

А. А. Ароян, А. С. Азарян и М. А. Ирадян

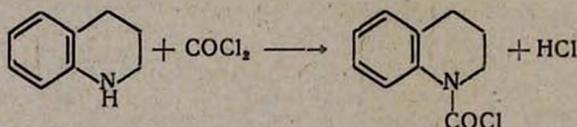
Исследования в области производных хинолина

IV. Некоторые реакции 1,2,3,4-тетрагидрохинолина

Нами описаны гидрирование хинолина на стандартном промышленном катализаторе—никеле на окиси хрома и синтез ряда симметричных и несимметричных диаминов, содержащих остаток 1,2,3,4-тетрагидрохинолина [1].

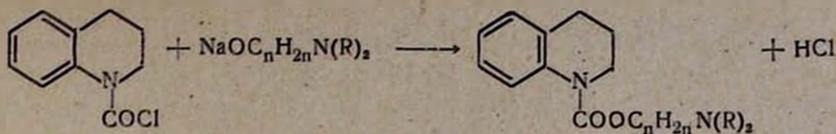
С целью изыскания новых путей синтеза производных тетрагидрохинолина, представляющих интерес для испытания их биологических свойств, мы изучили некоторые другие реакции 1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

Одной из таких реакций является взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с фосгеном. При этом ожидалось образование хлорангидрида 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоновой кислоты, который является ценным исходным продуктом для получения различных аминоуретанов и производных дизамещенной мочевины. Реакция проводилась с 50%-ным толуольным раствором фосгена:



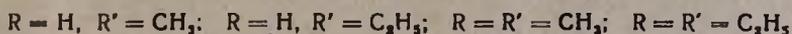
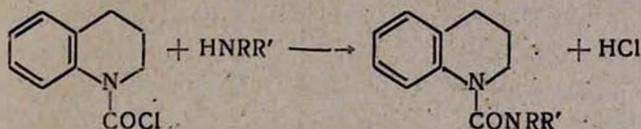
При этом выделяется значительное количество тепла, поэтому тетрагидрохиолин необходимо прибавлять постепенно и при охлаждении реакционной смеси льдом и солью. Для завершения реакции смесь нагревают около одного часа. Выход продукта реакции при этом составляет 85—90%. Хлорангидрид 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоновой кислоты представляет собой густую жидкость, хорошо растворяющуюся в бензоле и других инертных органических растворителях.

В литературе указывается, что некоторые производные карбаминных кислот (уретаны) задерживают рост опухолей [2]. Поэтому, исходя из полученного хлорангидрида, мы синтезировали ряд диалкиламиноалкиловых эфиров 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоновой кислоты. С этой целью хлорангидрид 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоновой кислоты введен в реакцию с натриевыми алкоголятами диалкиламиноалканолов:



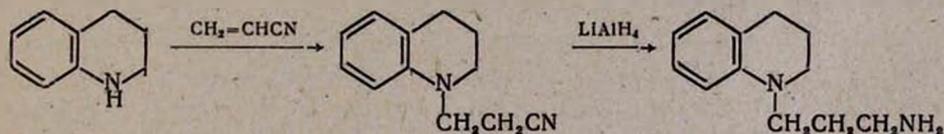
Большинство аминоэфиров 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоновой кислоты представляет собой густые, слегка желтоватые жидкости, хорошо растворимые в обычных органических растворителях и не растворимые в воде. Для фармакологических испытаний получены хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилты этих аминоуретанов. Некоторые физико-химические константы, выходы и данные элементарного анализа синтезированных соединений приведены в таблице.

Взаимодействием хлорангирида 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоновой кислоты с некоторыми первичными и вторичными аминами синтезирован ряд соответствующих амидов:



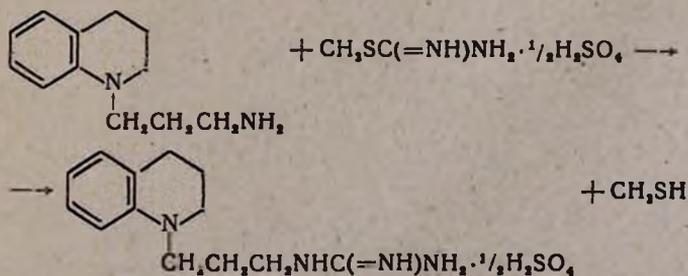
Амиды получают с хорошими выходами и представляют собой густые жидкости, некоторые из которых при стоянии кристаллизуются.

