревании в запаянной трубке до 150°, приводящем к полимеризации акрилонитрила. Реакция не идет и в присутствии 40%-ного водного раствора едкого кали. Лишь при применении в качестве катализатора гидроокиси триметилбензиламмония (Тритон В) был получен с почти количественным выходом продукт цианэтилирования гармина Ind-N-(β-цианэтил)гармин (нитрильной группе отвечает характерная частота 2275 $см^{-1}$):



Эти данные являются веским доказательством того, что цианэтилирование тетрагидрогармина, идущее без катализаторов, а также в присутствии едкого кали, происходит исключительно по азоту пиперидинового ядра с обрзованием Py-N-(β-цианэтил) тетрагидрогармина.

Py-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармин и Ind-N-(β-цианэтил)гармин были омылены до соответствующих кислот: Py-N-(β-карбоксиэтил)-тетрагидрогармина и Ind-N-(β-карбоксиэтил)гармина.

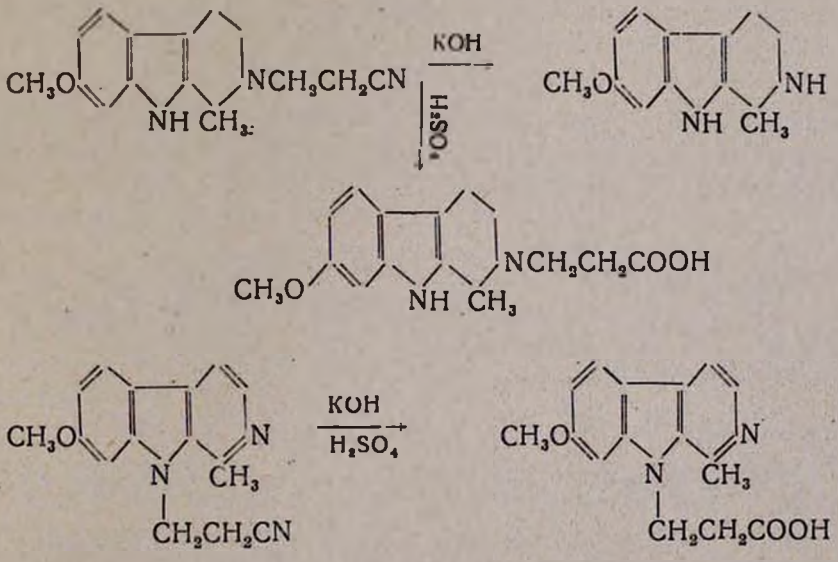
При щелочном гидролизе Ind-N-(β-цианэтил)гармина был получен и выделен в виде хлоргидрата Ind-N-(β-карбоксиэтил)гармин

(1750 $см^{-1}$). В аналогичных условиях не удалось омылить Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармин. Неожиданно продуктом гидролиза оказался не Ру-N-(β-карбоксиэтил)тетрагидрогармин, а тетрагидрогармин. Подобное же явление наблюдали Рапопорт, Смит и Ньюман [4] при попытке осуществить щелочной гидролиз алкилмеркаптопропионитрилов:

$$RSCH_2CH_2CN \rightarrow RSH + CH_2{=}CHCN$$

Децианэтилирование N-цианэтилированных α-аминокислот изучали Буцкус и Денис [5].

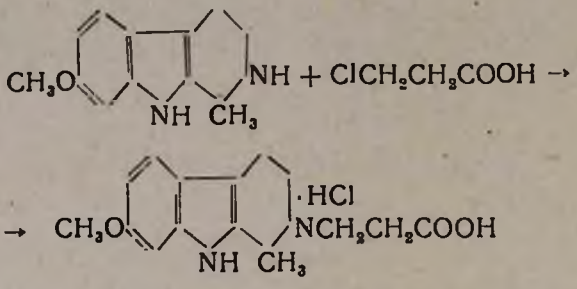
При кислотном же гидролизе не происходит отщепления акрилонитрила. Исходя из имеющихся данных, мы провели гидролиз продуктов цианэтилирования в смеси уксусной и серной кислот, хотя приходилось опасаться деметилирования гармина и тетрагидрогармина. Результаты опытов показали, что кислотный гидролиз приводит к образованию Ру-N-(β-карбоксиэтил)тетрагидрогармина (1700, 1718, 1740 $см^{-1}$)*, выделенного нами в виде хлоргидрата и Ind-N-(β-карбоксиэтил)гармина (1750 $см^{-1}$), выделенного в виде сернокислой соли. Таким образом, при этих условиях гидролиза деметилирования не произошло:



