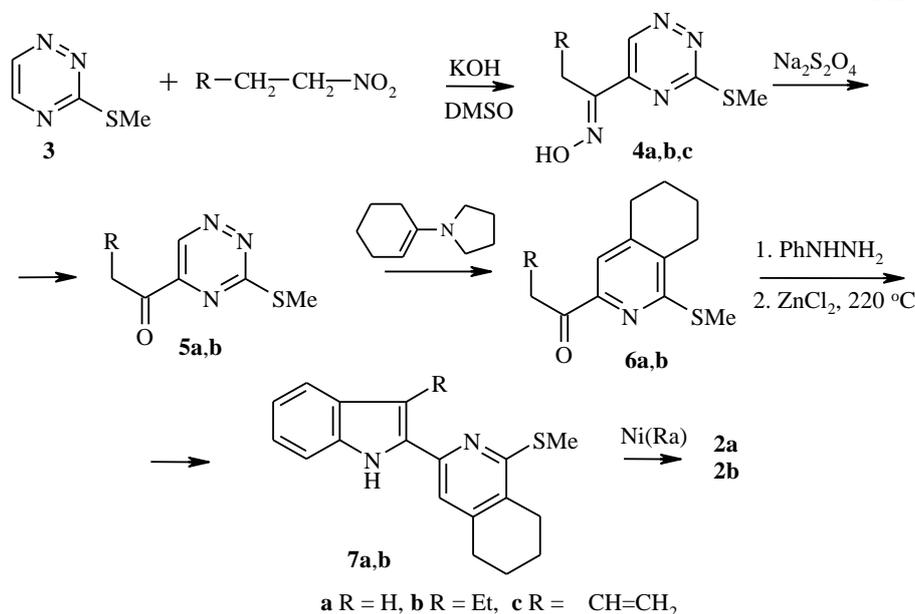


Многостадийные методы синтеза синтона **2a**, как и его превращения в семпервирин трудно осуществимы и протекают с невысоким выходом, что стимулирует новые исследования в этом направлении. Нами описана [8] новая методика синтеза соединения **2a** из 3-метилтио-1,2,4-триазина (**3**). В последнее время проведена модификация ключевого этапа – синтеза Фишера, в основе которой лежит использование микроволнового облучения [9]. В настоящей работе, начиная с синтеза новых потенциальных синтонов семпервирина – замещенных аналогов соединения **2a**, имеющих в положении 3 индольного фрагмента этильную **2b** или винильную **2c** группы, представлены результаты исследований, которые расширяют применение уже разработанных методик. Упомянутые заместители R = Et, CH=CH₂ могут образовывать недостающее центральное звено молекулы алкалоида **1**.

Цикл реакций, представляющих собой оригинальные методики синтеза соединений **2a**, **2b** и **2c**, представлен на схеме 1.

Схема 1

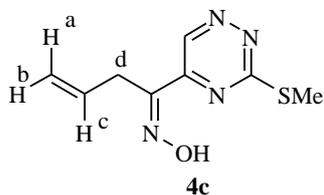


На первом этапе происходит нуклеофильное замещение водорода в положении 5 3-метилтио-1,2,4-триазина **3** карбанионом нитроалканов и образование оксимов **4a–c** [10]. Этот процесс можно рассматривать как специфическое ацилирование 1,2,4-триазиновой системы для случаев, когда полученные оксимы можно селективно расщепить до кетонов. Незамещенное в положении **3** производное индола **2a** было получено с использованием нитроэтана [8].

Соединение **2b** образуется при реакции соединения **3** с нитробутаном (R = Et). Оно было идентифицировано [11] как продукт восстановления семпервирина с помощью никеля Ренея, а также обнаружено в качестве одного из продуктов дегидратации иохимбина с помощью селена [12].

