

УДК 542.91+547.814.1

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХРОМАНА

II. СИНТЕЗ N-АЛКИЛПИПЕРИДИН-3-СПИРО-1'-ИЗОХРОМАНОВ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Е. БАДАЛЯН, А. Г. САМОДУРОВА, А. Н. КАРАПЕТЯН
и Э. А. МАРКАРЯН

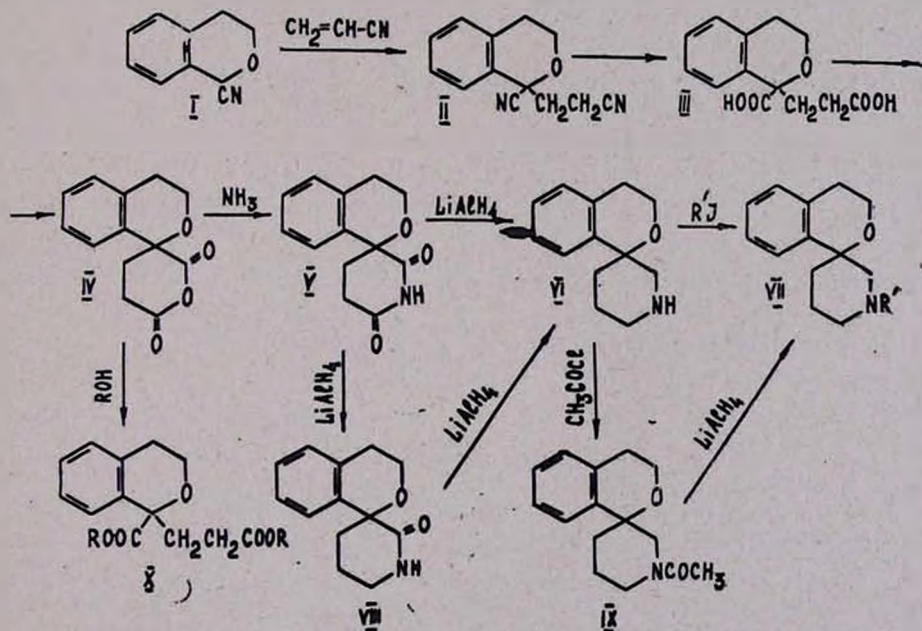
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 19 VII 1972

Цианэтилированием 1-цианизохромана получен 1-циан-1-(2'-цианэтил)изохроман, который омылен до соответствующей дикарбоновой кислоты III. Взаимодействием ангидрида IV с аммиаком получен имид V, который восстановлен до пиперидин-3-спиро-1'-изохромана.

Табл. 2, библи. ссылки 3.

Настоящая работа является продолжением работ по синтезу производных изохромана I и посвящена синтезу пиперидин-3-спиро-1'-изохромана и аминокэфиров изохроман-1-карбоновой-1-(2-пропионовой кислоты).



1-Циан-1-(2'-цианэтил)изохроман (II) был получен [2] с 50%-ным выходом цианэтилированием I. Несколько видоизменив методику получения, нам удалось довести выход II до 70—75%.

Изохроман-1-карбоновая-1-(2'-пропионовая кислота) получена гидролизом II смесью соляной и уксусной кислот, взятых в соотношении 2:1 или щелочным омылением; при этом удалось довести выход III до 80—85% вместо 53% указанных в [2].

В литературе описано получение 2,6-диоксопиперидин-(3-спиро-1')-изохромана нагреванием аммониевой соли III на масляной бане [2]. Однако нам не удалось повторить эту методику. Поэтому вначале был получен ангидрид IV, который при обработке аммиаком образует имид V.

ИК спектр IV показал наличие $C=O-C$ -группы (1235 см^{-1}) и карбонильных групп (1755 и 1790 см^{-1}).

Имид V получен с выходом 90—95% пропусканием аммиака через кипящий толуольный раствор IV. Ввиду того, что температура плавления V не совпала с указанной в [2], был снят ИК спектр, который показал наличие $-CO-NH-CO-$ группы (1720 и 1650 см^{-1}).

Восстановлением V алюмогидридом лития получен VI. Продукт выделен из осадка, образующегося после разложения комплекса водой, непрерывной экстракцией эфиром. Следует отметить, что при недостатке алюмогидрида лития восстановление протекает не полностью, и из экстракта выпадают кристаллы, которым, согласно результатам элементного анализа, можно приписать формулу 6- или 2-оксопиперидин-3-спиро-1'-изохромана. ИК спектр показал наличие полосы поглощения при 1660 см^{-1} , что соответствует поглощению карбонильной группы в положении 2 [3]. Восстановление VIII алюмогидридом лития дает VI с 60—70%-ным выходом.

Алкилирование VI йодистыми алкилами приводит к VII. VII ($R=C_2H_5$) получен восстановлением IX алюмогидридом лития, полученного ацетилизацией VI хлористым ацетилом.

