

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.818.1

ТЕТРАГИДРОТИАПИРАН-4-ОН И СИНТЕЗЫ
НА ЕГО ОСНОВЕ

Р. С. ВАРТАНЯН

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

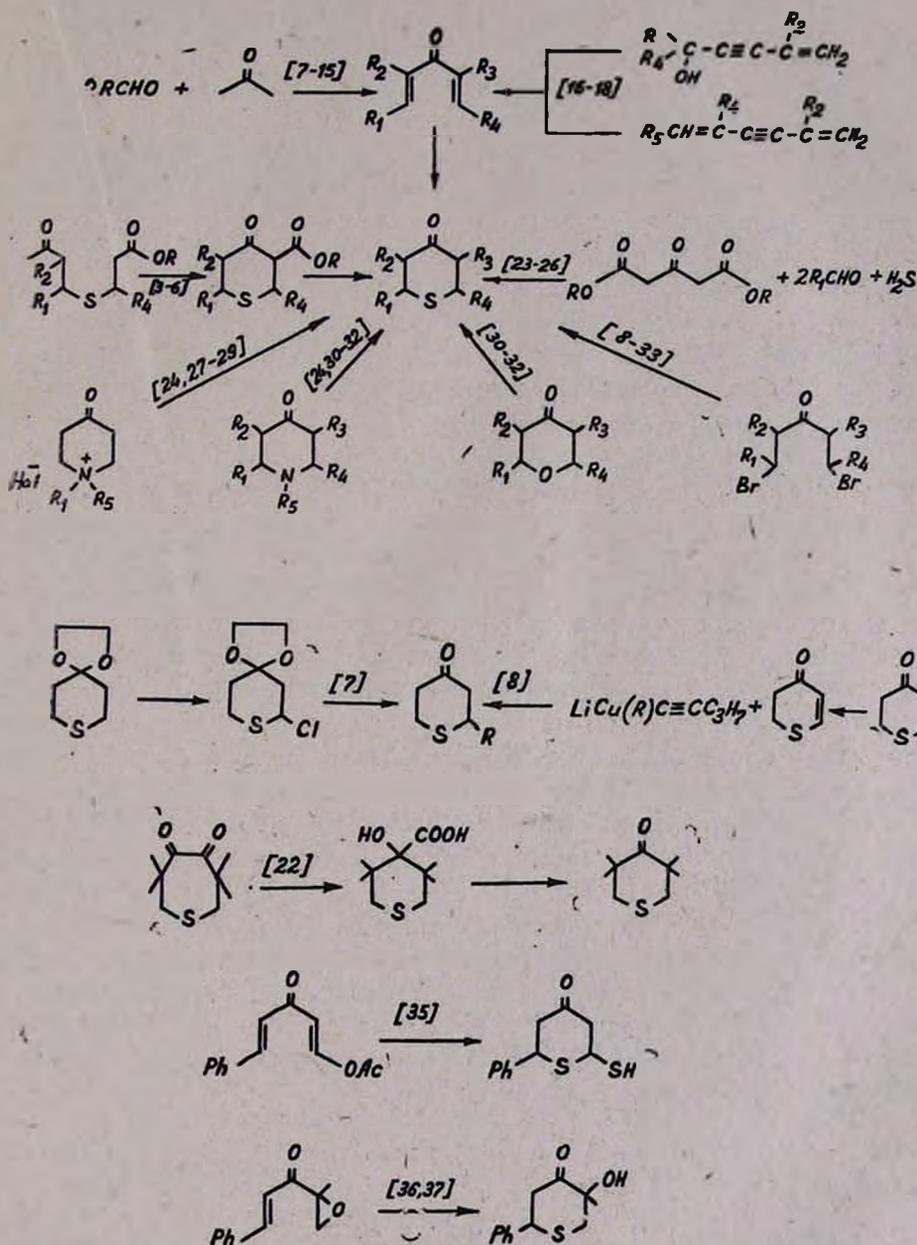
Поступило 10 VII 1984

Среди огромного массива литературы по серосодержащим гетероциклам отсутствуют систематизированные сведения о тетрагидротиапиран-4-оне (ТГТП-4-он) за исключением небольшой главы в [1] и частичного рассмотрения вопроса в [2]. Между тем, публикации и патентные данные последних лет убеждают в несомненной ценности тетрагидротиапиранового кольца в качестве несущей основы большого числа биологически активных соединений, синтезированных, как правило, на основе ТГТП-4-она. Это побудило нас к систематизации имеющихся в литературе сведений о последнем в настоящем обзоре.

Описанные методы синтеза ТГТП-4-она можно свести к двум основным, применение которых обусловлено желаемым типом замещения в кольце. Одним из них является внутримолекулярная конденсация эфиров β -тиодипропионовых кислот по Дикману с использованием амида, гидрида или алкоголята натрия с последующими гидролизом и декарбоксилированием получающихся 3-карбаллокси ТГТП-4-онов [3—7]. Этим путем на практике получают 2-, 3-, 2,6-диалкил ТГТП-4-оны. Разработаны специальные методы синтеза 2-замещенных ТГТП-4-онов алкилированием незамещенных [7, 8], как это указано на схеме (стр. 167).

Более общим способом получения ТГТП-4-онов является присоединение сероводорода к различного типа замещенным дивинилкетонам. Этот способ, по всей вероятности, не имеет ограничений, кроме связанных с доступностью исходных. Первые публикации и не прекращающийся ныне их поток связаны с легкостью получения диарилденацетонов, приводящих в результате взаимодействия с сероводородом к 2,6-диарилТГТП-4-онам [9—16]. Интересно отметить, что в зависимости от экспериментальных условий соотношение образующихся при этом изомеров 2,6-диарилТГТП-4-онов различно. Так, при долговременном пропускании сероводорода в спиртовой раствор диарилденацетона в присутствии определенного количества ацетата натрия образуется *цис*-изомер, при быстром же пропускании сероводорода в присутствии избытка ацетата натрия—менее устойчивый *транс*-изомер [14]. Широкие возможности для синтеза замещенных ТГТП-4-онов из дивинилкетонных путем присоединения к ним сероводорода открыли реакции изомеризации винилацетиленовых карбинолов и гидратации диенинов [17—19]. Присоединением сероводорода к форону [20] и диизопропенилкетону

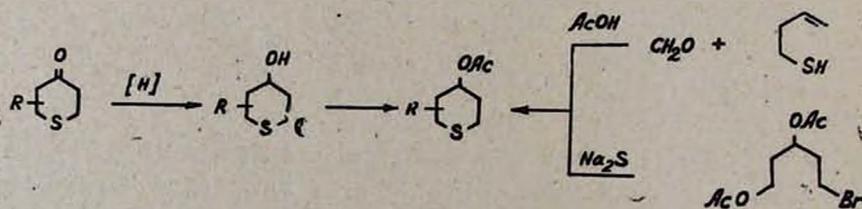
[21] были получены 2,2,6-тетраметил- и 3,5-диметилТГТП-4-оны. 3,3,5,5-ТетраметилТГТП-4-он был получен из соответствующего 2,2,5,5-тетраметил-3,4-дикетотиопина [22]. ТГТП-4-оны были получены также непосредственной конденсацией эфиров ацетондикарбоновой кислоты с альдегидами в присутствии сероводорода через проме-



жучное образование дивинилкетонов. Гидролизом и декарбок-сильированием образующихся при этом 2,6-диарил-3,5-декарбал-коксиТГТП-4-онов получают 2,6-диарилТГТП-4-оны [23—26]. Пред-ложен способ получения ТГТП-4-онов взаимодействием йодметилатов 4-пиперидонов с сернистым натрием [24, 27—29], а также взаимодейст-

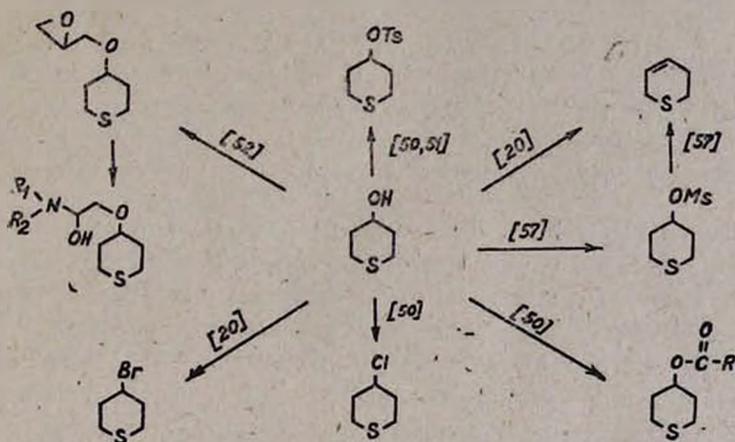
нием самих 4-пиперидонов и тетрагидропиран-4-онов с сероводородом [24, 30—32]. Синтез ТГТП-4-онов осуществлен также взаимодействием β, β' -дигалогенкетонов с сернистым натрием [8, 33]. Отмечено получение 2,6-дифенилТГТП-4-она, правда, с небольшим выходом, пропусканьем сероводорода в раствор бензилиденацетона в присутствии аммиака и ацетата натрия [34]. Описано также получение функционально замещенных ТГТП-4-онов, исходя из соответствующих дивинилкетонов или их производных, и, в частности, получение 2-меркапто-6-фенил-ТГТП-4-она из циннамоилвинилацетата [35] или 2-фенил-3-метил-3-оксиТГТП-4-она из циннамоилоксирана [36, 37] при взаимодействии последнего с сероводородом или тиоуксусной кислотой. Интересно отметить, что в первом случае образуется спирт с экваториальным расположением гидроксильной группы, во втором—с аксиальным. ТГТП-4-оны были подвергнуты тщательному стереохимическому изучению различными методами и, в частности, методом дипольных моментов [38—41], по скорости образования производных [42], методами УФ спектроскопии [43], ПМР и ЯМР C^{13} [15, 44, 45], а также комбинированием вышеуказанных методов и рентгеноструктурного анализа [16], что позволило сделать вывод о форме кресла для ТГТП кольца во всех изученных соединениях. Опубликованы работы по масс-спектрометрическому изучению ТГТП-4-она [46—48]. Практически во всех цитированных работах осуществлено окисление атома серы в ТГТП-4-онах до соответствующих сульфоксидов или сульфонов.

