

# СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ $\alpha$ -МЕТИЛ- $\beta$ -[2,2-ДИМЕТИЛ-4-ОКСОТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ(ТИОПИРАНИЛ)-5]-ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

Э. А. АБГАРЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

АН Армянской ССР, Ереван

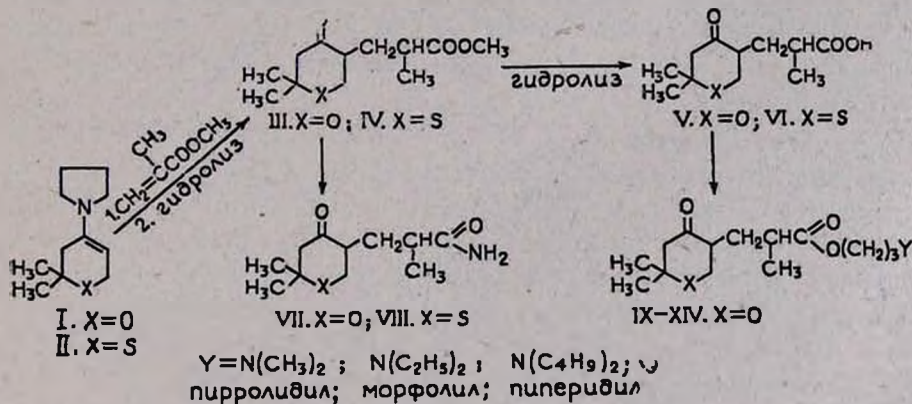
Поступило 16 VIII 1983

Синтезированы  $\alpha$ -метил- $\beta$ -[2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил(тиопиранил)-5]-пропионовые кислоты, а также их некоторые эфиры и амиды.

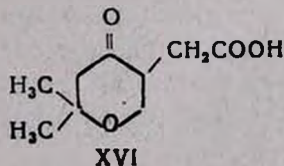
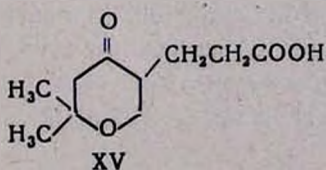
Табл. 1, библи. ссылок 5.

С целью синтеза новых биологически активных соединений из ряда замещенных тетрагидропиран- и тетрагидротиопиран-4-онов С-алкилированием пирролидиновых енаминов 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) и 2,2-диметилтетрагидротиопиран-4-она (II) [1] метилметакрилатом синтезированы метиловые эфиры  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой (III) и  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидротиопиранил-5)пропионовой (IV), гидролизованные в соответствующие кислоты V, VI. Получены также некоторые  $\gamma$ -диалкиламинопропиловые эфиры (IX—XIV) и амиды этих кислот (VII, VIII).

Алкилирование енамина I метилметакрилатом происходит по 5-ому атому гетероцикла, что доказывается сравнением ПМР спектра соединения V со спектрами  $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой (XV) и 2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-4-уксусной

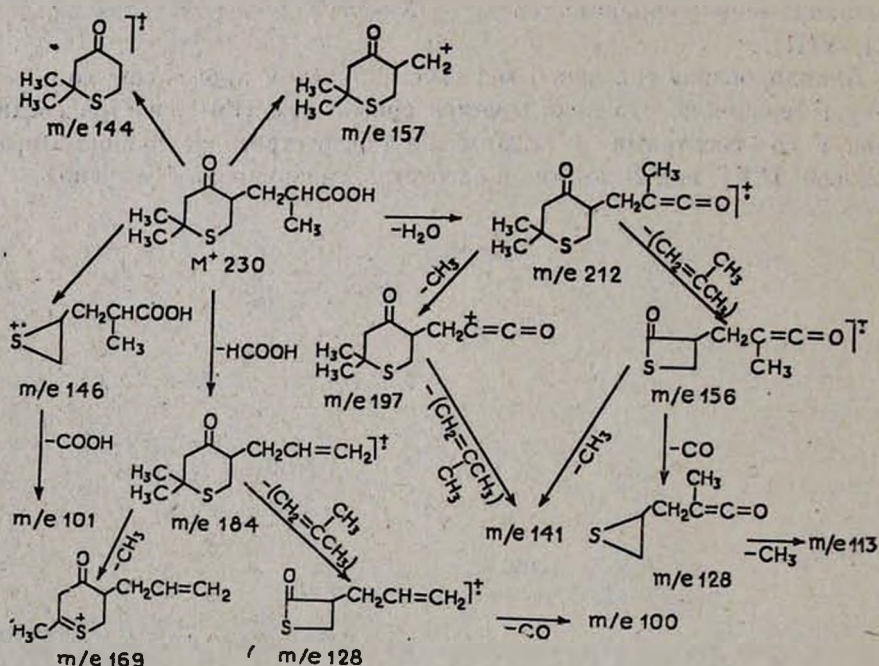


(XVI) кислот, полученных ранее С-алкилированием енамина I эфирами акриловой и бромуксусной кислот [1, 2].