Для получения 3-(3-винилиндолил-2)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (**2c**) как еще одного подходящего синтона в синтезе семпервирина на первом этапе реакции использовался 4-нитро-1-бутен. Сравнивая

реакции 3-метилтио-1,2,4-триазина с тремя различными нитросоединениями, можно видеть, что оксимы с насыщенной цепочкой **4a** и **4b** образуются с хорошим выходом (70–75%). Оксим аллильного производного **4c** получен с выходом 35–40%.

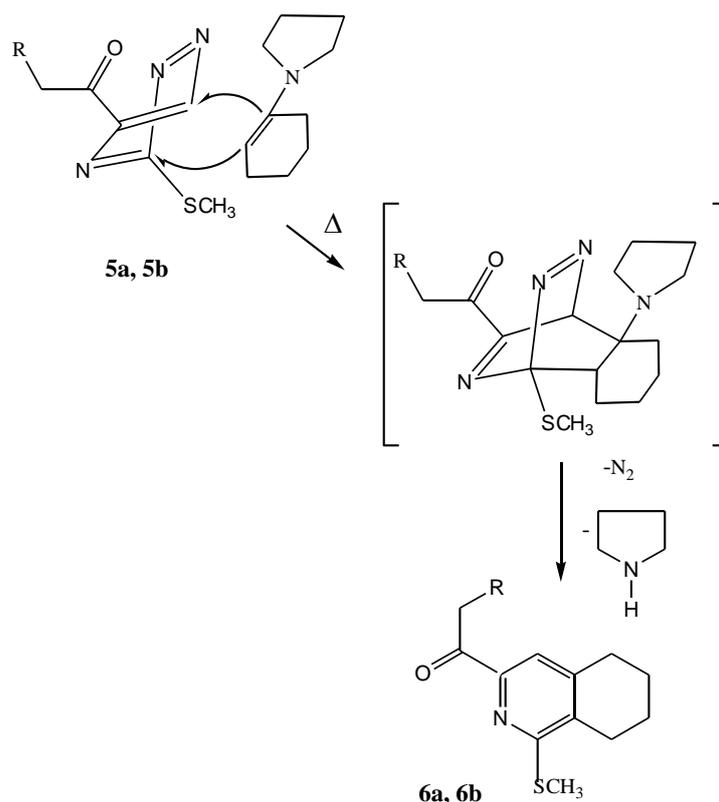


Переход от оксимов **4a–c** к кетонам **5a–c** осуществлялся в условиях гидролиза водно-диоксановым раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ при комнатной температуре [10]. 1,2,4-Триазиновая система чувствительна к другим средствам расщепления оксима, особенно кислотным. Используемые же нами условия проведения синтеза обеспечивали необходимое направление реакции. Так, пропил[3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил]кетон (**5b**) получен с выходом 51% [13], что лишь немного меньше выхода метилзамещенного **5a** (64%) [8]. Однако кетон с ненасыщенной цепочкой **5c** в тех же условиях не образуется. В условиях реакции оксим **4c** подвергался полной деградации до низкомолекулярных соединений, которые не идентифицировались, поэтому дальнейшие исследования проводились лишь с соединениями **5a** и **5b**.

Следующий этап синтеза – это реакция Дильса–Альдера между гетероциклическими азадиенами **5a, b** и 1-пирролидино-1-циклогексенон-1 [13]. В условиях проведения синтеза (кипячение в диоксане) процесс не останавливается на стадии образования циклоаддукта, а протекает дальше с выделением азота и пирролидина, приводя к ароматическим производным **6a, 6b**. В результате реакции 1,2,4-триазиновое кольцо превращается в 5,6,7,8-тетрагидроизохинолиновое производное с сохранением функциональных групп в гетероцикле. Легкость образования переходного комплекса, а затем аддукта хорошо объясняется теорией компенсации электрического поля молекул [14, 15].

