

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, библиограф. ссылок 9.

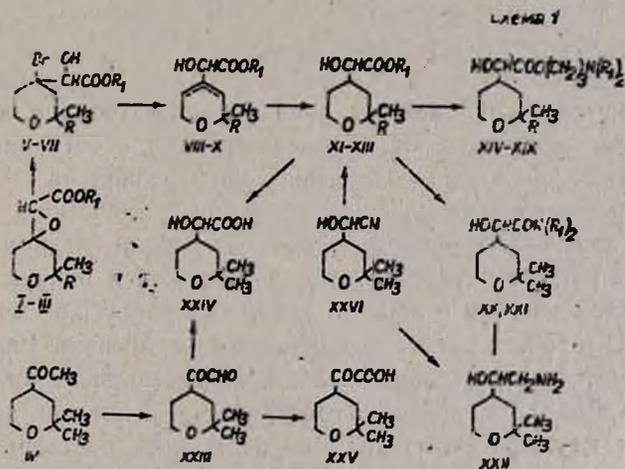
Основой для данного исследования явился тот факт, что синтезированные ранее в нашей лаборатории некоторые аминоэфиры β -окси-пропионовых кислот тетрагидропиранового ряда проявляют определенную коронарорасширяющую активность [1].

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

двух эндоциклических изомеров—эфиров 2,2-диалкил- $\Delta^{4,5}$ -5,6-дигидропиранил-4- и 2,2-диалкил- $\Delta^{4,5}$ -5,6-дигидропиранил-4-оксиуксусных кислот VIII—X. Если реакция соединений I—III с бромистоводородной кислотой проводится в присутствии растворителя (CHCl_3) [4], то в основном сразу получают продукты дегидробромирования VIII—X и лишь незначительные количества β -бром- α -оксиэфиров V—VII. Гидрирование оксиэфиров VIII—X приводит к эфирам 2,2-диалкил-4-тетрагидропиранилоксиуксусных кислот XI—XIII. Оксиэфир XI получен также встречным синтезом—алкоголизом оксинитрила XXVI, полученного, в свою очередь, взаимодействием 2,2-диметил-4-формилтетрагидропирана и цианистого калия в кислой среде.

Осуществлены некоторые превращения полученных оксиэфиров XI—XIII. Так, синтезированы аминоэфиры XIV—XIX, взаимодействием XII с гидразингидратом получен гидразид XX, с водным аммиаком—амид XXI. Последний восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) превращен в соответствующий аминспирт XXII, полученный встречным синтезом—восстановлением циангидрина XXVI.

Гидролиз оксиэфира XI привел к оксикислоте XXIV, которая синтезирована также встречным путем из кетона IV [5]. Частичным окислением с помощью двуокиси селена [6] соединение IV превращено в глиоксаль XXIII, который подвергается внутримолекулярной реакции Канницаро [7] с образованием α -оксикислоты XXIV. Окисление полученного глиоксаля XXIII перманганатом калия приводит к соответствующей кетокислоте XXV (схема 1).



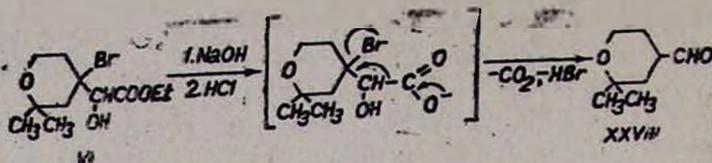
I, V, VIII, XI. $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$; II, VI, IX, XII. $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}_1=\text{Et}$;

III, VII, X, XIII. $\text{R}=\text{R}_1=\text{Et}$; XIV. $\text{R}=\text{R}_1=\text{CH}_3$; XV. $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}_1=\text{Et}$;

XVI. $\text{R}=\text{CH}_3$, $(\text{R}_1)_2 = \text{C}_6\text{H}_{10}$; XVII. $\text{R}=\text{R}_1=\text{Et}$; XVIII. $\text{R}=\text{Et}$, $(\text{R}_1)_2 = \text{C}_6\text{H}_{10}$;

XIX. $\text{R}=\text{Et}$, $(\text{R}_1)_2 = \text{C}_6\text{H}_9\text{O}$; XX. $(\text{R}_1)_2 = -\text{H}_2\text{N}$; XXI. $\text{R}_1=\text{H}$.

Строение соединения VI установлено также декарбоксилированием [8] в альдегид XXVII, идентичный ранее полученному [9] (схема 2):



Изучено биологическое действие солей XIV—XIX. Исследования показали, что они при внутривенном введении в дозах 0,1 и 1 мг/кг увеличивают коронарный кровоток в среднем на 40—75%.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, масс-спектры—на МХ-1320, ПМР спектры—на «Varian T-60». 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 120—150°. Газ-носитель—азот, 0,9—1,2 л/ч.

Эфиры 2,2-диалкил- $\Delta^{3,4}$ -5,6-дигидропиранил-4- и 2,2-диалкил- $\Delta^{5,6}$ -3,6-дигидропиранил-4-оксиуксусных кислот VIII—X. а) К 190 мл (1,1 моля) 48% бромистоводородной кислоты по каплям добавляют 0,8 моля глицидозэфиров I—III при 15—20°, затем перемешивают еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу нейтрализуют при охлаждении ледяной водой, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сульфатом магния. После отгонки эфира остается вязкая масса, которая при перегонке в вакууме частично подвергается дегидробромированию с образованием смеси продуктов V—VII и VIII—X (2:1). Поэтому после отгонки эфира к оставшейся вязкой массе без предварительной перегонки* прибавляют равное количество (по весу) сухого триэтиламина, перемешивают до гомогенизации и оставляют на ночь. На следующий день к образовавшейся кашеобразной массе прибавляют 200 мл эфира, встряхивают, фильтруют кристаллическую массу (29 г $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HBr}$), промывают эфиром, эфирные вытяжки соединяют, сушат и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

б) К охлажденному в бане со льдом раствору 0,8 моля глицидозэфиров I—III в 150 мл сухого хлороформа прикапывают 190 мл (1,1 моля) 48% бромистоводородной кислоты. Перемешивают при комнатной температуре еще 3,5 ч, нейтрализуют раствором поташа, экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния и после отгонки растворителей оставшуюся массу перегоняют. Получают 63—70% эфиров оксиуксусных кислот VIII—X (табл. 1).

* При необходимости можно перегонкой идентифицировать эфиры (2,2-диалкил-4-бром-4-тетрагидропиранил) оксиуксусных кислот V—VII. Так, по описанному методу с перегонкой получен этиловый эфир 2,2-диметил-4-бром-4-тетрагидропиранил-оксиуксусной кислоты (VI) с 47% выходом, т. кип. 116—118°/1 мм. Найдено %: С 44,60; Н 6,55; Br 26,92. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{Br}$. Вычислено %: С 44,76; Н 6,48; Br 27,07. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3430 (ОН), 1720 (СО).

Аналогично получены соединения VIII и X (табл. 1).

Эфиры 2,2-диалкил-4-тетрагидропиранилоксиуксусных кислот XI—XIII. а) 0,05 моля непредельных эфиров VIII—X растворяют в 35—40 мл абс. этанола и восстанавливают в автоклаве в присутствии никелевого катализатора Ренея при 80°, 100 атм в течение 15 ч. Катализатор отфильтровывают, спирт удаляют под уменьшенным давлением, остаток перегоняют в вакууме.

Таблица I

Соединения VIII—XIII

| Соединение | R | R ₁ | Выход, % | Т. кип., °С/мм | n _D ²⁰ | Найдено, % | | Брутто-формула | Вычислено, % | |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|----------------|------------------------------|------------|------|--|--------------|------|
| | | | | | | C | H | | C | H |
| VIII | CH ₃ | CH ₃ | 62,0 | 123—125/4 | 1,4670 | 60,12 | 7,88 | C ₁₀ H ₁₈ O ₄ | 59,98 | 8,05 |
| IX | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 78,8 | 99—100/1 | 1,4690 | 61,34 | 8,28 | C ₁₁ H ₁₈ O ₄ | 61,66 | 8,46 |
| X | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 62,5 | 120/2 | 1,4725 | 63,00 | 8,73 | C ₁₂ H ₂₀ O ₄ | 63,13 | 8,82 |
| XI | CH ₃ | CH ₃ | 80,2 | 109/3 | 1,4640 | 59,53 | 9,14 | C ₁₀ H ₁₈ O ₄ | 59,38 | 8,98 |
| XII | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 87,0 | 118/8 | 1,4650 | 60,90 | 9,20 | C ₁₁ H ₂₀ O ₄ | 61,08 | 9,32 |
| XIII | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 74,3 | 114/2 | 1,4680 | 62,68 | 9,70 | C ₁₂ H ₂₂ O ₄ | 62,58 | 9,62 |

Масс-спектр IX, M⁺ 214, XII — M⁺ 216.

б) Метилловый эфир 2,2-диметил-4-тетрагидропиранилоксиуксусной кислоты (XI). К раствору 84,5 г (0,5 моля) оксинитрила XXVI в 50 мл метанола при 0—5° прикапывают 150 мл метанола, насыщенного хлористым водородом, после чего реакцию смесь кипятят 3 ч. Нейтрализуют, после удаления метанола к оставшейся массе добавляют 25—30 мл воды, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сернокислым магнием. После удаления эфира остаток перегоняют.

Выходы и некоторые характерные данные полученных оксиуксусных эфиров XI—XIII приведены в табл. 1.

XI. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725 (CO), 3400 (OH). ПМР спектр (в CCl₄), δ , м. д.: 4,3 с (1H, OH), 4,2—3,4 м (4H, 6-CH₂, CHOH), 3,6 с (3H, COOCH₃), 2,4—1,20 м (5H, 3-CH₂, 4-CH, 5-CH₂), 1,0 с [6H, 2-(CH₃)₂].

XII. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725 (CO), 3400 (OH). ПМР спектр (в CCl₄), δ , м. д.: 4,2 м (2H, J = 7 Гц, COOCH₃), 4,0—3,6 м (4H, 6-CH₂, CHOH), 2,4—1,4 м (5H, 4-CH, 3-CH₂, 5-CH₂), 1,2 т (3H, J = 7 Гц, COOCH₂CH₃), 1,0 с [6H, 2-(CH₃)₂].

Аминоэфиры 2,2-диалкил-4-тетрагидропиранилоксиуксусных кислот XIV—XIX. Смесь 0,04 моля натриевой соли оксикислоты XI—XIII, 0,045 моля γ -аминохлорида в 60 мл ДМФА кипятят 8 ч, отгоняют растворитель, остаток подщелачивают, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сульфатом магния и после отгонки эфира перегоняют в вакууме. Выходы и константы полученных аминоэфиров XIV—XIX приведены в табл. 2.

Гидразид 2,2-диметил-4-тетрагидропиранилоксиуксусной кислоты (XX). Смесь 5,4 г (0,025 моля) кислоты XII и 1,8 г (0,03 моля) 85%

гидразингидрата нагревают с обратным холодильником при 100—110° 1 ч. После отгонки легколетучих веществ остаток в колбе по охлаждению до комнатной температуры застывает. Выход 4,2 г (83%) соединения XX с т. пл. 84° (из этанола). Найдено %: С 53,30; Н 9,14; N 14,00. $C_6H_{18}N_2O_3$. Вычислено %: С 53,44; Н 8,97; N 13,85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (ОН), 3200—3400 (NH_2 , NH), 1670 (СО). ПМР спектр (в CD_3OD), δ , м. д.: 4,20—3,40 м (4Н, 4-СН, СНОН, 6-СН₂), 2,20—1,40 м (4Н, 3-, 5-СН₂); 1,20 с [6Н, 2-(СН₃)₂]. Масс-спектр: M^+ —202.

Соединения XIV-XIX

Таблица 2

| Соединение | R | R ₁ R ₂ | Выход, % | Т. кип., °C/мм | n_D^{20} | Найдено, % | | | Брутто-формула | Вычислено, % | | | Т. пл., °C |
|------------|-------------------------------|---|----------|----------------|------------|------------|-------|------|---|--------------|-------|------|------------|
| | | | | | | С | Н | N | | С | Н | N | |
| XV | СН ₃ | СН ₃ | 54,5 | 139/1 | 1,4720 | 61,10 | 9,75 | 4,90 | C ₁₄ H ₂₇ NO ₄ | 61,14 | 9,95 | 5,12 | гегр. |
| XVI | СН ₃ | C ₂ H ₅ | 58,0 | 185—188/5 | 1,4735 | 63,95 | 10,60 | 4,85 | C ₁₄ H ₂₇ NO ₄ | 63,75 | 10,36 | 4,64 | 71 |
| XVII | СН ₃ | () | 69,5 | 176—178/1 | - | 65,00 | 9,90 | 4,36 | C ₁₇ H ₃₁ NO ₄ | 55,14 | 9,96 | 4,46 | 85 |
| XVIII | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 73,2 | 160—163/1 | 1,4800 | 64,90 | 10,35 | 4,25 | C ₁₇ H ₃₃ NO ₄ | 64,72 | 10,54 | 4,44 | гегр. |
| XIX | C ₂ H ₅ | () | 60,3 | 183—186/2 | - | 62,10 | 9,30 | 4,10 | C ₁₇ H ₃₁ NO ₅ | 61,98 | 9,48 | 4,25 | 69 |
| XX | C ₂ H ₅ | () | 55,6 | 198—201/3 | - | 66,20 | 9,95 | 4,14 | C ₁₈ H ₃₃ NO ₄ | 66,02 | 10,15 | 4,27 | 107 |

Масс-спектр соед. XVI M^+ 313, XIX M^+ 327

Амид 2,2-диметил-4-тетрагидропиранилоксиуксусной кислоты (XXI). В стеклянную ампулу помещают 10,8 г (0,05 моля) кислоты XII и 4 мл (0,07 моля) 30% водного раствора аммиака. Ампулу запаивают и оставляют до образования гомогенной массы (10 ч). После удаления легколетучих веществ остаток перегоняют в вакууме. Получают 7,7 г (78%) соединения XXI, т. кип. 182°/2 мм, вязкая масса. Найдено %: С 58,37; Н 8,95; N 7,40. $C_9H_{17}NO_3$. Вычислено %: С 58,26; Н 9,15; N 7,48. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (СО), 3240, 3350 (NH_2), 3450 (ОН).

α -(2,2-Диметил-4-тетрагидропиранил)- β -аминоэтанол XXII. а) К раствору 7,6 г (0,2 моля) АГЛ в 150 мл сухого эфира, охлажденному в бане со льдом, по каплям прибавляют раствор 17 г (0,09 моля) соединения XXI в 90 мл сухого ТГФ. Реакционную массу при перемешивании нагревают 25 ч при 40°. После охлаждения смесью льда и соли последовательно прибавляют 7,5 мл воды, 7,5 мл водного раствора 15% едкого натра и 23 мл воды, отфильтровывают и после отгонки растворителей остаток перегоняют. Получают 10,0 г (63%) соединения XXII, т. кип. 144°/5 мм, n_D^{20} 1,4850. Найдено %: С 62,58; Н 11,00; N 7,90. $C_9H_{19}NO_2$. Вычислено %: С 62,39; Н 11,05; N 8,08. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450 (ОН), 3290, 3340 (NH_2). ПМР спектр (в CCl_4), δ , м. д.: 4,00—3,40 м (4Н, 4-СН, СНОН, 6-СН₂), 3,20 с (3Н, ОН, NH_2), 2,60 м (2Н, СН₂НН₂), 2,20—1,40 м (4Н, 3-, 5-СН₂), 1,20 с [6Н, 2-(СН₃)₂].

б) К суспензии 4 г (0,1 моля) АГЛ в 60 мл сухого эфира при охлаждении по каплям прибавляют раствор 10,1 г (0,06 моля) XXVI в смеси 100 мл сухого эфира и 50 мл сухого ТГФ с такой скоростью, чтобы поддерживалась температура реакционной массы 0°. При той же температуре перемешивание продолжают еще 1 час. После обычной обработки удаляют растворители и остальную массу перегоняют в вакууме. Получают 7,5 г (73%) соединения XXII, т. кип. 130°/4 мм, n_D^{20}

1,4840. ИК и ПМР спектры полученных обоими методами (а и б) соединений идентичны.

2,2-Диметил-4-тетрагидропиранилглиоксаль XXIII. Смесь 23,3 г (0,21 моля) двуокиси селена, 130 мл диоксиана и 4,2 мл воды при 50—55° перемешивают до гомогенизации (около 0,5 ч), сразу добавляют 33,5 г (0,21 моля) кетона IV и полученную смесь кипятят при непрерывном перемешивании 4 ч. Горячий раствор отделяют декантацией от выпавшего селена и после удаления растворителя и воды остальную массу перегоняют в вакууме. Получают 28,5 г (77%) соединения XXIII с неприятным запахом. n_D^{20} 1,4720. Найдено %: С 63,40; Н 8,40. $C_9H_{14}O_3$. Вычислено %: С 63,50; Н 8,29. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (СО), 2720 (СНО). ПМР спектр (в CCl_4), δ , м. д.: 9,00 с (1Н, СНО), 3,80—3,60 м (2Н, 6- CH_2), 3,40 с (1Н, $J=6$ Гц, 4-СН), 1,80—1,20 м (4Н, 3-, 5- CH_2), 1,10 с [6Н, 2-(CH_3)₂].

2,2-Диметил-4-тетрагидропиранилоксиуксусная кислота (XXIV). а) К раствору 16,5 г (0,076 моля) XII при перемешивании прикапывают 3,0 г (0,076 моля) едкого натра в 10 мл воды, затем смесь перемешивают в течение часа при 60—65°. Гомогенную массу после охлаждения нейтрализуют соляной кислотой, экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния, отгоняют растворитель и остальную массу перегоняют. Получают 7,3 г (51%) кислоты XXIV, т. кип. 169—171°/2 мм, вязкая масса. Найдено %: С 58,17; Н 8,30. $C_9H_{16}O_4$. Вычислено %: С 57,42; Н 8,56. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300—3600 (ОН), 1700 (СО). ПМР спектр (в CCl_4) δ , м. д.: 8,0 с (1Н, СООН), 4,00—3,40 м (3Н, СНОН, 6- CH_2), 2,40—1,40 м (5Н, 4-СН, 3-, 5- CH_2), 1,20 с [6Н, 2-(CH_3)₂].

б) Смесь 17,0 г (0,1 моля) соединения XXIII и 17,2 г (0,1 моля) оксида бария, растворенного в 245 мл воды, перемешивают 4 ч при комнатной температуре и 24 ч при 30°. Реакционную смесь подкисляют конц. соляной кислотой, экстрагируют эфиром и высушивают хлористым кальцием. После удаления эфира остается густая масса, которую растворяют в 295 мл насыщенного раствора гидроксида бария. Через 1 ч выпавшую соль фильтруют и ее вновь подкисляют конц. соляной кислотой. После экстрагирования эфиром и высушивания удаляют эфир и остаток перегоняют. Получают 9,0 г (48%) кислоты XXIV, т. кип. 165—168°/2 мм, вязкая масса. Найдено %: С 57,30; Н 8,60. $C_9H_{16}O_4$. Вычислено %: С 57,42; Н 8,56. ИК и ПМР спектры соединения XXIV идентичны с данными вещества, полученного путем а).

2,2-Диметил-4-тетрагидропиранилглиоксиловая кислота (XXV). Смесь 10,2 г (0,06 моля) соединения XXIII смешивают с раствором 10,2 г (0,064 моля) перманганата калия в 500 мл воды, перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч. На следующий день отфильтровывают двуокись марганца, осадок промывают теплой водой, отгоняют большую часть воды оставшуюся массу подкисляют конц. соляной кислотой, экстрагируют хлористым метиленом, промывают водой, сушат сульфатом магния, после отгонки растворителя остаток в колбе по охлаждению кристаллизуется. Выход кислоты XXV 7,8 г (71%), т. пл. 108°. Найдено %: С 58,30; Н 7,80. $C_9H_{14}O_4$. Вычислено %: С 58,05; Н 7,57. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2700 (СНО), 1720 (СО). ПМР спектр (в $CDCl_3$), δ , м. д.:

10,7 с (1Н, СООН) 3,80—3,60 м (2Н, 6-СН₂), 2,60 м (1Н, 4-СН), 2,00, 1,40 м (4Н, 3-, 5-СН₂), 1,1 с [6Н, 2-(СН₃)₂].

Циангидрин 2,2-диметил-4-формилтетрагидропирана (XXVI).
смеси 40 г (0,28 моля) соединения XXVII и 26 г (0,6 моля) цианистокалия в 150 мл воды при охлаждении водой и перемешивании в течение 5—7 мин прикапывают 100 мл 33% раствора серной кислоты. Перемешивание продолжают 2,5 ч при комнатной температуре. На следующий день экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки сушат. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 40,0 г (88% циангидрина XXVI, т. кип. 134°/2 мм, n_D^{20} 1,4750. Найдено %: С 64,00; Н 8,75; N 8,10. С₉H₁₅NO₂. Вычислено %: С 63,88; Н 8,93; N 8,27. ИР-спектр, ν , см⁻¹: 3320 (ОН), 2260 (СN). ПМР спектр, δ , м. д.: 4,8 с (1Н, СНОН), 4,15 д (2Н, 6-СН₂), 3,70 д (1Н, ОН), 1,80—1,60 м (5Н, 3,5-СН₂, 4-СН), 1,20 с [6Н, 2-(СН₃)₂].

ՏՅՏՐԱՀԻՐՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՕՔՍԻԹՔՈՒՆԵՐԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՈՐՈՇ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱՎՈՐՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Ելնելով տետրահիդրոպիրանային շարքի գլիցիդոէսթերներից սինթեզված են նշված հետերոցիկլիկ շարքի օքսիթթվի էսթերները և ամինոէսթերները: Ստացված են 2,2-դիմեթիլ-4-տետրահիդրոպիրանիլօքսիթթու, նրա հիդրազիդը, ամիդը և վերջինիս վերականգնման արդյունք՝ α -2,2-դիմեթիլ-4-տետրահիդրոպիրանիլ- β -ամինոէթանոլը:

Կենսաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ստացված ամինոէսթերների աղերը ցուցաբերում են սրտի պսակաձև անոթները լայնացնող ակտիվություն:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF
 α -HYDROXYACIDS OF THE TETRAHYDROPIRAN SERIES

N. S. HARUTYUNIAN, L. H. HAKOPIAN and S. H. VARTANIAN

Starting from the glycido-esters of tetrahydropyran series, the synthesis of some esters and amino-esters of the corresponding α -hydroxyacetic acids has been realized. 2,2-Dimethyl-4-tetrahydropyranylhydroxyacetic acid, its hydrazide and amide as well as the product of the reduction of the latter- α -(2,2-dimethyl-4-tetrahydropyranyl)- β -aminoethanol have been obtained.

The biological investigations have pointed out that the salts of the above mentioned amino-esters show the noticeable vasodilating properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 10, с. 806.

2. Вартамян С. А., Куроян Р. А., Минясян С. А. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 2, с. 173.
3. Winstein S. — J. Am. Chem. Soc., 1942, vol. 64, № 12, p. 2792.
4. Lucas H. J., Slatter M. J., Jones R. C. — J. Am. Chem. Soc., 1941, vol. 63, № 1, p. 22.
5. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Сихчян Г. М., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 10, с. 658.
6. Гилей Х. Грей А. Синтезы органических препаратов. М., ИЛ, 1969, т. 2, с. 507.
7. Heys K., Walter W., Scharmann H. — Chem. Ber., 1960, vol. 93, № 9, p. 2057.
8. Corey E. J. — J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, № 23, p. 5897.
9. Авт. свид. СССР 550389 (1977). Куроян Р. А., Минясян С. А., Давгян Ф. В., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — Бюлл. изобр. 1977, № 10.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 581—587 (1987 г.)

УДК 547.7/8 : 615.213/214

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНОПИРИМИДИНОВ

IX. СИНТЕЗ 2-, 3-, 6-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО[4',3':4,5]ТИЕНО[2,3-d]- ПИРИМИДИН-4-ОНОВ И ИХ ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ

А. П. МКРТЧЯН, С. Г. ҚАЗАРЯН, А. С. НОРАВЯН С. А. ВАРТАНЯН,
И. А. ДЖАГАЦПАНЯН и Н. Е. АКОПЯН

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

Поступило 26 V 1987

Взаимодействием 2-алкилтетрагидропиран-4-онов с этиловым эфиром циануксусной кислоты получены соответствующие нитрилы. Их реакцией с серой синтезированы 2-амино-3-замещенные тиофены. Последние ацилированы и циклизированы аминами в соответствующие тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны. Изучена противосудорожная и транквилизирующая активность тиенопиримидин-4-онов.

Табл. 2, библ. ссылок 7.

В предыдущих работах нами было показано, что 4-алкил (арил) амино-, 2-алкил-, а также 2-алкил-3-аминозамещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны проявляют противосудорожную активность [1—3].

Установлено, что на противосудорожную активность влияют характер и положение заместителя в пиримидиновом кольце, а также природа конденсированного цикла [4, 5]. Исходя из вышесказанного, был предпринят синтез новых пиранотиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с варьированием заместителей во 2-, 3- и 6-положениях.

При конденсации кетонов I, II с этиловым эфиром циануксусной кислоты были получены нитрилы III, IV. Их взаимодействие с серой приводит к 2-амино-3-замещенным пиранотиофенам V, VI. Последние, а также полученные ранее VII—IX [6, 7], ацилированы хлорангидридами кислот в замещенные амиды X—XIV, XV—XVII [2, 6], XVIII—XXI, XXV.

Соединение XVII введено в реакцию с циклогексиламином, а XIX и XX с морфолином, в результате чего получены соответствующие α - или γ -аминоациламинотиофены XXII—XXIV. Взаимодействием соединений