

54
А 89

3

С

МИНИСТЕРСТВО НАРОДНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МССР
КИШИНЕВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени В.И.ЛЕНИНА

На правах рукописи

К.И.КУЧКОВА

МЕТОД СИНТЕЗА 1,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ β -КАРБОЛИНОВ

специальность: 02.072 - органическая химия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Кишинев - 1970

СК

Работа выполнена в лаборатории химии природных соединений
ордена Трудового Красного знамени Института химии Академии
наук Молдавской ССР.

Научные руководители: кандидат химических наук А.А.Семенов,
кандидат химических наук И.В.Терентьева.

Официальные оппоненты: доктор химических наук М.Н.Преобра-
женская (Москва), кандидат химических наук Б.Г.Ковалев
(Кишинев).

Ведущее учреждение: Московский химико-технологический ин-
ститут имени Д.И.Менделеева (кафедра органической химии).

Автореферат разослан "15" декабря 1970 года.

Защита состоится "22" января 1971 года на заседа-
нии Ученого Совета Кишиневского государственного университета
им. В.И.Ленина (Кишинев, 3, ул. Садовая, 60).

Ученый секретарь Совета,
доцент

(В.П.Мушинский)

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Кыргызской ССР

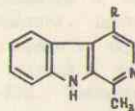
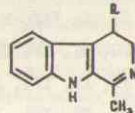
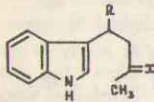
54
А89

Область 4-замещенных β -карболинов является мало изучен-
ной. Между тем некоторые из известных представителей этого
класса соединений обладают ценными физиологическими свойствами.
Следовательно, есть основания предполагать, что систематическое
изучение действия подобных веществ на животных организмов может
привести к открытию интересных лекарственных препаратов.

В связи с этим нами осуществлен синтез ряда гарманов, со-
державших различные заместители в положении 4. Кроме того син-
тетически получен алкалоид бревикарин, чем окончательно под-
тверждена его структура.

Синтез 4-алкил- и 4-фенил- β -карболинов

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод бекманов-
ской перегруппировки - циклизации оксимов β -(индолил-3)кетон-
ов, открывший доступ к 3-замещенным 3,4-дигидрогарманам. Мы
применили эту реакцию для синтеза 4-замещенных 3,4-дигидро-
 β -карболинов. Исходные кетоны I а-д и их оксими II а-д полу-
чили по известным методикам.



I а - и, X=O

II а - и, X=NOH

III а, R = H; б, R = (CH₂)₂; в, R = C₃H₇; г, R = i - C₄H₉;

д, R = C₆H₅; е, R = CH₂CH₂OCH₂C₆H₅; з, R = (CH₂)₃N(CH₃)₂;

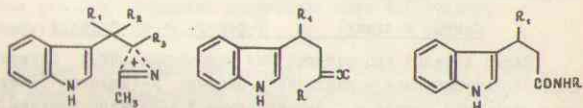
и, R = (CH₂)₄N(CH₃)(CH₂C₆H₅).

Опробование различных катализаторов показало, что многие
классические способы проведения бекмановской перегруппировки
неприменимы в данном случае. Использование полифосфатных эфи-
ров или тетраэтилдидбората, весьма эффективных по отношению к
оксимами 4-замещенных β -(индолил-3)кетон-ов, также не привело
к желаемым результатам. Реакция оказалась возможным осуще-
ствить нагреванием оксимов с избытком пятихлористого фосфора в

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Кыргызской ССР

среде нитробензола. Таким путем с умеренными выходами синтезированы 3,4-дигидро- β -карболины III а-г. Оксим II д, содержащий фенильную группу в β -положении, не удалось превратить в 3,4-дигидро- β -карболин III д описанным выше способом.

Исходя из результатов настоящего исследования и данных, полученных при осуществлении синтеза β -замещенных 3,4-дигидро-гарманов, мы предположили, что успех рассматриваемой реакции зависит от устойчивости неклассического катиона V. Образование подобных катионов как переходных состояний при перегруппировке Бекмана постулировалось ранее другими авторами.