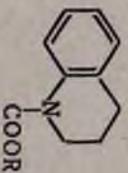
Взаимодействием 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с акрилонитрилом в среде уксусной кислоты синтезирован 1-(2-цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, восстановление которого алюмогидридом лития приводит к 1-(2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-пропиламину:



Эти соединения использованы для синтеза соответствующих производных гуанидина и амидоксима, представляющих интерес для испытания их симпатолитической активности [3].

Первое из них получено действием 1-(3-аминопропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина на сернокислую S-метилизотиомочевину:

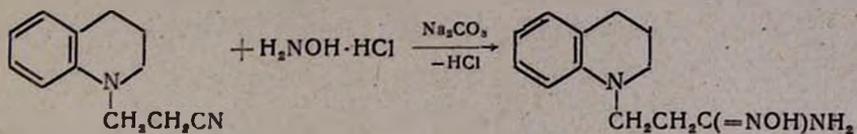




R	Молекулярные формулы	Выходы в %	Т. кип. в °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з		в %		Т. пл. солей в °С	хлор-гидратов	подме-гидратов	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено				
															С
(CH ₂) ₂ NCH ₂ CH ₂	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	72,6	179—181/5	1,0970	1,5310	70,05	69,74	68,10	67,71	7,95	8,12	11,59	11,28	159—161	139—140
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	60,5	183—185/5	1,0637	1,5280	79,98	78,57	69,64	69,49	8,41	8,75	10,45	10,15	115—116	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	61,5	178—180/4	1,0580	1,5260	80,15	78,97	70,00	69,49	8,89	8,75	10,35	10,15	98—100	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	53,8	182—183/4	1,0450	1,5170	88,10	88,21	71,35	71,02	9,54	9,27	8,91	9,20	123—124	120—121
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	53,0	168—170/3	1,0500	1,5200	84,04	83,59	70,29	70,31	9,32	9,02	10,00	9,64	—	84—85
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	55,1	186—188/3	1,0490	1,5240	92,81	92,83	71,36	71,66	9,47	9,50	9,07	8,80	—	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	74,9	196—198/6	1,0290	1,5150	85,09	83,59	70,42	70,31	8,92	9,02	10,02	9,64	—	171—172
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	50,2	176—178/3	1,0200	1,5135	93,91	92,83	71,84	71,66	9,98	9,50	9,14	8,80	119—120	—
	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	69,1	209—211/4	1,1127	1,5478	82,84	79,13	66,06	66,18	7,40	7,64	10,00	9,65	—	—
	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	70,0	196—198/3	—	—	—	—	71,08	70,80	8,50	8,38	10,09	9,71	—	—
	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₄	50,2	265—267/3	—	—	—	—	75,48	74,79	7,54	7,19	8,53	8,30	—	—

т. пл. 94—95°

а амидоксим 3-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-пропионовой кислоты — взаимодействием 1-(2-цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с солянокислым гидроксиламином в водноспиртовой среде в присутствии карбоната натрия:



Экспериментальная часть

Хлорангидрид 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоновой кислоты. В двугорлую колбу, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 39,6 г (0,4 моля) фосгена, растворенного в 50 мл абсолютного толуола; при охлаждении колбы льдом и солью из капельной воронки добавляют 13,3 г (0,1 моля) 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, растворенного в 100 мл абсолютного толуола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 45—60 минут и после удаления толуола в вакууме водоструйного насоса остаток перегоняют в вакууме. Выход 17,1 г (87,5%). т. кип. 154—156°/3 мм; n_D^{20} 1,5790.

Найдено %: Cl 18,13
 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}$. Вычислено %: Cl 17,85.

Диалкиламиноалкиловые эфиры. В смеси 0,05 моля диалкиламиноалканола и 50 мл абсолютного толуола растворяют 0,05 г-ат. натрия. При нагревании и перемешивании к полученному алкоголяту медленно приливают 0,05 моля хлорангидрида 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоновой кислоты в 25 мл абсолютного толуола. Смесь нагревают в течение 1—2 часов, фильтруют и промывают абсолютным толуолом. Из фильтрата отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в вакууме.

