

SYNTHESIS OF β -2,2-DIMETHYL-4-TETRAHYDROPYRANYL- γ -ARALKYLSUBSTITUTED AMINOPROPANOLS AND THEIR MASS-SPECTRAL INVESTIGATION

N. S. HAROUTYUNIAN, K. M. GHARIBIAN and R. T. GRIGORIAN

The synthesis of β -2,2-dimethyl- β -4-tetrahydropyranyl- γ -aralkylsubstituted aminopropanols has been carried out by the reduction of the corresponding azomethynes. The biological studies of the hydrochlorides of the compounds thus obtained show that they exhibit sufficient coronary dilating activity (30—40% and one hour duration).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hugnes J. L., Seyler J. K. — J. of Med. Chem., 1971, v. 14, p. 894.
2. Smakman R., De Boer Th. J. — Org. Mass. Spectrosc., 1968, v. 1, p. 403.
3. Blemann K. — Mass Spectrometry. McGraw—Hill, New York, 1962, p. 16.

Армянский химический журнал, т. 41. № 11, стр. 687—692 (1988 г.)

УДК 547.816/818.1 : 547.830 : 547.821

СИНТЕЗ 7,7-ДИМЕТИЛ-2-ХЛОР-3-ЦИАНО-7,8-ДИГИДРО-5Н-ПИРАНО (ТИОПИРАНО)/4,3-б/ПИРИДИНОВ И 6,7,7-ТРИМЕТИЛ-2-ХЛОР-3-ЦИАНО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО/1,6/НАФТИРИДИНА

С. Г. ПИЛОСЯН, В. В. ДАБАЕВА, Б. Дж. ЕНОКЯН,
Э. А. АБГАРЯН и А. С. НОРАВЯН

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

Поступило 29 VII 1988

Осуществлен синтез 2-хлор-3-цианопроизводных конденсированных пиридинов двумя методами: а) циклоконденсацией 2-замещенных 5-гидроксиэтилтетрагидропиран(тетрагидротнотириран, пиперидин)-4-онов с цианацетамидом с образованием соответствующих 2-оксо-3-цианопроизводных и последующим хлордеоксигенированием последних хлорокисью фосфора; б) реакцией морфолиновых енаминов гетероциклических 4-кетонс с этоксиэтилмалонитрилом с образованием соответствующих диенаминов и последующей их обработкой сухим хлористым водородом. Показано преимущество метода б, обеспечивающего высокие выходы на всех стадиях синтеза.

Табл. 1, библи. ссылки 6.

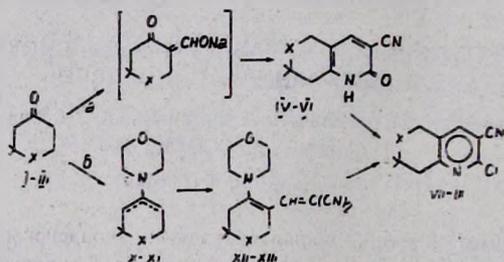
Известно, что конденсированные пиридины обладают высокой физиологической активностью [1—3]. Однако имеющаяся о них информация, в особенности о пирано(тиопирано)/4,3-б/пиридинах, крайне ограничена. В связи с этим синтез пиридинов, конденсированных с шестичленными O,S,N-содержащими гетероциклами, с целью изучения их биологической активности представляется весьма актуальной задачей.

В данной работе исследованы два варианта синтеза целевых 2-хлор-3-цианопроизводных конденсированных пиридинов (а и б). Мето-

дом а формированием 2,2-диметилтетрагидропиран (тиопиран)-4-онов I, II [4, 5] и 1,2,2-триметилпиперидин-4-она III [6] этилформиатом в присутствии метилата натрия были получены натриевые производные 5-гидроксиметилтетрагидропиран (тетрагидротиопиран, пиперидин)-4-онов. Последние без выделения из реакционной смеси подвергались гидролизу и дальнейшей циклоконденсации с цианацетамидом с образованием 2-оксо-3-цианопроизводных пирано (тиопирано)/4,3-в/пиридинов IV, V и 5,6,7,8-тетрагидро/1,6/нафтиридина VI с 40—50% выходами. Последующее их хлордеоксигенирование в соответствующие 2-хлорпроизводные VII—IX протекает количественно.

Методом б конденсацией 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она I [4] и 1, 2, 2-триметилпиперидин-4-она III [6] с морфолином в присутствии *п*-толуолсульфокислоты были синтезированы соответствующие морфолиновые енамины X, XI с высокими выходами. Последующая реакция енаминов с этоксиметиленмалоонитрилом протекает гладко с образованием соответствующих диенаминов XII, XIII, дальнейшая обработка которых сухим хлористым водородом в изопропиловом спирте приводит к образованию целевых 2-хлорпроизводных VII, IX с высокими выходами.

Таким образом, из сравнения результатов предложенных методов синтеза 2-хлор-3-цианопроизводных пиридинов, конденсированных с O-, S-, N-содержащими гетероциклами, можно сделать вывод о предпочтительности метода б, обеспечивающего высокие выходы на всех стадиях синтеза.



I, IV, VII, X, XII. X=O; II, V, VIII X=S; III, VI, IX, XI, XIII X=N—CH₃

Строение синтезированных соединений доказано ИК и ПМР спектральными методами, а также данными элементного анализа.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 с призмами NaCl, ПМР спектры—на приборе «Varian T-60» с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках марки «Silufol UV-254», проявление—парами йода.

7,7-Диметил-2-оксо-3-циано-1,2,7,8-тетрагидро-5H-пирано (тиопирано)/4,3-в/пиридины IV, V и 6,7,7-триметил-2-оксо-3-циано-1,2,5,6,7,8-гексагидро/1,6/нафтиридин VI. К смеси 0,01 моля соединений I—III [4—6] и 1,1 г (0,015 моля) этилового эфира муравьиной кислоты, охлажденной до 0—5°, прибавляют метанольный раствор метилата натрия, при-

готовленный из 0,23 г (0,01 г-ат) металлического натрия и 3 мл абс. метилового спирта. Выпавший осадок натриевого производного 2,2-диметил-5-гидроксиметилтетрагидропиран (тетрагидротиопиран, пиперидин)-4-она оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем охлаждают до 0—5°, прибавляют 5 мл холодной воды, далее при перемешивании прибавляют 0,2 мл диэтиламина и раствор 0,8 г (0,01 моля) цианацетамида в 3 мл воды. Реакционную смесь нагревают при 25° 6 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, метанолом и высушивают. Получают соединения IV—VI. Маточный раствор упаривают в вакууме и выделяют дополнительное количество кристаллов. Перекристаллизовывают из ДМСО (табл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1570, 1620 (C=C, сопр.); 1650 (C=O, амидн.); 2240 (C≡N); 3050, 3150, 3300 (NH). Спектр ПМР (в ДМСО- d_6), λ , м. д.: IV: 12,30 уш. с. (1H, NH); 7,90 с (1H, CH); 4,38 уш. с. (2H, 5-CH₂); 2,50 уш. с. (2H, 8-CH₂); 1,20 с (6H, 7-(CH₃)₂). V: 3,60 уш. с. (2H, 5-CH₂); 2,73 уш. с. (2H, 8-CH₂). VI: 3,40 уш. с. (2H, 5-CH₂); 2,60 уш. с. (2H, 8-CH₂); 2,22 с (3H, N—CH₃). Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектре соединения IV.

7,7-Диметил-2-хлор-3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано(тиопирано)4,3-б/пиридины VII, VIII и 6, 7, 7-триметил-2-хлор-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро1,6/нафтиридин IX. Метод а. Смесь 0,01 моля IV—VI и 35 мл хлорокиси фосфора нагревают при 80° 8 ч. Затем избыток хлорокиси фосфора отгоняют в вакууме, остаток подщелачивают водным раствором гидроокиси натрия при охлаждении водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Полученные соединения VII—IX перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (табл.). Метод б. Суспензию 0,01 моля соединений XII, XIII в 20 мл изопропилового спирта, охлажденную до 0-(5°), насыщают хлористым водородом, затем нагревают на водяной бане 2 ч. Растворитель отгоняют, остаток нейтрализуют 25% водным раствором аммиака. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают соединения VII, IX (табл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1560, 1590 (аром.); 2240 (C≡N). Спектр ПМР (в CDCl₃), δ , м. д.: VII: 7,53 с (1H, CH); 4,68 уш. с. (2H, 5-CH₂); 2,83 уш. с. (2H, 8-CH₂); 1,26 с [6H, 7-(CH₃)₂]. VIII: 3,80 уш. с. (2H, 5-CH₂); 3,03 уш. с. (2H, 8-CH₂). IX: 3,68 уш. с. (2H, 5-CH₂); 2,82 уш. с. (2H, 8-CH₂); 2,35 с (3H, N—CH₃). Химические сдвиги остальных протонов практически не отличаются от таковых в спектре соединения VII.

Морфолиновый енамин 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (X). В колбу с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником помещают 1,3 г (0,01 моля) I [4], 10 мл толуола, 1,1 г (0,012 моля) морфолина и 0,01 г *п*-толуолсульфокислоты. Смесь кипятят 4 ч до полного выделения воды. После удаления толуола остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,4 г (70,9%) соединения X, т. кип. 133°/12 мм, n_D^{20} 1,4990, d_4^{20} 1,031. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 (N—C=C). Найдено %: C 67,14; H 9,40; N 7,27. C₁₁H₁₉NO₂. Вычислено %: C 67,01; H 9,60; N 7,14.

Морфолиновый енамин 1,2,2-триметилпиперидин-4-она (XI). В колбу с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником помещают 1,4 г

Таблица
2-Замещенные 7,7-диметил-3-пиазо-7,8-дигидро-5Н-пирано(ти пирано); 4,3-б/пиридины и 2-замещенные 6,7,7-триметил-3-имино-5,6,7,8-тетрагидро-1,6/нафтиридины

Соедине- ние	X	Выход, %	Т. пл., °С	Найд. но, %					Брутто- формула	Вычислено, %					R _f
				C	H	Cl	N	S		C	H	Cl	N	S	
IV	O	44	290 - 291	64,24	6,17		13,63		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	61,70	5,92		13,72		0,58*
V	S	51	273 - 275	60,47	5,32		12,29	14,61	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	59,97	5,40		12,71	14,56	0,80*
VI	N-CH ₃	47	260 - 262	63,76	6,59		19,76		C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O	66,34	6,96		19,34		0,80*
VII	O	a 99 б 76	92 - 93	59,04	4,73	15,81	12,72		C ₁₁ H ₁₁ N ₂ OCl	59,32	4,98	15,92	12,58		0,59**
VIII	S	a 92	95 - 96	55,11	4,43	14,64	11,52	13,48	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ SCl	55,33	4,64	14,85	11,73	13,43	0,72**
IX	N-CH ₃	a 89 б 80	155 - 156	61,04	5,74	15,31	17,52		C ₁₂ H ₁₄ N ₃ Cl	61,15	5,99	15,04	17,83		0,58***

Сист. ма ТСХ: * пиридин-бутанол, 1:1, ** этилацетат-петroleumный эфир, 3:5, *** метанол-этилацетат, 7:1.

(0,0- моля) соединения III [6], 1,1 г (0,012 моля) морфолина. 10 мл толуола, 0,01 г *n*-толуолсульфокислоты и смесь кипятят в атмосфере азота до прекращения выделения воды в ловушке насадки. После отгонки толуола и перегонки остатка в вакууме получают 1,5 г (71, 3%) соединения IX, т. кип. 115—117°/3 мм. n_D^{20} 1,5150. d_4^{20} 0,9786. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (N=C=C). Спектр ПМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: $\Delta^{3,4}$ -изомер 4,13 с (1H, 3-CH). $\Delta^{4,5}$ -изомер 4,18 т (1H, 5-CH). Найдено %: С 68,63; Н 10,57; N 13,04. $C_{12}H_{22}N_2O$. Вычислено %: С 68,53; Н 10,54; N 13,32.

3-(2-Морфолино-4,4-диметил-3,4-дигидро-6Н-пиранил)-2-цианоакрилонитрил (XII). К раствору 2,0 г (0,01 моля) соединения X в 5 мл абс. тетрагидрофурана прибавляют 1,2 г (0,01 моля) этоксиметиленмалонитрила, растворенного в 10 мл абс. тетрагидрофурана, и оставляют в закрытой колбе на 5—6 ч при комнатной температуре. Затем отгоняют растворитель, остаток закристаллизовывают в абс. метаноле на холоду. Кристаллы отфильтровывают, промывают холодным метанолом и высушивают. Получают 1,9 г (69, 5%) соединения XII, т. пл. 148—149° (метанол, R_f 0,40 (этилацетат—петролейный эфир, 8:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1515, 1560 (C=C, сопр.); 2205, 2220 (C≡N). Спектр ПМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 7,07 с (1H, CH); 4,57 с (2H, 6-CH₂); 3,60 м (8H, 4CH₂); 2,33 с (2H, 3-CH₂); 1,25 с [6H, 4-(CH₃)₂]. Найдено %: С 65,49; Н 7,45; N 15,28. $C_{15}H_{19}N_3O_2$. Вычислено %: С 65,91; Н 7,0; N 15,37.

