

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

Х*. СИНТЕЗ РЯДА 2-АРАЛКИЛ-4-СПИРОЦИКЛОГЕКСАН-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ РАЗОМКНУТЫХ АНАЛОГОВ

Э. А. МАРКАРЯН и Ж. С. АРУСТАМЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН Армянской ССР, Ереван
 Поступило 31 VII 1973

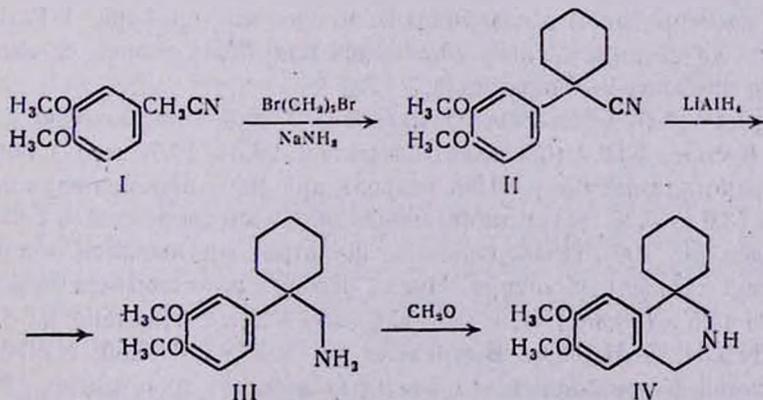
Конденсацией 3,4-диметоксифениламинометилциклогексана (III), полученного восстановлением соответствующего нитрила II, с формалином синтезирован 4-спироциклогексан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV). Взаимодействием III и IV с хлорангидами замещенных бензойных, фенилуксусных и фенилпропионовых кислот получены амиды V и VI, которые далее восстановлены до соответствующих аминов VII и VIII.

Табл. 4, библиографические ссылки 6.

В продолжение предыдущих исследований [2, 3] синтезирован ряд 2,4,6,7-замещенных тетрагидроизохинолинов и их разомкнутых аналогов.

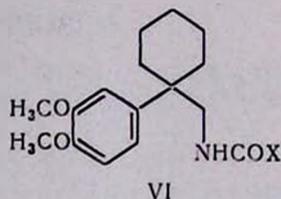
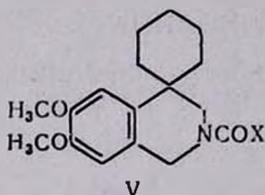
Ключевым продуктом для синтеза служил нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (II), полученный конденсацией в толуоле дибромпентана с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом (I) в присутствии технического амида натрия. Попытки использования едкого натра или калия, успешно применяющихся в случае цианистого бензила [4, 5], не увенчались успехом.

Восстановлением нитрила II алюмогидридом лития (АГЛ) в эфирном растворе был получен 1-(3,4-диметоксифенил)аминометилциклогексан (III), циклизацией III по Пикте-Шлегелю с формалином—4-спироциклогексан-6,7,диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV).

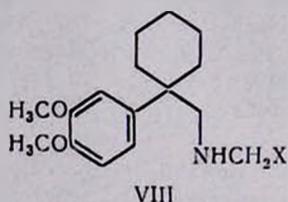
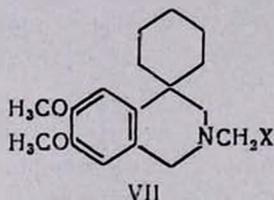


* Сообщение IX см. (1).

Амины III и IV под действием хлорангидридов замещенных бензойных фенилуксусных и фенилпропионовых кислот были превращены в амиды V и VI (табл. 1, 2). ИК спектры последних содержат полосы поглощения, характерные для амидного карбонила в области $1640-1650 \text{ см}^{-1}$ и NH амида— $3300-3320 \text{ см}^{-1}$ у амидов VI.



