

ПОЛУЧЕНИЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ 4-АЛЬДЕГИДОВ

С. А. ВАРТАНЯН, А. С. НОРАВЯН, Л. О. АВЕТЯН,
 В. Н. ЖАМАГОРЦЯН и А. П. МКРТЧЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 15 VII 1970

Взаимодействием этилхлорметилового эфира с тетрагидропиран-4-онами в присутствии магния получены ожидаемые 4-этоксиметилтетрагидропиран-4-олы. При нагревании последних в растворе муравьиной и серной кислот протекает дегидратация и последующий гидролиз образовавшегося винилового эфира с образованием соответствующих тетрагидропиран-4-альдегидов (VIII—XVIII).

Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

В течение последних лет в нашей лаборатории проводятся систематические исследования по синтезу и превращениям тетрагидропиран-4-онов [1]. В настоящей работе мы ставили себе целью осуществить синтез тетрагидропиран-4-альдегидов. На базе таких альдегидов можно получить соединения тетрагидропиранового ряда различной структуры, являющиеся полупродуктами в синтезе биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Синтез указанных альдегидов нами осуществлен на базе замещенных тетрагидропиран-4-онов, которые легко получают при гидратации технически доступных винилацетиленовых спиртов. Показано, что взаимодействием этилхлорметилового эфира с замещенными тетрагидропиран-4-онами в присутствии магния в растворе тетрагидрофурана с хорошими выходами получают ожидаемые спирты VII—XII.

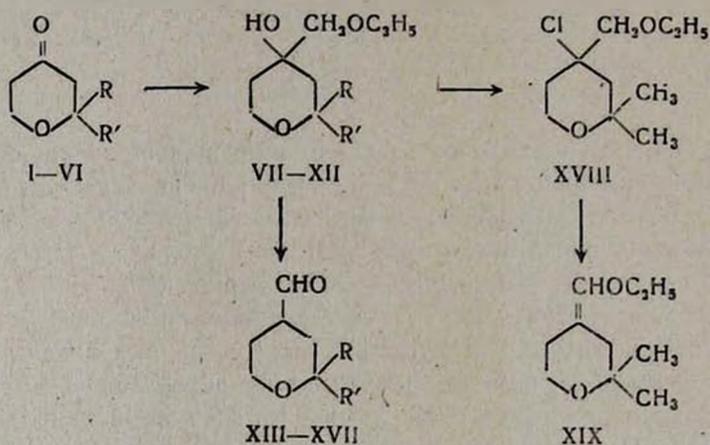
Нужно отметить, что гидролизом магниорганических соединений спиртов VII и X в эфире выделены спирты в двух формах (в соотношении 7,4:1), природа которых пока не выяснена. Однако установлено, что α - и β -формы спирта VII получают при гидролизе магниорганического соединения в ТГФ в соотношении 1,3 α :1 β и в ацетоне в соотношении 1 α :2,5 β .

Установлено, что спирты VII—XII, аналогично алифатическим α -алкокси спиртам [2], при нагревании (100—101°) в растворе муравьиной кислоты и последующем перемешивании с 0,5 *n* серной кислотой при 0° дают соответствующие альдегиды XIII—XVII, α , β -формы VII— α , β -альдегиды XIII. α -форма альдегида XIII при длительном стоянии превращается в β -форму.

Экспериментально показано, что альдегиды XIII—XVII получают путем дегидратации спиртов VII—XII с образованием отвечающих им виниловых эфиров, гидролизующихся в альдегиды. Взаимодействием α -формы спирта VII с хлористым тиоилом получено соответствующее 4-хлорпроизводное XVIII (при перегонке частично отщепляется хлористый водород). В этих же условиях β -форма спирта VII не хлорируется. Однако при взаимодействии с соляной кислотой в присутствии $AlCl_3$ из β -формы спирта VII получено соответствующее 4-хлорпроизводное спирта XVIII.

При ГЖ хроматографировании спиртов VII пик α -формы получается раньше, чем β -формы.

