

НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ФОРМИЛ- ТЕТРАГИДРОТИОПИРАНОВ

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

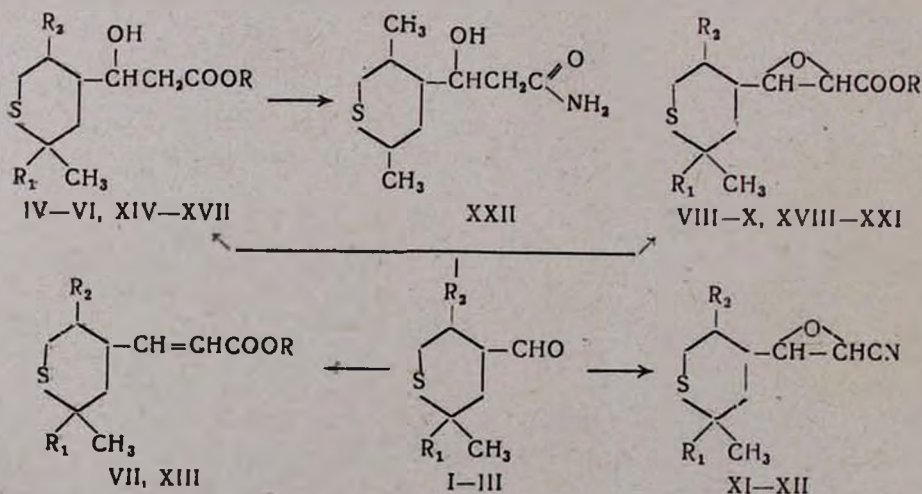
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 15 II 1979

На основе 4-формилтетрагидротииопиранов разработаны методы получения эфиров β-оксипропионовых, глицидных и акриловых кислот и их некоторых производных. Разработан метод получения спироциклического непредельного кетона.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

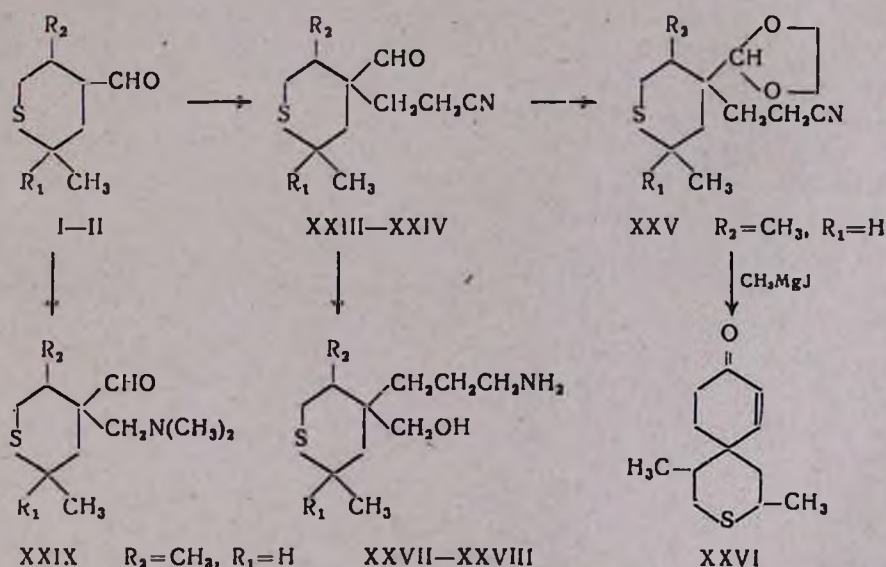
Производные пропионовых кислот, содержащие в β-положении тетрагидротииопирановое кольцо, могут представить определенный биологический интерес. В литературе известна только одна работа, в которой подобные соединения синтезированы из соответствующих уксусных кислот по реакции Арндта-Эйстерта [1]. Между тем использование синтезированных нами ранее 4-формилтетрагидропиранов [2, 3] даст возможность получить как незамещенные пропионовые кислоты, так и пропионовые кислоты, содержащие в α- или β-положении функциональные группы. В настоящем сообщении приводятся данные по синтезу β-оксифиров пропионовых кислот тетрагидротииопиранового ряда IV—VI из альдегидов I—III по способу Реформатского. Известным методом получены также эфир акриловой кислоты VII, глицидные эфиры VIII—X и глицидные нитрилы XI—XII по схеме.



