

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

ХIII. СИНТЕЗ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-АРИЛАЛКЕНИЛ(ИЛИ АЛКЕНИЛ)-
 3,6,7-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА И
 ГИДРИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ

Э. А. МАРКАРЯН и Г. К. АЙРАПЕТЯН

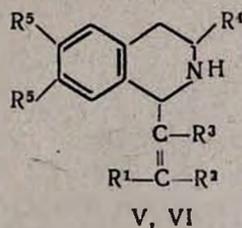
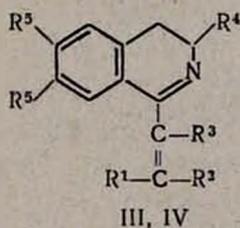
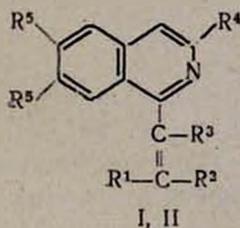
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Получено 23 XI 1977

Циклизацией по Бишлеру-Напиральскому из N-арилалкиламинов замещенных α,β -ненасыщенных кислот (VII) были получены гидрохлориды 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов III, IV, которые восстановлены алюмогидридом лития (АГЛ) в соответствующие 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины V, VI. Гидрохлориды последних получены также циклизацией соответствующих иминосоединений X. Дегидрированием 3,4-дигидроизохинолинов III, IV получены производные изохинолина I, II в виде гидрохлоридов.

Табл. 3, библиографические ссылки 5.

В продолжение исследований по синтезу и изучению биологических свойств производных изохинолина [1—3] нами получены 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенные производные изохинолина I, II и его гидрированные аналоги III—VI.



I, III, V $R^4 = \text{CH}_3$, $R^5 = \text{H}$ II, IV, VI $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3\text{O}$

а. $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$

б. $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

в. $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

г. $R^1 = (\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$

д. $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$

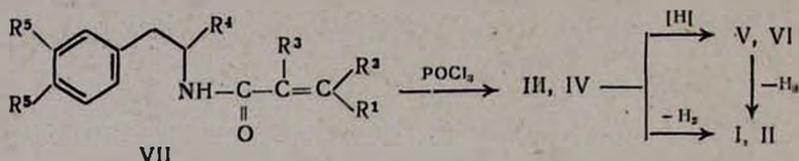
е. $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$

ж. $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$

з. $R^1 = R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$

В синтезе производных изохинолина исходными соединениями служили N-арилалкиламины замещенных α,β -ненасыщенных кислот VII [4], циклизацией которых по Бишлеру-Напиральскому получены со-

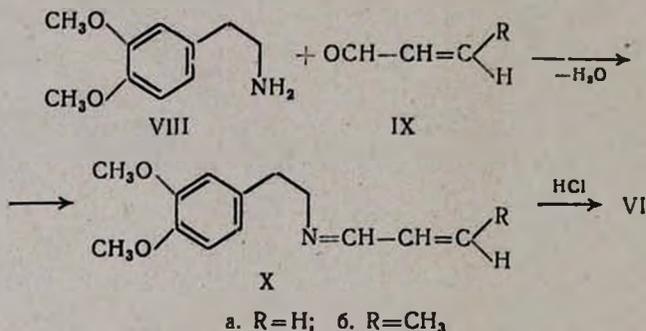
ответствующие 3,4-дигидроизохинолины III, IV. Последние, с одной стороны, были восстановлены до 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов V, VI, с другой—дегидрированием превращены в производные изохинолина I, II.



При восстановлении 3,4-дигидроизохинолинов III, IV как АГЛ [5], так и боргидридом натрия [2], наряду с гидрированием С=N-связи восстанавливается С=C связь заместителя в первом положении.

Для специфичного проведения реакции восстанавливали гидрохлориды III, IV при 0—-2°. В результате производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов V, VI получают в чистом виде с выходами 44—84%.

В случае R⁵ = CH₃O 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины VI получены также циклизацией по Пиктэ-Шпенглеру гидрохлоридов соответствующих шиффовых оснований Xа, б. Последние получены конденсацией гомовератриламина (VIII) с альдегидами акриловой и кротоновой кислот (IXа, б).



