

ПОЛУЧЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
 2,2-ДИМЕТИЛ-5-КАРБОКСИМЕТИЛТЕТРА-
 ГИДРОПИРАН-4-ОНА

С. А. ВАРТАНЯН, Э. А. АБГАРЯН и Э. В. ОГАНЕСЯН

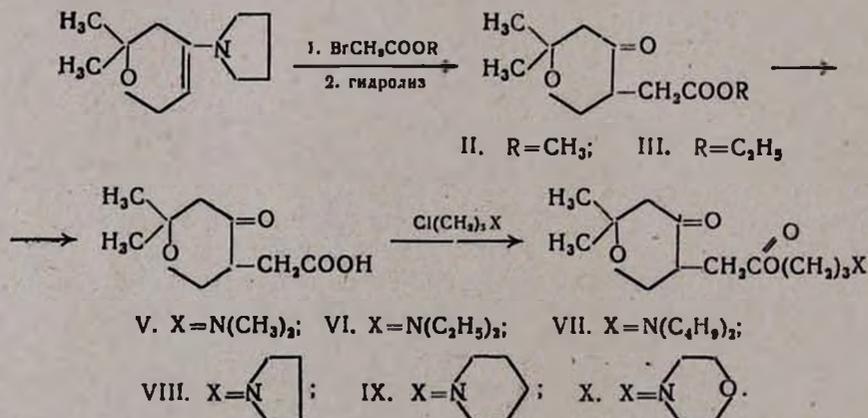
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 9 II 1979

С-алкилированием пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она эфирами бромуксусной кислоты получены эфиры 2,2-диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-она. Получены также некоторые β-диалкиламиноэтиловые и γ-диалкиламинопропильные эфиры этой кислоты.

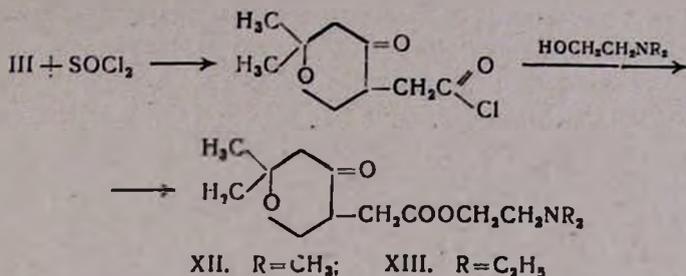
Табл. 1, библиографические ссылки 1.

С целью синтеза новых физиологически активных соединений из ряда замещенных тетрагидропиран-4-онов С-алкилированием пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) [1] метиловым и этиловым эфирами бромуксусной кислоты получены соответственно 2,2-диметил-5-карбметокси- (II) и 2,2-диметил-5-карбэтоксиметилтетрагидропиран-4-оны (III), омыление которых дает соответствующую кислоту (IV). Последняя реагирует с γ-диалкиламинопропилхлоридами и дает аминоэфиры V—X.



Действием хлористого тионила на кислоту IV получен ожидаемый хлорангидрид (XI), который ввиду осмоления во время перегонки вводили

в реакцию с β -диалкиламиноэтаноллами без перегонки и получили β -диалкиламиноэтиловые эфиры (XII, XIII).



Испытание на физиологическую активность полученных солей аминоэфиров проводилось в лаборатории коронарного кровообращения ИТОХ АН Арм. ССР под руководством Алексаняна. Опыты показали, что соли аминоэфиров V, VIII при внутривенном введении в дозах 1—3 мг/кг приводят к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на 20—30% в течение двух и более часов. Соединения VII и X обладают кратковременным гипотензивным свойством. Почти все соли аминоэфиров обладают слабым анальгетическим свойством.

Экспериментальная часть

Чистота и индивидуальность полученных соединений проверена методом ГЖХ. Стеклянная колонка, $l=2,4$ м, жидкая фаза—силикон ХЕ-60 на силикагеле, газ-носитель (азот) $P=0,5$ атм, $t_k 110^\circ$.

2,2-Диметил-5-карбметоксиметилтетрагидропиран-4-он (II). К смеси 60 г (0,33 моля) I и 80 мл сухого метанола при перемешивании в течение 10 мин. добавляют 52 г (0,34 моля) метилового эфира бромуксусной кислоты. Нагревают реакционную смесь до 65° и продолжают перемешивание при этой температуре 4 часа. Добавляют 40 мл воды и продолжают перемешивание при $65\text{—}70^\circ$ еще 2 часа. После удаления основной части метанола (70 мл) добавляют 30 мл воды и подкисляют соляной кислотой. Реакционную смесь экстрагируют эфиром, эфирный экстракт промывают водой и сушат над серноокислым магнием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 36,1 г (66,2%) 2,2-диметил-5-карбметоксиметилтетрагидропиран-4-она с т. кип. $110\text{—}112^\circ/3,5$ мм, n_D^{20} 1,4618, d_4^{20} 1,1416, MR_D 48,20, выч. 49,49. Найдено %: С 61,46; Н 7,92. $C_{10}H_{16}O_4$. Вычислено %: С 60; Н 8,0.

2,2-Диметил-5-карбэтоксиметилтетрагидропиран-4-он (III). Аналогично вышеописанному из 54,3 г (0,3 моля) I, 75 мл абс. метанола и 52,3 г (0,33 моля) этилового эфира бромуксусной кислоты получают 40,8 г (63,5%) 2,2-диметил-5-карбэтоксиметилтетрагидропиран-4-она с т. кип. $96\text{—}98^\circ/2,5$ мм, n_D^{20} 1,4542, d_4^{20} 1,075, MR_D 54,10, выч. 54,11. Найдено %: С 61,87; Н 7,54. $C_{11}H_{18}O_4$. Вычислено %: С 61,21; Н 8,41.