Ацилпиридины **6a, 6b** превращены в соответствующие фенилгидразоны и введены в реакцию Фишера с целью получения индолинзамещенных тетрагидроизохинолинов **7a** [8, 9] и **7b**. Литературные данные [6], указывающие на необходимость проведения реакции Фишера в жестких температурных условиях, полностью подтвердились. В классических условиях при нагревании смеси фенилгидразона с избытком твердого безводного хлорида цинка при температуре выше 200 °С в метилнафталине [8] выход соединений **7a, b** не превышает 25–35%. Причиной невысокого выхода является распад реагентов и продуктов реакций в результате продолжительного нагревания при высокой температуре.

Модификация условий реакции Фишера, приводящая к пиридилзамещенным индольным системам, была предметом наших исследований [9]. Микроволновое облучение фенилгидразона, нанесенного на монтмориллонит К10, модифицированный хлоридом цинка, позволяет превратить его



в производное индола в течение трехминутной микроволновой экспозиции при 200–220 °С. Выход индолов составляет при этом 50–65%. Более длительное облучение при высокой температуре приводит к снижению выхода из-за процессов распада, а при более коротком облучении исходные соединения не полностью вступают в реакцию.

В соединениях **7a** и **7b** имеется метилтиогруппа, которой нет в природном семпервирине. Расщепление и удаление этой группы осуществлялось [8] с помощью системы $\text{NiCl}_2 + \text{NaBH}_4$ в растворе водного этанола. В последующих исследованиях было показано, что удобнее использовать избыток никеля Ренея в этаноле при комнатной температуре. Выход при десульфуризации этим методом составляет 60–65%. 3-(Индолил-2)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин **2a**, синтезированный в соответствии с разработанной методикой, идентичен соединениям, полученным другими способами [6, 7]. 3-(Этилиндолил-2)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин (**2b**) получен нами в результате описанных превращений впервые. Для этого соединения, названного тетрагидроизохиобирином, который найден ранее среди продуктов частичного распада семпервирин [11] и иохимбина [12], опубликованы скудные аналитические данные. Спектральные исследования соединения **2b**, полученного нами, полностью подтверждают его строение.

Таким образом, описанную методику можно рассматривать как общий способ синтеза производных индола, связанных с пиридиновой системой и имеющих в положении 3 алкильную цепочку.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления измеряли на аппарате Büchi и не корректировали. ИК спектры получали на приборе FTIR 670 (Nicolet), масс-спектры – на спектрометре AMD-604, ЯМР ^1H – на спектрометре Varian Gemini (200 МГц), внутренний стандарт ТМС, растворитель CDCl_3 . Реакция Фишера в условиях микроволнового облучения проведена в реакторе Synthwave 402 фирмы Prolabo (мощностью 300 Вт) с компьютерным обеспечением программирования и измерения температуры в процессе реакции (ИК детектор). Для колоночной хроматографии использовали Kieselgel 40 (0.063–0.200 мм), активированный нагреванием в вакууме 1.3–2.0 кПа при 150 °С в течение 2 ч. Контроль за ходом реакций и хроматографированием на колонке осуществляли на пластинках с Kieselgel 60F-254. Проявление УФ светом. Монтмориллонит K10, модифицированный хлоридом цинка, получали описанным ранее способом [9]. Исходный 3-метилтио-1,2,4-триазин (**3**) получен из иодистого водорода, S-метилтиосемикарбазида и глиоксаля в соответствии с методом, описанным в литературе [16]. Синтез соединений **2a**, **4a–7a**, описан в более ранней публикации [8]. 1-Нитробутен – товарный реагент (Aldrich). Соединения **4b–6b** были получены по описанной нами методике [13]. 4-Нитро-1-бутен получен из 4-бром-1-бутена (Aldrich) по методике [17].

