

## ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХРОМАНА

### V. СИНТЕЗ РЯДА 1-[АЛКИЛ-N-АРИЛАЛКИЛАМИНО)МЕТИЛ]ИЗОХРОМАНА

А. Г. САМОДУРОВА, С. О. ВАРТАНЯН, М. Р. БАРХУДАРЯН,  
Э. М. АРЗАНУНЦ и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 18 I 1979

С целью изучения биологических свойств взаимодействием 1-(1-изохроманил)алкиламина I с хлорангидридами уксусной и фенилпропионовой кислот получены амиды III, восстановленные алюмогидридом лития (АГЛ) в амины V. Конденсацией 1-изохроманилалкилкетона II с арил(алкил)аминами получены основания Шиффа IV, восстановленные как АГЛ, так и боргидридом натрия в амины V.

Табл. 1. библиографические ссылки 4.

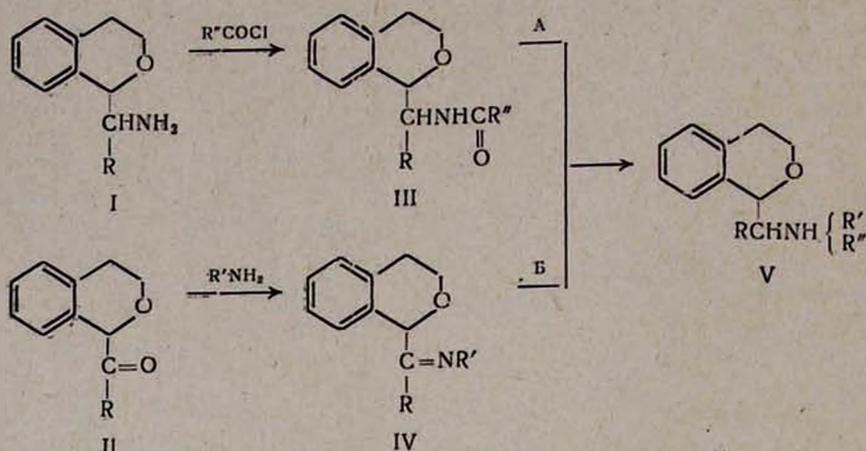
В предыдущей работе [1] было сообщено, что производные изохро-мана, замещенные в положении 1, обладают высокой биологической активностью. В продолжение исследований в этом направлении в настоящей работе осуществлен синтез N-замещенных производных 1-изохроманилалкиламина V и изучена их фармакологическая активность.

В качестве исходных продуктов использованы ранее описанные нами 1-изохроманилалкилкетоны II и 1-изохроманилалкиламины I [2]. Заместителями у азота являются арилалкильные остатки, эффективность которых при действии на адренореактивные системы показана была нами ранее [3].

В зависимости от доступности исходных продуктов синтез N-арилалкилзамещенных производных 1-изохроманилалкиламинов V осуществлен двумя путями.

По первому пути амины V получены восстановлением амидов III. Последние синтезированы взаимодействием I с хлорангидридами уксусной и фенилпропионовой кислот. По второму пути конденсацией кетонов II с некоторыми арил(алкил)аминами получены основания Шиффа IV, которые без предварительной очистки, ввиду их разложения при перегонке, восстановлены боргидридом натрия до соответствующих аминов V. Амины V охарактеризованы в виде гидрохлоридов, т. к. основания при перегонке разлагаются.

Выходы аминов, полученных двумя способами, существенно не отличаются, следовательно, второй путь более выгоден, т. к. он содержит меньше стадий и вместо АГЛ применяется более доступный боргидрид натрия.



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3), \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3), 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3), (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ;  $\text{R}'' = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

В ИК спектрах амидов III обнаружены характерные полосы поглощения амидного карбонила в области 1635—1640 и NH-группы—3300—3320  $\text{см}^{-1}$ . В ИК спектрах аминов V найдены полосы поглощения для вторичной аминогруппы (-NH-) в области 3330—3350  $\text{см}^{-1}$  и отсутствуют полосы поглощения, характерные для амидной и карбонильной групп, что свидетельствует о полном восстановлении как амидов, так и оснований Шиффа. Общим для всех соединений является наличие поглощений ароматического кольца (1590, 1610) и простого циклического эфира (1105, 1110) и (1115, 1120)  $\text{см}^{-1}$ .

Чистота полученных соединений проверена элементным анализом и тонкослойной хроматографией на силуфоле.

Изучено симпатолитическое и адренолитическое действия гидрохлоридов конечных аминов V.

Установлено, что они обладают кратковременной симпатолитической активностью и не оказывают заметного адренолитического влияния. Исключение составляет соединение V ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), проявляющее значительную адреномиметическую активность (185%). Исследование психотропной активности показало, что исследуемые соединения проявляют некоторые симптомы, характерные для веществ, возбуждающих ЦНС, т. е. они вызывают повышение двигательной активности с атаксией, усиливают тактильную чувствительность и наряду с этим обладают гипотермическим действием.

## Экспериментальная часть

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

*Амиды III.* К 0,011 моля амина I и 1 мл пиридина в 50 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании 0,011 моля хлорангидрида соответствующей кислоты в 30 мл абс. бензола. Смесь кипятят 10—12 час., охлаждают, промывают разбавленной (1:4) соляной кислотой, 5% раствором карбоната натрия и водой. Огоняют растворитель, остаток либо перегоняют, либо кристаллизуют из гептана. ТСХ проведена в системе бензол—ацетон (5:1).

*N-1-(1-Изохроманил)этиламид уксусной кислоты.* Выход 67,6%, т. пл. 105—107°. Найдено %: С 70,92; Н 7,20; N 6,24.  $C_{13}H_{17}NO_2$ . Вычислено %: С 71,20; Н 7,81; N 6,39.  $R_f$  0,61.

*N-1-(1-Изохроманил)этиламид β-фенилпропионовой кислоты.* Выход 46,3%, т. кип. 199—201°/0,5 мм. Найдено %: С 77,05; Н 7,32; N 4,21.  $C_{20}H_{23}NO_2$ . Вычислено %: С 77,64; Н 7,49; N 4,53;  $R_f$  0,58.

*N-1-(1-Изохроманил)пропиламид β-фенилпропионовой кислоты.* Выход 65%, т. кип. 205—207°/1 мм. Найдено %: С 77,87; Н 7,21; N 4,18.  $C_{20}H_{23}NO_2$ . Вычислено %: С 77,64; Н 7,49; N 4,53.  $R_f$  0,52.

*Амины V.* А. К 0,76 г (0,02 моля) АГЛ в 25 мл абс. эфира при перемешивании прикапывают 0,01 моля амида III в 80 мл абс. эфира. Смесь кипятят 10—12 час, затем при охлаждении прикапывают 15 мл 5% раствора едкого натра. Смесь фильтруют, осадок промывают эфиром, сушат над сернокислым натрием.

Б. Бензольный раствор 0,04 моля кетона II и 0,04 моля соответствующего амина кипятят в аппарате Дина-Старка до прекращения выделения воды (8 час.). Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс. эфире и восстанавливают АГЛ аналогично предыдущему или боргидридом натрия в абс. метаноле [4].

Действием эфирного раствора хлористого водорода амины V, полученные по А и Б, переводят в гидрохлориды. Последние перекристаллизованы из смеси ацетон—эфир (1:10) (табл.). ТСХ в системе бутанол—уксусная кислота—вода (5:3:3) (табл.).

