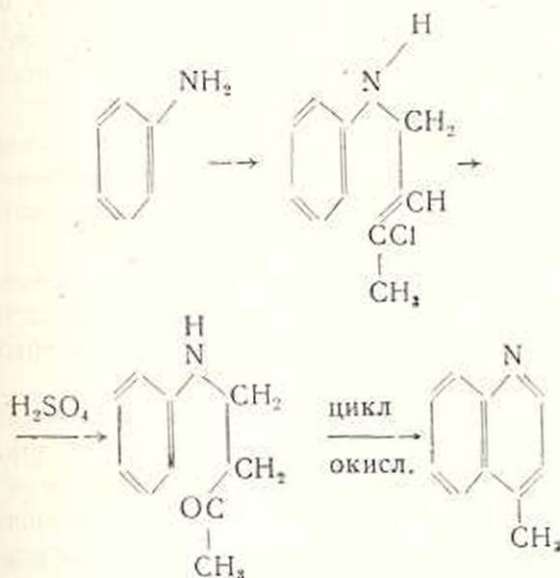


ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Т. Бабаян, Н. П. Гамбарян

О механизме циклизации β-ариламинобутанонов

Ранее нами был разработан новый путь синтеза лепидина и его аналогов, основанный на сернокислотном гидролизе N-(3-хлорбутенил) ариламинов с последующей циклизацией получаемых β-ариламинобутанонов [1]:



Попытка применить этот способ для получения 1-ацетил-4-метилдигидрохинолина из N-ацетиланилинобутанона окончилась неудачей. В условиях циклизации N-ацетиланилинобутанон полностью разлагается на составные части: ацетанилид и метилвинилкетон, далее полимеризующийся. Этот результат наводил на мысль о возможном расщеплении β-ариламинобутанонов до циклизации. Мы решили проверить это предположение добавлением к реакционной смеси при циклизации анилинобутанона другого ароматического амина, считая (основываясь на принятом в литературе мнении [2]), что он может реагировать лишь с отщепившимся метилвинилкетон, но не непосредственно с анилинобутанона. Если бы циклизации подвергался непосредственно анилинобутанон, то в итоге реакции получился бы лепидин и неизменившийся ароматический амин, в противном случае образовалась бы сложная смесь лепидина, его гомолога и обоих аро-

матических аминов. Добавление к реакционной смеси при циклизации анилинобутанона *p*-анизидина привело к образованию трудно разделяемой смеси анилина, *p*-анизидина, лепидина и 6-метоксилепидина. При добавлении β -нафтиламина основным продуктом реакции оказался 5,6-бензолепидин, лепидин же образовался лишь в ничтожных количествах.

Эти опыты доказывают, что основная часть β -ариламинобутанов нов распадается на составные части до циклизации.

Исключительное образование 5,6-бензолепидина в опыте с β -нафтиламином очевидно объясняется большей по сравнению с анилином скоростью реагирования β -нафтиламина с метилвинилкетон. Этот вывод подтверждается двумя параллельно поставленными опытами: в одном нагревалась смесь анилина, в другом — β -нафтиламина, с *N*-ацетиланилинобутаном, отщепляющим в условиях опыта метилвинилкетон. Выход 5,6-бензолепидина (26%) больше, чем лепидина (21%), однако разница незначительна, повидимому, вследствие слишком быстрого распада *N*-ацетиланилинобутанона, способствующего побочной реакции полимеризации метилвинилкетона. При замене *N*-ацетиланилинобутанона *N*-метиланилинобутаном разница в скорости реагирования β -нафтиламина по сравнению с анилином становится более заметной: выход 5,6-бензолепидина (57%) более чем вдвое превышает выход лепидина (25%).

Предварительное расщепление β -ариламинобутанов указывает, что их циклизация в лепидин и его гомологи родственна реакциям Скраупа и Добнер-Миллера, о механизме которых существуют два представления.

