

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
4-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

Р. Э. МАРКАРЯН, Г. К. АЙРАПЕТЯН, Э. А. МАРКАРЯН и А. С. НОРАВЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

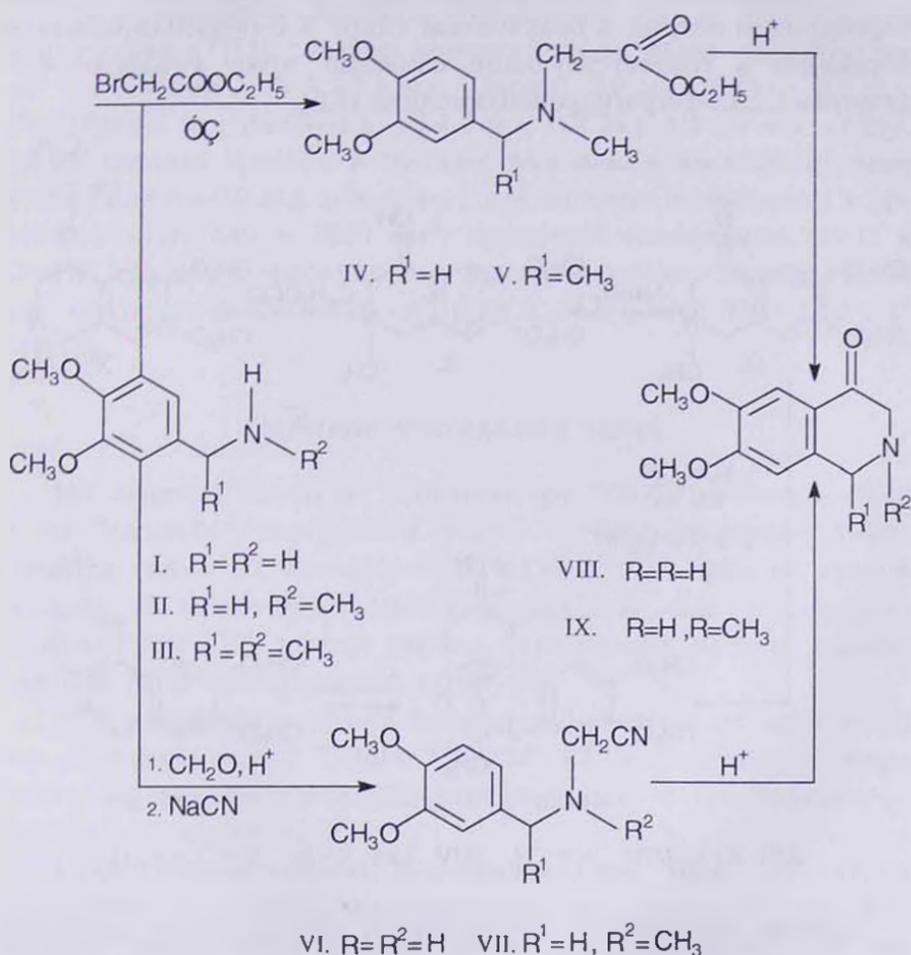
Поступило 10 IX 1993

Для получения замещенных 4-оксоизохинолинов применена циклизация соответствующих N-замещенных сложных эфиров и нитрилов глицина с помощью 98% серной кислоты. Гидрированием С=О группы боргидридом натрия (БН) получено соответствующее гидроксильное производное, которое затем превращено в О-бензойный эфир. Изучена конденсация 4-оксоизохинолина с циануксусным эфиром, а также динитрилом малоновой кислоты и дальнейшая циклизация продукта реакции Кневенагеля и серы с получением соответствующего тиеноизохинолина. Показано, что расположение атома азота в α -положении к карбонильной группе способствует образованию смеси двух веществ — целевого тиеноизохинолина и его неароматизированного по тиофеновому кольцу аналога.

Библ. ссылок 5.

В проведенных ранее работах по синтезу и изучению фармакологических свойств производных изохинолина основное внимание было уделено соединениям, содержащим спироциклические или два алкильных заместителя в четвертом положении. При этом тетрагидроизохинолины со спиротетрагидропирановым циклом представляли интерес как малотоксичные вещества с спазмолитическими и антиаритмическими свойствами [1].

