

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 4,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ И  
СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
ТЕТРАГИДРОПИРАНА

Р. А. КУРОЯН, Н. С. АРУТЮНЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 31 VII 1979

На базе 4-формилтетрагидропиранов синтезированы некоторые аминоэфиры  $\beta$ -оксипропионовых кислот, содержащие в структуре диметиламинометильную группу. Разработаны методы получения ненасыщенных спироциклических кетонов, спиртов, а также иминов тетрагидропиранового ряда.

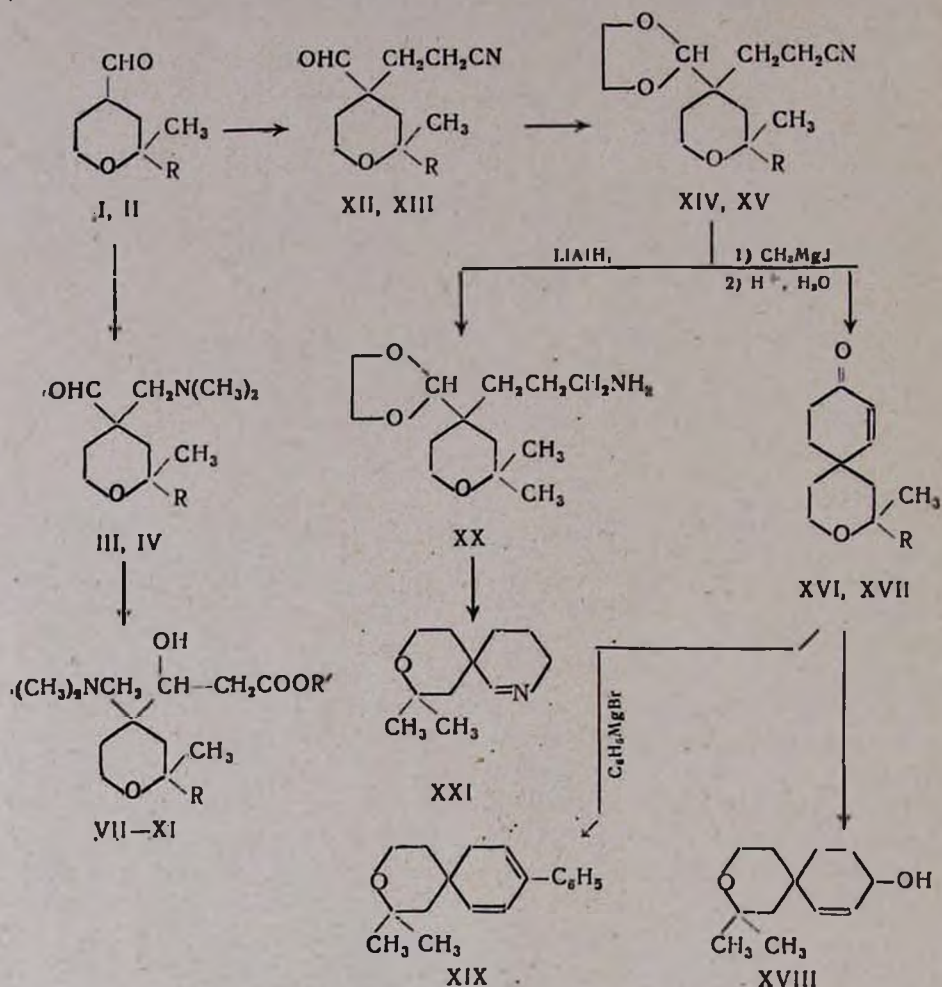
Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Недавно нами сообщалось о синтезе и биологической активности некоторых аминоэфиров  $\beta$ -оксипропионовых кислот тетрагидропиранового ряда [1]. Интересно было выяснить, как изменяются биологические свойства аналогичных соединений в присутствии диметиламинотетильной группы в четвертом положении тетрагидропирана. Для синтеза соединений с вышеуказанной структурой альдегиды I, II аминотетилированы (III, IV) по реакции Манниха, затем взаимодействием с карбэтоксиметилцинкбромидом переведены в  $\beta$ -оксиэфиры V, VI. Известным методом [2] из V, VI получены соответствующие аминоэфиры VII—XI. Строения аминокальдегидов III, IV,  $\beta$ -оксиэфиров V, VI, а также аминокэфиров VII—XI подтверждены ИК и ПМР спектрами.