Дегидрированию палладием на сульфате бария были подвергнуты как 3,4-дигидро-, так и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (III, IV и V, VI). При этом выходы мало отличаются (60 и 70%), что делает целесообразным подвергать дегидрированию производные 3,4-дигидроизохинолинов III, IV.

В ИК спектрах 3,4-дигидроизохинолинов III, IV обнаруживаются полосы поглощения С=C и С=N связей (1620—1640 и 1650—1670 см⁻¹, соответственно). Последнее поглощение отсутствует в ИК спектрах 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов V, VI, в которых присутствуют полосы поглощения С=C и N—H связей (1640—1650 и 3250—3350 см⁻¹).

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Тонкослойная хроматография (ТСХ) проведена на окиси алюминия II

степени активности, элюент—бензол-ацетон (4 : 1), проявитель—пары йода.

Гидрохлорид 1-стирил-3-метил-3,4-дигидроизохинолина (IIIв). Смесь 12 г (0,04 моля) амида VII ($R^1=C_6H_5$, $R^2=R^3=H$, $R^5=H$), 60 г (0,4 моля) хлорокси фосфора и 6 г (0,04 моля) фосфорного ангидрида в 150 мл толуола кипятят 6 час. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 150 мл воды, подщелачивают 10% раствором карбоната натрия до pH 9—10, экстрагируют бензолом. После удаления растворителя остаток растворяют в смеси бензол-эфир и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир. Выходы и физико-химические константы приведены в табл. 1.

Таблица 1

Гидрохлориды 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов (III, IV)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	Т. пл., °С (этанол-эфир)	Найдено, %		Вычислено, %	
								N	Cl ⁻	N	Cl ⁻
IIIа	H	H	H	CH ₃	H	64,3	108—110	8,50	17,4	8,20	17,1
IIIб	CH ₃	H	H	CH ₃	H	86,5	145—147	6,01	15,42	6,25	15,86
IIIв	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	H	80,2	102—103	5,08	12,50	4,93	12,1
IIIг	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	H	CH ₃	H	46,6	163—164	4,19	10,85	4,10	10,34
IIIд	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	67,1	138—140	4,46	11,88	4,67	11,91
IIIе	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	82,5	79—80*	4,13	11,87	4,50	11,40
IVв	C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₃ O	79,8	110—112	4,50	10,43	4,27	10,8
IVг	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	H	H	CH ₃ O	57,2	178—179	3,16	8,96	3,59	9,09
IVд	C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	CH ₃ O	59,0	80—82*	3,79	10,00	4,09	10,38
IVе	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃ O	74,1	84—85*	4,35	10,83	4,09	10,38
IVж	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	77,4	65—66*	4,40	10,21	3,94	9,94
IVз	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃ O	65,0	98—99	4,00	8,73	3,46	8,74

* Гигроскопичны.

ИК спектр IIIв, см⁻¹: 1665 (C=N), 1640 (C=C), 1600 и 1580 (C=C-аромат.).

Остальные 3,4-дигидроизохинолины III получают аналогично (при получении IV в-з циклизацию амидов VII проводят без фосфорного ангидрида). Выходы и физико-химические константы приведены в табл. 1.

Гидрохлориды 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (V, VI). 1. К суспензии 0,02 моля гидрохлорида соответствующего III, IV в 150 мл абс. эфира при 0—2° прикапывают эфирный раствор 0,04 моля АГЛ, перемешивают при этой температуре 16 час. После разложения избытка АГЛ и комплекса 10 мл 5%

раствора едкого натра смесь отфильтровывают, растворитель удаляют, остаток растворяют в смеси бензол-эфир и получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир. Выходы и физико-химические константы приведены в табл. 2.

