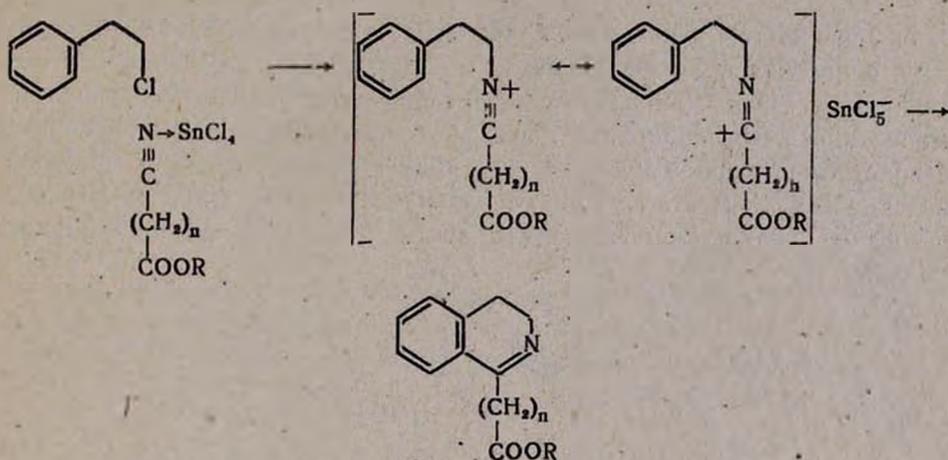


С. Г. Агбальян и Л. А. Нерсисян

Применение солей нитрилия в синтезе гетероциклических аминокислот

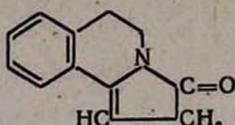
II. Синтез эфиров 3,4-дигидроизохиолин-1-валериановой и -энантовой кислот

В предыдущем сообщении был описан синтез эфиров 3,4-дигидроизохиолин-1-уксусной кислоты циклизацией нитрилиевых солей [1]. В данной работе описывается попытка получения эфиров 3,4-дигидроизохиолин-1-пропионовой, -валериановой и -энантовой кислот по следующей схеме:

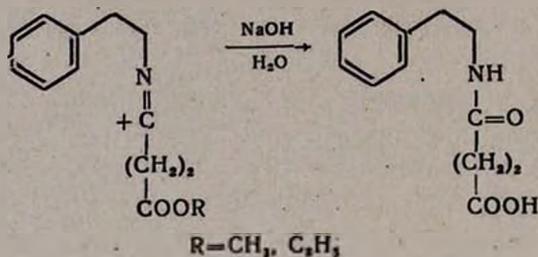


Нами было установлено, что эфиры β -цианпропионовой, δ -цианвалериановой и ω -цианэнантовой кислот энергично реагируют с хлорным оловом, образуя комплексы $\text{ROOC}(\text{CH}_2)_n\text{CN} \rightarrow \text{SnCl}_4$. Однако взаимодействие этих комплексов с β -хлорэтилбензолом происходит не так гладко, как с эфирами циануксусной кислоты.

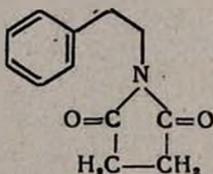
При нагревании комплексов $\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CN} \rightarrow \text{SnCl}_4$ и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CN} \rightarrow \text{SnCl}_4$ с β -хлорэтилбензолом уже при 120° происходит частичное осмоление. При обработке реакционной смеси нам удалось выделить из эфирного слоя лишь незначительное количество вещества, окрашенного в синий цвет. Однако оказалось, что это вещество не содержит основного азота, а следовательно, не является ожидаемым эфиром. Основываясь на аналитических данных и литературных сведениях о легкой циклизации пиперидин-2-пропионовой кислоты в лактам [2], можно предполагать, что полученное нами вещество также является лактамом следующего строения:



Из щелочного раствора нами была выделена в обоих случаях одна и та же кислота, не содержащая основного азота. Она могла быть продуктом щелочного гидролиза не подвергшейся циклизации нитрильной соли:

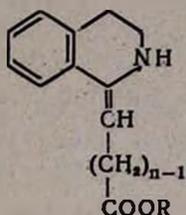


т. е. β -фенилэтилсукциновой кислоты. И действительно, температура плавления полученной нами кислоты совпала с известной в литературе температурой плавления β -фенилэтилсукциновой кислоты. Далее, при нагревании этой кислоты в метиловом и этиловом спирте в присутствии серной кислоты был получен один и тот же продукт, являющийся лактамом, т. е. *N*-(β -фенилэтил)-сукцинимидом. Его образование полностью подтвердило наше предположение о строении кислоты:



Взаимодействие β -хлорэтилбензола с эфирами δ -цианвалериановой и ω -цианэнантовой кислот при температуре ниже 110° не приводит к циклизации. Повышение температуры вызывает осмоление, вследствие которого эфиры 3,4-дигидроизохинолин-1-валериановой и -энантовой кислот образуются с маленькими выходами (6—7%).