2,2-Диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-он (IV). К 10,5 г (0,19 моля) едкого кали в 50 мл 90% метанола при перемешивании до-

бавляют 25,5 г (0,123 моля) II. Смесь нагревают 1 час при 60° и оставляют при комнатной температуре на ночь. После удаления метанола в вакууме к остатку добавляют 15 мл воды, экстрагируют эфиром, водный экстракт подкисляют соляной кислотой, экстрагируют эфиром (7—8 раз по 30 мл). Эфирный экстракт сушат над сернистым магнием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 18 г (76%) кислоты IV с т. кип. 153—155°/3 мм, т. пл. 124—125°. Найдено %: С 58,42; Н 8,05. C₉H₁₄O₄. Вычислено %: С 58,06; Н 7,53.

γ-Диалкиламинопропиловые эфиры 2,2-диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-она (V—X). Смесь 9,2 г (0,05 моля) IV, 100 мл сухого ацетона, 0,06 моля *γ*-диалкиламинопропилхлорида и 18 г хорошо растертого безводного поташа перемешивают при 52—53° 25 час., затем отфильтровывают, твердую массу промывают сухим ацетоном. После отгонки ацетона остаток перегоняют в вакууме. Константы полученных аминоэфиров приведены в таблице.

Таблица

γ-Аминопропиловые эфиры 2,2-диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-она (V—X)

Соединение	X	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	N, %		Т. пл., °С	
						найдено	вычислено	оксалат	йодметилат
V	N(CH ₃) ₂	69	171—172/6	1,4650	1,030	5,43	5,16	104	126—127
VI	N(C ₂ H ₅) ₂	72	155/2	1,4645	0,966	5,08	4,60	81—83	—
VII	N(C ₄ H ₉) ₂	68	208—210/3	1,4640	0,980	4,42	3,97	116—118	—
VIII		65	169/2	1,4790	1,066	5,29	4,70	106	—
IX		57	178—180/2,5	1,4805	1,057	4,88	4,50	108—110	—
X		42	190—191/2	1,4838	1,097	4,82	4,47	119—120	—

Хлорангидрид 2,2-диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-она (XI). К смеси 18,6 г (0,1 моля) IV и 50 мл сухого бензола в течение 10 мин. добавляют 24 г (0,2 моля) хлористого тионила, после чего реакцию смесь нагревают 4 часа при 80°. После удаления бензола и остатка хлористого тионила в небольшом вакууме добавляют еще 30 мл сухого бензола и отгоняют. При попытке перегнать остаток отщепляется хлористый водород и продукт осмоляется. Поэтому хлорангидрид используют в сыром виде.

β-Диметиламиноэтиловый эфир 2,2-диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-она (XII). Смесь 8,3 г (≈0,47 моля) неперегнанного хлорангидрида (XI), 25 мл сухого бензола и 8,9 г (0,1 моля) β-диметил-

аминоэтанола перемешивают при 70° 5 час. После охлаждения фильтруют, удаляют бензол от фильтрата в небольшом вакууме и перегоняют остаток. Получают 5 г (47,7%) XII с т. кип. 143—145°/2,5 мм, n_D^{20} 1,4700, d_4^{20} 1,045, MR_D 68,71, выч. 67,30. Найдено %: N 5,67. $C_{13}H_{23}ON$. Вычислено %: N 5,45.

β-Диэтиламиноэтиловый эфир 2,2-диметил-5-карбоксиметилтетрагидропиран-4-она (XIII). Аналогично вышеописанному из 8,3 г ($\approx 0,047$ моля) неперегнанного хлорангидрида (XI) и 11,7 г (0,1 моля) *β*-диэтиламиноэтанола получают 5,2 г (45,2%) XIII с т. кип. 150—151°/2 мм, n_D^{20} 1,4690, d_4^{20} 1,039, MR_D 76,39, выч. 76,52. Найдено %: N 5,35. $C_{15}H_{27}O_4N$. Вычислено %: N 4,9.

2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-5-ԿԱՐՔՕՔՍԻՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆ-4-ՈՆԻ
ՍՏԱՑՈՒՄԸ ՈՒ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Է. Ա. ԱԲԴԱՐՅԱՆ եՎ Չ. Վ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

2,2-Դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-ոնի պիրոլիդինային ենամինը բրոմաքայտաթթվի մեթիլային և էթիլային էսթերներով ակիլացնելով ստացված են 2,2-դիմեթիլ-5-կարբոքսիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-ոնի համապատասխան էսթերները, որոնց հիդրոլիզից ստացված է համապատասխան թթուն:

Ստացված են նաև այդ թթվի *β*-դիակիլամինաէթիլ և *γ*-դիակիլամինապրոպիլ էսթերները և ուսումնասիրված են նրանց ազերի անոթալայնիչ հատկությունները:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF
2,2-DIMETHYL-5-CARBOXYMETHYLTETRAHYDROPIRAN-4-ONE

S. H. VARTANIAN, E. A. ABGARIAN and Z. V. HOVHANNESIAN

The corresponding esters of 2,2-dimethyl-5-carboxymethyltetrahydropyranone-4 have been obtained by the alkylation of the pyrrolidinic enamine of 2,2-dimethyltetrahydropyranone-4 with methyl and ethyl bromoacetates. These were then converted into the corresponding acid by hydrolysis. Furthermore, its *β*-dialkylaminoethyl and *γ*-dialkylaminopropyl esters have been synthesised.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, Э. А. Абгарян, Арм. хим. ж., 25, 609 (1972).