

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

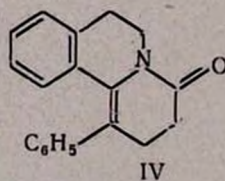
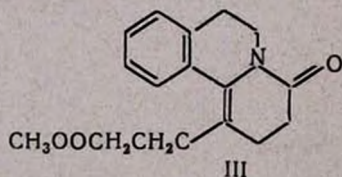
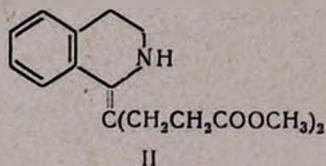
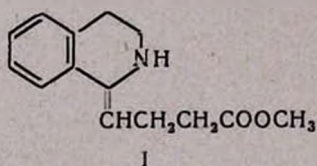
### V. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-4Н-БЕНЗ[а]ХИНОЛИЗИНА

С. Г. АГБАЛЯН, Ж. А. ХАНАМИРЯН и А. О. НШАНЯН

Показано, что при взаимодействии 1-замещенных-3,4-дигидроизохинолинов в енаминной форме с амидом акриловой кислоты образуются циклические вещества—производные 2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]-хинолизин-4-она (III, IV, V, VI).

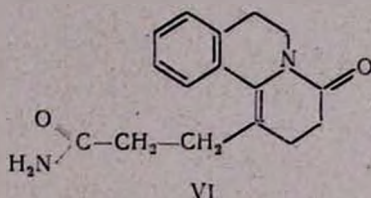
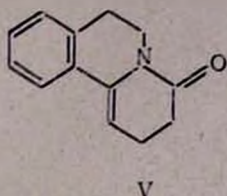
Разработан метод получения 2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а] хинолизин-4-она (V) циклизацией эфиров I и II при действии боргидрида натрия. 1-Замещенные 2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]-хинолизины (VIII, XIII, XII) получены восстановлением диэфира II и соответствующих лактамов IV, V и III алюмогидридом лития.

Ранее нами была изучена реакция енаминов 3,4-дигидроизохинолинового ряда с метилакрилатом [1]. При нагревании 1-метил-3,4-дигидроизохинолина с метилакрилатом было выделено 3 продукта (I, II, III):



Взаимодействием 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина с метилакрилатом оказалось возможным получить лишь продукт циклизации (IV).

Целью настоящего исследования было изыскание путей синтеза различных производных бензхинолизина на основе 1-замещенных-3,4-дигидроизохинолинов. При проведении конденсации с акриламидом было замечено, что даже в условиях нагревания на водяной бане выделяется аммиак, что свидетельствует о реакции циклизации. Взаимодействием 1-метил-3,4-дигидроизохинолина с акриламидом удалось получить циклические продукты следующего строения (V, VI):

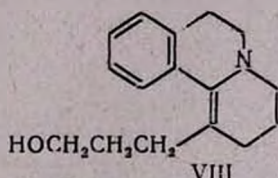
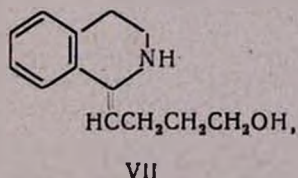


Из 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина и акриламида, как и в случае с метилакрилатом, образовался исключительно продукт циклизации (IV). При конденсации метилового эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-масляной кислоты с акриламидом, также образовалось производное бензхинолизина (III).

Исходя из данных, полученных нами при изучении взаимодействия 3,4-дигидроизохинолинов, имеющих различные заместители в 1-метильной группе, с метилакрилатом и амидом акриловой кислоты мы пришли к выводу, что склонность к циклизации сильно зависит от характера заместителей в метильной группе. Наши наблюдения согласуются с данными Опеншоу и Уиттакера, которые проводили циклизацию цианэтилированных по 1-метильной группе 3,4-дигидроизохинолинов до соответствующих циклических амидинов в присутствии алкоголята натрия. Наибольшие выходы были получены ими при наличии в метильной группе сильного электроноакцепторного заместителя (CN) [2].

