

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХРОМАНА

III. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМЕТИЛЕНДИАМИНОВ

В. Е. БАДАЛЯН, А. Г. САМОДУРОВА, Д. А. ГЕРАСИМЯН,  
 К. А. МАРТИРОСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

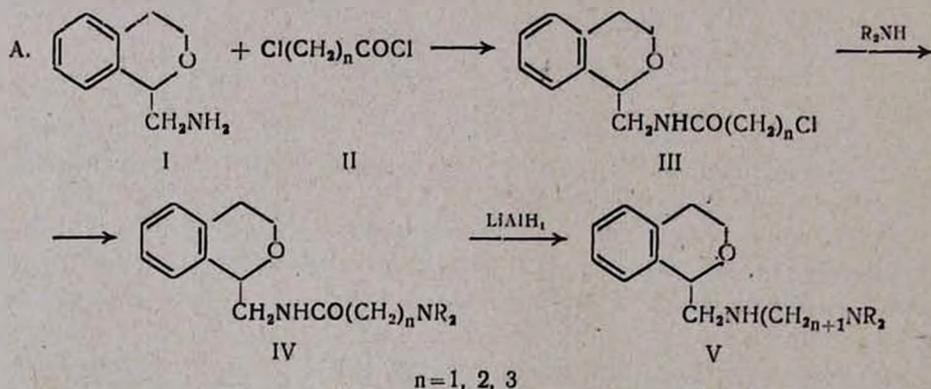
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 17 V 1976

С целью испытания биологических свойств восстановлением 1-изохроманилметил-амидов  $\omega$ -замещенных аминокислот или диамидов алифатических дикарбоновых кислот получены N-(1-изохроманилметил)-N'-моно- и N',N'-дизамещенные полиметилендиаминны.

Табл. 4, библиографические ссылки 5.

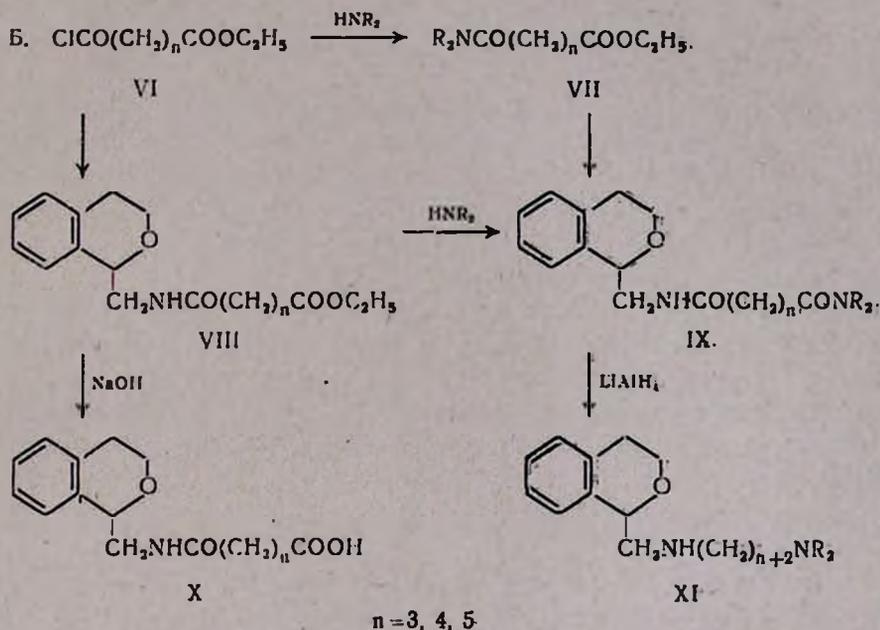
Настоящая работа, являющаяся продолжением предыдущей [1], посвящена синтезу несимметричных и симметричных полиметилендиаминов ряда изохромана со структурами V и XI по схеме



По методу А получены полиметилендиаминны с числом метиленовых групп в цепочке 2, 3 и 4. Взаимодействием 1-изохроманилметиламина с хлорангидридами  $\omega$ -хлоралифатических карбоновых кислот получены амиды III, обработкой последних соответствующими аминами—аминоамидами IV (табл. 1). Восстановление IV алюмогидридом лития (АГЛ) привело к аминам V (табл. 2).

