ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԴԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

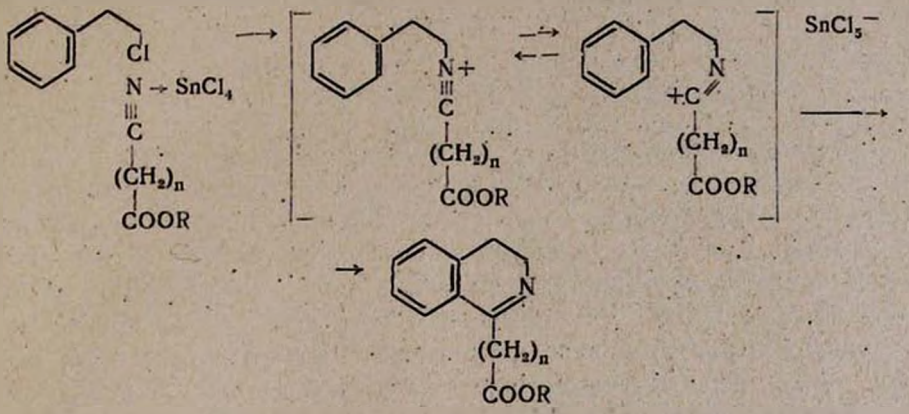
Քիմիական գիտություններ XVI, № 1, 1963 Химические науки

С. Г. Агбалян, А. О. Ншанян и Л. А. Нерсесян

Применение солей нитрилия в синтезе гетероциклических аминокислот

Сообщение I. Производные 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты

Кислоты изохинолинового ряда мало изучены. Используя синтетические возможности N-замещенных нитрилевых солей, принципиально возможно получить 3,4-дигидроизохинолин-1-полиметиленкарбоновые кислоты по следующей схеме:



Для осуществления намеченных синтезов было необходимо изучить способность к комплексообразованию эфиров ω-цианкарбоновых кислот с хлорным оловом. Из литературных источников было известно, что первый член этого ряда—цианмуравьиный эфир практически не образует комплекса [1]. Это явление легко объяснимо—электроноакцепторная карбэтоксильная группа, находящаяся в сопряжении с CN-группой, сильно снижает ее основность, а следовательно способность к комплексообразованию.

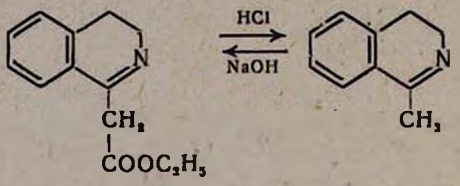
Естественно было предполагать, что удаление карбэтоксильной группы приведет к ослаблению ее влияния, т. е. к облегчению образования комплекса.

Опыты, постановленные нами с циануксусным и β-цианпропионовым, а также с некоторыми эфирами ω-цианкарбоновых кислот, полученных на основе α,α,α,ω-тетрахлоралканов, показали, что удаление карбэтоксильной группы резко изменяет свойства нитрила и образование комплекса с хлорным оловом происходит уже при смешении реагентов.

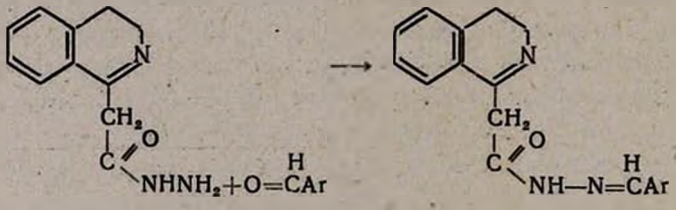
В представленной статье приведены данные о синтезе производных 3,4-дигидроизхинолин-1-уксусной кислоты.

Известны ее метоксильные аналоги: 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-уксусная кислота, синтезированная Батерсби и др. [2] циклизацией гомовератриламида полуэфира малоновой кислоты; этиловый эфир 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты был синтезирован в 1961 г. [3] с целью получения вещества, содержащего А и В кольца азастероидного кольца.