Учитывая то обстоятельство, что спироциклическим соединениям в последние годы уделяется большое внимание [3], нами разработан также метод получения спироциклических енонов и иминов тетрагидропиранового ряда.

Цианэтилированием 2,2-диметил-4-формилтетрагидропирана [4] и 2-метил-2-этил-4-формилтетрагидропирана получены XII, XIII. Последние, взаимодействуя с этиленгликолем, превращаются в диоксоланы XIV, XV, которые, в свою очередь, под действием метилмагнийдида и последующей обработкой в кислой среде превращаются в спироеноны XVI, XVII. Гидрированием спироенона XVI натрийборгидридом получен непредельный спирт XVIII, а взаимодействием с фенилмагнийбромидом вместо ожидаемого спирта—дегидратированный продукт XIX. Гидриро-

ванием нитрила XIV литийалюмогидридом получен амин XX, который после обработки в кислой среде и перегонки переходит в спиримин XXI.



Биологические испытания полученных соединений (VII—XI) показали, что введение диметиламинометильной группы не усиливает коронарорасширяющих свойств; соединения не обладают психотропным и анальгезирующим действием.

### Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе UR-20, хроматографический анализ проведен по методу [5].

**2,2-Диметил-4-формил-4-диметиламинометилтетрагидропиран (III).** Смесь 57 г (0,4 моля) 2,2-диметил-4-формилтетрагидропирана [6], 1,3 мл соляной кислоты, 15 г (0,5 моля) параформальдегида, 40,7 г (0,5 моля) гидрохлорида диметиламина и 80 мл этанола перемешивают при 80—85° 5 час. Отгоняют растворитель, нейтрализуют поташом, экстраги-

руют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 68,0 г (85,2%) аминоальдегида III, т. кип. 95—97°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,4650,  $d_4^{20}$  0,9650. Найдено %: С 66,40; Н 10,48; N 7,14.  $C_{11}H_{21}NO_2$ . Вычислено %: С 66,25; Н 10,62; N 7,02. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1730 (C=O).

**2-Метил-2-этил-4-формил-4-диметиламинометилтетрагидропиран (IV).** Аналогично из 31,2 г (0,2 моля) 2-метил-2-этил-4-формилтетрагидропирана [5], 20,4 г (0,25 моля) гидрохлорида диметиламина, 7,5 г (0,25 моля) параформальдегида, 0,7 мл соляной кислоты и 40 мл этанола получают 30,2 г (72,0%) аминоальдегида IV. Т. кип. 96—98°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4640,  $d_4^{20}$  0,9680. Найдено %: С 68,47; Н 10,94; N 6,47.  $C_{12}H_{23}NO_2$ . Вычислено %: С 67,56; Н 10,86; N 6,56. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1725 (C=O).

**Этиловый эфир  $\beta$ -окси- $\beta$ -(2,2-диметил-4-диметиламинометил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (V).** К цинкорганическому соединению, полученному из 4,9 г (0,075 г-ат) цинковых стружек, 11,7 г (0,07 моля) этилового эфира бромуксусной кислоты, 40 мл абс. бензола и 20 мл эфира, при 45° прикапывают 13,2 г (0,066 моля) аминоальдегида III. Перемешивают 2 часа при той же температуре, охлаждают ледяной водой и разлагают комплекс 15% раствором серной кислоты. Содержимое колбы выливают на лед, нейтрализуют поташом, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. Отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Получают 10,7 г (56,6%)  $\beta$ -оксиэфира V, т. кип. 176—179°/5 мм,  $n_D^{20}$  1,4760,  $d_4^{20}$  1,0293. Найдено %: С 62,80; Н 10,24; N 4,78.  $C_{15}H_{29}NO_4$ . Вычислено %: С 62,68; Н 10,17; N 4,87. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1720 (C=O сложноэфирн.), 3410 (ОН).