Формулы, выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы синтезированных соединений приведены в таблице.

Алкил- и диалкиламиды. К смеси 0,2 моля амина и 50 мл абсолютного бензола при охлаждении льдом приливают 0,1 моля хлорангидрида 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоновой кислоты. Содержимое колбы нагревают на водяной бане в течение 5—6 часов, отфильтровывают хлоридат амина и промывают абсолютным бензолом. Из фильтрата отгоняют бензол и остаток перегоняют в вакууме.

Метиламид перегоняется при 153—154°/2 мм. Выход 94,7%; d_4^{20} 1,0045; n_D^{20} 1,5140. M_{RD} найдено 57,02; вычислено 54,33.

Найдено %: C 69,03; H 7,57; N 14,24
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: C 69,40; H 7,37; N 14,73.

Этиламин перегоняется при 165—167°/3 мм. Выход 74,5%, т. пл. 54—55°.

Найдено %: С 70,18; Н 7,83; N 14,08
 $C_{12}H_{16}N_2O$. Вычислено %: С 70,55; Н 7,88; N 13,71.

Диметиламин перегоняется при 144—145°/3 мм. Выход 97,5%, т. пл. 49—50°.

Найдено %: С 70,25; Н 8,26; N 14,04
 $C_{12}H_{16}N_2O$. Вычислено %: С 70,55; Н 7,88; N 13,71.

Диэтиламин перегоняется при 164—165°/3 мм. Выход 82,7%; d_4^{20} 1,0710; n_D^{20} 1,5500. MR_D найдено 69,09; вычислено 67,48.

Найдено %: С 71,95; Н 8,61; N 12,38
 $C_{14}H_{20}N_2O$. Вычислено %: С 72,31; Н 8,67; N 12,07.

1-(2-Цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин синтезирован в основном согласно прописи Манна и Шмита [4]. К раствору 26,6 г (0,2 моля) 1,2,3,4-тетрагидрохиолина в 50 мл уксусной кислоты при перемешивании приливают 21,2 г (0,4 моля) свежеперегнанного акрилонитрила. Смесь нагревают на металлической бане при 125—130° в течение 5—6 часов. Затем отгоняют уксусную кислоту и остаток перегоняют в вакууме. Выход 30,8 г (82,7%), т. кип. 190—192°/10 мм; d_4^{20} 1,0869; n_D^{20} 1,5778. MR_D найдено 56,85; вычислено 57,02.

Найдено %: С 76,92; Н 7,18; N 15,09
 $C_{12}H_{14}N_2$. Вычислено %: С 77,38; Н 7,57; N 15,04.

По литературным данным [5], т. кип. 192°/10 мм; n_D^{20} 1,5780.

1-(3-Аминопропил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. К раствору 1,9 г (0,05 моля) алюмогидрида лития в 200 мл эфира при перемешивании прибавляют 4,75 г (0,025 моля) 1-(2-цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолина в 30 мл эфира. Смесь нагревают в течение 18—20 часов, затем при охлаждении колбы водой приливают 20 мл воды, фильтруют и фильтр тщательно промывают эфиром. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 4,52 г (93,1%), т. кип. 156—158°/6 мм; d_4^{20} 1,0592; n_D^{20} 1,5827. MR_D найдено 60,02; вычислено 59,18.

Найдено %: С 75,37; Н 9,41; N 14,43
 $C_{12}H_{18}N_2$. Вычислено %: С 75,74; Н 9,53; N 14,72.

По литературным данным [5], т. кип. 132—135°/3 мм; n_D^{20} 1,5828.

Хлоргидрат амидоксима 3-(1,2,3,4-тетрагидрохиолил-1)-пропионовой кислоты. К раствору 1,39 г (0,02 моля) хлоргидрата гидроксилamina в 30 мл воды прибавляют 1,1 г безводного карбоната натрия и 2,2 г (0,013 моля) 1-(2-цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолина в 30 мл спирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов и оставляют на ночь. После отгонки спирта остаток экстрагируют

эфиром, экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием и приливают эфирный раствор хлористоводородной кислоты до кислотной реакции. Полученные кристаллы отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 2,1 г (69,5%); т. пл. 93—95°.