V

VI-IX, X=O

XIV-XVII

X - XII, X = NOH

VI, X, XIV, R = R₁ = C₆H₅

VII, XI, XV, R = C₆H₅, R₁ = CH₃

VIII, XII, XVI, R = p-CH₃C₆H₄, R₁ = C₆H₅

IX, XIII, XVII, R = p-OCH₃C₆H₄, R₁ = C₆H₅

Наличие электронодонорного заместителя R₃ в V повышает устойчивость этого катиона и перегруппировка оксимов β -замещенных β -(индол-3-ил)кетонов происходит легко и с хорошими выходами. Во Va отсутствуют группы, которые могли бы оказать благоприятное влияние на ход реакции, а у Vb-г электронодонорные алкильные группы отдалены, поэтому перечисленные оксимы превращаются в 3,4-дигидро- β -карболины с умеренными выходами. Отсутствие электроноакцепторной фенильной группы оказывает отрицательное влияние на стабильность катиона V и карболин III д получен из II д только при добавлении к реакционной смеси диоксана. Видимо, в этом случае устойчивость катиона V повышается

4

за счет большой сольватирующей способности растворителя.

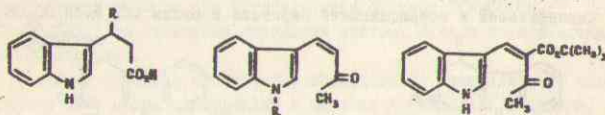
Синтезированные 3,4-дигидро- β -карболины неустойчивы, они выделены и охарактеризованы в виде стабильных хлоргидратов или пикратов. Строение этих веществ подтверждено методами ИК- и Уф-спектроскопии.

Дигидрогарманы III в-д превращены в β -карболины IV в-д нагреванием их хлоргидратов в этиленгликоле с маиемной кислотой и палладиевым катализатором, приготовленным по Брауну восстановлением хлористого палладия боргидридом натрия.

Синтез β -замещенных индолпропионовых кислот

Далее мы попытались применить реакцию Бекмановской перегруппировки для синтеза 4-замещенных β -карболинов с арильными радикалами в положении I. Для этого были получены кетоны VII-IX. Первый из них описан ранее, а остальные приготовлены аналогично реакцией индола с этилиденацетофеноном, п-метил- и п-метоксикарбонами в присутствии хлорной кислоты.

При обработке оксимов X-XII пятихлористым фосфором в нитробензоле 3,4-дигидро- β -карболины не образовывались. Однако было найдено, что под действием п-толуолсульфохлорида в пиридине имеет место бекмановская перегруппировка, ведущая к ангидрам замещенных индолпропионовых кислот XIV-XVII. Последние при щелочном омылении расщепляются на соответствующие кислоты XVIII, XIX и ангидры, п-толуидин или п-анизидин. Выходы на стадии образования ангидров и при последующем гидролизе высоки и реакция может иметь препаративное значение.



XVII, R = C₆H₅

XIX

XII

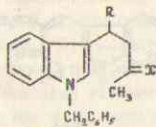
XVIII, R = CH₃

Попытки синтеза β -карболинов с функциональными заместителями в положении 4.

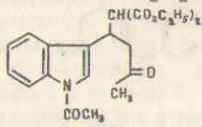
Одной из наших задач был синтез β -карболинов с функциональными заместителями в положении 4. Мы считали, что необходимые исходные кетоны можно получить из скатилиденацетона XX (R = H), если удастся ввести его в реакцию Михаэля с некоторыми типичными донорами (цианистый калий, малоновый эфир, нитроалканы). Поскольку скатилиденацетон не был описан, следовало его синтезировать. Вначале мы хотели это сделать пиролизом кетоафира XXI—продукта реакции N-ацетилиндоляльдегида с трет-бутилацетоацетатом, но безуспешно. В конечном счете XX (R = H) был получен кротоновой конденсацией индоляльдегида с ацетоном под действием концентрированного раствора едкого кали.