Предложен метод селективного окисления ТГТП-4-онов до соответствующих сульфоксидов [49]. ТГТП-4-оны были подвергнуты многочисленным превращениям и, в частности, восстановлены в соответствующие спирты с использованием изопропилата алюминия [12, 16, 20], алюмогидрида лития [12, 16, 50, 51], боргидрида натрия [52, 53]. При этом показано преимущественное образование аксиального спирта при использовании изопропилата алюминия и исключительное образование экваториального при использовании алюмогидрида лития [12, 16]. Осуществлено тщательное стереохимическое изучение ТГТП-4-олов методами ЯМР [16, 45, 54] и рентгеноструктурного анализа [16]. Изучена кинетика ацилирования изомерных спиртов [54]. Описаны превращения окисленных до сульфонов производных ТГТП-она [55]. Синтез ацетатов ТГТП-4-олов осуществлен и взаимодействием 1,3-диацетокси-5-бромпентана с сульфидом натрия, а также по аналогии с методом синтеза тетрагидропиран-4-олов, взаимодействием аллилтиолов с формальдегидом в присутствии уксусной кислоты [56].



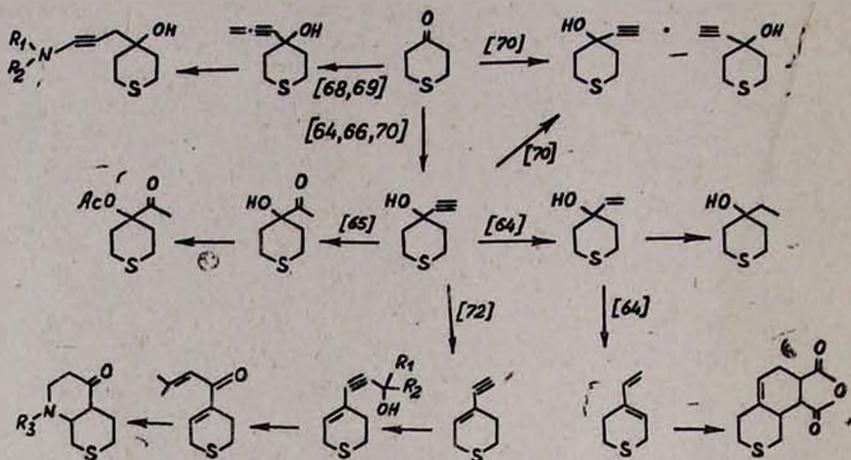
ТГТП-4-олы были подвергнуты немногочисленным превращениям и, в частности, проацелированы различными ангидридами и хлорангид-

ридами кислот, а также толуолсульфохлоридом [50, 51]. При этом было показано, что в зависимости от типа кислотного остатка соединения могут проявлять свойства парасимпатомиметиков или спазмолитиков [50]. Простые эфиры, полученные взаимодействием ТГТП-4-ола с эпихлоргидрином и последующим раскрытием эпоксидного кольца аминами, проявили выраженную β -адреноблокирующую активность [52]. Соответствующие галогенпроизводные были получены при действии на ТГТП-4-ол хлористого тионила или бромистого водорода [20, 50]. Определенные трудности представляет дегидратация ТГТП-4-ола, которую удалось осуществить с помощью сульфата магния при 200° или же длительным выдерживанием соответствующего мезилата над окисью алюминия в хлористом метиле [57]. В этой же работе указаны неудачные попытки кислотной дегидратации ТГТП-4-ола, пиролиза соответствующих ацетата и бензоата и дегидрогалогенирования 4-галогенТГТП, что, однако, противоречит данным [56].

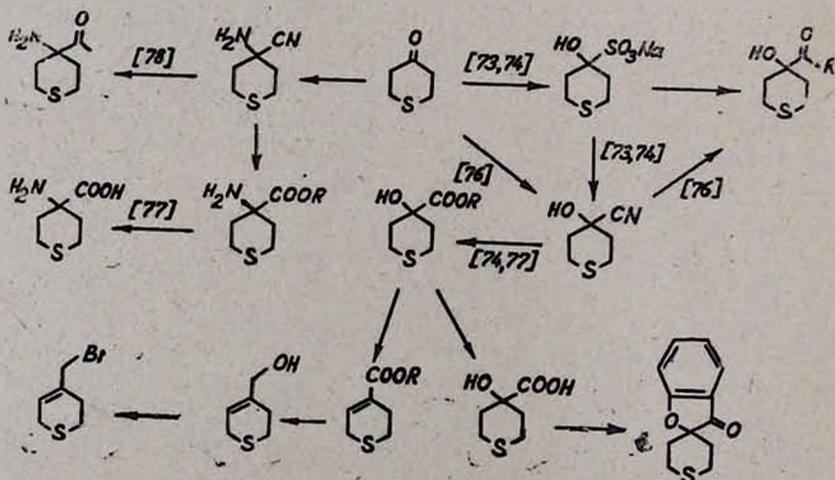


Большим числом примеров представлены в литературе третичные спирты—производные ТГТП. Показано, что ТГТП-4-он гладко вступает в реакцию с реагентами Гриньяра [5, 10, 20, 51, 53, 59]. Отмечено, что стереоселективность этой реакции ниже, чем у кетонов с соответствующими алкильными заместителями. Изучены конформация и конфигурация изолированных спиртов [59]. Исследована дегидратация полученных третичных спиртов, протекающая с образованием изомерных соединений с экзо- и эндо-расположением двойной связи [3, 60, 61]. Изучение различных ТГТП-4-олов методом ИК спектроскопии исключает для них конформацию ванны [62, 63]. ТГТП-4-он был широко использован в реакциях конденсации с различными терминальными алкинами. Ацетилен конденсируется с ТГТП-4-оном в условиях реакции Фаворского в присутствии гидроксида калия [64], в виде ацетиленида натрия [65, 66] или лития [67] в жидком аммиаке. Винилацетилен был сконденсирован с ТГТП-4-оном как в условиях реакции Фаворского, так и предварительной трансформацией его в броммагнелиевое производное [68, 69]. Отмечено преимущество второго способа. Аналогичная реакция с диацетиленом осуществлена также в присутствии гидроксида калия [70]. Ацетиленовые карбинолы конденсируются с ТГТП-4-оном

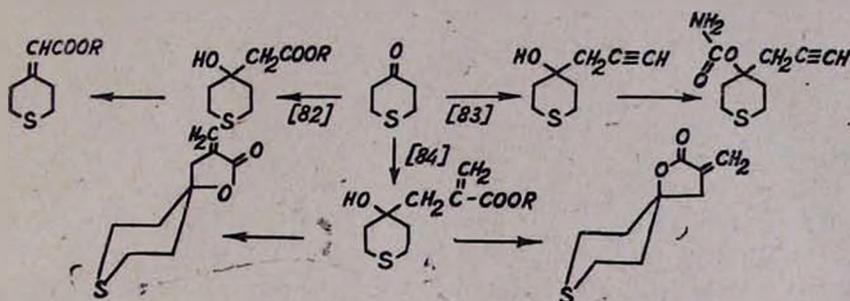
после предварительного перевода их в броммагниевые производные [71]. Полученные в результате вышеуказанных реакций третичные спирты были подвергнуты ряду превращений: гидрированы в соответствующие винил- и алкилпроизводные, дегидратированы, гидратированы в кетоны, сконденсированы с другими карбонильными соединениями, подвергнуты окислительной димеризации, как это указано на схеме [64—66, 68—72].



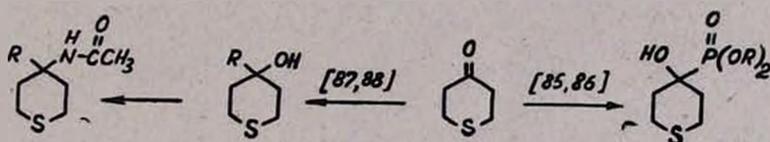
На основе ТГТП-4-она был получен ряд окси- и аминонитрилов, гидролиз и алкоголиз которых позволил получать соответствующие кислоты и их эфиры. Оксинитрилы были получены как через промежуточные бисульфитные производные [73, 74], так и взаимодействием цианидов щелочных металлов с кетонами в кислой среде [75] или непосредственным действием цианистого водорода в присутствии триэтиламина с ТГТП-4-оном [76]. Проведение реакции в присутствии хлористого аммония приводит к получению соответствующих аминонитрилов [77, 78]. Полученные соединения подвергнуты ряду превращений, приведенных на схеме [73—80]. Следует отметить противосудорожную активность, выявленную у продукта конденсации оксинитрила с резорцином [80]. Изучена стереохимия полученных оксинитрилов [81].



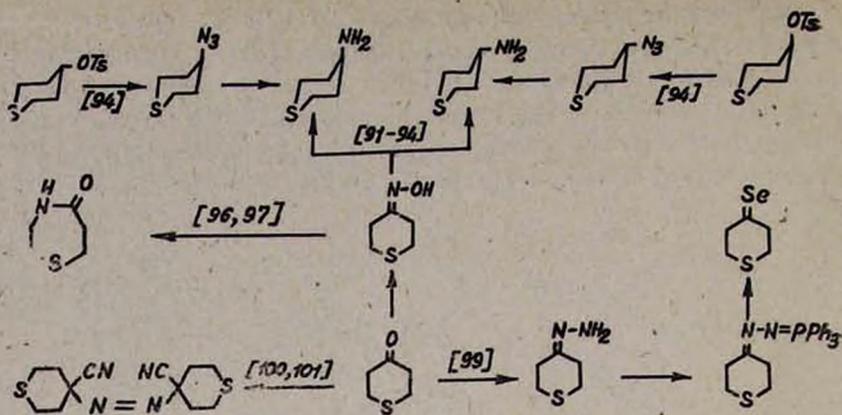
К получению спиртов—производных ТГТП-4-она—приводит и реакция Реформатского с бромуксусным эфиром [82], и аналогичные ей реакции с пропаргилбромидом [83] или этиловым эфиром α -бромметилакриловой кислоты [84]. Дальнейшие превращения полученных продуктов привели к смеси спирибициклических производных, дифференцированных и изученных методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа.



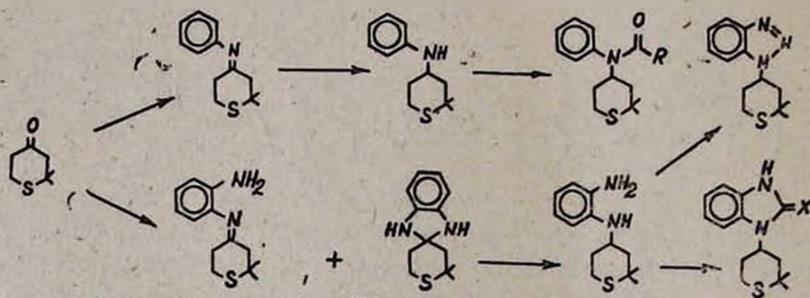
Осуществлена конденсация ТГТП-4-онов с диалкилфосфитами, приводящая к 4-диалкилфосфон ТГТП-4-олам [85, 86]. Третичные спирты, полученные использованием броммагниевого производного, были вовлечены во взаимодействие с ацетонитрилом в условиях реакции Риттера с образованием ацетамидопродуктов [87, 88].



Опубликован ряд работ по синтезу первичных аминов ТГТП ряда исходя из ТГТП-4-она. Как правило, синтез аминов осуществлялся восстановлением оксимов ТГТП-4-она, конформационные особенности которых детально изучены в [3, 89, 90]. Испытаны многочисленные варианты восстановления оксимов в амины [91]. К удовлетворительным результатам приводит их восстановление натрием в спирте и алюмогидридом лития, приводящее к получению смеси эпимерных аминов, стереохимия которых также детально исследована [92—94]. Интересен способ селективного синтеза аминов с заданной ориентацией аминогруппы восстановлением соответствующих азидов [94]. Показано, что амин с аксиально ориентированной аминогруппой вступает в реакции нуклеофильного замещения с большей скоростью, чем соответствующие экваториальные аналоги [95]. Оксими ТГТП-4-она были подвергнуты перегруппировке Бекмана с образованием 1-тиа-5-кето-4-азабициклопептана [96, 97]. Получены гидразоны, фенилгидразоны, семикарбазоны ТГТП-4-она, изучены их стереохимия и некоторые превращения [3, 13, 98, 99], среди которых следует выделить трансформацию гидразона ТГТП-4-она в ТГТП-4-селон [99]. В качестве инсектицидов, гербицидов и инициаторов полимеризации получено азо-бис-цианопродукты ТГТП [100, 101].



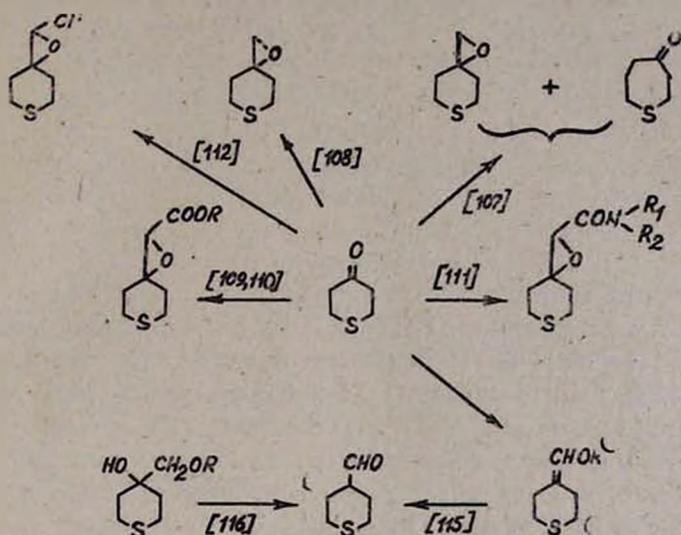
Вторичные амины этого ряда синтезированы восстановлением оснований Шиффа, получаемых конденсацией ТГТП-4-она с соответствующими аминами [102, 103]. Дальнейшие превращения указанных соединений в амиды или неконденсированные бициклы по нижеприведенной схеме приводят к веществам с местноанестезирующим действием. Алкилированием же вторичных аминов получены соединения со свойствами транквилизаторов [104].



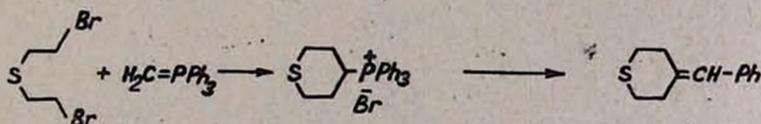
Взаимодействием вторичных аминов ряда ТГТП с комплексом оксида серы с триэтиламинном получены соответствующие сульфаниловые кислоты, переведенные окислением циклического атома серы в соединения со сладким вкусом [105].

ТГТП-4-он был широко использован для синтеза ряда спирооксиранов, в частности, реакцией с диазометаном, при которой одновременно получается примерно равное количество 4-кетотипама [106]. Аналогичная реакция проведена и с использованием диазоэтана и диазоуксусного эфира [107]. Описан метод получения спироциклического с ТГТП циклом оксирана и взаимодействием ТГТП-4-она с йодидом триметилсульфоксония [108]. Применением к ТГТП-4-ону реакции Дарзана удалось получить функционально замещенные спироциклические оксираны. Взаимодействие ТГТП-4-она с хлоруксусным эфиром в присутствии натрия привело к карбэтоксидоксирану [109]. Аналогичная реакция осуществлена и с применением хлорпропионового эфира [110]. Гидролиз и декарбоксилирование последних двух соединений позволили получить 4-формил ТГТП и 4-ацетил ТГТП. Аналогичные

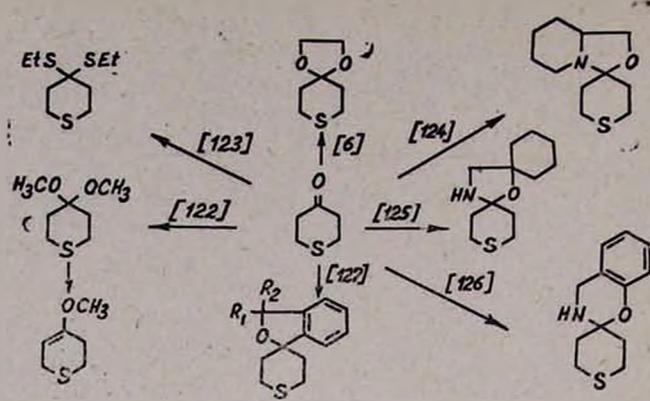
реакции были проведены и с использованием амидов хлоруксусной кислоты [111] и хлорацетонитрила в присутствии трет-бутилата калия [112]. Осуществлен ряд превращений полученных полифункциональных соединений [113, 114].



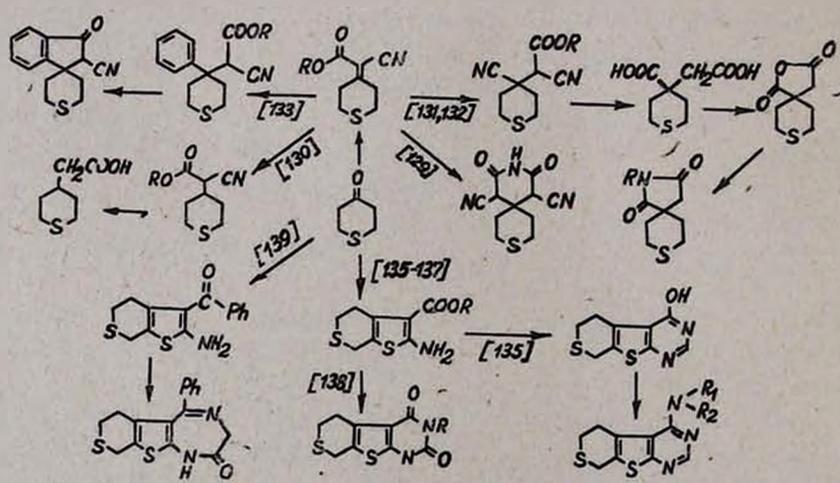
Следует отметить, что 4-формил ТГТП был получен также использованием ТГТП-4-она в реакции Виттига с алкоксиметилентрифенилфосфоранами с последующим гидролизом полученных виниловых эфиров [115] или же кислотной дегидратацией 4-алкоксиметилентрифенил-4-олов, полученных взаимодействием ТГТП-4-она с реагентами Гриньяра—магнийгалогеналкоксиметильными соединениями [116]. 4-Формил-ТГТП-4-он широко использовался в ряде превращений [117]. ТГТП-4-он с легкостью вступает во взаимодействие и с другими метилентрифенилфосфоранами с образованием ряда ТГТП-4-илиденпроизводных [118—120]. Интересно получение илиденпроизводного, исходя из бис-β-бромэтилсульфида по схеме [121].



ТГТП-4-он подвергается кетализации этиленгликолем [6] и алифатическими спиртами [122]. Отщеплением от 4,4-диметокси ТГТП одной молекулы метанола получают виниловый эфир, который предложено использовать в качестве ахиральной защитной группы для спиртов и, соответственно, может быть пригодным в качестве защитной группы для хиральных спиртов [122]. Взаимодействием ТГТП-4-она с этилсульфоксидом получены тиокетали [123]. Различные β-аминоспирты, взаимодействуя с ТГТП-4-оном, образуют аминокетали [124], некоторые из которых проявляют свойства анестетиков и анальгетиков [125], диуретиков и противовоспалительных средств [126]. Аналогичная конденсация с производными о-бромбензиловых спиртов приводит к соединениям с транквилизирующими свойствами [127].



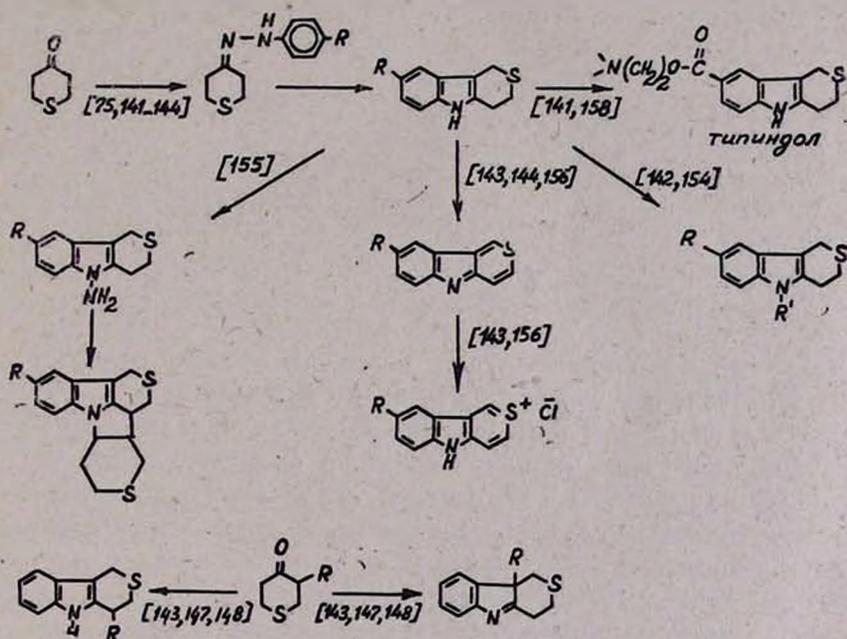
Различные спироциклические производные ТГП-4-она получены также исходя из 4-формил ТГП [117, 128] и карбэтоксиметиленпроизводных ТГП [120]. ТГП-4-он с легкостью вступает во взаимодействие с циануксусным эфиром, динитрилом малоновой кислоты и с ω -цианацетофеноном [129—139]. Полученные ТГПилиденпроизводные подвергнуты многочисленным превращениям, указанным на схеме. При этом показано, что взаимодействием илиденпроизводного с серой, как и конденсация ТГП-4-она с соединениями с активной метиленовой группой в присутствии серы, приводит к образованию 4,4-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]тиопиранов [135—138]. В аналогичную реакцию вступает и ω -цианацетофенон, дальнейшими превращениями которого были синтезированы тетрагидропиранотиенодиазепины [139].



Осуществлена также конденсация бензилцианида с ТГП-4-оном в условиях фазового катализа [140]. Полученные в результате указанных реакций спироциклические производные ТГП проявили выраженную активность в отношении ЦНС в качестве седативных средств и гипнотиков, антигистаминных, гипотензивных средств, противосудорожных [131, 132, 137] и противовоспалительных соединений [133]. Производные тиенопиранов обладают гипотензивными, седативными и противовоспалительными свойствами [134], соответствующие тиенопиримидины—

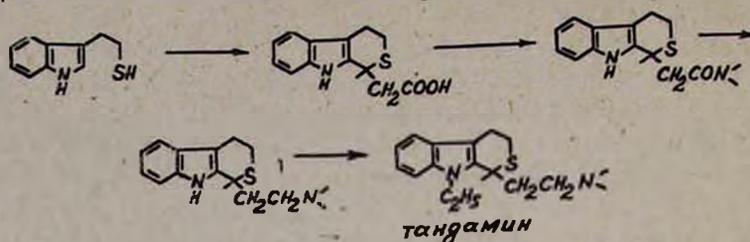
антибактериальным, противопаразитарным и антималярийным эффектами [135], слабым противосудорожным [136, 137, 139] и антигистаминным действием [138].

ТГТП-4-он широко применялся в качестве карбонильного компонента в реакции индолизации по Фишеру [75, 141—144]. В аналогичную реакцию вступают и сульфоны—производные ТГТП-4-она [145]. Использование в реакции 3-замещенных ТГТП-4-онов приводит к изомерным тетрагидропирано[4,3-*b*]индолам и соответствующим индоленинам [146—148]. В реакциях с ТГТП-4-оном использованы дифенилгидразин [149], производные 5-гидразинобензофурана [150], 3-гидразинотиофена [151], 3-метил-9-амино- γ -карболина [152]. Полученные ТГТП индолы подвергались различным превращениям, в частности, *N*-алкилированию [142, 153], *N*-цианэтилированию [154], нитрозировались по атому азота и далее восстанавливались в производные гидразина, которые были вновь вовлечены в реакцию индолизации с использованием различных кетонов и в том числе ТГТП-4-она [155]; подвергались полному или частичному дегидрированию [143, 144, 156], воздействию тозилазида [157].

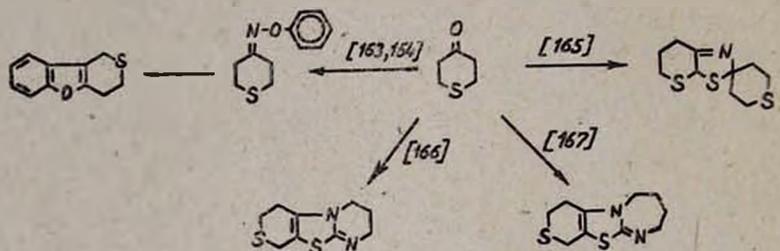


В ряду изученных соединений особый интерес представляет диметиламиноэтиловый эфир 1,3,4,5-тетрагидро- π -апирано[4,3-*b*]индолкарбоновой-8-кислоты, вошедший в медицинскую практику под названием типиндол в качестве антагониста серотонина [141]. Фармакологические исследования показали, что типиндол угнетает коронарный и депрессорный легочные хеморефлексы на серотонин. Показано, что он не оказывает заметного влияния на уровень артериального давления и дыхание, не проявляет *m*- и *n*-холиномиметических, антигистаминных и β -адренолитических свойств [158, 159]. К ряду ТГТП индолов относится и антидепрессант гандамин, представляющий собой 1,3,4,9-тетрагидро-1-(метил-1-(β -диметиламиноэтил)-9-этилтиапирано[3,4-*b*]индол.

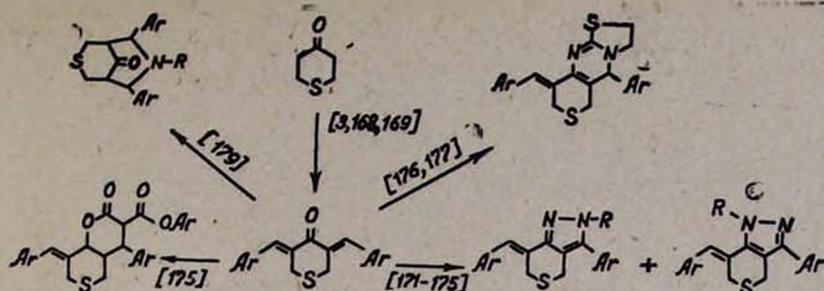
Синтез последнего осуществлен не из ТГТП-4-она, однако необходимость приведения схемы его синтеза очевидна [160—162].



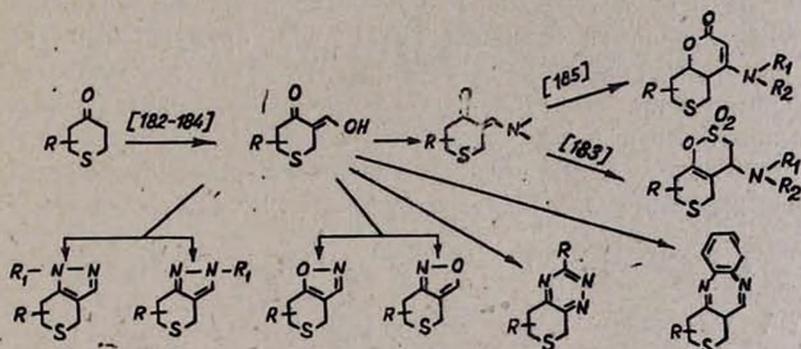
К аналогичным трициклическим системам, а именно, 3,4-дигидро-1H-тиапирано[4,3-*b*]бензофуранам, приводит циклизация оксимов ТГТП-4-она, полученных из *o*-фенилгидроксиламина [163, 164]. Из реакций, затрагивающих одновременно и кетогруппу, и α -положение относительно нее в ТГТП-4-онах, следует упомянуть и взаимодействие с серой и аммиаком с образованием сложной системы ТГТП тиазоло ТГТП [166]. Аналогичные системы получают и при взаимодействии 2-мерkapто-3,4,5,6-тетрагидропиримидина и 2-мерkapто-3,4,5,6,7,8-гексагидродиазодина с ТГТП-4-оном [166, 167].



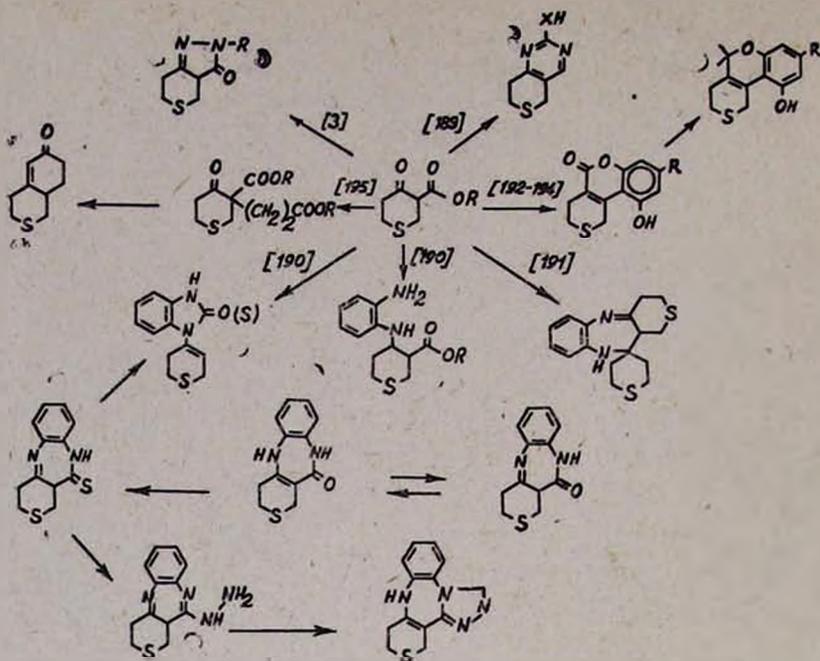
ТГТП-4-он с легкостью вступает в реакцию по α -положению к карбонильной группе и, в частности, легко конденсируется с ароматическими альдегидами [3, 168, 169]. Полученный таким образом 3,5-дибензилден ТГТП-4-он изучен методами дипольных моментов и ИК спектроскопии [170], что привело к заключению о конформации конверта с полным сохранением сопряжения в системе. 3,5-Диарилиден ТГТП-4-оны широко использовались в реакциях с гидразинами, приводя к изомерным ТГТП[4,3-*c*]пиразолам с преобладанием той формы, где заместитель при атоме азота пиразольного кольца находится в положении, соседнем с ароматическим заместителем в кольце [171—175]. Полученные соединения обладают выраженными противовоспалительными свойствами. 3,5-Диарилиден ТГТП-4-оны были использованы в реакциях с 2-аминотиазолином с целью получения тиазоло[3,2-*a*]тиапирано[4,3-*d*]пиримидинов, некоторые из которых проявили противовоспалительную активность [176, 177]. Такой же активностью обладают и тиапирано[4,3-*b*]пираны получаемые конденсацией 3,5-диарилиден ТГТП-4-онов с малоновым эфиром [178]. Конденсация ТГТП-4-она с ароматическими альдегидами в присутствии ацетата аммония приводит к 6,8-диарил-7-тиа-7-азабицикло[3,3,1]нонан-9-онам [179], стереохимические особенности которых тщательно изучены в [180, 181].



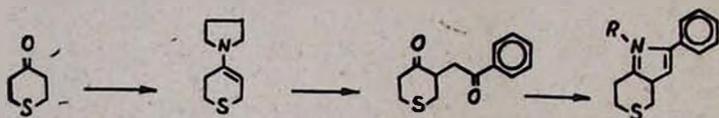
Осуществлено формилирование ТГТП-4-она в 3-оксиметилен-2,3,5,6-ТГТП-4-он [182—184]. Взаимодействием последнего со вторичными аминами получены соответствующие аминотиленилпроизводные [183, 185]. Оксиметиленилпроизводные ТГТП вступают во взаимодействие с гидросиламином, гидразинами, семикарбазидом, тиосемикарбазидом, гуанидином, мочевиной и *o*-фенилендиаминами [182, 184] с образованием большого числа конденсированных бигетероциклов—производных ТГТП. Аминотиленилпроизводное подвергнуто гетероциклизации взаимодействием с дихлоркетонам [185] и сульфеном в момент получения [183].



К родственным системам относятся и 3-карбэтокси-ТГТП-4-оны, получаемые непосредственно из β -тиодипропионовых эфиров по Дикману. Для них выявлено наличие keto-енольной таутомерии и определены константы в различных растворителях [186, 187]. Описан синтез 3-трифторметил ТГТП-4-она ацилированием ТГТП-4-она этиловым эфиром трифторуксусной кислоты [188]. Указанные β -кетозфиры и β -дикетон были подвергнуты ряду гетероциклизаций с 1,2-, 1,3- и 1,4-бинуклеофилами, такими как гидразины, гуанидин, мочевины и тиомочевина, а также ряд амидинов [3, 188, 189]. Тщательно изучено взаимодействие 3-карбэтокси ТГТП-4-она с *o*-фенилендиамином [190, 191] и замещенными резорцинами [192, 194], приведшее к соединениям со слабыми транквилизирующими свойствами. Осуществлено алкилирование 3-карбэтокси ТГТП-4-она метилвинилкетонам и осуществлены дальнейшие трансформации полученного продукта [195].

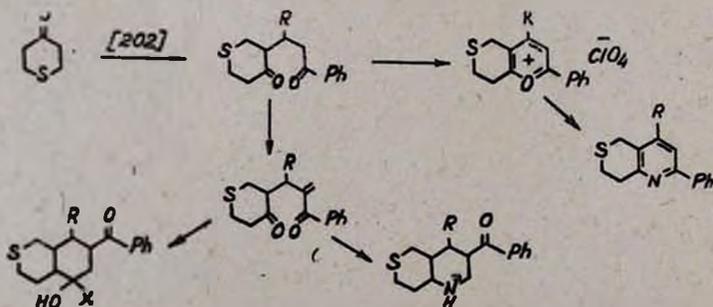


Получены также 1,4-дикарбонильные производные ТГТП, как правило, алкилированием енаминов ТГТП-4-она бромуксусным эфиром [196] и ω -бромацетофеноном [197—199]. Полученные соединения были трансформированы в тиапирано[4,3-*b*]пирролы, проявляющие противовоспалительную и антиаритмическую активность. На основе енаминов ТГТП-4-она получена также полициклическая система нафто[2,1-*b*]тиапиран[4,3-*e*]пирана, обладающего миотоническим действием [200].



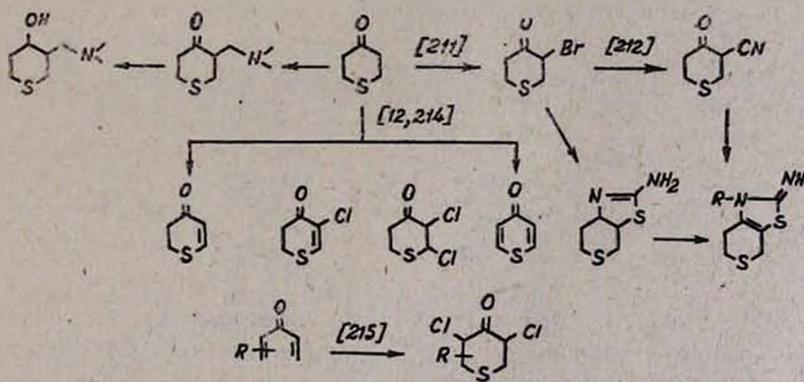
Осуществлено присоединение эфиров акриловой кислоты к енаминам ТГТП-4-она с образованием 1,5-кетозэфиров [148]. Аналогичная реакция с акрилонитрилом приводит к 1,5-кетонитрилам.

Показано различное поведение изомерных алкилзамещенных ТГТП-4-онов в данной реакции [201]. 1,5-Дикетоны—производные ТГТП—получены конденсацией β -диалкиламинопропиофенона с ТГТП-4-оном [202]. Полученные 1,5-дикетоны и их производные были подвергнуты ряду превращений, приведенных на схеме [202—204].



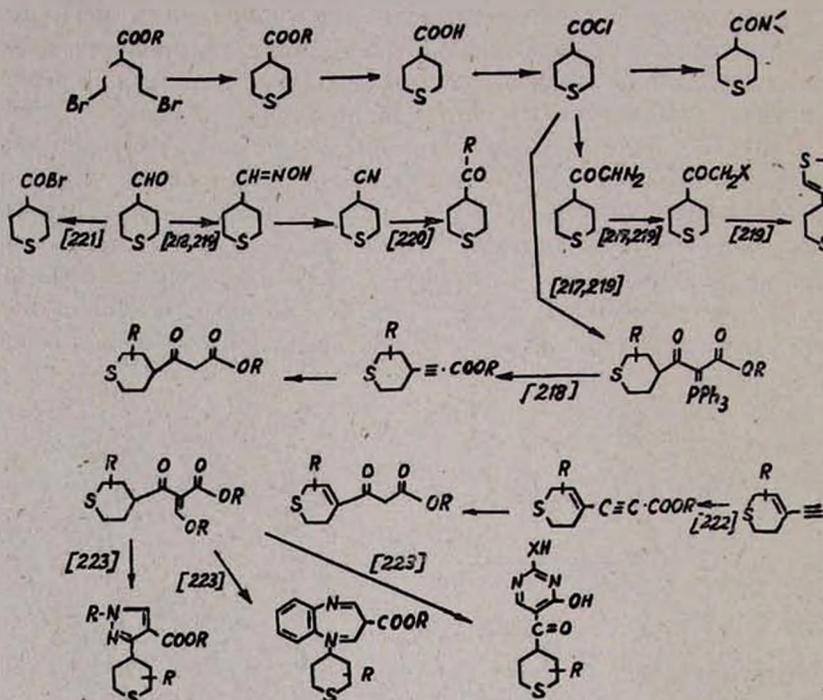
Проведены многочисленные исследования по изучению реакции аминметилирования по Манниху в ряду замещенных ТГТП-4-онов [24, 25, 205—210]. Показана зависимость направления реакции от типа замещения в кольцо, осуществлено восстановление полученных аминокетонов различными реагентами, изучена их стереохимия.

ТГТП-4-он был подвергнут бромированию N-бромсукцинимидом, в результате чего с малым выходом был получен 3-бром ТГТП-4-он, который далее был использован для получения тиapiрано[4.3-d]тиазолов путем взаимодействия с тиоацетамидом или тиомочевинной [211, 213]. Полученные соединения оказались фунгицидами, инсектицидами, анальгетиками, транквилизаторами и противотуберкулезными препаратами, а также были использованы для получения цианиновых красителей и сильных фотосветочувствительных материалов. Описано взаимодействие ТГТП-4-она с другими галогенирующими агентами, такими как пятихлористый фосфор [12] и хлористый сульфурил [214]. При этом, как правило, получают галогенсодержащие дигидротиапиран-4-оны или же тиапиран-4-оны с атомами хлора в различных положениях кольца. Интересно отметить образование 3,5-дихлор ТГТП-4-онов в результате взаимодействия двуххлористой серы с различными дивинилкетонами [215].



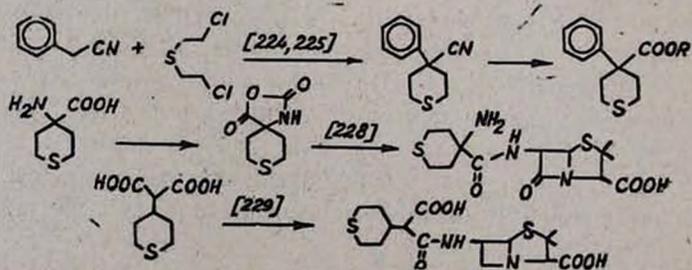
ТГТП-4-он послужил исходным соединением для синтеза ряда функционально замещенных ТГТП, таких как вышеописанные 4-формил- и 4-ацетил ТГТП [109, 110]. ТГТП-4-карбоновая кислота впервые была получена циклизацией 1,5-дибром-3-карбэтоксипентана сульфидом калия [216] и послужила основой для синтеза соответствующих хлорангидрида и амидов [216], диазокетона и галогенкетон [217]. Позднее ТГТП-4-карбоновую кислоту было предложено получать из соответствующего альдегида трансформацией его в оксим, дегидратацией в нитрил и последующим гидролизом [218]. Полученные при этом нитрилы были использованы для получения тиоамидов [219] и кетонов ТГТП ряда [220]. Бромангидрид ТГТП карбоновой кислоты был получен также прямым окислением соответствующего альдегида N-бромсукцинимидом [221]. Полученные галогенкетон и тиоамиды послужили исходными для синтеза ряда неконденсированных тиазоло ТГТПов [219]. Галогенангидриды были использованы для ацилирования карб-

этоксиметилентрифенилфосфорана, с последующим пиролизом продукта в производное ТГТПпропиоловой кислоты, гидратацией которого был получен кетоэфир, открывающий возможности синтеза ряда неконденсированных бигетероциклов—производных ТГТП [221].. Синтез указанного кетоэфира был осуществлен также исходя из 4-этил ТГТП-4-ола [222]. Описана трансформация этоксиметилентрипроизводных указанных кетоэфиров в ряд неконденсированных гетероциклов [223].