Строение полученных соединений установлено на основании данных ИК спектров. Гидроксильная группа в соединениях IV—VI проявляется в области $3300\text{—}3500\text{ см}^{-1}$, нитрильная группа в соединениях XI—XII — в области 2260 см^{-1} , непредельная >C=C< группа — в области 1640 см^{-1} , а сложноэфирная группа во всех соединениях — в области $1700\text{—}1730\text{ см}^{-1}$. Чистота полученных соединений определена хроматографическим анализом.

Для испытания биологических свойств получены аминоэфиры XVIII—XXI и амид XXII.

На основе 4-формилтетрагидропиранов разработан метод получения спироциклического непредельного кетона с использованием следующих последовательных реакций. Цианэтилированием альдегидов I, II с хорошими выходами получают 4-β-цианоэтил-4-формилтетрагидропираны (XXIII—XXIV). После защиты альдегидной группы из 2,5-диметил-4-формил-4-β-цианоэтилтетрагидропирана (XXIII) под действием метилмагниййодида получен ожидаемый кетон, который после кислотной обработки переходит в спироциклический непредельный кетон XXVI.



Синтезированные аминоэфиры не обладают заметной антибактериальной, коронарорасширяющей, противовоспалительной и анальгетической активностью.

Гидрированием 4-β-цианоэтил-4-формилтетрагидропиранов литий-алюмогидридом получены аминоспирты XXVII—XXVIII. С целью изучения дальнейших превращений синтезирован также 4-диметиламино-метил-4-формилтетрагидропиран (XXIX).

Экспериментальная часть

Хроматографический анализ проведен по методу [4]. ИК спектры сняты на приборе UR-20. 2-Метил-2-этил-4-формилтетрагидротиопиран получен по [1].

Этиловый эфир 4-метил-4-этил-1-окса-5-тиаспиро(2,5)-октан-2-карбоновой кислоты. Выход 73,9%, т. кип. 128—130/2 мм, n_D^{20} 1,4960, d_4^{20} 1,0925. Найдено %: С 58,89; Н 8,29; S 13,22. $C_{12}H_{20}SO_3$. Вычислено %: С 58,98; Н 8,25; S 13,12.

2-Метил-2-этил-4-формилтетрагидротиопирач (III). Выход 30,0%, т. кип. 102—103°/4 мм, n_D^{20} 1,5050, d_4^{20} 1,0220. Найдено %: С 62,86; Н 9,23; S 18,49. $C_9H_{16}SO$. Вычислено %: С 62,74; Н 9,36; S 18,61. ДНФГ, т. пл. 119° (спирт). Найдено %: N 16,00; S 8,97. $C_{15}H_{26}N_1SO_4$. Вычислено %: N 15,89; S 9,09.

Этиловый эфир β -окси- β -[2,2(2,5)-диалкил-4-тетрагидротиопиранил]-пропионовой кислоты (IV—VI). К 0,075 г-ат цинковых стружек при перемешивании добавляют 8—10 мл раствора, полученного из 0,06 моля этилового эфира монобромуксусной кислоты, 30 мл сухого бензола, 20 мл абс. эфира и 0,05 моля альдегида I—III, и содержимое колбы нагревают до тех пор, пока начинается реакция. Прикапывают остальную часть раствора с такой скоростью, чтобы жидкость слабо кипела. Кипячение продолжают еще 1,5 часа при 60—65°. Колбу охлаждают в бане со льдом, обрабатывают 10% серной кислотой до кислой реакции. Экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход и константы β -оксизэфиров IV—VI приведены в табл. 1.

Этиловый эфир- β -(2,5-диметил-4-тетрагидротиопиранил)акриловой кислоты (VII). К 9,7 г карбэтоксиметилентрифенилфосфорана [5] в 20—25 мл бензола при комнатной температуре прибавляют 5,1 г 2,5-диметил-4-формилтетрагидротиопирана (II). Реакционную массу перемешивают 4,5 час. при 80°. Отгоняют бензол, остаток тщательно промывают абс. эфиром, оставшуюся после отгонки вязкую массу перегоняют в вакууме. Получают 5,0 г (73,7%) VII, т. кип. 155—157°/4 мм, n_D^{20} 1,5030, d_4^{20} 1,0190. Найдено %: С 63,23; Н 9,08; S 14,11. $C_{12}H_{20}SO_2$. Вычислено %: С 63,11; Н 8,82; S 14,04.