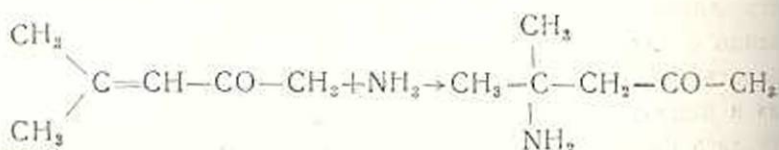
1. Сначала ароматический амин присоединяется к двойной связи ненасыщенного альдегида, а затем уже имеет место циклизация промежуточно образовавшегося карбонильного соединения.

2. Ароматический амин соединяется с карбонильной группой, после чего имеет место циклизация полученного анида.

За первую схему говорят следующие факты:

При реакции Добнер-Миллера конечным продуктом реакции взаимодействия анилина с кротоновым альдегидом является хинальдин. Если бы амин реагировал с кислородом, а не с двойной связью, то конечным продуктом реакции должен был бы быть лепидин, а не хинальдин.

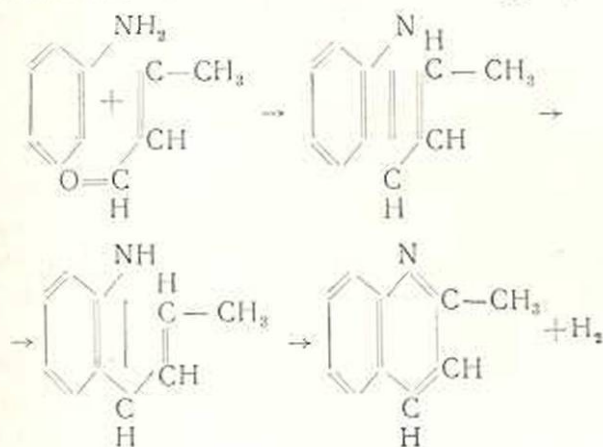
Как указывает Байер [3], аммиак с окисью мезитила образует аминокетон, — продукт присоединения амина к двойной связи, а не к карбонильной группе.



Блез и Меру [4] при проведении конденсации анилина с β-хлор-этилметилкетонем в присутствии воды удалось изолировать анилин-опентаон, а затем уже в присутствии хлоргидрата анилина циклизовать выделенный аминокетон.

Главным доводом за вторую схему считают тот факт, что вторичные амины не вступают в реакцию Скраупа и Дебнер-Миллера [5]. Это понятно с точки зрения второй схемы, где для первой стадии необходимо наличие двух атомов водорода у азота.

Миллер [6] считает маловероятной возможность присоединения амина к двойной связи в условиях циклизации, так как аммиак с окисью мезитила дает 4-метил-4-аминопентанон-2 только при проведении реакции на холоду и в отсутствии кислоты. Если же вместо аммиака взять хлористый аммоний, то на холоду реакция вообще не пойдет, при нагревании же образуется сложная смесь пиридиновых оснований. Поэтому он предположил, что при взаимодействии анилина с кротоновым альдегидом образуется кротонилиденанилин, из которого далее образуется хинальдин по следующей схеме:



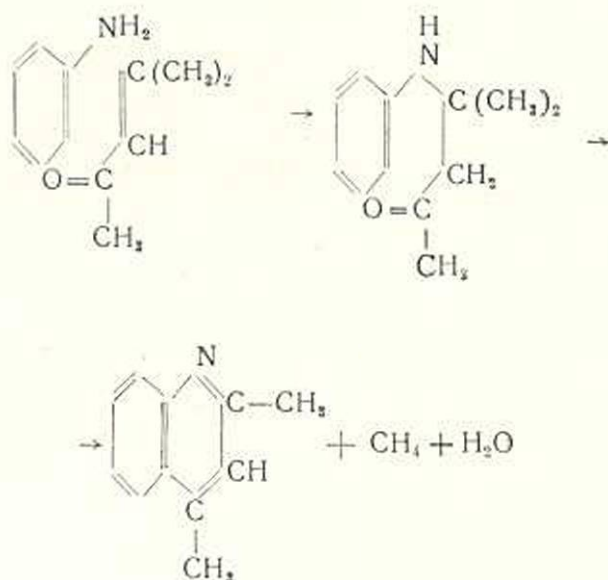
Никаких доказательств предложенной схемы он не приводит.