По второму методу (Б) получены диамины XI с числом метиленовых групп, равным 5, 6, 7. Вначале намечалось взаимодействием хлорангидрида моноэтилового эфира дикарбоновой кислоты VI с изохроманилметиламином получить моноамид VIII, омылить его до кислоты X.

перевести ее в хлорангидрид, взаимодействием последнего с аминами получить диамиды IX, а восстановлением диамидов АГЛ—диамины XI. Проведенные эксперименты показали, что моноамид VIII и карбоновая кислота X получают легко и с высокими выходами, хлорангидриды же некоторых амидокислот ( $n = 2,3$ ) не удалось получить из-за протекающего отщепления хлористого водорода с образованием пяти- и шестичленных циклических продуктов.



Диамины IX получили аминолизом VIII соответствующими аминами. Оказалось, что этот метод не может быть общим, ибо в отличие от первичных аминов вторичные реагируют очень медленно и с низкими выходами. Исходя из монохлорангидрида VI были получены амиды VII (табл. 1, 3), взаимодействие которых с 1-изохроманилметиламином привело к диамидам IX (табл. 4). При этом оказалось, что скорость реакции зависит не только от природы аминного остатка—NR<sub>2</sub>, но и от величины полиметиленовой цепи—с удлинением ее скорость реакции и выход диамида IX значительно понижаются. Восстановлением диамидов IX АГЛ в орде тетрагидрофурана получены диамины XI (табл. 2). Хроматографирование дигидрохлоридов диаминов было проведено на тонком слое основной окиси алюминия II степени активности в системе бензол—ацетон—метанол (2:1:0,5) (табл. 2).

При испытании биологических свойств дигидрохлоридов и ди-йодметилатов N-(1-изохроманилметил)-N',N'-дизамещенных полиметилендиаминами обнаружен антагонизм к действию ацетилхолина. В опытах на изолированной прямой мышце живота лягушки найдены концентрации соединений, ослабляющие ацетилхолиновую кон-

трактуру. Средние эффективные концентрации ( $EC_{50}$ ) рассчитывались методом регрессионного анализа [2, 3] на ЭВМ ЕС 10—20.

Установлено, что по холинотитической активности дигидрохлориды диаминов уступают их дийодметилатам. Так, если  $EC_{50}$  дийодметилатов диаминов находятся в пределах  $3,1 \cdot 10^{-6}$ — $3,8 \cdot 10^{-5}$  г/мл, то пределы активности соответствующих дигидрохлоридов диаминов—от  $5,6 \cdot 10^{-5}$  до  $5,8 \cdot 10^{-4}$  г/мл.

### Экспериментальная часть

*Амиды III* получены аналогично [1]. Исходная  $\gamma$ -хлормасляная кислота получена обработкой пирролидона соляной кислотой и нитритом натрия [4]. Выход амида III,  $n=3$ , 96%, т. пл. 91—92° (из бензола). Найдено %: С 62,85; Н 6,50; N 5,07, Cl 13,55. Вычислено %: С 62,80; Н 6,78; N 5,23; Cl 13,24.

*Амидамины IV* получены по [1] (табл. 1).

*Диамины V.* К раствору 0,015 моля АГЛ в 20 мл абс. эфира медленно прикапывают 0,01 моля IV. Кипятят 12 час., разлагают 20% раствором едкого натра, осадок отфильтровывают и подвергают непрерывной экстракции эфиром в течение 6—8 час. Экстракт и фильтрат сушат над сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

*Монохлорангидриды этиловых эфиров дикарбоновых кислот VI* получены по [5].

*Амидоэфиры VII.* К раствору 0,1 моля VI в 150 мл сухого бензола при охлаждении водой прикапывают раствор 0,2 моля соответствующего амина в 100 мл сухого бензола. Смесь оставляют на ночь, кипятят 1 час, отфильтровывают выпавший осадок, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

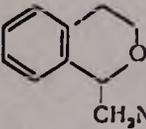
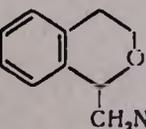
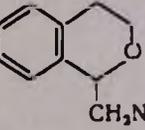
*Диамиды IX.* К раствору 0,025 моля VII в 20—30 мл тетралина добавляют 0,05 моля соответствующего амина и кипятят 6—40 час. Отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают из толуола (табл. 4).