Таблица 2

Гидрохлориды 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (V, VI)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	Т. пл., °С (этанол-эфир)	Найдено, %		Вычислено, %	
								N	Cl ⁻	N	Cl ⁻
Va	H	H	H	CH ₃	H	44,2	171—172	6,48	17,29	6,67	16,99
Vб	CH ₃	H	H	CH ₃	H	59,0	208—210	6,26	15,53	6,25	15,92
Vв	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	H	62,3	222—223	5,00	12,40	4,89	12,41
Vг	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	H	CH ₃	H	80,5	227—228	4,05	10,25	3,81	10,50
Vд	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	82,0	165—166	4,78	11,47	4,69	11,85
Ve	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	57,2	132—133	4,30	10,24	4,02	10,20
Vla	H	H	H	H	CH ₃ O	55,5	131—132	5,28	13,66	5,48	13,85
Vlb	CH ₃	H	H	H	CH ₃ O	78,3	130—131	5,52	12,86	5,19	13,14
Vlv	C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₃ O	63,2	105—106	4,24	10,23	4,22	10,68
Vlg	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	H	H	CH ₃ O	69,0	174—175	4,00	8,75	3,53	8,92
Vld	C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	CH ₃ O	69,5	75—76*	4,01	10,37	4,07	10,29
Vle	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃ O	62,0	95—96*	4,44	10,59	4,07	10,28
VIж	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	84,0	238—239	3,74	9,82	3,91	9,86
VIз	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃ O	78,2	135—136	3,27	8,43	3,46	8,72

* Гигроскопичны.

2. К эфирному раствору 0,56 г (0,015 моля) АГЛ прибавляют эфирный раствор 1,7 г (0,01 моля) 3,4-дигидроизохинолина IIIa. Смесь перемешивают при комнатной температуре 16 час. Обработка и выделение аналогично I. Т. пл. гидрохлорида (до перекристаллизации) 145—147°, ТСХ дала два пятна: R_f¹ 0,43 и R_f² 0,68. После перекристаллизации из смеси этанол-эфир т. пл. 171—172° (табл. 2), R_f 0,43.

3. К метанольному раствору 4,5 г (0,016 моля) гидрохлорида IIIв при 0—2° небольшими порциями добавляют 1,2 г (0,032 моля) боргидрида натрия, перемешивают при этой температуре 5 час. Растворитель удаляют, добавляют 50 мл воды и экстрагируют бензолом, получают гидрохлорид, т. пл. (до перекристаллизации) 162—165°, ТСХ дала два пятна: R_f¹ 0,69 и R_f² 0,85. После перекристаллизации из смеси этанол-эфир т. пл. 222—223° (табл. 2), R_f 0,69.

Гидрохлорид N-(3,4-диметоксифенилэтил)-2-пропенилимина (Ха). Смесь 5 г (0,03 моля) амина VIII, 3 г (0,05 моля) альдегида IXa и 1 г гидрохинона в 50 мл бензола кипятят с водоотделителем до прекращения выделения воды. Бензол удаляют, остаток растворяют в абс. эфире

и получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир. Выход 7,0 г (98,8%), т. пл. 126—127°, R_f 0,80. Найдено %: N 5,28; Cl⁻ 13,50. C₁₃H₁₇NO₂·HCl. Вычислено %: N 5,48; Cl⁻ 13,87.

Аналогично получают имин Xб: выход 90,5%, т. пл. 120—122°. R_f 0,78. Найдено %: N 5,44; Cl⁻ 13,38. C₁₄H₁₉NO₂·HCl. Вычислено %: N 5,19; Cl⁻ 13,52. ИК спектр, см⁻¹: 1670 (C=N), 1640 (C=C), 1600 и 1580 (C=C аромат.).

Таблица 3

Гидрохлориды 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенных изохинолинов (I, II)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	Т. пл., °C (этанол-эфир)	Найдено, %		Вычислено, %	
								N	Cl ⁻	N	Cl ⁻
Iб	CH ₃	H	H	CH ₃	H	60,0	165—167	6,50	16,41	6,37	16,10
Iе	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	66,0	108—109	5,08	11,07	4,54	11,48
IIд	C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	CH ₃ O	74,5	68—69*	4,26	9,98	4,14	10,40
IIе	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃ O	60,2	82—83*	3,92	10,10	4,14	10,40
IIж	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ O	75,5	87—88*	4,00	9,86	3,96	9,98
IIз	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃ O	61,5	192—193	3,20	8,45	3,46	8,70

* Гигроскопичны.