Пикраты и хлоргидраты полученных метиловых и этиловых эфиров—вязкие масла. При спектральном изучении синтезированных эфиров во всех случаях были обнаружены частоты, характерные для эфирного карбонила ($1745, 1739 \text{ см}^{-1}$), вторичного азота (от 3235 до 3361 см^{-1}) и двойной связи ($1664, 1642 \text{ см}^{-1}$). Полученная информация дает основание думать, что эфиры 3,4-дигидроизохинолин-1-валериановой и -энантовой кислот находятся в таутомерной форме, аналогично эфирам 3,4-дигидроизохинолин-1-уксусной кислоты:



Из щелочных растворов выделены монофенилэтиламины адипиновой и пробковой кислот, образовавшиеся в результате щелочного гидролиза не подвергшихся циклизации нитрильных солей.

Строение этих соединений подтверждается данными спектрального анализа. В их ИК-спектрах обнаружены частоты, характерные для амидного азота, амидного карбонила и карбонила карбоксильной группы.

Экспериментальная часть

Взаимодействие β -хлорэтилбензола с эфирами β -цианпропионовой кислоты. К 11,3 г (0,1 моля) метилового эфира β -цианпропионовой кислоты прилили 11,7 мл (0,1 моля) хлорного олова. К образовавшемуся кристаллическому комплексу добавили 14 г (0,1 моля) β -хлорэтилбензола. Смесь нагревали при 110—115° 2 часа. Реакционную массу обработали теплым раствором 50 г едкого натра в 200 мл воды. Синий маслообразный продукт экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты высушили прокаленным сульфатом магния. Из остатка после отгонки эфира в вакууме отогнали непрореагировавшие β -хлорэтилбензол и метиловый эфир β -цианпропионовой кислоты. Смолистую массу, оставшуюся на дне, перекристаллизовали из разбавленной соляной кислоты. Получено 0,35 г синих кристаллов лактама с т. пл. 85—90°.

Найдено %: С 77,20; Н 6,48; N 7,23

$C_{12}H_{11}NO$. Вычислено %: С 77,83; Н 5,99; N 7,56.

Щелочной раствор подкислили соляной кислотой до рН=6, выпавшие в осадок неорганические соли отфильтровали, фильтрат оставили на ночь, затем слили прозрачный раствор в химический стакан и подкислили соляной кислотой до рН=1. Выпали белые тонкие пластинки с перламутровым блеском. Выход N-(β -фенилэтил)-сукциновой кислоты 4 г, т. пл. 125° (по литературным данным, 125—126° [3]).

Найдено %: С 62,55; Н 6,89; N 6,54

$C_{11}H_{13}O_2N \cdot 1,5H_2O$. Вычислено %: С 62,63; Н 7,05; N 6,08.

Взаимодействие этилового эфира с β -хлорэтилбензолом происходит аналогично с образованием тех же конечных продуктов.

Циклизация. Нагревали 2,03 г (0,01 моля) β -фенилэтилсукциновой кислоты в 25 мл абсолютного этилового спирта в присутствии 2—3 капель серной кислоты в течение 20 часов. После отгонки спирта

остались кристаллы, которые после тщательного промывания водой перекристаллизовали из спирта. Выход β -фенилэтилсукцинимида 1,7 г, т. пл. 135° (по литературным данным, 134—135° [3]).

Найдено %: С 70,60; Н 6,50; N 7,30

$C_{12}H_{13}NO_2$. Вычислено %: С 70,92; Н 6,40; N 6,95.

Тот же продукт получен при циклизации в метиловом спирте в присутствии серной кислоты.

Взаимодействие β -хлорэтилбензола с эфирами δ -цианвалериановой кислоты. В круглодонной колбе при 110° в течение 3 часов грели 15,7 г (0,1 моля) этилового эфира δ -цианвалериановой кислоты и 11,7 мл (0,1 моля) хлорного олова с 14 г β -хлорэтилбензола. Теплую реакционную смесь обработали раствором 50 г едкого натра в 200 мл воды. Маслянистый слой экстрагировали эфиром. Из эфирных экстрактов извлекли основание в виде хлоргидрата, экстрагируя разбавленной соляной кислотой. Из солянокислых экстрактов 50%-ным едким натром выделили свободное основание, экстрагировали эфиром, высушили эфирные экстракты прокаленным сульфатом магния. После перегонки в вакууме получили 1,6 г этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-валериановой кислоты с т. кип. 184—185°/1 мм; n_D^{20} 1,5220; d_4^{20} 1,0680. M_{RD} найдено 74,70; вычислено 75,41. λ_{NH} 3361—3321 cm^{-1} ; λ_{C-O} (сложноэфирный) 1735 cm^{-1} ; λ_{C-C} 1632 cm^{-1} .

Найдено %: С 75,00; Н 8,19; N 6,18

$C_{18}H_{21}NO_2$. Вычислено %: С 75,45; Н 8,16; N 6,17.

Аналогично из 0,1 моля метилового эфира δ -цианвалериановой кислоты получили 1,7 г метилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-валериановой кислоты с т. кип. 179—180°/1 мм; n_D^{20} 1,5118; d_4^{20} 1,0577. M_{RD} найдено 68,89; вычислено 70,79.

Найдено %: С 73,20; Н 7,60; N 5,43

$C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено %: С 73,44; Н 7,80; N 5,71.

Щелочной слой обработали так же, как и в первом опыте; получили 1,5 г моно-(β -фенилэтил)-амида адипиновой кислоты с т. кип. 117° (из воды); λ_{NH} 3293 cm^{-1} ; $\lambda_{C=O}$ (амидный) 1640 cm^{-1} ; λ_{C-O} (карбок-сильный) 1697 cm^{-1} .

Найдено %: С 67,65; Н 7,52; N 6,05

$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot H_2O$. Вычислено %: С 67,44; Н 7,68; N 5,62.

Взаимодействие β -хлорэтилбензола с эфирами ω -цианэнантовой кислоты. Нагревали 3 часа при 110—120° 18,3 г (0,1 моля) этилового эфира ω -цианэнантовой кислоты, 11,7 мл (0,1 моля) хлорного олова и 14 г (0,1 моля) β -хлорэтилбензола. После обработки получили из эфирного слоя 1,9 г этилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-энантовой кислоты с т. кип. 187—190°/1 мм; n_D^{20} 1,5090; d_4^{20} 1,0148. M_{RD} найдено 83,39; вычислено 84,64. λ_{NH} 3308—3235 cm^{-1} ; λ_{C-O} (сложноэфирный) 1735 cm^{-1} ; λ_{C-C} 1632 cm^{-1} .

Найдено %: С 74,90; Н 9,15; N 4,80
 $C_{18}H_{25}NO_2$. Вычислено %: С 75,22; Н 8,77; N 4,87.

Аналогично из 0,1 моля метилового эфира ω -цианэнантовой кислоты получено 1,8 г метилового эфира с т. кип. 186—188°/1 мм; n_D^{20} 1,5130; d_4^{20} 1,0154. M_{RD} найдено 78,56; вычислено 80,03. λ_{NH} 3254 cm^{-1} ; $\lambda_{C=O}$ (сложноэфирный) 1739 cm^{-1} ; λ_{C-C} 1641 cm^{-1} .

Найдено %: С 74,78; Н 9,05; N 4,80
 $C_{17}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 74,64; Н 8,48; N 5,19.

Из щелочного слоя дробным осаждением выделили сырой монофенилэтиламид пробковой кислоты, прекрасно перекристаллизовавшийся из горячей воды. Получено 1,9 г белых чешуйчатых кристаллов с т. пл. 104°. λ_{NH} 3301 cm^{-1} ; $\lambda_{C=O}$ (амидный) 1642 cm^{-1} ; $\lambda_{C=O}$ (карбоксильный) 1697 cm^{-1} .

Найдено %: С 69,11; Н 7,90; N 5,31
 $C_{16}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 69,30; Н 8,36; N 5,05.

В ы в о д ы

1. Установлено, что метиловые и этиловые эфиры β -цианпропионовой, δ -цианвалериановой и ω -цианэнантовой кислот реагируют с хлорным оловом, образуя комплексы $ROOC(CH_2)_nCN \rightarrow SnCl_4$.
2. Взаимодействием этих комплексов с β -хлорэтилбензолом синтезированы метиловые и этиловые эфиры 3,4-дигидроизохинолин-1-валериановой и -энантовой кислот.

Институт органической химии
 АН АрмССР

Поступило 13 XI 1963

Ս. Գ. Աղբալյան և Լ. Ա. Ներսիսյան

ՆԻՏՐԻԼԻՈՒՄԻ ԱՂԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՈՒՄ

11. 3,4-Դիհիդրոսիզոսիինոլին-1-վալերիանա- և -էնանթաբրուցների էսթերների սինթեզը

Ա մ ֆ ո թ ո ս

Փորձ է արված ստանալ 3,4-դիհիդրոսիզոսիինոլին-1-պրոպիոնա-, -վալերիանա- և -էնանթաթթուների էսթերները, համապատասխան ցիանթթուների էսթերների և անագի քլորիդի կոմպլեքսի փոխազդեցությամբ β -քլորէթիլբենզոլի հետ:

Ցույց է տրված, որ ալդ պայմաններում β -ցիանպրոպիոնաթթվի էսթերներից գոյացել է հիմնականում β -ֆենիլէթիլսուկցինամաթթու, որն իրենից ներկայացնում է ցիկլիզացիայի չենթարկված նիտրիլիումի աղի հիմնալին հիդրոլիզի պրոդուկտ: 3,4-Դիհիդրոսիզոսիինոլին-1-վալերիանաթթվի և -էնանթ-

աթթվի էսթերները գոլանում են ցածր ելքերով ադիպինաթթվի և խցա-
նաթթվի β-ֆենիլէթիլամիդների հետ միասին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. Г. Агбалян, А. Р. Нишанян, Л. А. Нерсисян, Изв. АН АрмССР, ХН 18, 75 (1963).
2. Loffler, *Kalm*, Ber. 42, 94 (1909).
3. J. T. Ghosh, S. K. Ganguly, B. Battacharya, J. Ind. Chem. Soc. 36, 699 (1959).