С целью получения новых 4-замещенных производных изохинолина нами предпринят синтез 4-оксотетрагидроизохинолинов (VIII, IX), что открывало возможности как для выявления новых свойств 4-замещенных изохинолинов, так и для применения различных превращений карбонильной группы. В синтезе 4-оксоизохинолинов исходили из соответствующих сложных N-бензилзамещенных α -аминокислот (IV и V) [2] или же аминонитрилов VI и VII, которые были получены из 3,4-диметоксибензиламинов I-III [3].

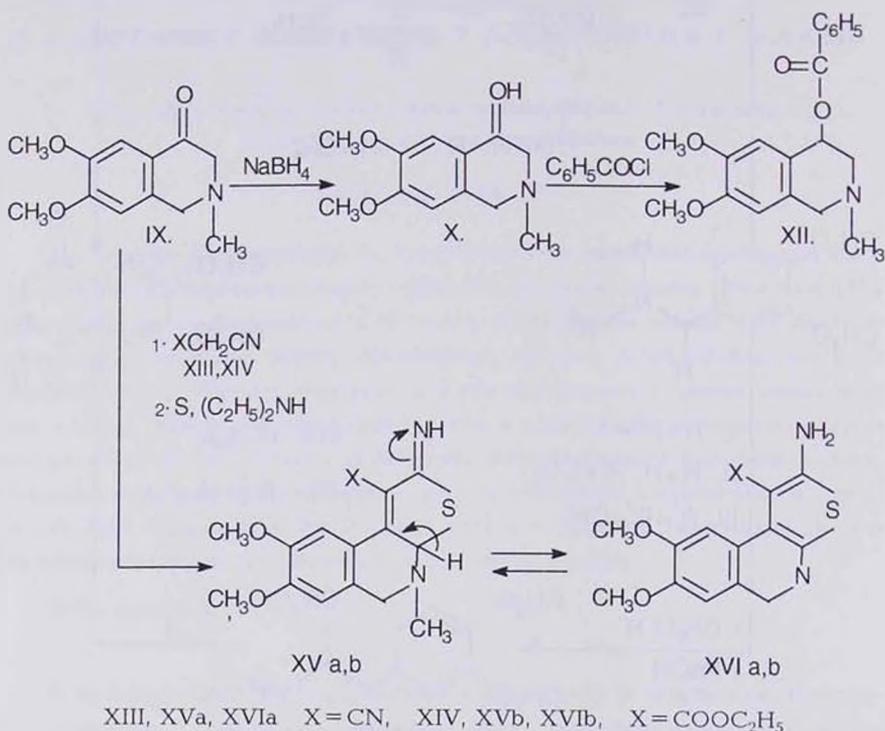


В отличие от известных в литературе способов получения сложных эфиров N-арилалкилзамещенных α -аминокислот [2], нами впервые для реакции N-алкилирования замещенных бензиламинов II, III этиловым эфиром бромуксусной кислоты был

применен ультразвук (УЗ), под действием которого в течении 4 ч получаются целевые соединения IV и V с 52-57% выходом.

Что касается циклизации сложных эфиров IV,V, а также нитрилов VI,VII, то получение 4-оксоизохинолина значительно зависит от концентрации 98%, тогда как в случае 75-80% серной кислоты [2] выход значительно понижается за счет получения продуктов частичного омыления сложных эфиров IV,V и нитрилов VI,VII.

В дальнейшем 4-оксоизохинолин IX был восстановлен боргидридом натрия, а полученный спирт X о-бензоилированием переведен в соответствующий сложный эфир 4-гидрокси-6,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (XII).



Другим возможным направлением использования кетонной группы 4-оксоизохинолина IX является взаимодействие последнего с динитрилом малоновой кислоты (XIII) или циануксусным эфиром (XIV) — реакция Кневенегеля и дальнейшая циклизация продукта конденсации в присутствии серы и диэтиламина с образованием замещенных тиенопиперидинов аналогично [4].

При попытке проведения вышеуказанной гетероциклизации 6,7-диметокси-2-метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (IX) установлено, что вместо целевого тиеноизохинолина со структурой XVI получается смесь изомеров, в которой присутствует также соединение с гидротифеновым кольцом XV. Это, очевидно, имеет место потому, что ароматизация тиофенового цикла, которая должна произойти вследствие прототропной перегруппировки в третьем положении изохинолинового кольца, значительно затруднена.

Доказательством наличия соединений XV и XVI служит присутствие в ПМР спектре, помимо всех сигналов, характерных для соединений XVI: 7,3-7,4 м.д. (Наром); 3,9 м.д. (OCH_3); 3,6 м.д. (N-CH_2); 2,4 м.д. (N-CH_3) и 4,0-4,3 м.д. (OCH_2); 1,1-1,3 м.д. ($-\text{CH}_3$), также сигнала протона в третьем положении изохинолинового кольца при 6,8-6,9 м.д. и вместе с тем наличие поглощений в ИК спектре при 1640 и 1660 cm^{-1} , присущих колебаниям $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{NH}$ связей, в совокупности с поглощениями, характерными для соединений XVI (1720 cm^{-1} (COOC_2H_5); ($\text{C}=\text{N}$); 3200-3350 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$)).

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20", спектры ПМР — на "Varian-60", внутренний эталон — тетраметилсилан. Масс-спектры сняты на спектрометре "MX-1320" с прямым вводом образца. В качестве источника ультразвука был использован аппарат "УЗТ-101", режим работы нормальный, частота колебаний 0,88 МГц, интенсивность 1,0 Вт/см².

ТСХ проведена на окиси алюминия II степени активности (А) или силуфоле марки "Silufol UV-254" (с), проявитель — пары йода. Температура плавления определена на микронагревательном столике марки "Бозциус".

1-(3,4-Диметоксифенил)-N-метилэтиламин (III). К 18,1 г (0,1 моля) 3,4-диметоксиацетофенона добавляют 150 мл 29% водного метиламина и нагревают при перемешивании на водяной бане до получения гомогенной смеси. Плотнo закрывают и опускают в кипящую водяную баню на 48 ч. Затем к смеси добавляют 350 мл метанола и при охлаждении ледяной водой (0-2°C) в течение 6 ч прибавляют 9,0 г (0,25 моля) боргид-

рида натрия. Смесь оставляют на ночь, после чего растворитель отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром (3×200 мл). Высушивают над безводным сернокислым натрием, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход 16,2 г (80,3%). Т.пл. 127-130°/1-2 мм, n_D^{20} 1,5370. $C_{11}H_{17}NO_2$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200-3500 (=NH ассоц.). ПМР спектр, CCl_4 , δ , м.д.: 6,7-6,6 д (3H, H аром.); 3,7-3,6 д (6H, 3,4-(CH_3O)₂); 3,5-3,2 кв (1H, CH- CH_3); 2,1 с (3H, N- CH_3); 1,2-1,1 д (4H, CH- CH_3 , -NH). Гидрохлорид, т.пл. 192-193° (этанол). Найдено, %: N 5,70; Cl 14,85. $C_{11}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: N 6,05; Cl 15,3. ПМР спектр (D_2O), δ , м.д.: 6,9-6,8 д (3H, H аром.); 4,2-3,9 кв (1H, CH- CH_3); 3,7-3,6 д (6H, 3,4-(CH_3O)₂); 2,3 с (3H, N- CH_3); 1,5-1,3 д (3H, CH- CH_3). Пикрат, т.пл. 159-160° (этанол).

Аналогично получают II. Выход 85%. Т. кип. 134°/2 мм. n_D^{20} 1,5465 [2].

N-Метил-3,4-диметоксибензиламиноацетонитрил (VII). К 18,1 г (0,1 моля) N-метил-3,4-диметоксибензиламина, растворенного в 200 мл воды, прикапывают 10-15 мл концентрированной соляной кислоты до pH 2-3, после чего прибавляют 10 мл (0,15 моля) цианистого натрия, растворенного в 50 мл воды. Начинает отделяться маслообразный конечный нитрил, pH реакционной среды 10-12. Реакционную смесь экстрагируют бензолом (3×150 мл), промывают водой, высушивают над безводным сернокислым натрием. После отгона получают 13 г (59,0%) стеклообразного конечного нитрила. R_f 0,55 (а. бензол-гексан, 2:1). $C_{12}H_{16}N_2O_2$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2300 ($C\equiv N$). ПМР спектр, CCl_4 , δ , м.д.: 6,8-6,7 д (3H, H аром.); 3,7 с (6H, 3,4-(CH_3O)₂); 3,4-3,3 д (4H, 2NCH₂); 2,3 с (3H, N- CH_3).

