

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XVIII. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ N-АРАЛКИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-4-СПИРО-4'-ЦИКЛОГЕКСАНОЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ РАЗОМКНУТЫХ АНАЛОГОВ

А. А. АГЕКЯН, С. В. ВОСКАНЯН, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

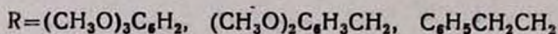
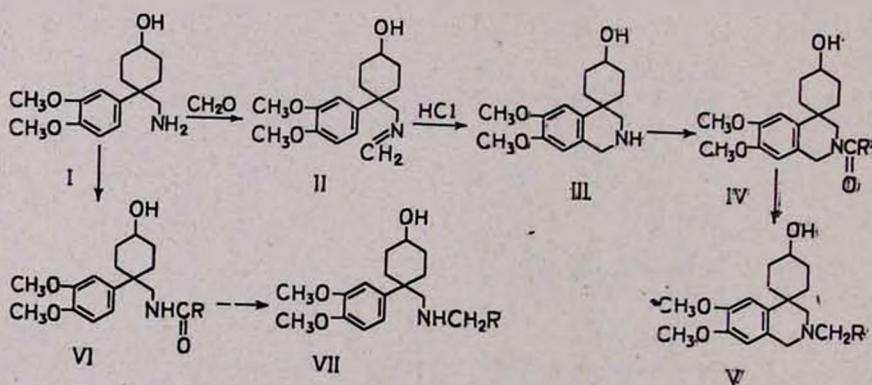
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 VII 1980

Конденсацией 4-(3',4'-диметоксифенил)-4-аминометилциклогексанола (I) с формалином синтезированы 6,7-диметокси-4-спиро-4'-циклогексано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (III). Взаимодействием последнего с хлорангидридами ароматических кислот получены амиды IV, далее восстановленные до соответствующих аминов V. Синтезированы также разомкнутые аналоги этих соединений.

Библ. ссылок 4.

В продолжение исследований по получению спирозамещенных производных изохинолина [1] нами осуществлен синтез N-аралкилизохинолинов, содержащих в спироциклоалкановом кольце гидроксильную группу в четвертом положении. Синтезированы также нециклизованные аналоги этих соединений. Синтез осуществлен по следующей схеме:

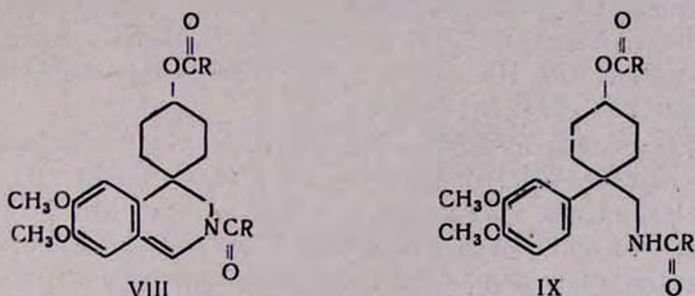


В качестве исходного продукта использован ранее описанный нами 4-(3',4'-диметоксифенил)-4-аминометилциклогексано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2], образующий

с формалином основание Шиффа II. Последний в присутствии соляной кислоты [3] циклизуется в 6,7-диметоксн-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спиро-4'-циклогексанол (III).

Взаимодействием I и III с хлорангидридами триметоксибензойной, 3,4-диметоксифенилуксусной и фенилпропионовой кислот в присутствии пиридина получены амиды IV и VI.

Надо отметить, что при получении амидов, наряду с основными продуктами IV и VI, выделена также смесь последних с соединениями, которым мы приписали строение VIII и IX по аналогии с предыдущей работой [4].



Наличие последних в смеси доказано хроматографически и данными ИКС.

Хроматографическое разделение проведено на одном примере при $R = (\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$. Амид IV выделен перекристаллизацией из смеси бензол-эфир (1 : 1). VIII удалось получить в чистом виде лишь после хроматографического разделения смеси на тонком слое окиси алюминия. В ИК спектре VIII, кроме поглощения $\text{C}=\text{O}$ амидной группы, наблюдается полоса поглощения при 1735 см^{-1} , соответствующая эфирному карбонилу.

Восстановлением амидов алюмогидридом лития получены соответствующие амины V и VII, выделенные в виде кристаллических гидрохлоридов. Испытаны их адренолитические и холинолитические свойства. Вещества проявляют слабую активность. При изучении гипогликемической активности соединений оказалось, что они не оказывают влияния на содержание глюкозы в крови.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. ТСХ проведена на пластинках «Silufol», проявитель—пары йода. Подвижная фаза для амидов IV и VI бензол—ацетон (2 : 1); для аминов II, V и VII—бутанол—уксусная кислота—вода (5 : 3 : 3). Температуры плавления определены на микронагревательном столике.

Основание Шиффа (II). Смесь 5,3 г (0,02 моля) аминспирта I и 3,2 г 20% формалина кипятят 2 ч. По охлаждении экстрагируют бензолом 2 раза по 30 мл, промывают водой, сушат над сернистым натрием,

отгоняют растворитель и образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (1 : 1). Выход 5,3 г (95,6%), т. пл. 83—85°, R_f 0,39. Найдено %: С 69,63; Н 8,05; N 5,08. $C_{16}H_{23}NO_3$. Вычислено %: С 69,53; Н 8,02; N 5,06. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350—3410 (ОН), 1680 (N=CH₂).

6,7-Диметокси-4-спиро-4'-циклогексанол-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (III). 5 г (0,018 моля) II растворяют в 4 мл 20% соляной кислоты и выпаривают на водяной бане. Остаток растворяют в 5 мл воды, добавляют 40% раствор едкого кали до щелочной реакции, экстрагируют 2 раза по 30 мл бензола, сушат над сернокислым натрием и отгоняют растворитель. Выход 3,6 г (61,2%), т. пл. 169—170° (бензол-эфир, 1 : 1), R_f 0,34. Найдено %: С 69,29; Н 8,50; N 4,85. $C_{16}H_{23}NO_3$. Вычислено %: С 69,28; Н 8,35; N 5,04. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (NH), 3420 (ОН). Т. пл. гидрохлорида 238—240° (из спирта).

N-Аралкилкарбонил-6,7-диметокси-4-спиро-4'-циклогексанол-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV). К смеси 2,8 г (0,01 моля) III и 0,79 г (0,01 моля) пиридина в 30 мл бензола прикапывают 0,01 моля хлорангидрида арилалкилкарбоновой кислоты в 15 мл бензола. Кипятят 6 ч, отфильтровывают гидрохлорид пиридина, фильтрат обрабатывают 15 мл 5% соляной кислоты, 15 мл воды, затем 15 мл 5% раствора бикарбоната натрия, сушат над сернокислым натрием и отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (1 : 1).

IV. $R=(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$, выход 3,13 г (68%), т. пл. 78—80°, R_f 0,46 (окись алюминия, бензол-ацетон, 2 : 1). Найдено %: С 68,36; Н 7,41; N 3,12. $C_{26}H_{33}NO_6$. Вычислено %: С 68,55; Н 7,29; N 3,07. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3430 (ОН), 1670 $\left(\begin{array}{c} O \\ // \\ C \\ \backslash \\ N \end{array} \right)$.

Фильтрат, оставшийся после перекристаллизации и отделения IV, отгоняют. Остаток, около 1 г, дающий при хроматографировании два пятна с R_f 0,46 и 0,26, растворяют в 5 мл метанола, проводят препаративное разделение на тонком слое окиси алюминия II степени активности по Брокману, подвижная фаза бензол—ацетон, 2 : 1. Разделенные слои окиси алюминия промывают этиловым спиртом и отгоняют растворитель. Получают две фракции: 1. R_f 0,46, IV ($R=(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$), выход 0,6 г, т. пл. 78—80°. 2. R_f 0,26, выход 0,3 г, т. пл. 82—84°. Найдено %: С 74,91; Н 7,45; N 2,56. $C_{33}H_{39}NO_5$. Вычислено %: С 74,85; Н 7,37; N 2,64. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 $\left(\begin{array}{c} O \\ // \\ C \\ \backslash \\ O \end{array} \right)$, 1665 $\left(\begin{array}{c} O \\ // \\ C \\ \backslash \\ N \end{array} \right)$ соответствует VIII ($R=(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$).

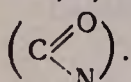
IV. $R=(CH_3O)_2C_6H_3$, выход 69%, т. пл. 161—163°, R_f 0,33. Найдено %: С 66,30; Н 7,11; N 2,89. $C_{26}H_{33}NO_7$. Вычислено %: С 66,24; Н 7,05; N 2,96. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3535 (ОН), 1635 $\left(\begin{array}{c} O \\ // \\ C \\ \backslash \\ N \end{array} \right)$.

N-Аралкилкарбонил-4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилциклогексанола (VI) получены вышеописанным методом взаимодействием. 2,65 г (0,01 моля) I и 0,79 г (0,01 моля) пиридина в 30 мл бензола с 0,01 моля хлорангидрида арилалкилкарбоновой кислоты.

VI. $R = (CH_3O)_3C_6H_2$, выход 56%; т. пл. 149—151°, R_f 0,37. Найдено %: C 65,57; H 7,41; N 2,89. $C_{25}H_{33}NO_7$. Вычислено %: C 65,34; H 7,23;

N 3,04. ИК спектр, cm^{-1} : 3300—3400 (ОН, NH ассоц.). 1670 $\left(\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ C \backslash \\ N \end{array} \right)$.

VI. $R = (CH_3O)_2C_6H_3CH_2$, выход 62%, т. кип. 195—200°/1 мм, R_f 0,48. Найдено %: C 67,82; H 7,61; N 3,08. $C_{26}H_{33}NO_6$. Вычислено %: C 67,79; H 7,49; N 3,15. ИК спектр, cm^{-1} : 3300—3500 (ОН, NH ассоц.), 1690



VI. $R = C_6H_5CH_2CH_2$, выход 59%, т. пл. 123—125°, R_f 0,46. Найдено %: C 72,73; H 7,92; N 3,35. $C_{24}H_{31}NO_4$. Вычислено %: C 72,51; H 7,86;

N 3,52. ИК спектр, cm^{-1} : 3250—3500 (ОН, NH ассоц.), 1670 $\left(\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ C \backslash \\ N \end{array} \right)$.

N-Арилалкил-6,7-диметокси-4-спиро-4'-циклогексанола-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (V) и 4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилциклогексанола (VII). К 0,01 моля алюмогидрида лития в 50 мл эфира при перемешивании прибавляют 0,005 моля амида IV (или VI) в 30 мл бензола и кипятят 10 ч. Разлагают водой, фильтруют, отогнав растворитель, остаток растворяют в абс. эфире и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выделившийся гидрохлорид перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:1).

V. $R = (CH_3O)_3C_6H_2$, выход 50%, т. пл. 210—212°, R_f 0,56. Найдено %: N 2,95; Cl 7,25. $C_{26}H_{36}NO_6Cl$. Вычислено %: N 2,83; Cl 7,17. ИК спектр, cm^{-1} : 3520 (ОН).

V. $R = (CH_3O)_2C_6H_3CH_2$, выход 60%, т. пл. 193—195°, R_f 0,57. Найдено %: N 2,69; Cl 7,68. $C_{26}H_{36}NO_6Cl$. Вычислено %: N 2,93; Cl 7,42. ИК спектр, cm^{-1} : 3450 (ОН).

VII. $R = (CH_3O)_3C_6H_2$, выход 52%, т. пл. 126—128°, R_f 0,50. Найдено %: N 2,75; Cl 7,18. $C_{25}H_{36}NO_6Cl$. Вычислено %: N 2,90; Cl 7,36. ИК спектр, cm^{-1} : 3500 (ОН).

VII. $R = (CH_3O)_2C_6H_3CH_2$, выход 56%, т. пл. 222—225°, R_f 0,55. Найдено %: N 3,22; Cl 7,90. $C_{25}H_{36}NO_5Cl$. Вычислено %: N 3,00; Cl 7,60. ИК спектр, cm^{-1} : 3390 (ОН).

VII. $R = C_6H_5CH_2CH_2$, выход 63%, т. пл. 195—198°, R_f 0,73. Найдено %: N 2,96; Cl 8,60. $C_{24}H_{34}NO_5Cl$. Вычислено %: N 3,23; Cl 8,45. ИК спектр, cm^{-1} : 3370 (ОН).

XVIII. ՄԻ ԲԱՆԻ N-ԱՐԱԿԻԼ-6,7-ԴԻՄԵԹՕԶՄԻ-4-ՍՊԻՐՈ-4'-ՑԻԿԼՈՀԵԲ-ՍԱՆՈԼ-1,2,3,4-ՏԵԿՐԱՀԻԴՐՈԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԶՑԻԿԼԻԱԾ ԱՆԱԿՈԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ս. Վ. ՈՍԿԱՆՅԱՆ, Լ. Շ. ՊԻՐԶՅԱՆՈՎ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)-4-ամինամեթիլցիկլոհեքսանոլի և ֆորմալինի չոնդ ենսմամբ ստացվում է 6,7-դիմեթօքսի-4-սպիրո-4'-ցիկլոհեքսանոլ-1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլինը: Վերջինիս և արոմատիկ թթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան ամիդներ, որոնք լիթիումի ալյումինհիդրիդի միջոցով վերականգնվել են ամինների:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XVIII. SYNTHESIS OF N-ARALKYL-6,7-DIMETHOXY-4-SPIRO-4'-CYCLOHEXANOL 1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND THEIR ACYCLIC ANALOGUES

A. A. AGEKIAN, S. V. VOSKANIAN, L. Sh. PIRJANOV
and E. A. MARKARIAN

6,7-Dimethoxy-4-spiro-4'-cyclohexanol-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline has been synthesized by the condensation of 4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-aminomethylcyclohexane with formalin. The corresponding amides have been obtained by the interaction of the former aromatic acid chlorides which were subsequently reduced to amines with lithium aluminum hydride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, Х. С. Арустамян, Арм. хим. ж., 32, 739 (1979).
2. А. А. Агекян, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 31, 689 (1978).
3. Р. Адамс, Орг. реакции, ИЛ, М., 6, 1953, стр. 198.
4. А. А. Агекян, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 33, 74 (1980).