

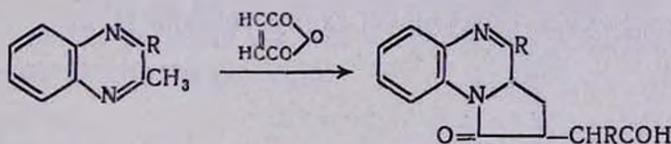
ОБ АКТИВНОСТИ МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ
 1-МЕТИЛ-3, 4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

IV. СИНТЕЗ МОНО- И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ 5,6-ДИГИДРОБЕНЗ(г)-
 ПИРРОКОЛИНОВОГО РЯДА

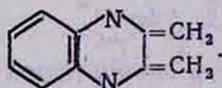
С. Г. АГБАЛЯН, Л. А. НЕРСЕСЯН и А. О. НШАНЯН

Изучена реакция некоторых енаминов 3,4-дигидроизохинолинового ряда с малеиновым, броммалеиновым и цитраконовым ангидридами, приводящая к образованию 1-замещенных 5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3-он-2-уксусных кислот, 5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3-он-2 (1'-бром) уксусных и 5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3-он-2 (1'-метил)уксусных кислот.

Из литературных источников известно, что малеиновый ангидрид и его производные, фенилмалеиновый и цитраконовый ангидриды, взаимодействуют с 2-метилхиноксалином. Авторы показали, что реакция идет через промежуточную стадию — реакцию Михаэля, с образованием пирроло(1,2-а)хиноксалинов [1—2].

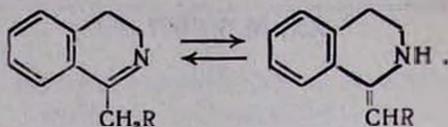


Рассмотрение литературного материала показывает, что реакция с малеиновым ангидридом не является характерной для всех гетероциклических соединений, имеющих активную метильную группу. Шёнберг и Мустафа [4] предполагают, что способность диметилхиноксалина вступать в реакцию с малеиновым ангидридом объясняется переходом в таутомерную, енаминную форму:



В спектрах 2,3-диметилхиноксалина, снятых в нашем институте, найдены частоты 1625 см^{-1} , по-видимому, характерные для С=С связи в енамине, а в хлоридате его — 1640 см^{-1} (сдвиг 15 см^{-1}).

Ранее мы показали, что 1-метил-3,4-дигидроизохинолин и замещенные 1-метил-3,4-дигидроизохинолины, согласно ИК-спектрам и ряду характерных реакций, являются енаминами [5—6].

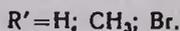
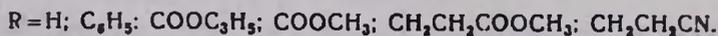
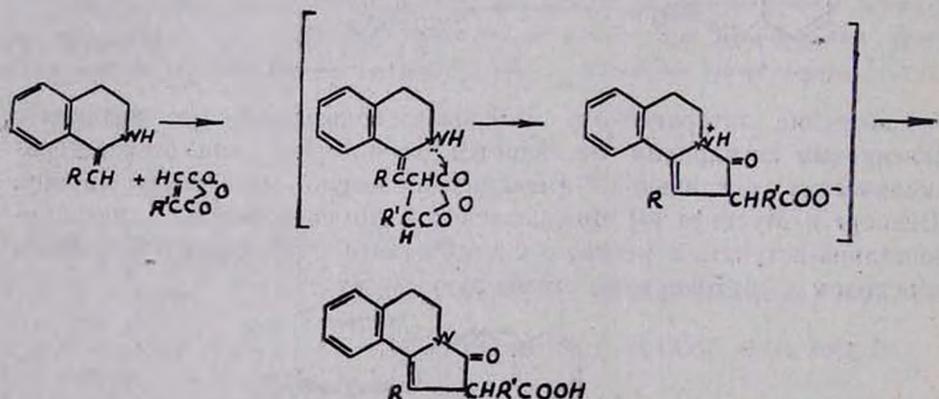


Кроме того, нашими предыдущими исследованиями было показано, что 1-метил-3,4-дигидроизохинолин конденсируется с ароматическими альдегидами в несравненно более мягких условиях, сравнительно с другими гетероциклическими соединениями, имеющими активную α -метильную группу [7].