3-(2-Морфолино-4,4,5-триметил-3,4,5,6-тетрагидропиридил)-2-цианоакрилонитрил (XIII). К раствору 1,2 г (0,01 моля) этоксиметиленмалонитрила в 6 мл абс. тетрагидрофурана прибавляют по каплям при перемешивании раствор 2,1 г (0,01 моля) соединения XI в 4 мл абс. тетрагидрофурана при охлаждении сухим льдом до (—20°) в токе азота. Затем температуру смеси доводят до комнатной и продолжают перемешивание в течение 1,5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным абс. метанолом и высушивают. Получают 1,7 г (59,4%) соединения XIII, т. пл. 144—145° (абс. метанол), R_f 0,64 (хлороформ—метанол, 4:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1460 (C=C, сопр.); 2100, 2200 (C≡N). Спектр ПМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 7,09 с (1H, CH); 3,65 м (4H, 2-OCH₂); 3,52 м (6H, 3-N-CH₂); 2,40 уш. с. (5H, 3-CH₂, N-CH₃); 1,10 с [6H, 4-(CH₃)₂]. Найдено %: С 67,60; Н 7,70; N 19,89. $C_{16}H_{22}N_4O$. Вычислено %: С 67,11; Н 7,74; N 19,56.

7,7-ԻՐՄԵԹԻԼ-2-ՔԼՈՐ-3-ՑԻԱՆՈ-7,8-ԻԻԶԻՐԻՈՆ-5H-ՊԻՐԱՆՈ (ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ)
/4,3-Յ/ ՊԻՐԻԻԻՆՆԵՐԻ ԵՎ 6,7,7-ՏԻՐՄԵԹԻԼ-2-ՔԼՈՐ-3-ՑԻԱՆՈ-5,6,7,8-
ՏԵՏՐԱԶԻԻՐՈ /1,6/ ՆԱՎԹԻՐԻԻԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Գ. ՓԻՂՈՅՑԱՆ, Վ. Վ. ԴԱՐԱՆՎԱ. Բ. Զ. ՆՆՈՔՅԱՆ,
Է. Ա. ԱՐԳԱՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Իրականացված է կոնդենսված պիրիդինների նպատակային 2-քլոր-3-ցիանոածանցյալների սինթեզը երկու եղանակներով. ա) 5-հիդրօքսիմեթիլենտետրահիդրոպիրան (տետրահիդրոթիոպիրան, պիպերիդին)-4-օնների հետ ցիանացետամիդի ցիկլոկոնդենսացմամբ և առաջացած 2-օքսո-3-ցիանո-

ածանցյալների ընդդեմը Ֆոսֆորի օքսիդիդով, բ) հետերոցիկլիկ 4-կետոնների մորֆոլինային ենամիսների ռեակցիայով էթօքսիմեթիլենմալոնոնիտրիլի հետ և առաջացած համապատասխան դիենամիսների մըշակմամբ շոր ընդաշրածնով:

Ցույց է տրված երկրորդ մեթոդի առավելությունը, որն ապահովում է բարձր ելք սինթեզի բոլոր փուլերում:

SYNTHESIS OF 7,7-DIMETHYL-2-CHLORO-3-CYANO-7,8-DIHYDRO-5H-PYRANO(THIOPYRANO)4,3-b/PYRIDINES AND 6,7,7-TRIMETHYL-2-CHLORO-3-CYANO-5,6,7,8-TETRAHYDRO/1,6/NAPHTHYRIDINES

S. G. PILOSSIAN, V. V. DABAYEVA, B. J. YENOKIAN, E. A. ABGARIAN
and A. S. NORAVIAN

The synthesis of the desired 2-chloro-3-cyano-derivatives of condensed pyridines has been implemented by two methods; a) by cyclocondensation of 2-substituted-5-hydroxymethylenetetrahydropyran (tetrahydrothiopyran, piperidine)-4-ones with cyanoacetamide and subsequent chlorodehydroxylation of the resultant 2-oxo-3-cyano-derivatives with phosphorus oxychloride and b) by the reaction of the morpholinic enamines of heterocyclic 4-ketones with ethoxymethylenemalonitrile and subsequent treatment of the resultant dienamines with dry hydrogen chloride.

The advantage of method b, ensuring high yields at all stages of the synthesis, has been demonstrated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Negwer M.* — Organisch Chemische Arzneimittel und ihre Synonyme. Berlin, Academie-Verlag, 1978, s. 951.
2. Пат. 4334914 (1981), США/*Shroff J. R., Loev B.* — С. А., 1982, v. 96, P122776k.
3. Пат. 4329349 (1982), США/*Damon R. E., Nadelson J.* — С. А., 1982, v. 97, P92255g.
4. *Назаров И. Н., Торгов И. В., Терехова Л. Н.* — Изв. АН СССР, ОХН, 1943, № 1, с. 50.
5. *Вартанян С. А., Норавян А. С., Жамагорцяк В. Н.* — Изв. АН Арм.ССР, хим. науки, 1965, т. 18, № 1, с. 124.
6. *Назаров И. Н., Макин С. М.* — ЖОХ, 1957, т. 27, вып. 1, с. 94.