Аналогично получают VI. Выход 68%. Т.пл. 100° (3).

Этиловый эфир N-/I-(3,4-диметоксифенил)-1-этил/-N-метил глицина (V). Смесь 3,9 г (0,02 моля) I-(3,4-диметоксифенил)-II-метилэтиламина (III) и 3,4 г (0,02 моля) этилового эфира бромуксусной кислоты в 5 мл бензола подвергают действию УЗ в течение 4 ч при температуре реакционной смеси, не превышающей 45°C. По окончании отфильтровывают выпавшие белые кристаллы гидробромида исходного амина (1,5 г). Из фильтрата удаляют растворитель, подщелачивают 20% раствором NaOH и экстрагируют бензолом (3×100 мл). Бензольную вытяжку промывают

водой и бензол отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. I фракция. Т.кип. 182-185°/1 мм. 3,2 г (57,1%)-эфир V. n_D^{20} 1,5185. R_f 0,73 (а. бензол-ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром); 1730 (C=O). ПМР спектр, CCl_4 , δ , м.д. 7,0-6,8 д (3H, H аром); 4,3-3,6 м (9H, 3,4-(CH₂O)₂, CHCH₃; CH₂O); 3,3-3,2 д (2H, N-CH₂); 2,4 с (3H, N-CH₃); 1,5-1,2 м (6H, CH₃-CH₂-, CH₂-CH).

Аналогично получен IV. Выход 52%. Т.кип. 178-180°/3 мм. n_D^{20} 1,5220 [2].

6,7-Диметокси-2-метилтетрагидроизохолин-4-он (IX) [2].

а. К 60 мл 98% серной кислоты при перемешивании небольшими порциями добавляют 12,1 г (0,04 моля) гидрохлорида аминопифера IV, нагревая до 50° в течение 2 ч. Охлаждают и полученную смесь при перемешивании порциями прибавляют к толченому льду (температура 0, -5°). Подщелачивают 30% раствором NaOH, отфильтровывают от образовавшегося сульфата натрия и экстрагируют хлороформом (4×150 мл) и действием эфирного раствора хлористого водорода переводят в гидрохлорид. Получают 2,8 г (27%) гидрохлорида IX. Т.пл. 252-253° (метанол) [2].

б. К 40 мл 98% серной кислоты при перемешивании небольшими порциями добавляют 6,6 г (0,03 моля) нитрила VII. Обработка и выделение аналогично методу А. Получают 1,8 г (24%) гидрохлорида IX. Т.пл. 252-253° (метанол) [3].

Аналогично получают VIII. Выход 60-70%. Гидрохлорид. Т.пл. 237-238° (метанол) [3].

4-Гидрокси-6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (X). К 4,4 г (0,02 моля) 6,7-диметокси-2-метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IX) в 50 мл абс. метанола при комнатной температуре небольшими порциями прибавляют 1,5 г (0,04 моля) боргидрида натрия и перемешивают при той же температуре еще 6 ч. Метанол отгоняют досуха. Остаток кристаллизуют из абс. эфира. Получают 2,3 г (51,1%) соединения X. Т. пл. 128-129° (абс.эфир) [5]. R_f 0,66 (а. бензол-метанол, 4:1). C₁₂H₁₇NO₃. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром.); 3200-3600 (-OH ассоц.). ПМР спектр, C₆D₆, δ , м.д.: 6,9 с (1H, H аром); 6,3 с (1H, H аром.); 4,8 с (1H, -CH); 4,4 с (1H, CH-OH); 3,8 с (6H, 6,7-(CH₃O)₂) 1,3 с (2H, NCH₂-Ar); 2,8-2,4 кв (2H, NCH₂-CH) 2,3 с (3H, N-CH₃).

