

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХРОМАНА

I. НЕКОТОРЫЕ АМИНОЭФИРЫ ИЗОХРОМАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И N-ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-АМИНОМЕТИЛИЗОХРОМАНЫ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Е. БАДАЛЯН, А. Н. САДАТИЕРОВ и А. Г. САМОДУРОВА

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

Поступило 19 VII 1972

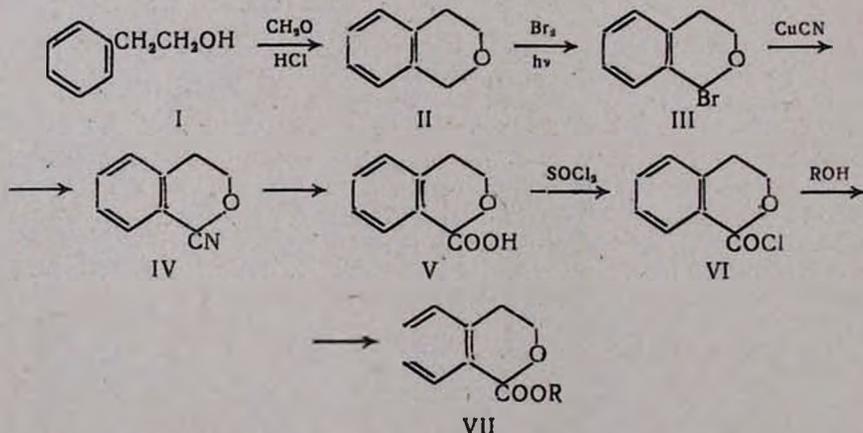
1-Циннизохроман омылен в изохроман-1-карбоновую кислоту и восстановлен в 1-аминометилизохроман. Получены аминоэфиры изохроман-1-карбоновой кислоты и амиды 1-аминометилизохромана, которые восстановлены до соответствующих аминов.

Табл. 3, библи. ссылок 9.

Изохроман по своему строению аналогичен тетрагидроизохинолину, в котором атом азота заменен атомом кислорода. Как известно, тетрагидроизохинолин является составной частью многих алкалоидов, а ряд его производных обладает ценными биологическими свойствами. Поэтому следовало ожидать наличие высокой биологической активности и у производных изохромана.

Химия, и в особенности фармакология его производных, изучена очень мало, однако, среди нескольких десятков синтезированных производных изохромана найден препарат—этил(1-β-диэтиламиноэтилизохроманил-1)кетон, по своей активности равный паверину [1].

Синтез аминоэфиров изохроман-1-карбоновой кислоты осуществлен по схеме



Впервые изохроман был получен с небольшим выходом еще в 1923 г. обработкой 1-бромметил-2-(β-бромэтил)бензола раствором поташа [2]. В дальнейшем были разработаны методы, основанные на хлорметиловании β-фенилэтанола [3—6]. Изохроман получен с 90—95%-ным выходом хлорметилованием β-фенилэтанола при 0—5° с последующей циклизацией образовавшегося хлорэфира при 45—50° [5].

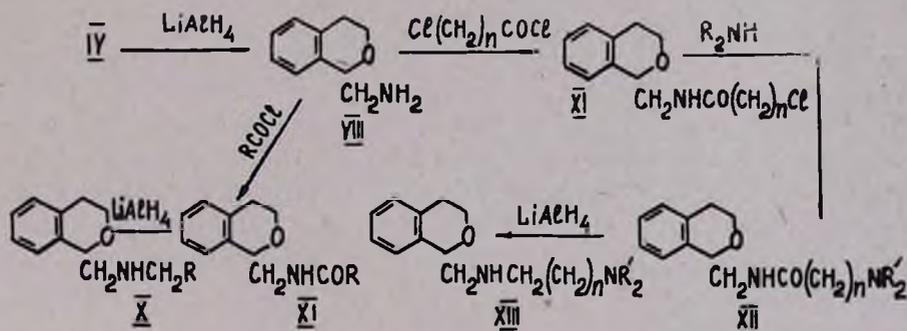
1-Бромизохроман получают бромированием II при освещении ультрафиолетовыми лучами [5—8] или бромсукцинимидом [9]. Однако ни одним из авторов он не был выделен и охарактеризован. Он получен нами с 82—88%-ным выходом бромированием II в растворе четыреххлористого углерода при освещении ртутной лампой.

