

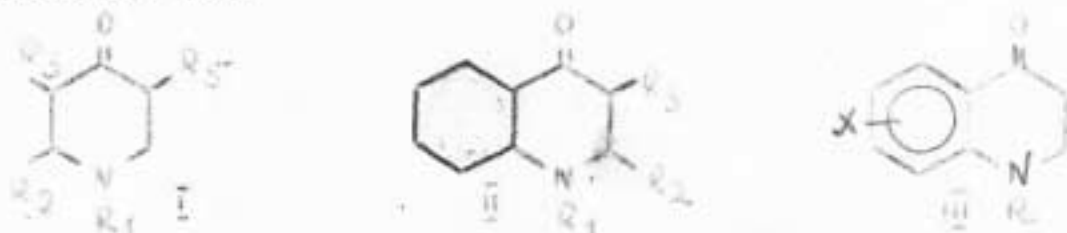
УДК 547.331.7

И.Ф. ЖАРОВ, А.И. ФИЛИПОВ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ОКСИПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИМЕТИЛ-
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОКИНОЛИНА С РЕАКТИВАМИ ГРИНЬЕРА

В настоящее время проявлен интерес к стереохимии взаимодействия 4-оксопроизводных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина как представителей класса циклических кетонов с различными алкилирующими агентами [1]. Кроме того, продукты взаимодействия 4-оксопроизводных тетрагидрохинолина с реактивами Гриньяра представляют интерес в плане изучения их биологической активности, электронной структуры и реакционной способности.

В литературе подробно описано взаимодействие реактивов Гриньяра с ближайшими аналогами тетрагидрохинолина. Без осложнений протекает такая реакция для пиперидонов [2-4,5] и для декагидрохинолонов [6].



В то же время 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолины (ш) в реакции Гриньяра не изучены. В настоящей работе изучена реакция ш ($X=2\text{-CH}_3$, $Y=5\text{-CH}_3$) с магниорганическими соединениями, полученными из иодистого метила, бромбензола, бромистого этила, хлористого аллила и бромистого винила.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

В реакции Гриньяра были изучены 1-бензоил-2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин и 2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Реактивы Гриньяра получали по стандартным методикам в диэтиловом эфире и тетрагидрофуране. Затем добавляли производные тетрагидрохинолина, нагревали несколько часов. После этого добавляли к реакционным смесям крепкий раствор хлорида аммония, отделяли и отгоняли эфирный (тетрагидрофурановый) слой, полученные смолообразные продукты растирали с пентаном или гексаном, перекристаллизовывали из этих же растворителей.

При взаимодействии 1-бензоил-2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с метилмагниййодидом был выделен желтый кристаллический продукт с т.пл. $55+56^{\circ}\text{C}$, представляющий собой смесь стереоизомеров 1-бензоил-2,4,6-триметил-4-окси-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с квазиаксиальным и квазиэкваториальным положением гидроксила (и метила соответственно) в четвертом положении. Выход 20%.

При взаимодействии с фенилмагнийбромидом получили кристаллический желтый продукт с т.пл. $49+51^{\circ}\text{C}$, разлагающийся на воздухе. Данный продукт представляет собой смесь стереоизомеров 1-бензоил-2,6-диметил-4-окси-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Выход 15%.

При взаимодействии 2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с метилмагниййодидом получен кристаллический светло-желтый продукт с т.пл. $135+136^{\circ}\text{C}$, представляющий собой стереоизомер 2,4,6-триметил-4-окси-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с квазиэкваториальной OH- и квазиаксиальной метильной группой. Выход 15%.

Взаимодействием с этилмагнийбромидом получили белый продукт с т.пл. $148+150^{\circ}\text{C}$, представляющий собой стереоизомер 2,6-диметил-4-окси-4-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с квазиаксиальной OH- и квазиэкваториальной этильной группой. Выход 10%.

При взаимодействии с аллилмагнийхлоридом получили белый продукт с т.пл. $156+158^{\circ}\text{C}$, представляющий собой стереоизомер 2,6-диметил-4-окси-4-аллил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с квазиэкваториальной аллильной группой. Выход 20%.

Взаимодействием с винилмагнийбромидом в тетрагидрофуране получили желтый продукт - смесь стереоизомеров 2,6-диметил-4-окси-4-винил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Последующей обработкой гексаном и перекристаллизацией остатка из бензола получено желтое вещество с т.пл. $160+162^{\circ}\text{C}$ - изомер с квазиаксиальным положением

винила. Из маточных растворов был выделен второй стереоизомер - с квазиаксиальным винилом в четвертом положении, который после перекристаллизации из бензола представлял собой белое вещество с т.пл. $127\pm 123^{\circ}\text{C}$. Выход 15%.

Полнота протекания реакций, состав смесей и индивидуальность веществ контролировалась с помощью тонкослойной хроматографии. Структура веществ и их пространственное строение подтверждено ИК- и УФ-спектроскопией.