Отщеплением хлористого водорода с помощью едкого кали получен промежуточный 2,2-диметил-4-этоксиметилдигидротетрагидропиран (XIX). Последний в условиях дегидратации гидролизуеться с образованием 2,2-диметилтетрагидропиран-4-альдегида (XIII) по схеме:



где I, VII, XIII, R=R'=CH₃; II, VIII, XIV, R=CH₃, R'=C₂H₅;
 III, IX, XV, R=R'=C₂H₅; IV, X, R=H, R'=C₂H₅; V, XI, XVI, R=H,
 R'=изо-C₃H₇; VI, XII, XVII, R=CH₃, R'=C₃H₇.

Индивидуальность синтезированных продуктов проверена методом ГЖ хроматографии.

Экспериментальная часть

2,2-Диметил-4-этоксиметилтетрагидро-4-пиранол (VII). а) 9,6 г магния с 0,02 г HgCl₂ смочены сухим тетрагидрофураном, добавлено 4 мл хлорметилэтилового эфира. Одновременно с началом реакции по каплям внесено 60 г (0,63 моля) этилхлорметилового эфира, растворенного в равном объеме тетрагидрофурана, и 35,6 г (0,2 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) [3] в таком же объеме тетрагидрофурана. Хлорметиловый эфир подавался с такой скоростью, чтобы температура реак-

ции поддерживалась при 55—60°. Затем смесь при комнатной температуре перемешана в течение 6 часов и оставлена на ночь. На следующий день смесь перемешана в течение 4 часов, добавлено 150 мл ТГФ и смесь гидролизована насыщенным раствором хлористого аммония. Верхний слой отделен, водный 2 раза экстрагирован эфиром по 30 мл, который объединен с верхним слоем, высушен сульфатом натрия; после отгонки растворителя остаток перегнан в вакууме. Получено 28 г (74,4%) смеси спиртов VII; α -формы 16 г (57,1%), β -формы 12 г (42,8%).

б) Вышеописанным способом из 20 г металлического магния, 0,02 г HgCl_2 , 123 г (1,30 моля) этилхлорметилового эфира и 52 г (0,4 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) при гидролизе в растворе эфира получено 34,3 г (44,9%) VII; α -формы 30,2 г (88,3%), β -формы 4 г (13,2%).

в) Вышеописанным способом из 20 г металлического магния, 0,02 г HgCl_2 , 123 г (1,3 моля) этилхлорметилового эфира и 52 г (0,4 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) при гидролизе в растворе ацетона получено 34,9 г (45,7%) VII, α -формы 9,8 г (28,3%), β -формы 25,1 г (71,8%).

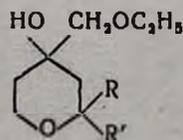
Все остальные спирты VII—XIV получены вышеописанным способом и гидролизованы в эфире. Константы приведены в таблице 1.

2,2-Диметилтетрагидропиран-4-альдегид (XIII). К 15 г (0,08 моля) 2,2-диметил-4-этоксиметилтетрагидро-4-пиранола (VII) добавлено 30 мл муравьиной кислоты; смесь нагрета до 100—101° в течение 3,5 часов, затем охлаждена до 0°, добавлено 30 мл 0,5 н раствора серной кислоты и смесь перемешана в течение 3 часов. Верхний слой отделен, водная часть несколько раз экстрагирована эфиром, присоединенным к основному раствору, раствор нейтрализован бикарбонатом натрия и высушен сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Остальные альдегиды получены аналогично. Константы синтезированных соединений приведены в таблице 2.

2,2-Диметил-4-этоксиметил-4-хлортетрагидропиран (XVIII). а) Смесь 4,4 г (0,13 моля) α -формы VII, 150 мл концентрированной соляной кислоты и 3 г AlCl_3 нагревалась при 50° в течение 2,5 часов. В течение реакции добавлено еще 2 г AlCl_3 . По окончании реакции смесь экстрагирована эфиром, экстракт высушен сульфатом натрия и после отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 14,4 г (53,9%) α -формы хлорида XVIII; т. кип. 95—97°/4 мм; n_D^{20} 1,4619; d_4^{20} 1,0310; M_{rD} найдено 55,08, вычислено 54,33. Найдено %: С 58,07; Н 8,84; Cl 17,28. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$. Вычислено %: С 58,13; Н 9,19; Cl 17,16.

б) К смеси 12 г β -формы VII и 10 мл эфира по каплям прибавлено 7 г хлористого тионила; при этом температура реакционной смеси поднялась на 15°. Реакционная смесь нагревалась при 50—60° в течение 1 часа. Продукт реакции экстрагирован эфиром, высушен сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 5,6 г (42,5%) β -формы хлорида XVIII; т. кип. 99—103°/4 мм; n_D^{20} 1,4720; d_4^{20} 1,0472. M_{rD} найдено 55,14. Найдено %: С 58,41; Н 8,93; Cl 17,59.

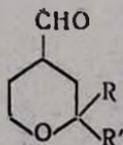
Таблица 1



| R | R' | Количество исходных веществ | | | Выход, % | Молекулярная формула | Т. кип., °С/мм | n _D ²⁰ | d ₄ ²⁰ | MR _D | | Анализ, % | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|------|----------|----------------------|------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|-----------|----------------|---------|----------------|-------|
| | | C ₂ H ₅ OCH ₂ Cl | тетра- гидро- пиранон | Mg | | | | | | найдено | вычислено | С | | Н | | |
| | | | | | | | | | | | | найдено | вычислено | найдено | вычислено | |
| CH ₃ | CH ₃ | α-форма | 60 | 25,6 | 9,6 | 74,40 | C ₁₀ H ₂₀ O ₃ | 85-17/3 112-116/2 | 1,4500 1,4650 | 0,9909 1,0188 | 51,27 51,09 | 50,99 | 64,20 63,98 | 63,78 | 10,90 10,88 | 10,71 |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | β-форма | 60 | 28,4 | 9,6 | 33,66 | C ₁₃ H ₂₂ O ₃ | 112-114/1 | 1,4650 | 1,0037 | 55,70 | 55,61 | 65,60 | 65,30 | 11,10 | 10,96 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | 30 | 15,6 | 4,8 | 65,19 | C ₁₄ H ₂₄ O ₃ | 117--119/2 | 1,4620 | 0,9819 | 60,56 | 60,23 | 66,50 | 66,62 | 10,80 | 11,18 |
| H | C ₂ H ₇ | α-форма | 35 | 14,6 | 4,8 | 48,14 | C ₁₃ H ₂₂ O ₃ | 106-107,4 116-119/4 | 1,4560 1,4640 | 0,9932 1,0134 | 55,11 | 55,61 | 65,00 | 65,30 | 10,43 | 10,96 |
| | | β-форма | | | | | | | | | 55,58 | | 65,07 | | 10,40 | |
| H | нзо-C ₃ H ₇ | | 60 | 28 | 9,6 | 50,71 | C ₁₃ H ₂₂ O ₃ | 90-93/5 | 1,4530 | 0,9931 | 50,06 | 55,61 | 65,20 | 65,30 | 10,50 | 10,96 |
| CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 30 | 15,6 | 4,8 | 42,07 | C ₁₄ H ₂₄ O ₃ | 124-126/3 | 1,4570 | 0,9740 | 60,48 | 60,23 | 66,60 | 66,62 | 11,60 | 11,18 |

| R | R' | Кол-во исходных веществ, г | | Выход, % | Молекулярная формула | |
|-------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|---------|----------|----------------------|------------------------------------------------|
| | | НСООН | пиранол | | | |
| CH ₃ | CH ₃ | α-форма | 15 | 3,5 | 75,67 | C ₈ H ₁₂ O ₂ |
| | | β-форма | 20 | 6 | 99,32 | |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | | 30 | 11 | 71,82 | C ₉ H ₁₄ O ₂ |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | 35 | 12,5 | 55,89 | C ₁₀ H ₁₆ O ₂ |
| H | <i>изо</i> -C ₃ H ₇ | | 35 | 13 | 79,70 | C ₉ H ₁₄ O ₂ |
| CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 25 | 8 | 66,84 | C ₁₀ H ₁₆ O ₂ |