Поэтому казалось вероятным, что 1-метил-3,4-дигидроизохинолин будет реагировать с малеиновым ангидридом.

Нами изучена реакция замещенных в 1-метильной группе 3,4-дигидроизохинолинов с малеиновым, цитраконовым и броммалеиновым ангидридами.

Реакция между 2-метилхиноксалином и малеиновым ангидридом завершается лишь при многочасовом нагревании. Оказалось, что реакция 3,4-дигидроизохинолинов с вышеупомянутыми ангидридами экзотермична; во избежание осмоления зачастую приходится вести ее в абсолютном бензоле. Образующиеся вещества не содержат основного азота, растворяются в щелочах и выпадают обратно при подкислении. Стойкость по отношению к щелочам свидетельствует об отсутствии ангидридного мостика. Согласно ИК-спектрам, они содержат амидный карбонил ($1660-1680\text{ см}^{-1}$) и карбоксильную группу ($\nu_{\text{C=O}} 1690-1720\text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{OH}} 3100-3300\text{ см}^{-1}$). На основании этих данных мы предположили следующую схему реакции [1, 2]:

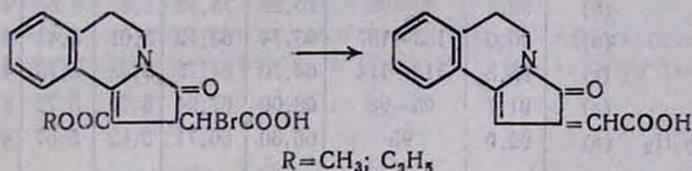


Данные элементарного анализа подтвердили образование этих соединений. Для подтверждения строения синтезированных кислот мы получили некоторые из них из тех же 3,4-дигидроизохинолинов и малеиновой, фумаровой, цитраконовой и броммалеиновой кислот; при нагре-

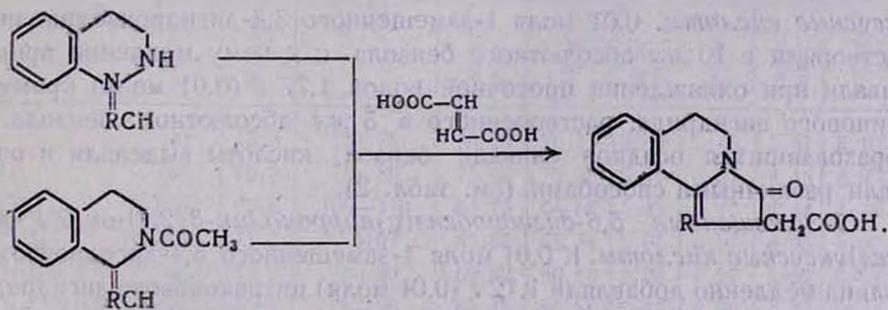
вании до 130—150° в течение нескольких часов выделяется вода и образуются кислоты, не содержащие основного азота. Кислоты, синтезированные из соответствующего 3,4-дигидроизохинолина и фумаровой, либо малеиновой кислоты оказались идентичными друг другу и кислотам, полученным из того же енамина и малеинового ангидрида. Кислоты, синтезированные из 3,4-дигидроизохинолинов и цитраконовой или броммалеиновой кислот также идентичны продуктам, полученным взаимодействием тех же 3,4-дигидроизохинолинов и соответствующих ангидридов.

Бромкислоты, имеющие в положении 1 карбметоксильные и карб-этоксильные группы, уже при комнатной температуре превращаются в смолообразные продукты темносинего цвета, не содержащие брома. Этот же процесс происходит за несколько минут при нагревании до 100°.

Согласно данным элементарного анализа и ИК-спектроскопии, образуется один и тот же продукт:



Склонность к образованию γ -лактама настолько велика, что при реакции замещенных 1-метил-*N*-ацетил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с фумаровой кислотой происходит отщепление ацетильной группы, выделяется уксусная кислота и происходит циклизация с образованием соответствующих кислот.



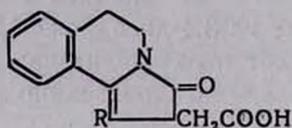
Осуществление описанных реакций дало возможность получения производных бензпирроколина, синтез которых иным путем представляется весьма затруднительным.

