

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ
 ТЕТРАГИДРОПИРАНОвого РЯДА

Р. А. КУРОЯН, Л. А. АКОПЯН, С. А. ВАРТАНЯН и А. С. АЗЛИВЯН

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

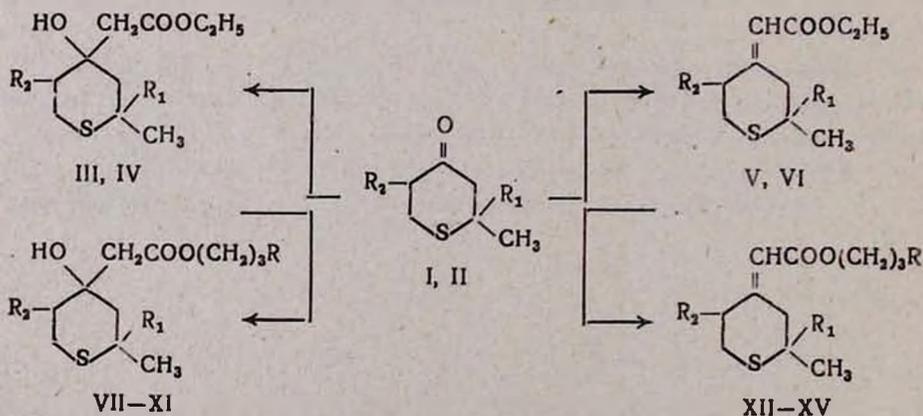
Поступило 3 VII 1980

Синтезированы некоторые производные уксусных и непредельных кислот с экзотиленовой связью тетрагидропиранового ряда.

Табл. 2, библи. ссылок 7.

Недавно мы сообщили о синтезе и биологических свойствах производных замещенных уксусных кислот пиперидинового [1] и тетрагидропиранового [2] рядов, проявивших коронарорасширяющие свойства. Нас интересовало, как изменяются эти свойства при замене кислорода в шестичленном гетероцикле серой. С этой целью были синтезированы аналогичные производные уксусных и непредельных кислот тетрагидропиранового ряда и исследованы их биологические свойства.

β -Оксиэфир IV получен по [3], а III—аналогично IV, причем в обоих случаях в качестве конденсирующего агента использован металлический магний. Строения β -оксиэфиров III и IV подтверждены ИК спектрами (ν_{OH} 3530, $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1}). В ходе синтеза соединений V и VI нами установлено, что тиопираноны I и II [4, 5] не реагируют с карбэтоксиметилтрифенилфосфораном, а в условиях реакции Виттига-Хорнера [6] с использованием диэтилового эфира карбэтоксиметилфосфоновой кислоты [7] они образуют эфиры непредельных кислот, структура которых подтверждена ИК спектрами ($\nu_{C=O}$ 1730, $\nu_{C=C}$ 1630 cm^{-1}).



Эфиры III—VI гидролизваны до соответствующих натриевых солей, взаимодействием которых с γ -аминопропилхлоридами в диметилформамиде получены аминоксифиры VII—XV.

Биологические испытания VII—XV показали полное отсутствие коронарорасширяющей активности. Анальгетическая активность изучена в опытах на белых мышах по тесту «горячей пластинки». Соединения испытывали в дозе 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Было установлено, что они не обладают обезболивающим действием. Местноанестезирующее действие исследовали на изолированных нервах лягушки по проводниковой анестезии. Как показали результаты опытов, соединения VIII, IX, XI и XIII проявили слабую местноанестезирующую активность (20—30%).

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе UR-20, масс-спектры—на MX-1320.

2,2-Диметил-4-окси-4-карбэтоксиметилтетрагидротиопиран (III). К 6 г (0,25 г-ат) магния при перемешивании добавляют 25 мл раствора, полученного из 36 г (0,25 моля) 2,2-диметилтетрагидротиопиран-4-она [4], 42 г (0,25 моля) этилбромацетата и 150 мл абс. бензола, и нагревают при 65° до начала реакции. Прикапывают остальную часть раствора с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась в пределах 50—70°, после чего продолжают нагревание еще 4—5 ч. На следующий день при охлаждении ледяной водой комплекс разлагают 240 мл 15% уксусной кислоты. Экстрагируют эфиром, промывают раствором соды и сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 13 г (65,0%) β -оксифиры III, т. кип. 134°/5 мм, n_D^{20} 1,4930, d_4^{20} 1,0715. Найдено %: С 56,41; Н 9,05; S 13,27. $C_{11}H_{20}SO_2$. Вычислено %: С 56,86; Н 8,68; S 13,76.

2,5-Диметил-4-окси-4-карбэтоксиметилтетрагидротиопиран (IV) получен аналогично β -оксифиру III с выходом 42,1%, т. кип. 134—137°/4 мм, n_D^{20} 1,4940 [3].

