

SYNTHESIS OF SOME NEW DERIVATIVES OF TETRAHYDROPYRAN, TETRAHYDROTHIOPYRAN AND PIPERIDINE

R. S. VARTANIAN, R. S. SHAHINIAN, N. S. HARUTYUNIAN
and S. A. VARTANIAN

The synthesis of tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl and piperidyl substituted ethyl cyanoacetates and malonodinitriles has been realized by the reduction of the corresponding yliden derivatives with sodium borohydride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. С. Норавян, А. П. Мкртчян, И. А. Джагацпнян, И. М. Назарян, Н. Е. Акопян, С. А. Вартамян, Хим.-фарм. ж., 8, 20 (1977).
2. С. А. Вартамян, В. Н. Жамагорцян, Л. Г. Григорян, Арм. хим. ж., 19, 46 (1966).

Армянский химический журнал, т. 38, № 5, стр. 308—313 (1985 г.)

УДК 547.822.3

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 1-ФЕНИЛ-1-(АЛКИЛ-2,5- ДИМЕТИЛ-4-ПИПЕРИДИЛ)ГИДРАЗИНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, В. О. МАРТИРОСЯН, К. Р. КОЛОЗЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 9 VII 1984

Нитрозированием 4-анилинопиперидинов и последующим восстановлением нитропроизводных получены 1-фенил-1-(1-алкил-2,5-диметил-4-пиперидил)гидразины, которые использованы в реакциях гетероциклизации по Фишеру в соответствующие производные индола.

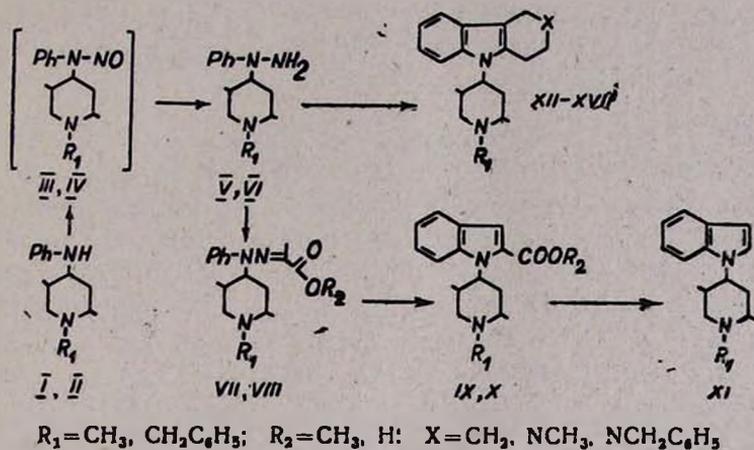
Табл. 2, библиографические ссылки 3.

Азотсодержащие гетероциклы являются одним из основных классов химических соединений, используемых для изыскания и отбора новых лекарственных препаратов. Особое место среди них принадлежит пиперидину, являющемуся определяющей структурной единицей большого числа лекарственных средств, широко применяющихся в медицине. 4-Гетерилзамещенные пиперидина представляют собой значительный ряд соединений среди огромного разнообразия его биологически активных производных. Среди них транквилизаторы, нейролептики, анальгетики, гипотензивные средства и др. [1].

Успехи в области синтеза биологически активных соединений— производных пиперидина— тесно связаны с получением новых его функционально замещенных производных, а в данном конкретном случае— производных, способных к гетероциклизации. 4-Гидразинопиперидины в литературе описаны [1]. Однако сведения об 1-фенил-1-(4-пиперидил)гидразинах в литературе отсутствуют. Последние могли бы явиться исходными соединениями для синтеза новых соединений, пред-

ставляющих собой неконденсированные бигетероциклы—производные пиперидина.

В качестве исходных веществ для синтеза 1-фенил-1-(1-алкил-2,5-диметил-4-пиперидил)гидразинов были использованы описанные нами ранее 1-алкил-2,5-диметил-4-анилинопиперидины [2]. Нитрозирование последних азотистой кислотой и дальнейшее восстановление полученных нитрозоаминов III, IV алюмогидридом лития (АГЛ) привело к целевым фенилгидразинам V—VI. На основе последних были получены гидразоны пировиноградной кислоты и ее метилового эфира. Циклизация последних в кислотно-катализируемых условиях привела к производным индола. Пиперидилзамещенные тетрагидрокарбазолы и тетрагидро-γ-карболины получены непосредственным взаимодействием циклических кетонов (V) с фенилгидразинами в кислой среде, как это указано на схеме:



Изучалось противосудорожное действие полученных соединений по тесту антагонизма с коразолом [3] на мышах при внутривенном введении во взвеси с метилкарбоксилцеллюлозой. Соединения в дозе 50 мг/кг предупреждали клонические судороги у 40% животных. Изучение же анальгетического и коронарорасширяющего действия этих соединений не дало положительных результатов.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20, ПМР спектры—на спектрометре «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт ТМС.

Фенилгидразины V, VI. К смеси 0,1 моля I, II, 145 мл, конц. соляной кислоты и 40 г льда при перемешивании добавляют раствор 7 г (0,1 моля) нитрита натрия в 25 мл воды в течение 10 мин так, чтобы температура не превышала 10°. Смесь перемешивают еще 1 ч, нейтрализуют 5% аммиачной водой, экстрагируют бензолом. После отгонки растворителя соответствующее нитрозопроизводное используют без дальнейшей очистки.

К суспензии 3,8 г (0,11 моля) АГЛ в 250 мл абс. эфира при интенсивном перемешивании добавляют по каплям раствор 0,1 моля III или IV в 100 мл абс. эфира. Затем реакционную массу нагревают на водяной бане 3—4 ч, охлаждают и прибавляют 80 мл 20% раствора едкого натра. Эфирный слой отделяют и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Константы полученных фенилгидразинов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Фенилгидразины V, VI

Соединение	R ₁	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
V	CH ₃	84	168—169/2	72,10	9,87	18,02	C ₁₄ H ₂₃ N ₃	72,10	9,87	18,02
VI	CH ₂ C ₆ H ₅	64	184—185/1	77,67	8,70	10,58	C ₂₀ H ₂₇ N ₃	77,67	8,74	10,59

Фенил-1,2,5-триметилпиперидил-4-гидразон метилового эфира пировиноградной кислоты (VII). Смесь 4,66 г (0,02 моля) V, 2,04 г (0,02 моля) метилового эфира пировиноградной кислоты кипятят 1 ч в 20 мл метанола. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 4,6 г (72%) VII с т. кип. 178—179°/1 мм в виде вязкой жидкости. Найдено %: С 68,08; Н 8,50; N 13,20. C₁₈H₂₇N₃O₂. Вычислено %: С 68,14; Н 8,52; N 13,24. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C₆H₅), 1650 (C=N), 1730 (COOCH₃). Спектр ПМР (в CCl₄), δ , м. д.: 7,35—6,40 м (5H, C₆H₅), 3,66 с (3H, COOCH₃), 3,40 м (1H, 4-CH), 3,00—1,60 м (6H, 2-CH, 3-CH₃, 5-CH, 6-CH₂), 2,20 с (3H, NCH₃), 1,46 с (3H, N=CCH₃), 1,20—0,80 м (6H, 2-CH₂, 5-CH₂).

Фенил 1,2,5-триметилпиперидил-4-гидразон пировиноградной кислоты (VIII). К 4,66 г (0,02 моля) VI прибавляют 1,81 г (0,02 моля) пировиноградной кислоты, при этом тотчас же образуется гидразон в виде желтых кристаллов. После перекристаллизации из 90 мл спирта получают 5,2 г (82%) VIII с т. пл. 154—155°. Найдено %: С 67,30; Н 8,20; N 13,80. C₁₇H₂₅N₃O₂. Вычислено %: С 67,33; Н 8,25; N 13,86. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C₆H₅), 1650 (C=N), 1690 (COOH), 3400 (OH).

1-(1,2,5-Триметилпиперидил-4)-2-карбметоксииндол (IX). Смесь 3,17 г (0,01 моля) VII, 20 мл 10% спиртового раствора хлористого водорода кипятят 2 ч. Отгоняют спирт, к остатку добавляют 10% раствор соды и экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя получают 2,5 г (83%) IX с т. кип. 192—193°/2 мм в виде вязкой жидкости. Найдено %: С 71,98; Н 8,00; N 9,30. C₁₈H₂₄N₂O₂. Вычислено %: С 72,00; Н 8,00; N 9,33. Т. пл. цитрата 94—97°. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (COOMe). Спектр ПМР (в CCl₄), δ , м. д.: 7,60—6,75 м (4H, C₆H₄); 7,20 с (1H, C=CH), 5,60 м (1H, 4-CH), 3,80 с (3H, COOCH₃), 3,00—1,68 м (6H, 2-CH, 3-CH₂, 5-CH и 6-CH₂), 2,2 с (3H и NCH₃), 1,20—0,8 м (6H, 2-CH₂ и 5-CH₂).

Таблица 2

Тетрагидро-γ-карболины и тетрагидрокарбазолы XII—XVII

Соединение	R ₁	X	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			M ⁺
					C	H	N		C	H	N	
XII	CH ₃	NCH ₃	78	225—230/3	77,10	9,27	13,27	C ₂₀ H ₂₉ N ₃	77,17	9,32	13,50	311
XIII	CH ₃	NCH ₂ Ph	76	260—265/4	80,60	8,47	10,76	C ₂₆ H ₃₃ N ₃	80,62	8,53	10,85	387
XIV	CH ₃	CH ₂	72	203—205/3	85,65	9,70	6,18	C ₂₀ H ₂₈ N ₂	85,71	9,79	6,29	296
XV	CH ₂ C ₆ H ₅	NCH ₃	76	246—250/1	80,57	8,43	10,70	C ₂₆ H ₃₃ N ₃	80,62	8,53	10,85	387
XVI	CH ₂ C ₆ H ₅	NCH ₂ Ph	60	290—292/1	82,78	7,90	8,97	C ₃₂ H ₃₇ N ₃	82,94	7,99	9,07	463
XVII	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	73	268—270/2	86,12	8,58	4,88	C ₂₆ H ₃₃ N ₂	86,19	8,84	4,97	362

1-(1,2,5-Триметилпиперидил-4)-2-карбоксииндол (X). 3,03 г (0,01 моля) VIII в 20 мл 10% раствора соляной кислоты нагревают на водяной бане 1 ч от 50 до 60°. После охлаждения нейтрализуют 5% раствором аммиака, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе. Получают 2 г (70%) X с т. пл. 167—168°. Найдено %: С 71,30; Н 7,68; N 9,76. $C_{17}H_{22}N_2O_2$. Вычислено %: С 71,33; Н 7,69; N 9,79. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (COOH), 3300—3400 (OH). Спектр ПМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 11,00 с (1H, COOH), 7,65—7,00 м (4H, C_2H_4), 7,34 с (1H, C=CH), 5,30 м (1H, 4-CH), 3,15—2,00 м (6H, 2-CH, 3-CH₂, 5-CH, 6-CH₂), 2,10 с (3H, NCH₃), 1,20—0,80 м (6H, 2-CH₂, 5-CH₂).

1-(1,2,5-Триметилпиперидил-4)индол (XI). Нагревают 2,86 г (0,01 моля) X на металлической бане при 205—210° до прекращения выделения углекислого газа (10 мин) и перегоняют в вакууме. Получают 1,5 г (62%) XI с т. кип. 193—194°/2 мм в виде вязкой жидкости. Найдено %: С 79,30; Н 9,10; N 11,50. $C_{16}H_{22}N_2$. Вычислено %: С 79,31; Н 9,09; N 11,57. Т. пл. цитрата 97—100°. Найдено %: С 70,0; Н 6,6. $C_{16}H_{22}N_2 \cdot C_6H_8O_7$. Вычислено %: С 69,8; Н 6,9.

Тетрагидро- γ -карболины и тетрагидрокарбазолы XII—XVII. 0,04 моля V, VI растворяют в 50 мл 10% спиртового раствора хлористого водорода, прибавляют 0,04 моля соответствующего кетона (циклогексанон, метил- или бензилпиперидоны-4) кипятят 5 ч. Отгоняют спирт, остаток подщелачивают 5% раствором едкого кали, экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. Отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Константы полученных тетрагидрокарбазолов и тетрагидро- γ -карболинов приведены в табл. 2.

1-Ֆենիլ-1-(1-ալկիլ-2,5-դիմեթիլ-4-պիպերիդիլ)զիդրազինների սինթեզը եւ շեֆերոնիվազոնի սը

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Վ. Հ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Կ. Ռ. ԲՈԼՈՉՅԱՆ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

4-Անիլինպիպերիդինների նիտրոզացմամբ և նիտրոզոստանցյալների հետագա վերականգնմամբ ստացված են 1-ֆենիլ-1-(1-ալկիլ-2,5-դիմեթիլ-4-պիպերիդիլ)զիդրազիններ, որոնք Ֆիշերի ռեակցիայով վերածված են համապատասխան ինդոլի ածանցյալների:

SYNTHESIS AND HETEROCYCLIZATION OF 1-PHENYL-1-(1-ALKYL-2,5-DIMETHYL-4-PIPERIDYL)HYDRAZINES

R. S. VARTANIAN, V. O. MARTIROSSIAN, K. R. KOLOZIAN
and S. A. VARTANIAN

1-Phenyl-1-(1-alkyl-2,5-dimethyl-4-piperidyl)hydrazines have been prepared from the nitrosation of 4-anilinopiperidines and further reduction of the nitrosoderivatives thus obtained. These hydrazines have been transformed into corresponding indole derivatives by the Fischer reaction.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. С. Вартамян, Хим.-фарм. ж., 5, 540 (1983).
2. Р. С. Вартамян, В. О. Мартиросян, Э. В. Власенко, Л. К. Дургарян, А. С. Азливян, Хим.-фарм. ж., 3, 43 (1981).
3. E. A. Swinyard, W. Brown, L. S. Godman, J. Pharmacol. and Exp. Ther., 205, 313 (1959).

Армянский химический журнал, т. 38, № 5, стр. 313—318 (1985 г.)

УДК 547.811+547.818.1+547.822.3

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО/3,4-d/ПИРИМИДИНОВ—ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРАНА, ТЕТРАГИДРОТИАПИРАНА И ПИПЕРИДИНА

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН и С. А. ВАРТАНЯН

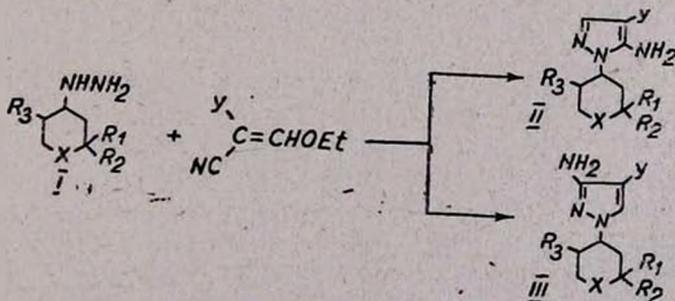
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 9 VII 1984

Разработаны методы синтеза пиразоло/3,4-d/пиримидин-1-онов и 4-аминопиразоло/3,4-d/пиримидинов, содержащих в первом положении тетрагидропирановое, тетрагидротиапирановое и пиперидиновое кольца.

Табл. 3, библиографических ссылок 6.

В настоящее время известно большое число биологически активных соединений, представляющих собой шестичленные насыщенные гетероциклы, содержащие в положении 4 ароматическую гетероциклическую систему [1, 2]. Исходя из этого представляло определенный интерес синтезировать пиразолы, замещенные пиперидиновым, тетрагидропирановым или тетрагидротиапирановым кольцами, способные гетероциклизоваться, в частности, в пиразолопиримидины. Исходными веществами для этой цели явились 4-гидразино-2,2-диметилтетрагидропиран, -2,2-димилтетрагидротиапиран и -1, 2, 5-триметилпиперидин [3]. Их взаимодействие с этоксиметиленцианаксусным эфиром или с этоксиметиленмалонодинитрилом могло привести либо к 5-амино-4-карбэтоксидициано пиразолам II, либо к 3-амино-4-карбэтоксидициано пиразолам III, трудно различимым по спектральным данным.



X=O (IIa, б), S (IIв, г), NCH₃ (IIд, е), N(CH₂)₂C₆H₅ (IIж, з); R₁=CH₃ (IIa-з);
R₂=H (IIд, е, ж, з), CH₃ (IIа, б, в, г); R₃=H (IIа, б, в, г), CH₃ (IIд, е, ж, з);
Y=COOC₂H₅ (IIа, в, д, ж), CN (IIб, г, е, з)