**Этиловый эфир  $\beta$ -окси- $\beta$ -(2-метил-2-этил-4-диметиламинометил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (VI).** Аналогично из 42,6 г (0,2 моля) аминоальдегида IV, 16,3 г (0,25 г-ат) цинковых стружек, 41,7 г этилбромацетата получают 30,6 г (50,8%)  $\beta$ -оксиэфира VI. Т. кип. 164—167°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4770,  $d_4^{20}$  1,0250. Найдено %: С 63,88; Н 10,46; N 4,51.  $C_{16}H_{31}NO_4$ . Вычислено %: С 63,75; Н 10,36; N 4,64. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1720 (C=O сложноэфирн.), 3410 (ОН).


**$\gamma$ -Аминопропионовые эфиры  $\beta$ -окси- $\beta$ -(2,2-диалкил-4-диметиламино-4-тетрагидропиранил)пропионовых кислот (VII—XI).** Получают из V, VI по методу [2]. Выходы и некоторые константы приведены в таблице.

**2-Метил-2-этил-4-формил-4- $\beta$ -цианэтилтетрагидропиран (XII).** К смеси 10,6 г (0,2 моля) акрилонитрила, 40 мл сухого бензола, 1,3 г порошкообразного едкого кали при перемешивании медленно прикапывают 23,4 г (0,15 моля) альдегида II. Перемешивание продолжают при 60° еще 1,5 часа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 25,3 г (81,1%) цианоальдегида XII, т. кип. 140—142°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4800. Найдено %: С 68,73; Н 9,19; N 6,81.  $C_{12}H_{19}NO_2$ . Вычислено %: С 68,86; Н 9,15; N 6,69. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1725 (C=O), 2255 (C $\equiv$ N).

**2,2-Диметил-4-формил- $\beta$ -цианэтилтетрагидропиран (XIII)** описан в работе [3].

## Аминоэфир. VII—XI

Таблица

Соединение	R	R <sub>1</sub>	Выход, %	Т. кип., °С/мм.рт.ст.	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>		С, %		Н, %		N, %		Т. пл. гидро-хлорида (оксалата), °С
						ОН	С=О	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
VII	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	41	177—180/2	1,4710	3450	1725	62,65	62,75	10,46	10,53	8,21	8,13	(81)
VIII	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 	46	183—185/1	1,5060	3430	1720	65,48	65,58	10,40	10,46	7,20	7,28	гипр.
IX	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	71	187—190/2	1,4785	3445	1730	65,54	64,47	10,91	10,82	7,47	7,52	50
X	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	48	202—205/2	1,4910	3420	1730	63,58	63,65	10,80	10,68	7,68	7,81	(54)
XI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	68	210/2	1,5000	3425	1720	65,16	65,24	10,84	10,95	7,30	7,24	(гипр.)

*2,2-Диметил-4-(2'-диоксолил)-4-β-цианэтилтетрагидропиран (XIV)*. Смесь 25,4 г (0,13 моля) альдегидонитрила XIII, 60 мл сухого толуола, 8,7 г (0,14 моля) этиленгликоля и каталитического количества *p*-толуол-сульфокислоты кипятят с насадкой Дина-Старка 1,5 часа при 110°. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 29,9 г (96,3%) XIV, т. кип. 144—146°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,4820. Найдено %: С 65,33; Н 8,93; N 6,97.  $C_{13}H_{21}NO_3$ . Вычислено %: С 65,24; Н 8,84; N 5,85; ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2255 ( $C\equiv N$ ).