Нагреванием β-хлорэтилбензола с комплексом $ROOCCH_2CN \rightarrow SnCl_4$ ($R=CH_3$; C_2H_5) при 115° в течение 2—3 часов нами были получены метиловый и этиловый эфиры 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты. При попытке омыления этилового эфира до соответствующей кислоты как щелочью, так и соляной кислотой произошло декарбоксилирование с образованием 1-метил-3,4-дигидроизохинолина:



Реакцией этилового эфира с гидразин-гидратом получен гидразид 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты, а из него взаимодействием с различными альдегидами соответствующие замещенные гидразоны. Синтез этих соединений был осуществлен с целью получения стимуляторов роста растений, а также для сравнения их бактерицидных свойств с известными противотуберкулезными препаратами, гидразидом изоникотиновой кислоты и гидразонами, полученными из него, гидразидами других пиридинкарбоновых кислот [4], а также аналогичными производными 2-пиридилуксусной кислоты [5]:

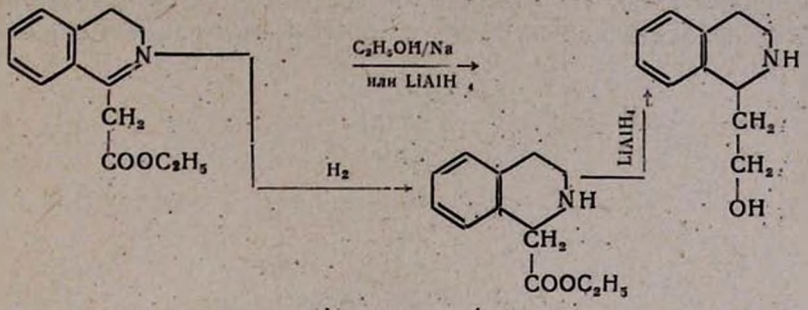


Приступая к восстановлению эфиров 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты, мы исходили из довольно разноречивых литературных данных, смысл которых, в основном, сводится к тому, что „при восстановлении производных хинолина и изохинолина алюмогидридом лития гетероциклическое кольцо обычно не затрагивается" [6].

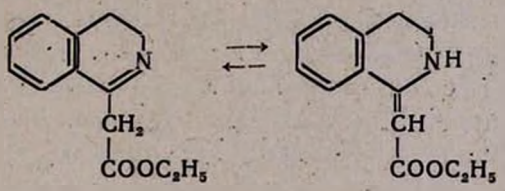
Вероятно, исходя из литературных данных, в 3,4-дигидроизохинолинах вначале каталитически восстанавливают азометиновую связь, получая 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолины, а затем восстанавливают алюмогидридом функциональные группы [2,3].

1-(β-Оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин был получен нами восстановлением этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты в уксусной кислоте в присутствии катализатора Адамса до

этилового эфира 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты с последующим восстановлением алюмогидридом лития. Результаты спектральных исследований показали, что этот спирт, а также продукты восстановления эфира металлическим натрием в кипящем этиловом спирте и алюмогидридом в сухом эфире идентичны:



Согласно данным спектрального исследования, этиловый эфир 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты, подобно некоторым β-иминокарбонильным соединениям [7,8], находится в равновесии с таутомерной формой эфира β-амино-α,β-ненасыщенной кислоты с экзоциклической двойной связью [7, 8]:



В спектре эфиров 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты наблюдается характерная для NH-группы полоса поглощения (3350 $см^{-1}$). В спектре эфиров 3, 4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты полоса поглощения, характерная для NH, смещена в сторону низких частот (3280 $см^{-1}$). Кроме того, благодаря сопряжению карбонильной группы с двойной связью наблюдается снижение частоты поглощения группы C=O до 1660 $см^{-1}$.

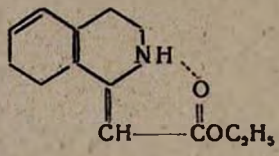
Существованием эфира в таутомерной форме можно попытаться объяснить своеобразие его поведения в различных реакциях.

В некоторых случаях 3, 4-дигидроизохинолинацетаты ведут себя совершенно отлично и от пиридилацетатов. Хорошо известно, что последние довольно легко конденсируются с ароматическими альдегидами в присутствии пиперидина [9, 10]. В аналогичных условях 3,4-изохинолин-1-ацетаты не реагируют с бензальдегидом и салициловым альдегидом.

Разработав лабораторный метод получения эфиров 3, 4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты, мы надеялись получить разнообразные производные этой кислоты.

Однако наши попытки получения амида, пиперидида и диэтиламида были безуспешными. Даже при длительном нагревании под давлением с аминами этиловый эфир не входит в реакцию.

Смещение характерной для NH частоты поглощения в сторону низких частот в этиловом и метиловом эфирах 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты в разбавленных растворах свидетельствует об образовании водородной связи, которая и инактивирует карбэтоксильную группу:



Экспериментальная часть

Этиловый эфир 3, 4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 56,5 *г* (0,5 моля) этилового эфира циануксусной кислоты и 130,25 *г* (0,5 моля) хлорного олова. К образовавшемуся белому кристаллическому комплексу прилили 80 *г* β-хлорэтилбензола и нагревали 2,5 часа при 110—115° на металлической бане. При нагревании образовалась густая масса темно-желтого цвета. Ее в теплом виде слили маленькими порциями на 1 *л* раствора 20%-ного едкого натра. Выделившийся маслянистый слой многократно экстрагировали эфиром, эфирные экстракты трижды обработали 10%-ной соляной кислотой для извлечения основания, затем солянокислый раствор промыли эфиром и выделили основание 50%-ным раствором едкого натра.

Выделившееся желтое масло многократно экстрагировали эфиром, эфирные экстракты высушили прокаленным сульфатом магния.

Остаток после отгонки эфира перегнали в вакууме; получили 35,2 *г* (32,4%) этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты в виде густого желтого масла. Т. кип. 156—158°/1 *мм*, n_D^{20} 1,6035; d_4^{20} 1,3065. MR_D найдено 58,39, вычислено 57,15.

	Найдено %:	C 72,17;	H 7,27; N 6,27
$C_{13}H_{15}O_2N$.	Вычислено %:	C 71,88;	H 6,96; N 6,45.

Хлоргидрат—гигроскопичные кристаллы кремового цвета, т. пл. 107°.

	Найдено %:	Cl 12,55
$C_{13}H_{15}O_2N \cdot 2H_2O \cdot HCl$.	Вычислено %:	Cl 12,86.

Пикрат получен взаимодействием эфирного раствора основания с эфирным раствором пикриновой кислоты; представляет собою желтые кристаллы с т. пл. 134°.

Найдено %: N 12,53
$C_{19}H_{16}N_4O_9$. Вычислено %: N 12,73.

Йодметилат—желтое масло, растворимое в воде.

Метиловый эфир 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты получен взаимодействием метилового эфира циануксусной кислоты с β-хлорэтилбензолом в присутствии хлорного олова аналогично этиловому эфиру. Выход 34,4%, т. кип. 170°/3 *мм*, n_D^{40} 1,6580.

Найдено %: C 70,90; H 6,48; N 7,18
$C_{12}H_{13}O_2N$. Вычислено %: C 70,92; H 6,44; N 6,98.

Хлоргидрат—белые кристаллы из абсолютного эфира, плавятся при 144°.

Найдено %: Cl 14,85
$C_{12}H_{13}O_2N \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 14,97.

Пикрат—желтые кристаллы из спирта с т. пл. 153—154°.

Найдено %: N 13,37.
$C_{18}H_{16}O_9N_4$. Вычислено %: N 12,96.

Йодметилат—светло-желтые кристаллы с т. пл. 178°.

Омыление этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты. а. В колбе с обратным холодильником нагревали на водяной бане 3 часа 10 *г* этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты и 50 *мл* 3 н. соляной кислоты. Солянокислый раствор нейтрализовали содой, выделился маслянистый слой, его экстрагировали эфиром и высушили прокаленным сульфатом магния. После перегонки в вакууме получили 8 *г* вещества с т. кип. 84—85°/2 *мм*, т. пл. пикрата 188°. Эти данные соответствуют 1-метил-3,4-дигидроизохинолину (т. кип. 130°/10 *мм*; т. пл. пикрата 188—190°) [11].

б. В колбе с обратным холодильником нагревали 1,5 *г* этилового эфира 3, 4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты с 10 *мл* 10%-ного раствора едкого кали в течение 5 часов. Масляный слой экстрагировали эфиром. Из эфирных экстрактов получили пикрат с т. пл. 187—188°.

Гидразид 3, 4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты. В колбе с обратным холодильником нагревали 21,7 *г* (0,1 моля) этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты в 50 *мл* абсолютного спирта с двойным избытком гидразин-гидрата. Через 5 часов выпали белые кристаллы гидразида с т. пл. 210°, выход 18,67 *г* (92%). После перекристаллизации из этилового спирта т. пл. 212°.

Найдено %: C 65,40; H 6,68; N 20,71
$C_{11}H_{13}ON_3$. Вычислено %: C 65,01; H 6,45; N 20,68.

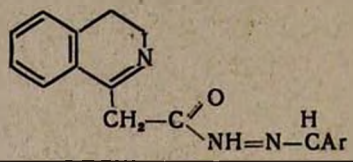
Хлоргидрат получили действием эфирного раствора хлористого водорода на спиртовый раствор гидразида. Хлоргидрат—белые кристаллы с т. пл. 220° (с разложением).

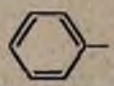
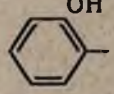
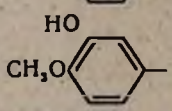
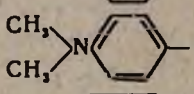
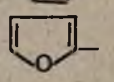
Найдено %: Cl 21,88

$C_{11}H_{13}ON_3 \cdot 1{,}5HCl$. Вычислено %: Cl 21,22.

Взаимодействие гидразида 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты с альдегидами. 2 *г* (0,1 моля) гидразида 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты, 0,15 моля альдегида в 20 *мл* абсолютного спирта кипятили на водяной бане от 2 до 6 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали спиртом, а затем перекристаллизовывали из этилового спирта.

Таблица 1



Ar	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в % N	
			вычислено	найдено
	71,0	205—210 с разл.	14,42	14,98
	65,7	188—190 с разл.	13,67	13,45
	81,3	187—190 с разл.	12,36	12,41
	80,1	193—194 с разл.	16,75	16,76
	59,9	275	14,93	14,31

1-(β-Оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. а. 5,5 *г* (0,025 моля) этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты растворили в 50 *мл* абсолютного эфира и медленно прикапали к 1,25 *г* алюмогидрида лития в 100 *мл* абсолютного эфира. Вначале бесцветная, реакционная смесь стала ярко-оранжевой.

После десятичасового кипячения к содержимому колбы прикапали 15 *мл* воды для разложения избытка алюмогидрида лития и образовавшегося комплекса. Эфирный слой декантировали, осадок несколько раз промыли абсолютным эфиром, эфирные экстракты высушили прокаленным сульфатом магния. 1-(β-Оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин перегнали в вакууме; получили 1,9 *г* воскоподобного вещества светло-желтого цвета, т. кип. 145—149°/3—4 *мм*. Валентные колебания, характерные для NH-связи, наблюдаются при 3275 $см^{-1}$; для OH—3440 $см^{-1}$.

Найдено %: C 74,73; H 8,51; N 8,19
$C_{11}H_{15}NO$. Вычислено %: C 74,55; H 8,40; N 7,90.

Т. пл. пикрата 139—140°.

б. 4,34 *г* (0,002 моля) этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты растворили в 500 *мл* абсолютного этилового спирта. В кипящий раствор маленькими кусочками внесли 40 *г* металлического натрия. По охлаждении прилили 200 *мл* воды, затем отогнали спирт, выделился маслянистый слой, его экстрагировали эфиром, высушили эфирный слой прокаленным сульфатом магния. После отгонки эфира и перегонки в вакууме получили 1,48 *г* (52%) 1-(β-оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с т. кип. 146—150°/3—4 *мм*.

Найдено %: C 74,68; H 8,73; N 7,73
$C_{11}H_{15}NO$. Вычислено %: C 74,55; H 8,41; N 7,90.

Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты. 21,7 *г* (0,1 моля) этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты растворили в 200 *мл* ледяной уксусной кислоты и восстановили водородом в присутствии 0,2 *г* окиси платины и давлении 2/3 атмосферы.

При перегонке в вакууме получили 15 *г* этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты с т. кип. 145—150°/3—4 *мм*, n_D^{20} 1,5506.

Найдено %: C 71,11; H 6,26; N 6,41
$C_{13}H_{17}NO_2$. Вычислено: %: C 71,13; H 6,43; N 6,37.

Пикрат — желтые кристаллы с т. пл. 132° (из спирта).

Найдено %: N 12,34
$C_{19}H_{20}O_9N_4$. Вычислено %: N 12,49.

4,4 *г* (0,02 моля) этилового эфира тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты восстановили в абсолютном эфире 2 *г* алюмогидрида лития. Получили 2,7 *г* 1-(β-оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с т. кип. 145—150°/3—4 *мм*.

Метиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты. Взяли в реакцию 10,15 *г* (0,05 моля) метилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты в 100 *мл* ледяной уксусной кислоты, затем добавили 0,1 *г* катализатора Адамса. Поглощение водорода предолжалось 3 дня. После окончания поглощения реакционную смесь отфильтровали, ледяную уксусную кислоту выпарили на водяной бане почти досуха. Остаток обработали содой и экстрагировали метилацетатом. Получили 6,7 *г* метилового эфира 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты с т. кип. 153—155°/2 *мм*. Валентные колебания в области 3350 $см^{-1}$ (NH), n_D^{20} 1,5429; d_4^{20} 1,0757. MR_D, найдено 60,13, вычислено 58,15.

Найдено %: C 69,99; H 7,71; N 7,13
$C_{18}H_{18}N_4O_9$. Вычислено %: C 70,23; H 7,39; N 6,82.

Пикрат—желтые кристаллы из спирта, плавящиеся при 182°.

Найдено %: N 12,66
$C_{18}H_{18}N_4O_9$. Вычислено %: N 12,75.

Гидразид 1,2,3.4-тетрагидроизохинолин-1-уксусной кислоты. В колбе с обратным холодильником кипятили 2,03 г (0,01 моля) метилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты в 5 *мл* абсолютного спирта с двойным избытком гидразин-гидрата. Через несколько часов выпали белые кристаллы гидразида. Выход 1,7 г, т. пл. 212° (из метанола).

Найдено %: N 20,85
$C_{11}H_{15}N_3O$. Вычислено %: N 20,48.

Выводы

1. Показана возможность получения эфиров 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты с помощью нитрилиевых солей.

2. С целью испытания гербицидных и бактерицидных свойств синтезированы производные 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной и 1,2, 3,4-тетрагидроизохинолинуксусной кислот.

Институт органической химии
АН АрмССР

Поступило 3 XII 1962

Ս. Գ. Աղբալյան, Ա. Հ. Նշանյան և Լ. Ա. Ներսիսյան

ՆԻՏՐԻԼԻՈՒՄԻ ԱՂԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԱՄԻՆՈԹԹՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՈՒՄ

Հաղորդում 1: 3,4-Դիհիդրոիզոխինոլին-1-քացախաթթվի ածանցյալները

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

N-Տեղակալված նիտրիլիումի աղերի սինթետիկ հնարավորությունները օգտագործելով սկզբունքորեն հնարավոր է ստանալ 3,4-դիհիդրոիզոխինոլին-1-պոլիմեթիլենկարբոնաթթուներ։

Մեր կողմից հաստատված է, որ անագքլորիդ-ω-ցիանքացախաթթվի կոմպլեքսը β-քլորէթիլբենզոլի հետ տաքացնելիս տեղի է ունենում ցիկլիզացիա, գոյացնելով 3,4-դիհիդրոիզոխինոլինային շարքի թթուների էսթերներ։

Ներկայացված հոդվածում բերվում են տվյալներ 3,4-դիհիդրոիզոխինոլին-1-քացախաթթվի ածանցյալների սինթեզի մասին։

Հերբիցիդալին և բակտերիցիդալին հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են վերը նշված թթվի հիդրազիդը և հիդրազոնները մի քանի ալդեհիդների հետ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *H. Meerwein, P. Laash, R. Mersh, F. Nentwig*, Ber. **89**, 224 (1956).
2. *A. R. Battersby, H. T. Openshow, N. C. S. Wood*, J. Chem. Soc. **1953**, 2463.
3. *N. A. Nelson, K. J. Tamyra* and. oth., J. org. Chem. **26**, 2599. (1961).
4. *А. П. Греков, Е. П. Несынов*, ЖОХ **30**, 3237 (1960).
5. *J. Swiderski, I. Izdebski*, Roczniki chem. i Ann. Soc. Chim. Polonorum **36**, 963 (1962).
6. *P. L. Julian, H. C. Printy*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3206 (1949).
7. *W. M. Whaley, T. R. Sovindachadi*, Org. Reactions **6**, 74 (1951).
8. *N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson* and oth., J. Am. Chem. Soc. **71**, 3337 (1949).
9. *D. R. Bragg, L. S. Wibberley*, J. Chem. Soc. **1981**, 5074.
10. *L. Norwitz*, J. Am. Chem. Soc. **1955**, 1687.
11. *W. M. Whaley, W. H. Hartung*, J. Org. Chem. **1949**, 650.