

СИНТЕЗ  $\beta$ -ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВОГО и  $\gamma$ -ДИАЛКИЛ-  
АМИНОПРОПИЛОВОГО ЭФИРОВ 2,2-ДИМЕТИЛ-5-  
-( $\beta$ -КАРБОКСИЭТИЛ)ТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ОНАМ. Р. БАРХУДАРЯН, Э. А. АБГАРЯН, Р. А. АКОПЯН  
и С. А. ВАРТАНЯНИнститут тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 10 VIII 1979

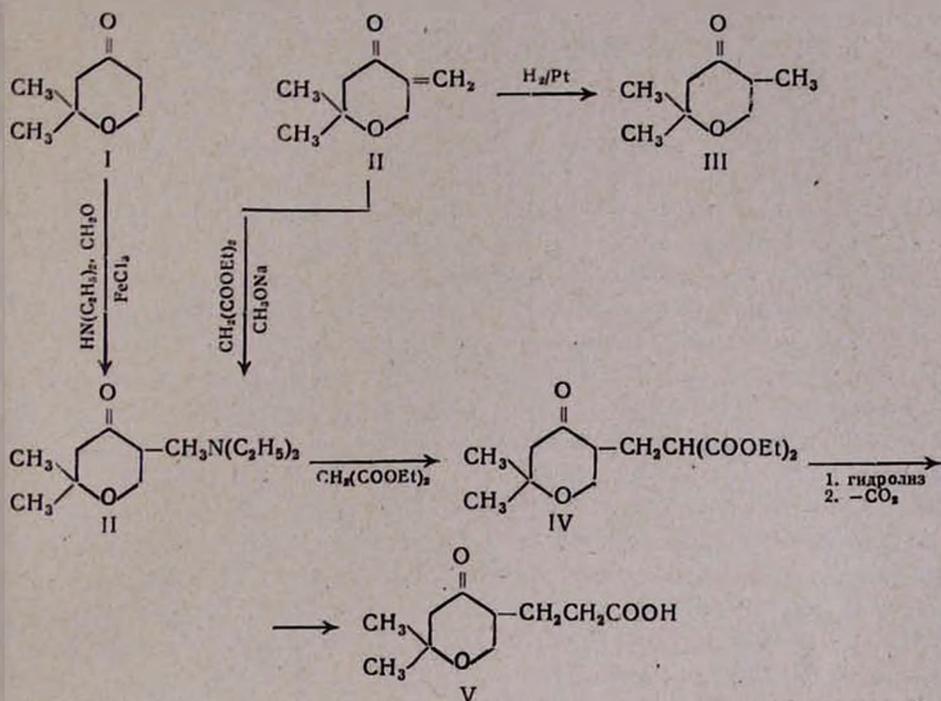
Показано, что 2,2-диметил-5-диэтиламинометилтетрагидропиран-4-он в присутствии метилата натрия конденсируется с диэтиловым эфиром малоновой кислоты с образованием 2,2-диметил-5-( $\beta$ , $\beta$ -дикарбэтоксизтил)тетрагидропиран-4-она, который последующим омылением и декарбосилированием превращается в 2,2-диметил-5-( $\beta$ -карбокситил)тетрагидропиран-4-он. Последний использован как исходный продукт для получения аминозэфиров (VII—XII, XIV, XV).

Табл. 1, библиографические ссылки 5.