1-Цианизохроман получают взаимодействием 1-хлоризохромана с цианистой медью в среде бензола [5] или обработкой сырого III цианистой ртутью [8], причем в обоих случаях выходы нитрила не указываются.

Исследование реакции образования IV из III показало, что при применении цианистого калия или натрия реакция не протекает ни в одном из примененных растворителей—бензоле, толуоле, ксилоле, мезитиле, диметилформамиде. При применении цианистой меди реакция протекает лишь в кипящем мезитиле.

Гидролиз IV смесью соляной и уксусной кислот приводит к образованию изохроман-1-карбоновой кислоты с 65%-ным выходом [8]. Омыление же IV едким кали в 50%-ном этиловом спирте позволило довести выход V до 80—85%. Обработкой V хлористым тиоилом получен хлорангидрид VI, взаимодействием которого с соответствующими аминокислотами получены аминокислоты VII (табл. 1).

N-Замещенные 1-аминометилизохроманы получены по схеме



1-Аминометилизохроман был получен восстановлением IV алюмогидридом лития с 10%-ным выходом [8]. Несколько видоизменив методику восстановления и применив непрерывную экстракцию осадка, удалось довести выход VIII до 75—80%.

Амиды IX и XI получены обработкой VIII соответствующими хлорангидридами (табл. 2). Взаимодействием XI с соответствующими аминами получены аминокислоты XII. Амины X и диамины XIII получены восстановлением амидов IX и XI алюмогидридом лития (табл. 3).

Экспериментальная часть

1-Бромизохроман. К раствору 67,0 г (0,5 моля) изохромана в 300 мл четыреххлористого углерода при перемешивании и облучении ртутной лампой прикапывают 5—10 капель брома. Как только раствор обесцвечивается, прикапывают остальное количество брома—всего 81,5 г (0,51 моля). Скорость прибавления брома регулируют таким образом, чтобы раствор был окрашен в соломенный цвет. По завершении прибавления брома раствор перемешивают еще 10 мин., отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 123—125°/1 мм. Выход 90,6 г (85,0%); n_D^{20} 1,5858; d_4^{20} 1,4535. Найдено %: С 50,68; Н 4,35; Вг 37,80. C_8H_6BrO . Вычислено %: С 50,70; Н 4,25; Вг 37,54.

1-Цианизохроман. Смесь 106,5 г (0,5 моля) свежеперегнанного III, 49,0 г (0,55 моля) одновалентной цианистой меди и 500 мл мезитилена кипятят 10—12 час. Осадок отфильтровывают, отгоняют мезитилен, и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 125—127°/2 мм. Выход 71,8 г (90,3%); n_D^{20} 1,5430; т. пл. 44—45° (из метанола). По [8] т. пл. 44—45°.

Изохроман-1-карбоновая кислота. Раствор 31,8 г (0,2 моля) IV и 22,4 г (0,4 моля) едкого кали в 300 мл 50%-ного этилового спирта кипятят 6 час. Отгоняют большую часть этилового спирта, и выпавший осадок растворяют в воде. Полученный раствор экстрагируют эфиром и после отгонки растворенного эфира кипятят 1 час с 10 г активированного угля, фильтруют и при охлаждении ледяной водой подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавшие кристаллы отсасывают и сушат. Выход 29,7 г (83,5%); т. пл. 93—94°. По [8] т. пл. 93—94°.

Хлорангидрид изохроман-1-карбоновой кислоты. Кипятят 35,6 г (0,2 моля) V с 0,25 моля хлористого тионила в растворе сухого бензола в течение 6 час. После отгонки растворителя вещество перегоняют в вакууме. Выход 85,2%; т. кип. 115—117°/2 мм; n_D^{20} 1,5578; d_4^{20} 1,2512. Найдено %: С 61,25; Н 4,70; Cl 18,27. $C_{10}H_6ClO_2$. Вычислено %: С 61,08; Н 4,62; Cl 18,03.

Аминоэфиры VIII получены взаимодействием VI с соответствующими аминосспиртами (табл. 1).

1-Аминометилизохроман. К раствору 19,0 г (0,5 моля) алюмогидрида лития в 500 мл сухого эфира прикапывают 0,25 моля IV в 200 мл сухого эфира. Кипятят 8 час., разлагают 80 мл 20%-ного раствора гидроксида натрия. Фильтр подвергают непрерывной экстракции эфиром в течение 10—12 час. Фильтрат соединяют с экстрактом, сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель, и остаток перегоняют в вакууме. Выход 78,0%; т. кип. 126—128°/4 мм; n_D^{20} 1,5591. По [8] т. кип. 80—85°/10 мм; n_D^{20} 1,5593.

