

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ О- И S-СОДЕРЖАЩИХ НАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Н. С. АРУТЮНЯН, Э. А. АБГАРЯН, Л. А. АКОПЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 26 V 1987

Синтезированы некоторые производные тетрагидропиранового и тетрагидропиранового ряда, в частности, 5-пропаргил-, 5,5-дипропаргилтетрагидропиран-4-оны и продукты их гидратации—соответствующие 5-моно- и 5,5-диацетонилпроизводные. Исходя из последнего получен бициклический дикетон. Получены также ардаамещенные пиразолины—производные О- и S-содержащих насыщенных шестичленных гетеродиклов.

Библ. ссылок 6.

Ранее нами сообщалось о том, что при взаимодействии бензилхлорида с 2,2-диметилтетрагидропиран-4-оном (I) в 50% растворе гидроксида натрия в присутствии катализатора фазового переноса—триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБАХ)* образуются продукты либо моно-, либо диалкилирования [1].

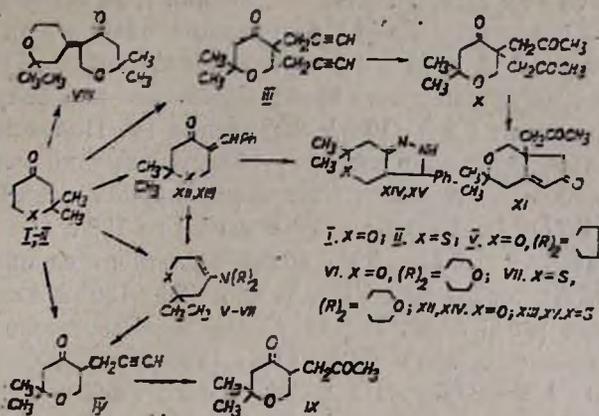
В продолжение этих исследований показано, что при использовании пропаргилхлорида, независимо от соотношения реагентов, получается смесь ди- и монозамещенных продуктов III, IV. Соединение IV нами было получено также встречным синтезом—конденсацией пирролидинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (V) [2] с пропаргилхлоридом. В тех же условиях пиранон I образует продукт VIII, получающийся в результате конденсации типа кротоновой. Гидратация соединений III и IV приводит к соответствующим три- и дикетонам X, IX. Трикетон X под действием *n*-толуолсульфокислоты [3] внутримолекулярно циклизуется с образованием бициклического соединения XI.

В работе [1] сообщалось о получении α,β -непредельного кетона XII. В настоящей работе кетон XII получен из морфолинового енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (VI) взаимодействием с бензальдегидом, а его тиоаналог—соединение XIII, аналогично, исходя из енамина 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [4].

α,β -Непредельные кетоны XII, XIII гладко реагируют с гидразингидратом, подвергаясь циклизации [5] с образованием пиразолинов XIV, XV по схеме.

В лаборатории химической генетики ИТОХ изучалось мутагенное и антимутагенное действие соединений XIV и XV методом доза—эффект на бактериальных тест-системах. Исследования показали, что соединение XIV обладает заметным мутагенным действием при сравнительно высокой выживаемости бактериальной клетки и индуцирует мутации в пределах в 339—325 раз больше контроля (мутация появляется спонтанно).

* Аналогично катализирует реакцию триэтилбензиламмонийхлорид.



Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, спектры ПМР (в δ шкале) — на приборе «Varian T-60» в CDCl_3 и CD_3OD (внутренний стандарт, ТМС). Масс-спектры сняты на приборе MX-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, обработаном ГМДС. Колонка $120 \times 0,3$ см, температура — 140—190°. Газ-носитель — азот, расход 0,9—1,2 л/ч.

2,2-Диметил-5,5-дипропаргилтетрагидропиран-4-он (III). К смеси 25,6 г (0,2 моля) соединения I, 60 мл 50% водного раствора едкого натра и 0,7 г (0,03 моля) ТЭБАХ при перемешивании и охлаждении водой при 20—22° прикапывают 29,6 г (0,4 моля) пропаргилхлорида. Перемешивание продолжают еще 4 ч. Продукт экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 16,8 г (41%) соединения III. Т. кип. 98—101°/2 мм, n_D^{20} 1,4850. Найдено %: С 76,30; Н 8,12. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено %: С 76,44; Н 7,89. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 (CO), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Спектр ПМР (в CDCl_3), δ , м. д.: 3,63 с (2H, 6- CH_2), 2,80—1,80 м [8H ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)₂, 3 CH_2], 1,08 с [6H, 2-(CH_3)₂].

