

ПОЛУЧЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЕНАМИНОВ КИСЛОРОД-, СЕРУ- И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГИДРИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ 4-КЕТОНОВ

С. А. ВАРТАНЯН и Э. А. АБГАРЯН

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

Поступило 28 IV 1983

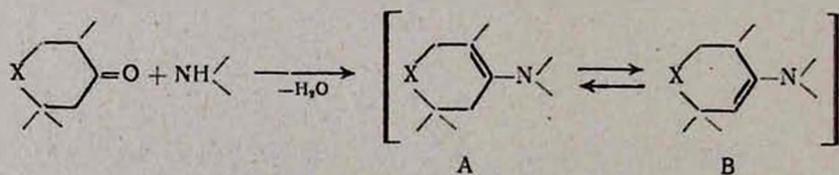
Получены пирролидиновые, морфолиновые и пиперидиновые енамины кислород-, серу- и азотсодержащих шестичленных гидрированных гетероциклических 4-кетонв, восстановленные безводной муравьиной кислотой. Изучены коронарорасширяющие свойства солей восстановленных продуктов.

Табл. 2, библи. ссылок 9.

Известно большое число биологически активных соединений, содержащих пиперидиновые, морфолиновые, тетрагидропирановые или тетрагидротиопирановые юльца. Интересно было исследовать биологические свойства соединений, сочетающих в структуре два из указанных гетероциклов.

С этой целью по методу [1] получены енамины тетрагидропиран-4-она (IV, V), 2-метилтетрагидропиран-4-она (VI), 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (VII, VIII), 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-она (IX, X), тетрагидротиопиран-4-она (XI), 2,2-диметилтетрагидротиопиран-4-она (XII), 1-метилпиперидона-4 (XIII, XIV) [2], 1,2-диметилпиперидона-4 (XV) и 1,2,5-триметилпиперидона-4 (XVI, XVII).

В ИК спектрах полученных соединений видна интенсивная полоса поглощения в области $1680-1660 \text{ см}^{-1}$, характерная для двойной связи в енаминовых системах [3]. В спектрах ПМР (в CDCl_3) в области поглощения олефиновых протонов (4—4,8 м. д.) наблюдаются триплетный и синглетный сигналы, относящиеся соответственно к А и В изомерам.



В обоих случаях компоненты сигналов слабо расщеплены или уширены за счет дальнего спин-спинового взаимодействия с протонами 3 (в изомере А) или 5-положений (в изомере В). Процентное содержание форм А и В было приближенно оценено по интегральным интенсивностям сигналов олефиновых протонов двух изомеров. Расчеты показали, что в смеси енаминов во всех случаях преобладают изомеры А с двойной связью в $4,5^{\text{А}}$ -положении (65—80%), как и в случае енаминов 2- и 3-замещенных, а также 3,3-дизамещенных циклогексанонов [4].

Следует отметить, что пирролидиновые енамины почти во всех случаях получаются без применения катализатора, при температуре кипения бензола и небольшой продолжительности реакции. При получении морфолиновых и пиперидиновых енаминов требуется наличие катализатора—*п*-толуолсульфокислоты (ПТСК) и более высокая температура (в толуоле). Выходы морфолиновых енаминов выше пиперидиновых.

Полученные енамины неустойчивы, гидролизуются даже влагой воздуха, в связи с чем получение их солей для испытания биологической активности затруднено. Поэтому они были восстановлены и исследована активность их солей.

Для выбора оптимальной методики восстановления пирролидиновый енамин 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) [5] восстановлен тремя известными методами [6—8].

При восстановлении ацетата енамина боргидридом натрия [7] был получен насыщенный амин с выходом 50,1%, а перхлората алюмогидридом лития [6]—58,6%. Восстановление 98% муравьиной кислотой [8] протекало медленно, выход низкий. Напротив, при применении безводной муравьиной кислоты наблюдалась бурная реакция, выход 80,4%. На основании полученных данных восстановление всех енаминов осуществлялось безводной муравьиной кислотой.

