ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1233—1238

Хорхе А. Р. Аларкон, А. Т. Солдатенков, С. А. Солдатова,
Алисия У. Самальоа, Хуан У. Обандо, Н. С. Простаков

СИНТЕЗ 2,3,8,9-ТЕТРАМЕТОКСИ-11-ФЕНИЛ-5,6-ДИГИДРОДИБЕНЗО[2,3; 7,8]ИНДОЛИЗИНА

Циклизацией в присутствии муравьиной кислоты из (6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)-(3,4-диметоксифенил)фенилкарбинола получен с высоким выходом 2,3,8,9-тетраметокси-11-фенилдибензо[2,3; 7,8]индолизин. Изучено поведение в этих же условиях (6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)-(3,4-диметоксифенил)метилкарбинола и (6,7-диметоксиизохинолин-1-ил)-(3,4-диметоксифенил)карбинола. 2,3,7,8-Тетраметокси-11-фенил-5,6-дигидродибензо[2,3;7,8]индолизин получен гидрированием на гептасульфиде рения.

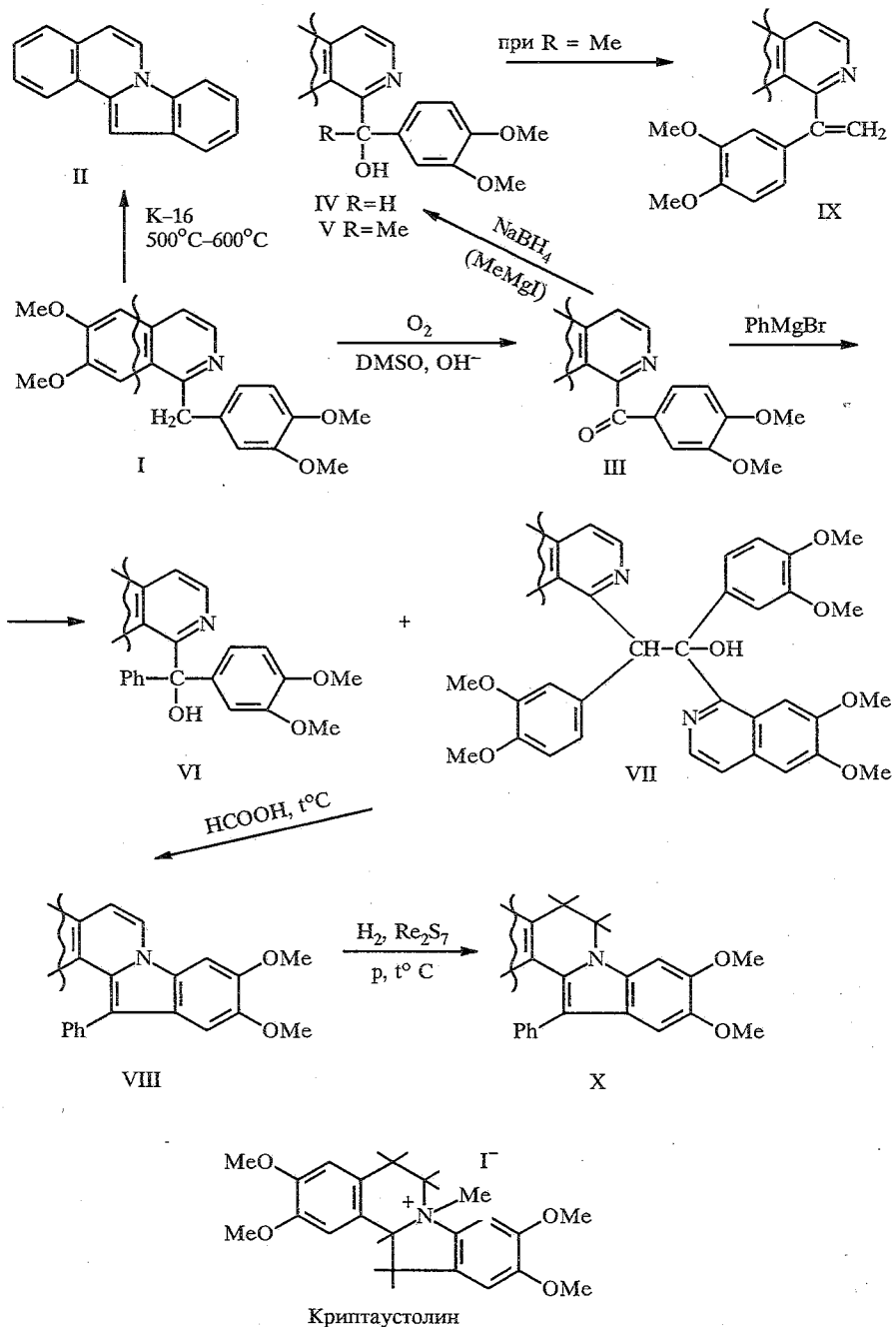
Алкалоид криптаустолин, проявляющий кураreподобную активность [1], имеет дибензо[2,3; 7,8]тетрагидроиндолизиновую структуру. Настоящая статья посвящена разработке пути синтеза структурных аналогов этого алкалоида на основе гетероциклизации производных алкалоида папаверина (I).