Амиды IX и XI получены кипячением толуольных растворов эквивалентных количеств VIII и соответствующих хлорангидридов в течение

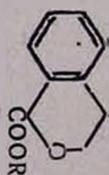
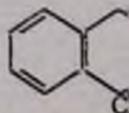


Таблица 1

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ³⁰	Анализ						Т. пр. перегл., °C	Получен
						Найдено			Вычислено				
						C	H	N	C	H	N		
(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	77,8	135—136/1	C ₁₄ H ₂₆ NO ₂	1,1121	1,5192	67,24	7,44	5,76	67,45	7,68	5,62	173—174	154—155
(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	71,8	150—152/1	C ₁₆ H ₂₈ NO ₂	1,0643	1,5123	69,37	8,49	4,95	69,28	8,36	5,05	120—121	—
(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	68,8	145—146/1	C ₁₆ H ₂₈ NO ₂	1,0778	1,5100	68,16	8,00	5,45	68,42	8,04	5,32	125—126	128—130
(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	66,5	167—168/1	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	1,0365	1,5021	69,88	8,41	4,70	70,07	8,65	4,81	102—103	93—94
(CH ₂) ₄ N(CH ₃) ₂	54,0	154—155/1	C ₁₆ H ₂₈ NO ₂	1,1081	1,5158	69,31	8,27	5,12	69,38	8,36	5,05	—	—
(CH ₂) ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	66,0	178—180/1	C ₁₈ H ₂₈ NO ₂	1,0119	1,5061	70,55	9,06	4,82	70,79	8,91	4,59	—	99—100
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	60,7	158—160/1	C ₁₆ H ₂₈ NO ₂	1,0816	1,5121	69,21	8,40	4,65	69,28	8,36	5,05	90—91	132—133
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	60,0	178—180/1	C ₁₈ H ₂₈ NO ₂	1,0349	1,5068	70,76	9,00	4,54	70,79	8,91	4,59	—	118—120
CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	65,1	165—166/1	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	1,0360	1,5138	70,27	8,44	4,51	70,07	8,65	4,81	—	58—59
CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	60,6	182—184/1	C ₁₉ H ₂₈ NO ₂	0,9989	1,5052	71,22	9,03	4,76	71,44	9,15	4,39	—	—
(CH ₂) ₂ NC ₂ H ₅ *	72,9	161—163/1	C ₁₆ H ₂₈ NO ₂	1,1391	1,5378	69,43	7,30	5,30	69,79	7,69	5,09	135—136	83—85
(CH ₂) ₂ NC ₂ H ₅ .10*	67,5	170—172/1	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	1,0830	1,5300	70,26	8,38	4,80	70,58	8,01	4,84	115—116	107—108
(CH ₂) ₂ NC ₄ H ₉ O*	60,8	180—182/1	C ₁₈ H ₂₈ NO ₄	1,1890	1,5378	66,06	7,30	4,46	65,56	7,27	4,81	132—133	—

* В табл. 1—3 NC₄H₉ — пирролидинил, NC₅H₁₀ — пиперидил, NC₄H₈O — морфолинно.



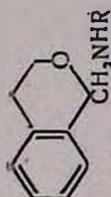
R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	Т. пл., °С
CH ₃	95,8	—	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	114—115
C ₂ H ₅	67,7	—	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	106
ClCH ₂	89,0	—	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₂	79
Cl(CH ₂) ₂	87,9	—	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₂	82—83
CH ₂ NC ₄ H ₉	73,7	185—186/1	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	—
CH ₂ NC ₅ H ₁₁	77,9	192—194/1	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	—
CH ₂ NC ₄ H ₉ O	71,3	—	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	58—59
(CH ₂) ₂ NC ₄ H ₉	65,2	—	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	101
(CH ₂) ₂ NC ₅ H ₁₁	92,6	—	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	99—100
(CH ₂) ₂ NC ₄ H ₉ O	81,3	—	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	107
C ₆ H ₅	74,1	—	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	149
фурил-2	96,4	—	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	82—83
CH ₂ N(CH ₃) ₂	69,3	170—172/1	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	—
CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	65,4	178—180/1	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	—
(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	54,7	176—178/1	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	77—78
(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	65,6	184—186/1	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	—