Взаимодействием ангидрида IV с аминоспиртами получены аминокэфиры X. Следует отметить, что при этом образуется значительное количество моноэфира, который может быть снова омылен в III. Аминокэфиры X не удалось получить этерификацией III аминоспиртами. Не удалось также получить дихлорангидрид III, используя в качестве реагента пятихлористый или треххлористый фосфор, хлористый тионил как без добавления катализаторов, так и в присутствии пиридина или хлористого цинка.

Экспериментальная часть

1-Циан-1-(2'-цианэтил)изохроман (II). К раствору 47,7 г (0,3 моля) I в 700 мл бензола добавляют 30 мл 40%-ного метанольного раствора гидроокиси тетраэтиламмония и прикапывают раствор 31,8 г (0,6 моля) акрилонитрила в 100 мл бензола. Кипятят 6 час., нейтрализуют разбавленной соляной кислотой, промывают водой и после отгонки растворителя вещество перегоняют в вакууме. Т. кип. $175-178^\circ/2\text{ мм}$; выход 45,0 г (71,7%); $n_D^{20} 1,5390$. Вещество при длительном стоянии кристаллизуется, т. пл. $63-64^\circ$ (из метилового спирта). В [2] т. пл. $63-64^\circ$.

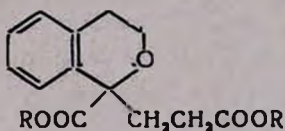
А. Смесь 42,4 г (0,2 моля) II, 250 мл уксусной кислоты и 500 мл воды нагревают в водяной бане 8 час., сгущают до остатка 150 мл. Остаток растворяют в растворе карбоната калия и добавляют соляную кислоту. Выход 38,5 г (77,0%), т. пл. 158—159°С (в воде).

Б. Смесь 42,4 г (0,2 моля) II и 28,0 г (0,5 моля) гидроокиси калия в 300 мл 50%-ного этилового спирта кипятят 8 час. Отгоняют этиловый спирт, остаток растворяют в воде и осаждают соляной кислотой. Выход 40,3 г (80,6%), т. пл. 158—159°. В [2] т. пл. 158—159°.

2,6-Дикситетрагидропиран-(3-спиро-1')изохроман (IV). Смесь 50,0 г (0,2 моля) III и 200 мл уксусного ангидрида кипятят 8 час., отгоняют уксусный ангидрид и остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 185—190°/2 мм; выход 34,5 г (80,8%); т. пл. 98—99° (из толуола). Найдено %: С 67,47; Н 5,43. $C_{13}H_{13}O_4$. Вычислено %: С 67,23; Н 5,22.

Аминоэфир *X*. Раствор 11,6 г (0,05 моля) IV и 0,12 моля аминок спирта в 150 мл сухого толуола кипятят с перемешиванием 12—18 час. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в 5%-ной соляной кислоте, водный слой экстрагируют бензолом и подщелачивают гидроокисью натрия. Выделившийся *X* экстрагируют эфиром, сушат и перегоняют (табл. 1).

Таблица 1



R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Анализ, %					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$	30,6	185—188/1	64,01	64,26	8,08	8,22	7,03	7,14
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$	32,0	198—200/1	67,10	66,92	9,11	8,90	6,31	6,24
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$	31,4	205—210/1	67,44	67,54	8,33	8,16	6,35	6,30
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$	38,9	215—220/1	69,11	68,93	8,75	8,53	6,06	5,93
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	$\text{C}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$	35,1	225—230/1	63,25	63,00	7,78	7,61	5,70	5,88
$\text{CH}-\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$	27,6	230—232/1	68,17	68,03	9,14	9,30	5,91	5,88
$\text{CH}-\text{CHCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_5$	29,1	245—250/1	69,47	69,89	9,70	9,84	5,13	5,26

2,6-Диоксопиперидин-(3-спиро-1')изохроман (V). Через кипящий раствор 23,2 г (0,1 моля) IV в 150 мл сухого толуола в течение 3 час. пропускают слабый ток аммиака, затем кипятят 3 часа. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 21,7 г (94%), т. пл. 175—176°. Найдено %: С 67,31; Н 5,74; N 6,30. $C_{13}H_{13}NO$. Вычислено %: С 67,52; Н 5,67; N 6,06. В [2] т. пл. 164—165°.