В ПМР спектре соединения XV экваториальный протон при С-6 гетероцикла проявляется в виде мультиплета при 4,1 м. д. (д. д.  $J_{\text{гем}} = 11,5 \text{ Гц}$  и  $J_{6\alpha 5\alpha} = 7 \text{ Гц}$ ), а аксиальный протон при С-6 — в виде триплета при 3,57 м. д. ( $J_{\text{гем}} = J_{6\alpha 5\alpha} = 11,5 \text{ Гц}$ ). Эти данные показывают, что карбоксиэтильная группа находится в положении 5 гетероцикла, что уже было доказано ранее встречным синтезом [3]. Сигналы протонов у С-3 и С-5 и метиленовой группы боковой цепи проявляются в виде сложного мультиплета в области 1,4—2,8 м. д., а синглетные сигналы метильных групп — в области 1 и 1,33 м. д. Сигнал гидроксильного водорода карбоксильной группы проявляется при 10,13 м. д. В ПМР спектрах соединений XVI и V хим. сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия экваториального и аксиального протона при С-6 гетероцикла очень близки к параметрам соответствующих протонов соединения XV.

Положения заместителя в соединении VI на основании данных ПМР спектра четко установить не удалось из-за наложения сигналов протонов С-6 на сигналы остальных протонов гетероцикла, что объясняется меньшей электроотрицательностью атома серы в сравнении с кислородом в гетероциклах. Для выяснения структуры VI мы воспользовались данными масс-спектрометрии. В масс-спектре присутствуют интенсивный пик молекулярного иона и ряд осколочных ионов, позволяющие однозначно подтвердить строение соединения VI.



Как видно из схемы 2, ионы с массами 146, 128, 100, 83 и 56  $m/e$  могут образоваться только в случае, если метильные группы гетероцикла находятся в положении 2, а соседний углеродный атом С-3 незамещенный. Образование ионов с массами 156, 141, а также 128  $m/e$  говорит в

пользу того, что заместитель находится в положении 5. Эти осколочные ионы могут образоваться из соответствующих осколочных ионов 212, 197 и 184  $m/e$  отщеплением иона с массой 56 [ $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], который в спектре имеет довольно высокую интенсивность. Наличие иона с массой 146, образованного отщеплением от молекулярного иона осколка с массой 84  $m/e$  [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}^+$ ], дополнительно подтверждает структуру соединения VI.

При изучении влияния на коронарное кровообращение по методу Моравитца и Цана [4] в модификации Кавериной [5] оказалось, что оксалаты аминоэфиров IX и XIV оказывают слабое сосудосуживающее действие на коронарные сосуды сердца, повышая кровяное давление.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60» 60 МГц в  $\text{CDCl}_3$  в присутствии ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре МХ-1303. Чистота и индивидуальность проверены методом ТСХ (на силуфол, подвижная фаза хлороформ-метанол-гептан, 5:5:4, проявитель—пары йода).

*Метиловый эфир  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой кислоты (III)*. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 73,5 г (0,4 моля) пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [1], 115 мл абс. метанола и в течение 10 мин добавляют 45 г (0,45 моля) свежеперегнанного метилметакрилата. Нагревают смесь при кипении 5 ч, добавляют 50 мл воды и продолжают перемешивать при кипении еще 2 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении, добавляют 25 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, подкисляют соляной кислотой, экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 66,2 г (71,5%) соединения III с т. кип. 125—127°/4 мм,  $n_D^{20}$  1,4600,  $d_4^{20}$  1,0715. Найдено %: С 63,48; Н 9,06.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Вычислено %: С 63,13; Н 8,83. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1725 ( $\text{C}=\text{O}$  сл. эфирн.) 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ).  $R_f$  0,85.