Таблица 2

H2NHOOR

А н а л и з, %							
най д е н о				в ы ч и с л е н о			
С	Н	Н	Сl	С	Н	Н	Сl
69,80	7,12	7,00	—	70,22	7,37	6,82	—
71,02	7,57	6,94	—	71,21	7,81	6,39	—
60,30	5,63	5,61	14,56	60,13	5,89	5,84	14,79
61,28	6,44	5,89	14,10	61,54	6,36	5,52	13,97
70,21	8,17	10,19	—	70,04	8,08	10,22	—
70,59	8,23	9,90	—	70,80	8,39	9,71	—
66,31	7,46	10,07	—	66,18	7,64	9,65	—
71,05	8,10	9,47	—	70,80	8,39	9,71	—
71,67	8,42	9,03	—	71,49	8,67	9,26	—
67,22	8,12	9,09	—	67,08	7,95	9,20	—
76,45	6,37	5,02	—	76,38	6,41	5,24	—
70,27	6,10	5,69	—	70,02	5,88	5,44	—
67,80	8,26	11,69	—	67,71	8,12	11,28	—
69,61	8,80	10,63	—	69,53	8,75	10,14	—
68,44	8,18	10,53	—	68,67	8,45	10,68	—
70,28	9,13	9,40	—	70,31	9,02	9,65	—

Таблица 9



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	Анализ, %						Т. пл. гидрохлорида
						найдено			вычислено			
						C	H	N	C	H	N	
CH ₃	28,1	115—118/1	C ₁₁ H ₁₈ NO	1,5572	1,1009	74,67	8,61	8,20	74,54	7,53	7,90	173—174
C ₂ H ₅	74,8	118—120/1	C ₁₂ H ₁₄ NO	1,5318	1,0247	75,61	9,03	7,58	75,35	8,96	7,32	202—203
C ₃ H ₇	58,1	125—127/1	C ₁₃ H ₁₆ NO	1,5304	1,0214	76,10	9,45	6,81	76,05	9,33	6,82	207—208
(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	62,3	150—151/1	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O	—	—	71,83	9,60	11,70	71,75	9,44	11,98	—
(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	78,8	161—162/1	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O	—	—	73,50	10,01	10,44	73,25	9,97	10,69	—
(CH ₂) ₂ NC ₄ H ₉	66,7	169—171/1	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O	1,5388	1,0606	73,67	9,42	11,22	73,80	9,29	10,76	213—214
(CH ₂) ₂ NC ₃ H ₇	53,9	181—183/1	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O	1,5382	1,0435	74,63	9,33	10,04	74,40	9,55	10,21	244—245
(CH ₂) ₂ NC ₂ H ₅ O	68,0	188—192/1	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	—	—	69,44	8,45	10,52	69,53	8,75	10,14	211—212
(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	63,7	156—157/1	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	—	—	72,60	9,87	11,26	72,56	9,71	11,30	204—205
(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	79,2	168—170/1	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O	1,5170	0,9954	74,01	10,13	10,35	73,86	10,21	10,15	—
(CH ₂) ₂ NC ₄ H ₉	68,5	175—177/1	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O	1,5370	1,0429	74,20	9,67	9,89	74,40	9,55	10,21	215—216
(CH ₂) ₂ NC ₅ H ₁₁	58,8	186—188/1	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O	1,5352	1,0325	75,01	9,81	9,63	74,95	9,79	9,71	235—236
(CH ₂) ₂ NC ₄ H ₉ O	62,6	198—200/1	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	—	—	70,29	9,08	10,01	70,31	9,02	9,65	240—241
CH ₂ C ₆ H ₅	69,2	190—192/1	C ₁₇ H ₁₆ NO	1,5668	1,0862	80,73	7,42	5,84	80,59	7,56	5,53	190—191
фурфурил	38,4	160—162/1	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	1,5584	1,1279	73,90	7,12	5,54	74,05	7,04	5,76	146—147

10—12 час. После отгонки растворителя остаток либо перегоняют, либо перекристаллизовывают из бензола (табл. 2).

Амины X получены восстановлением амидов IX алюмогидридом лития в тетрагидрофуране (табл. 3).

Амидоамины XII получены кипячением в толуоле 0,1 моля XI с 0,25 молями соответствующего амина в течение 10—12 час. В случае низкокипящих аминов реакция проводится в ампулах. По завершении кипячения раствор подкислен 5%-ной соляной кислотой. Водный слой после экстракции бензолом подщелачивают раствором едкого натра. Выделившееся вещество экстрагируют эфиром, сушат сульфатом натрия и после отгонки растворителя перегоняют или перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир (табл. 2).