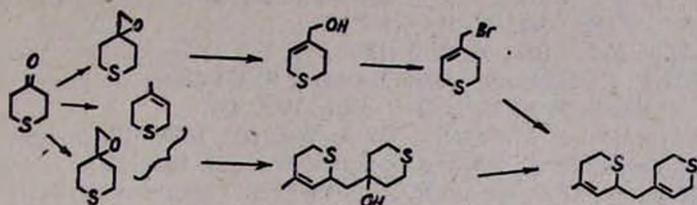


Следует отметить и синтез ТГТП-4-карбоновых кислот, содержащих в четвертом положении ТГТП кольца ароматический заместитель, получаемых алкилированием бензилцианидов β,β'-дихлордиэтилсульфидом или же взаимодействием 1,5-дихлор-3-циано-3-фенилпентана с сульфидом натрия с последующим гидролизом полученных 4-фенил-4-циано ТГТП до кислот [224, 225]. Ряд аминоэфиров указанных кислот обладает противокашлевым [226] и антихолинергическим [227] действием.

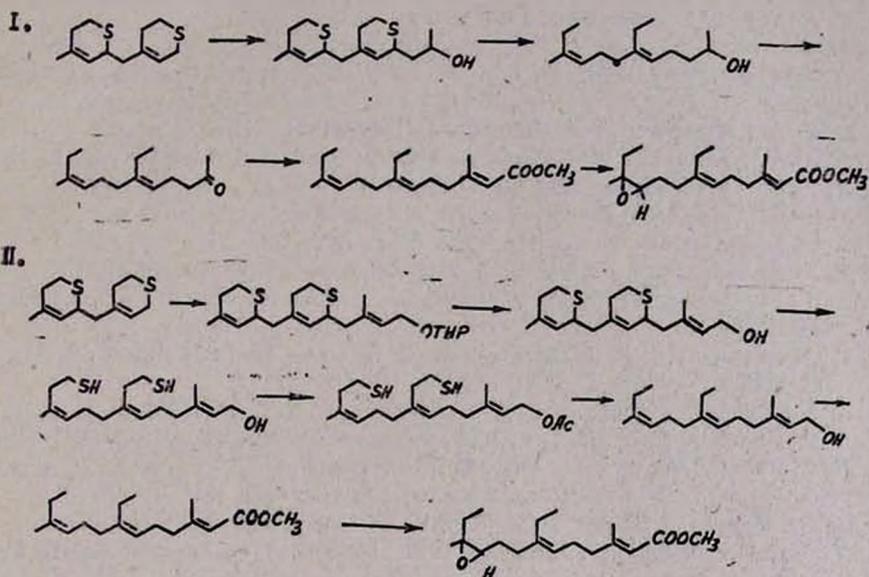
Следует отметить, что производные ТГТП-4-карбоновых и ТГТП-4-малоновых кислот при взаимодействии с 6-аминопенициллиновой кислотой образуют сильные антибактериальные средства [228, 229].



ТГТП-4-он был использован в синтезе ювенильного гормона по схеме [230—235]:



Далее предлагаются два пути реализации полученного продукта с указанной целью:



Таким образом, ювенильный гормон может быть синтезирован со 100% стереоспецифичностью при С—6 и С—10 и 95% и более стереоспецифичностью при С—2 первым путем, и абсолютной стереоспецифичностью—вторым.

Как видно из вышеизложенного, ТГТП-4-он является весьма интересным соединением, способным к многочисленным трансформациям, приводящим к соединениям со значимой практической ценностью, он может и далее быть использован в качестве исходного соединения для получения соединений с новыми свойствами и, в частности, в поиске биологически активных средств с направленным типом действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфильда, ИЛ, М., 1953, стр. 304.
2. V. Ballah, R. Jeyaraman, L. Chandrasekaran, Chem. Rev., 83, 379 (1983).
3. G. M. Bennet, L. V. D. Scorach, J. Chem. Soc., 1927, 194.
4. E. A. Fehnel, M. Carmack, J. Am. Chem. Soc., 70, 1813 (1948).
5. H. M. E. Cardwell, J. Chem. Soc., 1950, 1059.
6. Ch. Barkenbus, V. C. Midkiff, R. M. Newmann, J. Org. Chem., 16, 232 (1951).
7. J. Davotes, J. B. Jones, J. Am. Chem. Soc., 101, 5405 (1979).

8. R. J. Batten, J. D. Coyle, R. J. K. Taylor, *Synthesis*, 11, 910 (1980).
9. F. Arndt, P. Nachtway, J. Pusch, *Ber.*, 58, 1633 (1925).
10. F. Arndt, J. Pusch, *Ber.*, 58, 1648 (1925).
11. F. Arndt, N. Bekir, *Ber.*, 63, 2393 (1930).
12. V. Ballah, T. Chellathural, *Indian J. Chem.*, 9, 424 (1976).
13. I. E.-S. El-Kholy, F. K. Rafla, *Tetr. Lett.*, 1965, 437.
14. I. E.-S. El-Kholy, F. K. Rafla, *J. Chem. Soc.*, (C), 1969, 315.
15. C. A. R. Raxter, D. A. Whitting, *J. Chem. Soc.* (C), 1968, 1174.
16. K. Ramalingam, K. D. Berlin, R. A. Loghry, D. Van der Helm, L. Satyamurthy, *J. Org. Chem.*, 44, 447 (1989).
17. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, И. А. Гурвич, *ЖОХ*, 19, 2148 (1949).
18. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, *Изв. АН СССР, ОХН*, 1948, 118.
19. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, И. А. Гурвич, *ЖОХ*, 8, 1493 (1948).
20. R. F. Naylor, *J. Chem. Soc.*, 1949, 2749.
21. M. D. Brown, M. J. Cook, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* (B), 1971, 2359.
22. A. De Croot, J. A. Boerma, J. de Valk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 33, 4025 (1968).
23. V. Horak, J. Zavada, A. Pliskala, *Chem. Ind.*, 34, 113 (1965).
24. V. Horak, J. Zavada, A. Pliskala, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 21, 91 (1959).
25. R. Haller, *Arch. Pharm.*, 298, 396 (1965).
26. V. Horak, M. Cerny, *Chem. Listy*, 46, 421 (1952).
27. Б. Ф. Унковский, Ф. И. Псалти, *ХГС*, сб. 2, 1970, 174.
28. Е. Т. Голович, Б. М. Глухов, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, 9, 619 (1973).
29. Е. Т. Голович, Б. М. Глухов, В. И. Мамонов, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, 9, 614 (1973).
30. С. А. Варганян, В. Н. Жамагорцян, А. С. Норавян, *Изв. АН Арм. ССР, ХН*, 17, 436 (1964).
31. С. А. Варганян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, *ХГС*, 1966, 870.
32. С. А. Варганян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, *Арм. хим. ж.*, 20, 921 (1967).
33. G. Traverso, *Ann. Chim. (Roma)*, 45, 617 (1955).
34. G. C. Forward, D. A. Whitting, *J. Chem. Soc.* (C), 1969, 1647.
35. Ch. H. Chen, J. J. Doney, G. A. Renolds, *J. Org. Chem.*, 46, 4604 (1981).
36. Л. С. Станишевский, И. Т. Тищенко, Ю. В. Глазков, А. Я. Гузилов, *ЖОрХ*, 7, 860 (1972).
37. Л. С. Станишевский, И. Т. Тищенко, А. Н. Звонок, *ХГС*, 1975, 670.
38. V. Ballah, K. Pandiarajan, *Indian J. Chem.*, 16B, 807 (1978).
39. Б. А. Арбузов, Л. К. Юлдашева, Р. П. Аршинова, О. Д. Золова, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1970, 526.
40. V. Ballah, T. Chellathural, *Indian J. Chem.*, 9, 960 (1971).
41. Б. А. Арбузов, Л. К. Юлдашева, Р. П. Аршинова, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 11, 2385 (1969).
42. V. Ballah, N. Bhavany, J. Chandrasekharan, *Indian J. Chem.*, 18B, 243 (1979).
43. J. B. Rampal, N. Satyamurthy, J. M. Bowen, N. Purdie, K. Berlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 7602 (1981).
44. J. A. Hirsch, E. Havtinga, *J. Org. Chem.*, 41, 455 (1976).
45. K. Ramalingam, K. D. Berlin, N. Satyamurthy, R. Sivakumar, *J. Org. Chem.*, 44, 471 (1971).
46. A. A. Kuts, S. J. Wentinger, *J. Org. Chem.*, 33, 4070 (1968).
47. N. Satyamurthy, T. P. Gnanasekar, K. Ramalingam, K. D. Berlin, *Indian J. Chem.*, 19B, 679 (1980).
48. А. В. Сербин, П. И. Захаров, Ю. И. Блохин, Б. В. Унковский, *ХГС*, 1981, 619.
49. N. J. Leonard, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.*, 27, 282 (1962).
50. E. Adlerova, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem.*, 24, 1268 (1959).
51. S. Ikagami, T. Asai, K. Tsuneoka, S. Matsumura, S. Akaboshi, *Tetrah.* 30, 2087 (1974).
52. А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, С. А. Варганян, О. М. Авакян, О. С. Норавян, *Хим.-фарм. ж.*, 9, 56 (1978).