*Метиловый эфир  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой кислоты (IV)*. Аналогично вышеописанному из 30,5 г (0,155 моля) пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [1] в 70 мл абс. метанола и 18,6 г (0,186 моля) метилметакрилата получают 27,2 г (74%) соединения IV с т. кип. 122—126°/2,5 мм и т. пл. 87—89°. Найдено %: С 59,12; Н 8,33; S 13,27.  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено %: С 58,29; Н 8,25; S 13,12.  $R_f$  0,68. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1730 ( $\text{CO}$  сл. эфирн.), 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

*$\alpha$ -Метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовая кислота (V)*. К раствору 12,3 г (0,22 моля) гидроокиси калия в 75 мл 85% метанола добавляют 38,6 г (0,17 моля) соединения III, нагревают 1 ч при 60—65° и оставляют на ночь при комнатной температуре. После удаления метанола при пониженном давлении добавляют 15 мл воды, экстрагируют эфиром. Водную часть подкисляют 20% соляной кисло-

Таблица

 $\gamma$ -Диалкиламинопропиловые эфиры IX—XIV

| Соедине-<br>ние | Y                                                                                 | Т. кип.,<br>°C/мм | $n_D^{20}$ | $d_4^{20}$ | Найдено. % |       |      | Вычислено. % |       |      | Т. пл.<br>оксалата,<br>°C | Выход. % |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|-------|------|--------------|-------|------|---------------------------|----------|
|                 |                                                                                   |                   |            |            | C          | H     | N    | C            | H     | N    |                           |          |
| IX              | $N(CH_3)_2$                                                                       | 159,3             | 1,4660     | 1,0232     | 64,69      | 10,08 | 5,07 | 64,21        | 9,7   | 4,68 | 85—86                     | 70       |
| X               | $N(C_2H_5)_2$                                                                     | 162—163/3         | 1,4685     | 0,9973     | 66,35      | 10,48 | 4,51 | 66,02        | 10,1  | 4,28 | —*                        | 71       |
| XI              | $N(C_4H_9)_2$                                                                     | 205—206/3         | 1,4630     | 0,9680     | 69,34      | 11,04 | 3,93 | 68,90        | 10,77 | 3,66 | 76—77                     | 64       |
| XII             |  | 171—172/3         | 1,4790     | 1,0445     | 66,61      | 9,24  | 4,64 | 66,46        | 9,54  | 4,31 | 80—82                     | 63       |
| XIII            |  | 198,3             | 1,4736     | 1,0775     | 63,10      | 8,69  | 4,55 | 63,32        | 9,1   | 4,11 | 83—84                     | 54       |
| XIV             |  | 171/2,5           | 1,4908     | 1,0280     | 66,99      | 9,61  | 4,09 | 67,23        | 9,80  | 4,13 | 114—116                   | 76       |

\* Очень гигроскопично.

той, отделяют выделившееся вязкое вещество, которое при стоянии и растирании палочкой кристаллизуется. Получают 30,6 г (84%) соединения V с т. пл. 64—65° (из гептана). Найдено %: С 61,37; Н 8,80.  $C_{11}H_{18}O_4$ . Вычислено %: С 61,66; Н 8,46.  $R_f$  0,78. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ :

1710 (C=O), 1735  $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{O} \end{array} \right)$ , 3380—2450 (ОН хелат.). ПМР спектр,

$\delta$ , м.  $\delta$ : 1,15 и 1,35 с (по 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,25 д (3H, CH<sub>3</sub>CH), 1,3—2,9 (6H, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\alpha$ -CH), 3,5 т (1H, 6-H<sub>a</sub>,  $J_{gem} = J_{6a5a} = 11$  Гц), 4,05 м (1H, 6H<sub>c</sub>,  $J_{gem} = 11,5$  Гц и  $J_{6c5a} = 8$  Гц), 10,3 с (1H, COOH),  $M^+$  214.

$\alpha$ -Метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовая кислота (VI). Аналогично вышеописанному из 6,7 г (0,12 моля) гидроокиси калия в 60 мл 85% метанола и 21 г (0,086 моля) соединения IV получают 17,3 г (87%) кислоты VI с т. пл. 104—105° (из гептана). Найдено %: С 57,41; Н 7,61; S 13,47.  $C_{11}H_{18}O_5S$ . Вычислено %: С 57,38; Н 7,88; S 13,9.  $R_f$  0,62. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1710 (C=O),

1730  $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{O} \end{array} \right)$ , 3320—2400 (ОН хелат.).  $M^+$  230.

Амид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой кислоты (VII). Раствор 2,2 г (0,01 моля) III в 20 мл метанола при охлаждении льдом насыщают аммиаком (до привеса 2 г), закрывают колбу и оставляют при комнатной температуре в течение 3 дней. Удаляют в вакууме избыток аммиака и метанол. К вязкому остатку добавляют горячий раствор (50—55°) 0,5 мл конц. соляной кислоты в 20 мл воды. При растирании стеклянной палочкой масса закристаллизовывается. Охлаждают, отделяют кристаллы, промывают холодной водой (2×5 мл) и сушат сначала на фильтре в вакууме, затем в сушильном шкафу при 70—80°. Получают 1,5 г (71%) VII с т. пл. 144—145°. Найдено %: С 62,16; Н 9,02; N 6,44.  $C_{11}H_{18}NO_3$ . Вычислено %: С 61,95; Н 8,98; N 6,57.  $R_f$  0,7. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1670

(C=O), 1712  $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{O} \end{array} \right)$ , 3230 и 3125 (NH амидн.).