В лаборатории фармакологии коронарной недостаточности ИТОХ АН Арм.ССР исследована коронарорасширяющая активность восстановленных продуктов по методу Моравитца и Цана [9]. Исследования показали, что гидрохлориды XIX и XXII обладают слабым коронарорасширяющим свойством, а гидрохлориды 2,2-диметил-4-(*N*-морфолил)- и 2-метил-2-этил-4-(*N*-морфолил)тетрагидропиранов в дозах 0,1, 1 и 3 мг/кг веса животного заметно уменьшают отток крови из коронарного синуса.

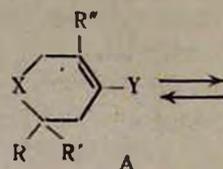
Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в тонком слое. Спектры ПМР получены на приборе «Varian» 60 МГц и CDCl_3 в присутствии ТМС. Чистота и индивидуальность проведены методом ГЖХ (стеклянная колонка $l=2$ м, $t_k=130^\circ$, 5% силикона ХЕ-60 на хроматоне *N-AW*, силанизированном ГМДС, на хроматографе «Хром-4») и ТСХ (проведена на окиси алюминия II степени активности по Брокману, подвижная фаза эфир-петрол, эфир-ацетон, 10 : 6 : 1).

Енамины IV—XVII получены по методу Герра и Хейли [1]. Константы приведены в табл. 1.

Восстановление пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она

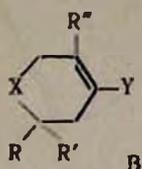
а) Восстановление перхлората енамина алюмогидридом лития. Эфирный раствор хлорной кислоты, полученный растворением 70% хлорной кислоты в эфире и дальнейшим высушиванием уксусным ангидридом, по каплям добавляют к перемешиваемому эфирному раствору енамина I [5] до кислой среды. Выпавшие кристаллы перхлората енамина фильтруют и перекристаллизовывают из абс. этанола. Т. пл. 180° . Найдено %: N 4,82. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5$. Вычислено %: N 4,97.



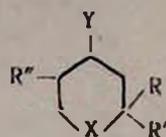
Соединение	X	Y	R	R'	R''	Т. кип. °C/мм (т. пл., °C)	n_D^{20}	d_4^{20}	Продолжительность реакции, ч	Растворитель катализатор
IV	O		H	H	H	86—88/3	1,5190	1,0200	3	бензол
V	O		H	H	H	103—110/4 (42—44)	—	—	3	бензол
VI	O		CH ₃	H	H	86—87/2	1,5062	0,9937	3	бензол
VII	O		CH ₃	CH ₃	H	133/2	1,4990	1,0310	4	толуол ПТСК
VIII	O		CH ₃	CH ₃	H	90—91/2	1,5010	0,9578	6	толуол ПТСК
IX	O		CH ₃	C ₂ H ₅	H	107—108/2	1,5002	1,0380	6	толуол ПТСК
X	O		CH ₃	C ₂ H ₅	H	106—107/3	1,4960	0,9464	8	толуол ПТСК
XI	S		H	H	H	128,4 (57—59)	—	—	4	бензол
XII	S		CH ₃	CH ₃	H	115—117/2	1,5380	—*	4	толуол ПТСК
XIII	N CH ₃		H	H	H	105—108/3	1,5131	1,0104	5	толуол ПТСК
XIV	N CH ₃		H	H	H	95—97/2	1,5149	0,9607	6	толуол ПТСК
XV	N CH ₃		CH ₃	H	H	102—103/3,5	1,5080	0,9188	3	бензол
XVI	N CH ₃		CH ₃	H	CH ₃	99—102/2	1,5048	0,9899	7	толуол ПТСК
XVII	N CH ₃		CH ₃	H	CH ₃	95—96/3	1,5051	0,9382	15	толуол ПТСК

* Густая маслянистая жидкость.

IV—XVII



Брутто-формула	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$, см^{-1}	Найдено, %				Вычислено, %				Выход, %	$\delta_{\text{C}=\text{CH}}$, м. д.		
		C	H	N	S	C	H	N	S		A (%)	B (%)	
$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$	1650	70,40	9,80	9,46	—	70,55	9,87	9,13	—	82	4,00	Г	—
$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$	1655	63,34	8,51	8,11	—	63,88	8,93	8,28	—	68	4,10	Г	—
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$	1658	71,36	10,55	8,04	—	71,81	10,24	8,37	—	77	4,36 (63)	Г	4,28 д. (37)
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	1660	67,14	9,40	7,27	—	67,01	9,60	7,14	—	71	4,62 (75)	Г	4,57 с (25)
$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$	1680	73,71	10,26	7,60	—	73,85	10,77	7,18	—	71	4,48 (70)	Г	4,37 с (30)
$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	1660	68,53	10,37	6,83	—	68,21	10,01	6,62	—	45	4,47 (60)	Г	4,30 с (40)
$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$	1665	74,83	11,36	6,52	—	74,59	11,06	6,69	—	44	4,42 (62)	Г	4,28 с (38)
$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NS}$	1663	63,76	9,01	7,77	18,82	63,85	8,93	8,21	18,93	52	4,27	Г	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$	1657	61,06	8,47	6,38	15,36	61,93	8,97	6,57	15,03	51	4,47 (72)	Г	4,53 с (28)
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	1670	65,52	9,48	15,37	—	65,89	9,87	15,36	—	74	4,60	Г	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$	1655	73,61	11,40	15,78	—	73,28	11,18	15,53	—	69	4,53	Г	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$	1655	73,45	11,12	15,02	—	73,28	11,18	15,53	—	70	4,20 (60)	Г	4,00 д. (40)
$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	1667	68,77	10,80	12,90	—	68,57	10,48	13,33	—	52	— (30)	Г	4,27 д. (70)
$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2$	1668	75,10	11,20	13,81	—	74,94	11,61	13,45	—	56	— (25)	Г	4,22 д. (75)



Соединение	X	Y	R	R'	R''	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	Брутто-формула
XVIII	O		H	H	H	92—93/12	1,4920	0,9895	$C_5H_{11}NO$
XIX	O		H	H	H	—	—	—	$C_5H_{11}NO_2$
XX	O		CH ₃	H	H	99—100/11	1,4760	0,9582	$C_{10}H_{19}NO$
XXI	O		CH ₃	CH ₃	H	132—133/11	1,4875	1,0323	$C_{11}H_{21}NO_2$
XXII	O		CH ₃	CH ₃	H	125—126/13	1,4812	0,9427	$C_{12}H_{23}NO$
XXIII	O		CH ₃	C ₂ H ₅	H	98/2	1,4835	0,9927	$C_{12}H_{23}NO_2$
XXIV	O		CH ₃	C ₂ H ₅	H	109—110/2,5	1,4808	0,9388	$C_{13}H_{25}NO$
XXV	S		CH ₃	CH ₃	H	94—95/2	1,5152	0,9837	$C_{11}H_{21}NS$
XXVI	S		CH ₃	CH ₃	H	158—159/13	1,5190	1,039	$C_{11}H_{21}NOS$
XXVII	N CH ₃		H	H	H	98—99/3	1,4900	0,978	$C_{10}H_{20}N_2O$
XXVIII	N CH ₃		H	H	H	116—117/11	1,4870	0,9355	$C_{11}H_{22}N_2$
XXIX	N CH ₃		CH ₃	H	H	115—116/13	1,4810	0,9246	$C_{11}H_{22}N_2$
XXX	N CH ₃		CH ₃	H	CH ₃	78—79/3	1,4860	0,9306	$C_{12}H_{24}N_2$
XXXI	N CH ₃		CH ₃	H	CH ₃	130—131/11	1,4898	0,9270	$C_{12}H_{24}N_2$

* Плавится с разложением. ** Элюент — эфир—петр. эфир—метанол, 7 : 4 : 1;

