

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2,2-ДИАЛКИЛ-4-БЕНЗИЛ(ФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-4-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Н. С. АРУТЮНЯН, К. М. ГАРИБЯН, Л. А. АКОПЯН, А. О. ТОСУНЯН,
С. АВАРТАНЯН и К. А. ЧАУШАН

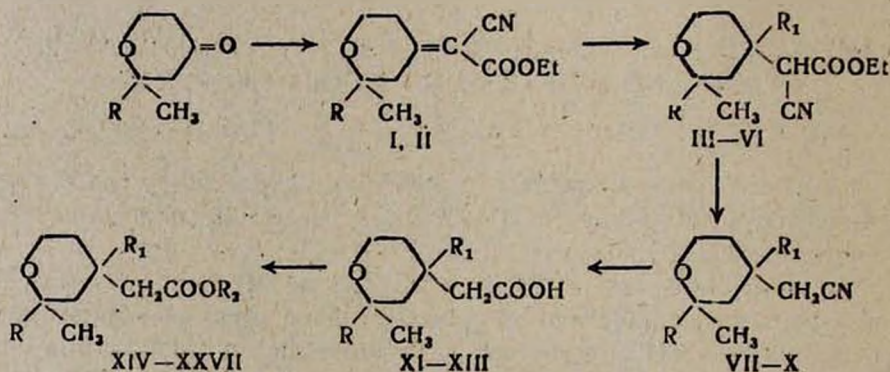
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 XII 1984

Исходя из этиловых эфиров 2,2-диалкилтетрагидропиранилиден-4-циануксусных кислот синтезированы производные 4-аралкил(арил)тетрагидропиранил-4-ацетонитрилы, соответствующие уксусные кислоты и их аминоэфиры.

Табл. 4, библиографических ссылок 6.

Среди производных 4-фенилтетрагидропиранил-4-карбоновых кислот известен ряд аминоэфиров, проявляющих выраженную коронаро-расширяющую и анальгетическую активность [1, 2]. С целью продолжения исследований в этой области нами синтезированы производные тетрагидропиранил-4-уксусной кислоты XI—XIII, содержащие в четвертом положении тетрагидропиранового кольца фенильный или бензильный радикалы. Исследован ряд превращений указанных соединений, а полученные, в частности, аминоэфиры этого ряда XIV—XXVII представили определенный интерес в качестве биологически активных соединений.



При взаимодействии 2,2-диалкилтетрагидропиран-4-онов с этиловым эфиром циануксусной кислоты получены соответствующие гетерилиден-4-циануксусные эфиры I, II. Последние, реагируя с бензил- и фенилмагнийгалогенидами, образуют соответствующие 4-бензил(фенил)замещенные соединения III—VI, декарбэтоксилирование которых приводит к ацетонитрилам тетрагидропиранового ряда VII—X. При гидролизе нитрилов VII—X получены соответствующие кислоты XI—XIII [3]. Взаимодействием их натриевых солей с различными аминоксидными соединениями синтезирован ряд аминоэфиров XIV—XXVII.

Из литературных данных известно, что бензилмагнийгалогениды с некоторыми карбонильными соединениями образуют аномальные продукты О-арилрования [4, 5], а арилмагнийгалогениды реагируют также со сложноэфирными группами, приводя к соответствующим карбинолам [6]. Однако в данном случае реакция не осложняется—идет по классическому пути.

Разработанный нами препаративный метод пригоден для синтеза весьма интересных продуктов—гетероциклических 4-ацетонитрилов и укусовых кислот, в молекулах которых в четвертом положении гетероцикла имеются фенильный (бензильный) радикал, тогда как синтез названных соединений другими методами труднодостижаем.

