

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО  
ЗАМЕЩЕННЫХ И НЕЗАМЕЩЕННЫХ ЭФИРОВ  
ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВОГО РЯДА

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

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

Поступило 29 VI 1979

На основе алкилзамещенных 4-формилтетрагидропиранов разработаны методы получения эфиров  $\beta$ -оксипропионовых, акриловых, пропионовых кислот, их аминоэфиров, амидов и гидразидов, содержащих в  $\beta$ -положении тетрагидропирановое кольцо.

Табл. 4, библиограф. ссылки 4.

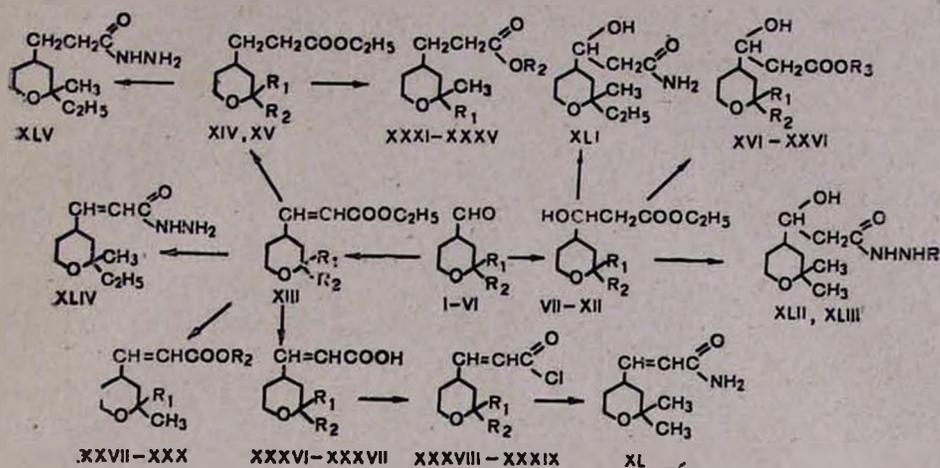
Недавно нами сообщалось о синтезе функционально замещенных и незамещенных пропионовых кислот пиперидинового [1] и тетрагидропиранового [2] рядов. Для изучения изменения биологической активности этого ряда соединений при замене гетероатома гетероцикла на кислород нами разработаны методы синтеза некоторых ранее неизвестных пропионовых кислот тетрагидропиранового ряда. В качестве исходных веществ использованы 4-формилтетрагидропираны [3], взаимодействием которых с этилбромацетатом в присутствии цинка получены  $\beta$ -оксиэфиры VII—XII, а с карбэтоксиметилентрифенилфосфораном [4] — эфир акриловой кислоты XIII. Гидрированием XIII и этилового эфира  $\beta$ -(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты в присутствии Pt катализатора получены соответственно XIV, XV (см. схему).

Для испытания биологических свойств нами получены аминоэфиры XVI—XXVI, XXVII—XXX и XXXI—XXXV.

Строение полученных  $\beta$ -оксиэфиров VII—XIII, эфиров и их аминокислот подтверждено данными ИК спектров, где проявляются поглощения гидроксильной ( $3300\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ ), непредельной ( $1650\text{ см}^{-1}$ ) и сложноэфирной групп ( $1720\text{--}1730\text{ см}^{-1}$ ).

Синтезированы также амиды акриловой (XL) и  $\beta$ -оксипропионовой (XLI) кислот,  $m/e$  которых соответственно равны 197 и 215. Гидразиды XLII—XLV синтезированы взаимодействием соответствующих эфиров с гидразингидратом или фенилгидразином, строение которых также установлено ИК и масс-спектрами. Так, например,  $m/e$  гидразида XLIII 292, а XLII 216. Проведено изучение противосудорожных, психотропных, ко-

ронаторасширяющих, адренергических, противовоспалительных и анти-бактериальных свойств синтезированных соединений. Установлено, что соединения обладают слабо выраженным коронарорасширяющим свойством.



### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20, масс-спектры—на MX-1303.

**Этиловые эфиры β-окси-β-[2-алкил(диалкил)-4-тетрагидропиранил]-пропионовых кислот (VII—XII).** К 12 г (0,18 г-ат) цинковых стружек при перемешивании добавляют 15—20 мл раствора, полученного из 28,4 г (0,17 моля) этилбромацетата, 0,16 моля одного из альдегидов I—VI в 25 мл сухого бензола, 10 мл абс. эфира. До начала реакции нагревают колбу. Смесь перемешивают и постепенно прибавляют оставшийся раствор так, чтобы смесь умеренно кипела, перемешивание продолжают еще 1,5 часа, охлаждают колбу в ледяной бане и обрабатывают 15% серной кислотой до кислой реакции. Экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выходы и константы полученных β-оксиэфиров VII—XII приведены в табл. 1.

**Аминоэфиры β-окси-β-[2алкил(диалкил)-4-тетрагидропиранил]пропионовых кислот (XVI—XXVI).** 0,02 моля натриевой соли β-оксиэфиров VII—XII, приготовленной по [3], 0,022 моля γ(β)-аминохлорида и 30 мл диметилформамида при перемешивании нагревают 8 час. при 100—110°. Отгоняют растворитель, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выходы и константы аминоэфиров XVI—XXVI приведены в табл. 2.

**Этиловый эфир β-(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты (XIII).** К суспензии 34,8 г (0,1 моля) карбэтоксиметилентрифенилфосфорана в 50 мл бензола прибавляют при комнатной температуре

14,2 г (0,1 моля) альдегида I [3] и реакционную массу перемешивают 4,5 часа при 80°. Отгоняют растворитель, остаток промывают эфиром, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 18,6 г (88%) эфира XIII. Т. кип. 98—100°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4690,  $d_4^{20}$  1,0060. Найдено %: С 68,00; Н 9,40.  $C_{12}H_{20}O_3$ . Вычислено %: С 67,89; Н 9,49.

Таблица 1

$\beta$ -Оксиэфиры VII—XII

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	С, %		Н, %	
							найдено	вычислено	найдено	вычислено
VII	CH <sub>3</sub>	H	52	120—121/2	1,4640	1,0643	61,21	61,08	9,25	9,32
VIII	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	67	142—144,3	1,4665	1,0510	61,04	63,90	9,83	9,90
IX	н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	71	135—136/2	1,4630	1,0300	64,06	63,90	10,02	9,90
X	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90	129—131/2	1,4650	1,0558	62,51	62,58	9,56	9,62
XI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	148—151/2	1,4710	1,0310	65,14	65,08	10,21	10,14
XII	н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	85	147—149/2	1,4670	1,0226	65,16	65,08	10,24	10,14

Этиловый эфир  $\beta$ -(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (XIV). 10 г акрилового эфира XIII в 30 мл абс. этанола в присутствии платинового катализатора гидрируют в течение 30 час. После отгонки спирта остаток перегоняют в вакууме. Получают 8,5 г (85,0%) эфира XIV. Т. кип. 100—102°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,4510,  $d_4^{20}$  0,9720. Найдено %: С 67,20; Н 10,41.  $C_{12}H_{22}O_3$ . Вычислено %: С 67,25; Н 10,34.

Этиловый эфир  $\beta$ -(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (XV). Аналогично из 6 г этилового эфира  $\beta$ -(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты [5] получают 5,7 г (95,0%) эфира XV. Т. кип. 104°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4520,  $d_4^{20}$  0,9665. Найдено %: С 68,30; Н 10,64.  $C_{13}H_{24}O_3$ . Вычислено %: С 68,38; Н 10,59. Аминоэфиры XXVII—XXX и XXXI—XXXIII получены аналогично XVI—XXVI. Константы приведены в табл. 3 и 4.

$\beta$ -(2,2-Диметил-4-тетрагидропиранил)акриловая кислота (XXXVI). К раствору 5,2 г (0,13 моля) едкого натра в 15 мл воды при перемешивании прикапывают 27,5 г (0,13 моля) эфира акриловой кислоты XIII. После экзотермической реакции перемешивают еще 1 час при 60—65°. Нейтрализуют соляной кислотой, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 16,5 г (69,3%) акриловой кислоты XXXVI. Т. пл. 102°. Найдено %: С 65,11; Н 8,81.  $C_{10}H_{16}O_3$ . Вычислено %: С 65,19; Н 8,75.

$\beta$ -(2-Метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловая кислота (XXXVII). Аналогично из 22,6 г (0,1 моля) этилового эфира  $\beta$ -(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты [5] и 4 г едкого натра в 20 мл воды получают 17,4 г (87,8%) XXXVII. Т. пл. 68°. Найдено %: С 66,55; Н 9,21.  $C_{11}H_{18}O_3$ . Вычислено %: С 66,64; Н 9,15.

## Аминоксифиры XVI—XXVI

Таблица 2

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	C, %		H, %		N, %		Т. пл. гидрохлорида или оксалата*, °С
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
XVI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64	163—165/2	1,4715	61,58	61,51	9,90	9,95	5,19	5,12	78
XVII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60	173—175/2	1,4730	62,76	62,68	10,24	10,17	4,78	4,87	81
XVIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	55	178—180/2	1,4760	64,80	64,72	10,61	10,54	4,38	4,44	52
XIX	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	59	175—177/1	1,4830	65,95	66,02	10,22	10,15	4,21	4,27	88
XX	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	57	208/3	1,4895	62,06	61,98	9,41	9,48	4,31	4,25	70
XXI	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	70	174/2	1,4740	63,68	63,75	10,28	10,36	4,71	4,64	тпр.
XXII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	183—185/2	1,4660	63,79	63,75	10,39	10,36	4,59	4,64	61*
XXIII	H	н-с-С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	49	200—202/2	1,4740	63,83	63,75	10,43	10,36	4,57	4,64	74*
XXIV	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	84	175—177/1	1,4760	65,68	65,61	10,62	10,70	4,31	4,25	59
XXV	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	81	210—211/2	1,4900	66,75	66,82	10,41	10,33	4,18	4,10	108,93*
XXVI	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N	85	231—234/4	1,4910	63,02	62,94	9,73	9,68	4,13	4,07	59*

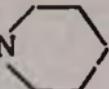
Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
XXVII	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	61
XXVIII	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	83
XXIX	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N 	58
XXX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	62
XXXI	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	53
XXXII	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	69
XXXIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	70
XXXIV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	76
XXXV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	76

Таблица 3

## Аминоэфиры XXVII—XXX

Т. кип., °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	С, %		Н, %		N, %		Т. пл. гидро-хлорида или оксала <sup>а</sup> , °С
		найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
147—149/2	1,4705	66,94	66,88	9,98	10,10	5,28	5,20	74
157—159/2	1,4712	68,58	68,64	10,60	10,50	4,62	4,70	69*
170—173/2	1,4900	69,78	69,86	10,13	10,09	4,46	4,52	88*
153—156/2	1,4760	67,72	67,80	10,25	10,31	4,86	4,94	135

Таблица 4

## Аминоэфиры XXXI—XXXV

149/2	1,4535	66,33	66,38	10,72	10,66	5,18	5,11	78
160—161/2	1,4630	68,22	68,18	11,03	11,10	4,58	4,67	65*
153—155/2	1,4595	67,22	67,32	11,00	10,94	4,94	4,90	82
160—163/1	1,4650	69,00	68,96	11,28	11,25	4,50	4,46	73*
145—147/2	1,4620	66,41	66,38	10,71	10,77	5,10	5,16	116*

*Хлорангидрид β-(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты (XXXVIII)*. Смесь 15,5 г (0,084 моля) кислоты XXXVI, 11,9 г (0,1 моля) хлористого тионила и 30—35 мл сухого бензола, перемешивая, нагревают 1,5 часа при 55—60°. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 14,0 г (82,3%) хлорангидрида кислоты XXXVIII,  $p_D^{20}$  1,4975. Найдено %: С 59,18; Н 7,40; Cl 17,54.  $C_{10}H_{15}ClO_2$ . Вычислено %: С 59,26; Н 7,46; Cl 17,49.

*Хлорангидрид β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты (XXXIX)*. Аналогично из 8 г (0,04 моля) кислоты XXXVII, 6,5 г (0,055 моля) хлористого тионила и 15—20 мл сухого бензола получают 5,6 г (64,3%) хлорангидрида XXXIX. Т. кип. 108—110°/2 мм,  $p_D^{20}$  1,4990. Найдено %: С 61,02; Н 7,84; Cl 16,29.  $C_{11}H_{17}ClO_2$ . Вычислено %: 60,96; Н 7,84; Cl 16,29.

*Амид β-(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты (XL)*. 50 мл абс. эфира при охлаждении льдом насыщают 1,7 г (0,1 моля) сухого аммиака, постепенно добавляют 9,2 г (0,05 моля) хлорангидрида XXXVIII. Через день обрабатывают раствором поташа, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 8,4 г (93,1%) амида XL. Т. пл. 115° (этил-ацетат). Найдено %: С 65,39; Н 9,42; N 7,58.  $C_{10}H_{17}NO_2$ . Вычислено %: 65,54; Н 9,35; N 7,64.

*Амид β-окси-β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (XLI)*. В стеклянную ампулу помещают 5 г (0,02 моля) этилового эфира β-окси-β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты [5] и 0,03 моля 25% водного аммиака. Ампулу запаивают и оставляют до образования гомогенной массы (около 60 час.). После удаления воды остаток перегоняют в вакууме. Получают 3 г (68,1%) амида XLI. Т. кип. 175—178°/2 мм,  $p_D^{20}$  1,4980. Найдено %: С 61,30; Н 9,90; N 6,42.  $C_{12}H_{21}NO_3$ . Вычислено %: С 61,36; Н 9,83; N 6,50.

*Гидразид β-окси-β-(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (XLII)*. Смесь 3 г (0,013 моля) эфира кислоты VII и 0,6 г (0,013 моля) гидразингидрата нагревают с обратным холодильником при 100—110° 1 час. После удаления легких фракций оставшая масса кристаллизуется. Получают 2,6 г (94,0%) гидразида XLII. Т. пл. 139° (петр. эфир). Найдено %: С 55,61; Н 9,26; N 13,04.  $C_{10}H_{20}N_2O_3$ . Вычислено %: С 55,53; Н 9,32; N 12,95.

*Фенилгидразид β-окси-β-(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты (XLIII)*. Аналогично из 8 г (0,034 моля) β-окси-β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)пропионовой кислоты [5] и 3,7 г (0,035 моля) фенилгидразина получают 4 г (39,6%) гидразида XLIII. Т. пл. 163° (петр. эфир). Найдено %: С 65,77; Н 8,32; N 9,63.  $C_{16}H_{24}N_2O_3$ . Вычислено %: С 65,72; Н 8,27; N 9,58.

*Гидразид β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты (XLIV)*. Аналогичным способом из 3 г (0,013 моля) этилового эфира β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранил)акриловой кислоты [5] и 0,6 г (0,013 моля) гидразингидрата получают 2,2 г (81,2%) гидразида

XLIV. Т. пл. 52° (спирт). Найдено %: С 62,27; Н 9,56; N 13,26.  $C_{11}H_{20}N_2O_2$ . Вычислено %: С 62,23; Н 9,49; N 13,19.

Гидразид β-(2-метил-2-этил-4-тетрагидрапиранил)пропионовой кислоты (XLV). Аналогично из 4 г (0,017 моля) эфира [5] и 1,7 г (0,035 моля) гидразингидрата получают 3,4 г (92,3%) гидразида XLV. Т. кип. 154—157°/4 мм,  $n_D^{20}$  1,4843. Найдено %: С 61,57; Н 10,40; N 13,18.  $C_{11}H_{22}N_2O_2$ . Вычислено %: С 61,64; Н 10,34; N 13,07.

ՏԵՏՐԱԷԻՐՈՊԻՐԱՆԻ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ  
ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԵՎ ԶՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ  
ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Բ. Հ. ԿՈՒՌՈՅԱՆ, Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ստուգելու համար սինթեզվել են տետրահիդրոպիրանային շարքի ֆունկցիոնալ տեղակալված և չտեղակալված պրոպիոնատթուների և նրանց ամինոէսթերները, մի շարք ամիդներ և հիդրազիդներ: Փորձարկումներից պարզվել է, որ այդ շարքի միացությունները ցուցաբերում են կորոնար անոթները լայնացնելու հատկություն:

## SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED AND NON-SUBSTITUTED PROPIONIC ACID ESTERS CONTAINING A TETRAHYDROPYRAN RING

R. H. KUROYAN, N. S. HAROUTYUNIAN and S. H. VARTANIAN

Functionally substituted and non-substituted propionic acids and their aminoesters, a number of amides and hydrazides have been synthesized with the aim of investigating their biological properties.

It was established that these compounds display coronarodilating properties.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. P. A. Куроян, Н. С. Арутюнян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 32, 555 (1979).
2. P. A. Куроян, Н. С. Арутюнян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 32, 546 (1979).
3. P. A. Куроян, Н. С. Арутюнян, С. А. Минасян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 30, 516 (1977).
4. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rügge, G. Ryser, P. Zeller, Helv. Chim Acta, 40, 1242 (1957).