Гидрохлорид 4-бензоилокси-6,7-диметокси-4-гидрокси-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (XII). К 3,0 г (0,013 моля) аминоспирта X в 50 мл хлороформа и 50 мл бензола при перемешивании в комнатной температуре прикапывают 2,8 г (0,02 моля) бензоилхлорида (XI), растворенного в 20 мл бензола, и кипятят 12 ч. По окончании подщелачивают 10% раствором NaOH, экстрагируют бензолом (3×100 мл), промывают водой и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в бензоле и переводят в гидрохлорид. Выход 1,9 г (40,4%). Т. пл. 136-139° (ацетон) R_f 0,26 (а. бензол-ацетон, 10:1). Найдено, %: N 3,85; Cl⁻ 9,74. C₁₉H₂₂ClNO₄. Вычислено, %: N 4,21; Cl⁻ 9,43. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1750 (C=O). Масс-спектр, m/z: 222 (M-105); 207 (M-120); 105 (M-222).

Конденсация 6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-она (IX) с динитрилом малоновой кислоты и серой (XVa, XVIa). К смеси 3,0 г (0,013 моля) 6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-она (IX), 0,4 г (0,013 моля) серы и 0,9 г (0,013 моля) динитрила малоновой кислоты (XIII), растворенных в 60 мл этанола, при температуре 45-50° прикапывают 0,3 мл (0,003 моля) диэтиламина, растворенного в 5 мл этанола. Температура реакционной смеси поднимаются до 60-62°C, при этой температуре перемешивают 1,5 ч. По окончании реакционную смесь вливают в 200 мл холодной воды и прикапывают 10% раствор хлористого водорода до нейтральной реакции среды. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и переосаждают из смеси гексан-этилацетат (30:10 мл). Получают 2,6 г (65%) смеси изомерных XVa и XVIa. Т.пл. 130-132°. R_f 0,73 и R_f 0,75 (С, гексан-этилацетат, 1:4). Найдено, %: С 59,40; Н 5,25; N 14,37; S 10,57. C₁₅H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: С 59,80; Н 5,02; N 13,95; S 10,62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (C=C аром.); 1640 (C=C); 1660 (C=NH); 2215 (C≡N); 3200-3390 (-NH₂ и -NH). ПМР спектр, CD₃OD, δ, м.д.: 7,4-7,3 д (2H, H аром.); 6,8 с (1H, S-CH-N¹); 3,9-3,8 (6H, 6,7-(CH₃O)₂); 3,6 с (2H, N-CH₂); 2,4 с (3H, N-CH₃). Гидрохлорид. Т.пл. 204-206 (гексан-этилацетат). Найдено, %: Cl⁻ 10,50. C₁₅H₁₆ClN₃O₂. Вычислено, %: Cl⁻ 10,50.

Конденсация 6,7-диметокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-она (IX) с цианкусусным эфиром и серой (XVб, XVIб). Аналогично предыдущему из 4,0 г (0,02 моля) IX, 2,2г (0,02 моля) цианкусусного эфира (XIV), 0,6 г (0,02 моля) серы и 0,6 мл

(0,006 մոլ) ԴԻԵՏԻԼԱՄԻՆԱ ՍՈՒԿԱՆ 4,1 Գ (60%) ՍՈՒՆԻՆԻՅՈՒՆԻՅՈՒՆ ԽՎԵ Ի ԽՎԻԵ. Դ.ՍԼ. 125-129⁰ (ՍԵՐՈՍԱԾԻՆԵՐ ԻՆ ՍՄԵՏԻ ԴԵԿՍԱՆ-ԵՏԻԼԱԿԵՏԱՏ, 30:10 ՄԼ) R_f 0,79 Ի R_f 0,80 (Ս, ԴԵԿՍԱՆ-ԵՏԻԼԱԿԵՏԱՏ, 1:4). ՆԱԻԴԵՆՈ, %: Ս 59,10; Ի 7,00; Ն 8,21; Տ 9,63. C₁₇H₂₀N₂SO₄. ՎԻՇԻՍԼԵՆՈ, %: Ս 58,68; Ի 6,90; Ն 8,05; Տ 9,19. ԻԿ ՍՔԵՏՐ, ν , ՍՄ⁻¹: 1610 (Ս=Ս ԲՈՒՄ.): 1640 (Ս=Ս); 1660 (Ս=ՆԻ): 1705 (Ս=Օ): 3220-3420 (-ՆԻ₂ Ի -ՆԻ). ՍՄՐ ՍՔԵՏՐ, ՍԴ₃ՕԴ, δ , Մ.Ը.: 6,9Ս (ԻՆ. Ս-Ս-Ն); 6,8 Ս (2Ն. Ի ԲՈՒՄ.): 4,3-3,9 ԿՎ. (2Ն. ՍԻ₃ՍԻ₂Օ); 3,8-3,7 Ը (6Ն. 6,7 (ՍԻ₃Օ)₂); 3,6 Ս (2Ն. Ն-ՍԻ₂); 2,3 Ս (3Ն. Ն-ՍԻ₂); 1,3-1,1 Դ (3Ն. -ՍԻ₃). ԴԻԴՐՈՒԼՈՒԴ, Դ.ՍԼ. 196-197⁰ (ԴԵԿՍԱՆ-ԵՏԻԼԱԿԵՏԱՏ). ՆԱԻԴԵՆՈ, %: ՍԴ 8,85 C₁₇H₂₁ՍN₂Օ₄S. ՎԻՇԻՍԼԵՆՈ, %: ՍԴ 9,22.

