

УДК 542.91+547.8+547.824

СИНТЕЗ 4-ЭТОКСИМЕТИЛ-4-АЦЕТОКСИТЕТРАГИДРОПИРАНОВ
 И 4-ЭТОКСИМЕТИЛ-4-АЦЕТОКСИПИПЕРИДИНОВ

С. А. ВАРТАНЯН, А. С. НОРАВЯН, Л. С. АВЕТЯН и А. П. МКРТЧЯН

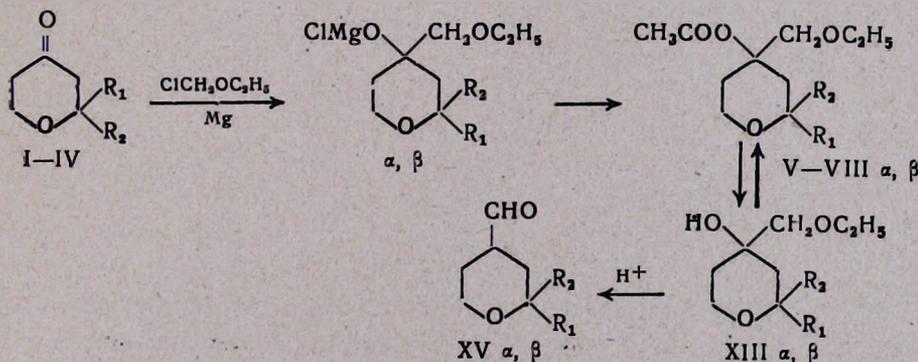
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 20 V 1971

С целью получения новых анальгетиков на основе тетрагидропиран-4-онов и 4-пиперидонов синтезированы некоторые 4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропираны (V—VIII α , IX—XII β) и 4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидины (XVII, XVIII) и изучены их превращения.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

В настоящей работе синтезированы 4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропираны и 4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидины, которые могут явиться исходными веществами для синтеза новых анальгетиков. Синтез указанных эфиров осуществлен на базе соответствующих замещенных тетрагидропиран-4-онов и 4-пиперидонов, которые получают из легко доступных винилацетиленовых спиртов. Показано, что взаимодействием этилхлорметилового эфира с замещенными тетрагидропиран-4-онами и магнием в тетрагидрофуране получают ожидаемые алкогольаты третичных спиртов, которые при разложении водой дают ожидаемые спирты (XIII—XIV), а при действии ацетилхлорида выделяются соответствующие замещенные 4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропираны (V—XII) в виде двух α - и β -форм (V, IX), природа которых пока не выяснена. Последние получены также из соответствующих спиртов и хлористого ацетила.



I, V, IX; R₁=R₂=CH₃; II, VI, X; R₁=CH₃; R₂=C₂H₅; III, VII, XI R₁=H;
 R₂=*iso*-C₃H₇; IV, VIII, XII; R₁=CH₃, R₂=C₃H₇

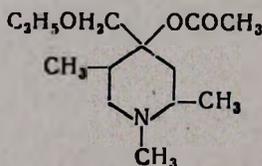
При ацилировании α - и β -2,2-диметил-4-этоксиметилтетрагидропиран-4-олов (XIII, α, β) ацетилхлоридом оказалось, что α -форма ацилируется легче при 80—90°. α -Форма ацилируется в течение 2 час., β -форма—в течение 3 час. При гидролизе в сравнимых условиях α - и β -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропиранов (V, α, β) эфиры α -тетрагидропиранола омыляются значительно быстрее, чем эфир β -формы. Гидролиз проведен нагреванием в 15%-ном спиртовом растворе едкого кали.

Таблица 1

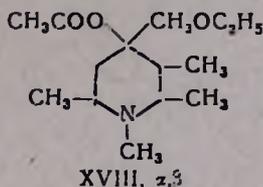
Продолжительность реакции гидролиза, мин	Выход 2,2-диметил-4-этоксиметил-4-окситетрагидропирана, %	
	α -форма	β -форма
30	α -форма	β -форма
90	100	6
120	—	69
145	—	75
	—	100

Гидролиз α - и β -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропиранов (V, α, β) в разбавленной серной кислоте приводит к получению спиртов и соответствующих альдегидов (XV, α, β).

При ГЖ хроматографировании спиртов и эфиров (адсорбент—рисорб, жид. фаза—ПЭГ-20000) пик α -формы получается раньше, чем β -формы. При ТС хроматографировании на Al_2O_3 II степени активности в сравнимых условиях эфиры и спирты α -формы имеют большую R_f . Получить замещенные 4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидины из соответствующих алкоколятов и ацетилхлорида нам не удалось. При этом по данным ГЖ хроматографии получалось более 10 компонентов. Эфиры XVII и XVIII из соответствующих спиртов получают с малыми выходами. Из α - и β -1,2,5-триметил-4-этоксиметилпиперидолов и ацетилхлорида получены три изомерных α -, β - и γ -ацетата (XVII, α, β, γ), которым можно приписать следующую структуру:

XVII; α, β, γ

Из 1,2,3,6-тетраметил-4-этоксиметил-4-пиперидола нами получены два α - и β -1,2,3,6-тетраметил-4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидины (XVIII).



Экспериментальная часть

Исходные замещенные тетрагидропиран-4-оны, 4-этоксиметилтетрагидропиран-4-олы и 4-пиперидолы синтезированы известным способом [3,4,5].

4-Этоксиметил-4-ацетокситетрагидропираны (V—VIII). Из смеси 4,8 г (0,2 г-ат) магния, 0,02 г HgCl_2 , 0,6 моля хлорметилового эфира, 0,2 моля замещенных тетрагидропиран-4-онов и 0,2 моля ацетилхлорида известным способом [6] получены смеси α - и β -форм (V, IX) стереоизомеров ацетатов VI—VIII, X—XII, которые разделены ТСХ на окиси алюминия II степени активности. Константы полученных соединений приведены в табл. 2.

α - и β -2,2-Диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропираны из соответствующих α - и β -спиртов (XIII, XIV). а) Смесь 4 г (0,02 моля) α -2,2-диметил-4-этоксиметилтетрагидропиран-4-ола (XIII) [4] и 3,5 г (0,04 моля) ацетилхлорида нагревалась на водяной бане в течение 2 час. при 80—90°. Получено 3,2 г (65,4%) α -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (V); т. кип. 85—87/2 мм; n_D^{20} 1,4470; $R_f = 0,91$ из системы петголейный эфир — эфир (5:1).

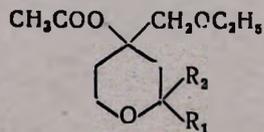
б) Из смеси 4 г (0,02 моля) β -2,2-диметил-4-этоксиметилтетрагидропиран-4-ола (XIV) и 3,5 г (0,04 моля) ацетилхлорида вышеописанным способом получен (63,3%) β -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (IX); т. кип. 116—118/2 мм; n_D^{20} 1,4560; $R_f = 0,75$ из системы петролейный эфир — эфир (5:1).

Гидролиз α - и β -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (X α , IX β). а) Смесь 7,5 г (0,03 моля) α -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (V α) и 20 г 15%-ного спиртового раствора KOH нагревалась в течение 30 мин. После обработки получено 2,2 г (36,0%) α -2,2-диметил-4-этоксиметилтетрагидропиран-4-ола (XIII); т. кип. 85—87°/6 мм; n_D^{20} 1,4510 совпадают с литературными данными [4].

б) Из смеси 9,2 г (0,04 моля) β -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (IX), 2,4 г 15%-ного спиртового раствора KOH в вышеописанных условиях в течение 145 мин. получено 3,6 г (48,6%) β -2,2-диметил-4-этоксиметилтетрагидропиран-4-ола (XIV); т. кип. 115—117°/4 мм; n_D^{20} 1,4580 совпадают с литературными данными [4].

α - и β -2,2-Диметилтетрагидропиран-4-альдегиды. а) Из смеси 18,4 г (0,08 моля) α -2,2-диметил-4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (V), 100 г муравьиной кислоты, 100 г 20%-ного раствора серной кислоты известным способом [6] получены: 1,3 г (11,7%) α -2,2-диметилтет-

Таблица 2



Соединение	R ₁	R ₂ , изомер	К-во исходных веществ, г				Выход		Молеку- лярная формула	Т. кип., °C/мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MR _D		C, %		H, %		R _f	Среда
			Mg	C ₂ H ₅ O CH ₂ Cl	пиранон	ацетил хлор.	г	%					найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено		
V	CH ₃	CH ₃ ^α	4,8	60	28,2	16	5,0	10,87	C ₁₂ H ₂₂ O ₄	85-87/2	1,4470	1,0506	58,89	60,36	62,68	62,60	9,90	9,56	0,91	Пет. эфир— эфир 5:1
IX		CH ₃ ^β					13,6	29,56		116-118/2	1,4560	1,0354	59,36	60,36	62,33	62,60	9,60	9,56	0,75	
VI		C ₂ H ₅ ^α	2,4	30	14,2	8	9,0	43,37	C ₁₃ H ₂₄ O ₄	94-96/3	1,4510	1,0390	63,54	64,99	63,80	63,90	9,60	9,86	0,81	Пет. эфир— эфир 1:2
X	CH ₃	C ₂ H ₅ ^β					10,0	48,19		122-124/3	1,4610	1,0168	65,93	64,99	63,85	63,90	10,20	9,86	0,64	
VII		i-C ₃ H ₇ ^α	3,4	42	10	11,3	7,5	43,63	C ₁₃ H ₂₄ O ₄	93-96/4	1,4470	1,0083	64,66	64,99	64,20	63,90	10,00	9,86	0,75	Пет. эфир— эфир 5:1
XI	H	i-C ₃ H ₇ ^β					7,3	42,46		111-113/3	1,4550	0,9970	65,42	64,99	64,40	63,90	10,20	9,86	0,55	
VIII		C ₂ H ₅ ^α	2,4	30	15,6	8	2,5	13,74	C ₁₄ H ₂₆ O ₄	100-101/3	1,4490	1,0260	67,94	69,61	66,26	65,11	10,23	10,07		
XII	CH ₃	C ₂ H ₅ ^β					11,6	66,43		129-130/3	1,4620	1,0044	70,59	69,61	65,30	65,11	9,80	10,07		

рагидропиран-4-альдегида (XV α); т. кип. 69—71/6 мм, n_D^{20} 1,4530; 2,4-динитрофенилгидразон плавится при 172°, не давая депрессии со смешанной пробой известного образца; 2,2 г (19,8%) β -2,2-диметилтетрагидропиран-4-альдегида с т. кип. 80—83/3 мм; n_D^{20} 1,4610. 2,4-динитрофенилгидразон плавится при 110—111°, не давая депрессии со смешанной пробой известного образца [4].

б) Из смеси 13 г (0,056 моля) β -2,2-диметил-4,4-этоксиметил-4-ацетокситетрагидропирана (IX), 80 г 20%-ного раствора серной кислоты получено 4,5 г (56,2%) β -2,2-диметилтетрагидропиран-4-альдегида (XVI β); т. кип. 80—84°/3 мм; n_D^{20} 1,4610. 2,4-Динитрофенилгидразон плавится при 110—111°, не давая депрессии со смешанной пробой известного образца [4].

α -, β - и γ -1,2,5-Триметил-4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидины (XVIII, α , β , γ). Исходные α - и β -1,2,5-триметил-4-этоксиметил-4-пиперидолы синтезированы как описано в [5]. Смесь 4,8 г (0,023 моля) α -1,2,5-триметил-4-пиперидола, 3,5 г (0,046 моля) ацетилхлорида нагревалась на водяной бане в течение 2 час. при 80—90°. После охлаждения добавлялось 10 мл воды и смесь экстрагировалась эфиром. Водный слой нейтрализовался поташом и экстрагировался эфиром; эфирный экстракт высушивался сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме. Получено 1,6 г (33,3%) γ -1,2,5-триметил-4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидин (XVIII γ); т. кип. 122—124°/6 мм; n_D^{20} 1,4680; d_4^{20} 1,0170; MR_D найдено 66,49, вычислено 67,26. Найдено %: С 64,42; Н 9,87; N 5,51. $C_{13}H_{25}NO_3$. Вычислено %: С 64,16; Н 10,35; N 5,75. Пикрат, оксалат, йодметилат и хлоргидрат выпадают в виде масел.

б) Из смеси 4,2 г (0,02 моля) β -1,2,5-триметил-4-этоксиметилпиперидола-4 и 3 г (0,039) ацетилхлорида вышеописанным способом получен 1 г (21,27%) α -эфира (XVII α) и 1 г (21,27%) β -эфира (XVII β). α -Эфир: т. кип. 103°/2,5 мм; n_D^{20} 1,4540; d_4^{20} 0,9885; MR_D найдено 66,75. Найдено %: С 64,56; Н 10,60; N 6,17. Оксалат, хлоргидрат, йодметилат и пикрат выпадают в виде масел. β -Эфир: т. кип. 113—114°/3 мм; n_D^{20} 1,4690; d_4^{20} 0,9958; MR_D найдено 68,93. Найдено %: С 64,73; Н 9,94; N 6,23; т. пл. йодметилата 149—151°. Найдено %: N 3,19. $C_{13}H_{25}NO_3 \cdot CH_2J$. Вычислено %: N 3,63. Хлоргидрат, оксалат, пикрат выпадают в виде масел.