Оксим аллил-[3-(метилтио)-1,2,4-триазин-5-ил]кетона (4c). К взвеси 0.8 г гидроксид калия в 1 мл сухого ДМСО при перемешивании добавляют 0.26 г (2 ммоль) 3-метилтио-1,2,4-триазина (**3**) и 0.41 г (4 ммоль) 4-нитро-1-бутена в 1.5 мл ДМСО. После окончания реакции (контроль ТСХ) смесь выливают в воду со льдом (30 мл) и нейтрализуют уксусной кислотой. Выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат на воздухе, а затем в вакуум-экссикаторе. Получают 0.17 г (40%) хроматографически чистого соединения **4c** с т. пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 2.69 (3H, с, SCH_3); 3.67 (2H, д. т, $d\text{-H}$, $J_{\text{cd}} = 6.4$, $J_{\text{ad}} = J_{\text{cd}} = 1.5$); 5.09 (1H, д. к, $b\text{-H}$, $J_{\text{bc}} = 10.1$, $J_{\text{ab}} = J_{\text{bd}} = 1.5$); 5.16 (1H, д. к, $a\text{-H}$, $J_{\text{ab}} = J_{\text{ad}} = 1.5$); 5.91 (1H, д. д. т, $c\text{-H}$, $J_{\text{ac}} = 17.3$, $J_{\text{bc}} = 10.1$, $J_{\text{cd}} = 1.5$); 8.75 (1H, с, OH); 9.44 (1H, с, 6-H).

Найдено: M^+ 210.05753. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено: M 210.05896.

3-Этил-2-(1-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)индол (7b). Фенилгидразон 3-бутирил-1-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. К 0.8 г (3.2 ммоль) кетона **6b** в 10 мл безводного этанола добавляют 0.37 г (3,5 ммоль) фенилгидразина и 5 капель (около 0.06 г) ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают до кипения в течение 15 мин. Выпавший после охлаждения до –5 °С осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом, высушивают, получают 1.05 г (96%) соединения с т. пл. 125–126 °С, который без дополнительной очистки подвергают индолизации по Фишеру.

Реакция Фишера в традиционных условиях. К смеси 0.34 г (1 ммоль) фенилгидразона с 2.7 г (20 ммоль) свежепрокаленного хлорида цинка добавляют 3 мл 1-метилнафталина и нагревают в токе аргона до 200–210 °С в течение 3 ч. После охлаждения растворитель сливают. Оставшуюся массу обрабатывают 10 мл 10 % раствора гидрокарбоната натрия и 20 мл толуола, нагревают в течение 1 ч до кипения при интенсивном перемешивании, охлаждают, отделяют слой толуола, а водный слой экстрагируют толуолом (4 × 20 мл). Толуольные экстракты объединяют, концентрируют в вакууме и очищают на хроматографической колонке (300 × 19 мм, элюент – хлороформ–петролейный эфир, 1 : 2). Получают 0.1 г (32 %) индола **7b** с т. пл. 36 °С. ИК спектр: 3460 (NH) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.72–1.97 (4H, м, 6-H, 7-H хинолина); 2.61 (2H, т, $J = 6.0$, 5-H хинолина); 2.86 (3H, с, SCH_3); 2.80 (2H, т, $J = 5.7$, 8-H хинолина); 3.10 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 7.06–7.25 (3H, м, 3-H изохинолин, 5-H, 6-H индол); 7.35–7.46 (1H, м, 7-H индол); 7.60–7.69 (1H, м, 4-H индол); 9.16 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 322 (97.7) M^+ , 307 (100). Найдено: M^+ 322.15036. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено: M 322.15125.