Т. пл., °С гидрохлорид пикрат	Найдено, %				Вычислено, %				Выхол. %	R _f
	C	H	N	S	C	H	N	S		
<u>170-171*</u> 139	69,65	10,80	9,54	—	70,09	10,45	9,08	—	65	0,61**
<u>219-220</u> 166-167	63,13	10,00	7,83	—	63,12	10,01	8,18	—	92	0,71**
* <u>168-169</u>	70,63	10,93	8,47	—	70,95	11,31	8,27	—	73	0,66**
<u>159-162</u> 189	66,49	10,11	7,58	—	66,41	9,70	7,09	—	52	0,54
<u>226</u> —	72,53	11,36	7,66	—	73,04	11,75	7,08	—	54	0,73
<u>182-183</u> 160	67,46	11,30	6,86	—	67,56	10,87	6,56	—	41	0,53
—	73,88	11,92	6,62	—	73,58	11,39	6,67	—	55	0,69
<u>238</u> —	66,67	10,70	7,05	15,59	66,27	10,62	7,03	16,08	75	0,70
<u>220-221</u> —	61,68	9,90	6,83	14,46	61,35	9,83	6,51	14,90	58	0,72
<u>320*</u> —	64,75	10,90	15,17	—	65,17	10,93	15,20	—	69	0,56**
<u>265*</u> 260	72,50	12,20	15,60	—	72,47	12,16	15,37	—	70	0,58**
—	72,66	12,34	15,05	—	72,47	12,16	15,37	—	82	0,72
<u>231*</u> —	73,57	12,69	14,03	—	73,10	12,32	14,28	—	88	0,60
<u>260*</u> 240	74,50	12,50	13,35	—	74,22	12,46	13,31	—	62	0,67

*** Т. пл. 69-70° (из гептана).

К суспензии 3,1 г (0,08 моля) АГЛ в 300 мл абс. эфира при перемешивании добавляют 11,3 г (0,04 моля) перхлората енамина и кипятят 4 ч. После охлаждения реакционную массу обрабатывают водой, 10 мл 40% раствора NaOH, отделяют эфирный слой, остаток промывают эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат MgSO₄ и после удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 4,2 г (58%) 2,2-диметил-4-(N-пирролидинил)тетрагидропирана с т. кип. 109—112°/12 мм, n_D^{20} 1,4760, d_4^{20} 0,9505. Найдено %: С 72,83; Н 11,62; N 7,47. С₁₁H₂₁NO. Вычислено %: С 72,08; Н 11,54; N 7,64. Т. пл. пикрата 173—174°.

б) Восстановление боргидридом натрия. К раствору 6,5 г (0,036 моля) енамина в 100 мл сухого ТГФ в атмосфере азота добавляют 3,8 г (0,1 моля) БГН и при перемешивании в течение 20 мин добавляют 20 мл ледяной уксусной кислоты в 30 мл сухого ТГФ. Смесь кипятят 1 ч, удаляют около 100 мл ТГФ при слабом вакууме, охлаждают, нейтрализуют 20% раствором NaOH, экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают насыщенным раствором NaCl, сушат MgSO₄ и после удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 3,3 г (50%) продукта с т. кип. 109—110°/12 мм, n_D^{20} 1,4750, т. пл. пикрата 173—175°.

в) Восстановление безводной муравьиной кислотой. К 12,7 г (0,07 моля) енамина в течение 5 мин добавляют 6,3 г (0,14 моля) безводной муравьиной кислоты. После бурной реакции температуру реакционной массы поднимают до 95—100° и нагревают при этой температуре 2 ч, после чего охлаждают, добавляют 12 мл 18% соляной кислоты и нагревают 1 ч при 95—100°, охлаждают, экстрагируют 2 раза эфиром. Водный раствор подщелачивают 50% раствором NaOH, экстрагируют эфиром, экстракт высушивают MgSO₄. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 10,3 г (80%) продукта с т. кип. 109—111°/12 мм, n_D^{20} 1,4750, т. пл. пикрата 174—175° (этанол); т. пл. гидрохлорида 220—239°, R_f 0,57. Смешанные пробы пикратов, полученных тремя вышеописанными способами, не дают депрессии точки плавления. Муравьиной кислотой по методу (В) восстановлены енамины, приведенные в табл. 1, а также ранее синтезированные пирролидиновые енамины 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (II), 1,2,5-триметилпиперидона-4 (III) [5]. Константы восстановленных продуктов приведены в табл. 2.