Экспериментальная часть

1-Замещенные 5,6-дигидробенз(g)пирроколинин-3(2H)-он-2-уксусные кислоты. 0,01 моля 1-замещенного 3,4-дигидроизохинолина растворяли в 10 мл абсолютного бензола и к нему медленно присыпали

0,98 г (0,01 моля) малеинового ангидрида. Реакция экзотермична. Через 4 часа из образовавшейся густой массы выделяли соответствующую кислоту способом, указанным в таблице 1.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %						
			С		Н		N		
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
H	(а)	37,1	190—195	66,37	66,12	5,80	5,79	5,34	5,43
C ₆ H ₅	(б)	92,5	90—92	75,23	75,32	5,37	5,53	4,36	4,11
COOCH ₃	(в)	96,0	133—137	63,74	63,12	5,01	5,41	4,64	4,78
COOC ₂ H ₅	(г)	95,5	113—114	64,70	64,75	5,43	5,73	4,44	4,05
CH ₂ CH ₂ CN	(д)	91,7	95—98	68,00	67,94	5,77	5,72	9,42	9,28
CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	(д)	92,0	95	66,30	66,71	5,82	5,67	4,25	4,91

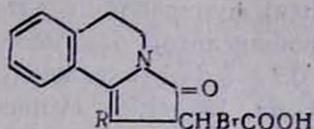
а. Реакционная смесь обработана как в предыдущем опыте. б. Выделившееся масло растворили в ацетоне и осадили гексаном. в. Кристаллизуется из бензола. г. Чистый продукт выделен из гексана, содержащего несколько капель ацетона. д. Кристаллизуется из гексана.

1-Замещенные 5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2(1'-бром)уксусные кислоты. 0,01 моля 1-замещенного 3,4-дигидроизохинолина растворяли в 10 мл абсолютного бензола и к нему медленно прикапывали при охлаждении проточной водой 1,77 г (0,01 моля) броммалеинового ангидрида, растворенного в 5 мл абсолютного бензола. С образовавшихся осадков сливали бензол, кислоты выделяли и очищали различными способами (см. табл. 2).

1-Замещенные 5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2(1'-метил)уксусные кислоты. К 0,01 моля 1-замещенного 3,4-дигидроизохинолина медленно добавляли 1,12 г (0,01 моля) цитраконового ангидрида. Через 24 часа выделяли образовавшиеся кислоты способом, указанным в таблице 3.

Взаимодействие 1-метил-3,4-дигидроизохинолина с фумаровой кислотой. Нагревали при 150° 2 часа 1,25 г (0,05 моля) 1-метил-3,4-дигидроизохинолина и 5,8 г (0,05 моля) фумаровой кислоты. Темно-синюю смолообразную реакцию массу растворили в 10%-ном растворе едкого натра и несколько раз экстрагировали эфиром для удаления примесей, затем отфильтровали и подкислили соляной кислотой. Выпали серые хлопья 5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2-уксусной кислоты. Выход 2 г, т. пл. 190—195°. Найдено %: С 66,51:

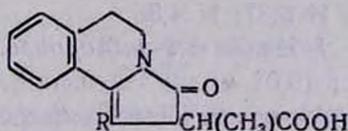
Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %				
			Br		N		
			вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
H	(а)	40,9	110—115	24,86	25,22	4,34	4,51
C ₆ H ₅	(б)	36,7	110	20,34	20,00	3,55	3,45
CH ₂ CH ₂ CN	(а)	32,9	90—95	20,22	19,70	7,33	7,65
CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	(в)	31,8	120—125	19,57	19,30	3,42	4,03

а. Чистую кислоту получили из смеси ацетон—эфир. б. Кристаллизовалась при разбавлении смеси абсолютным эфиром. в. Кристаллизуется из смеси уксусная кислота—вода.

Таблица 3



R	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %						
			C		H		N		
			вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
H	(а)	15,5	75—78	70,20	70,15	5,87	5,45	5,41	5,10
C ₆ H ₅	(б)	36,3	75—80	75,63	75,26	5,74	5,57	4,19	3,95
COOCH ₃	(б)	22,0	105—110	64,75	64,55	5,43	5,47	4,44	4,48
COOC ₂ H ₅	(в)	71,2	110	65,67	65,34	5,81	6,01	4,25	4,52
CH ₂ CH ₂ CN	(а)	71,2	75—80	69,62	69,49	5,84	6,27	9,02	9,18
CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	(г)	11,81	78—80	66,46	66,88	6,13	6,50	4,34	9,28

а. Выделили из смеси бензол—гексан. б. Чистый продукт получили растворением реакционной смеси в щелочи и последующим подкислением. в. Перекристаллизовали из 50% уксусной кислоты. г. Закристаллизовалась в эфире.