Найдено %: N 14,00; Cl 24,06

$C_{13}H_{19}Cl_2N_2O$. Вычислено %: N 14,37; Cl 24,28.

3-(1,2,3,4-Тетрагидрохинолил-1)-пропилгуанидин. Смесь 4,75 г (0,025 моля) 1-(3-аминопропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 3,5 г (0,025 моля) сульфата метилизотиомочевин и 30 мл 50%-ного этанола нагревают на водяной бане в течение 1,5 часа. После охлаждения полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из 50%-ного этанола. Выход 5,2 г (87,2%); т. пл. 235—238°.

Найдено %: C 55,80; H 7,16; N 19,62

$C_{13}H_{20}N_4 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$. Вычислено %: C 55,43; H 7,17; N 19,92.

В ы в о д ы

Взаимодействием 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с фосгеном в среде абсолютного толуола получен хлорангидрид 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоновой кислоты, который применен в синтезе 11 аминуретанов и 4 амидов этой кислоты.

Цианэтилированием 1,2,3,4-тетрагидрохинолина получен соответствующий пропионитрил, который восстановлением алюмогидридом лития переведен в 1-(3-аминопропил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Нитрил и амин использованы в синтезе амидоксима и производного гуанидина.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 9 IV 1964

Հ. Ս. Հարություն, Հ. Ս. Սարգսյան և Մ. Ս. Իրազյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԽԻՆՈՒԼԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

IV. 1,2,3,4-Տետրամիդրոխինոլինի մի քանի ռեակցիաները

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ հաղորդումներում մենք նկարագրել էինք խինոլինի հիդրոլիզ, ինչպես նաև 1,2,3,4-տետրահիդրոխինոլինային ռադիկալ պարունակող սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամինների ստացումը:

Ներկա աշխատանքում ուսումնասիրել ենք 1,2,3,4-տետրահիդրոխինոլինի որոշ ռեակցիաները, որոնք հնարավորություն են տալիս սինթեզել բիոլոգիական ստուգման համար հետաքրքրություն ներկայացնող նրա մի շարք այլ ածանցյալներ:

1,2,3,4-Տետրահիդրոխինոլինը ֆոսգենի հետ տոլուոլի միջավայրում ռեակցիայի մեջ մտցնելով 85—90°/0 ելքերով ստացել ենք 1,2,3,4-տետրա-

հիդրոխինոլին-1-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդ, որն օգտագործել ենք 11 դիակիլամինապլանուլին էսթերներ սինթեզելու համար (տես աղյուսակ): Այդ միացութուններն իրենցից ներկայացնում են ամինաուրեթաններ և որպես ալդայիսիք հետաքրքրություն են ներկայացնում ուռուցքների աճի վրա նրանց ունեցած ազդեցությունն ուսումնասիրելու տեսակետից:

Այդ քլորանհիդրիդի և առաջնային ու երկրորդային ամինների փոխազդեցությամբ ստացել ենք 4 ամիդներ:

1,2,3,4-Տետրահիդրոխինոլինը քացախաթթվի միջավայրում ցիանէթիլացրել ենք մինչև համապատասխան պրոպիոնիտրիլ, որը լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով վերականգնելով ստացել ենք 1-(3-ամինապրոպիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոխինոլին:

Ելնելով այդ նիտրիլից և դիամինից, հիմնական տեքստում բերված սխեմայի համաձայն ստացել ենք 3-(1,2,3,4-տետրահիդրոխինոլին-1)-պրոպիոնաթթվի ամիդօքսիմ և 3-(1,2,3,4-տետրահիդրոխինոլիլ-1)-պրոպիլիզուանիդին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, А. С. Азарян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 287 (1960); 15, 473 (1962).
2. А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиан, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 351 (1958); А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, там же 11, 356 (1958); А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. Л. Папаян, там же 11, 429 (1958).
3. В. М. Авакян, Изв. АН АрмССР (биол. науки) 16, 2, 31 (1963); 6, 11 (1963).
4. F. G. Mann, B. B. Smit, J. Chem. Soc. 1951, 1898.
5. F. C. Whitmore, H. S. Mosher, R. R. Adams, R. B. Taylor, E. C. Chaplin, Ch. Weisel, W. Janko, J. Am. Chem. Soc. 66, 725 (1944).