

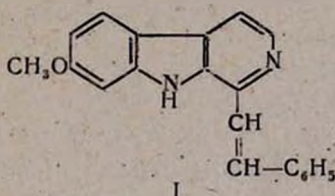
Л. В. Хажакян, А. В. Мхитарян, Г. Л. Григорян и Г. Т. Татевосян

Производные индола

Сообщение XII. К вопросу о строении бензилиденгармина и некоторых его производных

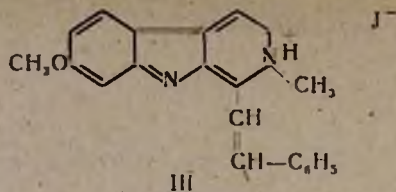
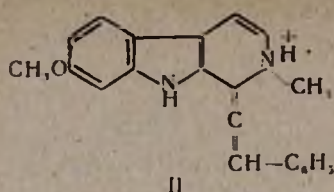
Способность гармина реагировать с бензальдегидом с образованием бензилиденового производного была установлена еще до выяснения строения этого алкалоида [1]. С помощью этой реакции была обнаружена метильная группа, находящаяся в α -положении пиридинового кольца, что в значительной мере способствовало установлению строения гармина.

После окончательного установления структуры гармина [2] для бензилиденового производного была принята формула (I):



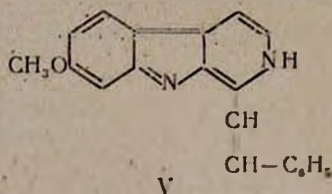
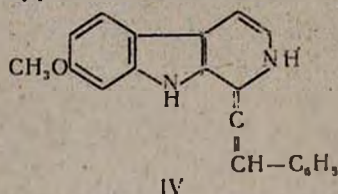
Хазенфратц и Сутра [3], изучившие некоторые свойства бензилиденгармина, нашли, что это основание, содержащее два атома азота, присоединяет только одну молекулу йодистого метила. Действием едкого кали на раствор образовавшейся соли эти авторы получили свободное основание — N-метилбензилиденгармин в виде красного кристаллического вещества. Поскольку N-метилбензилиденгармин является третичным основанием, Хазенфратц и Сутра пришли к заключению, что продукт присоединения йодистого метила к бензилиденгармину является йодгидратом третичного основания; при этом авторы не приводят структурных формул йодметилата бензилиденгармина и образующегося из этой соли свободного основания.

Свойства бензилиденгармина и его солей детально изучались Коноваловой и Ореховым [4]. Эти авторы установили, что продукт присоединения йодистого метила к бензилиденгармину выделяет свободное основание не только при действии сильных щелочей, но и при действии водного аммиака на холоду. Исходя из этого факта, Коновалова и Орехов, подобно Хазенфратцу и Сутра, приходят к заключению, что соединение, образуемое бензилиденгармином с йодистым метилом, является йодгидратом третичного амина. Для этой соли авторы принимают одну из двух следующих структур (II и III), не делая выбора между ними:



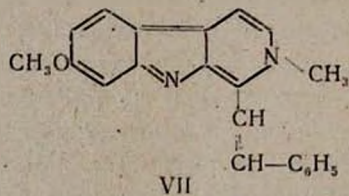
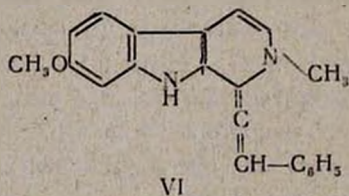
Формула (II) производится из формулы (I) исходного основания путем перемещения атома водорода от первого углеродного атома боковой цепи к атому азота с образованием алленовой группировки, а формула (III) — миграцией атома водорода от индольного азота к атому азота пиридинового кольца; в последнем случае ароматическая система связей карболинового ядра переходит в изокарболиновую систему.