53. P. Geneste, R. Durand, C. Reminlac, J. Org. Chem., 44, 1971 (1979).
54. N. Satyamurthy, R. Stvakumer, K. Ramalingam, J. Org. Chem., 45, 349 (1980).
55. E. A. Fehnel, P. A. Lackey, J. Am. Chem. Soc., 73, 2473 (1951).
56. S. Olsen, C. Ruteland, Ber., 86, 361 (1933).
57. C. H. Chen, G. A. Reynolds, N. Zumbuladis, J. A. van Allan, J. Het. Chem., 15, 389 (1978).
58. И. Н. Назаров, Е. Т. Головин, ЖОХ, 28, 477 (1956).
59. R. Haller, J. Ebersberg, Arch. Pharm., 302, 677 (1969).
60. H. Bordsdorf, H. Remane, E. Kleinpeter, M. Gallus, Z. Chem., 13, 220 (1973).
61. H. Remane, R. Bordsdorf, V. Jaspers, Z. Chem., 20, 345 (1980).
62. A. Littinghaus, S. Kabuss, H. Prinzbach, F. Langenbacher, Ann., 653, 195 (1962).
63. R. Bordsdorf, R. Broddack, H. Schwarz, Z. Chem., 8, 378 (1958).
64. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, И. А. Гурвич, ЖОХ, 19, 2164 (1949).
65. А. А. Ахрем, В. В. Кохомская, Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, 2156.
66. С. А. Вартамян, Ш. Л. Шахбатын, ЖОХ, 33, 3493 (1963).
67. Roche Products Ltd., Brit. 726.129 (1955); С. А., 50, 5038 (1956).
68. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, И. А. Гурвич, ЖОХ, 20, 376 (1950).
69. С. А. Вартамян, Ш. О. Баданян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 13, 133 (1960).
70. И. Н. Назаров, Т. Г. Сарбаев, К. Б. Ержанов, Вестн. АН Каз. ССР, 3, 42 (1967).
71. И. Н. Назаров, Л. Н. Иванова, ЖОХ, 28, 78 (1956).
72. С. А. Вартамян, Ш. Л. Шахбатын, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 511 (1965).
73. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, ЖОХ, 28, 3181 (1956).
74. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, ЖОХ, 28, 3486 (1956).
75. G. M. Bennet, W. B. Waddington, J. Chem. Soc., 1929, 2829.
76. K. Kondo, A. Nagtshi, K. Matsui, D. Tsunemoto, Japan Kokai, 73 91.080 (1973); С. А., 80, 133257 (1974).
77. В. Н. Мадакян, А. О. Тосунян, Р. Т. Мирзоян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 29, 65 (1976).
78. G. R. Wendt, D. W. Oltver, U. S. 3.707.429 (1973); С. А., 78, 71914 (1973).
79. А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 29, 59 (1976).
80. А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 36, 549 (1983).
81. P. Nanjappan, N. Satyamurthy, K. Ramalingam, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1974, 714.
82. Р. А. Куроян, Л. А. Аюпян, С. А. Вартамян, А. С. Азлиян, Арм. хим. ж., 34, 510 (1983).
83. P. Lauger, M. Prösf, R. Charlier, Helv. Chim. Acta, 42, 2379 (1959).
84. N. S. Pantaleo, K. D. Berlin, D. van der Helm, J. Org. Chem., 46, 4248 (1981).
85. И. Н. Азербайев, Т. Г. Сарбаев, Б. Д. Абиторов, В. С. Базалицкая, Изв. АН Каз. ССР, сер. хим., 2, 56 (1968).
86. И. Н. Азербайев, С. Д. Джайладов, Ю. Б. Босьяков, К. Б. Ержанов, К. Б. Серикбаев, ЖОХ, 43, 288 (1973).
87. В. А. Загоревский, К. И. Лопатина, ЖОХ, 33, 3569 (1963).
88. В. А. Загоревский, К. И. Лопатина, ЖОХ, 1, 366 (1965).
89. N. Chandrasekara, K. Ramalingam, Spectr. Lett., 14, 11 (1981).
90. R. Haller, W. Zircus, Arch. Pharm., 303, 22 (1970).
91. Ch. Barkenbus, J. A. Wuellner, J. Am. Chem. Soc., 77, 3866 (1955).
92. V. Ballah, N. Bhavani, Indian J. Chem., 16B, 776 (1978).
93. W. Zirekus, R. Haller, Arch. Pharm., 305, 493 (1972).
94. P. K. Subramanian, K. Ramalingam, N. Satyamurthy, K. D. Berlin, J. Org. Chem., 46, 4376 (1981).
95. P. K. Subramanian, K. Ramalingam, J. Org. Chem., 46, 4384 (1981).
96. Ch. Barkenbus, J. F. Dichi, G. R. Vogel, J. Org. Chem., 20, 871 (1955).
97. W. E. Truce, J. A. Simms, J. Chem. Soc., 1957, 617.
98. R. Haller, W. Zircus, Arch. Pharm., 305, 541 (1972).
99. F. S. Gurlec, Ch. J. Murphy, J. Org. Chem., 45, 2890 (1980).
100. A. Ono, Yu. Onishi, Japan Kokai 73 64.074 (1973); С. А., 79, 146401 (1973).
101. A. Ono, Yu. Onishi, Tetr. Lett., 5, 339 (1972).

102. Р. С. Вартамян, В. О. Мартиросян, Э. В. Власенко, Л. К. Дургарян, А. С. Азливян, Хим.-физ. ж., 3, 43 (1981).
103. Р. С. Вартамян, В. О. Мартиросян, Э. В. Власенко, А. А. Овасянян, Хим.-фарм. ж., 8, 51 (1981).
104. К. Н. Weber, C. Schnelder, W. Gerhard, K. H. Pook, K. E. Boeke, W. D. Bechtel, Ger. Offen, DE 2.951.634 (1981), С. А., 96, 68824 (1982).
105. G. R. Wendt, M. W. Winkley, U. S. 3.787.442 (1974); С. А., 80, 82669 (1974).
106. C. G. Overberger, A. Katchman, J. Am. Chem. Soc., 78, 1965 (1956).
107. B. Elstert, P. Kuffner, T. J. Arakel, Ber., 110, 1969, (1977).
108. K. Kondo, A. Nagishi, K. Matsui, D. Tsunemoto. Japan Kokai 73 91.079 (1973); С. А., 80, 133292 (1974).
109. С. А. Вартамян, Р. А. Куроян, С. А. Минасян, Арм. хим. ж., 25, 173 (1973).
110. Р. А. Куроян, А. М. Маркосян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 32, 801 (1979).
111. С. А. Вартамян, С. А. Минасян, Р. А. Куроян, Арм. хим. ж., 27, 233 (1974).
112. Р. А. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 209 (1975).
113. Р. А. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 141 (1975).
114. Р. А. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 559 (1975).
115. Р. А. Куроян, А. Г. Паносян, Н. А. Куроян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 27, 945 (1974).
116. С. А. Вартамян, Л. О. Аветян, А. С. Норавян, Арм. хим. ж., 25, 431 (1972).
117. Р. А. Куроян, Н. С. Арутюнян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 32, 546 (1979).
118. С. А. Вартамян, Н. А. Куроян, Р. А. Куроян, Арм. хим. ж., 27, 153 (1974).
119. Р. А. Куроян, Н. А. Куроян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 27, 345 (1974).
120. P. J. Johnson, Ch. E. Hatch, J. Org. Chem., 40, 3502 (1975).
121. H. J. Bestman, E. Krauz, Ber., 102, 1802 (1969).
122. J. H. van Boon, P. van Deursen, J. Meuwse, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1972, 766.
123. Ch. Barkenbus, V. C. Midkiff, J. Org. Chem., 16, 1047 (1951).
124. V. P. Arya, S. J. Shenov, V. M. Patil, Indian J. Chem., 14B, 777 (1976).
125. N. Barbulescu, I. M. Dinu, R. S. Romania 57.956 (1974); С. А., 86, 82621 (1977).
126. E. J. Cragoe, E. M. Schultz, G. E. Stokker, Ger. Offen, 2.617.673 (1976); С. А., 86, 72668 (1977).
127. V. J. Bauer, H. H. Ong, U. S. 3.957.828 (1976).
128. Р. А. Куроян, В. В. Саркисян, С. А. Вартамян, ХГС, 1983, 920.
129. L. M. Rice, Ch. F. Geschickter, Ch. H. Grogan, J. Med. Chem., 6, 338 (1963).
136. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпаян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартамян,
131. Ch. H. Grogan, L. M. Rice, U. S. 3.256.276 (1966); С. А., 65, 16979 (1966).
132. L. M. Rice, Ch. H. Grogan, U. S. 3.256.277 (1966); С. А., 66, 28651 (1967).
133. G. Rousseau, A. Allais, A. Poltvein, U. S. 3.799.971 (1974); С. А., 81, 3687, (1974).
134. P. Schmidt, K. Eichenberger, E. Schwelzer, Ger. Offen, 1.908.496 (1969); С. А., 72, 43638 (1970).
135. P. Schmidt, K. Eichenberger, E. Schwelzer, Ger. Offen, 1.908.497 (1969); С. А., 72, 31837 (1970).
136. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпаян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартамян, Хим.-фарм. ж., 9, 38 (1977).
137. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпаян, И. М. Назарян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартамян, Хим.-фарм. ж., 8, 20 (1977).
138. А. С. Норавян, А. Ш. Оганисян, К. Е. Басенциян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 36, 108 (1983).
139. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпаян, С. А. Вартамян, Хим.-фарм. ж., 10, 62 (1977).
140. Р. С. Вартамян, Р. Г. Израелян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 31, 245 (1978).
141. Н. Ф. Кучерова, Н. И. Петрученко, В. А. Загоревский, ЖОХ, 32, 3545 (1962).
142. Л. А. Аксанова, Н. М. Шаркова, М. А. Баранова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОрХ, 2, 163 (1966).