Ардашеву [7] удалось при проведении реакции на холоду синтезировать из кротонового альдегида и анилина кротонилиденанилин, который при перегонке с несколькими каплями соляной кислоты образует хинальдин. Ардашев считает, что этот опыт доказывает возможность образования хинальдина по схеме, предложенной Миллером, т. е. без возникновения β-фениламиномасляного альдегида.

Нам кажется, что эти доводы в пользу второй схемы недостаточно обоснованы.

Вторичные амины, вступая в реакцию Скраупа и Дебнер-Миллера, давали бы дигидропроизводные хинолина. Между тем, литературные данные говорят о том, что в тех случаях, когда в результате реакции возможно образование лишь дигидропроизводного, то или реакция вообще не идет, или же, если реакцию проводить в более жестких условиях, отщепляется углеводород и образуется

полностью ненасыщенный гетероцикл. Так, например, при конденсации окиси мезитила с анилином при очень высокой температуре образуется диметилхинолин с выделением метана [3,8].



Анилы ацетона, метилэтилкетона и ацетофенона при нагревании с хлористым водородом при $180-200^\circ$ образуют 2,4-дизамещенные хинолина с выделением метана, этана и бензола [9]. N-метиланилин в жестких условиях тоже дает хинолин, причем отщепляется N-метильная группа.

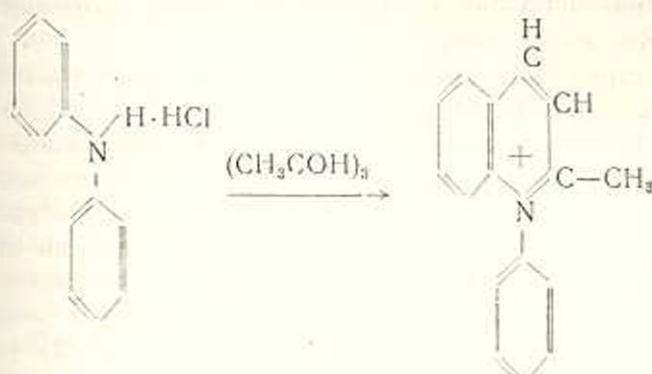
Итак, возможно, что вторичные амины не вступают обычным образом в реакции Скраупа и Дебнер-Миллера не потому, что у них нет двух свободных атомов водорода, а потому, что в результате реакции возможно образование лишь дигидропроизводного, отщепление же углеводорода происходит только в более жестких условиях.

Недостаточно убедителен и приведенный Миллером довод против первой схемы. Действительно, в случае окиси мезитила и хлористого аммония реакция обратима и вполне возможно, что 4-метил-4-аминопентанон-2 образуется, но не накапливается, снова разлагаясь на компоненты в кислой среде. В случае же синтезов Скраупа и Дебнер-Миллера полученный аминокетон сейчас же циклизуется, в результате чего равновесие смещается в сторону его образования.

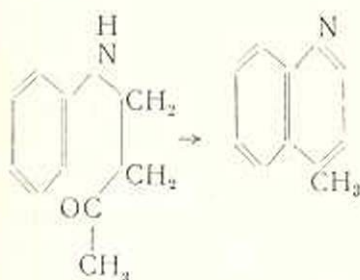
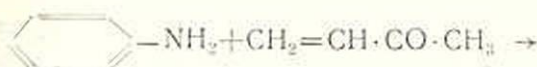
Еще слабее доказательство Ардашева. В условиях его опыта (присутствие соляной кислоты и высокая температура) кротонолиденанилин вполне мог разложиться на компоненты, так что о механизме реакции этот опыт вообще ничего не говорит.