Исходя из формул (II) и (III), Коновалова и Орехов принимают для исходного основания бензилиденгармина в качестве возможных формул строения структуры (IV) и (V), не исключая при этом и структуры (I):



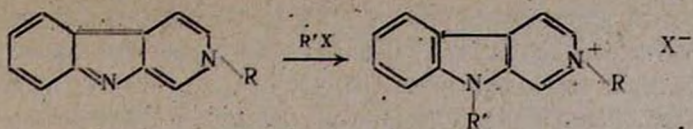
И в этом случае авторы воздерживаются от окончательного выбора между тремя возможными структурами.

Для красного основания — N-метилбензилиденгармина, образующегося при действии щелочи или аммиака на йодметилат бензилиденгармина, Коновалова и Орехов, в соответствии с формулами (II) и (III), предложенными для этой соли, принимают структуры (VI) или (VII):

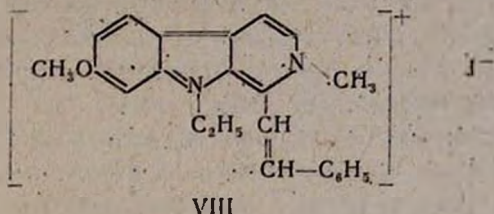


Несмотря на отсутствие в статье определенных высказываний, Коновалова и Орехов, по-видимому, дают предпочтение формуле (VII) (см. ниже).

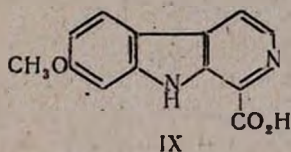
Кипячением спиртового раствора N-метилбензилиденгармина с избытком йодистого этила Коновалова и Орехов получили йодэтилат этого основания. Кермак и сотрудники [5] установили, что при взаимодействии ангидрониевых оснований карболинового ряда с алкилгалогенидами алкильная группа присоединяется к индольному атому азота; при этом изокарболиновая система связей исходного основания переходит в более устойчивую ароматическую систему связей:



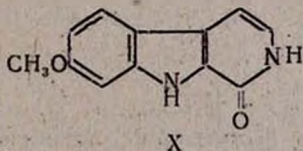
Эта закономерность на ряде новых примеров была подтверждена Коноваловой и Ореховым [4]. Исходя из указанной закономерности и формулы (VII), принятой ими для N-метилбензилиденгармина, Коновалова и Орехов выражают строение полученной соли структурой (VIII), в которой этильная группа связана с азотом индольного ядра. Однако и в этой соли, по мнению Коноваловой и Орехова, имеется изокарболиновая система связей, вследствие чего положительный заряд оказывается локализованным на индольном атоме азота:



Изложенные выше представления Хазенфратца и Сутра, а также Коноваловой и Орехова о строении бензилиденгармина и его солей не соответствуют имеющимся в настоящее время сведениям о строении и свойствах β -карболинов, их солей и производящихся от них ангидрониевых оснований. Эти представления противоречат и некоторым экспериментальным данным, полученным еще в ранних работах Перкина и Робинсона. Так, при окислении бензилиденгармина марганцевокислым калием Перкин и Робинсон [1] получили норгарминкарбовую кислоту (IX):



что подтверждает формулу (I) и исключает структуру (IV), содержащую алленовую группировку. При окислении соединения строения (IV) надо было ожидать образования 3-оксо-11-метокси-3,4-дигидро- β -карболина (X):

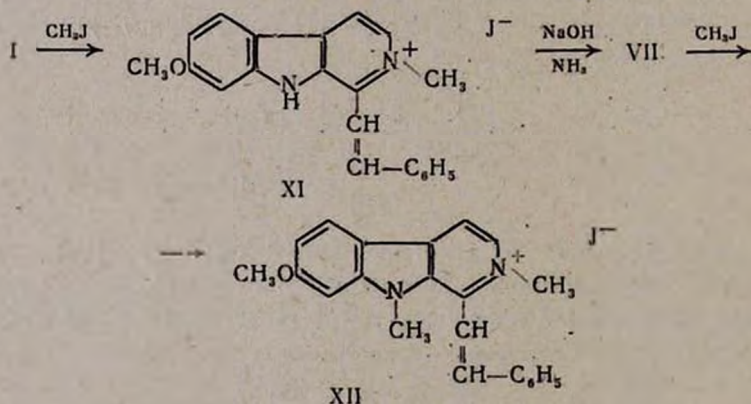


или продуктов дальнейшего окислительного и гидролитического расщепления этого лактама.

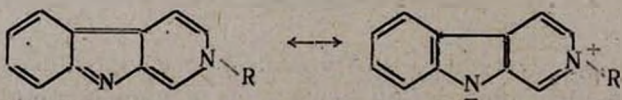
Хорошо известно, что неустойчивая изокарболиновая система связей сохраняется лишь в том случае, если пиридиновый атом азота

карболинового ядра алкилирован. Если же при этом азоте оказывается атом водорода, то соединение перегруппировывается, приобретая более устойчивую ароматическую систему связей. Поэтому формула (V), содержащая изокарболиновую систему связей и вторичный атом азота в пиридиновом кольце, также может быть отвергнута, как не имеющая аналогий. Это заключение подтверждается и различием в окраске бензилиденгармина (светло-желтый) и N-метилбензилиденгармина (карминово-красный). Ангидрониевые основания, как известно, отличаются от соответствующих карболиновых оснований более яркой и глубокой окраской. Следует отметить, что Коновалова и Орехов также рассматривают различную окраску этих двух оснований как свидетельство их различного строения.

Согласно развитым Робинсоном и сотрудниками [6], а также и другими авторами [7] представлениям о свойствах и строении β -карболинов и соответствующих им ангидрониевых оснований, описанные выше превращения бензилиденгармина могут быть выражены лишь следующим образом: присоединением йодистого метила к бензилиденгармину (I) образуется четвертичная соль строения (XI), которая при действии щелочи (или аммиака), подобно прочим четвертичным карболиниевым солям, образует ангидрониевое основание (VII)*. Коновалова и Орехов также принимают формулу (VII) как одну из двух возможных структур N-метилбензилиденгармина. При взаимодействии ангидрониевого основания (VII) со второй молекулой йодистого метила, в соответствии с указанной выше закономерностью, образуется новая карболиниевая соль (XII), метилированная при индольном атоме азота и содержащая устойчивую ароматическую систему связей:



* По мнению подавляющего большинства авторов, ангидрониевые основания карболинового ряда являются мезомерными соединениями, строение которых выражается ковалентно-хиноидной и биполярно-ароматической предельными структурами:



Поскольку после указанной работы Коноваловой и Орехова, содержащей некоторые недостаточно обоснованные предположения о строении бензилиденгармина и его производных, в литературе не было новых высказываний по этому вопросу, мы сочли целесообразным синтезировать соединения (I), (VII), (XI) и (XII) и получить новые спектральные данные, характеризующие строение этих веществ.

Первые опыты получения бензилиденгармина по прописи Перкина и Робинсона [1] (кипячение смеси гармина с избытком бензальдегида) показали, что в этих условиях реакция протекает не полностью; продукт реакции содержит непрореагировавший гармин, отделение которого требует дробной кристаллизации. Поэтому последующие опыты проводились в присутствии катализатора — уксусного ангидрида, широко применяемого в реакциях конденсации альдегидов с α - и γ -пиколинами и их аналогами; полученный в этих условиях бензилиденгармин не содержит исходного алкалоида.

В ИК спектре бензилиденгармина имеется полоса поглощения в области 1620 см^{-1} , характерная для двойной связи, сопряженной с бензольным кольцом [8] при наличии полосы поглощения связи $\text{N}=\text{C}$. Отсутствие какого-либо поглощения в области $1950\text{--}2000\text{ см}^{-1}$, свидетельствующее об отсутствии алленовой группы [9] и наличие полосы поглощения в области 3465 см^{-1} , характерной для NH -группы гармина [10], исключают формулы (IV) и соответственно (V).