2,2-Диметил-4-карбэтоксиметилидентетрагидротиопиран (V). К перемешиваемой смеси 100 мл диметилформамида и 23,2 г (0,13 моля) диэтилового эфира карбэтоксиметилфосфониевой кислоты [7] прикапывают 6,5 г этилата натрия в 50 мл этанола. Смесь перемешивают 1 ч и прикапывают 14,4 г (0,1 моля) 2,2-диметилтетрагидротиопирана-4 с такой скоростью, чтобы температура реакционной среды не превышала 30°. Нагревают при 70—80° 6—7 ч, добавляют 400 мл воды, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход 8,5 г (39,1%) эфира V, т. кип. 106—108°/3 мм, n_D^{20} 1,5018, d_4^{20} 1,0260. Найдено %: С 62,00; Н 13,08; S 15,00. $C_{11}H_{18}SO_2$. Вычислено %: С 61,65; Н 13,16; S 14,95.

2,5-Диметил-4-карбэтоксиметилидентетрагидротиопиран (VI). Получен аналогично непредельному эфиру V с выходом 64,4%, т. кип. 120—123°/5 мм, n_D^{20} 1,5070, d_4^{20} 1,0420. Найдено %: С 61,30; Н 12,95; S 14,65. $C_{11}H_{18}SO_2$. Вычислено %: С 61,65; Н 13,16; S 14,95.

Соедине- ние	R ₁	R ₂	R	Выход, %	T. кип., °C/мм
VII	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	43	185—187/5
VIII	H	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	62	192—195/4
IX	H	CH ₃		53	210—215/4
X	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	37	180—184,5
XI	CH ₃	H		45	207—210/5

Соедине- ние	R ₁	R ₂	R	Выход, %	T. кип., °C/мм
XII	H	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	42	187—190/5
XIII	H	CH ₃		48	195/3
XIV	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	40	168—170/5
XV	CH ₃	H		38	198,5

Таблица 1

Аминоэфиры VII—XI

n_D^{20}	d_4^{20}	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. оксалата, °C
		С	Н	N	С	Н	N	
1,4962	1,0558	58,27	9,61	4,94	58,09	9,32	4,83	62
1,4930	1,0295	60,14	9,63	5,00	60,52	9,76	4,40	89
1,5024	1,0642	61,00	9,86	4,78	61,97	9,48	4,25	82
1,4982	1,0574	58,36	9,56	4,75	58,09	9,32	4,83	76
1,5098	1,0675	62,40	9,94	4,71	61,97	9,48	4,25	110

Таблица 2

Аминоэфиры XII—XV

n_D^{20}	d_4^{20}	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. оксалата, °C
		С	Н	N	С	Н	N	
1,5028	0,9988	64,22	9,91	4,51	64,17	9,74	4,69	112
1,5058	1,0356	65,55	9,48	4,53	65,54	9,31	4,49	108
1,5040	1,0067	58,26	9,56	4,96	58,09	9,32	4,83	105
1,5162	1,0462	65,72	9,46	4,52	65,54	9,31	4,49	135

Общая методика получения аминоэфиров. Смесь 2 мл 20% раствора едкого натра и 0,01 моля одного из эфиров III—VI нагревают при 30° 2 ч. Экстрагируют эфиром, водный слой упаривают досуха. К полученной таким способом 0,01 моля натриевой соли кислот III—VI добавляют 0,012 моля γ -N,N-диалкиламинопропилхлорида и при перемешивании нагревают 8—10 ч при 100—110°. Растворитель отгоняют, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 1,2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720—1730 (C=O), 1630—1640 (C=C), 3530 (OH).

Структура полученных аминоэфиров подтверждена также масс-спектрометрическим методом. Массы молекулярных ионов аминоэфиров VIII, X, XI, XII, XIV, XV равны соответственно 317, 289, 329, 299, 271, 311.

ԹԻՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՔԱՅԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ռ. Հ. ԿՈՐՈՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ Ե Ս. Ս. ԱԶԼԻՎՅԱՆ

Սինթեզված են թիոպիրանային շարքի բացախաթթուների և չհագեցած թթուների մի շարք ածանցյալներ: Կենսաբանական փորձարկումները ցույց են տվել, որ ի տարբերություն թթվածնային անալոգի այստեղ բացակայում է սրտի պսակաձև անոթների անոթալայնիչ ազդեցությունը: Մի բանի ամինո-էթերները ցուցաբերում են թույլ արտահայտված անալգետիկ ակտիվություն:

SYNTHESIS OF ACETIC DERIVATIVES OF THE THIOPYRAN SERIES

R. A. KUROYAN, L. A. AKOPIAN, S. A. VARTANIAN and A. S. AZLIVIAN

Several acetic and unsaturated acid derivatives of the thiopyran series have been synthesized. Biological investigations have shown that these compounds are devoid of coronary vasodilating properties in contrast to the oxygen--containing analogs. Some aminoesters display a slight analgetic activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. А. Куроян, Л. А. Акопян, С. А. Варганян, Арм. хим. ж., 34, 142 (1981).
2. Р. А. Куроян, Л. А. Акопян, С. А. Варганян, Э. С. Марашян, Арм. хим. ж., 34, 56 (1981).
3. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, ЖОХ, 22, 835 (1952).
4. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, Изв. АН СССР, ОХН, 1948, 118.
5. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, Н. А. Гурвич, ЖОХ, 19, 2148 (1949).
6. Z. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, Ber., 91, 61 (1958).
7. J. Wolinsky, K. Z. Ertckson, J. Org. Chem., 30, 2208 (1965).