Пиперидин-3-спиро-1'-изохроман (VI). К раствору 15,2 г (0,4 моля) алюмогидрида лития в 200 мл абс. эфира прикапывают раствор 23,1 г (0,1 моля) V в 250 мл тетрагидрофурана. Кипятят 12 час. и разлагают конц. раствором гидроокиси натрия. Осадок отфильтровывают и подвергают непрерывной экстракции эфиром в течение 18 час. Отфильтровывают выпавшие кристаллы VIII (1—3 г), и экстракт, присоединив к фильтрату, сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме. Т. кип. 190—195°/1 мм, выход 15,1 г (74,4%). Найдено %: С 77,0; Н 8,49; N 7,10. $C_{13}H_{17}NO$. Вычислено %: С 76,81; Н 8,43; N 6,89. Т. пл. гидрохлорида 112—113°. Т. пл. VIII 162—163°. Найдено %: С 72,03; Н 7,14; N 6,39. $C_{13}H_{15}NO_2$. Вычислено %: С 71,86; Н 6,97; N 6,45.

N-Алкилпиперидин-3-спиро-1'-изохроман (VII). Смесь 5,0 г (0,025 моля) VI, 50 мл сухого бензола и 0,03 моля йодистого алкила кипятят 3—4 часа, отгоняют бензол, остаток растворяют в минимальном количестве воды и подкисляют соляной кислотой. Водный слой экстрагируют эфиром, добавляют 50 мл эфира и подщелачивают твердой гидроокисью калия. Экстрагируют эфиром, сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

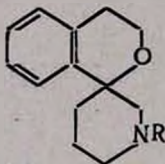


Таблица 2

R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип., °C/мм	А н а л и з, %						Т. пл. гидрохлорида, °C
				C		H		N		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO	34,2	193—196/1	77,35	77,38	8,80	8,81	6,42	6,44	163—164
C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₁ NO	46,1	198—200/1	77,63	77,87	9,20	9,15	6,02	6,05	153—154
C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₃ NO	48,1	204—206/1	78,31	78,32	9,42	9,45	5,69	5,71	—
изо-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₃ NO	50,0	200—202/1	78,30	78,32	9,40	9,45	5,60	5,71	—
C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₅ NO	57,2	209—211/1	78,70	78,71	9,69	9,71	5,37	5,40	—
CH ₃ CH ₂ OH	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	55,0	200—205/1	72,81	72,84	8,54	8,56	5,60	5,66	—

N-Ацетилпиперидин-3-спиро-1'-изохроман (IX). К раствору 5,0 г (0,025 моля) VI в 50 мл толуола прибавляют 2,4 г (0,03 моля) хлористого ацетила и кипятят 8 час. Отгоняют растворитель и остаток пере-

гоняют в вакууме. Т. кип. 205—210°/1 мм, выход 4,9 г (80,0%). Найдено %: С 73,20; Н 8,06; N 5,35. $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено %: С 73,44; Н 7,81; N 5,70.

N-Этилпиперидин-3-спиро-1'-изохроман (VII, R=C₂H₅). К раствору 1,5 г (0,04 моля) алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира прикапывают 4,9 г (0,02 моля) IX в 50 мл абс. эфира. Кипятят 6 час. и разлагают конц. раствором гидроокиси натрия. Осадок отфильтровывают и подвергают непрерывной экстракции фильтратом. После отгонки растворителя вещество перегоняют в вакууме. Т. кип. 198—200°/1 мм, выход 4,2 г (91,0%). Найдено %: С 77,63; Н 9,20; N 6,02. $C_{15}H_{21}NO$. Вычислено %: С 77,87; Н 9,14; N 6,06. Т. пл. гидрохлорида 153—154°.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

II. *N*-ԱԿԻԼՊԻՊԵՐԻԴԻՆ-3-ՍՊԻՐՈ-1'-ԻԶՈՔՐՈՄԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Ե. ԲԱԴԱԼԻԱՆ, Ա. Գ. ՍԱՄՈՂՈՒՐՈՎԱ, Ա. Ն. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ
և է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

1-Ցիանիլդոքրոմանի ցիանէթիլմամբ ստացված 1-ցիան-1-(2'-ցիանէթիլ)իզոքրոման, որը օճառացված է մինչև համապատասխան դիկարբոնաթթու և Կերչինիս անհիդրիդի և ամոնիակի փոխազդմամբ ստացված է իմիդ, որը վերականգնված է մինչև պիպերիդին-3-սպիրո-1' իզոքրոման:

STUDIES ON ISOCHROMANE SERIES

II. SOME *N*-ALKYLPYPERIDINE-3-SPIRO-1'-ISOCHROMANS

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

Cyanoethylation of 1-cyanoisochroman leads to 1-cyano-1-(2'-cyanoethyl)-isochroman, which was hydrolyzed to dicarboxylic acid. Anhydride of the latter by the interaction with ammonia produced an imide, which was reduced to piperidine-3-spiro-1'-isochroman.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Е. Бадалян, А. Н. Садатиев, А. Г. Самодурова, Арм. хим. ж., 26, 486 (1973).
2. Н. Боhme, К. Lindenberg, Arch. Pharm. (Weinhen), 301, 544 (1968).
3. Л. Беллами, «Инфракрасные спектры сложных молекул». ИЛ, М., 1963, стр. 316.