2,2-Диметил-5-пропаргилтетрагидропиран-4-он (IV). а) Смесь 40,0 г (0,22 моля) пирролидинового енамина V, 16,8 г (0,22 моля) пропаргилхлорида и 50 мл сухого ацетонитрила нагревают 6 ч при 75—78°. Реакционную массу охлаждают, выливают на лед, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сернокислым магнием и после удаления растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получают 12 г (33%) соединения IV. Т. кип. 85—87°/3 мм, n_D^{20} 1,4730. Найдено %: С 72,10; Н 8,50. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Вычислено %: С 72,25; Н 8,48. ДНФГ, т. пл. 161° (из спирта). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (CO), 2250 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 4,20 д. д. (1H, $J_{\text{гем}}=11,5$ Гц, $J_{\text{бвба}}=7$ Гц, 6- H_c), 3,60 м (1H, $J_{\text{гем}}=11,5$ Гц, $J_{\text{бвба}}=9,5$ Гц), 3,0—1,8 м (6H, 3- CH_2 , 5- CH , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1,25 с и 1,20 с [6H, 2-(CH_3)₂].

б) К смеси 48,0 г (0,37 моля) соединения I, 20 мл 50% водного раствора едкого натра и 1 г ТЭБАХ при перемешивании и охлаждении при 18° прикапывают 23,5 г (0,2 моля) пропаргилбромид. Перемешивают еще 2 ч и на следующий день обрабатывают как при получении соединения III. Получают 6,3 г (10%) соединения IV. Полученное вещество по всем данным идентично веществу, полученному по методу а).

2,2-Диметил-5-(2',2'-диметилтетрагидропиранилиден-4')тетрагидропиран-4-он (VIII). Аналогично получению III из 128 г (1 моль) соединения I, 1,2 г ТЭБАХ и 80 мл 50% водного раствора едкого натра получают 50 г (42%) соединения VIII. Т. кип. 126—130°/2 мм. Вязкая жидкость. Найдено %: С 70,55; Н 9,40. $C_{14}H_{22}O_3$. Вычислено %: С 70,55; Н 9,30. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (CO), 1670 (C=C). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 4,20—3,60 м (4Н, 6- CH_2 6'- CH_2), 3,00—1,60 м (6Н, 3- CH_2 , 3'- CH_2 , 5'- CH_2), 1,40 с [12Н, 2-(CH_3)₂, 2'-(CH_3)₂].

2,2-Диметил-5-ацетонилтетрагидропиран-4-он (IX). Смесь 11 г (0,066 моля) соединения IV, 30 мл метанола, 10 мл воды, 0,4 г конц. серной кислоты и 1,5 г сернокислой ртути перемешивают при 65° 10 ч. Отгоняют метанол, остаток нейтрализуют 15% раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат и после упаривания эфира остальную массу перегоняют. Получают 6,2 г (51%) соединения IX (с запахом мяты). Т. кип. 100—102°/2 мм, n_D^{20} 1,4640. Найдено %: С 65,35; Н 9,00. $C_{10}H_{16}O_3$. Вычислено %: С 65,19; Н 8,75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710, 1730 (CO). Спектр ПМР, δ , м. д.: 4,0 д д (1Н, $J_{gem} = 11,0$ Гц, $J_{6e5a} = 7$ Гц, 6Н_c), 3,53 т (1Н, $J_{gem} = J_{6a5a} = 11$ Гц, 6-Н_a), 3,36—2,25 м (5Н, $\underline{CH_2COCH_3}$, 5-СН, 3- CH_2), 2,20 с (3Н, $\underline{CH_2COCH_3}$), 1,2 с и 1,25 с [по 3Н, 2-(CH_3)₂].

2,2-Диметил-5,5-диацетонилтетрагидропиран-4-он (X). Аналогично из 16,3 г (0,08 моля) соединения IV, 50 мл метанола, 16 мл воды, 0,5 г конц. серной кислоты и 2,2 г сернокислой ртути получают 17,0 г (90%) соединения X. Т. кип. 128—132°/2 мм, n_D^{20} 1,4840. Найдено %: С 65,15; Н 8,20. $C_{13}H_{20}O_4$. Вычислено %: С 64,97; Н 8,38. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700—1730 (CO). Спектр ПМР (в CCl_4), δ , м. д.: 3,78 с (2Н, 6- CH_2), 2,80 с (4Н, 2($\underline{CH_2COCH_3}$)), 2,40 с (2Н, 3- CH_2), 2,20 с (6Н, 2($\underline{CH_2COCH_3}$)), 1,2с с [6Н, 2-(CH_3)₂]. Масс-спектр $M^+ = 240$.