Йодметилат бензилиденгармина приготовлен по прописи Коноваловой и Орехова кипячением метанольного раствора основания с избытком йодистого метила [4].

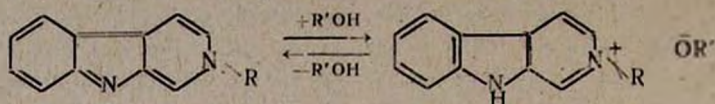
В ИК спектре этой соли отсутствуют полосы поглощения в области $2000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$. Это обстоятельство доказывает, что йодметилат бензилиденгармина является четвертичной солью, так как любая другая соль, содержащая $\text{RR}'\text{R}''\text{NH}$ -группу, имеет в указанной области одну или несколько полос поглощения [11]. Тем самым подтверждается структура (XI) и исключаются предложенные Коноваловой и Ореховым структуры (II) и (III).

N-Метилбензилиденгармин получен по прописи Хазенфратца и Сутра [3] действием едкого кали на теплый метанольный раствор йодметилата бензилиденгармина.

В ИК спектре этого основания отсутствует полоса поглощения в области $1950\text{--}2000\text{ см}^{-1}$, характерная для алленовой группы [9], и следовательно, строение N-метилбензилиденгармина не может выражаться формулой (VI). С другой стороны, отсутствие полосы поглощения в области $3460\text{--}70\text{ см}^{-1}$, характерной для NH -группы гармина [10], подтверждает изокарболиновую структуру (VII).

Коновалова и Орехов получали четвертичные соли N-алкилбензилиденгармина кипячением спиртовых растворов оснований с алкилгалогенидами. Известно, однако, что в полярных гидроксилсодержащих

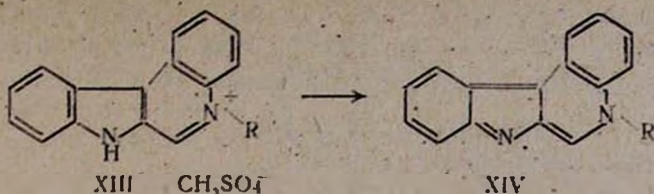
растворителях ангидрониевые основания находятся в равновесии с соответствующими карболиниевыми ионами [12]:



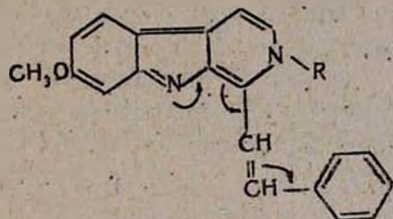
причем в нейтральной среде равновесие почти нацело сдвинуто в сторону иона карболиния: только при $\text{pH} > 10$ в равновесной смеси преобладает ангидрониевое основание. Поэтому следовало полагать, что образованию четвертичной соли N-метилбензилиденгармина будет благоприятствовать применение неполярного растворителя. Опыт, действительно, показал, что йодметилат N-метилбензилиденгармина в бензольном растворе образуется значительно быстрее, чем в спиртовой среде. Эта соль, подобно другим солям, полученным Коноваловой и Ореховым действием алкилгалогенидов на N-алкилбензилиденгармины, имеет желтый цвет, т. е. по своей окраске резко отличается от карминово-красного ангидрониевого основания (VII) и близка к йодметилату бензилиденгармина. Обе соли содержат одинаковую хромофорную группу, и следовательно, для йодметилата N-метилбензилиденгармина должна быть принята структура (XII).

Таким образом, спектральное исследование описанных выше соединений показало, что бензилиденгармин, N-метилбензилиденгармин и йодметилаты этих оснований имеют, соответственно, строение (I), (VII), (XI) и (XII).

Как указывалось выше, неподтвердившиеся предположения Коноваловой и Орехова о строении этих соединений были основаны на том факте, что галоидалкилаты бензилиденгармина выделяют свободное основание не только при действии сильных щелочей, но и при действии водного аммиака; из этого факта было выведено заключение, что галоидалкилаты бензилиденгармина являются не четвертичными солями, а галогидратами третичных аминов. Однако, это правило, справедливое для соединений других рядов, по-видимому, не имеет общей значимости в ряду четвертичных карболиниевых солей, способных перегруппировываться в основания изокарболинового строения. Хотя ангидрониевые основания, соответствующие простейшим β -карболинам, действительно, являются сильными основаниями [13] ($\text{pK}_a \sim 11$), наличие некоторых заместителей или дополнительных ароматических колец нередко приводит к значительному снижению основности ангидрониевых оснований. В литературе неоднократно описывались ангидрониевые основания, осаждаемые из растворов соответствующих четвертичных карболиниевых солей действием аммиака. Так, Кермак и Слейтер [14] получили ангидрониевые основания 5,6-бензо- β -карболинового ряда (XIV), легко осаждаемые аммиаком из растворов соответствующих карболиниевых солей (XIII):



В этом случае, как указывают авторы, основность ангидрониевых оснований (XIV) снижена вследствие наличия дополнительного ароматического кольца. Пониженная основность N-метилбензилиденгармина (VII) также объясняется наличием боковой цепи, содержащей ароматическое ядро. Бензольное кольцо соединено с индольным атомом азота, являющимся носителем основных свойств ангидрониевого основания, сопряженной цепью; основание (VII) является винилом ароматического амина:



чем и объясняется его слабая основность.

Описание опытов

Бензилиденгармин (I). Раствор 10 г гармина в 25 мл свежеперегнанного бензальдегида и 20 мл уксусного ангидрида кипятится с обратным холодильником в течение 9 часов. Избыток бензальдегида и образующаяся уксусная кислота перегнаны с водяным паром. После прояснения отгона к содержимому колбы прибавлен раствор 8 г едкого натра и отгонка с паром продолжена еще в течение получаса. Охлажденный щелочный раствор слит с образовавшейся смолистой массы, в колбу влито 500 мл бензола, и большая его часть (около 400 мл) отогнана. После охлаждения остатка желтое кристаллическое вещество отфильтровано и промыто небольшим количеством бензола. Получено 8 г (56,7% теоретического количества) перекристаллизованного из спирта вещества. Дважды перекристаллизованные из спирта светло-желтые кристаллы плавятся при 215—216°. В литературе указаны т. пл. 190—191° [1] и 216—218° [4].

Найдено %: С 79,93; Н 5,21; N 9,12
 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ON}_2$. Вычислено %: С 80,00; Н 5,33; N 9,33.

Йодметилат бензилиденгармина (XI). По имеющейся прописи [4] кипячением раствора 2 г бензилиденгармина и 6 мл йодистого метила в 60 мл сухого метанола в течение 3 часов и последующей перекри-

сталлизацией продукта из 50%-ного спирта получены тонкие желтые иглы с т. пл. 92—93°. Хазенфратц и Сутра, а также Коновалова и Орехов не указывают температуру плавления этой соли.

Найдено %: J 28,96

$C_{20}H_{16}ON_2 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 28,73.

N-Метилбензилиденгармин (VII). По имеющейся прописи [3] осаждением раствора 6,5 г йодметилата бензилиденгармина в 245 мл теплого метанола избытком 10%-ного раствора едкого кали и перекристаллизацией продукта из спирта получены карминово-красные кристаллы с т. пл. 187—188°. В литературе указана т. пл. 190 [3].

Найдено %: C 80,14; H 5,85; N 8,98

$C_{21}H_{16}ON_2$. Вычислено %: C 80,25; H 5,73; N 8,92.

Йодметилат N-метилбензилиденгармина (XII). К горячему кроваво-красному раствору 1 г N-метилбензилиденгармина в 20 мл сухого бензола прилито 5 мл йодистого метила. Сейчас же после прибавления началось просветление раствора и осаждение образующейся соли. После 20-минутного кипячения смесь охлаждена, осадок отфильтрован и перекристаллизован из спирта. Получены желтые кристаллы с т. пл. 243—244°.

Найдено %: J 27,83

$C_{21}H_{18}ON_2 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 27,85.

ИК спектры снимались в пасте с вазелиновым маслом спектрографом ИКС-11 с призмой из хлористого натрия.

В ы в о д

Спектральное изучение бензилиденгармина и его производных показало, что некоторые предположения, высказывавшиеся в литературе относительно строения этих веществ, неверны. Бензилиденгармин, N-метилбензилиденгармин и йодметилаты этих оснований имеют соответственно строение (I), (VII), (XI) и (XII).

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 4 I 1963

Լ. Վ. Խաժակյան, Ս. Վ. Մխիթարյան, Գ. Լ. Գրիգորյան և
Գ. Տ. Թադևոսյան

ԻՆԴՈՒՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Հաղորդում XII: Բենզիլիդենհարմինի և նրա մի քանի ածանցյալների կառույցի մասին

Ա մ փ ո փ ու մ

Բենզիլիդենհարմինի և մեթիլիդենի փոխադեցություն պրոպոլիտը անշատում է ազատ հիմք ոչ միայն ուժեղ ալկալիների, այլև ամոնիակի ազդե-

յության տակ: Հաղինֆրատցը և Սուտրան, ինչպես նաև Կոնովալովան և Օրեխովը, կենտրոն շնչած փաստից, գալիս են ալն եղրակայության, որ բենզիլիդինհարմինի յոգմիթիլատը հանդիսանում է երրորդալին հիմքի յոգհիդրատ, այլ ոչ թի չորրորդալին ադ:

Այլ կղրակացության հիման վրա Կոնովալովան և Օրեխովը բենզիլիդինհարմինի և նրա ածանցյալների համար առաջարկում են մի քանի հնարավոր կառույցալին բանաձևեր:

Նշված միացությունների ինֆրակարմիր ապիկարների ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ Կոնովալովալի և Օրեխովի կոգմից առաջարկված մի քանի բանաձևերը ճիշտ չեն: Բենզիլիդինհարմինի, N-մեթիլբենզիլիդինհարմինի և ալք հիմքերի յոգմիթիլատների կառույցը արտահայտվում է համապատասխանորեն (I), (VII), (XI) և (XII) բանաձևերով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc. **101**, 1782 (1912).
2. W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc. **115**, 933, 967 (1919).
3. V. Hasenfratz, R. Sutra, C. r. **185**, 1048 (1927).
4. P. Коновалова, А. Орехов, Arch. Pharm. **272**, 748 (1934).
5. W. O. Kermack, W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc. **121**, 1872 (1922).
6. J. W. Armit, R. Robinson, J. Chem. Soc. **121**, 827 (1922); **127**, 1604 (1925).
7. H. Schwarz, E. Schlittler, Helv. Chim. Acta **34**, 629 (1951).
8. Л. Беллами, Инфракрасные спектры молекул. ИЛ, Москва, 1957, 49.
9. J. W. Woltz, W. D. Colmer, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1860 (1952).
10. L. Marion, D. A. Rawsay, R. N. Jones, J. Am. Chem. Soc. **73**, 305 (1951).
11. В. Вест, Применение спектроскопии в химии. ИЛ, Москва, 1959, 414.
12. J. D. Spenser, J. Chem. Soc. **1956**, 3659.
13. A. P. Gray, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5930 (1955).
14. W. O. Kermack, R. H. Slater, J. Chem. Soc. **1928**, 789.