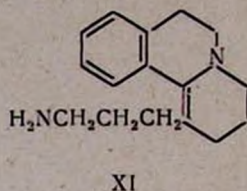
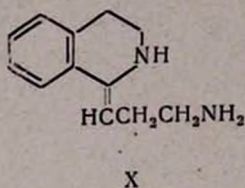
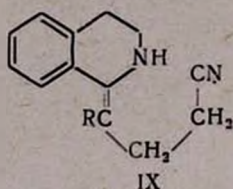
Для бензхинолизин-4-онов, не имеющих заместителей в 1-положении, нам удалось разработать способ получения, заключающийся во взаимодействии эфира 3,4-дигидроизохинолин-1-масляной кислоты (I) с боргидридом натрия. Восстановление диэфира II также приводит к образованию циклического продукта V.

Моноэфир I при восстановлении алюмогидридом лития образует соответствующий спирт (VII), а диэфир (II)—продукт циклизации (VIII):

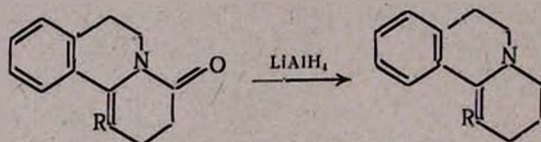


Можно было ожидать образования циклических амидинов при действии на продукты цианэтилирования 1-метил-3,4-дигидроизохинолина (IX) R = H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN боргидридом натрия. Однако опыты показали, что образования циклических продуктов не произошло. Восстановлением этих же нитрилов алюмогидридом лития были получены соответствующие амин (X) и циклический (XI) амин:





С помощью алюмогидрида лития нам удалось восстановить синтезированные 4-оксо соединения до соответствующих оснований, 1-замещенных-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин-4-он:



XII, R=H; VIII, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
XIII, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

### Экспериментальная часть

**2,3,6,7-Тетрагидро-4Н-бенз[а]-хинолизин-4-он (V).** 7,25 г (0,05 моля) 1-метил-3,4-дигидроизохинолина и 3,55 г (0,05 моля) акрил-амида нагревали на водяной бане 4 часа. При вакуум-перегонке отоб-рали фракцию, кипящую при 170°/2 мм. Выход 1,37 г (13,8%)  
 $n_D^{20}$  1,6178,  $d_4^{20}$  1,2073.  $M_{R_D}$  56,16; вычислено 57,71. Найдено %: С 77,90; Н 7,00; N 7,23; C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO. Вычислено %: С 78,32; Н 7,03; N 7,02.  $\nu_{C=O}$ ,  $\nu_{C=C}$  1625—1685 см<sup>-1</sup>.

**1-Карбаминозтил-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]-хинолизин-4-он (VI).** Оставшаяся на дне колбы неперегоняющаяся масса при расти-рании с сухим эфиром превратилась в кристаллы желтого цвета с т. пл. 70—75°. Выход 7 г (54,3%). Найдено %: С 70,97; Н 7,05; N 10,52. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено %: С 71,58; Н 6,71; N 10,30.  $\nu_{C=O}$ ,  $\nu_{C=C}$  1630—1680 см<sup>-1</sup>.

**1-Бензил-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин-4-он (IV).** 6,78 г (0,03 моля) 1-бензил-3,4-дигидроизохинолина и 6,39 г (0,09 мо-ля) амида акриловой кислоты нагревали на металлической бане при 115—120° 6 часов, а затем еще 3 часа при 140°. Полученную вязкую жидкость растерли со спиртом, осели коричневые кристаллы. После перекристаллизации из спирта образовались белые чешуйчатые кри-сталлы с т. пл. 130°. Выход 2,78 г (34,1%). Найдено %: С 82,85; Н 7,31; N 4,82. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO. Вычислено %: С 82,88; Н 7,22; N 5,08.  $\nu_{C=O}$  1645—1650 см<sup>-1</sup>.