Этиловый эфир- β [2,2-(2,5)-диалкил-4-тетрагидротиопиранил] глицидной кислоты (VIII—X). Нагревают 0,044 г-ат натрия в 10—15 мл толуола, после расплавления натрия нагревание прекращают и пускают в ход мешалку. Перемешивают до тех пор, пока натрий не перейдет в очень мелкую суспензию, прекращают перемешивание и реакционную смесь охлаждают до 25—30°. При перемешивании добавляют примерно 5 мл смеси, приготовленной из 0,044 моля этилового эфира монохлоруксусной кислоты, 20 мл толуола и 0,0044 моля одного из альдегидов I—III. После появления желтой окраски реакционную смесь охлаждают до 15—20° и добавляют остальную часть смеси с такой скоростью, чтобы температура не превышала 25°. После исчезновения натрия реакцион-

Таблица 1

 β -Оксиэфир IV—VI и аммоноэфир XIV—XVII

R ₁	R ₂	R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n _D ²⁰	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидро-хлорида (оксалата), °C	N, %	
						C	H	N	C	H	N		вычис-лено	найде-но
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	65,7	150—152/2	1,5015	58,39	9,13	13,13*	58,50	9,00	13,01*			
H	CH ₃	C ₂ H ₅	74,8	148—151/2	1,4980	58,40	9,10	13,18*	58,50	9,00	13,01*			
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	66,9	157—159/2	1,5030	60,00	9,38	12,21*	59,96	9,29	12,31*			
H	CH ₃	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	61,9	168—170/2	1,4800	59,45	9,55	4,55	59,36	9,63	4,61	(65)	3,65	3,59
H	CH ₃	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	68,1	186—189/1	1,4930	61,66	10,14	4,31	61,59	10,03	4,22	(58)	3,41	3,32
CH ₃	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	64,9	185—187/2	1,4975	59,23	9,55	4,45	59,36	9,63	4,61	83	4,23	4,12
C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	34,4	182—185/1	1,4985	60,43	9,71	4,28	60,52	9,83	4,41	(63)	3,57	3,43

* Анализ серы.

ную смесь промывают водой, отделяют органический слой, а водный дважды экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира и толуола остаток перегоняют в вакууме. Выходы и константы глицидных эфиров VIII—X приведены в табл. 2.

β -(2,5-Диметил-4-тетрагидротиопиранил)глицидонитрил (XI). К 45 мл трет.бутилового спирта и 10 мл сухого толуола в токе сухого азота при перемешивании добавляют 1,9 г (0,05 г-ат) калия. После получения алкоголята при комнатной температуре медленно добавляют смесь, приготовленную из 7,9 г (0,05 моля) 2,5-диметил-4-формилтетрагидротиопирана и 3,8 г (0,05 моля) хлорацетонитрила, поддерживая температуру в пределах 18—22°. После прибавления всей смеси перемешивание продолжают еще 4 часа. Трет.бутиловый спирт отгоняют, оставшуюся массу растворяют в небольшом количестве воды, экстрагируют эфиром, вытяжки объединяют и сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,8 г (38,7%) глицидонитрила XI, т. кип. 125—127°/мм, n_D^{20} 1,5300. Найдено %: C 61,00; H 7,73; N 7,19. $C_{10}H_{15}NSO$. Вычислено %: C 60,87; H 7,66; N 7,09.

β -(2,2-Диметил-4-тетрагидротиопиранил)глицидонитрил (XII). Аналогично из 45 мл трет.бутилового спирта, 1,9 г (0,05 г-ат) калия, 3,8 г (0,05 моля) хлорацетонитрила и 8 г (0,05 моля) 2,2-диметил-4-формилтетрагидротиопирана получают 3,3 г (33,3%) глицидонитрила XII, т. кип. 121—124°/3 мм, n_D^{20} 1,5335. Найдено %: C 60,79; H 7,53; N 7,12. $C_{16}H_{15}NSO$. Вычислено %: C 60,87; H 7,66; N 7,09.

γ '-N,N-Диметиламинопропиловый эфир β -(2,5-диметил-4-тетрагидротиопиранил)акриловой кислоты (XIII). К раствору 1 г (0,026 моля) едкого натра в 20 мл воды при перемешивании прикапывают 6 г (0,026 моля) эфира VII. Перемешивают еще 1 час при 25—30°, экстрагируют эфиром. После удаления воды из водного слоя оставшуюся массу сушат в вакуум-эксикаторе. К полученной натриевой соли добавляют 30 мл диметилформамида, 3,6 г (0,03 моля) диалкиламинопропилхлорида и при перемешивании нагревают 8 час. при 100—110°. Отгоняют растворитель, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния, остаток перегоняют в вакууме. Получают 5,20 г (69,3%) аминоэфира XIII, т. кип. 169—171°/2 мм, n_D^{20} 1,4985. Найдено %: C 63,19; H 9,65; N 4,81. $C_{15}H_{27}NSO_2$. Вычислено %: C 63,11; H 9,53; N 4,90.