За первую схему говорит недавно появившаяся работа Пилугина [10], показавшего, что вторичные амины, как-то: дифениламин, п-тодилфениламин, п, п'-дитолиламин, о-и п-толил- α -нафтиламины и

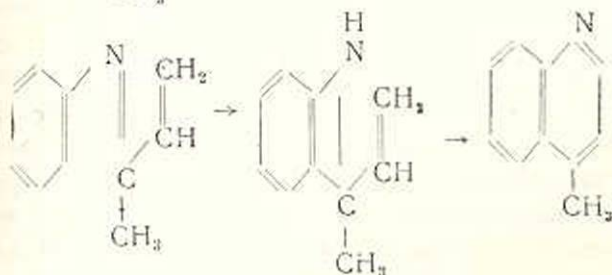
др. при нагревании с паральдегидом в присутствии соляной или хлорной кислоты образуют четвертичные соли производных хинолина.



Нам кажется, что и в нашем случае имеет место обратное присоединение ароматического амина к двойной связи метилвинилкетона (I), а не образование анила метилвинилкетона с его дальнейшим сложным преобразованием в лепидин (II):



(I)



(II)

Экспериментальная часть

Разложение N-ацетиланилинобутанона. Смесь 10,3 г (0,05 моля) N-ацетиланилинобутанона, 8 г солянокислого анилина, 10 г хлористого цинка и 30 мл спирта 8 ч. нагревали на водяной бане. К оставшейся после отгонки спирта темной вязкой массе добавили 50 мл воды и экстрагировали эфиром. Экстракт, после отгонки растворителя перегнали в вакууме. Получили 6,4 г (95% теории) светлых кристаллов и 3,2 г

неперегоняющегося темного остатка, повидимому, смолы метилвинилкетона. Кристаллы, после перекристаллизации из хлороформа, плавилась при 114—114,5°. Смешанная проба с ацетанилидом плавится при той же температуре.

Циклизация анилинобутанона в присутствии п-анизидина. Смесь 8,2 г (0,05 моля) анилинобутанона, 6,15 г (0,05 моля) п-анизидина, 3,2 г нитробензола, 3 г хлористого цинка, 12 мл соляной кислоты и 40 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. Остаток после отгонки спирта промыли эфиром, подщелачили и экстрагировали эфиром. Экстракт после отгонки эфира дважды перегнали в вакууме. Получили смесь анилина 1,5 г (12 % т. чл. хлористоводородной соли 197—198°, смешанная проба плавится при той же температуре); п-анизидина 3,2 г (52%) и лепидина (т. пл. пикрата 210—211°, смешанная проба плавится при той же температуре). Из пикрата, полученного при прибавлении спиртового раствора пикриновой кислоты к последней фракции, после многократных перекристаллизаций из бензола удалось выделить небольшое количество пикрата 6-метокси-лепидина с т. пл. 221—222°. Смешанная проба с пикратом 6-метокси-лепидина плавится при 222—223°.

Циклизация анилинобутанона в присутствии β-нафтиламина. А. Смесь 8,2 г (0,05 моля) анилинбутанона, 7,2 г β-нафтиламина (0,05 моля), 3,2 г нитробензола, 3 г хлористого цинка, 12 мл соляной кислоты и 40 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. Остаток после отгонки спирта промыли эфиром, подщелачили и экстрагировали эфиром. Эфирную вытяжку высушили и после отгонки растворителя перегнали в вакууме (4 мм). Получили фракции 60—65° 3,9 г (анилин 81%), фракции 65—120° 1,5 г. Из них 0,5 г (7%) лепидина (по пикрату). Т. пл. пикрата 211—212°. Смешанная проба плавится при той же температуре. Фракции 120—183°—1,8 г и фракции 183—187°—7,8 г (80%). Последняя фракция через день полностью закристаллизовалась. Т. пл. полученных кристаллов 101—102°. Смешанная проба с 5,6-бензоленидином плавится при той же температуре. Т. пл. пикрата 224—225°. Смешанная проба не дает депрессии.