**1-Карбметоксиэтил-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин-4-он (III).** 4,62 г (0,02 моля) 1-карбметоксиэтил-3,4-дигидроизохино-лина [3] и 1,4° г (0,02 моля) амида акриловой кислоты нагревали на водяной бане 4 часа. При вакуум-перегонке отбирали фракцию, ки-

пашую при 200—230°/12 мм. Вещество закристаллизовалось, его промыли абсолютным эфиром и получили белые кристаллы с т. пл. 80—85°. Выход 0,41 г (7,1%). Найдено %: С 71,10; Н 6,86; N 5,29.  $C_{17}H_{19}NO_3$ . Вычислено %: С 71,51; Н 6,71; N 4,90.  $\nu_{C=O}$  1660—1680  $cm^{-1}$ .

2,3,6,7-Тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин-4-он (V). 8,9 г (0,04 моля) I растворили в 50 мл метанола, подкислили эфирным HCl до pH 2 и прибавили маленькими порциями 2,28 г (0,06 моля) боргидрида натрия. Оставили на ночь, затем выпарили метанол на водяной бане, к остатку прибавили раствор карбоната натрия и образовавшийся масляный слой экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт высушили прокаленным сульфатом магния. При вакуум-перегонке получили продукт в виде желтого масла с т. кип. 173°/1 мм. Выход 3,8 г (49,6%). Найдено %: С 78,70; Н 6,45; N 7,36.  $C_{13}H_{13}NO$ . Вычислено %: С 78,36; Н 6,56; N 7,02.  $\nu_{C=O}$  (амид.) 1662  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C=O}$  (сл. эфирн.) отсутствует. Полученное вещество не образует пикрата и хлоргидрата. Аналогично проведено восстановление дизфира II. Получен циклический продукт (V);  $n_D^{20}$  1,6168.

1-[3,4-Дигидроизохинолил]-бутан-4-ол (VII). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, налили эфирный раствор 2,28 г (0,06 моля) алюмогидрида лития, и медленно прикапывали раствор 8,9 г (0,04 моля) моноэфира I в 50 мл абсолютного эфира. На следующий день реакционную смесь разложили 10 мл воды. Эфирный слой декантировали, осадок промыли эфиром. Эфирные экстракты высушили прокаленным сульфатом магния. При перегонке в вакууме отобрали фракцию с т. кип. 123—125°/1 мм. Выход 4,46 г (57,1%),  $n_D^{20}$  1,5580,  $d_4^{20}$  1,0573,  $M_{R_D}$  найдено 61,89, вычислено 61,09. Найдено %: С 76,19; Н 9,30; N 6,53.  $C_{13}H_{17}NO$ . Вычислено %: С 76,05; Н 9,34; N 6,81; т. пл. пикрата 163—164°. Найдено %: N 12,94.  $C_{19}H_{20}N_4O_8$ . Вычислено %: N 13,00.

1-( $\gamma$ -Оксипропил)-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин (VIII). Восстановление II провели аналогично восстановлению I-го алюмогидридом лития. 12 г (0,037 моля) II в 90 мл абсолютного бензола восстановили 5,32 г (0,14 моля) алюмогидрида лития. Получили 4,3 г (43,2%) вещества с т. к. 173°/3 мм. Найдено %: С 78,81; Н 8,35; N 6,04.  $C_{16}H_{21}NO$ . Вычислено %: С 78,97; Н 8,69; N 5,75.

1-[3,4-Дигидроизохинолил]- $\gamma$ -аминопропан (X). 6,8 г (0,085 моля) IX (R=H) [4] растворили в 90 мл абсолютного бензола, восстановили 6,4 г (0,17 моля) алюмогидрида лития. Разложили реакционную смесь 5 мл воды и 45 мл 25% раствора КОН. Получили 8,4 г (48,9%) вещества с т. к. 188—195°/7 мм. Найдено %: С 76,21; Н 9,89; N 13,62;  $C_{13}H_{18}N_2$ . Вычислено %: С 76,47; Н 9,80; N 13,72; Т. пл. пикрата 122°. Найдено %: N 16,70.  $C_{16}H_{21}N_3O_7$ . Вычислено %: N 16,91.