H 5,35; N 5,54. C₁₄H₁₃NO₃. Вычислено %: C 66,37; H 5,80; N 5,34.
 $\nu_{C=O}$ (амид) 1650—1660 см⁻¹, $\nu_{C=O}$ 1720 см⁻¹, ν_{OH} 3100—3330 см⁻¹.

Взаимодействие 1-метил-*N*-ацетил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с фумаровой кислотой. Нагревали при 130—150° 2,5 часа смесь 1,87 г (0,01 моля) 1-метил-*N*-ацетил-1,2,3,4-тетрагидроизохи-

нолина и 1,74 г (0,015 моля) фумаровой кислоты. Реакционную смесь, сильно пахнущую уксусной кислотой, обработали так же, как и в предыдущем опыте. Выход 0,7 г 5,6-дигиоробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2-уксусной кислоты с т. пл. 190—195°. Найдено %: С 66,00; Н 5,93; N 5,38. $C_{14}H_{13}NO_3$. Вычислено %: С 66,37; Н 5,80; N 5,34. $\nu_{C=O}$ (амидн.) 1640—1650 $см^{-1}$, ν_{C-O} 1715 $см^{-1}$, ν_{OH} 3100—3300 $см^{-1}$.

Взаимодействие 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина с фумаровой кислотой. Из 2,21 г (0,01 моля) 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина и 1,16 г (0,01 моля) фумаровой кислоты получили при двухчасовом нагревании при 150° и вышеописанной обработке 4,9 г 1-фенил-5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2-уксусной кислоты с т. пл. 90—92° (с разложением). Найдено %: С 75,36; Н 4,94; N 4,17. $C_{20}H_{17}NO_3$. Вычислено %: С 75,23; Н 5,37; N 4,36.

$\nu_{C=O}$ (амидн.) 1650 $см^{-1}$, ν_{C-O} 1690—1730 $см^{-1}$, ν_{OH} 3100—3300 $см^{-1}$

Взаимодействие 1-бензилиден-N-ацетил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с фумаровой кислотой. При нагревании до 130° в течение 2 часов исходных компонентов в эквимолекулярных количествах выделили 1-фенил-5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2-уксусную кислоту с т. пл. 90—92°. Найдено %: С 74,81; Н 5,15; N 4,18. $C_{20}H_{17}NO_3$. Вычислено %: С 75,28; Н 5,37; N 4,36.

Взаимодействие 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина с цитраконовой кислотой. 2,21 г (0,01 моля) 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина и 1,3 г (0,01 моля) цитраконовой кислоты нагревали 3 часа при 130°. Наблюдали выделение воды. Образовавшуюся стекловидную прозрачную массу растворили в теплом 10%-ном растворе едкого натра и осадили соляной кислотой 5,6-дигидробенз(г)-1-фенилпирроколин-3(2H)-он-2(1'-метил)уксусную кислоту в виде желтых хлопьев, которые после высушивания превращаются в желтый порошок. Выход после второго переосаждения 2,25 г, т. пл. 95—100° (со вспениванием). Найдено %: С 75,95; Н 6,24; N 4,04. $C_{21}H_{19}O_3N$. Вычислено %: С 5,63; Н 75,74; N 5,74; N 4,19.

$\nu_{C=O}$ 1710 $см^{-1}$, ν_{OH} 3100—3300 $см^{-1}$, $\nu_{C=O}$ (амидн.) 1650 $см^{-1}$.