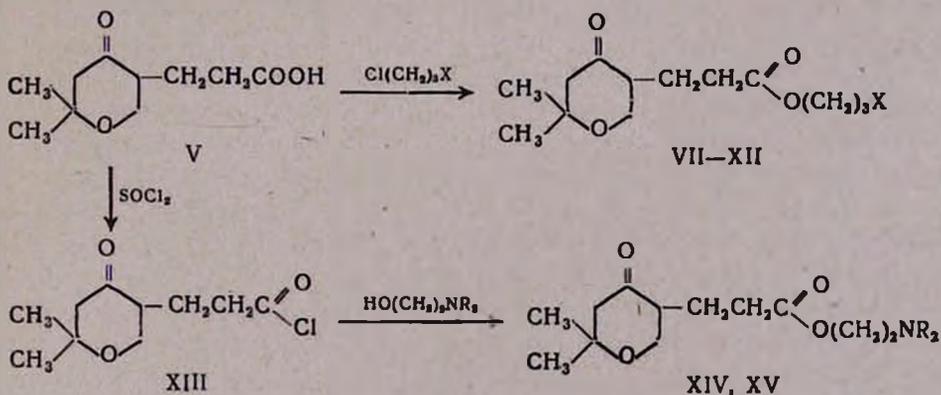
С целью получения новых физиологически активных соединений тетрагидропиранового ряда исследованы пути синтеза 2,2-диметил-5-( $\beta$ -карбокситил)тетрагидропиран-4-она (V). В качестве исходного продукта использован 2,2-диметил-5-диэтиламинометилтетрагидропиран-4-он (II), синтез которого осуществлен по реакции Манниха нагреванием 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) с параформальдегидом и диэтиламино в диоксане в присутствии каталитического количества треххлористого железа. Полученный продукт перегоняется в довольно большом температурном интервале. Оказалось, что он представляет собой смесь 2,2-диметил-5-диметиламинометилтетрагидропиран-4-она (II) и 2,2-диметил-5-метилтетрагидропиран-4-она (III), образующегося отщеплением диэтиламина от II при перегонке. Осторожным подкислением смеси удастся выделить чистый III. Последний получен также термическим расщеплением йодметилата II. Строение III подтверждено гидрированием в известный 2,2,5-триметилтетрагидропиран-4-он [1]. Проведением реакции Манниха с использованием гидрохлорида диэтиламина из I получен гидрохлорид II.

Конденсация III с диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии метилата натрия привела к низкому выходу IV. Лучшие результаты были получены при переходе к неперегнанному аминокетону II. Полученный 2,2-диметил-5-( $\beta$ , $\beta$ -дикарбэтоксизтил)тетрагидропиран-4-он

(IV) с помощью едкого кали в метаноле гидролизован до калиевой соли соответствующей кислоты, которая при последующем подкислении и декарбоксилировании превращается в 2,2-диметил-5-(β-карбоксиил)-тетрагидропиран-4-он (V).



Действием на кислоту V γ-диалкиламинопропилхлоридами получены аминоэфиры VII—XXII, хлористым тиониллом—хлорангидрид XIII, который ввиду осмоления при перегонке вводили в реакцию с β-диалкиламиноэтанолами без перегонки, и получили аминоэфиры XIV, XV.



VII, X=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; VIII, X=N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; IX, X=N(C<sub>4</sub>C<sub>9</sub>)<sub>2</sub>; X, X=N ;

XI, X=N ; XII, X=N O; XIV, R=CH<sub>3</sub>; XV, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

При изучении влияния на коронарное кровообращение по методу Моравитца и Цена [4] в модификации Кавериной [5] оказалось, что аминоэфиры (VII—XII, XIV, XV) обладают слабым коронарорасширяющим действием.

### Экспериментальная часть

*Реакция Манниха.* а) В колбу помещают 18 г (0,2 моля) параформальдегида и 60 мл диэтиламина. При этом температура повышается до 80° и осадок параформальдегида исчезает. Добавляют 100 мл диоксиана, 64 г (0,5 моля) I [2], 2 г безводного треххлористого железа и реакционную смесь нагревают при интенсивном перемешивании 6 час. при 85—90°. Охлаждают, отфильтровывают, фильтрат сушат над сернистым магнем и после удаления диоксиана остаток перегоняют в вакууме. При этом давление постепенно понижается от 15 до 2 мм рт. ст. Получают 36 г продукта с т. кип. 70—105°/15—2 мм, представляющего собой смесь аминокетона II и винилкетона III (ИК спектр). Полученную смесь II и III растворяют в 100 мл абс. эфира и подкисляют эфирным раствором HCl до pH 5—4. После фильтрования получают 32,4 г (32,0%) гидрохлорида II с т. пл. 129—130° [3]. Найдено %: N 6,09; Cl 14,05. C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>NCl. Вычислено %: N 5,58; Cl 14,55. Из фильтрата удаляют эфир и остаток перегоняют в вакууме. Получают 13 г (18,5%) III с т. кип. 47—49°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,4660,  $d_4^{20}$  1,9942. Найдено %: C 67,83; H 8,54. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено %: C 68,55; H 8,63. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1670 (C=O), 1610, 3040, 3090 (C=CH<sub>2</sub>).

б) Смесь 38,4 г (0,3 моля) I, 36,1 г (0,33 моля) гидрохлорида диэтиламина, 9,9 г (0,11 моля) параформа, 50 мл этанола и 1—2 мл конц. соляной кислоты кипятят 5 час., затем удаляют большую часть спирта, добавляют 250—300 мл сухого ацетона и охлаждают льдом. Через 3—4 часа осадок отфильтровывают и 2—3 раза промывают небольшими порциями сухого ацетона. Получают 21,5 г (65,0%) гидрохлорида II с т. пл. 129—130° [3].

*Синтез 2,2-диметил-5-метилентетрагидропиран-4-она (III).* К раствору 21,3 г (0,1 моля) II в 100 мл абс. эфира при 0—5° по каплям добавляют 14,2 г (0,1 моля) метилиодида, растворенного в 25 мл абс. эфира. Смесь кипятят 6 час. с обратным холодильником, охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок и высушивают. Получают 32,0 г (90%) иодметилата II с т. пл. 138—140°. Найдено %: C 43,24; H 7,18; J 34,83. C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>NJ. Вычислено %: C 43,91; H 7,33; J 35,78.

32 г (0,1 моля) иодметилата и незначительное количество пирогаллола нагревают в вакууме при 140—145° (сплав Вуда). После повторной перегонки отгона получают 13,3 г (95%) III с т. кип. 54—55°/4 мм,  $n_D^{20}$  1,4655. Полученный винилкетон II очень неустойчив вследствие быстрой полимеризации.

*2,2-Диметил-5-( $\beta$ , $\beta$ -дикарбэтоксиэтил)тетрагидропиран-4-он (IV).* Л. Из винилкетона III. В колбу помещают 12,8 г (0,08 моля) диэтилового

эфира малоновой кислоты, 1—2 мл 6% метанольного раствора метилата натрия и при перемешивании по каплям добавляют 5,4 г (0,04 моля) III так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 35°. На следующий день добавляют 20 мл дихлорэтана, 1 мл уксусной кислоты и 6 мл воды. Органический слой отделяют, сушат над серноокислым магнием и после отгонки дихлорэтана остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,5 г (20%) IV с т. кип. 149—151°/0,5 мм,  $n_D^{20}$  1,4620,  $d_4^{20}$  1,110.  $M_{rD}$  74,30, выч. 74,23. Найдено %: С 60,30; Н 8,40.  $C_{15}H_{24}O_6$ . Вычислено %: С 59,98; Н 8,05. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1710 (C=C), 1740 (C=O сл. эфир).

**Б. Из аминокетона II.** В колбу помещают неперегнанный продукт Манниха, полученный из 9 г (0,1 моля) параформальдегида, 30 мл диэтиламина и 32 г (0,25 моля) I, добавляют 60 г (0,37 моля) диэтилового эфира малоновой кислоты и 1—2 г метилата натрия. Смесь перемешивают при 90—95° 7 час. Затем отгоняют диэтиламин, охлаждают, добавляют эфир, промывают водой и сушат над серноокислым магнием. После отгонки эфира и избытка малонового эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 25,3 г (33,4%) IV с т. кип. 158—160°/2,5 мм,  $n_D^{20}$  1,4620.