Восстановлением V, VI избытком АГЛ синтезированы N-замещенные производные тетрагидроизохинолина VII и вторичные амины VIII, охарактеризованные в виде гидрохлоридов (табл. 3, 4).



V VII, X = $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_2$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$; $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$.

VI, VIII, X = C_6H_5 ; $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$; $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_3$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$;
 $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$.

ИК спектры VII и VIII показали отсутствие амидного карбонила. Индивидуальность V—VIII проверена ТСХ на окиси алюминия.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на приборе UR-10. ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия второй степени активности, проявитель—пары йода.

Нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (II). К смеси 53,2 г (0,3 моля) нитрила I, 29,3 г (0,75 моля) порошкообразного амида натрия и 80 мл толуола при 40° и перемешивании прибавлено 73,6 г (0,32 моля) дибромпентана. Смесь нагревалась 2 часа при 60° и 3 часа при 100° , фильтровалась, фильтрат промывался водой и сушился над сульфатом натрия. После отгонки растворителя перегонкой получено 43,5 г (59,3%) II, т. кип. $178-183^\circ/0,3 \text{ мм}$. Найдено %: С 73,24; Н 7,82; N 5,54. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено %: С 73,43; Н 7,80; N 5,70. ТСХ с подвижной фазой бензол—ацетон (4:1) выявила одно пятно, R_f 4,8.

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-аминометилциклогексан (III). К 10,4 г (0,3 моля) АГЛ в 300 мл абс. эфира при перемешивании прикапано 24,5 г (0,1 моля) II в 70 мл ТГФ. Реакционная смесь кипятилась 12 час. и после охлаждения обрабатывалась 30 мл 5% раствора гидроокиси натрия. Фильтрованием, промыванием осадка на фильтре эфиром (3 раза по 40 мл), промыванием фильтрата водой, сушкой над сульфатом натрия и перегонкой получено 18,2 г (72,4%) III; т. кип. 143—145°/0,45 мм, т. пл. гидрохлорида 182—183° (из ацетона); d_4^{20} 1,0854; n_D^{20} 1,5480. Найдено %: С 72,11; Н 9,15; N 5,58; MR_D 72,80. $C_{15}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 72,24; Н 9,34; N 5,62; MR_D 72,38. ИК спектр: ν_{NH_2} 3360—3400 cm^{-1} .

4-Спироциклогексан-6-7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV) получен аналогично [3, 6] конденсацией 24,9 г (0,1 моля) амина III с 13,2 мл 20% формалина с последующей циклизацией образовавшегося основания Шиффа до тетрагидроизохинолина IV. Выход 17,1 г (66,4%), т. кип. 166—168°/0,3 мм, т. пл. 85—86° (из эфира). Найдено %: С 73,68; Н 8,63; N 5,60. $C_{16}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 73,52; Н 8,87; N 5,35. ИК спектр ν_{NH} 3250—3260 cm^{-1} .

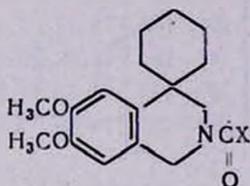


Таблица 1

X	Выход, %	т. пл., °C	А н а л и з, %					
			най д е н о			в ы ч и с л е н о		
			С	Н	N	С	Н	N
$C_6H_5(OCH_3)_2$	98,5	149—150	70,41	7,37	3,52	70,57	7,35	3,29
$CH_3C_6H_4(OCH_3)_2$	89,8	106—107	70,91	7,82	3,05	71,05	7,57	3,18
$CH(C_6H_5)_2$	90,9	77—78	79,25	7,22	2,85	79,08	7,30	3,07
$CH_2CH_2C_6H_5$	88,8	137—138	76,10	8,12	3,42	76,29	7,95	3,55
$CH_2CH_2C_6H_4(OCH_3)_2$	92,5	104—105	71,71	7,75	3,22	71,49	7,78	3,08
$CH_2CH(C_6H_5)_2$	96,0	149—150	79,05	7,72	3,15	79,28	7,51	2,98

2-Аралкилкарбонил-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (V, табл. 1) получены по [2] конденсацией эквимольных количеств амина IV с хлорангидридами кислот в присутствии пиридина в бензольном растворе. ТСХ, бензол-ацетон (4:1), R_f 0,65 ± 0,03. ИК спектр: $\nu_{C=O}$ амида 1638—1645 cm^{-1} .