4-ՕՐՈՒ-1,2,3,4-ԲԵՆԻԼԻԳՐԻՆՈՒԲԵՆՈՒԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆԵՐԱՆՑ ՈՐՈՇ ՓՈՒՍԿՆԻՄՆԵՐԸ

Ռ. Բ. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ, Գ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏԻԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ Ե Ա. Ս. ՆՈՐԱՎԻԱՆ

Տեղակայված 4-օքսոիզոքինոլինների ստացման համար իրականացվել է գլիցինի համապատասխան N-տեղակայված բարդ եթերների և նիտրիլների ցիկլացումը 98% ծծմբական թթվով: Այնուհետև կարբոնիլ խումբը վերականգնվել է նատրիումի բորհիդրիդով և ստացված համապատասխան 4-հիդրօքսի ածանցյալից ստացվել է O-բենզոյական եթերը: Ուսումնասիրված է 4-օքսոիզոքինոլինի կոնդենսացումը α -ցիտանքացարտաթթվի և մալոնաթթվի երկնիտրիլի հետ, ինչպես նաև ծծմբի միջոցով Կոնենսակի կոնդենսացման արգասիքի ցիկլացումը մինչև համապատասխան թիոնոիզոքինոլինը: Ցույց է տրված, որ կետոնային խմբի նկատմամբ α -դիբբում ամինային ազոտի առկայությունը նպաստում է նպատակային թիոնոիզոքինոլինի և թիոֆենի օգակի մասնակի արոմատիզացված միացությունից կազմված խտանուրդի առաջացմանը:

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF 4-OXO-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES

R. E. MARKARIAN, G. K. HAYRAPETIAN,
E. A. MARKARIAN and A. S. NORAVIAN

The cyclization of the corresponding N-substituted esters and nitriles of glycine by means of 98% sulfuric acid has been used for synthesis of the substituted 4-oxoisoquinolines. The carbonyl group was subsequently reduced with sodium borohydride, and the O-benzoic ester has been obtained from the corresponding 4-hydroxy derivative. The condensation of the ethyl ester α -cyanoacetic acid and the dinitrile of malonic acid with 4-oxoisoquinoline has been studied. The cyclization of the Knoevenagel condensation product with sulfur to result the formation of the corresponding thienoisquinoline has been carried out.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян Г.К., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Арзанунц Э.М., Саркисян Л.М., Погосян А.В., Маркарян Э.А. — Хим.-фарм.ж., 1990, №5, с.33.
2. Grethe C., Lee H.L., Uskokovich M., Brossi A. — J.Org.Chem., 1968, v.33, №2, p.491.
3. Hareourt D.N., Waigh R.D. — J.Chem.Soc.(C), 1971, p.967.
4. Норавян А.С., Мкртчян А.П., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян Н.Е., Вартанян С.А. — Хим.-фарм.ж., 1977, №11, с.20.
5. Leseche B., Gilbert J., Viel C. — J.Het.Chem., 1981, v.18, №1, p.143.