**2,2-Диметил-5-( $\beta$ -карбоксиэтил)тетрагидропиран-4-он (V).** На смесь 100 мл 90% метанола и 22,4 г (0,4 моля) порошкообразного едкого кали при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляют 60 г (0,2 моля) IV и перемешивают 8 час. На следующий день кипятят смесь 1 час, затем удаляют метанол в слабом вакууме. Густой остаток подкисляют 20% соляной кислотой (по конго), экстрагируют эфиром, эфирный экстракт сушат над серноокислым магнием. После удаления эфира остаток подвергают декарбоксилированию при 180° и после перегонки получают 13 г (32,5%) V с т. кип. 180—181°/4 мм. При стоянии (1—2 суток) масса закристаллизовывается, т. пл. 82—84° [1]. Найдено %: С 60,56; Н 8,44.  $C_{10}H_{16}O_4$ . Вычислено %: С 59,98; Н 8,50

**$\gamma$ -Диалкиламинопропиловые эфиры 2,2-диметил-5-( $\beta$ -карбоксиэтил)-тетрагидропиран-4-она (VII—XII).** Смесь 0,025 моля V, 50 мл абс. ацетона, 0,03 моля  $\gamma$ -диалкиламинопропилхлорида и 9 г мелко растертого сухого поташа кипятят при перемешивании 25 час. Отфильтровывают, твердую массу промывают сухим ацетоном. После отгонки ацетона из объединенных фильтратов остаток перегоняют в вакууме. Константы полученных аминокэфиров VII—XII приведены в табл.

**Хлорангидрид 2,2-диметил-5-( $\beta$ -карбоксиэтил)тетрагидропиран-4-она (XIII).** К смеси 30 г (0,15 моля) V и 50 мл сухого бензола медленно прикапывают 21,4 г (0,18 моля) хлористого тионила так, чтобы температура не поднималась выше 30°. Нагревают при 60° 5 час. Удаляют бензол и избыток хлористого тионила в слабом вакууме, добавляют 20 мл сухого бензола и снова удаляют. При попытке перегнать продукт происходит осмоление с выделением хлористого водорода. По этой причине хлорангидрид в дальнейшем использован в сыром виде.

γ-Диалкиламинопропиловые эфиры 2,2-диметил-5-(β-карбокспентил)-тетрагидропиран-4-она (VII—XII)

Таблица

Соедине- ние	X	Выход, %	Т. кпп., °C/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. оксалата, °C	Т. пл. гидро- хлорида, °C
						C	H	N	C	H	N		
VII	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	71	185—186/10	1,4788	1,0316	63,33	10,07	4,49	63,12	9,53	4,90	*	*
VIII	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	68	164—165/2	1,4688	1,0107	65,35	10,35	4,77	65,14	9,96	4,46	98—99	*
IX	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	60	196—197/4	1,4680	0,9964	69,31	10,23	3,93	68,25	10,63	3,79	81—82	*
X		46	175—176/4	1,4763	1,0553	65,41	9,60	4,72	65,56	9,38	4,49	*	*
XI		65	175—176/2	1,4811	1,0405	65,96	9,37	4,70	66,43	9,60	4,30	130—131	112—113
XII		71	199/2	1,4804	1,0976	62,63	9,72	4,35	62,33	8,92	4,27	120—121	97—98

\* Ввиду гигроскопичности температуры плавления этих солей определить не удалось.

*β*-Диметиламиноэтиловый эфир 2,2-диметил-5-(*β*-карбоксиитил)тетрагидропиран-4-она (XIV). Смесь 40 мл абс. бензола, 5,5 г (0,025 моля) хлорангидрида XIII и 5,3 г (0,06 моля) *β*-диметиламиноэтанола перемешивают при 50° 5 час. После обработки получают 4,8 г (80%) XIV с т. кип. 154—155°/2,5 мм,  $n_D^{20}$  1,4710,  $d_4^{20}$  1,060. MR<sub>D</sub> 71,55, выч. 71,90. Найдено %: С 62,50; Н 9,50; N 6,15. C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено %: С 61,96; Н 9,28; N 5,16. Оксалат, т. пл. 126°.

*β*-Диэтиламиноэтиловый эфир 2,2-диметил-5-(*β*-карбоксиитил)тетрагидропиран-4-она (XV). Аналогично вышеописанному из 5,5 г (0,025 моля) хлорангидрида XIII, 40 мл бензола и 7 г (0,06 моля) *β*-диэтиламиноэтанола получают 5,9 г (78,5%) XV с т. кип. 165—166°/4 мм;  $n_D^{20}$  1,4675,  $d_4^{20}$  1,0338. MR<sub>D</sub> 80,43, выч. 81,06. Найдено %: С 63,80; Н 9,45; N 4,47. C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено %: С 64,18; Н 9,76; N 4,67.

2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-5-(*β*-ԿԱՐԲՕՔՍԻԵԹԻԼ)ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆ-4-ՈՆԻ  
*β*-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆՈՔՍԻԵԹԻԼ- ԵՎ *γ*-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻԼԵԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Մ. Ռ. ԲԱՐԿՈՒԴԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ռ. Ա. ՀԱԿՈՐՅԱՆ Լ Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 2,2-դիմեթիլ-5-դիէթիլամինոմեթիլտետրապիրան-4-ոնը (II) կատալիտիկ քանակով նատրիումի մեթիլատի ներկայութեամբ կոնդենսւում է մալոնաթթվի դիէթիլէթերի հետ, առաջացնելով 2,2-դիմեթիլ-5-(*β*,*β*-դիկարբէթօքսիէթիլ)տետրապիրան-4-ոն (IV), որը հիդրոլիզմամբ և դեկարբօքսիլացմամբ փոխարկված է 2,2-դիմեթիլ-5-(*β*-կարբօքսիէթիլ)տետրապիրան-4-ոնի (V): Վերջինս օգտագործված է որպես ելակայութիւն ամինոէթերներին (VII—XII, XIV, VX) ստացման համար: Կենսաբանական ստուգումներից պարզվել է, որ սինթեզված ամինոէթերները օժտված են կորոնար անոթները լայնացնող թույլ հատկութեամբ:

## SYNTHESIS OF *β*-DIALKYLAMINOETHYL- AND *γ*-DIALKYLAMINOPROPYL ESTERS OF 2,2-DIMETHYL-5-(*β*-CARBOXYETHYL)TETRAHYDROPIRAN-4-ONE

M. R. BARKHUDARIAN, E. A. ABGARIAN, R. A. AKOPIAN  
 and S. A. VARTANIAN

It has been shown that 2,2-dimethyl-5-diethylaminomethyltetrahydropyran-4-one (II) condenses in the presence of catalytic amounts of sodium methylate with diethyl malonate giving 2,2-dimethyl-5-(*β*,*β*-dicarboethoxyethyl)tetrahydropyran-4-one (IV), which, upon hydrolysis and decarboxylation, has been converted into 2,2-dimethyl-5-(*β*-carboxyethyl)tetrahydropyran-4-one (V). The latter has been used as a starting material for the preparation of the aminoesters VII—XII, XIV, and XV.

It has become clear from biological investigations that the synthesized aminoesters possess weak coronarodilating properties.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартанян, Э. А. Абгарян, Арм. хим. ж., 25, 609 (1972).
2. И. Н. Назаров, И. И. Зарецкая, Изв. АН СССР, ОХН, 1941, 211.
3. Е. Т. Головин, Л. С. Боцман, А. Ф. Соболев, ХГС, 1975, 1487.
4. P. Moravitz, A. Zahn, Dt. Arch. Klin. Med., 1914, 116.
5. Н. В. Каверина, Фармакол. и токсикол., 21, 39 (1958).