3,3-Диметил-8-ацетонилциклопентен-5-л-тетрагидропиран-6-он (XI). Смесь 7,2 г (0,03 моля) трикетона X, 1 г *n*-толуолсульфокислоты и 40 мл толуола кипятят в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка, 4 ч (отделяется 1,2 мл воды). Промывают водой, экстрагируют эфиром, сушат и после отгонки растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получают 4,5 г (69%) соединения XI. Т. кип. 147—149°/2 мм. Вязкая жидкость. Найдено %: С 70,44; Н 8,26, $C_{13}H_{18}O_3$. Вычислено %: С 70,24; Н 8,16. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1720 (CO), 1580 (C=C). Спектр ПМР, δ , м. д.: 5,6 м (1Н, =СН), 3,6 с (2Н, ОСН₂), 2,60—1,85 м (9Н (7- CH_2 , $\underline{CH_2COCH_3}$, 4- CH_2)), 1,20 с [6Н, 3-(CH_3)₂]. Масс-спектр, $M^+ = 222$.

2,2-Диметил-5-бензилидентетрагидропиран-4-он (XII). Смесь 15,3 г (0,078 моля) соединения VI, 8,3 г (0,078 моля) свежеперегнанного бензальдегида и 0,1 г *n*-толуолсульфокислоты в 100 мл ксидола кипятят 15 ч, при этом в водоотделителе выделяется около 1 мл воды. Реак-

ционную смесь охлаждают и при перемешивании и охлаждении льдом прикапывают 30 мл 18% соляной кислоты. Перемешивание продолжают 1 ч, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат хлористым кальцием и после отгонки растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получают 8,4 г (50%) соединения XII. Т. кип. 138—140°/3 мм, n_D^{20} 1,5585. Найдено %: С 77,60; Н 7,33. $C_{14}H_{16}O_2$. Вычислено %: С 77,74; Н 7,45. ИК и ПМР спектры идентичны с полученными ранее I.

2,2-Диметил-5-бензилидентетрагидропиран-4-он (XIII). Аналогично получают соединение XIII с выходом 51%. Т. кип. 164—167°/3 мм, вязкая масса, после перегонки кристаллизуется. Т. пл. 60°. Найдено %: С 72,44; Н 6,96; S 14,0. $C_{14}H_{16}SO$. Вычислено %: С 72,37; Н 6,89; S 13,80. ДНФГ т. пл. 233° (из спирта). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C аром.), 1630 (C=C), 1695 (CO сопряж.). ПМР спектр, δ , м. д.: 7,50 т (1H, =CH), 7,37 с (5H, C_6H_5), 3,90 д (2H, 6- CH_2), 2,77 с (2H, 3- CH_2), 1,37 с [6H, 2-(CH_3)₂], R_f 0,54 (силуфол, гексан—этанол, 2:1). Масс-спектр, $M^+ = 232$.

6,6-Диметил-6,7-дигидро-3-фенил-2H-пиразоло[4,3-с]-4H-пиран (XIV). Осторожно смешивают 14,2 г (0,065 моля) соединения XII и 3,7 г (0,071 моля) 85% гидразингидрата. После бурной реакции (около 10 мин) отгоняют легколетучие продукты, остаток перегоняют в вакууме. Получают 13,2 г (87%) соединения XIV. Т. кип. 154°/1 мм. Вязкая масса. Найдено %: С 72,90; Н 8,00; N 12,10. $C_{14}H_{18}N_2O$. Вычислено %: С 73,01; Н 7,87; N 12,16. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600, 1590 (C=C аром.), 1680 (C=N), 3320 (NH). Гидрохлорид, т. пл. 136° (разл.).

6,6-Диметил-6,7-дигидро-3-фенил-2H-пиразоло[4,3-с]-4H-тиопиран (XV). Аналогично из 15,1 г (0,065 моля) соединения XIII, нескольких капель спирта и 3,7 г (0,071 моля) 85% гидразингидрата получают 8,5 г (53%) XV. Т. кип. 198—201°/3 мм. Т. пл. 100°. Найдено %: С 68,15; Н 7,45; N 11,50; S 13,20. $C_{14}H_{18}N_2S$. Вычислено %: С 68,25; Н 7,36; N 11,37; S 13,02. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590, 1610 (C=C аром.), 1635 (C=N), 3335 (NH), ПМР спектр, δ , м. д.: 7,27 с (5H, C_6H_5), 5,85 с (1H, NH), 4,23 д (1H, J = 11 Гц), 3,85 д. д (1H, $J_{gem} = 11$ Гц, $J_{6e7a} = 7$ Гц, 6-He), 3,5 т (1H, $J_{gem} = J_{6e7a} = 11$ Гц, 6Ha), 2,40—2,90 м (1H, 5Ha), 1,2 и 1,3 с [по 3H, 2-(CH_3)₂]. Масс-спектр, $M^+ = 246$.

Օ- և Տ-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԱԳԵՑԱՍ ԶԵՏԵՐՈՑԻՎԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ե. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Է. Ա. ԱՔԿԱՐՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Լ. Ս. Հ. ՎԱՐԿԱՆՅԱՆ

Սինթեզված են տետրահիդրոպիրանի ֆունկցիոնալտեղակալված որոշ ածանցյալներ, մասնավորապես, 5-պրոպարգիլ, 5,5-դիպրոպարգիլտետրահիդրոպիրան-4-օններ, և նրանց հիդրատացիայի արգասիքներ 5-մոնո- և 5,5-դիպրոպարգիլածանցյալները: Վերջինից ելնելով սինթեզված է բիցիկլային դիկետոն: Սինթեզված են նաև 2,2-դիմեթիլ-5-բենզիլիդեն-4-տետրահիդրոպիրանոնը, իսկ նրա թթվածնային հետերոանալոգ կետոնները փոխազդելով հիդրազինհիդրատի հետ ստացված են համապատասխան հետերոցիկլային արիլտեղակալված պիրազոլիններ: Ուսումնասիրված են նշված պիրազոլինների կենսաբանական հատկությունները:

SYNTHESIS OF SOME DERIVATIVES OF O- AND S-CONTAINED SIX-MEMBERED SATURATED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

N. S. HARUTYUNIAN, E. A. ABGARIAN, L. H. HAKOPIAN
and S. H. VARTANIAN

Some derivatives of tetrahydropyran and tetrahydrothiopyran series, for example, 5-propargyl and 5,5-dipropargyltetrahydropyran-4-ones and the corresponding products of their hydration-5-mono- and 5,5-diacetyl derivatives have been synthesized. Starting from the latter the bicyclic diketones have been obtained. Arylsubstituted pyrazolines—the derivatives of O- and S-contained six-membered saturated heterocyclic compounds have been synthesized as well.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюян Н. С., Акопян Л. А., Тосунян А. О., Григорян Г. Х., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 3, стр. 191.
2. Вартамян С. А., Абгарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 7, стр. 609.
3. Heuns K., Walter W., Scharmann H. — Chem. Ber., 1960, Bd. 93, s. 2057.
4. Вартамян С. А., Абгарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 5, стр. 316.
5. Freemann J. P. — J. Org. Chem., 1964, vol. 29, p. 1379.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 574—581 (1987 г.)

УДК 547.812.7

СИНТЕЗ ЭФИРОВ α -ОКСИКИСЛОТ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВОВОГО РЯДА И ИХ НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Н. С. АРУТЮНЯН, Л. А. АКОПЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 26 V 1987

Исходя из глицидоэфиров тетрагидропиранового ряда синтезированы их структурные изомеры—оксисукусные эфиры, а из последних—аминоэфиры. Получены 2,2-диметил-4-тетрагидропиранил оксисукусная кислота, ее гидразид, амид и продукт восстановления последнего— α -(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)- β -аминоэтанол.

Биологические исследования показали, что соли полученных аминоэфиров проявляют заметную коронарорасширяющую активность.

Табл. 2, библиографические ссылки 9.

Основой для данного исследования явился тот факт, что синтезированные ранее в нашей лаборатории некоторые аминоэфиры β -окси-пропионовых кислот тетрагидропиранового ряда проявляют определенную коронарорасширяющую активность [1].

Синтез эфиров α -оксикислот XI—XIII нами осуществлен следующим образом. Взаимодействием глицидиловых эфиров I—III [2] с 48% бромистоводородной кислотой [3] получены эфиры 4-бром-4-тетрагидропиранилоксисукусных кислот V—VII, которые под действием триэтиламина подвергаются дегидробромированию, превращаясь в смесь