Основность синтезированных соединений была определена путем потенциометрического титрования в абсолютном метаноле. Приготовление растворов и титрование проводили при термостатировании ($25\pm 0,05^{\circ}\text{C}$), в качестве титранта использовали 0,1н. раствор хлорной кислоты в метаноле.

Значения pH метанольных растворов регистрировали с помощью прибора _____, цена деления шкалы 0,01 ед. pH . Был использован стеклянный электрод ЭСЛ-4П-34, а в качестве электрода сравнения - хлорсеребряный электрод, заполненный насыщенным раствором хлорида калия в метаноле. Для установки шкалы pH -метра на титрование в органическом растворителе применяли рекомендованный ИОНАК буфер - 0,05н. раствор тетраоксалата аммония с $pH=5,73$.

Определяли pK_a методом наименьших квадратов по соответствующей формуле для 6-10 точек pH из окрестности точки полунейтрализации. Полученные значения pK_a приведены в таблице 1.

Таблица 1.

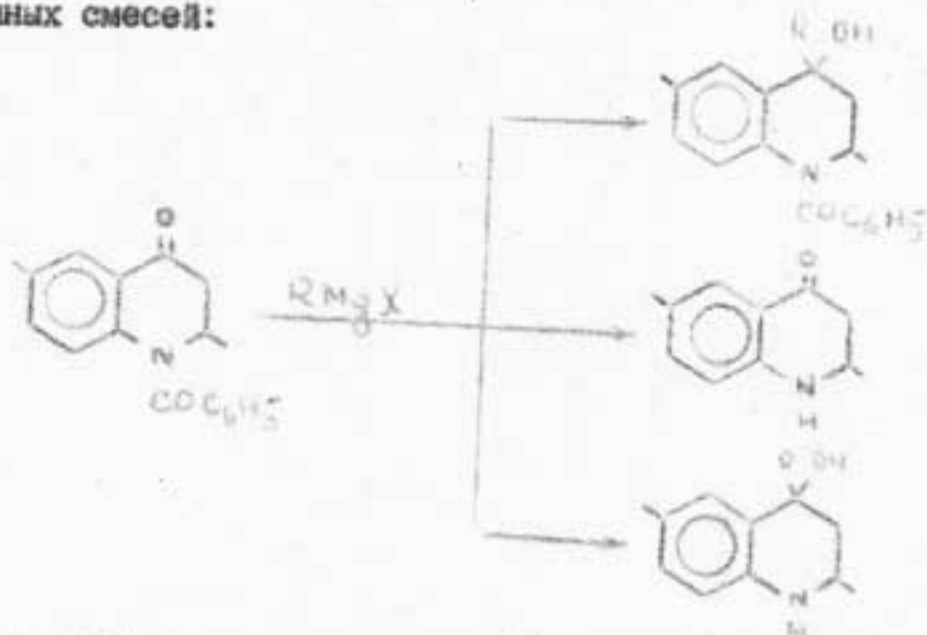
Основность 4,4-дизамещенных производных 2,6-диметил-
1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

№	4 а	4 э	pK_a	Ошибка*
1	H	H	5.74	0.01
2	H	OH	4.68	0.01
3	H	$NiC_6H_4CH_3$	5.68	0.01
4	OH	H	4.57	0.01
5	$NiC_6H_4CH_3$	H	5.59	0.01
6	CH_3	OH	5.02	0.02
7	$CH=CH_2$	OH	4.64	0.01
8	OH	C_2H_5	4.81	0.01
9	OH	$CH=CH_2$	4.60	0.03
10	OH	$CH_2CH=CH_2$	4.63	0.02

*В качестве ошибки использовано среднеквадратичное отклонение.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Из литературы известно, что амидный карбонил во многих случаях может вступать в реакцию с магниорганическими соединениями. Однако нами установлено, что карбонил бензоильной группы соответствующего производного 2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина не проявляет достаточной реакционной способности. Это приводит к получению всех возможных продуктов присоединения реактивов Гриньяра с преобладанием продуктов присоединения только по циклическому карбониду, которые и были выделены нами в виде пар изомеров из реакционных смесей:



При взаимодействии с реактивами Гриньяра 2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина нами были выделены соответствующие 4,4-дизамещенные производные в виде индивидуальных изомеров. Их пространственное строение было установлено путем сравнения положения и формы полос поглощения гидроксильной группы в четвертом положении с литературными данными (таблица 2).

Однако низкие выходы в последней реакции указывают на неоднозначность протекающих в ней процессов. В этой связи можно выдвинуть по крайней мере два предположения. С реактивами Гриньяра может взаимодействовать свободный водород аминогруппы, выходя образующая соль из сферы реакции, а при гидролизе давая исход-

ТАБЛИЦА 2.

Валентные колебания OH-группы 4-замещенных производных
2,6-диметил-4-окси-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в CCl_4 .

Заместитель	Т. пл., °C	Полоса OH-группы, cm^{-1}	Пространственная ориентация гидроксила*
H**	169+170	3597, 3526	э
	109+110	3616 -	а
CH ₃	135+136	3550, 3667	э
C ₂ H ₅	148+150	3585 -	а
CH=CH ₂	160+162	3585, 3580	э
	127+129	3595 -	а
CH ₂ CH=CH ₂	156+158	3585 -	а

*э - квазиэкваториальное, а - квазиаксиальное.

**По данным работы [7].

ТАБЛИЦА 3.

Примерное соотношение изомеров А и В в реакционных смесях
в зависимости от заместителя.

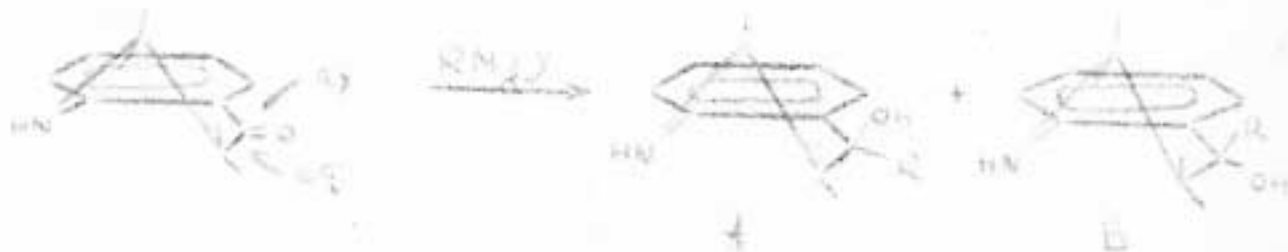
Заместитель	А, %	В, %
H*	60	40
CH ₃	20	80
C ₂ H ₅	70	30
CH=CH ₂	60	40
CH ₂ CH=CH ₂	100	-
C ₆ H ₅	50	50

*Равновесие между А и В в кислом растворе.

ный кетон. Другое возможное объяснение – енолизация кетона. Образуемое при реакции с енолом соединение также при гидролизе дает исходное вещество.

Во всех случаях взаимодействия 2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с реактивами Гриньяра в реакционных смесях установлено наличие двух возможных изомеров, но в различных соотношениях для разных заместителей. Примерное соотношение изомеров в смесях, зная структуру и отношение подвижностей изомеров, было определено с помощью тонкослойной хроматографии (таблица 3).

Очевидно, что в случае 4-оксопроизводного тетрагидрохинолина возможна как аксиальная, так и экваториальная атака на карбонил:



Интерес к присоединению металлоорганических соединений к циклическим кетонам в последнее время очень высок, что позволяет сравнить полученные результаты с литературными данными. Как и в случае присоединения алкилметаллов к циклогексанону и циклопентанону, процент экваториальной атаки возрастает с увеличением объема входящей группы. Как и в описанных в литературе случаях, особым поведением отличается фенил и метил. Таким образом, в целом 2,6-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ведет себя в реакции Гриньяра подобно пространственно затрудненным циклическим кетонам.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Tökes Adrienne L. Synthesis and stereochemistry of 4-amino-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline // *Synth. Commun.* - 1989. - *V.* 19. - *No.* 11-12. - *P.* 2081-2086.
2. Унковский В.В., Малинина В.В., Соколова Т.Д. и др. Синтез и пространственное строение геометрических изомеров 4-замещенных 1-трет-бутил-3-метил-4-окси- и 1-трет-бутил-3-метил-4-карбометоксипиперидинов-4 // *ЖС.* - 1973. - *№.* - *C.* 1055-1061.
3. Романова К.И., Соколова Т.Д. и др. Синтез геометрических изомеров некоторых 4-монозамещенных 1-трет-бутил-3-метилпиперидинов // *Изв. ВУЗов СССР. Химия и хим. технол.* - 1976. - *T.* XIX. - *C.* 563-565.
4. Романова К.И. Синтез и реакционная способность некоторых замещенных пиперидинов // *Автореф. дис. . . канд. хим. наук. Москва, 1978.* - 25с.
5. Загоревский В.А., Лопатина К.И. Исследования в ряду пирана, его аналогов и родственных соединений. III. 1-Метил-4-алкил-4-аминопиперидины // *ЖОХ.* - 1963. - *T.* 33. - *№.* - *C.* 2525-2528.
6. Соснова В.В. Синтез сложных эфиров ряда декагидрохинолина и кинетика их щелочного гидролиза // *Автореф. дис. . . канд. хим. наук. Алма-Ата, 1973.* - 20с.
7. Залукаев Л.П. Обменные взаимодействия в органической химии. - Воронеж: Изд. ВГУ, 1974. - *C.* 152-157.