Таблица 2



| Т. кип., °С/мм | n_D^{20} | d_4^{20} | $M_R D$ | | Анализ, % | | | | Т. пл. 2,4-динитро- рофенол- гидразона, °С | Анализ, % Сl | |
|-------------------|------------|------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| | | | найде- но | вычис- лено | С | | Н | | | найде- но | вычис- лено |
| | | | | | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено | | | |
| 59—61/6 | 1,4530 | 1,0106 | 38,45 | 38,60 | 67,80 | 67,57 | 9,80 | 9,92 | 172 | 17,24 | 17,39 |
| 82—85/6 | 1,4610 | 1,0429 | 37,97 | 38,60 | 67,88 | 67,57 | 9,58 | 9,92 | 110—111 | 17,04 | 17,39 |
| 117—120/2 | 1,4600 | 1,0140 | 42,19 | 43,21 | 69,40 | 69,21 | 10,56 | 10,33 | 130—131 | 16,60 | 16,66 |
| 124—125/2 | 1,4650 | 1,0062 | 46,80 | 47,83 | 70,24 | 70,52 | 10,31 | 10,65 | 135—136,5 | 15,44 | 15,99 |
| 94—96/3 | 1,4640 | 0,9786 | 44,04 | 43,21 | 69,52 | 69,21 | 9,90 | 10,33 | 155 | 16,71 | 16,66 |
| 122—123/2 | 1,4640 | 0,9935 | 47,30 | 47,83 | 70,92 | 70,52 | 11,02 | 10,65 | 102—103 | 16,31 | 15,99 |

2,2-Диметил-4-этоксиметилидентетрагидропиран (XIX). К смеси 25 мл абсолютного спирта и 2 г едкого кали по каплям прибавлено 4 г (0,019 моля) XVIII. Хлористый калий немедленно выпал в осадок; при этом температура реакционной смеси поднялась на 4°. Затем смесь нагрета при 70° в течение 2,5 часов. Спирт отогнан, продукт реакции обработан эфиром, раствор высушен сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 2 г (60,6%) 2,2-диметил-4-этоксиметилидентетрагидропирана (XIX); т. кип. 78—79°/10 мм; n_D^{20} 1,4640; d_4^{20} 0,9576; M_{RD} найдено 49,08, вычислено 49,00. Найдено %: С 70,48; Н 10,50. $C_{10}H_{18}O_2$. Вычислено %: С 70,52; Н 10,65.

2,2-Диметилтетрагидропиран-4-альдегид (XIII). К 3,2 г (0,018 моля) XIX прибавлено 10 мл 0,5 н серной кислоты и омесью при 0° перемешана в течение 3 часов.

После обработки, описанной выше, получено 1,6 г (60,0%) альдегида XIII; т. кип. 82—85°/6 мм; n_D^{20} 1,4610. Полученный альдегид, по данным ГЖХ, ИК спектра, идентичен с вышеописанным образцом. Температура плавления смешанной пробы 2,4-динитрофенилгидразонов альдегидов, полученных различными способами, депрессии не дает.

ԹԹՎԱԾԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎՅՑԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ 4-ԱԼԴԵԻԴՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Ա. Չ. ՎԱՐԿԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Լ. Չ. ԱՎԵՏՅԱՆ, Վ. Ն. ԺԱՂԱԿՈՐԾՅԱՆ
Ե Չ. Պ. ՄԿՐՏՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

α -Քլորմեթիլէթիլեթերները տետրահիդրոֆուրանի միջավայրում մետաղական մագնեզիումի և երկարժեք սնդիկի քլորիդի ներկայությամբ ռեակցիայի մեջ մտնելով տետրահիդրոպիրան-4-ոնների հետ, առաջացնում են 4-էթօքսիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-ոններ-(VII—XII); Վերջինները մրջնաթթվի լուծույթում տաքացնելիս ենթարկվում են դեհիդրատացման, առաջացնելով վինիլային եթերները 0,5 և ծծմբական թթվի ազդամամբ հիդրոլիզվում են, սրվով տետրահիդրոպիրան-4-ալդեհիդներ (XIII—XVII); 4-էթօքսիմեթիլ-2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-ոլի (VII) օրինակի վրա ապացուցված է ռեակցիայի ընթացքը՝ համապատասխան վինիլային եթերի (XIX), ապա վերջինիս հիդրոլիզով էլ՝ XIII ալդեհիդի անջատում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 17, 436 (1964); С. А. Вартамян, В. Н. Жамагорцян, А. С. Норавян Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 199 (1963); С. А. Вартамян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 21, 33 (1968).
2. H. Normant, C. Crtsan, Bull. Soc. chim. Fr., 1959, 459.
3. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, Л. Н. Терехова, Изв. АН СССР, ОХН, 1943, 50.