Изучено биологическое действие солей XIV—XXVII. Исследования показали, что анальгетической активностью и антагонизмом в отношении морфина соединения не обладают. Не обнаружена также противосудорожная и поверхностно-анестезирующая активность. Однако они оказывают умеренное местноанестезирующее действие, обладают выраженной холинолитической активностью и проявляют значительную коронарорасширяющую активность.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, спектры ПМР (в 6 шкале)—на приборе «Varian T-60» с CDCl_3 и CCl_4 (внутренний стандарт ТМС). Масс-спектры сняты на МХ-1303. ГЖХ выполнена на приборе «Хром-4» с пламенно-ионизационным детектором, неподвижная фаза—«Silicon elastomer E-301» (6%) на хроматоне N-AW 0,20—0,25 мм, обработанном ГМДС. Колонка—120×0,3 см, температура 160—200°. Газ-носитель—азот, расход 0,9—1,2 л/ч.

Этиловый эфир (2,2-диметил-4-тетрагидропиранилиден)циануксусной кислоты (I). Смесь 120 г (1 моль) этилового эфира циануксусной кислоты, 128 г (1 моль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она, 5 г ацетата аммония и 100 мл бензола нагревают 3 ч с ловушкой Дина-Старка до полного водоотделения. Охлаждают, декантируют с катализатора, удаляют растворитель и без предварительной обработки остаток перегоняют в вакууме. Получают 180 г (80%) I с т. кип. 130°/3 мм, n_D^{20} 1,4380. Найдено %: С 64,70; Н 7,55; N 6,10. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 64,55; Н 7,67; N 6,27. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C), 1720 (C=O), 2225 (C≡N). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 4,16 кв (COOCH_2 , $J=7$ Гц), 4,00—3,60 м (OCH_2), 3,00 м (5- CH_2), 2,63 м (2Н, 3- CH_2), 1,32 т (3Н, $J=7$ Гц, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 1,20 с (3Н, е- CH_3), 1,17 с (3Н, а- CH_3).

Этиловый эфир (2-метил-2-этил-4-тетрагидропиранилиден)циануксусной кислоты (II). Аналогично из 142 г (1 моль) 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-она, 120 г (1 моль) этилового эфира циануксусной кислоты, 5 г ацетата аммония и 100 мл бензола получают 119 г (84%) II с т. кип. 148—151°/4 мм; вязкая жидкость. Найдено %: С 66,05; Н 7,90; N 6,10. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 65,80; Н 8,06; N 5,90. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C), 1725 (C=O). 2220 (C≡N).

Этиловые эфиры 2,2-диалкил-4-бензил(фенил)тетрагидропиранил-4-циануксусных кислот III—VI. К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученному из эквимольных количеств магния и аралкил-(арил)галогенида, при слабом кипении и перемешивании добавляют бензольный раствор I или II (0,66 моля на 1 моль реактива Гриньяра). Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 42—44°, охлаждают, подкисляют 20% серной кислотой, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сульфатом магния. После удаления растворителей остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

2,2-Диалкил-4-бензил(фенил)тетрагидропиранил-4-ацетонитрилы VII—X. При нагревании растворяют 0,58 моля едкого кали в 175 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 0,29 моля соответствующего нитрила III—VI. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. Охлаждают, добавляют 170 мл воды, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сернокислым магнием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

2,2-Диалкил-4-бензил(фенил)тетрагидропиранил-4-уксусные кислоты XI—XIII. В колбу, содержащую 0,25 моля нитрила VII—XX, приливают раствор 56 г (1 моль) едкого кали в 200 мл этиленгликоля. Присоединяют обратный холодильник и раствор энергично кипятят 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, разбавляют 200 мл воды, экстрагируют эфиром, водный слой подкисляют 100 мл конц. соляной кислоты, экстрагируют бензолом, сушат сульфатом магния. После отгонки бензола остаток кристаллизуется или перегоняется (табл. 3).

Аминоэфиры 2,2-диалкил-4-бензил(фенил)тетрагидропиранил-4-уксусных кислот XIV—XXVII. Смесь эквимольных количеств натриевой соли уксусной кислоты XI—XIII и соответствующего аминоклорида в диметилформамиде нагревают при перемешивании 8 ч при 110°. Отгоняют растворитель, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме (табл. 4).

XX, ПМР спектр, δ , м. д.: 1,25 с [6H, 2-(CH₃)₂], 1,40—1,76 м (4H, 3CH₂, 5CH₂), 2,2 с (6H, N $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$), 2,37—2,40 м (6H, CH₂N $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, CH₂COO. CH₂C₆H₅), 3,60—3,92 м (2H, 6CH₂), 4,20 т (2H, J=6 Гц, COOCH₂), 7,20 с (5H, C₆H₅). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1710 (CO); 1600, 1590 (C=C аром.).

Таблица 1

Цианоэфиры III=VI

Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. кип., °C/мм	ИК спектр, ν , см ⁻¹			ПМР спектр, δ , м. д. CH аром.	Найдено, %			Вычислено, %		
					C=O	C=C аром.	CN		C	H	N	C	H	N
III	CH ₃	C ₆ H ₅	78	166—169/1	1720	1590, 1610	2230	7,2 с	71,58	7,85	4,45	71,73	7,69	4,64
IV	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	74	188—190/2	1720	1590, 1610	2225	7,1 с	72,12	7,68	4,78	72,35	7,98	4,44
V	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	65	175—178/2	1710	1580, 1620	2220	7,21 с	72,63	8,13	4,20	72,35	7,98	4,44
VI	C ₂ C ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	72	198/2	1740	1600, 1610	2235	7,15 с	73,20	8,00	4,43	72,92	8,25	4,25

Соед. III, М. в. 315 (масс-спектрометрически);

Таблица 2

Нитрилы VII—X

Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. кип., °C/мм (т. пл., °C)	ИК спектр, ν , см ⁻¹		ПМР спектр, δ , м. д.		Найдено, %			Вычислено, %		
					C=C аром.	CN	CH аром.	CH ₂ CN	C	H	N	C	H	N
VII	CH ₃	C ₆ H ₅	91	149/1 (58)	1590, 1610	2230	7,38 с	2,4 с	78,80	8,5	6,11	78,56	8,35	6,10
VIII	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	90	155/1	1590, 1610	2220	7,2 с	2,65 с	79,10	8,90	5,80	78,99	8,69	5,79
IX	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	94	153—155/1	1580, 1610	2210	7,28 с	2,4 д	79,00	8,60	6,10	78,97	8,69	5,90
X	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	90	198/2	1595, 1610	2225	7,25 с	2,44 д	73,10	8,00	4,48	72,92	8,25	4,25

Соед. VII, М. в. 229 (масс-спектрометрически).

Таблица 3

Кислоты XI—XIII

Соединение	R	R ₁	Выход, %	Т. кип., °C/мм (т. пл., °C)	ИК спектр, ν , см ⁻¹			ПМР. спектр, δ , м. д.		Найдено, %		Вычислено, %	
					C=C аром.	CO	ОН	CH аром.	COOH	C	H	C	H
XI	CH ₃	C ₆ H ₅	98	(152)	1590, 1600	1710	3200—3400	7,18 с	8,0 с	72,38	8,20	72,55	8,11
XII	CH ₃	CH ₃ C ₆ H ₅	87	192/2	1585, 1610	1735	3150—3450	7,22 с	8,0 с	73,13	8,60	73,25	8,45
XIII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	90	210—213,5	1590, 1600	1710	3200—3450	7,26 с	10,1 с	73,30	8,50	73,25	8,45

Соед. XI, М. в. 248 (масс-спектрометрически).

Аминоэфиры уксусных кислот XIV—XXVII

Таблица 4

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида (оксалата), °C
						C	H	N	C	H	N	
XIV	CH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N 	70	215—216/1	70,02	9,00	4,05	70,37	8,85	3,72	(132)
XV	CH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N 	60	195—196/1	73,65	9,68	3,56	73,95	9,44	3,74	131
XVI	CH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	50	175/1	72,20	9,10	3,90	72,03	9,37	4,20	143
XVII	CH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	83	201/1	73,18	9,60	3,80	73,09	9,75	3,87	(77)
XVIII	CH ₃	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	50	203—205/4	72,70	9,63	4,10	72,58	9,57	4,03	135
XIX	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃ CHCH ₂ N(CH ₃) ₂	90	201/7	72,15	9,45	4,25	72,03	9,37	4,20	144
XX	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	76	182/2	72,25	9,40	4,15	72,03	9,37	4,20	134
XXI	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	72	185/2	73,19	9,60	3,80	73,09	9,75	3,87	135
XXII	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	69	198—200/2	72,70	9,55	4,30	72,58	9,57	4,02	(90)
XXIII	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	75	198—200/1	73,00	9,68	3,80	73,56	9,92	3,72	114
XXIV	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	57	183/3	71,89	9,34	3,90	72,03	9,36	4,19	130
XXV	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	48	182—184/2	73,80	9,95	3,60	73,09	9,75	3,87	132
XXVI	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	72	201/1	73,85	10,05	3,90	72,56	9,92	3,72	гигр.
XXVII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	72	194—196/2	72,70	9,78	4,10	72,58	9,57	4,02	(90)

Соед. XXI, М. в. 361 (масс-спектрометрически).

**2,2-ԴԻԱԼԿԻԼ-4-ՔԵՆԶԻԼ(ՖԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻԼ-4-
ՔԱՑԱԿԱԲՔՐՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Կ. Մ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ,
Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ և Բ. Ա. ԶԱՈՒՇՅԱՆ

Ելնելով 2,2-դիալկիլտեղակալված-4-տետրահիդրոպիրանիլդենցիան-
քացախաթթվի էթիլէսթերից սինթեզված են 4-արիլ (արալկիլ) տեղակալված
տետրահիդրոպիրանյին շարքի ացետոնիտրիլներ և համապատասխան քա-
ցախաթթուներ ու նրանց ամինոէսթերներ, Ուսումնասիրված են սինթեզված
միացությունների կենսաբանական հատկությունները, Դիալկիլտեղակալված
տետրահիդրոպիրան-4-քացախաթթվի ամինոէսթերները ցուցաբերում են
արտահայտված խոլինոլիտիկ ակտիվություն:

**SYNTHESIS AND CERTAIN TRANSFORMATIONS OF 2,2-DIALKYL-
-4-PHENYL(BENZYL)TETRAHYDROPYRANYL-4-ACETIC ACIDS**

N. S. HAROUTYUNIAN, K. M. GHARIBIAN, L. H. HAKOPIAN, H. H. TOSSUNIAN,
S. H. VARTANIAN and K. A. CHAUSHIAN

Acetonitriles, corresponding acetic acids and amino esters of 4-
-aryl(aralkyl)-substituted tetrahydropyran series have been synthesized
starting from ethyl 2,2-dialkylsubstituted-4-tetrahydropyranylidene cyano-
acetates.

The biological properties of the synthesized compounds have been
studied. The aminoesters of the dialkylsubstituted tetrahydropyranyl-4-
-acetic acids display a marked cholinolytic activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Petrow V., Stephenson O., Wild A. M. — J. Pharm. and Pharmacol., 1958, vol. 10, p. 40—46.
2. Пат. ФРГ. 1,518,403 (1970): Morren H. — С. А., 1970, vol. 73, p. 98798.
3. Праут Ф., Фартман Р., Хуанг Е., Корпикс Ч., Тичелаар Г. — Синт. орг. преп. ИЛ, М., 1956, т. 7. с. 14, примеч. 7.
4. Siegel S., Boyer W. M., Jay R. R. — J. Am. Chem. Soc., 1951, vol. 73, p. 3237.
5. Kharasch M. S., Reimnuth O. — Orignard Reactions of Nonmetallic Substances. Prentice-Hall, Englewood Cliff, N. J., 1954. p. 1133ff; Гомо Т., Хирата И., Стоут Г. — Современная Органическая химия в вопросах и ответах. М. «Мир», 1971, с. 146.
6. Ригель Б., Моффет Р., Мак-Интош А. — Синт. орг. преп. М., ИЛ, 1952, т. 3. с. 153, 164.