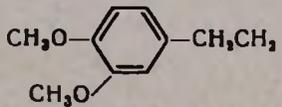
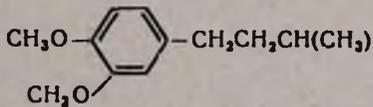
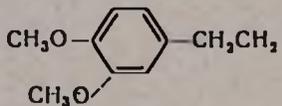
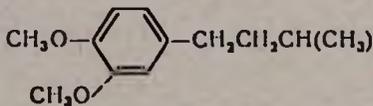
### ՀԵՏԱԶՈՏՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

#### V. 1-[(ԱԿԻԼ-N-ԱՐԻԱԿԻԼԱՄԻՆ)ՄԵԹԻԼ]ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Գ. ՍԱՄՈՂՈՒՐՈՎԱ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Մ. Ռ. ԲԱՐՆՈՒԿԱՐՅԱՆ,  
Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով 1-իզո-  
քրոմանիլալիլիկետոնի և արիլալիլամինների փոխազդմամբ ստացված են  
Շիֆի հիմքեր, որոնք փոխարկվել են ամինների: 1-(-Իզոքրոմանիլ)ալիլա-  
մինից և քացախաթթվի և ֆենիլպրոպիլնաթթվի ընդհանուր հիդրիդներից սինթեզ-  
վել են ամիդներ, որոնք վերականգնված են մինչև համապատասխան ամին-  
ներին:

## 1-[(Алкил-N-арилалкиламино)метил]изохроман

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				R <sub>i</sub> **
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup>	65	133—135	65,09	8,50	5,98	14,35	64,59	8,31	5,80	14,67	0,51
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>*</sup>	63	46—48	71,83	7,87	3,80	10,51	72,37	7,89	4,22	10,69	0,42
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	81	91—92	71,98	7,81	3,95	10,85	72,37	7,89	4,22	10,69	0,72
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	67	89—91	72,45	7,90	4,22	9,72	72,92	8,16	4,04	10,26	0,71
CH <sub>3</sub>		50	72—73	66,45	7,32	4,21	8,98	66,75	7,45	3,71	9,38	0,56
CH <sub>3</sub>		52	81—83	67,95	8,03	4,12	8,07	68,05	8,19	3,45	8,73	0,44
CH <sub>3</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	24	96—97	76,23	7,05	3,05	8,41	76,54	7,41	3,43	8,69	0,83
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>*</sup>	58	54—55	72,57	7,98	4,46	10,42	72,92	8,16	4,05	10,25	0,60
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	79	101—102	72,05	7,90	3,89	9,97	72,92	8,16	4,05	10,25	0,78
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	57	64—66	72,98	8,05	3,62	8,63	73,42	8,40	3,89	4,45	0,81
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		74	70—71	68,42	7,98	3,02	8,17	68,63	8,16	3,33	8,44	0,72
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		75	74—76	67,05	7,68	3,27	8,99	67,41	7,71	3,58	9,25	0,66
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	79	93—95	76,53	7,32	3,69	8,59	76,84	7,61	3,31	8,42	0,76

\* R', \*\* R, основания.

# INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF ISOCHROMAN DERIVATIVES

## V. SYNTHESIS OF 1-(ALKYL-N-ARYLALKYLAMINO)METHYL-ISOCHROMANS

A. G. SAMODUROVA, S. O. VARTANIAN, M. R. BARKHUDARIAN,  
E. M. ARZANUNTS and E. A. MARKARIAN

The corresponding Schiff bases have been prepared by the condensation of 1-isochromanalkyl ketones with arylalkylamines with the purpose of investigating their biological properties. These bases then have been reduced both with lithium aluminum hydride and sodium borohydride to the corresponding amines. Interaction of 1-(1-isochroman-1-yl)alkylamines with acetic and phenylpropionic acid chlorides yielded the amides which were subsequently reduced to the amines with lithium aluminum hydride.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. Е. Бадалян, А. Г. Самодурова, Д. А. Герасимян, К. А. Мартиросян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 30, 762 (1977).
2. А. Г. Самодурова, С. О. Вартамян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 32, 397 (1979).
3. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 24, 792 (1971).
4. J. Billman, A. Dising, J. Org. Chem., 22, 1068 (1957).