1-Арил (аралкил)амидометил-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексаны (VI, табл. 2) получены аналогично V конденсацией амина III с теми же

хлорангидридами. ТСХ в той же системе, R_f $0,5 \pm 0,1$. ИК спектр: (cm^{-1}): $\nu_{>C=O}$ амида 1640—1645 и ν_{NH} 3350—3360.

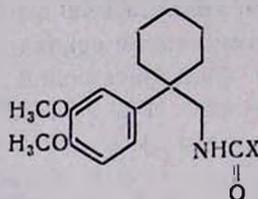


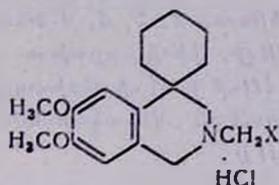
Таблица 2

X	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
			найдено			вычислено		
			C	H	N	C	H	N
C_6H_5	98,0	126—127	74,85	7,92	3,85	74,74	7,69	3,96
$C_6H_3(OCH_3)_2$	94,5	44—45	69,92	7,71	3,70	69,72	7,55	3,38
$C_6H_2(OCH_3)_3$	97,6	99—100	67,85	7,66	3,42	67,71	7,50	3,15
$CH_2C_6H_5$	98,4	143—144	75,21	7,85	4,01	75,18	7,94	3,80
$CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$	98,5	масло	69,98	8,05	3,13	70,21	7,78	3,27
$CH(C_6H_5)_2$	94,3	101—102	78,78	7,68	3,24	78,52	7,49	3,15
$CH_2CH_2C_6H_5$	93,9	87—88	75,79	8,40	3,42	75,57	8,17	3,67
$CH_2CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$	95,0	108—110	70,45	7,79	3,45	70,72	7,99	3,17
$CH_2CH(C_6H_5)_2$	94,1	106—107	78,55	7,82	3,31	78,73	7,71	3,05

Гидрохлориды 2-аралкил-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (VII, табл. 3). К раствору 0,03 моля АГЛ в 50 мл абс. эфира при перемешивании прикапана суспензия 0,01 моля амида V в 20 мл абс. эфира. Перемешивание продолжалось еще час при комнатной температуре и 12 час. при кипении. После разложения избытка АГЛ при охлаждении прикапыванием к смеси 4 мл 8% раствора гидроокиси натрия, фильтрованием, промыванием осадка на фильтре эфиром, фильтрата водой, сушкой над сульфатом натрия, обработкой эфирным раствором хлористого водорода до pH 3, отделением осадка и перекристаллизацией из смеси этанол-ацетон (1:1) получен VII. ТСХ, хлороформ—эфир (2:1), R_f $0,65 \pm 0,05$.

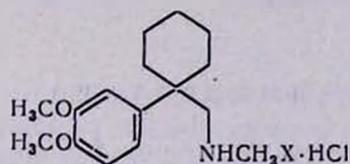
Гидрохлориды 1-(3,4-диметоксифенил)-1-N-арил(аралкил)амино-метилциклогексанов (VIII, табл. 4) получены аналогично предыдущему восстановлением VI. ТСХ в той же системе, R_f $0,58 \pm 0,03$. ИК спектр основания VIII: ν_{NH} 3260—3270 cm^{-1} .

Таблица 3



X	Выход, %	Т. пл., °С	А н а л и з, %							
			най д е н о				в ы ч и с л е н о			
			С	Н	N	Cl	С	Н	N	Cl
C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	82,3	195—196	67,15	7,90	3,08	8,12	67,02	7,65	3,12	7,92
CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	75,0	197—198	67,38	8,11	3,23	7,82	67,59	7,85	3,03	7,68
CH(C ₆ H ₅) ₂	62,2	161—162	75,36	7,79	3,12	7,21	75,36	7,59	2,92	7,42
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	68,9	202—203	72,09	8,20	3,47	8,45	72,18	8,24	3,36	8,53
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	88,4	191—192	67,75	8,23	3,12	7,21	67,96	8,02	2,93	7,43
CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	84,9	120—121	75,76	7,64	2,84	6,68	75,67	7,78	2,84	7,21

Таблица 4



X	Выход, %	Т. пл., °С	А н а л и з, %							
			най д е н о				в ы ч и с л е н о			
			С	Н	N	Cl	С	Н	N	Cl
C ₆ H ₅	71,9	195—196	70,51	7,82	3,71	9,40	70,28	8,05	3,45	9,43
C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	61,2	143—144	65,91	7,89	3,42	8,02	66,05	7,86	3,21	8,14
C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃	55,8	158—160	64,22	7,83	2,85	7,42	54,45	7,92	3,00	7,61
CH ₂ C ₆ H ₅	67,6	157—158	70,59	8,01	3,82	8,91	70,84	8,28	3,58	9,09
CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	72,3	137—138	66,91	7,82	3,42	7,80	66,73	8,06	3,11	7,89
CH(C ₆ H ₅) ₂	56,2	164—165	74,61	7,95	2,92	7,45	74,72	8,13	3,00	7,61
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	57,0	153—155	71,32	8,35	3,40	8,82	71,15	8,45	3,48	8,76
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂	65,8	131—132	67,45	8,52	3,15	7,55	67,29	8,25	3,01	7,65
CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	70,8	181—182	74,95	7,87	3,11	7,27	75,04	7,97	2,91	7,39

ԻԶՈՒՅԻՆՈՒՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

X. 2-ԱՐԻԼԱԿԻԼՍՊԻՐՈՑԻԿՈՂԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԲԱՑ ԱՆԱԼՈՎՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Է. Ա. ՄԱԳԱՐՅԱՆ և Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՏԱՆ

(II) նիտրիլի վերականգնումից ստացված 3,4-դիմեթօքսիֆենիլամինոմեթիլցիկլոհեքսանի (III) կոնդենսումով ֆորմալինի հետ սինթեզված է 4-

սպիրոցիկլոհեքսան-6,7-դիմեթօքսի-1, 2, 3, 4-տետրահիդրոիզոկինոլին (IV);
Տեղակաված բենդոական թթվի, ֆենիլքացախա- և ֆենիլպրոպիոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ III-ի և IV-ի փոխազդեցությամբ ստացվել են V և VI ամիդները, որոնք ախուհետև վերականգնվել են մինչև համապատասխան ամինների (VII և VIII):

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

X. SYNTHESIS OF 2-ARALKYL-4-SPIROCYCLOHEXANE-6,7-DIMETOXY-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND THEIR ACYCLIC ANALOGUES

E. A. MARKARIAN and I. S. AROUSTAMIAN

4-Spirocyclohexane-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin has been prepared condensing 3,4-dimethoxyphenylaminomethylcyclohexane with formaline. The reactions of reagent and products with phenylacetic and phenylpropionic acid chlorides and with substituted benzoic acid chlorides have also been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Л. Ш. Пирджанов, А. А. Агекян, Л. С. Папоян, Арм. хим. ж., 26, 667 (1973).
2. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, ХГС, 1971, 637.
3. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, ХГС, 1973, 679.
4. С. И. Сергеевская, К. В. Левшина, А. И. Гаврилова, А. К. Чижов, ЖОХ, 28, 1815 (1958).
5. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян, ХГС, 1970, 1381.
6. Р. Адалс, Орг. реакции, ИЛ, М., 6, 1953, стр. 180.