143. *T. E. Young, C. J. Ohnmacht, C. R. Hamel*, *J. Org. Chem.*, **32**, 3622 (1967).
144. *R. Mayer, R. Wagner, J. Fabian*, *Z. Naturforsch.*, **24B**, 24 (1969).
145. *Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, В. А. Загоревский*, *ЖОХ*, **33**, 3403 (1963).
146. *Л. Н. Борисова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ХГС*, **1970**, 735.
147. *Л. Н. Какурина, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ЖОХ*, **34**, 2805 (1964).
148. *Л. Н. Какурина, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ЖОрХ*, **1**, 1108 (1965).
149. *В. А. Загоревский, Н. Ф. Кучерова, Н. М. Шаркова, Т. И. Иванова, С. М. Кловв*, *ХГС*, **1975**, 1353.
150. *Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ХГС*, **1972**, 1675.
151. *Л. Н. Борисова, Т. А. Картанова*, *ХГС*, **1979**, 195.
152. *Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ХГС*, **1969**, 88.
153. *Л. А. Аксанова, И. Н. Пидевич, Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова*, *Химфарм. ж.*, **7**, 3 (1968).
154. *Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Н. М. Шаркова, В. А. Загоревский*, *ЖОХ*, **33**, 3662 (1963).
155. *Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ЖОХ*, **34**, 1614 (1964).
156. *T. E. Young, C. J. Ohnmacht*, *J. Org. Chem.*, **33**, 1306 (1968).
157. *A. S. Ballay, P. A. Hill, J.-F. Seager*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1974**, 967.
158. Успехи в создании новых лекарственных средств, под ред. Д. А. Харкевича, Изд. «Медицина», М., 1973, стр. 193.
159. *И. Н. Пидевич*, Фармакология серотонинореактивных структур, Изд. «Медицина», М., 1977, стр. 130.
160. *A. I. Jirkovsky, L. G. Humber, K. Voith, M.-P. Charest*, *Arzneim.-Forsch.*, **27**, 1642 (1977).
161. *W. Lippman, T. A. Pugslay*, *Biochem. Pharm.*, **25**, 1179 (1976).
162. *G. Henkler, M. Klotzbach, H. Koch, W. Muller, J. Richter*, *Die Farmazie*, **35**, 517 (1980).
163. *Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский*, *ХГС*, **11**, 1581 ((1970)).
164. *Л. А. Аксанова, Н. Ф. Кучерова, Л. М. Шаркова, В. А. Загоревский*, *ХГС*, **6**, 740 (1972).
166. *F. Asinger, W. Schafer, M. Baumann, H. Romgens*, *Ann.*, **672**, 103 (1974).
165. *V. P. Arya, S. J. Suenoy*, *Indian J. Chem.*, **14B**, 759 (1976).
167. *V. P. Arya, S. J. Suenoy*, *Indian J. Chem.*, **773** (1976).
168. *N. J. Leonard, D. Chouhury*, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 156 (1957).
169. *M. S. Puar, G. C. Rounyak, A. I. Kohen, B. Toepgits*, *J. Org. Chem.*, **44**, 2513 (1979).
170. *Б. А. Арбузов, Л. К. Юлдашева, Р. П. Аришинова, Ф. Б. Болабанова*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 449.
171. *G. C. Rounyak, V. Shu*, *J. Org. Chem.*, **44**, 2518 (1979).
172. *G. C. Rounyak*, *U. S.* 3.979.381 (1976); *C. A.*, **86**, 29804 (1976).
173. *J. Krapcho, Ch. F. Turk, G. C. Rounyak*, *U. S.* 3.962.222 (1976); *C. A.*, **85**, 143100 (1976).
174. *J. Krapcho, Ch. F. Turk, G. C. Rounyak*, *U. S.* 3.994.880 (1976); *C. A.* **86**, 106652 (1977).
175. *G. C. Rounyak*, *U. S.* 4.178.379 (1980); *C. A.*, **92**, 128914 (1980).
176. *G. C. Rounyak*, *U. S.* 4.128.647 (1978); *C. A.* 137854 (1969).
177. *G. C. Rounyak, V. Shu, J. Schwartz*, *J. Het. Chem.*, **18**, 327 (1981).
178. *G. C. Rounyak*, *U. S.* 4.127.667 (1978); *C. A.*, **90**, 87432 (1979).
179. *V. Ballah, R. Jeyarman*, *Indian J. Chem.*, **9**, 91 (1979).
180. *V. Ballah, R. Jeyarman*, *Indian J. Chem.*, **15B**, 832 (1977).
181. *V. Ballah, R. Jeyarman*, *Indian J. Chem.*, **15B**, 791 (1977).
182. *А. С. Нораян, Ш. П. Мамбриян, С. А. Вартамян*, *Арм. хим. ж.*, **30**, 184 (1977).
183. *P. Schenone, L. Mostl, G. Bignard*, *J. Het. Chem.*, **13**, 225 (1976).
184. *K. Ramalingam, G. X. Thyvalikath, K. D. Berlin, R. W. Chesnut, R. A. Brown, N. N. Durham*, *J. Med. Chem.*, **20**, 847 (1977).
185. *D. Mosty, P. Schenone, G. Menorz*, *J. Het. Chem.*, **15**, 181 (1978).

186. О. А. Ерастов, С. Н. Игнатова, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 1309.
187. О. А. Ерастов, С. Н. Игнатова, Р. Х. Сайфуллин, ХГС, 1975, 338.
188. R. A. Wagner, U. S. 3.177.216 (1965); С. А., 63, 1800 (1965).
189. K. Rorig, U. S. 2.635.101 (1953); С. А. 48, 7945 (1954).
190. F. Elden, E. Schulte, Arch. Pharm., 309, 675 (1976).
191. F. Elden, E. Schulte, Arch. Pharm., 311, 799 (1979).
192. R. K. Razdan, H. G. Pars, U. S. 3.940.421 (1976); С. А. 85, 32978 (1976).
193. L. S. Harris, H. G. Pars, J. C. Sheehan, R. K. Razdan, Ger. Offen., 2.263.129 (1973); С. А. 79, 79768 (1973).
194. R. K. Razdan, H. G. Pars, Ger. Offen. 2.041.610 (1971); G. А. 74, 125667 (1971).
195. V. Georgjan, Chem. Ind., 45, 1480 (1957).
196. С. А. Вартамян, Э. А. Абгарян, Арм. хим. ж., 25, 609 (1972).
197. R. C. Allen, Ch. R. Taylor, Ger. Offen, 2.407.888 (1974); С. А., 82, 4277 (1975).
198. G. Helsley, Ch. R. Taylor, U. S. Publ. Pat. Appl. В 477.481 (1976); С. А., 84, 135621 (1976).
199. R. C. Allen, Ch. R. Taylor, U. S. 3.917.842 (1975); С. А., 84, 59430 (1976).
200. M. van Straudtmann, M. P. Cohen, J. Shavel, U. S. 3.534.045 (1970); С. А., 90, 87432 (1979).
201. А. М. Марифканов, Н. А. Бусинова, К. Х. Токомурзин, И. С. Чаньшиева, ХГС, 1972, 12.
202. М. Р. Бархударян, Д. О. Сапонджян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 27, 56 (1974).
203. М. Н. Тилическо, Г. В. Павел, А. Д. Чумак, ХГС, 1977, 1356.
204. Г. В. Павел, М. Н. Тилическо, ЖОрХ, 14, 2369 (1978).
205. И. Н. Назаров, Е. Т. Головин, ЖОХ, 26, 483 (1956).
206. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, ЖОрХ, 7, 1727 (1971).
207. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, Б. В. Унковский, ЖОрХ, 7, 2597 (1971).
208. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, В. В. Ястребов, Б. В. Унковский, ЖОрХ, 9, 840 (1973).
209. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, Л. С. Боцман, Т. В. Бурдвлева, ХГС, 1975, 903.
210. Е. Т. Головин, Б. М. Глухов, Б. В. Унковский, ХГС, 1978, 617.
211. R. H. Sprage, J. Am. Chem. Soc., 79, 2273 (1957).
212. R. H. Sprage, U. S. 2.940.979 (1960); С. А., 54, 22685 (1960).
213. A. D. Litt, J. E. Eugelhart, Ger. Offen, 2.123.312 (1970); С. А., 76, 59603 (1972).
214. J. A. van Allen, G. A. Reynolds, С. Н. Chen, J. Net. Chem., 14, 1399 (1977).
215. Н. М. Морлян, Э. Л. Абагян, Л. Л. Никогосян, Арм. хим. ж., 29, 806 (1976).
216. V. Prelog, E. Cerkovnikou, Ann., 537, 214 (1939).
217. W. F. Cockburn, A. F. McCau, J. Am. Chem. Soc., 74, 5703 (1954).
218. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 33, 224 (1980).
219. Р. А. Куроян, А. С. Маркосян, С. А. Вартамян, Д. З. Партев, Арм. хим. ж., 36, 603 (1983).
220. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, Г. М. Снхчян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 36, 190 (1983).
221. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, Ш. П. Мамбреян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 34, 793 (1981).
222. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, А. П. Енгоян, Арм. хим. ж., 32, 966 (1979).
223. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 37, 108 (1984).
224. O. Elsieb, Ger., 682.078 (1939); С. А., 36, 2687 (1942).
225. С. М. Hofman, M. J. Weiss, J. Org. Chem., 25, 653 (1960).
226. UCB Société Anon., Neth. Appl. 6.411.319 (1965).
227. D. Wellens, Arzneim.-Forsch., 4, 495 (1967).
228. G. R. Wendt, D. E. Clarh, N. H. Garant, U. S. 3.734.904 (1973); С. А., 79, 32014 (1973).
229. G. Burton, J. C. Davles, A. F. Hubbert, Ger. Offen., 2.249.085 (1973), С. А., 79, 5331 (1973).
230. K. Kondo, A. Nagisht, K. Matsui, D. Tsunemoto, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 23, 1311 (1972).
231. D. Hahnaut, E. Toromanoff, J. P. Demoute, Ger. Offen, 2.236.460 (1973); С. А., 78, 97489 (1973).

232. D. Hainaut, E. Toromanoff, J. P. Demaute, Ger. Offen., 2.236. 491 (1973); C. A., 78, 136076 (1973).
233. D. Hainaut, E. Toromanoff, J. P. Demoute, Fr. 2.180.174 (1973); C. A., 80, 108001 (1974).
234. K. Kondo, A. Negishi, K. Matsui, D. Tsunemoto, Japan Kokai 73 91.081 (1973); C. A., 80, 95739 (1974).
235. K. Kondo, A. Negishi, K. Matsui, D. Tsunemoto, Japan Kokai 73 91.078 (1973); C. A., 80, 133256 (1984).

Армянский химический журнал, т. 38, № 3, стр. 187—191 (1985 г.)

УДК 547.484.34

АММОНИЕВЫЕ СОЛИ В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ

XXV. СИНТЕЗ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БЕНЗИЛИРОВАНИЕ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Г. О. ТОРОСЯН, С. А. ГРИГОР, А. А. АКОПЯН, К. Ц. ТАГМАЗЯН
и А. Т. БАБАЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 25 IX 1984

Осуществлен синтез амида и N-алкиламида ацетоуксусной кислоты. Показано, что N-монозамещенные амиды ацетоуксусной кислоты подвергаются бензилированию по атому углерода в двухфазной каталитической системе «твердая фаза—жидкость». Библиография 9.

Амид и N-алкиламиды ацетоуксусной кислоты являются полупродуктами в синтезе физиологически активных веществ [1], применяются в синтезе азокрасителей [2].

В настоящей работе осуществлен синтез этих соединений и изучено их алкилирование в условиях межфазного катализа.

Амид ацетоуксусной кислоты и его N-алкилпроизводные с высокими выходами получают при взаимодействии соответствующих аминов с дикетеном [3—6]. Такой синтез считается удобным для получения чистого и устойчивого при хранении амида ацетоуксусной кислоты [4]. Однако труднодоступность и высокая ядовитость дикетена заставляют обращаться к методу синтеза амидов ацетоуксусной кислоты [6] из ацетоуксусного эфира. Так, амид ацетоуксусной кислоты получается с 30—40% выходами после длительного стояния ацетоуксусного эфира с 10% аммиаком (несколько недель) [6], а анилид той же кислоты с выходами 40—50% при взаимодействии ацетоуксусного эфира с анилином при 145—160° [2]. В отличие от анилида амид и N-алкиламиды ацетоуксусной кислоты при высоких температурах подвергаются самоконденсации с образованием производных пиридона [6]. N-Бензиламид ацетоуксусной кислоты в этих условиях нами получен лишь с 15% выходом.

Известен метод синтеза амидов малоновой кислоты взаимодействием малонового эфира с аминами в метанольном растворе в присутствии метилата натрия [7]. Аналогично этому нами осуществлен синтез амидов ацетоуксусной кислоты: