

УДК 547.1+547.823.3+547.818.1+547.823.29+541.63

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НИТРИЛОВ ТЕТРАГИДРОПИРАНО-
 ВОГО, ТЕТРАГИДРОТИОПИРАНОВОГО
 И ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДОВ

А. Т. ТОСУНЯН, М. Р. БАГДАСАРЯН, В. Н. МАДАКЯН и
 С. А. ВАРТАНЯН

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

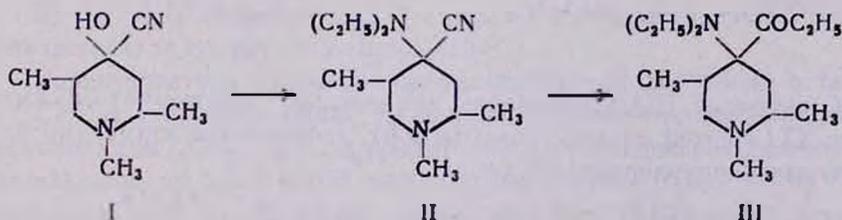
Поступило 10 III 1975

Исследованы взаимодействие 4-нитрилов азот-, кислород- и серусодержащих шести-
 членных гетероциклов с реактивами Гриньяра и стереоизомерия полученных соеди-
 нений.

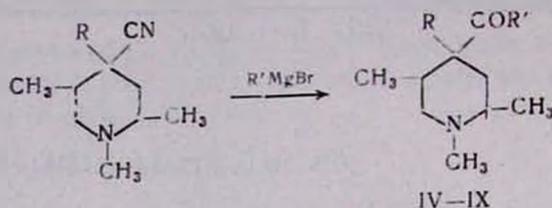
Табл. 3, библиографические ссылки 4.

В течение последних лет нами систематически исследуются превра-
 щения стереоизомерных 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианопиперидинов и
 2,2-диметил-4-амино-4-цианотетрагидропиранов [1—3]. Следует отме-
 тить, что чистые *цис*-соединения нам выделить не удалось. Они содер-
 жали ~10% *транс*-формы.

В продолжение исследований в настоящей работе изучены реакции
 вышеуказанных 4-амино-4-цианидов, а также их кислород- и серусодер-
 жащего аналога с реактивами Гриньяра. Взаимодействием реактивов
 Гриньяра с геометрически изомерными 1,2,5-триметил-4-диэтиламино-4-
 цианопиперидинами (II), которые в свою очередь образуются реакцией
 диэтиламина со стереоизомерными оксинитрилами I, получены *цис*- и
транс-1,2,5-триметил-4-диэтиламино-4-пропионилпиперидины (III).

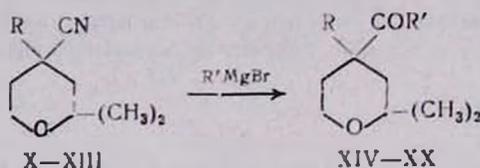


Синтезирован также ряд аминокетонов пиперидинового ряда IV—IX
 взаимодействием реактивов Гриньяра с аминоканидами.



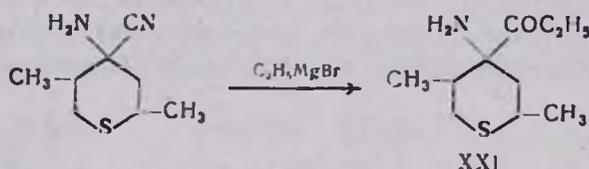
- IV. $R = C_6H_5NH$, $R' = C_2H_5$, V. $R = N$ -морфолил, $R' = C_2H_5$, VI. $R = C_6H_5NH$, $R' = C_6H_5$,
 VII. $R = N$ -морфолил, $R' = C_6H_5$, VIII. $R = C_6H_5NH$, $R' = C_6H_4CH_3$,
 IX. $R = N$ -морфолил, $R' = C_6H_4CH_3$.

Установлено, что 2,2-диметил-4-цианотетрагидропираниол-4 (X) и 2,2-диметил-4-амино-4-цианотетрагидропиранины (XI—XIII) реагируют с этил-, фенил- и толилмагниийбромидами, образуя соответствующие производные XIV—XX. В ИК спектрах последних имеются поглощения при 3420 (ОН), 1720 (C=O) и 1030 cm^{-1} (—C—O—C—). С помощью ТСХ и ГЖХ показано наличие двух форм (α и β).



- X. $R = OH$, XI. $R = N$ -морфолил, XII. $R = C_6H_5NH$, XIII. $R = C_6H_5CH_2NH$,
 XIV. $R = CH$, $R' = C_2H_5$, XV. $R = OH$, $R' = C_6H_5$, XVI. $R = OH$, $R' = C_6H_4CH_3$,
 XVII. $R = N$ -морфолил, $R' = C_2H_5$, XVIII. $R = N$ -морфолил, $R' = C_6H_5$,
 XIX. $R = C_6H_5NH$, $R' = C_6H_5$, XX. $R = C_6H_5CH_2NH$, $R' = C_6H_5$.

Получены также стереоизомерные 2,5-диметил-4-амино-4-цианотетрагидропиранины [4], образующие с этилмагнийбромидом ожидаемые стереоизомерные 2,5-диметил-4-амино-4-пропионилтетрагидропиранины (XXI).



С помощью ТСХ установлено, что каждый стереоизомерный аминокетон XXI состоит из двух форм (α и β), являющихся эписимерами по C_2 тетрагидропиранинового цикла.

Экспериментальная часть

Исходный 2,2-диметил-4-цианотетрагидропираниол-4 получен по [2].

1,2,5-Триметил-4-диалкиламино-4-цианопиперидины. Смесь 0,05 моля соответствующего амина и 30 мл метанола оставлена с хлоркальциевой трубкой в течение 10 суток на холоду. После удаления метанола по-

лученные кристаллы промыты охлажденным до -5° петролейным эфиром. Выходы и константы полученных соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1

1,2,5-Триметил-4-диалкиламино-4-пиперидины

| R | Выход, % | Т. пл., °C | Т. пл., °C | | С, % | | Н, % | | N, % | |
|---------------|----------|---------------|------------|------------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|
| | | | цитрат | гидро- хлорид | найдено | вычис- лено | найдено | вычис- лено | найдено | вычис- лено |
| $(C_2H_5)_2N$ | 53,8 | 139—140 | 86—88 | 158—159 | 69,80 | 69,90 | 11,40 | 11,28 | 18,55 | 18,81 |
| C_6H_5NH | 47,9 | 134—135 | 65—67 | — | 73,84 | 74,03 | 8,87 | 8,69 | 17,06 | 17,26 |
| C_6H_5ON | 39,0 | 176—177 | — | 93—95 | 65,60 | 65,78 | 9,78 | 9,76 | 17,79 | 17,71 |

Взаимодействие реактива Гриньяра с аминонитрилами пиперидинового и тетрагидропиранового рядов. К эфирному раствору алкилмагниийбромида, приготовленному из 0,14 г-ат магния и 0,14 моля алкилбромида в 50 мл абс. эфира, в течение 30 мин. прибавляют эфирную суспензию 0,034 моля нитрила. Реакционную массу нагревают 6 час. при кипении эфира и на следующий день выливают на смесь 70 г льда и 41 мл конц. HCl. Эфирный слой отделяют, а кислый водный кипятят 2 часа, нейтрализуют и насыщают поташом, экстрагируют несколько раз эфиром. Эфирные вытяжки объединяют, высушивают над прокаленным сернокислым магнием. После удаления эфира полученный аминокетон перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают, если остается твердый остаток.

Выходы и константы полученных аминокетонов приведены в табл. 2 и 3.

Синтез стереоизомерных 1,2,5-триметил-4-диэтиламино-4-пропионилпиперидинов (III). а) Аналогично из тех же количеств магния и этилбромида получают эфирный раствор этилмагниийбромида. Взаимодействием этилмагниийбромида с 7,6 г (0,034 моля) *цис*-1,2,5-триметил-4-диэтиламино-4-дианоиперидина (II) и обработкой, описанной выше, получают *цис*-кетон III.

б) Из *транс*-аминоцианида II и этилмагниийбромида, взятых в тех же количествах, получают *транс*-кетон III.

Характеристика синтезированных соединений приведена в табл. 2.

Синтез стереоизомерных 2,5-диметил-4-амино-4-пропионилтетрагидротиопиранов (XXI). а) К эфирному раствору этилмагниийбромида, приготовленному из 2,3 г (0,092 г-ат) магния и 14,3 г (0,092 моля) бромистого этила в 30 мл абс. эфира, прибавляют 3,9 г (0,023 моля) *транс*-стереоизомера 2,5-диметил-4-амино-4-цианотetraгидротиопирана. После нагревания при кипении эфира в течение 6 час. и обычной обработки получают 2,9 г (53,3%) *транс*-стереоизомера 2,5-диметил-4-амино-4-пропионилтетрагидротиопирана (XXI). Т. кип. $144-146^{\circ}/13$ мм, n_D^{20} 1,5080, d_4^{20} 0,9973, M_{RD} 55,88, выч. 55,41. Найдено %: С 66,03; Н 9,58; N 7,48;

1,2,5-Триметил-1-диалкиламмино-4-кетопиперидины

Таблица 2

| R | R' | Выход, % | T, кип., °C/мм | T, пл., °C | n _D ²⁰ | d ₄ ²⁰ | Элиментарный анализ, 2, 3 | | T, пл., °C | C, % | | H, % | | N, % | |
|---|---|----------|-------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | | | | | | | R _f (α, β) | длиннотрофен-нигила-разона | | найденно | вычислено | найденно | вычислено | найденно | вычислено |
| (C ₂ H ₅) ₂ N | C ₂ H ₅ , цис. | 62,9 | 95-98/4 | — | 1,4650 | 0,9014 | 0,76 | 121 | 181/71,51 | 70,81 | 11,20 | 11,88 | 11,77 | 11,01 | |
| (C ₂ H ₅) ₂ N | C ₂ H ₅ , транс. | 59,9 | — | 57 | — | — | 0,64 | 129 | 198/71,40 | 70,81 | 11,60 | 11,88 | 11,24 | 11,01 | |
| C ₄ H ₉ NH | C ₂ H ₅ | 60,6 | — | 50 | — | — | 0,67 | 123 | 149/74,07 | 74,41 | 8,81 | 9,55 | 10,89 | 10,21 | |
| C ₄ H ₉ NH | C ₂ H ₅ | 68,4 | — | 68 | — | — | 0,51 | 185 | 190/78,01 | 78,22 | 7,93 | 8,12 | 7,95 | 8,62 | |
| O(CH ₂) ₄ N | C ₂ H ₅ | 59,6 | — | 57 | — | — | 0,84 | 139 | 197/66,93 | 67,12 | 10,67 | 10,51 | 10,24 | 10,43 | |
| O(CH ₂) ₄ N | C ₂ H ₅ | 56,1 | — | 74 | — | — | 0,57 | 152 | 174/73,37 | 72,12 | 8,75 | 8,91 | 7,93 | 8,85 | |
| O(CH ₂) ₄ N | C ₄ H ₉ CH ₂ | 53,6 | 153-155,3 | — | 1,5500 | — | 0,41 | 102 | 194/72,09 | 72,69 | 9,57 | 9,15 | 8,69 | 8,47 | |
| C ₄ H ₉ NH | C ₄ H ₉ CH ₂ | 59,9 | 164/2 | — | 1,5480 | 1,0590 | 0,53 | 149 | 217/78,50 | 78,53 | 8,39 | 8,38 | 7,92 | 8,32 | |

Таблица 3

2,2-Диметил-4-окси(амино)-4-кетотетрагидропираны

| R | R' | Выход, % | Т. кип., °C/мм | Т. пл., °C | n _D ²⁰ | d ₄ ²⁰ | Этилацетат : гексан, 1 : 5 R _f (α, β) | | Т. пл., °C | | С, % | | Н, % | | N, % | |
|--|---|----------|-------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|--|------|--------------------------------------|---------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|
| | | | | | | | | | динитро- фенил- гидра- зона | пикрата | найдего | вычис- лено | найдего | вычис- лено | найдего | вычис- лено |
| HO | C ₂ H ₅ | 62,4 | 91—92/8 | — | 1,4580 | 0,9924 | 0,39 | 0,63 | 101—102 | — | 64,62 | 64,48 | 9,60 | 9,73 | — | — |
| HO | C ₆ H ₅ | 61,9 | 160—162/6 | 112 | — | — | 0,49 | 0,74 | 128—129 | — | 71,34 | 71,76 | 7,80 | 7,74 | — | — |
| HO | C ₆ H ₅ CH ₃ | 73,7 | 178—182/6 | — | 1,5340 | 1,1054 | 0,40 | 0,67 | 143—144 | — | 72,48 | 72,55 | 8,69 | 8,12 | — | — |
| O(CH ₃) ₄ N | C ₆ H ₅ | 69,0 | — | 66 | — | — | 0,50 | 0,68 | 125—126 | 95—96 | 72,05 | 71,26 | 8,30 | 8,31 | 4,75 | 4,62 |
| O(CH ₃) ₄ N | C ₆ H ₅ | 57,1 | 152—158/8 | — | 1,4890 | 1,0547 | 0,60 | 0,77 | 134—135 | 166—167 | 66,21 | 65,84 | 9,77 | 9,86 | 5,93 | 5,48 |
| C ₆ H ₅ NH | C ₆ H ₅ | 64,2 | — | 54—55 | — | — | 0,55 | 0,81 | 145 | 82—83 | 77,43 | 77,63 | 7,94 | 7,49 | 4,73 | 4,52 |
| C ₆ H ₅ CH ₂ NH | C ₆ H ₅ | 41,0 | — | 66 | — | — | 0,41 | 0,75 | 132—135 | 90—91 | 77,29 | 77,98 | 7,09 | 7,78 | 4,18 | 4,36 |

S 16,91. $C_{10}H_{17}NOS$. Вычислено %: C 65,54; H 9,35; N 7,09; S 17,45. R_1 , 0,45; R_2 , 0,79 (Al_2O_3 , II степени активности, этилацетат—гексан, 2:3), т. пл. динитрофенилгидразона 150—151° (этанол), т. пл. пикрата 135° (спирт).

б) В тех же условиях взаимодействием 5,8 г (0,034 моля) *цис*-стереоизомера 2,5-диметил-4-амино-4-цианотетрагидротииопирана с этилмагнийбромидом, приготовленным из 3,4 г (0,14 *г-ат*) магния и 15,3 г (0,14 моля) этилбромид в 70 мл эфира, после обычной обработки получают 2,7 г (43,3%) *цис*-стереоизомера 2,5-диметил-4-амино-4-пропионилтетрагидротииопирана (XXI). Т. кип. 122—124°/11 мм, n_D^{20} 1,5050, d_4^{20} 0,9668, M_{RD} 56,22, выч. 55,41. Найдено %: C 66,49; H 9,74; N 7,21, S 17,01. Вычислено %: C 65,54; H 9,35; N 7,09; S 17,45. R_1 , 0,53, R_2 , 0,81 (Al_2O_3 , II степени активности, этилацетат—гексан, 2:3), т. пл. динитрофенилгидразона 165—166° (этанол), т. пл. пикрата 141° (этанол).

1, 2, 5-ՏՐԻՄԵԹԻԼ-4-ԱՄԻՆՈ-4-ՑԻԱՆՊԻՊԵՐԻԴԻՆՆԵՐԻ,
2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆՈ-4-ՑԻԱՆՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆՆԵՐԻ
և ՆՍԵՏՐԱՀԻԴՐՈԹԻՈՊԻՐԱՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Հ. Հ. ԹՈՍՍՈՆԻԱՆ, Մ. Ռ. ԲԱԳԴԱՍԱՐԻԱՆ, Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆԿՅԱՆ

Հաստատված է, որ 2,2-դիմեթիլ-4-ցիանտետրահիդրոպիրան-4-ուր և 2,2-դիմեթիլ-4-ամինո-4-ցիանտետրահիդրոպիրանները փոխազդելով էթիլ-, ֆենիլ- և տոլիլմագնեզիումի բրոմիդների հետ գոյացնում են համապատասխանաբար 4-պրոպիոնիլ-, բենզիլ- և ալիլմեթիլբենզիլ ածանցյալները: Ցիս- և տրանս-1,2,5-տրիմեթիլ-4-դիէթիլամինո-4-ցիանպիրիդինները էթիլմագնեզիումի բրոմիդի հետ գոյացնում են համապատասխան երկրաչափական իզոմեր պրոպիոնիլ ածանցյալները:

Անալոգ ձևով ստացված են մի շարք 4-կետո-4-ամինոպիրիդիններ և ցիս- ու տրանս-2,5-դիմեթիլ-4-պրոպիոնիլտետրահիդրոպիրաններ: Մասս- և իվ սպեկտրոսկոպիայի միջոցով հաստատված է ստացված միացությունների կառուցվածքը: Նյութերի մաքրությունը ստուգված է նրաչերտ քրոմատոգրաֆիայի եղանակով:

TRANSFORMATIONS OF 1,2,5-TRIMETHYL-4-AMINO-4-CYANO-
PIPERIDINES, 2,2-DIMETHYL-4-DIALKYLAMINO-4-CYANO-
TETRAHYDROPYRANS AND TETRAHYDROTHIOPYRANS

H. H. TOSSOUNIAN, M. R. BAGHDASSARIAN, V. N. MADAKIAN
and S. H. VARTANIAN

By the interaction of 1,2,5-trimethyl-4-amino-4-cyanopiperidines, 2,2-dimethyl-4-dialkylamino-4-cyanotetrahydropyrans and tetrahydrothiopyrans with Grignard reagents, the corresponding ketones of the piperidine, tetrahydropyran and thiopyran series were obtained. A number of stereoisomeric ketones were separated by chromatography.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Варганян, А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 25, 163 (1972).
2. А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Р. Г. Мирзоян, С. А. Варганян, Арм. хим. ж., 28, 216 (1975).
3. С. А. Варганян, А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 27, 418 (1974).
4. В. Н. Мадакян, А. О. Тосунян, Р. Г. Мирзоян, С. А. Варганян, Арм. хим. ж., 29, 66 (1976).