ԻԹՎԱՄԻՆ, ԱԶՈՏ ԵՎ ԾՄՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎԵՑԱՆԻԱՄԱՆԻ ՀԻԴՐՎԱՍ
ՀԵՏԵՐՈՑԻՎԻԿ 4-ՎԵՏՈՆԵՆԵՐԻ ԵՆԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄՆ ՈՒ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄԸ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ Ե Է. Ա. ԱՔԳԱՐՅԱՆ

Ստացված են տեղակալված տետրահիդրոպիրան-4-ոնի, տետրահիդրոֆիրոպիրան-4-ոնի և 4-պիրպերիդոնի մի շարք պիրոլիդինային, մորֆոլինային և պիրպերիդինային ենամիններ, որոնք վերականգնված են անզուր մրջնաթթվով: Ստացված են նրանց աղերի կենսաբանական հատկությունները:

PREPARATION AND REDUCTION OF ENAMINES OF SIX-MEMBERED HYDROGENATED HETEROCYCLIC 4-KETONES CONTAINING OXYGEN, NITROGEN AND SULPHUR

S. A. VARTANIAN and E. A. ABGARIAN

Several pyrrolidinic, morpholinic and piperidinic enamines of substituted tetrahydropyran-4-one, tetrahydrothiopyran-4-one and 4-piperidone have been prepared and subsequently reduced with anhydrous formic acid.

The biological properties of the salts of the obtained compounds have been tested.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *M. E. Herr, F. W. Heyl*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3627 (1952).
2. a, *R. Fusco, C. Blanchetty, S. Rossy*, Gazz. Chim. Ital., 91, 825 (1961).
b. *Gy. Ossbach, D. Szabo, M. E. Vital*, Acta chim. sci. Hung., 95, 273 (1977).
3. *N. J. Leonard, V. W. Gash*, J. Am. Chem. Soc., 76, 2681 (1954).
4. *M. Charles, G. Descotès, J. Martin, Y. Qureou*, Bull. Soc. Chim. Fr., 10, 4159 (1968).
5. *С. А. Вартамян, Э. А. Абгарян*, Арм. хим. ж., 25, 609 (1972).
6. *N. J. Leonard, A. S. Hey, R. W. Fulmer, V. W. Gash*, J. Am. Chem. Soc., 77, 439 (1955).
7. *J. A. Marchall, W. S. Johnson*, J. Org. Chem., 28, 421 (1963).
8. *P. L. Benneville, J. H. Macartuey*, J. Am. Chem. Soc., 72, 3073 (1950).
9. *Н. В. Каверина*, Фармакол. и токсикол., 21, 39 (1958).

Армянский химический журнал, т. 37, № 5, стр. 323—329 (1984 г.)

УДК 66.066 : 547.392.002.68 : 62—404.278

РАЗДЕЛЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ОТ ПОЛИМЕРНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОТХОДАХ ПРОИЗВОДСТВА ХЛОРОПРЕНА ИЗ БУТАДИЕНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЖИДКИХ МЕМБРАН

Г. С. ГРИГОРЯН, Э. М. АСАТРЯН, А. Ц. МАЛХАСЯН и
Г. Т. МАРТИРОСЯН

Научно-производственное объединение «Наирит», Ереван

Поступило 2 VI 1983

Показана возможность разделения низкомолекулярных хлорорганических соединений от полимерных веществ в отходах производства хлоропрена из бутадиена с использованием жидких мембран. Варьированием условий эксперимента найдены оптимальные условия разделения. Установлено, что экстрагированные вещества легко и количественно отделяются из растворителей перегонкой, а последние после регенерации практически не теряют эффективности при повторном использовании.

Табл. 3, библиограф. ссылок 3.