Амид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой кислоты (VIII). Аналогично вышеописанному из 4,4 г (0,018 моля) IV, 25 мл метанола и 3 г аммиака получают 4 г (97%) VIII с т. пл. 159—160°. Найдено %: С 58,07; Н 8,55; N 5,88; S 13,46.  $C_{11}H_{18}NO_4S$ . Вычислено %: С 57,62; Н 8,35; N 6,11; S 13,96.  $R_f$  0,72. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1670 (C=O амидн.), 1710 (C=O), 3230 и 3120 (NH амидн.).

$\gamma$ -Диалкиламинопропиловые эфиры  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(2,2-диметил-4-оксотетрагидропиранил-5)пропионовой кислоты (IX—XIV). Смесь 8,5 г (0,04 моля) V, 100 мл сухого ацетона, 15 г прокаленного порошкообразного поташа и 0,055 моля соответствующего  $\gamma$ -диалкиламинопропилхлорида кипятят 30 ч. Охлаждают, фильтруют, осадок на фильтре промывают сухим ацетоном (2×15 мл). После удаления ацетона из объединенных фильтратов остаток перегоняют в вакууме. Выходы, данные элементного анализа и физико-химические константы соединений IX—XIV приведены в таблице.

$\alpha$ -METHYL- $\beta$ -[2,2-DIMETHYL-4-OXOTETRAHYDROPIRANYL-(THIOPYRANYL)-5]  
THIOPYRANYL-5/PROPIONIC ACIDS

Է. Ա. ԱԲԳԱՐՅԱՆ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Նկարագրված են  $\alpha$ -մեթիլ- $\beta$ -[2,2-դիմեթիլ-4-օքսոտետրահիդրոպիրանիլ (թիոպիրանիլ)-5]պրոպիոնաթթուների մեթիլ էսթերների ստացումը, նրանց հիդրոլիզից ստացված են համապատասխան թթուները: Ստացված են նաև այդ թթուների ամիդներն ու մի քանի  $\gamma$ -դիալկիլամինապրոպիլային էսթերները:

## SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF $\alpha$ -METHYL- $\beta$ -[2,2-DIMETHYL-4-OXOTETRAHYDROPIRANYL- (THIOPYRANYL)-5/PROPIONIC ACIDS

E. A. ABGARIAN and S. A. VARTANIAN

The synthesis of the methyl esters of  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -[2,2-dimethyl-4-oxotetrahydropyranyl(thiopyranyl)-5/propionic acids has been described, the hydrolysis of which has produced the corresponding acids. The amides and several  $\gamma$ -dialkylaminopropyl esters of the obtained acids have also been prepared.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, Э. А. Абгарян, Арм. хим. ж., 25, 609 (1972).
2. С. А. Вартамян, Э. А. Абгарян, Э. В. Оганесян, Арм. хим. ж., 32, 962 (1979).
3. М. Р. Бархударян, Э. А. Абгарян, Р. А. Акопян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 33, 650 (1980).
4. P. Maravitz, A. Zahn, Dt. Arch. Klin. Med., 1914. 116.
5. Н. В. Каверина, Фармакол. и токсикол., 21, 39 (1958).

Армянский химический журнал, т. 37, № 9, стр. 572—578 (1984 г.)

УДК 547.732+547.484.288

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХЛОРИРОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРЕВРАЩЕНИЙ ХЛОРПРОИЗВОДНЫХ

### XX. АЦИЛИРОВАНИЕ 3,4,5-ТРИХЛОРТИОФЕНА ЦИКЛИЧЕСКИМИ АНГИДРИДАМИ КИСЛОТ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ТРИХЛОРТИЕНОИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

С. Г. КОНЬКОВА, А. А. САФАРЯН и А. Н. АКОПЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 24 XI 1984

Ацилированием 3,4,5-трихлортиофена ангидридами маленовой, янтарной и фталевой кислот получены соответствующие трихлортенил-2-кетокислоты I—III. Реакцией II и III с гидразингидратом и фенилгидразином получены пиридазины и фталазоны, соответственно. Кислота I с фенилгидразином образует пиразолинкарбоновую кислоту VIII, легко декарбоксилирующуюся в пиразолин IX.

Табл. 1, библиограф. ссылки 11.