1-( $\gamma$ -Аминопропил)-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин (XI). Восстановление IX (R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN) [1] провели аналогично. 5 г (0,02 моля) IX в 50 мл абсолютного бензола восстановили 4,56 г



(0,12 моля) алюмогидрида лития. Получили 2,7 г (51,9%) вещества с т. пл. 102—103°. Найдено %: С 80,00; Н 9,04; N 11,26.  $C_{16}H_{22}N_2$ . Вычислено %: С 79,39; Н 9,09; N 11,57, т. пл. пикрата 105°. Найдено %: N 14,96. Вычислено %: N 14,86.

1-( $\gamma$ -Оксипропил)-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин (VIII). 18 г (0,068 моля) III растворили в 90 мл абсолютного бензола, восстановили 9,5 г (0,25 моля) алюмогидрида лития. При вакуум-перегонке отобрали фракцию с т. кип. 170°/2 мм, выход 6,7 г (43,7%). Найдено %: С 78,65; Н 9,01; N 5,98.  $C_{16}H_{21}NO$ . Вычислено %: С 78,97; Н 8,69; N 5,76.  $\nu_{CH}$  3300—3400  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$  отсутствует. Пикрат масляобразный.

Хлоргидрат—белое гигроскопическое вещество с т. пл. 68°.

2,3,6,7-Тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин (XII). 4,2 г (0,02 моля) V растворили в 45 мл абсолютного бензола, восстановили 0,76 г (0,02 моля) алюмогидрида лития. Извлекли продукт восстановления водным HCl, промыли солянокислый раствор эфиром, затем подщелочили его 10%-ным раствором едкого натра. Основание экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты высушили прокаленным сульфатом магния. Из высушенного экстракта получили пикрат. Т. пл. 163—164°. Найдено %: N 14,37.  $C_{19}H_{18}N_4O_7$ . Вычислено %: N 13,52.

1-Бензил-2,3,6,7-тетрагидро-4Н-бенз[а]хинолизин (XIII). Восстановили алюмогидридом лития IV и выделили XIII в виде пикрата. Т. пл. 154°. Найдено %: N 11,22.  $C_{22}H_{23}N_4O_7$ . Вычислено %: N 11,11.

Институт органической химии  
АН АрмССР

Поступило 4 I 1967

### 1-ՄԵԹԻԼ-3,4-ԴԻԶԻԴՐՈՒՋՈՒՆԻՆՈԼԻՆԻ ՄԵԹԻԼ ԽՄԲԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

V. 2,3,6,7-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈ-4H-ԲԵՆԶ(ա)ԽԻՆՈԼԻԶԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ, Ժ. Ա. ԽԱՆԱՄԻՐՅԱՆ և Ա. Շ. ՆՇԱՆՅԱՆ

### Ա Մ Փ Ն Փ Ն Ի Մ

Նախկինում ուսումնասիրել ենք 1-տեղակալված 3,4-դիհիդրոդիզոխինոլինների փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի հետ: Ներկա աշխատանքում ցույց է տրված, որ 1-տեղակալված 3,4-դիհիդրոդիզոխինոլինները ռեակցիայի մեջ են մտնում ակրիլաթթվի հետ, գոյացնելով ցիկլիկ միացություններ 2,3,6,7-տետրահիդրո-4H-բենզ(ա)խինոլիդին-4-ի ածանցյալներ (III, IV, V, VI):

Մշակված է նատրիումի բորհիդրիդի ազդեցության տակ I, II էսթերների ցիկլացումով 2,3,6,7-տետրահիդրո-4H-բենզ(ա)խինոլիդին-4-ոնի ստացման եղանակ:

1 - Տեղակալված-2,3,6,7 - տետրահիդրո-4H-բենզ (x)խինոլինները (X, XIII), լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով ստացված են զիչսիները (II) և համապատասխան լակտամները:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. Г. Азбала, Л. А. Нерсисян, Ж. А. Ханамиян, Арм. хим. ж., 20, 45 (1967).
2. H. T. Openshaw, N. Wittaker, J. Chem. Soc., 1961. 4939.
3. С. Г. Азбала, А. О. Ншанян, Л. А. Нерсисян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 77 (1963).
4. С. Г. Азбала, Л. А. Нерсисян, А. В. Мушегян, Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 204 (1965).