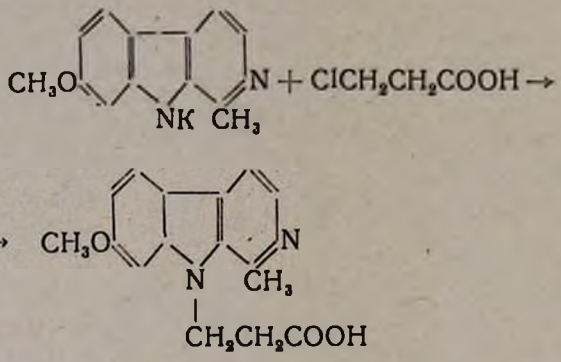
Идентичность продуктов омыления с веществами, полученными встречным синтезом, совершенно бесспорно доказала бы строение продуктов цианэтилирования гармина и тетрагидрогармина.

* Карбоксильной группе в Ру-N-(β-карбоксиэтил)тетрагидрогармине отвечают 3 интенсивные частоты.

Взаимодействием тетрагидрогармина с β-хлорпропионовой кислотой был получен Ру-N-(β-карбоксиэтил) тетрагидрогармин (1700, 1718, 1740 $см^{-1}$):



Ind-N-(β-карбоксиэтил)гармин (1750 $см^{-1}$) был получен взаимодействием гармин-калия с β-хлорпропионовой кислотой:



Идентичность продуктов гидролиза с кислотами, полученными прямым синтезом, подтверждена элементарным анализом, определением температур плавления и данными инфракрасной спектроскопии.

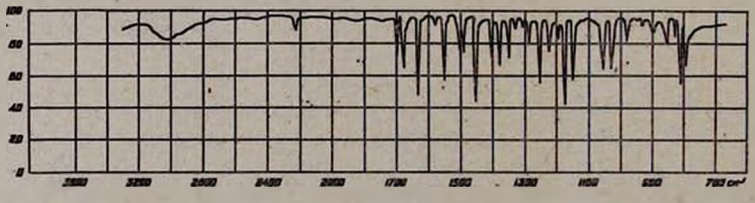


Рис. 1. Инфракрасный спектр Ру-N (β-цианэтил) тетрагидрогармина.

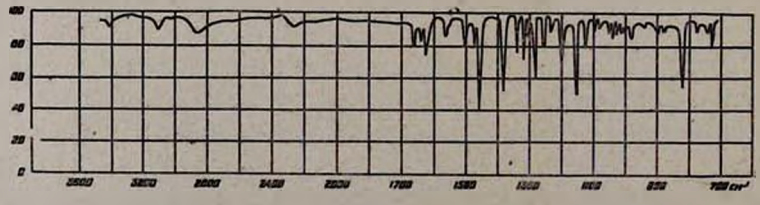


Рис. 2. Инфракрасный спектр Ind-N (β-цианэтил)гармина.

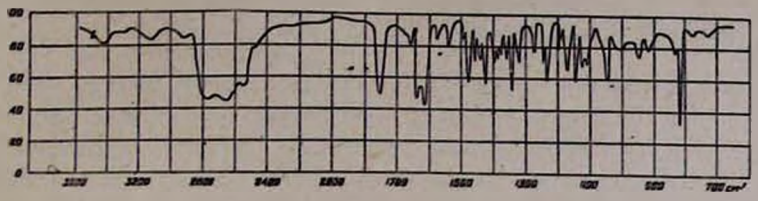


Рис. 3. Инфракрасный спектр хлоргидрата Ру-N (β-карбоксиэтил) тетрагидрогармина.

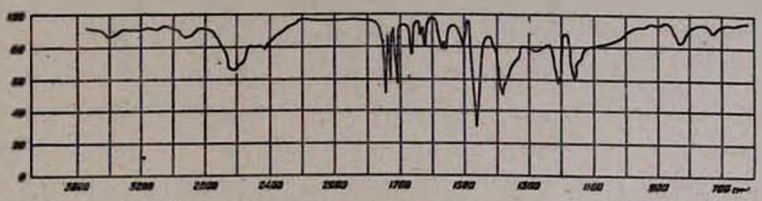


Рис. 4. Инфракрасный спектр хлоргидрата Ind-N (β-карбоксиэтил) гармина.

Экспериментальная часть

Ру-N-(β-цианэтил) тетрагидрогармин. А. В круглодонной колбе с обратным холодильником нагревали на водяной бане 2,16 *г* (0,01 моля) тетрагидрогармина, 4 *мл* акрилонитрила, 60 *мг* едкого кали. Через 8 часов смесь, ставшую прозрачной густой массой желтого цвета, растворили в 40%-ном горячем этиловом спирте. При медленном охлаждении осели светло-кремовые пластинки с т. пл. 81°. Выход 2,3 *г*. Вещество содержит одну молекулу кристаллизационной воды. При расплавлении она удаляется, но на воздухе вещество снова образует кристаллогидрат Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина:

Найдено %: C 66,49; H 7,68; N 14,91
$C_{16}H_{19}ON_3 \cdot H_2O$. Вычислено %: C 66,87; H 7,63; N 14,63.

Б. В круглодонной колбе нагревали те же количества тетрагидрогармина и акрилонитрила. Выход Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина 2,4 *г*, т. пл. 81°.

Хлоргидрат получили действием эфирного раствора хлористого водорода на спиртовый раствор Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина. Выпавший белый осадок плавится при 105° (с разложением), содержит молекулу кристализационной воды.

Найдено %: Cl 11,12; C 60,04; H 7,01; N 12,75
$C_{16}H_{18}O \cdot N_3Cl \cdot H_2O$. Вычислено %: Cl 10,99; C 59,53; H 7,18; N 13,01.

Пикрат, полученный взаимодействием спиртовых растворов Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина и пикриновой кислоты, представляет собою красные кристаллы; содержит 1 молекулу кристализационной воды, т. пл. 178—179° (разлож.).

Найдено %: C 51,42; H 4,85; N 16,29
$C_{22}H_{22}O_5N_6 \cdot H_2O$. Вычислено %: C 51,21; H 4,69; N 16,28.

Ind-N-(β-цианэтил)гармин. В колбе с обратным холодильником нагревали 2,12 *г* гармина, 4 *мл* акрилонитрила и 4 *мл* 7%-ного раствора гидроокиси триметилбензиламмония. При нагревании на водяной бане гармин полностью растворился, затем выпал объемистый белый осадок. Через 2 часа колбу охладили, добавили 100 *мл* воды и отфильтровали белые чешуйчатые кристаллы. Выход 2,5 *г*. После перекристаллизации из 95%-ного этилового спирта получили 2,35 *г* Ind-N-(β-цианэтил)гармина с т. пл. 202—203°.

Найдено %: C 72,30; H 5,69; N 15,30
$C_{16}H_{19}ON_3$. Вычислено %: C 72,27; H 5,65; N 15,16.

Хлоргидрат. Белые кристаллы после переосаждения из метанола эфиром. Содержит молекулу кристаллизационной воды, т. пл. 270° (с разлож.).

Найдено %: C 51,05; H 6,69; Cl 11,67; N 13,71
$C_{16}H_{16}O_2N_3Cl \cdot H_2O$. Вычислено %: C 51,57; H 6,62; Cl 11,66; N 13,80.

Пикрат—желтые кристаллы с т. пл. 219—220°. Содержит 1 молекулу кристаллизационной воды.

Найдено %: C 51,87; H 4,27; N 16,66
$C_{22}H_{18}O_8N_6 \cdot H_2O$. Вычислено %: C 51,60; H 3,95; N 17,00.

Щелочной гидролиз Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина. В колбе нагревали смесь 2,87 *г* (0,01 моля) Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина и 10 *мл* 10%-ного раствора едкого кали. Через 2 часа маслянистый слой исчез, образовались нерастворимые в воде кристаллы. Их отфильтровали, промыли водой, т. пл. 199°. Смешанная проба не дает депрессии с тетрагидрогармином.

Кислотный гидролиз Ру-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина. В круглодонной колбе нагревали 2,87 *г* тетрагидрогармина со смесью 1,8 *мл* концентрированной серной кислоты, 4 *мл* ледяной уксусной кислоты и 3,5 *мл* воды. После десятичасового кипячения нейтрализовали образовавшийся раствор гидроокисью аммония и выпарили досуха. Для очистки от неорганических солей остаток обработали сухим метанолом, отфильтровали от нерастворившихся солей и выпарили метанол; эту операцию повторили дважды. Метанольный раствор подкислили эфирным раствором хлористого водорода и осадили образовавшийся хлоргидрат абсолютным эфиром. После трехкратного переосаждения метанольного раствора эфиром образовались зелено-черные кристаллы, плавящиеся с разложением в пределах 235—245°. Выход 1,65 *г*.

Найдено %: C 57,52; H 6,87; N 8,76; Cl 10,82
$C_{16}H_{23}O_3N_2Cl$. Вычислено %: C 57,14; H 6,81; N 8,61; Cl 10,86.

Щелочной гидролиз Ind-N-(β-цианэтил)гармина. В круглодонную колбу поместили 1,35 *г* (0,005 моля) Ind-N-(β-цианэтил) гармина

и избыток 10%-ного раствора едкого кали (10 *мл*). Смесь кипятили 4 часа, после охлаждения подкислили соляной кислотой до кислой реакции на конго, прозрачный раствор выпарили в фарфоровой чашке на водяной бане. Из остатка абсолютным этанолом извлекли хлоргидрат и дважды переосадили его из спирта эфиром. Получено 0,65 *г* вещества с т. пл. 273°.

Найдено %: C 60,38; H 5,72; N 8,55; Cl 11,10
$C_{16}H_{18}O_3N_2Cl$. Вычислено %: C 59,77; H 5,64; N 8,98; Cl 11,04.

Кислотный гидролиз Ind-N-(β-цианэтил)гармина. В круглодонной колбе нагревали 2,65 *г* (0,01 моля) Ind-N-(цианэтил)гармина и смесь 1,8 *мл* концентрированной серной кислоты, 4 *мл* уксусной кислоты и 3,5 *мл* воды. После восьмичасового кипячения отфильтровали кристаллический продукт розового цвета с т. пл. 225°. Выход 2,45 *г*.

Найдено %: C 49,78; H 4,85; N 7,21; Cl 8,34
$C_{16}H_{18}O_7N_2S$. Вычислено %: C 50,16; H 5,00; N 7,31; Cl 8,36.

Хлоргидрат Ind-N-(β-карбоксиэтил) гармина. 2,12 *г* (0,01 моля) гармина кипятили 6 часов с 0,16 *г* (0,15 моля) едкого кали в 35 *мл* сухого ксилола. Затем к образовавшемуся гармин-калию прибавили 2,7 *г* (0,025 моля) β-хлорпропионовой кислоты и кипятили еще 6 часов. Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровали, промыли водой, высушили и растворили в метаноле. Действием эфирного раствора хлористого водорода получили белые кристаллы хлоргидрата Ind-N-(β-карбоксиэтил)гармина с т. пл. 273°, выход 2,1 *г*.

Найдено %: C 59,59; H 5,81; N 9,29; Cl 11,10
$C_{10}H_{18}O_3N_2Cl$. Вычислено %: C 59,77; H 5,64; N 8,98; Cl 11,03.

Хлоргидрат Ру-N-(β-карбоксиэтил) тетрагидрогармина. 4,32 *г* (0,02 моля) тетрагидрогармина кипятили 12 часов с 1,08 *г* (0,01 моля) β-хлорпропионовой кислоты в сухом ксилоле. По охлаждении отфильтровали хлоргидрат тетрагидрогармина. Ксилол испарили до объема в 5 *мл*, разбавили сухим эфиром и отфильтровали еще некоторое количество хлоргидрата тетрагидрогармина. Хлоргидрат Ру-N-(β-карбоксиэтил)тетрагидрогармина получили из фильтрата действием эфирного раствора хлористого водорода. Хлоргидрат после двукратного переосаждения из сухого метанола абсолютным эфиром выпадает в виде зеленого порошка. Выход 1,7 г. Плавится с разложением в пределах 235—245°.

Найдено %: C 56,88; H 6,87; N 8,72; Cl 10,87
$C_{16}H_{22}O_3N_2Cl$. Вычислено %: C 57,14; H 6,81; N 8,61; Cl 10,81.

Выводы

1. Проведено цианэтилирование гармина в присутствии гидроокиси триметилбензиламмония; получен Ind-N-(β-цианэтил)гармин и омылен в Ind-N-(β-карбоксиэтил)гармин.

2. Доказано, что тетрагидрогармин цианэтилируется по азоту пиперидинового ядра с образованием Py-N-(β-цианэтил)тетрагидрогармина, который далее был омылен в Py-N-(β-карбоксиэтил)тетрагидрогармин.

3. Строение синтезированных кислот доказано встречным синтезом.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 22 V 1960

Ս. Լ. Մջոյան, Ս. Գ. Աղբալյան

ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ ՀԱՐՄԻՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՀԱՐՄԻՆԻ ՇԻՄԱՆ ՎՐԱ

Հաղորդում III. Հարմինի և տետրահիդրոհարմինի ցիանէթիլումը

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ներկա աշխատանքում բերվում են տվյալներ հարմինի և տետրահիդրոհարմինի ցիանէթիլման ռեակցիայի մասին։

Հարմինի և տետրահիդրոհարմինի ցիանէթիլված ածանցյալները մեղ հետաքրքրում էին այն կապակցությամբ, որ նիտրիլսլին խումբը մեծ հնարավորություններ է տալիս հետագայում սինթեզելու β-կարբոլինային հատված պարունակող ռեզերպինի պարզ անալոգներ։

Հարկավոր է նշել, որ α և β-կարբոլինների տիպի կոնդեսված սիստեմների համար, որոնք տետրահիդրոհարմինի նման մոլեկուլի մեջ պարունակում են ազոտի երկու տարբեր բնույթի ատոմներ, ցիանէթիլման վերաբերյալ գրականության մեջ ցուցումներ չկան։

Փորձերը ցույց տվեցին, որ տետրահիդրոհարմինը ցիանէթիլվում է միայն պիպերիդինային ազոտի հաշվին, կատալիզատորի բացակայությամբ, գոյացնելով Py-N-(β-ցիանէթիլ)տետրահիդրոհարմին։

Հարմինը ցիանէթիլվում է միայն տրիմեթիլբենզիլամոնիումի հիդրօքսիդի (տրիտոն B) ներկայությամբ, գոյացնելով Ind-N-(β-ցիանէթիլ)հարմին։

Ցիանէթիլման պրոդուկտները սապոնացված են մինչև համապատասխան թթուները Py-N-(β-կարբօքսիէթիլ)տետրահիդրոհարմին և Ind-N-(β-կարբօքսիէթիլ)հարմին։

Ստացված թթուների կառուցվածքն ապացուցված է վերջիններիս սինթեզով—տետրահիդրոհարմինից ու β-քլորպրոպիոնաթթվից և, համապատասխանաբար՝ հարմին, կալիումից և β-քլորպրոպիոնաթթվից։

ЛИТЕРАТУРА

1. *M. Protiva, Z. J. Vejdelek*, Coll. **8**, 3978 (1959); пат. США 2,850, 501 [C. A. **53**, 12309g (1959)]; пат. США 2, 759, 000 [C. A. **51**, 3669 (1957)]; *М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская*, ЖОХ **29**, 3269 (1959); *Н. И. Корецкая, А. В Данилова, М. М. Уткин*, ЖОХ **27**, 542 (1957).
2. *А. П. Терентьев, Е. Терентьева*, ЖОХ **12**, 415 (1942).
3. *А. П. Терентьев, А. Н. Кост*, Реакции и методы исследования органических соединений **2**. Госхимиздат, Москва, 1952, 84.
4. *L. Rapoport, A. Smith, M. S. Newman*, J. Am. Chem. Soc. **69**, 693 (1947).
5. *Г. Ф. Буцкус, Г. И. Денис*, ЖОХ **30**, 1317 (1960).