

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XVI. СИНТЕЗ 4-СПИРОЗАМЕЩЕННЫХ 6,7-ДИМЕТОКСИ-1-(ИЛИ 2)-
 МЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ
 НЕЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Ж. С. АРУСТАМЯН и Э. А. МАРҚАРЯН

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

Поступило 30 VI 1979

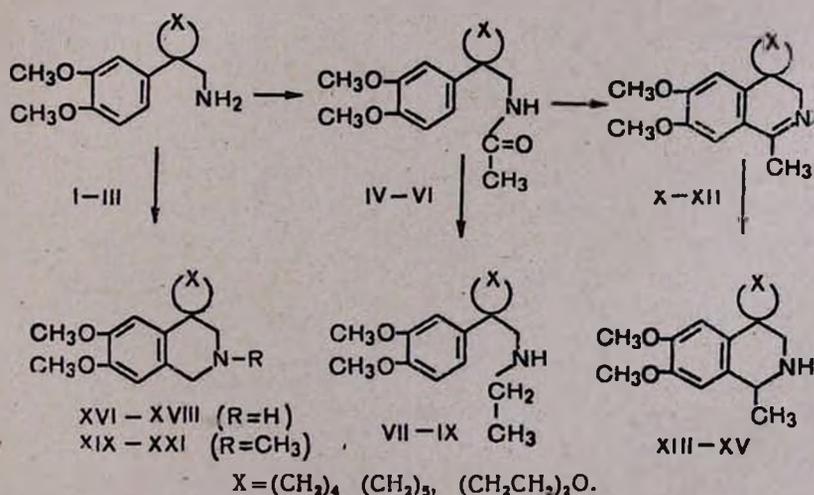
Циклизацией амидов IV—VI получены 4-спирозамещенные производные 3,4-дигидроизохинолинов X—XII, далее переведенные в соответствующие 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины XIII—XV и XIX—XXI. Соединение XV разделено на оптические изомеры.

Восстановлением амидов IV—VI получены нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов—вторичные амины VII—IX.

Библ. ссылок 5.

Ранее нами сообщалось о синтезе и свойствах 4-спирозамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (ТГИ) с различными арильными и арилалкильными заместителями и их незамкнутых аналогов [1—3].

В продолжение этих исследований осуществлен синтез аналогичных соединений с метильными заместителями VII—XXI, исходя из N-ацетил-1-(3,4-диметоксифенил)-1-аминометилциклоалканов (IV, V) и N-ацетил-4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана (VI), полученных ацелированием соответствующих аминов I—III хлористым ацетиллом.



Восстановлением амидов IV—VI алюмогидридом лития (АГЛ) получены вторичные амины VII—IX. Отсутствие полосы поглощения амидного карбонила в ИК спектре аминов VII—IX свидетельствует о полном восстановлении амидов.

Циклизацией же амидов IV—VI в присутствии хлорокси фосфора выделены 4-спирозамещенные производные 6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолина (X—XII), в ИК спектре которых обнаруживаются полосы поглощения C=N группы.

Восстановлением соединений X—XII избытком боргидрида натрия синтезированы соответствующие тетрагидроизохинолины XIII—XV.

N-Метильные производные XIX—XXI получены как из аминов I—III нагреванием с формалином в присутствии муравьиной кислоты [4], так и взаимодействием тетрагидроизохинолинов XVI—XVIII с йодистым метилом. Максимальный выход обеспечивает первый путь. В ПМР спектрах ТГИ XIX—XXI N-метильная группа проявляется в виде четкого синглета в области $\delta = 2,4$ м. д., в то время как водороды метильной группы 1-метилзамещенных тетрагидроизохинолинов XIII—XV проявляются в области $\delta = 1,9$ м. д. в виде сложного мультиплета. Масс-спектры полученных соединений также подтверждают их строение. Чистота синтезированных веществ проверена хроматографически.

Синтезированные соединения VII—XXI испытаны на наличие коронорасширяющей, противосудорожной и противовоспалительной активности. Как показали исследования, они проявили весьма слабую активность. Ввиду наличия некоторых жаропонижающих свойств у XV изучены его оптические антиподы, активность которых оказалась слабее, чем у рацемата.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия II ст. активности в системах бензол—ацетон, 4:1 (IV—VI); ацетон—этанол, 3:1 (VII—IX); хлороформ—ацетон, 2:1 (X—XII); хлороформ—эфир, 2:1 (XIII—XV, XIX—XXI). Проявитель—пары йода.

ИК спектры соединений сняты на спектрометре «UR-20», ПМР спектры— на «Varian T-60», масс-спектры—на спектрометре «MX-1303». Угол удельного вращения определен на круговом поляриметре модели «СМ».

Амины I—III получены по ранее описанным нами методикам [1—3].

Ацелирование аминов I—III. К 0,06 моля хлористого ацетила в 30 мл абс. бензола прикапали смесь 0,05 моля соответствующего амина (I—III) и 0,052 моля пиридина в 20 мл бензола. Перемешивали час при комнатной температуре, затем 4 часа при 60°. По охлаждении обработали 10 мл 5% соляной кислоты, отделили бензольный слой и промыли его водой. После отгонки бензола остаток перегнали в вакууме. Амиды, кристаллизующиеся после перегонки, перекристаллизовывали из смеси бензол-петролейный эфир.

ИК спектр амидов IV—VI, ν , см^{-1} : 1650 (C=O), 3320 (NH). IV. Выход 86,4%, т. кип. 230—232°/2 мм, т. пл. 71—72°, R_f 0,40. Найдено %: C 69,31; H 8,79; N 4,74. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено %: C 69,28; H 8,36; N 5,04. V. Выход 77,5%, т. кип. 212—214°/0,7 мм, R_f 0,41. Найдено %: C 70,32; H 8,93; N 4,70. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено %: C 70,07; H 8,64; N 4,80. VI. Выход 73,2%, т. кип. 228—230°/0,7 мм, т. пл. 109—110°, R_f 0,39. Найдено %: C 65,32; H 7,78; N 4,89. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено %: C 65,50; H 7,90; N 4,77.

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-N-этиламинометилциклоалканы (VII, VIII) и 4-(3,4-диметоксифенил)-4-N-этиламинометилтетрагидропиран (IX). К раствору 0,2 моля АГЛ прикапали раствор 0,07 моля соответствующего амида (IV—VI) в 50 мл бензола. Кипятили 10—12 час. Затем при охлаждении ледяной водой прикапали 20 мл 5% раствора гидроокиси натрия, отфильтровали и высушили фильтрат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегнали в вакууме. ИК спектр аминов VII—IX, ν , см^{-1} : 3260—3270 (NH). VII. Выход 70,0%, т. кип. 145—147°/0,2 мм, n_D^{20} 1,5318, d_4^{20} 1,030, R_f 0,61. Найдено %: C 72,64; H 9,26; N 5,63. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Вычислено %: C 72,96; H 9,56; N 5,31. Т. пл. гидрохлорида (ГХ) 163—164°. VIII. Выход 62,5%, т. кип. 163—165°/2 мм, n_D^{20} 1,5302, d_4^{20} 1,0255, R_f 0,59. Найдено %: C 73,97; H 9,64; N 5,27. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$. Вычислено %: C 73,61; H 9,80; N 5,04. Т. пл. ГХ 172—173°. IX. Выход 68,5%, т. кип. 183—185°/2 мм, n_D^{20} 1,5550, d_4^{20} 0,57. Найдено %: C 68,70; H 8,26; N 5,38. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено %: C 68,78; H 8,30; N 5,01. Т. пл. ГХ 174—175°.

Гидрохлориды 4-спирозамещенных 6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолинов (X—XII). К раствору 0,02 моля соответствующего амида (IV—VI) в 40 мл бензола прибавили 0,08 моля хлорокиси фосфора и оставили на час при комнатной температуре. Затем кипятили 4 часа с обратным холодильником. Отогнали бензол и избыток хлорокиси фосфора, остаток растворили в минимальном количестве воды и обработали водным раствором аммака до щелочной реакции. Экстрагировали бензолом, промыли водой и высушили над сульфатом натрия. Остаток после отгонки бензола растворили в эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получили гидрохлорид, который перекристаллизовали из смеси этанол-эфир (3:1). ИК спектр основания X—XII, ν , см^{-1} : 1680—1685 (C=N). X. Выход 80,0%, т. пл. 190—191°, R_f 0,58. Найдено %: N 4,58; Cl 11,85. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено %: N 4,73; Cl 11,98. XI. Выход 81,1%, т. пл. 210—211°, R_f 0,56. Найдено %: N 4,67; Cl 11,51. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено %: N 4,51; Cl 11,46. XII. Выход 83,5%, т. пл. 215—216°, R_f 0,55. Найдено %: N 4,71; Cl 11,21. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}\cdot\text{HCl}$. Вычислено %: N 4,47; Cl 11,38.

6,7-Диметокси-1-метил-4-спироциклоалкан-(или-4-спиро-4'-тетрагидропиран)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (XIII—XV) получены восстановлением гидрохлоридов (X—XII) 3-кратным избытком боргидрида натрия в метанольном растворе аналогично [5]. ИК спектр XIII—XV, ν , см^{-1} : 3340—3350 (NH). XIII. Выход 83,1%, т. кип. 150—153°/0,35 мм,

n_D^{20} 1,5595, R_f 0,56. Найдено %: С 73,25; Н 9,07; N 5,56. $C_{16}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 73,52; Н 8,87; N 5,35. Т. пл. ГХ 234—235° (из этанола). XIV. Выход 75,2%, т. кип. 158—160°/0,5 мм, n_D^{20} 1,5562, R_f 0,55. Найдено %: С 74,47; Н 9,40; N 5,02. $C_{17}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 74,14; Н 9,16; N 5,08. Т. пл. ГХ 235—236° (из ацетона). ПМР спектр, δ , м. д.: 7,18, 6,92 (с, 2Н аром.), 3,83 (д, 6Н—2СН₂O), 3,66 (м, 1Н, —СН—), 3,53 (м, 2Н—СН₂—N), 1,85 [м, 1ОН, —(СН₂)₃], 1,63 (ушир. сигнал, 4Н, 3Н—СН₃, 1Н—NH). Масс-спектр: M^+ = 275. XV. Выход 77,5%, т. кип. 162—165°/0,8 мм, n_D^{20} 1,5558, R_f 0,56. Найдено %: С 69,56; Н 8,11; N 5,27. $C_{16}H_{23}NO_3$. Вычислено %: С 69,28; Н 8,36; N 5,05. Т. пл. 227—228° (из этанола).

Разделение тетрагидроизохинолина XV на оптические антиподы. К 2 г соединения (\pm) XV в 50 мл эфира приливали ацетоновый раствор винной кислоты и выделили 1,8 г тартрата XV с т. пл. 65—70°. Последний прокипятили в 15 мл этанола и нерастворившийся осадок отфильтровали.

а) Из спиртового раствора при охлаждении ледяной водой выделили осадок, многократной перекристаллизацией которого из этанола получили 0,57 г тартрата с т. пл. 126—127°. Действием на него 10% раствором едкого натра получили основание XV «а». Выход 0,45 г, т. пл. 119—120°, $[\alpha]_D^{20} = +23,3^\circ$ (С = 2,48, этанол, $l = 1,9$ дм). Найдено %: N 5,11. $C_{16}H_{23}NO_3$. Вычислено %: N 5,05.

б) Нерастворившийся в этиловом спирте осадок перекристаллизовали из смеси этанол-вода (1 : 1) до постоянной т. пл. 201—202° (0,69 г). Действием раствора щелочи перевели в основание XV «б». Выход 0,52 г, т. пл. 118—119°, $[\alpha]_D^{20} = -23,6^\circ$ (С = 3,0, этанол, $l = 1,9$ дм). Найдено %: N 5,21. $C_{16}H_{23}NO_3$. Вычислено %: N 5,05.

Гидрохлориды 4-спирозамещенных 6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (XIX—XXI). 1) Смесь 0,01 моля соответствующего амина (I—III), 4,5 г формалина и 5 г муравьиной кислоты нагревали 10 час. на масляной бане при 90—95°. По охлаждении добавили 10 мл соляной кислоты и отогнали в вакууме. К кристаллическому остатку прибавили 5—6 мл ацетона, растерли и отфильтровали. XIX. Выход 84,3%, т. пл. 227—228° (из этанола), R_f 0,41. Найдено %: С 64,83; Н 8,46; N 4,52; Cl 11,46. $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$. Вычислено %: С 64,54; Н 8,12; N 4,70; Cl 11,90. Масс-спектр: M^+ = 261. XX. Выход 82,5%, т. пл. 206—207° (из смеси этанол—эфир, 1 : 1), R_f 0,52. Найдено %: С 65,71; Н 8,50; N 4,29; Cl 11,66. $C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl$. Вычислено %: С 65,47; Н 8,40; N 4,48. Cl 11,38. XXI. Выход 86,0%, т. пл. 255—256° (из этанол—эфира), т. пл. основания 152—153° (из бензола), R_f 0,51. Найдено %: С 60,99; Н 7,51; N 4,19; Cl 11,19. $C_{16}H_{23}NO_3 \cdot HCl$. Вычислено %: С 61,24; Н 7,71; N 4,46; Cl 11,31.

ПМР спектр, δ , м. д.: 6,80, 6,48 (с, 2Н-аром.), 3,78 (д, 6Н—2СН₂O), 3,61 [д, 4Н—O—(СН₂)₂], 3,37 (с, 2Н—СН₂—N), 2,66 (с, 2Н—

$N-CH_3$), 2,38 (с, $3H-N-CH_3$), 1,63 [м, $4H-C-(CH_2)_2$]. Масс-спектр: $M^+ = 263$.

2) Смесь 0,01 моля тетрагидроизохинолина (XVI—XVIII) в 30 мл абс. эфира и 0,015 моля йодистого метила оставили в темноте на 3 дня при комнатной температуре. Отфильтровали иодметилат, растворили в минимальном количестве воды и прибавили 10% раствор едкого натра до рН 10. Экстрагировали эфиром, высушили над сульфатом натрия и перевели в гидрохлорид. Выход 65,0—68,1%.

ԻՋՈՔԻՆՈՒՆԻ ԱԾԱՆՅՑԱԼՆԵՐ

XVI. 4-ՍՊԻՐՈՏՆՆԵՂԱԿԱՎԱՎԱԾ 6,7-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻ-1-(Կամ 2)-ՄԵԹԻԼ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԿՏՐՈՒԴՐՈՔԻՆՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ԱՑԻԿԼԻԿ ԱՆԱԼՈՂՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ժ. Ս. ԱՐՈՒՍՏԱՄՅԱՆ Ե Է. Ա. ՄԱՐԴԱՐՅԱՆ

IV—VI ամիդների ցիկլումով ստացված են 4-սպիրոտեղակաված 3,4-դիհիդրոիզոքինոլինի ածանցյալները (X—XII), որոնք այնուհետև վերածվել են համապատասխան 1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլինների (XIII—XV և XIX—XIX); XV միացությունը բաժանվել է օպտիկական իզոմերների:

IV—VI ամիդների վերականգնումով ստացված են տետրահիդրոիզոքինոլինների ացիկլիկ անալոգները՝ երկրորդային ամինները (VII—IX):

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XVI. SYNTHESIS OF 4-SPIROSUBSTITUTED 6,7-DIMETHOXY-1-(OR 2)-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND THEIR ACYCLIC ANALOGUES

Zh. S. ARUSTAMIAN and E. A. MARKARIAN

Cyclization of the amides IV—VI produced 4-spirosubstituted derivatives of 3,4-dihydroisoquinolines X—XII, which were subsequently transformed into the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines XIII—XV and XIX—XXI. The compound XV has been resolved into its optical isomers.

The amides IV—VI were reduced into the secondary amines VII—IX with lithium aluminum hydride.

Լ Ի Ե Ր Ա Տ Ր Ա

1. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Васильян, ХГС, 1973, 681.
2. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Арм. хим. ж., 27, 781 (1974).
3. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Васильян, К. Ж. Маркарян, Арм. хим. ж., 29, 591 (1976).
4. H. Shirai, T. Yashiro, Yakugaku Zasshi, 90, 1135 (1970); [C. A., 74, 3485A (1971)]
5. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Васильян, К. Ж. Маркарян, Арм. хим. ж., 28, 833 (1975).