Диамины XIII получены восстановлением XII алюмогидридом лития в тетрагидрофуране (табл. 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻՋՈՔՐՈՄԱՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

I. ԻՋՈՔՐՈՄԱՆ-1-ԿԱՐՐՈՆԱԹԻՎԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄՈՆԱԲՍՔԵՐՆԵՐ ԵՎ N-ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ԱՄՈՆԱՄԵԹԻԻԻՋՈՔՐՈՄԱՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆԶՈՅԱՆ, Վ. Ե. ԲԱԴԱԼՅԱՆ, Ա. Ն. ՍԱԴԱՏԻՐՈՎ և Ա. Գ. ՍԱՄՈՂՈՒՐՈՎԱ

ԻՋՈՔՐՈՄԱՆԻ ածանցյալների կենսաբանական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են մի քանի 1-տեղակալված իՋՈՔՐՈՄԱՆՆԵՐ:

Որպես նշանյութ օգտագործված են 1-ամինամեթիլիՋՈՔՐՈՄԱՆը և իՋՈՔՐՈՄԱՆ-1-ԿԱՐՐՈՆԱԹԻՎԻ ջրորանհիդրիդը, որոնք ստացված են 1-ցիանիլիՋՈՔՐՈՄԱՆԻց և իՋՈՔՐՈՄԱՆ-1-ԿԱՐՐՈՆԱԹԻՎԻց: ԻՋՈՔՐՈՄԱՆ-1-ԿԱՐՐՈՆԱԹԻՎԻ ջրորանհիդրիդի և ամինասպիրտներից ստացված են համապատասխան ամինաէսթերներ, իսկ 1-ամինամեթիլիՋՈՔՐՈՄԱՆԻց և մի քանի կարբոնաթթուների ջրորանհիդրիդներից՝ ամիդներ, որոնք վերականգնված են մինչև համապատասխան ամիններ:

STUDIES ON ISOCHROMANE SERIES.

I. SOME ESTERS OF ISOCHROMANE-1-CARBOXYLIC ACIDS AND N-SUBSTITUTED 1-AMINOMETHYLISOCROMANES

A. L. MNJOYAN, V. E. BADALIAN, A. N. SADATIEROV and
A. G. SAMODUROVA

A number of 1-substituted isochromanes are synthesised with the purpose of studying the biological properties of isochromane derivatives.

As starting materials 1-aminomethylisochromane and isochromane-1-carboxylic acid chloride are used, which were obtained from 1-cyano-

Isochromane and isochromane-1-carboxylic acid. From isochromane-1-carboxylic acid chloride and aminoalcohols the corresponding aminoesters were obtained, whereas amides were synthesised from 1-aminomethylisochromane and some carboxylic acid chlorides and reduced to the corresponding amines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. H. Bome, K. Lindenberg, K. Priesner, B. Unterhalt, Arch. Pharm., 301, 326 (1968).
2. J. Braun, F. Zobel, Chem. Ber., 56B, 2142 (1923); [C. A., 18, 829 (1924)].
3. J. Colonge, P. Bolsde, C. r., 239, 1047 (1954); J. Colonge, P. Bolsde, Bul. soc. chim. Fr., 1956, 1337; H. Hopff, K. Mater, Пат. ФРГ, 915811 (1954); [C. A., 52, 15593 (1958)].
4. H. Buschmann, R. Michel, Герм. пат., 614461 (1935); [C. A., 29, 5861 (1935); H. Buschmann, R. Michel, Герм. пат., 617646 (1935); [C. A., 30, 492 (1936)].
5. P. Matthe, Ann. chim. (Paris), 9, 431 (1954).
6. A. Rieche, E. Schmitz, Chem. Ber., 89, 1254, 2807 (1956).
7. C. Stelt, P. S. Hofman, W. T. Nauta, Rec. Trav. Chim., 84, 633 (1965); [C. A., 63, 5585 (1965)].
8. H. Bohme, K. Lindenberg, R. Priesner, B. Unterhalt, Arch. Pharm., 301, 326 (1968).
9. E. L. Anderson, F. G. Hollman, J. Chem. Soc., 1950, 1037; S. Siegel, S. Coburn, J. Am. Chem. Soc., 73, 5494 (1951); J. L. Warnell, R. L. Shrtner, J. Am. Chem. Soc., 79, 3165 (1957).