Предпринятые исследования показали, что скатилиденацетон является малоактивным акцептором в реакции Михаэля. Удовлетворительный результат получен только при его взаимодействии с цианидом калия. Синтезированный таким образом нитрил I₁ (R = CN) (см. стр. 3) превращен в эфир I (R = CO₂CH₃) при кипячении с водно-спиртовым раствором едкого натра и последующей этерификацией диазометаном.

В отличие от скатилиденацетона его N-бензилпроизводное XX (R = CH₂C₆H₅), приготовленное из N-бензилиндоляльдегида и ацетона, легко присоединяет цианистый водород, I-нитробутан и малоновый эфир, образуя XXII (R = CN, C₃H₇CH(NO₂), CH(CO₂C₂H₅)₂). Диефир XXII (R = CH(CO₂C₂H₅)₂) гидролизуют в соответствующую дикислоту, которую декарбонилированием, оксимированием и этерификацией перевели в оксим XXIII (R = CH₂CO₂CH₃)



XXII, X = O
XXIII, X = NOH



XXIII

Для получения незамещенного по индольному азоту кетона I (R = CH₂CO₂C₂H₅) (см. стр. 3) использовали реакцию ацетилованного с помощью уксусного ангидрида скатилиденацетона XX (R = COCH₃) с диэтилмалонатом. Образовавшийся при этом диефир XXIV селективно омылили спиртовым раствором едкого кали, а затем удалили карбоксильную группу нагреванием в пиридине.

Далее была исследована возможность превращения полученных веществ в 3,4-дигидро- β -карболины. Детальное изучение поведения оксима XXIII (R = CH₂CO₂CH₃) в условиях реакции Бекмана показало, что только нагревание с пятихлористым фосфором в нитробензоле вызывает перегруппировку. В продуктах реакции методом тонкослойной хроматографии можно обнаружить присутствие 3,4-дигидро- β -карболина по характерному зеленому свечению одного из пятен в УФ-свете. Однако, интересующий нас продукт образуется в столь незначительном количестве, что выделение его и характеристика затруднительны. Все попытки увеличить выход были безуспешны. Аналогично ведет себя оксим XXIII (R = C₃H₇CH(NO₂)).

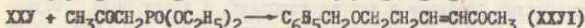
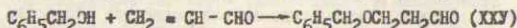
Мы предположили, что отрицательное влияние на ход реакции оказывает N-бензильная группа. Для проверки этого синтезировали кетон XXII (R = C₃H₇) реакцией N-бензилскатилиденацетона с пропиламгнийбромидом. Оксим этого кетона подвергли обработке пятихлористым фосфором в тех же условиях, в каких была осуществлена бекмановская перегруппировка оксима Iв, (см. стр. 3) не содержащего N-бензильной группы. Оказалось, что XXIII (R = C₃H₇) ведет себя аналогично XXIII (R = CH₂CO₂CH₃, C₃H₇CH(NO₂)) и образует только следы 3,4-дигидро- β -карболина.

Исходя из этих результатов, мы надеялись получить карболины с лучшим выходом при использовании оксимов II (R = CO₂CH₃, CH₂CO₂C₂H₅) со свободным индольным азотом. Однако наши ожидания не оправдались.

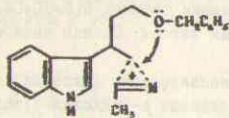
Таким образом, проведенные исследования показали, что описанный выше метод не применим к оксимами β -(индолил-3)кетонам, содержащим в β -положении такие группы, как сложноэфирная или нитроалкильная.