Реакция Фишера в условиях микроволнового облучения. К 0.23 г (0.7 ммоль) фенилгидразона, растворенного в 5 мл безводного хлороформа добавляют 0.25 г монтмориллонита K10, модифицированного 0.012 г (0.09 ммоль) хлорида цинка в соответствии с работой [9], тщательно перемешивают и хлороформ отгоняют в вакууме. Остаток переносят в плоскодонную колбу объемом 3 мл (стекло Рухе), которую помещают в реактор для микроволнового облучения. Запрограммировано 10-минутное облучение с максимальной температурой 210 °С при оптимизации температурного контроля варьирующей мощностью излучения с допустимой (100%). Повышение температуры до

200 °С при мощности 300 Вт наступает в течение 4–5 мин, облучение продолжают при этой температуре 3 мин, после чего процесс прерывают. Смесь экстрагируют эфиром (5×15 мл). Растворитель отгоняют, а остаток очищают на хроматографической колонке в условиях, аналогичных предыдущему опыту. Получают 0.14 г (65%) соединения **7b**. Спектральные данные для полученного и выделенного ранее соединения **7b** совпадают.

3-(3-Этилиндолил-2)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин (2b). К раствору 0.1 г (0.3 ммоль) соединения **7b** в 10 мл безводного этанола при комнатной температуре и перемешивании добавляют ~0.75 г никеля Реня W-2 в безводном этаноле. После 10 мин перемешивания реакционную смесь отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме. Получают 0.05 г (63%) остатка с т. пл. 160–163 °С. После кристаллизации из этанола т. пл. 168–169 °С (лит. [11]: 165.5–167.5 °С). ИК спектр: 3420 (NH) см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 1.36 (3H, т, J = 7.5, CH₂CH₃); 1.72–1.92 (4H, м, 6-Н, 7-Н хинолина); 2.60 (2H, т, J = 6.0, 5-Н хинолина); 2.75 (2H, т, J = 5.8, 8-Н хинолина); 3.09 (2H, к, J = 7.5, H₂CCH₃); 7.02–7.65 (5H, м, 3-Н изохинолин, 4-Н, 5-Н, 6-Н, 7-Н индол); 8.30 (1H, с, 1-Н изохинолин); 9.96 (1H, с, NH). Найдено, %: С 82.40; Н 7.38; N 9.95. С₁₉H₂₀N₂. Вычислено, %: С 82.56; Н 7.30; N 10.14.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Липињска, Д. Брановска, А. Рыковски, *XГС*, 381 (1999).
2. *Dictionary of Natural Products*, London–Glasgow, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall, **5**, 5102 (1994).
3. С. Szantay, К. Honty, *The Monoterpenoid Indole Alkaloids in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. E. Taylor, N. Y., Acad. Press, 1994, Supplement to **25**, Part 4, 161.
4. М. Beljanski, М. S. Beljanski, *Oncology*, **43**, 198 (1986); *Chem. Abstr.*, **105**, 54186 (1986).
5. G. W. Gribble, *Studies in Natural Products Chemistry*, Ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1988, **1**, Part A, 123.
6. R. Bently, T. S. Stevens, M. Thompson, *J. Chem. Soc. (C)*, 791 (1970).
7. G. W. Gribble, T. C. Barden, D. A. Johnson, *Tetrahedron*, **44**, 3395 (1988).
8. А. Rykowski, Т. Lipińska, *Synth. Commun.*, **26**, 4409 (1996).
9. Т. Lipińska, Е. Guibé-Jampel, А. Petit, А. Loupy, *Synth. Commun.*, **29**, 1349 (1999).
10. А. Rykowski, М. Małosza, *Tetrah. Lett.*, **25**, 4795 (1984).
11. V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 588 (1948).
12. R. B. Woodward, В. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2409 (1948).
13. А. Rykowski, Т. Lipińska, *Polish J. Chem.*, **71**, 83 (1997).
14. Н. П. Ерчак, Дис. докт. хим. наук, Рига, 1990.
15. N. Erchak, in *Abstracts of 18th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, Florence (Italy), 1998, OB-5.
16. W. W. Paudler, Т. К. Chen, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 767 (1970).
17. М. Н. Benn, М. G. Ettliger, *J. Chem. Commun.*, 445 (1965).

Академия Подляска (Podlasie University)
Седльце 08-110, Польша
e-mail: tlip@ap.siedlce.pl

Поступило в редакцию 05.10.99
После переработки 30.04.2000