Б. Смесь 8,2 г (0,05 моля) анилинобутанона, 11,8 г (0,082 моля) β-нафтиламина, 3,2 г нитробензола, 4 г хлористого цинка, 17 мл соляной кислоты и 100 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. В результате обработки, аналогичной предыдущей, получили 4,4 г (95%) анилина, 4,4 г. не вошедшего в реакцию β-нафтиламина и 8,82 г. 5,6-бензолепидина (выход 90%, считая на израсходованный β-нафтиламин, и 91,4%, считая на взятое количество анилинобутанона).

Анилин с N-ацетиланилинобутанонам. А. Смесь 1,32 (0,01 моля) хлористоводородного анилина, 2,1 г (0,01 моля) N-ацетиланилинобутанона, 4,5 г хлорного железа, 0,3 г хлористого цинка и 15 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. Остаток после отгонки спирта подщелачили и перегнали с водяным паром. Из дестилата эфиром экстрагировали 1,7 г. вещества. Из них 0,43 г (30%) лепидина (по пик-

рату). Т. пл. пикрата 210—211°. Смешанная проба плавится при той же температуре.

В. Смесь 0,93 г (0,01 моля) анилина, 3 г N-ацетиланилинобутанона, 0,64 г нитробензола, 0,5 г хлористого цинка, 1,7 мл соляной кислоты и 10 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. Остаток после отгонки спирта промыли эфиром, подщелачили и экстрагировали эфиром. К эфирной вытяжке добавили спиртовый раствор пикриновой кислоты. Пикрата, плавящегося при 210—212°, выпало 0,79 г. Выход лепидина 21,2%, теории.

β -нафтиламин с N-ацетиланилинобутанолом. Смесь 1,43 г (0,01 моля) β -нафтиламина, 3 г N-ацетиланилинобутанона, 0,64 г нитробензола, 0,5 г хлористого цинка, 1,7 мл соляной кислоты и 10 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. Остаток после отгонки спирта промыли эфиром, подщелачили и экстрагировали эфиром. К эфирной вытяжке добавили спиртовый раствор пикриновой кислоты. Пикрата получили 1,12—26,1% теории. Пикрат, после перекристаллизации из спирта, плавится при 214—225°. Смешанная проба с пикратом 5, 6-бензолепидина не дает депрессии.

β -нафтиламин с N-метиланилинобутанолом. Смесь 0,72 г (0,05 моля) β -нафтиламина, 1,6 г N-метиланилинобутанона, 0,32 г нитробензола, 0,3 г хлористого цинка, 0,9 мл соляной кислоты и 10 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. В результате обработки, аналогичной предыдущей, получено 1,2 г (57%) пикрата 5,6-бензолепидина, с т. пл. 223—224°. Смешанная проба не дает депрессии.

Анилин с N-метиланилинобутанолом. Смесь 0,47 г (0,05 моля) анилина, 1,6 г метиланилинобутанона, 0,32 г нитробензола, 0,3 г хлористого цинка, 0,9 мл соляной кислоты и 10 мл спирта нагревали 6 ч. на водяной бане. Пикрата лепидина получено 0,46 г—25% теории. Т. пл. пикрата после перекристаллизации из спирта 211—212°. Смешанная проба не дает депрессии.

В ы в о д ы

1. На примере анилинобутанона показано, что основная часть β -ариламинобутанолов при нагревании с соляной кислотой, хлорным железом и хлористым цинком разлагается на ароматический амин и метилвинилкетон до циклизации; отсюда ясно, что циклизация β -ариламинобутанолов с образованием лепидина и его аналогов по своему химизму родственна реакциям Скраупа и Дебнер-Миллера.

2. Установлено, что хинолиновые основания можно получать взаимодействием ароматического амина с соединениями, способными к отщеплению метилвинилкетона, как анилинобутанон, N-метиланилинобутанон, N-ацетиланилинобутанон.