*2-Метил-2-этил-4-(2'-диоксолил)-4-β-цианэтилтетрагидропиран (XV)*. Аналогично из 21,0 г (0,1 моля) XII и 7,5 г (0,12 моля) этиленгликоля получают 23,5 г (92,5%) нитрила XV. Т. кип. 162—164°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4830. Найдено %: С 66,24; Н 8,92; N 5,63.  $C_{14}H_{23}NO_3$ . Вычислено %: С 66,37; Н 9,15; N 5,52.  $\nu_{C-N}$  2255  $cm^{-1}$ .

*2,2-Диметил-Δ<sup>6,7</sup>-3-оксаспиро(5,5)ундекан-8-он (XVI)*. К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученному из 5,8 г (0,29 г-ат) магния и 34 г (0,24 моля) йодистого метила, при перемешивании добавляют 20,3 г (0,084 моля) диоксолана XIV в 30 мл абс. эфира. Перемешивание продолжают еще 6 час. при 30—35°. Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и прикапывают 18% раствор соляной кислоты до pH 5—6 с такой скоростью, чтобы температура не превышала 20°. Перемешивают еще 3 часа и при охлаждении ледяной водой нейтрализуют раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. Получают 11,6 г (70,4%) спироенона XVI, т. кип. 121°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4800,  $d_4^{20}$  1,0062. Найдено %: С 74,31; Н 9,27.  $C_{12}H_{18}O_2$ . Вычислено %: С 74,19; Н 9,33. 2,4-ДНФГ, т. пл. 190° (спирт). Найдено %: N 15,60.  $C_{13}H_{22}N_4O_5$ . Вычислено %: N 15,46. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1710 ( $C=O$ ), 1670 ( $C=C$ ).

*2-Метил-2-этил-Δ<sup>6,7</sup>-3-оксаспиро(5,5)ундекан-8-он (XVII)*. Аналогично из 6,8 г (0,28 г-ат) магния, 39,8 г (0,28 моля) йодистого метила и 18 г (0,07 моля) диоксолана XV получают 9,8 г (66,2%) спироенона XVII. Т. кип. 163—165°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4860,  $d_4^{20}$  1,0007. Найдено %: С 75,06; Н 9,58.  $C_{13}H_{20}O_2$ . Вычислено %: С 74,96; Н 9,67. 2,4-ДНФГ, т. пл. 168° (спирт). Найдено %: N 14,33.  $C_{19}H_{24}N_4O_5$ . Вычислено %: N 14,42; ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1720 ( $C=O$ ), 1670 ( $C=C$ ).

*2,2-Диметил-Δ<sup>6,7</sup>-3-оксаспиро(5,5)ундекан-8-ол (XVIII)*. К охлажденному в бане со льдом раствору 7,5 г натрийборгидрида в 100 мл диоксана и 15 мл воды по каплям прибавляют раствор 30 г (0,15 моля) спироенона XVI в 40 мл диоксана. Перемешивают 2 часа при 20—25°. После отгонки диоксана обрабатывают раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 19,3 г (63,7%) спироенола XVIII, т. кип. 163—165°/2 мм;  $n_D^{20}$  1,4860. Найдено %: С 73,33; Н 10,37.  $C_{12}H_{20}O_2$ . Вычислено %: С 73,42; Н 10,27.  $\nu_{OH}$  3420  $cm^{-1}$ .

*2-Метил-2-этил-Δ<sup>6,7</sup>-Δ<sup>8,9</sup>-8-фенил-3-оксаспиро(5,5)ундекан XIX*. К эфирному раствору Гриньяра, полученному из 0,5 г (0,02 г-ат) магния и 3,2 г (0,02 моля) бромбензола, при перемешивании добавляют 4,2 г

(0,02 моля) спироенона XVII в 10 мл эфира. Перемешивают 2 часа при комнатной температуре, охлаждают в бане со льдом и разлагают комплекс 15% раствором серной кислоты, нейтрализуют раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,3 г (66,1%) спироидиена XIX, т. кип. 160°/2 мм;  $n_D^{20}$  1,5670. Найдено %: С 85,20; Н 8,16.  $C_{16}H_{24}O$ . Вычислено %: С 85,02; Н 9,01.  $\nu_{C=C}$  ароматический 1500; 1600  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C-C}$  1610  $cm^{-1}$ .