*Диамины XI.* К раствору 0,03 моля АГЛ в 40 мл тетрагидрофурана медленно прибавляют 0,01 моля IX. Кипятят 12—15 час., разлагают 20% раствором едкого натра, осадок отфильтровывают и подвергают непрерывной экстракции эфиром в течение 6—8 час. Экстракт и фильтрат сушат над сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

*1-Изохроманилметиламид этилового эфира янтарной кислоты VIII.* Смесь 0,1 моля VI ( $n=2$ ), 0,2 моля I и 200 мл сухого толуола кипятят 6—8 час., отфильтровывают выпавший осадок, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход 70—75%, т. кип. 210—212°/2 мм, т. пл. 60—61°. Найдено %: С 66,07; Н 7,31; N 4,77. Вычислено %: С 65,96; Н 7,27; N 4,77.

Таблица I

Изохроманилметиламиды некоторых N-замещенных алифатических  $\omega$ -аминокислот IV

R	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	С, %		Н, %		N, %	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
$C_6H_5CH_2NH$	1	67,7	210—214/0,4	—	73,74	73,52	7,05	7,14	9,14	9,03
 -CH <sub>2</sub> NH	1	50,0	200—205/0,5	148—150	68,10	67,98	6,55	6,71	9,06	9,33
 -CH <sub>2</sub> NH	1	62,3	240—245/0,5	—	72,31	72,11	7,26	7,15	7,13	7,64
$C_6H_5CH_2NH$	2	38,0	220—222/0,4	—	74,15	74,01	7,20	7,46	8,70	8,64
 -CH <sub>2</sub> NH	2	35,5	210—215/0,5	131—132	68,90	68,77	7,11	7,05	8,84	8,91
 -CH <sub>2</sub> NH	2	44,5	255—260/0,5	—	72,47	72,60	7,21	7,42	7,67	7,36
$(CH_3)_2N$	3	41,2	178—180/0,5	—	69,71	69,53	8,82	8,75	10,06	10,04
$(C_2H_5)_2N$	3	39,6	182—185/0,4	—	70,84	71,02	9,08	9,27	9,21	9,20
	3	50,8	200—205/1	—	71,63	71,49	8,44	8,67	9,11	9,26
	3	61,3	208—210/0,6	—	72,20	72,12	9,05	8,92	8,73	8,85
	3	21,7	212—215/0,6	98—99	68,17	67,90	8,33	8,23	8,76	8,80
$C_6H_5CH_2NH$	3	50,8	225—230/0,3	—	74,28	74,52	7,72	7,74	8,04	8,28
 -CH <sub>2</sub> NH	3	56,7	215—220/0,4	—	69,66	69,49	7,41	7,37	8,22	8,53
 -CH <sub>2</sub> NH	3	50,8	255—260/0,4	—	73,07	73,07	7,42	7,67	7,01	7,10

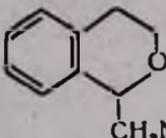
1-моно-Изохроманилметиламид янтарной кислоты X. Смесь 0,1 моля VIII и 30 мл 20% раствора едкого натра нагревают на водяной бане 3—4 часа. Экстрагируют эфиром, водный слой подкисляют 20% соляной кислотой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 80—85%, т. пл. 139—140°. Найдено %: С 63,58; Н 6,51; N 5,32.