α - и β -1,2,3,6-Тетраметил-4-этоксиметил-4-ацетоксипиперидины (XVIII, α , β). Из смеси 4,5 г (0,016 моля) пиперидола и 3 г (0,039 моля) ацетилхлорида вышеописанным способом получены: а) 1 г (19,0%) α -эфира (XVIII α); т. кип. 99—100°/2,5 мм; n_D^{20} 1,4780; d_4^{20} 1,0232; MR_D найдено 68,93, вычислено 71,84. Найдено %: С 64,81; Н 10,82; N 6,06. $C_{14}H_{27}NO_3$. Вычислено %: С 65,33; Н 10,57; N 5,47. Гидрохлорид, оксалат, йодметилат выпадают в виде масел.

б) 1,2 г (22,8%) β-эфира (XVIIIβ); т. кип. 109—110°/3 мм; n_D^{20} 1,4630; d_4^{20} 1,0251; M_{RD} найдено 69,13. Найдено %: С 65,38; Н 10,14; N 5,8. Т. пл. оксалата 154—156°; при дальнейшем нагревании расплав затвердевает и вновь плавится при 270°. Найдено %: С 55,80; Н 8,35; N 3,90. $C_{14}H_{27}NO_3 \cdot HOOC-COOH$. Вычислено %: С 55,33; Н 8,64; N 4,09. Гидрохлорид, йодметилат, пикрат выпадают в виде масел.

4-էթօքսիմեթիլ-4-ԱՅԵՏՕՔՍԻՏԵՏԻՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆՆԵՐԻ ԵՎ
4-էթօքսիմեթիլ-4-ԱՅԵՏՕՔՍԻՊԻՊԵՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ս. Հ. ՎԱՐԻԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Լ. Հ. ԱՎԵՏԻԱՆ Ե Վ. Պ. ՄԿՐՏՅԱՆ

Սինթեզված են 4-էթօքսիմեթիլ-4-ացետօքսիտետրահիդրոպիրաններ և 4-էթօքսիմեթիլ-4-ացետօքսիպիպերիդիններ՝ նրանց ֆիզիոլոգիական ակտիվությունն ուսումնասիրելու նպատակով:

Տետրահիդրոֆուրանի միջավայրում $HgCl_2$ ներկայությամբ էթօքսիմեթիլբրեթերների, մագնեզիումի և տեղակալված տետրահիդրոպիրան-4-ոնների փոխազդմամբ ստացված մագնեզիումի ալկոհոլատը ացետիլի ըլորիդի հետ գոյացրել է համապատասխան էսթերների տարածական իզոմերները (V—XII):

Ձույց է տրված, որ 4-էթօքսիմեթիլ-4-ացետօքսիպիպերիդինների տարածական իզոմերները (XVII—XVIII) ստացված են համապատասխան ըսպիրտների և ացետիլի ըլորիդի փոխազդմամբ:

SYNTHESIS OF 4-ETHOXYMETHYL-4- -ACETOXYTETRAHYDROPIRANES AND 4-ETHOXYMETHYL-4-ACETHOXYPIPERIDINES

S. H. VARTANIAN, A. S. NORAVIAN, L. H. AVETIAN and H. P. MKRTCHIAN

The synthesis of the title compounds was realised with the purpose of studying their physiological activity.

Treating the magnesium alcoholate obtained from the interaction between ethoxymethylchlorides, magnesium and substituted tetrahydropirane-4-ones in tetrahydrofuran medium in the presence of mercuric chloride with acetyl chloride the spatial isomers (V—XII) of the corresponding esters have been obtained.

The spacial isomers of 4-ethoxymethyl-4-acetoxypiperidines (XVII—XVIII) have been obtained by the interaction of the corresponding alcohols with acetylchloride.

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, 16, 189 (1963); 17, 436 (1964), Арм. хим. ж., 21, 33 (1968)

2. A. H. Beckett, J. Walker, J. Pharmacy and Pharmacol., 7, 1039, (1955); И. Н. Назаров, Н. С. Простаков, Н. И. Швецов, ЖОХ, 26, 2798 (1956).
3. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, Изв. АН СССР. ОХН, 1943, 50.
4. С. А. Варганян, А. С. Норавян, Л. О. Аветян, В. Н. Жамагорцян, А. П. Мкртчян, Арм. хим. ж. 24, 505 (1971).
5. С. А. Варганян, А. С. Норавян, Л. О. Аветян, В. Н. Жамагорцян, Арм. хим. ж., 24, 425 (1971).
6. H. J. Harper, A. H. Beckett, D. D. Balon, J. chem Soc., 1060, 2704.