2,2-Диметил-4-(2'-диоксолил)-4-( $\gamma$ -аминопропил)тетрагидропиран (XX). К охлажденному в бане со льдом раствору 5,7 г (0,16 моля) алюмогидрида лития в 230 мл сухого эфира по каплям прибавляют раствор 32,3 г (0,135 моля) нитрила XIV в 80 мл эфира. Продолжая охлаждение, через полчаса последовательно прикапывают 5,7 мл воды, 5,7 мл 15% раствора едкого натра и 17 мл воды. Эфирный раствор сливают с осадка, осадок тщательно промывают эфиром и после отгонки эфира перегоняют в вакууме. Получают 22,2 г (67,6%) амина XX, т. кип. 147—150°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4910. Найдено %: С 64,26; Н 10,26; N 5,63.  $C_{13}H_{25}NO_3$ . Вычислено %: С 64,16; Н 10,35; N 5,75.

2,2-Диметил- $\Delta^{6,7}$ -3-окса-7-изаспиро(5,5)ундекан (XXI). В реакционную колбу помещают 24,3 г (0,1 моля) амина XX и добавляют около 100 мл 10% раствора соляной кислоты. Нагревают 2 часа при 60—70°, нейтрализуют водным раствором поташа, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира и перегонки в вакууме получается 14,5 г (80,1%) спироимина XXI. Т. кип. 90—92°/1 мм,  $n_D^{20}$  1,4900,  $d_4^{20}$  0,8910. Найдено %: С 73,00; Н 10,40; N 7,67.  $C_{11}H_{19}NO$ . Вычислено %: С 72,88; Н 10,56; N 7,72.  $\nu_{C-N}$  1680  $cm^{-1}$ .

### ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇ 4,4-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱՍԾ ԵՎ ՍՊԻՐՈՑԻԿԼԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ռ. Հ. ԿՈՒՌՅԱՆ, Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով 4-ֆորմիլտետրահիդրոպիրանների հիման վրա ստացվել են այնպիսի  $\beta$ -օքսիպրոպիոնաթթուների ամինոէսթրներ, որոնք իրենց կառուցվածքում պարունակում են նաև դիմեթիլամինոմեթիլ խումբ: Վերը նշված ալդեհիդների ցիանէթալացման և հետագա փոխարկումների հիման վրա մշակվել են տետրահիդրոպիրանային շարքի սպիրոցիկլիկ շհագեցած կետոնների, սպիրտների, ինչպես նաև իմինների ստացման մեթոդներ:

### SYNTHESIS OF SOME 4,4-DISUBSTITUTED AND SPIROCYCLIC TETRAHYDROPYRANS COMPOUNDS

R. A. KUROYAN, N. S. ARUTYUNIAN and S. A. VARTANIAN

Several  $\beta$ -hydroxypropionic acid aminoesters containing a dimethylaminoethyl group have been synthesized on the basis of 4-formyl-

tetrahydropyrans with the purpose of investigating their biological properties. Cyanoethylation of the above-mentioned aldehydes and subsequent chemical conversions permitted to elaborate methods for the synthesis of spirocyclic unsaturated ketones, alcohols, and imines of the tetrahydropyran series.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. А. Куроян, Н. С. Арутюнян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 33, 228 (1980).
2. С. А. Вартамян, Р. А. Куроян, С. А. Минасян, Арм. хим. ж., 24, 225 (1973).
3. А. Кацуо, О. Исихиро, А. Хидэки, Ц. Иосиаки, пат. Японии, 51—5387, РЖХ 30146 (1977).
4. А. С. Нораян, Р. А. Куроян, Э. С. Саркисян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 292 (1975).
5. Р. А. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 209 (1975).
6. Р. А. Куроян, Н. С. Арутюнян, С. А. Минасян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 30, 516 (1977).