Аминоэфиры XIV—XVII и XVIII—XXI получают аналогично вышеприведенному из IV—VI и VIII—X. Константы их приведены в табл. 1 и 2.

Амид β -окси- β -(2,5-диметил-4-тетрагидротиопиранил)пропионовой кислоты (XXII). В ампулу помещают 4 г (0,016 моля) оксиэфира V и 12 мл 25% раствора аммиака, запаивают и оставляют до тех пор, пока реакционная масса становится гомогенной (около 72 час.). После удаления непрореагировавшего аммиака и воды остаток перегоняют в вакууме. Получают 3 г (85,7%) амида XXII, т. кип. 198°/2 мм, n_D^{20} 1,5185.

Таблица 2

Глицидные эфиры VIII—X и аммоноэфиры XVIII—XXI

R ₁	R ₂	R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n _D ²⁰	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидро-хлорида, °C	N, %	
						C	H	N	C	H	N		вычис-лено	найде-но
CH ₃	H	C ₂ H ₅	54	132—134/2	1,4687	59,13	8,18	12,94*	58,98	8,25	13,12*			
H	CH ₃	C ₂ H ₅	66	135—138/2	1,4880	58,86	8,13	12,90*	58,98	8,25	13,12*			
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	60	142—144/2	1,5100	60,51	8,63	12,64	60,43	8,58	12,41*			
H	CH ₃	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₃	38	145—147/3	1,4900	58,41	8,83	4,73	58,50	8,76	4,87	81	3,77	3,71
H	CH ₃	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	51	178—181/2	1,4920	61,83	9,56	4,18	61,96	9,48	4,25	68	3,24	3,33
CH ₃	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	43	172—174/2	1,4910	59,66	9,13	4,55	59,76	9,02	4,64	гигр.	—	—
C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	58	181—183/2	1,4930	61,08	9,18	4,33	60,91	9,26	4,44	гигр.	—	—

* Анализ серы.

Найдено %: С 55,16; Н 8,67; N 6,32. $C_{11}H_{19}NSO_2$. Вычислено %: С 55,26; Н 8,81; N 6,44.

2,2-Диметил-4-формил-4-β-цианозтилтетрагидротиопиран (XXIII). К смеси 2,6 г акрилонитрила, 10 мл сухого бензола, 0,4 г порошкообразного сухого кали при перемешивании медленно прикапывают 5 г (0,031 моля) 2,2-диметил-4-формилтетрагидротиопирана. Перемешивание продолжают при 60° еще 1,5 часа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 5,0 г (78,1%) XXIII, т. кип. 170—172°/2 мм, n_D^{20} 1,5060. Найдено %: С 62,38; Н 7,84; N 6,43. $C_{11}H_{17}NSO$. Вычислено %: С 62,51; Н 8,10; N 6,62.

2,5-Диметил-4-формил-4-β-цианозтилтетрагидротиопиран (XXIV). Аналогично из 2,5 г акрилонитрила, 0,4 г порошкообразного едкого кали и 4,7 г (0,03 моля) 2,5-диметил-4-формилтетрагидропирана получают 5,2 г (83,8%) XXIV, т. кип. 184—186°/4 мм, n_D^{20} 1,5120. Найдено %: С 62,38; Н 8,24; N 6,58. $C_{11}H_{17}NSO$. Вычислено %: С 62,51; Н 8,10; N 6,62.

2,5-Диметил-4-(2'-диоксолил) - 4 - β-цианозтилтетрагидротиопиран (XXV). Смесь 5,5 г (0,023 моля) β-цианозтилальдегида XXIV, 20 мл сухого толуола, 1,6 г (0,026 моля) этиленгликоля и каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты кипятят с насадкой Дина-Старка 1,5 часа при 110°. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 5,2 г (78,7%) XXV, т. кип. 170—172°/2 мм, n_D^{20} 1,5125. Найдено %: С 61,28; Н 8,12; N 5,33. $C_{13}H_{21}NSO_2$. Вычислено %: С 61,14; Н 8,28; N 5,48.

1,4-Диметил-Δ^{6,7}-3-тиаспиро(5,5)-ундекан-8-он (XXVI). К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученного из 2,4 г магния и 14,2 г йодистого метила, при перемешивании добавляют 5 г цианодиоксолана XXV в 10—15 мл абс. эфира. Перемешивание продолжают еще 6 час. при 30—35°. Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и прикапывают 18% раствор соляной кислоты до кислой реакции с такой скоростью, чтобы температура реакционной среды не превышала 20°. Перемешивают еще 3 часа и при охлаждении нейтрализуют раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,8 г (68,2%) спироенона XXVI, т. кип. 168—170°/5 мм, n_D^{20} 1,5180. Найдено %: С 68,43; Н 8,75; S 15,13. $C_{12}H_{18}SO$. Вычислено %: С 68,52; Н 8,62; S 15,24. Т. пл. ДНФГ 118° (спирт). Найдено %: N 14,46; S 8,34. $C_{18}H_{22}N_4SO_4$. Вычислено %: N 14,34; S 8,21.

2,5-Диметил-4-гидроксиметил-4-(γ-аминопропил)тетрагидротиопиран (XXVII). К охлажденному в бане со льдом раствору 1,7 г алюмогидрида лития (АГЛ) в 40 мл сухого эфира по каплям прибавляют раствор 4 г (0,018 моля) нитрила XXIV в 10 мл эфира. Продолжая охлаждение, последовательно прикапывают 1,7 мл воды, 1,7 мл 15% раствора едкого натра и 5,1 мл воды. Эфирный раствор сливают с осадка, осадок 3 раза промывают эфиром, сушат над сульфатом магния. После отгонки

эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,3 г (80,4%) аминок-спирта XXVII, т. кип. 173—175°/1 мм, n_D^{20} 1,5150. Найдено %: С 60,87; Н 9,85; N 6,36. $C_{11}H_{23}NSO$. Вычислено %: С 60,78; Н 9,73; N 6,44.

2,2-Диметил-4-гидроксиметил-4-(γ-аминопропил)тетрагидротиопиран (XXVIII). Аналогично из 1,7 г АГЛ и 3,8 г (0,018 моля) нитрила XXIII получают 3,3 г (86,4%) аминокспирта XXVIII, т. кип. 194—196°/2 мм, n_D^{20} 1,5100. Найдено %: С 60,59; Н 6,53. N 6,38, $C_{11}H_{23}NSO$. Вычислено %: С 60,78; Н 10,66; N 6,44.

2,5-Диметил-4-диметиламинометил-4-формилтетрагидротиопиран (XXIX). Смесь 8 г (0,05 моля) 2,5-диметил-4-формилтетрагидропирана, 15 мл этанола, 1,8 г (0,06 моля) параформа, 4,9 г гидрохлорида диметиламина и нескольких капель соляной кислоты перемешивают 5 час. при 80°. Отгоняют спирт, остаток обрабатывают раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 4,8 г (44,4%) аминокальдегида XXIX, т. кип. 108—110°/3 мм, n_D^{20} 1,5070. Найдено %: С 61,30; Н 9,71; N 6,38. $C_{11}H_{21}NSO$. Вычислено %: С 61,34; Н 9,83; N 6,50.

4-ՋՈՐՄԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈԹԻՈՊԻՐԱՆՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

Ռ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ, Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Ռեֆորմատսկու, Դարզանի և Վիտտիդի ռեակցիաների կիրառմամբ մշակվել է տետրահիդրոթիոպիրանի օդակ պարունակող տեղակալված պրոպիլ-նաթթուների, գլիցիդային թթուների և ակրիլաթթվի ածանցյալներ ստանալու հղանակներ: Վերջիններիս ցիանէթիլացման և հետագա փոխարկումների միջոցով ստացվել են տետրահիդրոթիոպիրանի օդակ պարունակող սպիրո-ցիկլիկ շահեցած կետոններ:

SOME TRANSFORMATIONS OF 4-FORMYLTETRAHYDROTHIOPYRANS

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

The Reformatsky, Darzens and Witting reactions have been applied to alkyl substituted 4-formyltetrahydrothiopyrans with the purpose of synthesizing substituted propionic, glycidic and acrylic acid derivatives containing a tetrahydrothiopyran ring. A method for the preparation of spirocyclic unsaturated ketones containing a tetrahydrothiopyran ring has been developed through cyanethylation of the fother and subsequent transformations.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Франц. пат. 2. 199. 461; [С. А. 81, 1694396 (1974)].
2. Р. А. Куроян, Н. С. Аригюнян, С. А. Минасян, С. А. Вартанян, Арм. хим. ж., 30, 516 (1977).
3. Р. А. Куроян, А. Г. Паносян, Н. А. Куроян, С. А. Вартанян, Арм. хим. ж., 27, 945 (1972).
4. Р. А. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартанян, Арм. хим. ж., 28, 209 (1975).
5. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rügge, G. Ryser, P. Zeller, Helv. Chim. Acta, 40, 1242 (1957).