3. Взаимодействием β -нафтиламина с анилинобутанолом получен 5,6-бензолепидин с выходом 91,4% теории.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бабаян А. Т. и Гамбарян Н. П. ЖОХ (1953).
2. Органические реакции. Сборник под редакцией Адамса. 1, стр. 420.
Mannich, Koch, Borkowsky. Ber., 70, 355, (1937)
E. C. du Feu, Meguillin F. G. Robinson R. J. Chem. Soc. 53 (1937).
3. Beyer C. J. pr. 33, 393, (1886).
4. Blaise et Maire. Bl. (4), 3,658 (1908).
5. Ардашев В. И. ЖОХ, 19, 545 (1949).
6. Miller W. V. Ber., 24, 1720 (1891).
7. Ардашев В. И. и Курбатов М. М. ЖОХ, 16, 53 (1946).
8. Knoevenagel E. Baehr, Ber., 55, 1912 (1922).
9. Knoevenagel E., Goos O. Ber., 55, 1929 (1922).
10. Пиллюгин Г. Т. Изв. АН СССР, ОХН, № 3, 512 (1952).

Ա. Թ. Բաբայան, Ն. Պ. Դամբարյան

Յ-ԱՐԻԼԱՍԻՆՈՐՈՒՏԱՆՈՆՆԵՐԻ ՑԻԿԼԻԶԱՑՄԱՆ ՄԵԿԱՆԻԶՄԻ ՄԱՍԻՆ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Լեպիդինի և նրա անալոգների ստացման համար հեղինակները մշակել էին մի նոր մեթոդ, որը հիմնված է N-(3-քլորբուտենիլ)-արիլամինի ծծմբաթթվական հիդրոլիզից ստացվող Յ-արիլամինոբուտանոնների հետագա ցիկլիզացման վրա [1]:

N-ացետիլանիլինոբուտանոնից այդ ճանապարհով 1-ացետիլ-4-մեթիլ-2-զիհիդրոսինիլինի ստացման փորձն անհաջող անցավ: Փորձի պայմաններում N-ացետիլանիլինոբուտանոնը լրիվ ենթարկվեց ճեղքման, տալով ացետանիլիդ և մեթիլիլինիլիկաոն:

Այս արդյունքը հիմք տվեց ենթադրելու, որ փորձի պայմաններում քլոհանրապես Յ-արիլամինոբուտանոնները ըստ երևույթին ենթարկվում են ճեղքման, տալով արիլամին և մեթիլիլինիլիկաոն, որոնք նորից միասնալով՝ առաջացնում են ցիկլիկ միացություն: Այս ենթադրությունն ստուգելու համար կատարված փորձերը տվեցին զրակա արդյունք: Այդպես, օրինակ, ցիկլիզացման պայմաններում անիլինոբուտանոնի և Յ-նաֆթիլամինի սեակցիայի հիմնական պրոդուկտը հանդիսացավ 5,6-բենզոլեպիդինը, իսկ լեպիդինն ստացվեց միայն չնչին քանակությամբ:

Այս և հետագա փորձերը հանգեցրին այն եզրակացության, որ Յ-արիլամինոբուտանոնների ցիկլիզացումը դեպի լեպիդին և նրա հոմոլոգները նման են Սկրաուպի և Դերներ-Միլլերի սեակցիաներին, որոնց մեխանիզմի մասին գոյություն ունեն հետևյալ երկու պատկերացումները:

Արոմատիկ ամինը նախ միանում է չնագեցած ալգեհիդի կրկնակի կապին, որից հետո առաջացած կարբոնիլային միացությունը ենթարկվում է ցիկլիզացման:

Արոմատիկ ամինը միանում է կարբոնիլ խմբին, որից հետո տեղի է ունենում ստացված անիլի ցիկլիզացումը:

Գրական տվյալների [3, 4, 8, 9, 10] և իրենց կատարած փորձերի հիման վրա հեղինակները ավելի հավանական ենք համարում առաջին սխեման: