

УДК 542.941+542.955+547.944.8

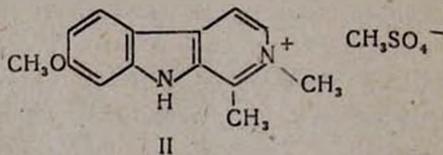
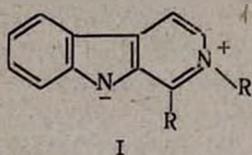
Փ. Ր. Շիրոյան, Ա. Գ. Թերչյան և Գ. Թ. Կատեվոսյան

## Производные индола

### XVI. О некоторых свойствах 4-метилгармина

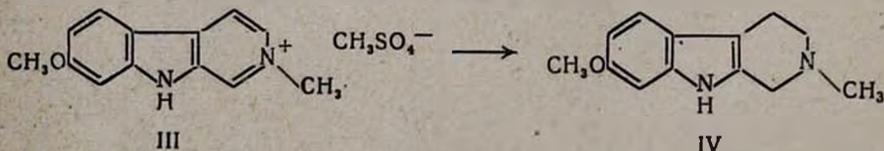
Изучению ангидрониевых оснований карболинового ряда посвящено довольно большое число исследований, и тем не менее, некоторые свойства этих соединений еще недостаточно освещены.

Так, в литературе почти совершенно отсутствуют данные о восстановлении оснований  $\alpha$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -изокарболинового строения, а сведения, имеющиеся относительно восстановления  $\beta$ -изокарболиновых оснований водородом в момент выделения весьма разрозненны и в некоторых случаях противоречивы. Шварц и Шлиттлер [1] пишут о четвертичных карболины типа (I)

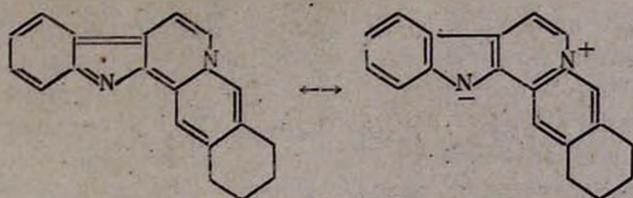


подобно третичным карболиновым основаниям восстанавливаются натрием и спиртом или оловом и соляной кислотой в пиридиновом кольце (при проведении реакции в кислой среде восстанавливаемой частицей является ион карболиния). Однако в литературе нельзя найти ни одного примера восстановления ангидрониевого основания типа (I) водородом в момент выделения в кислой среде. Более того, Корецкая и сотрудники [2] сообщают, что им не удалось восстановить метилсульфометилат гармина ( $\equiv$  метилсульфат 4-метилгармина) (II), цинковой пылью в разбавленной уксусной кислоте.

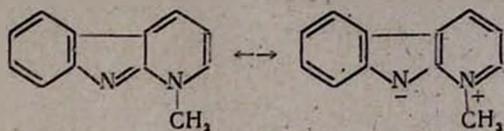
Тем же авторам не удалось восстановить метилсульфометилат гармина и натрием в этиловом спирте (в этих условиях восстанавливаемой частицей является уже не ион карболиния, а само ангидрониевое основание). По-видимому, при восстановлении в щелочной среде решающее значение имеет температура реакции, поскольку Кермаку и сотрудникам [3] удалось получить 4-метил-3,4,5,6-тетрагидроноргармин (IV) восстановлением метилсульфометилата норгармина (III) натрием в бутиловом спирте



Способность галонидоводородных солей ангидрониевых оснований  $\beta$ -изокарболинового строения восстанавливаться боргидридом натрия является хорошо установленным фактом [4]. Между тем, по данным Виткопа [5] некоторые ангидрониевые основания карболинового ряда, а именно алкалоид семпервирин (V) и 3-метил- $\alpha$ -изокарболин (VI)



V

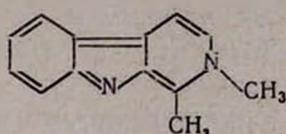


VI

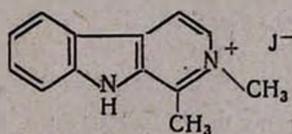
в отличие от их йодметилатов, не восстанавливаются при нагревании их метанольных растворов с избытком боргидрида натрия. С другой стороны, в литературе имеются данные об успешном восстановлении некоторых ангидрониевых оснований с помощью того восстановителя в соответствующие *Рy*-тетрагидро-производные [6].

Одним из наиболее интересных свойств ангидрониевых оснований карболинового ряда является их способность алкилироваться при атоме азота пиррольного кольца.

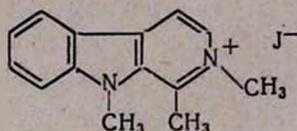
Эта способность ангидрониевых оснований, обнаруженная Перкиным и Робинсоном [3] и неоднократно подтверждавшаяся другими авторами [7], использовалась и в синтетических целях [8]. Однако в литературе имеются указания на то, что реакция присоединения галогидного алкила к ангидрониевому основанию сопровождается и другим превращением, приводящим к образованию галогидоводородной соли исходного основания. Так, Грей и сотрудники [9] действием йодистого метила на 4-метилгарман (VII) в бензольном растворе получили смесь непрореагировавшего основания (VII), йодметилата гармана ( $\equiv$  йодгидрата 4-метилгармана) (VIII) и йодметилата 4-метилгармана (IX)



VII



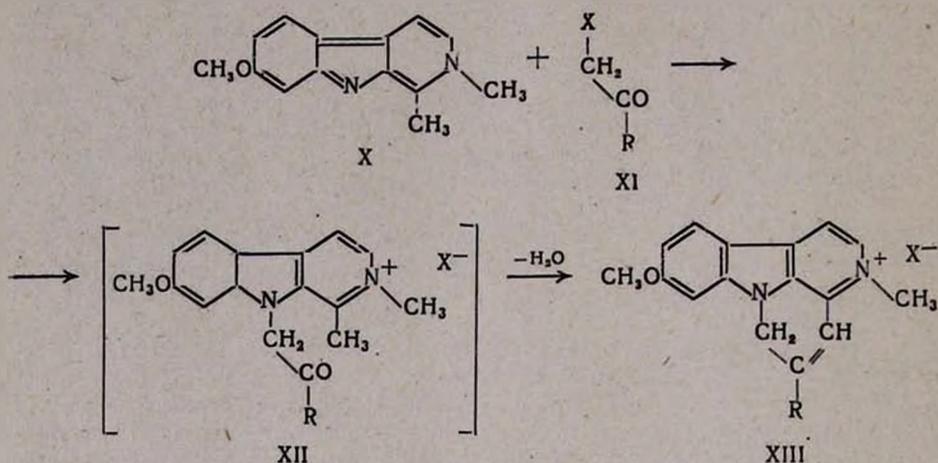
VIII



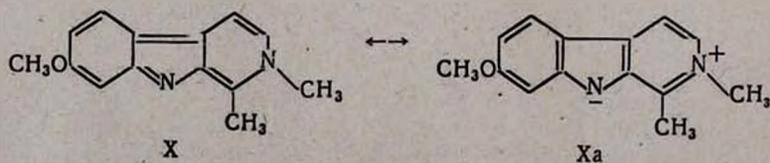
IX

Образование йодгидрата (VIII) было объяснено наличием в реакционной смеси следов воды, хотя исходный метилгарман, по утверждению авторов, был тщательно высушен. Образование галогидоводородных солей исходных оснований при взаимодействии галогидных алкилов с ангидрониевыми основаниями наблюдали и другие авторы [10], которые также полагают, что галогидоводородные кислоты образуются в реакционной среде в результате сольволиза галогидных алкилов следами воды или спиртом.

С целью получения новых данных о реакциях восстановления и алкилирования ангидрониевых оснований  $\beta$ -изокарболинового строения изучены некоторые превращения наиболее доступного основания рассматриваемого ряда — 4-метилгармина (X). В частности ставилась задача выяснить возможность получения четвертичных солей, содержащих тетрациклическую систему кантина алкилированием основания (X)  $\alpha$ -галогидокарбонильными соединениями (XI). Предполагалось, что продукты присоединения (XII), содержащие карбонильную и активную,  $\alpha$ -пиколиниевую метильную группу, будут подвергаться внутримолекулярной конденсации с образованием кантиниевых солей (XIII)



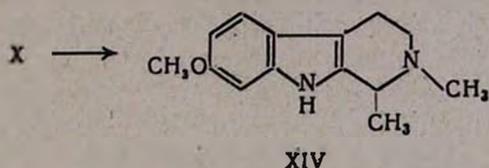
Найдено, что высушенный препарат исходного соединения, по анализу соответствующий безводному основанию (X), реагирует с реактивом Церевитинова, выделяя одну молекулу метана. Способность реагировать с реактивом Церевитинова была ранее обнаружена у алкалоидов — ангидрониевых оснований семпервирина и альстонина, которые подобно основанию (X), не содержат ни гидроксильной, ни имино группы. Наличие в этих алкалоидах активного атома водорода было объяснено [11] присутствием  $\gamma$ -пиколиниевых и, соответственно,  $\alpha$ -пиколиниевых фрагментов. И в данном случае способность безводного 4-метилгармина реагировать с реактивом Церевитинова, ранее не наблюдавшаяся, должна быть объяснена присутствием  $\alpha$ -пиколиниевой группы



Попытка восстановить метилсульфометилат гармина (II) цинковой пылью в разбавленной уксусной кислоте, подобно опытам Корецкой и сотрудников, оказалось безуспешной; после шестичасового кипяче-

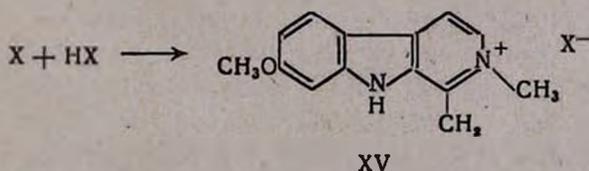
ния из реакционной смеси была выделена только исходная соль, переведенная действием щелочи в 4-метилгармин (X). Следует отметить, что это — неожиданный результат, поскольку известны многочисленные примеры успешного восстановления четвертичных пиридиновых, хинолиновых и изохинолиновых солей цинком или оловом в кислой среде.

При восстановлении 4-метилгармина в щелочной среде этиловый спирт, применявшийся Корецкой с сотрудниками, был заменен бутиловым спиртом. Для того, чтобы с самого начала иметь в растворе ангидрониевое основание (а не ион карболия) исходный раствор был подщелочен едким натром до  $\text{pH} > 11$ . В этих условиях был получен нормальный продукт восстановления — 4-метил-3,4,5,6-тетрагидрогармин (XIV)



Восстановление основания (X) боргидридом натрия проводилось в метиловом спирте, также подщелоченном едким натром до  $\text{pH} > 11$ . И тут был получен 4-метил-3,4,5,6-тетрагидрогармин, образующийся и при восстановлении йодметилата гармина боргидридом натрия в метаноле [4]. Таким образом, основание (X), в отличие от оснований, изучавшихся Виткопом, восстанавливается боргидридом натрия. Способность ангидрониевых оснований восстанавливаться боргидридом натрия свидетельствует об их четвертичной природе, выражаемой биполярно-бензойной предельной структурой (Xa).

Исследовались продукты взаимодействия основания (X) со следующими  $\alpha$ -галонидкарбонильными соединениями: хлорацетон (XI,  $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ), йодацетон (XI,  $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{J}$ ), бромацетофенон (XI,  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{X} = \text{Br}$ ) и метиловый эфир хлоруксусной кислоты (XI,  $\text{R} = \text{OCH}_3$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ). Выяснилось, что алкилирование основания (X) при индольном атоме азота, действительно, сопровождается образованием галонидоводородных солей (XV)



в результате чего образуются трудноразделимые смеси. Путем дробной кристаллизации смесей из воды и спирта из продукта присоединения метилового эфира хлоругольной кислоты к основанию (X) удалось выделить кантиниевую соль (XIII,  $\text{R} = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ). Из продукта, полученного с бромацетофеноном также была выделена только одна Известия XVIII, 6—5

соль, по-видимому, бромгидрат исходного основания (XV, X=Br). Из смеси солей, полученных с хлорацетоном, были выделены фракции, соответствующие по составу хлористоводородной соли 4-метилгармина (XV, X=Cl), и кантиниевой соли (XIII, R=CH<sub>3</sub>, X=Cl), а из смеси, полученной с йодацетатом, удалось выделить три фракции, по составу приближающиеся к трем возможным продуктам реакции—йодгидрату исходного основания (XV, X=J), продукту присоединения йодацетона (XII, R=CH<sub>3</sub>, X=J) и кантиниевой соли (XIII, R=CH<sub>3</sub>, X=J).

Таким образом, промежуточные продукты присоединения (XII), действительно, подвергаются внутримолекулярной конденсации с образованием кантиниевых солей, хотя в одном случае (с йодацетоном) удалось выделить и продукт алкилирования, не подвергшийся циклизации. Однако эта реакция сопровождается побочным образованием галондоводородной соли исходного основания, причем последняя в некоторых случаях преобладает в смеси, или даже является единственным выделенным продуктом реакции. Разделение образующихся смесей требует многократных кристаллизаций и выходы кантиниевых солей оказываются незначительными.

#### Экспериментальная часть

4-Метилгармин (X) получался по Фишеру [12] и Перкину-Робинсону [13] осаждением из водного раствора йодметилата или метилсульфометилата гармина теплым 20%-ным раствором едкого натра; вещество сушилось в вакууме при 100° над фосфорным ангидридом. Перкин и Робинсон описали 4-метилгармин как желтое вещество, но его окраска и внешний вид зависят от степени гидратированности; осажденное из водного раствора основание кристаллизуется в желтых иглах, а высушенное, безводное—представляет собой мелко-кристаллический порошок серовато-зеленой окраски, образующий спиртовой раствор красноватого цвета с зеленой флуоресценцией; т. пл. 209°. Найдено %: С 74,19; Н 6,03; N 12,42; акт. Н 0,482. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub>. Вычислено %: С 74,33; Н 6,19; N 12,39; акт. Н 0,442.

*Восстановление 4-метилгармина натрием в бутаноле.* К раствору 8 г (0,0354 моля) 4-метилгармина (X) в 530 мл безводного *n*-бутилового спирта, предварительно подщелоченному едким натром до pH > 11 и нагретому до кипения, по возможности быстро небольшими кусками прибавлено 45 г натрия. После растворения всего натрия реакционная смесь, охлажденная до 70—75°, слита на 1,5 кг измельченного льда и 250 мл концентрированной соляной кислоты. Бутанол отогнан с водяным паром и оставшийся в колбе водный раствор подщелочен. Частично выпавший из щелочного раствора продукт восстановления (2,7 г) отфильтрован, а водный слой экстрагирован эфиром. После удаления эфира осталось еще 2,3 г сырого продукта восстановления. Соединенные порции сырого продукта несколько раз перекристаллизованы из бензола (кипичение с

углем). Получены бесцветные кристаллы, плавящиеся при 169—171°; для 4-метил-3,4,5,6-тетрагидрогармина в литературе [4] указана т. пл. 170—171°. Найдено %: С 73,05; Н 8,21; N 12,12.  $C_{14}H_{18}ON_2$ . Вычислено %: С 73,04; Н 7,83; N 12,17.

*Восстановление 4-метилгармина боргидридом натрия.* 6,7 г ангидрониевого основания (X) растворены в 110 мл метанола, подщелоченного едким натром до  $pH > 11$ . К перемешиваемому раствору при комнатной температуре небольшими порциями постепенно прибавлено 16 г порошкообразного боргидрида натрия. После прибавления восстановителя перемешивание продолжалось еще 3,5 часа, причем первые полтора часа при комнатной температуре, а затем при кипячении реакционной смеси. Метанол отогнан, к остатку прибавлена вода и смесь дважды экстрагирована эфиром. После удаления эфира от высушенного раствора, твердый остаток перекристаллизован из спирта (кипячение с углем), а затем из бензола. Получено 3,1 г бесцветных игл с т. пл. 170—171°; смешанная проба с продуктом полученным в предыдущем опыте, плавилась при 169—171°.

*Взаимодействие хлорацетона с основанием (X).* Смесь 2,1 г; основания (X), 5 мл хлорацетона и 130 мл сухого бензола умеренно кипятилась с обратным холодильником в течение трех дней. Охлажденная смесь отфильтрована; получено 2,3 г промытой сухим эфиром темно-зеленой смеси солей. Соли были перекристаллизованы из воды (кипячение с углем), а затем многократно перекристаллизовывались из спирта с последующим осаждением эфиром. Смесь удалось разделить на две примерно одинаковые по количеству фракции, одна из которых, светло-желтая с т. пл. 271—272° (разложение) имела состав хлористоводородной соли исходного основания. Найдено %: С 63,98; Н 5,81; N 10,47; Cl 13,53;  $C_{14}H_{15}ON_2Cl$ . Вычислено %: С 64,00; Н 5,71; N 10,60; Cl 13,52. Другая соль — светло-кремовая с т. пл. 275° (разложение) по составу была близка к хлористому 3,5-диметил-8-метокси-кантинию (XIII, R=CH<sub>3</sub>, X=Cl). Найдено %: С 67,61; Н 5,79; N 9,30; Cl 12,62;  $C_{17}H_{17}ON_2Cl$ . Вычислено %: С 67,88; Н 5,66; N 9,31; Cl 11,81. Повышенное содержание хлора, по-видимому, объясняется некоторой примесью хлористоводородной соли исходного основания.

*Взаимодействие йодацетона с основанием (X).* Смесь 1,5 г основания (X), 5 мл йодацетона и 100 мл нитробензола нагревалась на водяной бане (80—90°) в течение 3 дней, после чего была охлаждена и отфильтрована. Получено 2,25 г смеси солей темного цвета. После многократных кристаллизаций смесь была разделена на три фракции светло-желтых солей. Фракция с т. пл. 207—209° имела состав йодгидрата исходного основания. Найдено %: С 47,35; Н 4,23; N 7,53; J 35,73;  $C_{14}H_{15}ON_2J$ . Вычислено %: С 47,45; Н 4,24; N 7,99; J 35,86.

Для фракции, чернеющей с 200° и плавящейся с разложением при ~252—255°, получены аналитические данные, соответствующие:

нециклическому продукту присоединения йодацетона (XII,  $R=CH_3$ ,  $X=J$ ). Найдено %: С 49,42; Н 4,86; N 6,93; J 29,86;  $C_{17}H_{19}O_2N_2J$ . Вычислено %: С 49,75; Н 4,63; N 6,83; J 30,97.

Третью фракцию составляла соль, также чернеющая при нагревании выше  $200^\circ$ , но не плавящаяся до  $300^\circ$ ; по составу она была близка к кантиниевой соли (XIII,  $R=CH_3$ ,  $X=J$ ), хотя содержание йода было значительно ниже вычисленного, что, возможно, объясняется ошибкой анализа и примесью нециклизовавшегося продукта алкилирования (XII,  $R=CH_3$ ,  $X=J$ ). Найдено %: С 52,33; Н 4,61; N 7,51; J 30,48;  $C_{17}H_{19}ON_2J$ . Вычислено %: С 52,04; Н 4,33; N 7,14; J 32,39.

*Взаимодействие  $\omega$ -бромацетофенона с основанием (X).* Смесь 2,26 г основания (X), 2 г бромацетофенона и 350 мл абсолютного эфира кипятилась с обратным холодильником в течение 3 дней. После фильтрования получено 3,2 г сырой соли, которая очищалась перекристаллизацией из воды (кипячение с углем) и спирта. Выделить продукт, имеющий состав одной из трех возможных солей, не удалось. Получена кремового цвета соль с т. пл.  $278-279^\circ$  (разложение), приближающаяся по составу к рбмистоводо родной соли исходного основания. Найдено %: С 54,00; Н 5,55; N 8,93; Br 28,43;  $C_{14}H_{15}ON_2Br$ . Вычислено %: С 54,72; Н 4,88; N 9,12; Br 26,06.

*Взаимодействие хлоруксусного эфира с основанием (X).* Смесь 1,5 г основания (X), 3 мл метилового эфира хлоруксусной кислоты и 150 мл сухого эфира кипятилась 3 дня с обратным холодильником. После фильтрования получено 1,4 г соли серо-зеленого цвета. Очистка производилась перекристаллизацией из спирта (кипячение с углем) с осаждением эфиром. Получено небольшое количество светло-желтой соли с т. пл.  $265-267^\circ$ , которая, судя по аналитическим данным является хлористым 3-метил-5-окси-8-метоксикантином (XIII,  $R=OH$ ,  $X=Cl$ ). Найдено %: С 63,37; Н 5,34; N 9,33; Cl 13,80;  $C_{16}H_{19}O_2N_2Cl$ . Вычислено %: С 63,47; Н 4,99; N 9,25; Cl 11,73.

Повышенное содержание хлора и тут, возможно, объясняется примесью хлористоводородной соли исходного основания.

Тот же результат был получен при проведении реакции в нитробензоле.

## В ы в о д ы

Показано, что 4-метилгармин восстанавливается натрием в кипящем *n*-бутиловом спирте и боргидридом натрия в метаноле в Рутетрагидро-производное; цинк и уксусная кислота, как уже указывалось в литературе, не восстанавливают метилсульфат этого ангидронового основания.

Взаимодействие 4-метилгармина с  $\alpha$ -галогидокарбонильными соединениями приводит к образованию трудноразделимых смесей, содер-

жащих наряду с продуктами алкилирования и соответствующими кантиниевыми солями галоидоводородные соли исходного основания.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 19 XI 1964

Ֆ. Ռ. Շիրոյան, Ա. Գ. Թերգյան և Գ. Ց. Թազևոյան

## ԻՆԴՈՒՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XVI. 4-Մեթիլհարմինի մի քանի հատկությունների մասին

Ա մ փ ո փ ու մ

Յ-Կարբոլինալին շարքի անհիդրոնիումալին հիմքերի որոշ հատկությունները մինչև այժմ լրիվ չեն պարզվել: Այդ հիմքերը ջրածնով ծնման մոմենտին վերականգնելու մասին գրականություն մեջ կան միայն սակավաթիվ, այն էլ հակասական տվյալներ: Հակասական տվյալներ կան նաև անհիդրոնիումալին հիմքերի հալոգենածանցյալների հետ փոխազդման վերաբերյալ:

Այդ ուղղությամբ նոր տվյալներ ստանալու նպատակով ուսումնասիրել ենք 4-մեթիլհարմինի մի քանի փոխարկումները: Ցույց է տրվել, որ 4-մեթիլհարմինը վերականգնվում է նատրիումով և եռացող բուտիլալին լակոնով, ինչպես նաև նատրիումի բորհիդրիդով՝ մեթանոլալին լուծույթում, առաջացնելով 4-մեթիլ-3,4,6-տետրահիդրոհարմին:

Ցույց է տրված նաև, որ α-հալոգենկարբոնիլալին միացությունների հետ 4-մեթիլհարմինի փոխազդումը ուղեկցվում է կողմնակի փոխարկումներով: Ստացվող պրոդուկտը հանդիսանում է 4-մեթիլհարմինի համապատասխան հալոգենըրածնական աղի և ակտիվման պրոդուկտի ցիկլացումից առաջացած կանտինիումի աղի խառնուրդ: Մի դեպքում անջատված է նաև ցիկլացմանը չենթարկված ակտիվման պրոդուկտը:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. H. Schwarz, E. Schlittler, Helv. Chim. Acta 34, 629 (1951).
2. Н. И. Корецкая, А. В. Данилова, Л. М. Уткин, ЖОХ 27, 542 (1957).
3. W. O. Kermack, W. H. Penkin, R. Robinson, J. Chem. Soc. 121, 1872 (1922).
4. См. напр. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ 28, 3108 (1958); М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, ЖОХ 29, 3268 (1959).
5. B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 75, 3361 (1953).
6. M. Shimizu, F. Uchimaru, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 324 (1958); C. A. 53, 428 (1959); H. Kaneko, Yakugaku Zasshi, 80, 1357 (1960); H. B. McPhillamy, C. F. Huebner, E. Schlittler, A. F. St. André, P. R. Utshafer, J. Am. Chem. Soc. 77, 4335 (1955).
7. P. Коновалова, А. Орехов, Arch. Pharm. 272, 748 (1934); R. O. Kermack, R. H. Slater, J. Chem. Soc. 1928, 789; I. D. Spenser, J. Chem. Soc. 1956, 3659.
8. J. W. Cook, J. D. Loudon, P. Closkey, J. Chem. Soc. 1951, 1203; J. W. Cook, R. M. Galley, J. D. Loudon, J. Chem. Soc. 1954, 568; Th. Wleland, E. Neeb, Lieb. Ann. 600, 161 (1956).
9. A. P. Gray, E. E. Spinner, C. J. Cavallito, J. Am. Chem. Soc. 76, 2792 (1954).

10. *R. N. Gupta, I. D. Spenser, Can. J. Chem. 40, 2041 (1954); I. J. Pachter, R. F. Raffauf, G. E. Ulliot, O. Ribeiro, J. Am. Chem. Soc. 82, 5187 (1960).*
11. *R. B. Woodward, B. Wiktop, J. Am. Chem. Soc. 71, 379 (1949); R. C. Elderfield, A. P. Gray, J. Org. Chem. 16, 506 (1951).*
12. *O. Fischer, Ber. 30, 2481 (1898).*
13. *W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc. 115, 933 (1919).*