Гидрохлорид 1-алкенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (VI а, б). В 15 мл этанола растворяют 0,05 моля гидрохлорида Ха, б и смесь кипятят 12 час. Этанол удаляют, добавляют 20—30 мл воды, подщелачивают 10% раствором карбоната натрия до pH 9—10, экстрагируют бензолом и получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир. Выходы и т. пл. приведены в табл. 3. ИК спектр VIа, см⁻¹: 3320 (N-H), 1640 (C=C), 1605 и 1580 (C=C аромат.). *Гидрохлориды 1-арилалкенил(или алкенил)-3,6,7-замещенных изохинолинов (I, II).* В 30—40 мл тетралина растворяют 0,02 моля соответствующего 3,4-дигидро- или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (III, IV или V, VI), добавляют 4—5 г 5% палладия на сульфате бария. Смесь кипятят 4 часа, отфильтровывают, добавляют 50 мл бензола и осаждают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир. Выходы и физико-химические константы приведены в табл. 3.

ԻԶՈՔԻՆՈՒԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XIII. 1-ԱՐԻԼԱԿԵՆԻԼ (ԿԱՄ ԱԿԵՆԻԼ)-3,6,7-ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ԻԶՈՔԻՆՈՒԻՆԻ ԶԻՒՐՈՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՎԱԾ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ Լ Ք. Կ. ՉԱՅՐԱԳԵՅՅԱՆ

Տեղակալված α,β -շհագեցած թթուների N-արիլակիլամիդները ենթարկվել են ցիկլացման և ստացվել են 3,4-դիհիդրոիզոխինոլինի ածանցյալ-

ներ, որոնք վերականգնվել են լիթիումի ալյումոհիդրիդով համապատասխան 1,2,3,4-տետրահիդրոհիդրոքինոլինի ածանցյալների: Վերջինները ստացվել են նաև Շիֆի հիմքերի ցիկլացմամբ: 3-4-Դիհիդրոհիդրոքինոլինների դեհիդրումով ստացվել են իզոքինոլինի ածանցյալները: Վերջնական միացությունները բնութագրվել են հիդրոքլորիդների տեսքով:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XIII. SYNTHESIS OF 1-ARYLALKENYL-(OR-ALKENYL)-3,6,7-SUBSTITUTED ISOQUINOLINE HYDROCHLORIDES AND HYDROGENATED DERIVATIVES

E. A. MARKARIAN and G. K. HAYRAPETIAN

3,4-Dihydroisoquinoline derivatives have been obtained by the cyclization of substituted α,β -unsaturated acid N-arylalkyl amides. The former have been reduced to the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives with lithium aluminum hydride. These have been prepared also by the cyclization of Schiff bases. Dehydration of 3,4-dihydroisoquinolines yielded the corresponding isoquinoline derivatives.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Յ. Ա. Մարկարյան, Զ. Ս. Արուստյան, Ս. Ս. Վասիլյան, Կ. Զ. Մարկարյան, *Արմ. քիմ. թ.*, 29, 591 (1976).
2. Յ. Ա. Մարկարյան, Զ. Ս. Արուստյան, Ս. Ս. Վասիլյան, Կ. Զ. Մարկարյան, *Արմ. քիմ. թ.*, 28, 829 (1975).
3. Ա. Լ. Միմջոյան, Յ. Ա. Մարկարյան, Թ. Մ. Մարտիրոսյան, Լ. Ս. Սոլոմինա, Յ. Ս. Մարաշյան, *ХГС*, 1971, 1683.
4. Յ. Ա. Մարկարյան, Գ. Կ. Այրապետյան, *Արմ. քիմ. թ.*, 28, 317 (1975).
5. Ա. Լ. Միմջոյան, Յ. Ա. Մարկարյան, Թ. Մ. Մարտիրոսյան, Ս. Ս. Վասիլյան, *ХГС*, 1969, 529.