Дийодметилаты. К раствору 0,001 моля диамина V или XI в 100 мл абс. эфира прикапывают 0,002 моля йодистого метила в 50 мл

Таблица 2

## N-Изохроманияметил-N'-моно- и N',N'-дизамещенные полиметиленамины V и XI

R	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм.к	С, %		Н, %		N, %		Т. пл. дигидрохлорида, °С	Т. пл. дигидрометилата, °С	R <sub>f</sub> дигидрохлорида
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	4	62,1	164—166/1	73,05	73,24	9,70	9,99	10,49	10,68	219—221	209—210	0,61
	5	68,5	170—173/1	74,10	73,87	10,00	10,21	10,24	10,14	199—201	260—261	0,53
	6	28,8	150—155/0,3	74,70	74,43	10,27	10,41	10,00	9,65	188—189	147—149	0,55
	7	68,2	159—163/0,3	75,07	74,94	10,44	10,59	9,08	9,22	190—192	230—232	0,77
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	4	69,0	177—180/1	74,60	74,43	10,57	10,41	9,38	9,65	—	224—225	0,59
	5	54,5	155—160/0,4	75,17	74,95	10,45	10,59	9,15	9,20	172—173	189—190	0,66
	6	50,4	170—175/0,5	75,80	75,42	10,54	10,75	8,61	8,80	186—187	196—197	0,60
	7	87,4	183—185/0,5	75,51	75,83	11,20	10,92	8,63	8,43	195—196	204—205	0,78
	4	59,4	180—182/1	75,12	74,95	9,81	9,79	9,64	9,71	209—210	227—228	0,69
	5	57,3	190—195/1	75,63	75,45	10,25	10,00	9,38	9,26	215—216	248—250	0,61
	6	65,6	205—210/1	76,14	75,90	10,03	10,19	8,97	8,85	216—217	252—253	0,65
	7	75,0	207—209/0,6	76,48	76,32	10,57	10,36	8,32	8,48	197—198	239—240	0,61
	4	65,5	198—200/1	75,40	75,45	10,23	10,00	9,60	9,26	224—226	250—251	0,63
	5	71,3	205—210/1	76,24	75,90	10,06	10,19	8,71	8,85	212—213	264—265	0,68
	6	57,6	210—216/1	76,46	76,31	10,29	10,37	8,40	8,48	219—221	199—201	0,69
	7	54,3	218—220/1	76,55	76,66	10,69	10,55	8,08	8,14	96—97	229—230	0,65
	4	31,8	206—210/1	71,20	72,02	9,10	9,27	9,33	9,20	214—216	106—107	0,63
	5	76,2	215—220/1	71,90	71,66	9,63	9,50	8,56	8,80	131—133	204—205	0,68
	6	62,3	205—210/0,5	72,30	72,25	9,55	9,70	8,31	8,43	169—170	119—120	0,69
	7	49,7	212—214/0,5	72,56	72,82	9,64	9,88	7,87	8,08	98—99	225—226	0,65

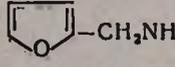
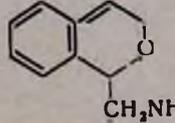
1	2	3	4	5	6
$C_6H_5CH_2NH$	2	51,5	205—207/1	77,05	76,99
	3	67,8	215—218/1	77,24	77,38
	4	68,8	206—210/0,4	77,86	77,74
	5	68,2	210—215/0,4	78,40	78,06
	6	61,8	215—220/0,4	78,07	78,36
	7	56,2	238—240/0,5	78,44	78,56
	 -CH <sub>2</sub> NH	2	31,5	195—200/1	71,44
3		46,7	200—205/1	71,60	71,97
4		44,2	192—196/0,4	72,66	72,58
5		76,2	190—195/0,3	73,25	73,14
6		60,2	200—205/0,4	73,40	73,65
7		47,5	221—223/0,5	74,50	74,12
 -CH <sub>2</sub> NH		2	65,0	225—230/0,4	75,0
	3	21,9	245—250/1	75,59	75,37
	4	34,5	250—255/0,7	75,61	75,75
	5	73,7	240—245/0,5	76,40	76,10
	6	58,5	225—230/0,2	76,55	76,43
	7	52,4	260—264/0,5	76,46	76,73

Продолжение таблицы 2

7	8	9	10	11	12	13
8,10	8,16	9,80	9,45	196—197	—	0,38
8,18	8,44	8,82	9,02	223—225	247—248	0,31
8,90	8,70	8,64	8,63	--	252—253	0,64
8,77	8,93	8,52	8,28	204—205	231—233	0,76
9,01	9,15	8,11	7,55	204—206	212—214	0,63
9,46	9,62	7,34	7,56	186—187	205—206	0,74
7,50	7,74	10,01	9,78	133—134	217—218	0,76
8,20	8,05	9,24	9,33	210—213	236—237	0,35
8,18	8,34	9,07	8,91	154—158	273—275	0,58
8,35	8,59	8,60	8,53	194—195	253—254	0,56
8,51	8,83	7,90	8,18	—	210—211	0,76
9,22	9,50	7,70	7,85	189—190	235—236	—
8,12	8,02	8,06	7,95	200—202	220—221	0,4
8,06	8,26	7,21	7,64	163—164	132—133	0,43
8,28	8,48	7,12	7,37	229—230	269—270	0,57
9,01	8,69	7,46	7,10	235—236	259—261	0,58
9,08	8,88	7,25	6,86	234—236	229—232	—
9,35	9,06	6,75	6,64	185—186	202—203	0,59

Производные изохромы

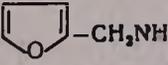
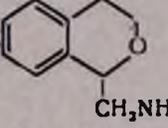
## N-Замещенные амиды моноэтилового эфира дикарбоновых кислот VII

R	n	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	C, %		H, %		N, %	
							найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	3	81,0	130—132/2	—	1,4540	1,0291	57,70	57,74	9,50	9,15	7,22	7,48
	4	94,5	140—142/2	—	1,4572	1,0200	59,80	59,68	9,71	9,52	7,07	6,96
	5	92,7	144—146/1	—	1,4577	0,9995	61,08	61,37	9,55	9,83	6,60	6,51
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	75,8	138—140/2	—	1,4542	0,9933	61,17	61,37	9,80	9,83	6,23	6,51
	4	76,4	147—149/2	—	1,4452	0,9863	62,66	62,65	10,25	10,11	6,33	6,11
	5	77,7	156—158/2	—	1,4548	0,9768	64,41	64,16	10,27	10,36	5,90	5,76
	3	76,4	158—160/5	—	1,4712	1,0637	62,38	61,95	8,90	8,98	6,28	6,57
	4	84,5	160—162/2	—	1,4770	1,0882	63,20	63,41	9,46	9,31	6,25	6,16
	5	83,7	162—164/1	—	1,4692	1,0360	64,43	64,70	9,70	9,61	5,45	5,80
	3	63,7	167—169/5	—	1,4750	1,0560	63,20	63,40	9,68	9,31	6,17	6,17
	4	86,2	178—180/3	—	1,4770	1,0470	64,95	64,70	9,84	9,61	5,67	5,80
	5	80,7	183—186/3	—	1,4678	1,9997	66,04	65,85	9,93	9,87	5,21	5,49
	3	80,5	172—175/5	36—37	—	—	57,94	57,64	8,56	8,35	6,20	6,10
	4	89,8	178—180/3	—	1,4740	1,0909	59,11	59,24	8,84	8,70	5,91	5,76
	5	91,0	192—194/3	—	1,4750	1,0677	60,50	60,68	9,13	9,01	5,57	5,44
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH	3	82,5	210—212/5	43—44	—	—	67,48	67,49	8,05	7,68	5,71	5,69
	4	84,7	196—198/1	—	1,4968	1,0580	69,66	68,42	8,21	8,04	5,40	5,32
	5	78,0	218—221/2	33—35	—	—	69,06	69,29	8,44	8,36	5,15	5,05
	3	77,8	192—195/5	—	1,4622	1,1221	59,90	60,23	7,41	7,17	6,02	5,85
	4	79,8	189—191/2	—	1,4878	1,1040	61,48	61,64	7,63	7,56	5,31	5,53
	5	89,0	195—198/2	44—45	—	—	62,65	62,90	8,11	7,92	5,09	5,24
	3	68,3	218—220/2	69—70	—	—	66,67	66,86	7,88	7,60	4,50	4,59
	4	99,0	228—230/2	64—66	—	—	67,45	67,69	7,91	7,89	4,20	4,39
	5	91,6	234—236/2	59—60	—	—	68,12	68,44	8,20	8,16	4,32	4,20

абс. эфира. Оставляют на 2—3 часа при комнатной температуре в темном месте. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта (табл. 2).

Таблица 4

Замещенные диазиды алифатических дикарбоновых кислот IX

R	n	Выход, %	Т. пл., °C (т. кип., °C/мм)	C, %		H, %		N, %	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	3	26,3	143—144	67,32	67,08	8,16	7,95	9,53	9,20
	4	39,2	142—143	68,13	67,90	8,00	8,23	9,02	8,80
	5	35,0	115—116	68,32	68,64	8,41	8,49	8,37	8,43
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	3	58,4	(245—250/0,7)	68,77	68,64	8,21	8,49	8,25	8,43
	4	19,4	146—147	69,27	69,34	8,94	8,73	7,90	8,08
	5	27,7	116—117	69,66	69,97	9,03	8,95	7,80	7,77
	3	34,1	141—142	69,38	69,06	8,12	7,93	8,10	8,48
	4	43,4	156—157	69,55	69,74	8,26	8,19	8,03	8,13
	5	45,9	112—113	70,47	70,36	8,28	8,44	7,61	7,82
	3	32,4	149—150	69,50	69,74	8,08	8,10	8,10	8,13
	4	39,2	154—155	70,10	70,36	8,28	8,44	7,50	7,82
	5	18,3	113—114	71,06	70,93	8,70	8,66	7,43	7,57
	3	61,3	(260—265,0,7)	66,03	65,87	7,41	7,57	8,11	8,09
	4	60,0	145—146	66,38	66,64	7,91	7,83	8,04	7,77
	5	54,08	126—127	67,27	67,35	8,16	8,08	7,51	7,48
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH	3	64,2	131—132	72,22	72,21	7,40	7,15	7,38	7,64
	4	71,2	122—123	72,40	72,60	7,20	7,42	7,53	7,36
	5	34,1	114—115	72,88	73,07	7,40	7,69	7,07	7,10
	3	51,3	120—121	67,29	67,40	6,86	6,79	7,59	7,86
	4	70,5	109—110	68,21	68,09	7,00	7,07	7,44	7,56
	5	35,3	121—122	68,50	68,73	7,15	7,34	7,33	7,28
	3	71,3	147—148	70,88	71,07	7,05	7,16	6,64	6,63
	4	75,0	155—156	71,60	71,53	7,19	7,39	6,74	6,42
	5	75,0	119—120	72,08	71,97	7,40	7,61	5,98	6,22

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

III. ՄԻ ՔԱՆԻ ԳՈՒՄԵԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Վ. Ե. ՌԱԴԱՅԱՆ, Ա. Գ. ՍԱՄՈՒՆՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՐԱՄԻՄՅԱՆ,  
Կ. Ա. ՄԱՐՅԻՐՈՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱԳԱՐՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով ω-տեղակալված ամինաթթուների 1-իզոբրոմանիլամիդները վերականգնված են մինչև N-(1-իզոբրոմանիլմեթիլ)-N'-մոնո- և -N,N'-երկտեղակալված պոլիմեթիլենդիամիններին:

## INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF ISOCHROMAN DERIVATIVES

## III. SYNTHESIS OF SOME POLYMETHYLENEDIAMINES

V. E. BADALIAN, A. G. SAMODUROVA, G. A. GUERASSIMIAN,  
K. A. MARTIROSIAN and E. A. MARKARIAN

In view of investigating their biological properties N-(1-isochroman-nylmethyl)-N'-mono and N,N'-disubstituted polymethylenediamines have been obtained by reducing 1-isochromanylmethylamides of  $\omega$ -substituted amino acids or diamides of aliphatic dicarboxylic acids.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Е. Бадалян, А. Н. Садатиеров, А. Г. Самодурова, Арм. хим. ж., 26, 486 (1973).
2. А. Хальд, Математическая статистика с техническими приложениями, Изд. «Наука», М., 1956.
3. Я. И. Хаджай, Фармакология и токсикология, № 2, 118 (1965).
4. G. Nischke, E. Müller, App. 576, 232 (1952); [C. A., 47, 8733 (1953)].
5. J. Cason, Org. Synth. Coll., 3, 170 (1955).