ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

XXXII, № 5, 1979

УДК 547.814.1.

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХРОМАНА

IV. СИНТЕЗ 1-ИЗОХРОМАНИЛАЛКИЛКЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. Г. САМОДУРОВА, С. О. ВАРТАНЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 19 I 1979

Описан синтез 1-ацетил-, 1-пропионилизохроманов на основе нитрила изохроман-1-карбоновой кислоты (I). Последние через соответствующие оксимы V превращены в 1-(1-изохроманил)алкиламины (VI).

Библ. ссылок 3.

Нитрил изохроман-1-карбоновой кислоты является исходным продуктом многочисленного ряда физиологически активных производных изохромана [1, 2]. В развитие исследований в этом направлении нами синтезированы 1-изохроманилалкилкетоны и их производные, которые могут быть использованы в качестве ключевых продуктов в различных синтезах.

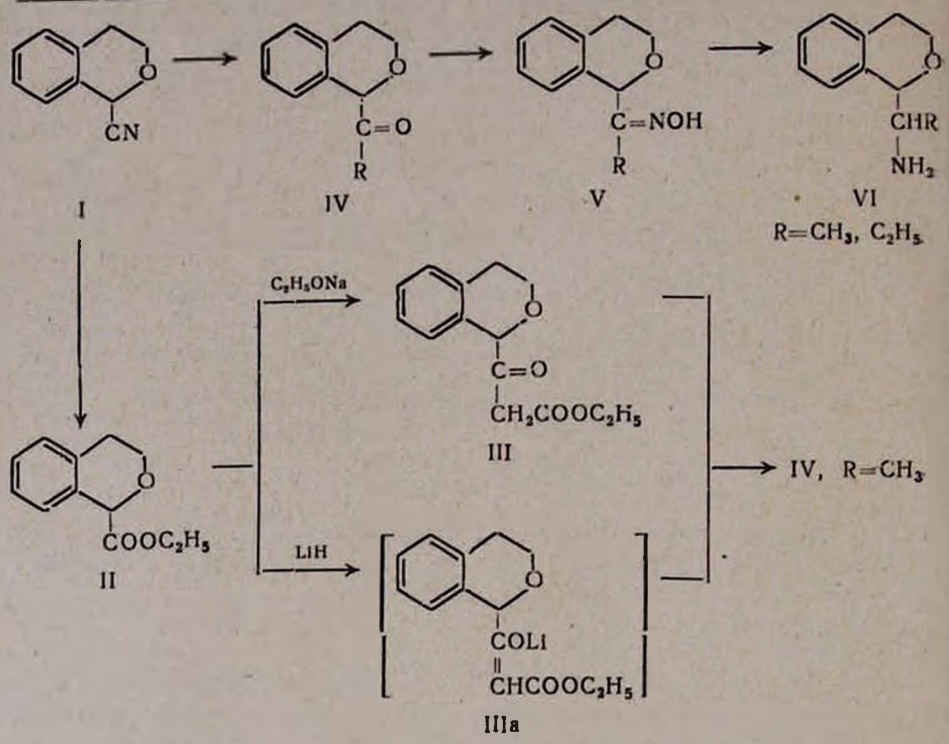
В литературе [3] описан синтез 1-пропионилизохромана по реакции Гриньяра. Однако низкий выход этого кетона и неповторяемость методики привели нас к поиску оптимальных условий проведения этой реакции и новых путей синтеза 1-изохроманилалкилкетонов (IV).

В отличие от [3] IV получены нами с высокими выходами при проведении реакции Гриньяра в среде абс. эфира и при температуре не выше 0°.

Другим методом получения изохроманилалкилкетонов является их синтез из этилового эфира изохроман-1-карбоновой кислоты (II). Последний синтезирован по разработанному нами методу с более высоким выходом, чем по [3], непосредственным алкоголизом нитрила 1-изохроманкарбоновой кислоты (I).

Конденсацией эфира II с этилацетатом в присутствии этилата натрия или гидрида лития с последующим гидролизом и декарбоксилированием промежуточно образующихся продуктов III и IIIa получен кетон IV ($R=CH_3$).

Из приведенных вариантов синтеза кетона IV преимущество можно отдать первому из-за большей чистоты продукта и более высокого выхода.



Второй путь синтеза кетона IV интересен тем, что промежуточно образующееся соединение III является активной СН-кислотой.

Чистота и идентичность IV, полученных двумя путями, установлены ТСХ, ИКС и элементным анализом.

1-Изохроманилалкилкетоны IV действием солянокислого гидроксиламина превращены в соответствующие оксимы V, восстановленные АГЛ до аминов VI.

Биологические исследования показали, что гидрохлориды аминов VI не оказывают коронарорасширяющего действия; проявляют некоторые симптомы, характерные для веществ, возбуждающих ЦНС; обладают слабым симпато- и адренолитическим действием.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре ИК-20 в вазелиновом масле. ТСХ проведена на силуфоле «UV-254», проявитель—пары йода.

1-Ацетилизохроман (IV). К реактиву Гриньяра, полученному из 1,36 *г* (0,058 моля) магния и 7,67 *г* (0,054 моля) йодистого метила в 100 *мл* абс. эфира, при охлаждении добавляют 8,0 *г* (0,05 моля) I в 50 *мл* абс. эфира с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 0°, затем перемешивают еще 2 часа при комнатной температуре. Отделяют эфирный слой, промывают 5% раствором бикарбоната натрия, затем водой, сушат над сернокислым натрием, отгоняют растворитель,

остаток перегоняют в вакууме. Выход 6,6 *г* (74,4%), т. кип. 89—91°/0,5 *мм*, n_D^{20} 1,5392, d_4^{20} 1,1052. Найдено %: C 74,50; H 7,30. $C_{11}H_{12}O_2$. Вычислено %: C 74,98; H 6,86. ТСХ на силуфоле в системе бензол—ацетон (5 : 1), R_f 0,56. 2,4-Динитрофенилгидразон IV (R=CH_3), т. пл. 203—204° (из спирта). Найдено %: N 16,02. Вычислено %: N 15,72. Аналогично получают 1-изохроманилэтинилкетон (IV). Выход 50—52%, т. кип. 95—97°/0,5 *мм*, n_D^{20} 1,5338, d_4^{20} 1,0873. 2,4-Динитрофенилгидразон IV (R=C_2H_5), т. пл. 195—197°. Найдено %: N 14,90; Вычислено %: N 15,13.

Этиловый эфир изохроманил-1-карбоновой кислоты (II). Через раствор 7,9 *г* (0,05 моля) нитрила I в 25 *мл* абс. спирта пропускают ток хлористого водорода в течение 5 час. Прибавляют 40 *мл* 96% этилового спирта и кипятят 3—4 часа, отфильтровывают, фильтрат сгущают, остаток экстрагируют эфиром и промывают водой. Сушат над сернокислым натрием, отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме. Выход 8,0 *г* (77,8%), т. кип. 133—135°/1 *мм*, n_D^{20} 1,5248.

Этиловый эфир β-кето-β-(1-изохроманил)пропионовой кислоты (III). К алкоголяту натрия, полученному из 25 *мл* абс. спирта и 0,7 *г* (0,03 моля) натрия, прибавляют 2,8 *г* (0,013 моля) этилового эфира изохроманил-1-карбоновой кислоты (II) и 1,4 *г* (0,016 моля) этилацетата. Смесь кипятят 8 час., затем добавляют воду и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют уксусной кислотой, экстрагируют эфиром, сушат над сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перекристаллизовывают из абс. этилового спирта. Выход 2,4 *г* (59,8%), т. пл. 91°. Найдено %: C 67,91; H 6,10. $C_{14}H_{16}O_4$. Вычислено %: C 67,72; H 6,49.

IV (R=CH₃). К 2,4 *г* (0,09 моля) III добавляют 9 *мл* воды и 9 *мл* конц. соляной кислоты. Смесь кипятят 4—6 час., экстрагируют эфиром, сушат над безводным карбонатом натрия, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 1-ацетилизохромана (IV) 1,1 *г* (61,2%).

IV (R=CH₃). К 0,48 *г* (0,044 моля) порошкообразного гидрида лития в абс. эфире прикапывают смесь, состоящую из 7,84 *г* (0,038 моля) II и 6,7 *г* (0,074 моля) этилацетата. Кипятят на водяной бане 7—10 час., после охлаждения разлагают 30 *мл* воды, отфильтровывают, промывают 2 раза эфиром. К осадку добавляют 30 *мл* воды и 12 *мл* конц. соляной кислоты и кипятят на масляной бане при 130—140° 2 часа. Охлаждают, нейтрализуют углекислым калием, экстрагируют эфиром, сушат над безводным углекислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход IV (R=CH_3) 3,6 *г* (55,2%).

Оксим 1-изохроманилалкилкетона V. К 0,12 моля IV в 100 *мл* метанола и 12,5 *г* (0,18 моля) солянокислого гидроксиламина в 30 *мл* воды прикапывают 10 *г* карбоната натрия в 20 *мл* воды. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1—2 часа. Отгоняют досуха спирт, к остатку прибавляют тетрагидрофуран, нерастворившийся остаток отфильтровывают, отгоняют растворитель и перегоняют в вакуме. Выход оксима (R=CH_3) 43,9%, т. кип. 125—130°/0,15 *мм*. Найдено %: C 69,50; H 7,24; N 7,29. $C_{11}H_{13}NO_2$. Вычислено %: C 69,10;

H 6,85; N7,32. Выход оксима 1-изохроманилэтилкетона 51,2%, т. кип. 158—160°/3 *мм*. Найдено %: C 69,92; H 7,02; N 6,57. $C_{12}H_{15}NO_2$. Вычислено %: C 70,21; H 7,37; N 6, 82.

1-(1-Изохроманил)этиламин (VI). К 8,4 *г* (0,22 моля) АГЛ в абс. эфире прикапывают 21,8 *г* (0,11 моля) оксима V в смеси тетрагидрофурана и бензола (2 : 1). Кипятят 10—12 час., затем при охлаждении прибавляют 35 *мл* 5% раствора едкого натра. Смесь фильтруют, осадок промывают эфиром, сушат над сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 6,0 *г* (54,4%), т. кип. 100—103°/0,5 *мм*, n_D^{20} 1,5442, d_4^{20} 1,0740. Найдено %: C 74,12; H 8,82; N 7,82. $C_{11}H_{15}NO$. Вычислено %: C 74,51; H 8,53; N 7,90. ИК спектр, γ_{NH_2}, *см*$^{-1}$ 3300, 3370. ТСХ на силуфоле с подвижной фазой бутанол—уксусная кислота—вода (5 : 3 : 3), R_f 0,61, т. пл. гидрохлорида 183—184° (спирт—эфир).

Аналогично получен 1-(1-изохроманил)пропиламин (VI). Выход 50,3%, т. кип. 105—110°/0,5 *мм*, n_D^{20} 1,5380, d_4^{20} 1,0517. Найдено %: C 74,84; H 9,37; N 7,69. $C_{12}H_{17}NO$. Вычислено %: C 75,34; H 8,96; N 7,32. R_f 0,66 в той же системе, т. пл. гидрохлорида 179—181° (спирт—эфир).

ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

IV. 1-ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻԼԱԼԿԻԼ ԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Գ. ՍԱՄՈԴՈՒՐՈՎԱ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Իզոքրոման-1-կարբոնաթթվի նիտրիլի հիման վրա իրականացված են 1-ացետիլ-, 1-պրոպիոնիլ իզոքրոմանի սինթեզներ։ Վերջիններս համապատասխան օքսիմների միջոցով փոխարկված են 1-(1-իզոքրոմանիլ)ալկիլամիններին։

ISOCHROMAN DERIVATIVES

IV. SYNTHESIS OF 1-ISOCHROMANYLALKYL KETONES AND THEIR DERIVATIVES

A. G. SAMODUROVA, S. O. VARTANIAN and E. A. MARKARIAN

The synthesis of 1-acetyl and 1-propionyl isochromans has been described starting with the nitrile of isochroman-1-carboxylic acid. The former were converted into 1-(1-isochromanyl)alkylamines through their corresponding oximes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. США 3438995 (1969).
2. *H. Boehme, K. Lindenberg*, Arch. Pharm., 301, 544 (1968).
3. *H. Boehme, R. Priesner, B. Unterhalt*, Arch. Pharm., 299, 931 (1966).