Взаимодействие 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина с броммалеиновой кислотой. 2,2 г (0,01 моля) 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина и 1,95 г (0,01 моля) броммалеиновой кислоты нагревали 0,5 часа при 110—120°. Образовавшуюся смолообразную массу растворили в абсолютном спирте и медленно, при перемешивании прикапали к абсолютному эфиру. После вторичного переосаждения выделили 0,65 г 5,6-дигидробенз(г)-1-фенилпирроколин-3(2H)-он-2-(1'-бром)уксусной кислоты, имеющий т. пл. 180°. Найдено %: Br 20,25; N 3,90. $C_{19}H_{16}O_3NBr$. Вычислено %: Br 20,34; N 3,55. $\nu_{C=O}$ 1720 $см^{-1}$, ν_{OH} 3100—3300 $см^{-1}$,

$\nu_{C=O}$ (амидн.) 1650 $см^{-1}$.

2(1'-Карбоксиметил)-5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он. При длительном стоянии 1-карбоксо-, а также 1-карбметокси-5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2 уксусных кислот образуется синяя

смола, растворимая в спирте. При смешении спиртовых растворов с пятикратным объемом воды оседают синие кристаллы.

а) Из 1-карбметокси-5,6-дигидробенз(г)пирроколина получено вещество с т. пл. 165—170°. Найдено %: С 68,18; Н 4,57; N 5,40 $C_{14}H_{11}NO_3$. Вычислено %: С 68,88; Н 4,59; N 5,80.

$\nu_{C=O}$ (вмиди.) 1680—1690 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ 1715—1720 cm^{-1} , ν_{OH} 3100—3300 cm^{-1} .

б) Из 1-карбэтокси-5,6-дигидробенз(г)пирроколин-3(2H)-он-2-уксусной кислоты получено вещество с т. пл. 170°. $\nu_{C=O}$ (вмиди.) 1690 cm^{-1} . $\nu_{C=O}$ 1715 cm^{-1} , ν_{OH} 3100—3300 cm^{-1} . Найдено %: С 68,47; Н 4,20; N 5,24. $C_{14}H_{11}NO_3$. Вычислено %: С 68,88; Н 4,59; N 5,80.

Институт органической химии
АН АрмССР

Поступило 26 VII 1966

1-ԼԻԵԹԻԼ-3,4-ԴԻԶԻԴՐՈՒԶՈՒՄԻՆՈՒԼԻՆԻ ՄԵԹԻԼԱՅԻՆ ԽՄԲԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

1. 5,6-ԴԻԶԻԴՐՈՒՄԵՆՁ (Գ) ՊԻՐՐՈԿՈԼԻՆԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՄՈՆՈ-ԵՎ ԴԻԿԱՐՐՈՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ, Լ. Ա. ՆԵՐՍԵՍՅԱՆ և Ա. Օ. ՆՇԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է մալեինաթթվի, բրոմմալեինաթթվի և ցիտրակոնալին անհիդրիդների հետ 3,4-դիհիդրոբենզոխինոլինալին շարքի որոշ ենամինների ռեակցիան:

Ցույց է տրված, որ ռեակցիալի հետևանքով ստացվում են համապատասխանաբար 1-տեղակալված 5,6-դիհիդրո-բենզ(գ)-պիրոկոլին-3(2H)-ոն-2-քացախաթթու, 5,6-դիհիդրոբենզ(գ)-պիրոկոլին-3(2H)-ոն-2(1'-բրոմ)քացախաթթու և 5,6-դիհիդրոբենզ(գ)-պիրոկոլին-3(2H)-ոն-2(1'-մեթիլ) քացախաթթու:

Սինթեզված թթուների կառուցվածքը հաստատելու համար նրանցից մի քանիսն ստացված են 1-տեղակալված 3,4-դիհիդրոբենզոխինոլինների և մալեինաթթվի, բրոմմալեինաթթվի և ցիտրակոնալին թթվի փոխազդեցությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. C. Taylor, E. Smakula Hand, J. Am. Chem. Soc., 85, 770 (1963).
2. E. C. Taylor, G. W. H. Cheesemann, J. Am. Chem. Soc., 86, 1830 (1964).
3. G. W. H. Cheesemann, B. Tuck, J. Org. Chem., 30, 3679 (1965).
4. A. Schönberg, A. Mostafa, J. Chem. Soc., 1943, 654.
5. С. Г. Агбальян, Л. А. Нерсисян, Ж. А. Ханамирян, Арм. хим. ж., 20, 45 (1967).
6. С. Г. Агбальян, Л. А. Нерсисян, А. В. Мушегян, Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 204 (1965).
7. С. Г. Агбальян, Л. А. Нерсисян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 562 (1964).