Синтез 1-метил-4-бензилоксиметил-3,4-дигидро-β-карболина

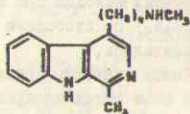
Продолжая изучать область применения метода, мы синтезировали 3,4-дигидро-β-карболин **III** (см. стр. 3) по следующей схеме. Реакцией бензилового спирта и акролеина в присутствии фосфата триэтиламина получили β-бензилоксипропионовый альдегид **XV**, очищенный в виде бисульфитного производного. Поскольку кислотный или щелочной гидролиз последнего приводил к исходным бензильному спирту и акролеину, для выделения альдегида **XV** применили обходный путь. При пропускании сухого хлористого водорода через суспензию бисульфитного производного в безводном метаноле получили диметилацеталь, очистили его вакуумной перегонкой, а затем омылили с помощью 1%-ного раствора соляной кислоты в водном ацетоне при комнатной температуре. Полученный таким образом β-бензилоксипропионовый альдегид без дальнейшей очистки ввели в реакцию РО-олефинирования с Na-производным диэтилфосфоновцетона. Образовавшееся 1,β-ненасыщенное карбонильное соединение **XVI** конденсировали с индолом, что привело к кетону **IX** (см. стр. 3). Оксим этого кетона **IX** подвергли обработке пятихлористым фосфором и выделили 3,4-дигидро-β-карболин **III**.



Бекмановская перегруппировка в этом случае, в отличие от всех других примеров, проходила очень легко, при комнатной температуре. Очевидно, здесь реакция облегчается благодаря анхимерному содействию бензилоксигруппы (см. формулу **XXVIII**).



XXVIII



XXIX

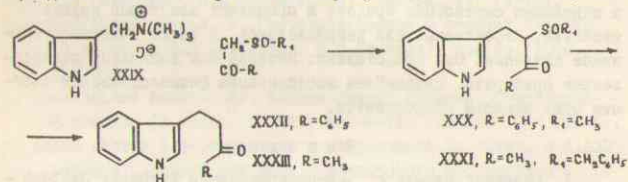
Описанный способ является иллюстрацией одного из возможных подходов к 4-оксиметил-β-карболинам.

Синтез алкалоида Бревекарина и его низшего гомолога

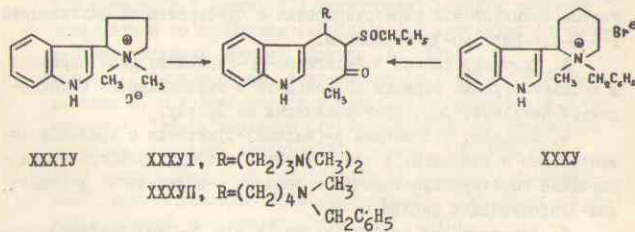
Далее на примере синтеза алкалоида Бревекарина **XXXIII** и его низшего гомолога **IУз** (см. стр. 3) было показано, что разработанный метод применим для получения β-карболинов с алифатическими функциями в положении 4.

Вначале мы установили, что иодметилат тримина **XXXIX** реагирует с алкилсульфинильными производными ацетофенона и ацетона в присутствии сильных оснований с образованием скатилсульфоксидов **XXX** и **XXXI**, превращающихся в кетоны **XXXII** и **XXXIII** при обработке амальгамированным алюминием.

При замене иодметилата тримина иодметилатом 3-(N-метилпирролидил-2)индола **XXXIV** и бромбензилатом 3-(N-метилпиперидил-2)индола **XXXV** синтезировали кетосулфоксиды **XXXVI** и **XXXVII**, ко-



торые превратили в β-(индолил-3)кетоны **Iз** и (см. стр. 3).



XXXIV

XXXVI, R = (CH₂)₃N(CH₃)₂

XXXVII, R = (CH₂)₄N(CH₃)
CH₂C₆H₅

XXXV

Бекмановской перегруппировкой оксимов Пз,и, осуществленной с пятихлористым фосфором, получили 3,4-дигидро-β-карболины Шз,и. Последние были превращены в β-карболины IУз и ХХУШ нагреванием с Pd-катализатором в этиленгликоле. При этом в случае Шз ароматизация дигидропиридинового цикла сопровождалась отщеплением бензильной группы. β-Карболин ХХУШ и его дигидрохлорид по данным ИК- и масс-спектрометрии, а также по температурам плавления смешанных проб полностью идентичны природному алкалоиду бревикарину и его хлористоводородной соли.

Предварительные фармакологические испытания синтезированных β-карболинов показали, что эти соединения, особенно 4-пропил- и 4-изобутилгарманы, потенцируют действие как корковых, так и стволовых спазмолитических средств и проявляют некоторые другие свойства, характерные для нейролептиков, а также понижают кровяное давление. Они представляют интерес как возможные лекарственные препараты. Дальнейшие исследования физиологических свойств этих веществ продолжаются.

В ы в о д ы

1. Реакцией индола с α,β-ненасыщенными кетонами синтезирован ряд β-замещенных β-(индолил-3)кетонов.

2. Показано, что при действии пятихлористого фосфора в нитробензоле оксимы β-замещенных β-(индолил-3)кетонов подвергались бекмановской перегруппировке с одновременной циклизацией в 4-R-3,4-дигидро-β-карболины.

3. Синтезированные 3,4-дигидро-β-карболины дегидрированы в соответствующие гарманы нагреванием в этиленгликоле с палладиевым катализатором, приготовленным по Брауну.

4. Найдено, что оксимы β-(индолил-3)кетонов с арильным заместителем в положении I при обработке п-толуолсульфохлоридом в пиридине перегруппировываются в анилиды β-замещенных β-(индолил-3)пропионовых кислот.

5. Конденсацией индолальдегида и его N-бензил-производного с ацетоном синтезированы скатиленацетон и изучено их по-

ведение в реакции Михаэля.

6. На примере реакции подметилата грамина с β-кетосульфоксидами разработан новый метод получения β-(индолил-3)кетон.

7. Осуществлен синтез алкалоида бревикарина и его низшего гомолога.

Основное содержание диссертации изложено автором в следующих работах:

1. О бекмановской перегруппировке оксимов β-замещенных β-(индолил-3)кетонов (в соавт. с А.А.Семеновым), Химия гетероциклических соединений, ИИИ (1967).
2. Карболины. I. 1,4-Дизамещенные β-карболины (в соавт. с А.А.Семеновым, И.В.Терентьевой), там же, 197 (1970).
3. Производные индола. У. Скатиленацетон в реакции Михаэля (в соавт. с А.А.Семеновым, Е.П.Стынгач), там же, 1066 (1970).
4. Производные индола. VI. Алкилирование грамина β-кетосульфоксидами (в соавт. с А.А.Семеновым), там же, 1069 (1970).
5. Новый синтез 1,4-замещенных β-карболинов (в соавт. с А.А.Семеновым), Тезисы докладов II Всесоюзного colloквиума по химии индольных соединений, Кишинев, 20 (1967).
6. Синтез и фармакологическая активность 4-замещенных гарманов (в соавт. с А.А.Семеновым, И.В.Терентьевой, Е.В.Армон, И.Я.Котяца, Т.Г.Рошка, К.Л.Матковским), Тезисы докладов конференции по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ, Брест, 63 (1966).
7. Природные 1,4-замещенные β-карболины (в соавт. с И.В.Терентьевой, П.А.Вембером, А.Ф.Шольц, Т.И.Ширшовой, А.А.Семеновым), Тезисы докладов Советско-Индийского симпозиума по химии природных соединений, Ташкент, 67 (1968).
8. Полный синтез алкалоида бревикарина (в соавт. с А.А.Семеновым), Тезисы докладов VII Международного симпозиума по химии природных соединений, Рига, 527 (1970).

Кишиневский государственный университет имени В.И.Ленина

К.И.КУЧКОВА

Метод синтеза 1,4-дизамещенных β -карболинов

(автореферат)

Форм.бум.60x84 1/16. Печ.л.0,75. Зак.390. Т.150. АБ05785 3/ХП-1970.

Отдел печати КГУ. Кишинев, Садовая, 60.