Прежде всего нами была изучена возможность дегидроциклизации самого папаверина I на промышленном катализаторе оксидного типа марки К-16 в интервале температур 350...600 °С. При относительно низких для подобных циклизаций температурах [2—4] — 350...400 °С — наблюдалось заметное осмоление и, главным образом, возврат непрореагировавшего папаверина. При более высоких температурах — 500...600 °С — из сложной смеси продуктов пиролиза удалось выделить с незначительным выходом (~1%) незамещенный дибензо[2,3; 7,8]индолизин (II), данные ПМР, масс-спектра и температура плавления которого совпадают с литературными [2, 4]. Таким образом, синтез тетраметоксизамещенного дибензоиндолизина путем высокотемпературного гетерогенного катализа не представляется возможным из-за низкой термической устойчивости полиметоксизамещенных производных изохинолина и дибензоиндолизина.

В связи с вышеизложенным мы разработали иной путь синтеза аналогов криптаустолина, основанный на кислотно-катализируемой циклизации третичных α-пиридиларилзамещенных карбинолов. Ранее подобная гетероциклизация в присутствии муравьиной кислоты была успешно применена для получения арилзамещенных индолизинов [5], причем выход продуктов циклизации составлял 20...30% и повышался при наличии групп CH_3O в арильных заместителях карбинолов до 50...60%.

Для синтеза соответствующим образом замещенных изохинолиларилкарбинолов IV—VI, необходимых для изучения возможности их кислотной гетероциклизации, был применен новый метод окисления папаверина I в известный кетон III. Метиленовую группу в соединении I окисляли в карбонильную действием газообразного кислорода в диметилсульфоксиде в присутствии каталитических количеств щелочи при температуре 30...50 °С. Следует отметить, что этот способ окисления, эффективный для флуорена [6] и азафлуоренов [7], для окисления арилгетарилметанов до сих пор не применялся. Установлено, что в данной реакции наблюдается индукционный период от 1 до 2 ч (в зависимости от количества окисляемого субстрата), затем начинает изменяться окраска раствора, а при прекращении перемешивания можно наблюдать появление интенсивной темно-синей окраски, что свидетельствует об образовании

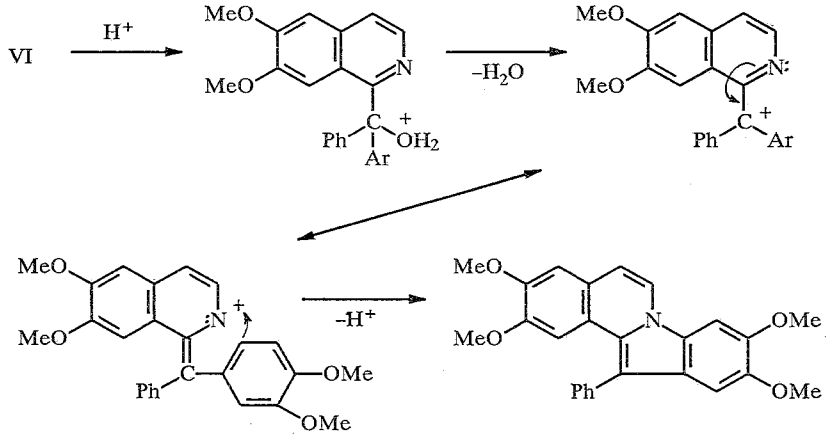
карбаниона. Далее, по мере образования кетона III, он начинает выпадать в осадок.



Арилгетарилкарбинолы IV—VI синтезированы двумя путями. Вторичный спирт IV получен с умеренным выходом действием боргидрида натрия на кетон III. Спектр ПМР соединения IV содержит все сигналы, характерные для папаверина, и еще два синглетных сигнала при 6,13 (узкий, 1H, H—C—O-) и 6,35 м. д. (широкий, 1H, OH). Ароматические протоны дают сигналы аналогичной мультиплетности и с теми же химическими сдвигами, что и для папаверина, за исключением протона 8-H, который претерпевает влияние группы OH и резонирует в более сильном (на 0,25 м. д.) поле.

Карбинолы V и VI были синтезированы действием на кетон III фенилмагнийбромида или метилмагнийиодида. В спектре ПМР спирта VI наблюдается четыре синглетных сигнала групп CH_3O. Гидроксильный протон дает очень широкий сигнал в области 5,9 м. д. В слабом поле выделяются два дублетных сигнала протонов 3-H и 4-H с КССВ 5,8 Гц и один синглетный сигнал в две протонные единицы 5-H и 8-H. Различим также дублет протона 5′-H с большой КССВ 8,4 Гц. Из реакционной смеси кроме спирта VI был выделен тетраарилзамещенный этанол VII (выход 11%), строение которого подтверждено спектром ПМР.

Циклизацию спиртов IV—VI проводили в кипящей муравьиной кислоте. В случае триарилкарбинола VI циклизация проходит количественно за 2 ч. Тетраметоксизамещенный дибензоиндолизин VIII выделен с выходом 90%. Высокий выход на этой ключевой стадии синтеза, по-видимому, объясняется тем, что метоксигруппы в диметоксифенильном заместителе увеличивают электронную плотность кольца, что благоприятствует нуклеофильной атаке по атому азота изохинолина.



В ходе циклизации образуется лишь один из трех возможных полициклов, хотя формально возможна C—N циклизация по положениям 2′и 6′ как диметоксифенильного заместителя, так и незамещенного фенильного радикала. Наличие в исходной молекуле и незамещенного фенила, и диметоксифенильного радикала позволяет непосредственно сопоставить их реакционную способность в данной циклизации. Результаты свидетельствуют о том, что склонность к циклизации диметоксифенильного радикала намного превышает таковую у фенильного. Высокая региоспецифичность, по-видимому, может быть объяснена тем, что из двух арильных радикалов незамещенный фенильный менее нуклеофилен [5]. В самом диметоксифенильном заместителе из двух положений 2′ и 6′ взаимодействует с азотом лишь атом углерода 6′, что, вероятно, связано с большими стерическими затруднениями, создаваемыми группой CH_3O для положения 2′.

В спектре ПМР дибензоиндолизина VIII имеются четыре синглетных сигнала протонов четырех групп CH_3O. При переходе от соединения VI к конденсированному полициклу VIII изменяются химические сдвиги и КССВ дублетных сигналов двух пиридиновых протонов α-H и β-H. Так, у карбинолов IV—VI α-протоны дают дублетные сигналы при 8,4...8,5 с КССВ 5,8 Гц, а β-протоны — в области 7,5...7,7 м. д. Для дибензоиндолизина VIII аналогичные протоны резонируют в более сильном поле (на 0,5 и 1 м. д.), при соответственно 7,95 и 6,6 м. д. с большей КССВ — 7,4 Гц (ΔJ = 1,6 Гц). Эти данные являются критерием для отличия конденсированных дибензоиндолизиновых систем от исходных замещенных изохинолинов.

Нагревание диарилметилкарбинола V в аналогичных условиях (до 10 ч) не приводит к продукту циклизации. При этом происходит дегидратация и образование дизамещенного этилена IX. В спектре ПМР соединения IX присутствуют два дублетных сигнала пиридиновых протонов с характерными для них химическими сдвигами и КССВ (6 Гц). Винильные геминальные протоны резонируют в виде двух дублетов с КССВ 1 Гц при 5,6 и 6,0 м. д. В ИК спектре этилидена IX присутствуют полосы поглощения, характерные для группы >C=CH_2.

Циклизация вторичного карбинола IV до дибензоиндолизина также не происходит, при этом из реакционной смеси возвращается практически количественно исходный спирт IV. По-видимому, в этом случае образование карбокатиона, способного к циклизации, не происходит [5, 8].

Для получения частично восстановленного аналога криптаустолина синтезированный дибензоиндолизин VIII гидрировали над гептасульфидом рения (140 атм, 200 °С, 4 ч). В результате хроматографического разделения сложной реакционной смеси был получен с выходом 6% 5,6-дигидро-2,3,8,9-тетраметокси-11-фенилдибензоиндолизин (X). В спектре ПМР этого соединения отсутствуют два дублетных сигнала протонов пиридиновой части и появляются в сильном поле два триплетных сигнала (2Н каждый) при 3,13 и 4,18 м. д., относящиеся к четырем метиленовым протонам в положениях 5 и 6. Имеются также три синглетных (суммарно 4Н) ароматических протона и четыре сигнала метильных групп. Эти данные в совокупности с данными масс-спектра свидетельствуют о том, что в изученных условиях ни пиррольное кольцо, ни эфирные связи в соединении IX не подвергаются гидрированию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-80 в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Молекулярные массы определены на масс-спектрометре МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol, элюент эфир или эфир—спирт, 1 : 1. Хроматографическое разделение и очистку веществ осуществляли на колонках с силикагелем (2 × 30 см).

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Пиролиз папаверина. Через кварцевый реактор проточного типа, заполненный 20 мл катализатора марки К-16, пропускают за 2 ч раствор 3,4 г (0,01 моль) папаверина I в 100 мл бензола при температуре 600 °С. Катализат фильтруют, отгоняют растворитель, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент гексан—эфир, 1 : 1. Получают 20 мг (1%) дибензо[2,3; 7,8]индолизина II, идентичного по спектру ПМР, масс-спектру и температуре плавления с описанным соединением [4].

1-(3,4-Диметоксибензоил)-6,7-диметоксиизохинолин (III, $C_{20}H_{19}NO_3$). Через раствор 5,0 г (14,7 ммоль) папаверина в 50 мл ДМСО в течение 6 ч при перемешивании пропускают кислород (~50 мл в мин) при температуре 40 °С. Через каждый час к раствору добавляют по три капли 50% раствора КОН. По окончании реакции к смеси приливают 150 мл воды, образовавшийся осадок отделяют, промывают на фильтре многократно водой и сушат, получают 4,5 г (86%) кетона III, бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 204...205 °С [9], R_f 0,26 (эфир). M^+ 353.

(6,7-Диметоксиизохинолин-1-ил)-(3,4-димстоксифенил)фенилкарбинол (VI, $C_{26}H_{25}NO_5$) и 1,2-ди(3,4-диметоксифенил)-1,2-ди(6,7-диметоксиизохинилин-1-ил)этанол (VII, $C_{40}H_{40}N_2O_9$). К раствору фенилмагнийбромида, приготовленному из 3,9 г бромбензола и 0,68 г магния в 100 мл эфира и охлажденному до 0 °С, постепенно (за 10 мин) прибавляют 1,0 г (2,83 ммоль) кетона III. Перемешивают 1 ч при 0 °С и 1 ч при 20 °С. Затем приливают 100 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, органический слой отделяют, а водный экстрагируют бензолом (6 × 30 мл). Экстракт промывают водой (2 × 50 мл), сушат Na_2SO_4, растворитель отгоняют, остаток разделяют на колонке с силикагелем. Получают 0,57 г (47%) карбинола VI. R_f 0,4 (эфир). Кристаллизуют из гексана. $T_{пл}$ 55...56 °С. Спектр ПМР: 3,40; 3,69; 3,78; 3,95 (12Н, 4с, 4 × OCH_3); 5,90 (1Н, уш. с, ОН); 6,72 (2Н, с, 5- и 8-Н); 7,00 (1Н, д, J = 8,4 Гц, 5-Н); 7,20...7,40

(7H, м, Ph, 2′- и 6′-H); 7,55; 8,40 м. д. (2H, 2д, J = 5,8 Гц, 4- и 3-H). Масс-спектр, m/z (I, %): 431 (M^+, 100), 414 (21) M–OH, 413 (57) M–H_2O, 400 (20) M–OCH_3, 354 (18) M–Ph, 294 (50).

Затем с колонки выделяют 0,11 г (11%) димера VII, бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 120...123 °C, R_f 0,2 (эфир). Спектр ПМР: 3,75; 3,80; 3,82; 3,93; 3,95; 3,98; 4,04 (24H, 7с, 8 × OCH_3); 6,12 (1H, с, CH—C—OH); 6,77; 6,85 (2H, 2д, J = 8,2 Гц, $C_6H_3(OCH_3)_2$, 5′- и 5″-H); 6,80; 7,70 (2H, 2д, J = 2,0 Гц, $C_6H_3(OCH_3)_2$, 2′- и 2″-H); 6,90 и 7,41 (2H, д. д и д. д. д, J = 8,20 Гц и 2,00 Гц и J = 8,20, 2,00 и 1,00 Гц, 6″- и 6′-H); 7,06; 7,10; 7,12; 7,53 (4H, 4с, 2 × 5-H и 2 × 8-H); 7,50, 7,63 и 8,39, 8,44 м. д. (4H, 4д, J = 5,6 Гц, 2 × 4-H и 2 × 3-H). ИК спектр: 3350, 3180 (OH), 2970, 2850, 1646, 1612 $см^{-1}$.

(7,8-Диметоксиизохинолин-1-ил)-(3,4-диметоксифенил)карбинол (IV, $C_{20}H_{21}NO_5$). К суспензии 3,53 г (10 ммоль) кетона III в 50 мл этанола прибавляют 0,76 г (20 ммоль) $NaBH_4$ и перемешивают 2 ч при 40 °C. Смесь разбавляют водой (100 мл), осадок отделяют, кристаллизуют из гексана. Получают 1,9 г (53%) спирта IV, бесцветные кристаллы, $T_{суб}$ 153 °C [10]. Спектр ПМР: 3,77; 3,83; 4,00 (12H, 3с, 4 × OCH_3); 6,13 (1H, с, CH-OH), 6,33 (1H, уш. с, OH); 6,82 (3H, м, 2′-, 5′- и 6′-H); 7,08; 7,13 (2H, 2с, 8- и 5-H); 7,50; 8,40 м. д. (2H, 2д, J = 6,0 Гц, 4- и 3-H). ИК спектр: 3460, 3170, 3065 пл, 3016 пл, 2970, 2930 пл, 2845, 1630, 1615 $см^{-1}$.

(7,8-Диметоксиизохинолин-1-ил)-(3,4-диметоксифенил)метилкарбинол (V, $C_{21}H_{23}NO_5$). Получают 0,28 г (54%) аналогично соединению VI из CH_3MgBr (1,7 г, 28 ммоль CH_3I и 0,68 г Mg) и 0,5 г (1,42 ммоль) кетона III. Бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 63...65 °C* (из гексана). R_f 0,49 (эфир—спирт, 10 : 1). Спектр ПМР: 2,05 (3H, с, CH_3); 3,60; 3,70; 3,83 и 3,97 (12H, 4с, 4 × OCH_3); 6,85 (2H, 2д, J = 8,4 Гц, J = 2,0 Гц, 5′- и 2-H); 7,03 (2H, уш. с, 5- и 8-H); 7,1 (1H, д. д, J = 8,7 и 2,0 Гц, 6-H); 7,65 и 8,35 м. д. (2H, 2д, J = 6 Гц, 4- и 3-H). ИК спектр: 3300, 3180, 2970, 2860 $см^{-1}$. Масс-спектр, m/z (I, %): 369 (M^+, 58), 354 (33), 338 (7), 189 (100), 188 (51), 181 (30), 175,5 (11), 165 (25).

2,3;8,9-Тетраметокси-11-фенилдибензо[2,3; 7,8]индолизин (VIII, $C_{26}H_{23}NO_4$). Раствор 0,2 г (0,45 ммоль) карбинола VI в 5 мл HCOOH кипятят 2 ч. Смесь охлаждают, выливают в 50 мл воды, подщелачивают раствором соды до pH 10, осадок отделяют, промывают водой, сушат. Получают 0,18 г (95%) индолизина VIII, $T_{пл}$ 200...202 °C. R_f 0,78 (эфир—спирт, 10 : 1). Спектр ПМР: 3,50; 3,90; 3,94; 4,03 (12H, 4с, 4 × OCH_3); 6,60; 7,95 (2H, 2д, J = 7,4 Гц, 5-H и 6-H); 6,93; 7,00 (2H, 2с, 7-H и 10-H); 7,25 (2H, с, 1-H и 4-H); 7,43...7,75 м. д. (5H, м, Ph). ИК спектр: 3160, 2970, 2840, 1660, 1630, 1550, 1530 $см^{-1}$. Масс-спектр, m/z, (I, %): 413 (M^+, 100), 398 (41), 382 (9), 351 (6).

1-(6-7-Диметоксиизохинолин-1-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этилен (IX, $C_{21}H_{21}NO_4$). Получают 0,45 г (90%) аналогично синтезу VIII из 0,5 г (13,6 ммоль) карбинола V. Порошок бежевого цвета, $T_{пл}$ 128...130 °C (лит. данные [9] —$T_{пл}$ 130 °C). R_f 0,37 (эфир—спирт, 10 : 1). Спектр ПМР: 3,75; 3,77; 3,85; 4,04 (12H, 4с, 4 × OCH_3); 5,5; 6,0 (2H, 2д, J = 1 Гц, C=CH_2); 6,77 (2H, д, J = 1 Гц, 5-H и 6-H); 6,95; 7,08; 7,25 (3H, 3с, 2-H, 5-H, 6-H); 7,50 и 8,47 м.д. (2H, 2д, J = 6,0 Гц, 3-H и 4-H). ИК спектр: 3068, 2965, 1660, 1644, 1629, 1614, 890 $см^{-1}$.

2,3,9,10-Тетраметокси-12-фенил-5,6-дигидродибензо[*b,g*]индолизин (X, $C_{26}H_{25}NO_4$). В стальной автоклав загружают ампулу с раствором 0,5 г (12,1 ммоль) соединения IX в 30 мл бензола и 50 мг катализатора Re_2S_7. Гидрирование проводят при давлении водорода 140 атм и температуре 200 °C в течение 4 ч при перемешивании. После проведения реакции смесь отфильтровывают от катализатора, раствор упаривают и остаток хроматографируют на колонке, элюируют гексаном, бензолом, затем эфиром. Получают 30 мг (6%) индолизина X, темно-бежевый порошок, $T_{пл}$ 136...138 °C. Спектр ПМР: 3,12 (2H, т, J = 6,4 Гц, 5-H); 3,35; 3,90; 3,92 и 3,99 (12H, 4с, 4 × OCH_3); 4,15 (2H, т, J = 6,4 Гц, 6-H); 6,85 и 6,95 (2H, 2с, 10-H и 7-H); 7,36 (2H, с, 1-H и 4-H); 7,20...7,66 м.д. (5H, м, Ph).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ewing J., Hughes G. K., Ricthie E., Taylor W. C.* // Austral. J. Chem. — 1953. — Vol. 6. — P. 78.
2. *Braun J., Nelles J.* // Ber. — 1937. — Bd 70. — S. 1767.
3. *Солдатенков А. Т., Багдади М. В., Раджан П. К., Бринда О. С., Эдогиаверие С. А., Фомичев А. А., Простаков Н. С.* // ЖОрХ. — 1983. — Т. 18. — С. 1326.

* Лит. данные [10], $T_{пл}$ 90...92 °C в виде кристаллогидрата $C_{21}H_{23}NO_5 \cdot 1/2H_2O$.

4. *Солдатенков А. Т., Багдади М. В., Фомичев А. А., Простаков Н. С.* // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 902.
5. *Wasserman H. H., Waterfied W. R.* // Chem. and Ind. — 1961. — N 8. — P. 1220.
6. Pat. 3875237 USA / *Niznik G. E.* // РЖХ.— 1976.— 3Н150П.
7. *Простаков Н. С., Солдатенков А. Т., Федоров В. О.* // ХГС. — 1969. — № 8. — С. 1101.
8. *Smith H. A., Holley C. W.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 3714.
9. *Späth E., Polgar N.* // Ber. — 1926. — Bd 59. — S. 2787.
10. *Vaccher C., Berthelot P., Devergnies M., Debaert M.* // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26. — P. 811.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117923

Поступило в редакцию 18.06.93